

Índice analítico



| | | |
|--|---|-----------|
| PARTE 1. Estructura de las moléculas orgánicas | | 1 |
| CAPÍTULO 1 | Introducción | 3 |
| | 1.1 Las primeras moléculas orgánicas | 3 |
| | 1.2 ¿Por qué el carbono? | 5 |
| | 1.3 La química del carbono y el planeta Tierra | 7 |
| CAPÍTULO 2 | La teoría estructural | 11 |
| | 2.1 Los primeros tiempos de la química orgánica | 11 |
| | 2.2 Análisis químico y fórmulas moleculares | 13 |
| | 2.3 La teoría estructural de Kekulé | 17 |
| | 2.4 El enlace covalente | 18 |
| | 2.5 Estructura del metano | 26 |
| | Problemas | 34 |
| CAPÍTULO 3 | Los alcanos | 34 |
| | 3.1 Estructura y nomenclatura | 37 |
| | 3.2 Petróleo | 45 |
| | 3.3 Compuestos acíclicos: Análisis conformacional | 46 |

| | | |
|-----|--------------------------------------|----|
| 3.4 | Ciclohexano: Análisis conformacional | 51 |
| 3.5 | Otros hidrocarburos alicíclicos | 57 |
| | Problemas | 63 |

CAPÍTULO 4

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| | Grupos funcionales con enlaces simples | 67 |
| 4.1 | Ácidos y Bases | 67 |
| 4.2 | Grupos funcionales | 71 |
| 4.3 | Profundizando en la hibridación | 71 |
| 4.4 | Las estructuras de las moléculas | 73 |
| 4.5 | Halogenuros de alquilo | 77 |
| 4.6 | Nomenclatura de los halogenuros de alquilo | 77 |
| 4.7 | Propiedades de los halogenuros de alquilo | 80 |
| 4.8 | Compuestos del oxígeno | 81 |
| 4.9 | Nomenclatura de los alcoholes | 82 |
| 4.10 | Propiedades de los alcoholes | 83 |
| 4.11 | Nomenclatura de los éteres | 85 |
| 4.12 | Propiedades de los éteres | 86 |
| 4.13 | Estructuras de los compuestos de azufre | 88 |
| 4.14 | Nomenclatura de los compuestos de azufre | 89 |
| 4.15 | Estructuras de los compuestos de nitrógeno y fósforo | 90 |
| 4.16 | Nomenclatura de las aminas y sales de amonio | 91 |
| 4.17 | Propiedades de las aminas | 94 |
| 4.18 | Fuerzas intermoleculares | 95 |
| 4.19 | Compuestos organosilícicos | 102 |
| 4.20 | Compuestos organobóricos | 104 |
| 4.21 | Compuestos organometálicos | 106 |
| | Problemas | 110 |

CAPÍTULO 5

| | | |
|-----|--|------------|
| | Espectroscopia de resonancia magnética nuclear | 115 |
| 5.1 | Identificación de compuestos orgánicos | 115 |
| 5.2 | Orientación de un núcleo en un campo magnético externo | 117 |
| 5.3 | Apantallamiento de los núcleos de hidrógeno | 120 |
| 5.4 | El desplazamiento químico | 121 |

| | | |
|-----|------------------------|-----|
| 5.5 | Acoplamiento spin-spin | 125 |
| | Problemas | 135 |

CAPÍTULO 6

| | | |
|------|--|------------|
| | Estereoquímica | 141 |
| 6.1 | Actividad óptica | 141 |
| 6.2 | Enantiómeros y mezclas racémicas | 144 |
| 6.3 | Proyecciones de Fischer | 147 |
| 6.4 | Estereoisómeros | 151 |
| 6.5 | Diastereómeros, quiralidad y simetría | 152 |
| 6.6 | Nomenclatura de estereoisómeros | 155 |
| 6.7 | Compuestos que contienen dos (o más) átomos asimétricos | 161 |
| 6.8 | La barrera frente a la interconversión de estereoisómeros | 163 |
| 6.9 | Predicción del número total de estereoisómeros | 165 |
| 6.10 | Formas racémicas, racemización y resolución | 167 |
| 6.11 | Estereoquímica de los heteroátomos | 171 |
| 6.12 | Estereoisomería y espectroscopia de resonancia magnética nuclear | 175 |
| | Problemas | 180 |

CAPÍTULO 7

| | | |
|------|---|------------|
| | Alquenos y alquinos | 187 |
| 7.1 | Hidrocarburos insaturados | 187 |
| 7.2 | Doble enlace carbobono-carbono | 188 |
| 7.3 | Propileno | 192 |
| 7.4 | Buteno. Isomería cis-trans | 192 |
| 7.5 | Requisitos estructurales para la isomería cis-trans en los alquenos | 194 |
| 7.6 | Alquenos superiores y cicloalquenos | 196 |
| 7.7 | Nomenclatura de los alquenos | 200 |
| 7.8 | Propiedades de los alquenos | 204 |
| 7.9 | Estabilidades relativas de los alquenos | 207 |
| 7.10 | Clasificación de los dienos | 211 |
| 7.11 | Alenos | 213 |
| 7.12 | Dienos conjugados. Aproximación por resonancia | 214 |

| | | |
|------|---|-----|
| 7.13 | Dienos conjugados. Aproximación orbital molecular | 220 |
| 7.14 | Determinación experimental de las energías de conjugación | 221 |
| 7.15 | Propiedades dadoras de electrones de los enlaces π | 223 |
| 7.16 | El triple enlace carbono-carbono. Alquinos | 224 |
| 7.17 | Alquinos superiores. Nomenclatura | 226 |
| 7.18 | Propiedades de los alquinos | 227 |
| 7.19 | Espectro de RMN de los alquinos y alquenos | 229 |
| 7.20 | Número de insaturaciones | 235 |
| | Problemas | 237 |

CAPÍTULO 8

Grupos funcionales con enlace múltiple entre el oxígeno y el carbono: grupo carbonilo 245

| | | |
|------|--|-----|
| 8.1 | Grupo carbonilo | 245 |
| 8.2 | Los compuestos carbonílicos como ácidos y bases | 248 |
| 8.3 | Tautomería ceto-enólica | 252 |
| 8.4 | Aldehídos y cetonas | 255 |
| 8.5 | Nomenclatura de los aldehídos y cetonas | 258 |
| 8.6 | Propiedades de los aldehídos y cetonas | 260 |
| 8.7 | Estructura de los ácidos carboxílicos | 261 |
| 8.8 | Nomenclatura de los ácidos carboxílicos | 262 |
| 8.9 | Propiedades de los ácidos carboxílicos | 265 |
| 8.10 | Esteres y lactonas | 266 |
| 8.11 | Grasas, ceras y prostaglandinas | 270 |
| 8.12 | Jabones y detergentes | 272 |
| 8.13 | Amidas y compuestos relacionados | 274 |
| 8.14 | Estructura de las amidas | 276 |
| 8.15 | Halogenuros de ácido | 279 |
| 8.16 | Anhídridos de ácido y cetonas | 281 |
| 8.17 | Espectros de RMN de los compuestos carbonílicos. Resumen | 282 |
| | Problemas | 283 |

CAPÍTULO 9

Espectroscopia infrarroja 287

| | | |
|-----|------------------------------|-----|
| 9.1 | El espectro electromagnético | 287 |
| 9.2 | Espectros infrarrojos | 289 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 9.3 | Interpretación de espectros | 300 |
| 9.4 | Ejemplos de utilización de la espectroscopia infrarroja | 302 |
| | Problemas | 304 |

CAPÍTULO 10

| | | |
|------|---|------------|
| | Otros grupos funcionales con heteroátomos | 311 |
| 10.1 | Iminas y nitrilos | 311 |
| 10.2 | El grupo nitro | 313 |
| 10.3 | Azo- y diazo-compuestos | 315 |
| 10.4 | Propiedades de los orbitales de la tercera capa principal. El enlace múltiple y los elementos del segundo período | 316 |
| 10.5 | Más sobre los ácidos Lewis | 318 |
| 10.6 | Compuestos de azufre | 319 |
| 10.7 | Análisis espectroscópico | 323 |
| 10.8 | Algunos grupos funcionales menos corrientes que contienen heteroátomos | 325 |
| | Problemas | 328 |

CAPÍTULO 11

| | | |
|------|---|------------|
| | Benceno y aromaticidad | 333 |
| 11.1 | Benceno | 333 |
| 11.2 | Derivados del benceno | 339 |
| 11.3 | Resonancia en los derivados del benceno | 344 |
| 11.4 | Resonancia magnética nuclear y espectros infrarrojos en los derivados del benceno | 349 |
| 11.5 | Compuestos heterocíclicos aromáticos | 353 |
| 11.6 | Sistemas de anillos condensados | 357 |
| | Problemas | 360 |

CAPÍTULO 12

| | | |
|------|---|------------|
| | Intermedios de las reacciones químicas | 367 |
| 12.1 | Tipos fundamentales de intermedios | 367 |
| 12.2 | Iones carbonio | 369 |
| 12.3 | Carbaniones | 375 |

| | | |
|------|----------------------|-----|
| 12.4 | Radicales de carbono | 381 |
| 12.5 | Carbenos | 385 |
| | Problemas | 387 |

CAPÍTULO 13

| | | |
|------|--|------------|
| | Aplicaciones de la termodinámica | 391 |
| 13.1 | Conceptos básicos | 391 |
| 13.2 | Mecanismos de reacción | 398 |
| 13.3 | Cinética química | 400 |
| 13.4 | Teoría del estado de transición | 402 |
| 13.5 | Catálisis | 406 |
| 13.6 | Reacciones competitivas. Velocidades relativas | 407 |
| 13.7 | Efectos isotópicos sobre las velocidades de reacción | 410 |
| | Problemas | 412 |

PARTE II. Las reacciones de las moléculas orgánicas **417**

CAPÍTULO 14

| | | |
|-------|---|------------|
| | Reacciones de los alquenos y de los alquinos | 419 |
| 14.1 | Adiciones al doble enlace carbono-carbono | 420 |
| 14.2 | Hidrogenación de los alquenos | 421 |
| 14.3 | Adiciones electrófilas a los alquenos. | |
| | Adiciones de ácidos (H-Z) | 423 |
| 14.4 | Adiciones de halógenos. Estereoquímica | 432 |
| 14.5 | Formación de halogenohidrinás | 437 |
| 14.6 | Adiciones de radicales libres. Bromuro de hidrógeno | 439 |
| 14.7 | Adiciones de otros radicales | 443 |
| 14.8 | Hidrobtoración de los alquenos | 444 |
| 14.9 | Formación de epóxidos, hidroxilación y ozonólisis | 447 |
| 14.10 | Adiciones a los dienos. Adiciones conjugadas | 452 |
| 14.11 | Cicloadiciones. La reacción de Diels-Alder | 454 |
| 14.12 | Adiciones que originan ciclopropanos | 457 |
| 14.13 | Polimerización | 458 |
| 14.14 | Adiciones a los alquinos. Reducciones de los alquinos | 463 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 14.15 | Otras adiciones a los alquinos | 466 |
| 14.16 | Resumen de las reacciones de los alquenos y de los alquinos | 474 |
| 14.17 | Resumen de los métodos para sintetizar alquenos y alquinos | 471 |
| | Problemas | 474 |

CAPÍTULO 15

Sustitución aromática**481**

| | | |
|-------|--|-----|
| 15.1 | La estructura del benceno | 481 |
| 15.2 | El mecanismo de la sustitución aromática electrófila. Halogenación | 485 |
| 15.3 | Nitración | 491 |
| 15.4 | Sulfonación | 493 |
| 15.5 | Reacciones de Friedel-Crafts | 495 |
| 15.6 | Efectos activantes de los sustituyentes | 500 |
| 15.7 | Los efectos de los sustituyentes en la orientación | 507 |
| 15.8 | La sustitución en los sistemas con anillos condensados | 516 |
| 15.9 | Reacciones de oxidación de los compuestos aromáticos. Quinonas | 523 |
| 15.10 | Reacciones de reducción de los compuestos aromáticos | 531 |
| 15.11 | Resumen de las reacciones de los compuestos aromáticos | 533 |
| | Problemas | 534 |

CAPÍTULO 16

Reacciones de los compuestos orgánicos halogenados**541**

| | | |
|------|--|-----|
| 16.1 | Sustitución nucleófila | 541 |
| 16.2 | El mecanismo S_N2 | 545 |
| 16.3 | El mecanismo S_N1 | 549 |
| 16.4 | Participación de los grupos vecinos | 557 |
| 16.5 | Reacciones de β -eliminación: el mecanismo E2 | 559 |
| 16.6 | Regioselectividad (dirección de la eliminación) en las reacciones E2 | 563 |
| 16.7 | El mecanismo E1 | 566 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 16.8 | Resumen de las reactividades en la sustitución nucleófila y en la eliminación | 568 |
| 16.9 | Las reacciones S_N2 y E2 en las síntesis | 570 |
| 16.10 | Otras reacciones de β -eliminación | 576 |
| 16.11 | Eliminación en alfa | 577 |
| 16.12 | Sustitución aromática nucleófila | 578 |
| 16.13 | Reacciones con bencenos como intermedios | 583 |
| 16.14 | Preparación de compuestos organometálicos a partir de halogenuros | 586 |
| 16.15 | Reacciones de los halogenuros con los compuestos organometálicos | 590 |
| 16.16 | Reducción de los halogenuros orgánicos | 592 |
| 16.17 | Resumen de las reacciones de los compuestos orgánicos halogenados | 593 |
| 16.18 | Resumen de métodos de síntesis para los halogenuros orgánicos | 596 |
| | Problemas | 599 |

CAPÍTULO 17

| | | |
|-------|---|------------|
| | Reacciones de los alcoholes, fenoles y éteres | 607 |
| 17.1 | Introducción | 607 |
| 17.2 | Alcóxidos y fenóxidos. Formación de éteres | 608 |
| 17.3 | Conversión de los alcoholes en halogenuros de alquilo | 613 |
| 17.4 | Participación de grupos vecinos | 620 |
| 17.5 | Conversión de los alcoholes en ésteres | 623 |
| 17.6 | Deshidratación. Conversión de los alcoholes en alquenos y en éteres | 624 |
| 17.7 | Oxidación | 630 |
| 17.8 | Reacciones de los éteres | 635 |
| 17.9 | Reacciones de los epóxidos | 639 |
| 17.10 | Reacciones que afectan al enlace carbono-hidrógeno en alfa | 642 |
| 17.11 | Resumen de las reacciones de los alcoholes, fenoles y éteres | 643 |
| 17.12 | Resumen de métodos de síntesis para alcoholes, fenoles y éteres | 647 |
| | Problemas | 652 |

CAPÍTULO 18

| | |
|---|------------|
| Reacciones de los aldehídos y de las cetonas | 661 |
| 18.1 Reacciones de adición al carbonilo. | |
| Adición de agua | 661 |
| 18.2 Adición de alcoholes y de tioles | 666 |
| 18.3 Polimerización | 670 |
| 18.4 Adición de cianuro de hidrógeno y condensación benzoínica | 671 |
| 18.5 Adición de sulfito de hidrógeno y sodio | 673 |
| 18.6 Condensación con amoníaco y sus derivados | 673 |
| 18.7 Transformación de compuestos carbonílicos en halogenuros | 677 |
| 18.8 Adición de compuestos organometálicos | 678 |
| 18.9 Adición de iluros | 684 |
| 18.10 Reducción a alcoholes | 686 |
| 18.11 Reducción a hidrocarburos | 692 |
| 18.12 Halogenación | 695 |
| 18.13 Alquilación de enolatos | 699 |
| 18.14 Condensaciones aldólicas | 702 |
| 18.15 Oxidación de los aldehídos y de las cetonas | 708 |
| 18.16 Resumen de las reacciones de los aldehídos y de las cetonas | 712 |
| 18.17 Resumen de métodos de síntesis para aldehídos | 715 |
| 18.18 Resumen de métodos de síntesis para cetonas | 718 |
| Problemas | 721 |

CAPÍTULO 19

| | |
|---|------------|
| Reacciones de los ácidos carboxílicos y de sus derivados | 729 |
| 19.1 Reacciones sencillas ácido-base | 729 |
| 19.2 Efecto inductivo y fuerza ácida | 730 |
| 19.3 Generalidades sobre los mecanismos de reacción de los derivados carboxílicos | 733 |
| 19.4 Obtención de haluros de ácidos y anhídridos | 736 |
| 19.5 Obtención de ésteres | 738 |
| 19.6 Obtención de amidas y nitrilos | 741 |
| 19.7 Hidrólisis de los derivados de los ácidos | 743 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 19.8 | Saponificación; investigación de un mecanismo de reacción | 745 |
| 19.9 | Reducción | 749 |
| 19.10 | Reacciones con compuestos organometálicos | 752 |
| 19.11 | Acilación de Friedel-Crafts | 756 |
| 19.12 | α -Haloácidos. La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky | 756 |
| 19.13 | Métodos para preparar ácidos carboxílicos | 758 |
| 19.14 | Cetenas | 763 |
| 19.15 | Resumen de las reacciones de los ácidos carboxílicos y de sus derivados | 764 |
| 19.16 | Resumen de métodos de síntesis para ácidos | 765 |
| 19.17 | Resumen de métodos de síntesis para derivados de ácidos | 768 |
| | Problemas | 770 |

CAPÍTULO 20

Reacciones de los compuestos orgánicos del nitrógeno 777

| | | |
|-------|---|-----|
| 20.1 | Aminas | 777 |
| 20.2 | Sales de amonio cuaternario y óxidos de aminas | 788 |
| 20.3 | Iminas, enaminas e isocianatos | 794 |
| 20.4 | Nitrilos | 800 |
| 20.5 | Amidas | 804 |
| 20.6 | Nitrocompuestos | 809 |
| 20.7 | Oximas | 813 |
| 20.8 | Azocompuestos | 817 |
| 20.9 | Sales de diazonio aromáticas | 818 |
| 20.10 | Diazoalcanos | 826 |
| 20.11 | Azidas | 830 |
| 20.12 | Resumen de las reacciones de los compuestos orgánicos del nitrógeno | 832 |
| 20.13 | Resumen de métodos de síntesis para compuestos con grupos funcionales que contienen nitrógeno | 838 |
| | Problemas | 842 |

CAPÍTULO 21

Reacciones de los alcanos y de los cicloalcanos 851

| | | |
|------|-----------|-----|
| 21.1 | Oxidación | 851 |
|------|-----------|-----|

| | | |
|------|---|-----|
| 21.2 | Halogenación | 856 |
| 21.3 | Deshidrogenación e hidrogenolisis | 864 |
| 21.4 | Reacciones especiales de los hidrocarburos cíclicos pequeños | 866 |
| 21.5 | Inserción de metileno | 868 |
| 21.6 | Ajuste de ecuaciones de oxidación-reducción (redox) orgánicas | 869 |
| 21.7 | Resumen de las reacciones de los alcanos y de los cicloalcanos | 872 |
| 21.8 | Resumen de métodos de síntesis para alcanos y cicloalcanos | 873 |
| | Problemas | 876 |

PARTE III. Síntesis, productos naturales y tópicos especiales
en química orgánica

881

CAPÍTULO 22

**Introducción a la filosofía y práctica
de la síntesis orgánica** **883**

| | | |
|------|--|-----|
| 22.1 | Consideraciones generales | 883 |
| 22.2 | Transformaciones de grupos funcionales de compuestos alifáticos | 886 |
| 22.3 | Aumento o disminución de un átomo en una cadena carbonada | 891 |
| 22.4 | Concepto de grupo protector | 896 |
| 22.5 | Transformaciones sencillas de grupos funcionales de compuestos aromáticos | 900 |
| | Problemas | 906 |

CAPÍTULO 23

Compuestos carbonílicos polifuncionales **913**

| | | |
|------|---|-----|
| 23.1 | Síntesis de β -cetoesteres: La condensación de Claisen | 913 |
| 23.2 | Descarboxilación | 916 |
| 23.3 | Alquilación de β -cetoesteres. Síntesis acetilacética | 919 |
| 23.4 | Síntesis con ester malónico | 922 |
| 23.5 | Compuestos carbonílicos α,β -insaturados | 924 |

| | | |
|------|-----------------------|-----|
| 23.6 | Ácidos dicarboxílicos | 933 |
| | Problemas | 937 |

CAPÍTULO 24

Polímeros sintéticos 941

| | | |
|------|-----------------------------|-----|
| 24.1 | Introducción | 941 |
| 24.2 | Polímeros de condensación | 942 |
| 24.3 | Polímeros de adición | 946 |
| 24.4 | Estereoquímica de polímeros | 953 |
| | Problemas | 956 |

CAPÍTULO 25

Hidratos de carbono 959

| | | |
|-------|--|-----|
| 25.1 | Introducción: Química de los monosacáridos | 959 |
| 25.2 | Estructuras cíclicas de los monosacáridos | 963 |
| 25.3 | Mutarrotación | 966 |
| 25.4 | Glicósidos | 967 |
| 25.5 | Osazonas, oximas y cianhidrinas | 971 |
| 25.6 | Reacciones de oxidación: ácidos glicónicos y glicáricos | 975 |
| 25.7 | Isomerización alcalina de monosacáridos | 979 |
| 25.8 | Reducción | 980 |
| 25.9 | Determinación de la estructura de la glucosa por Fischer | 981 |
| 25.10 | Disacáridos | 983 |
| 25.11 | Polisacáridos | 988 |
| | Problemas | 993 |

CAPÍTULO 26

Aminoácidos, péptidos y proteínas 99

| | | |
|------|---|------|
| 16.1 | Introducción | 999 |
| 26.2 | Aminoácidos naturales | 1001 |
| 26.3 | Propiedades físicas y químicas de los aminoácidos | 1003 |
| 26.4 | Estructura primaria y actividad biológica de las poliamidas | 1005 |
| 26.5 | Inmunoquímica | 1008 |

| | | |
|-------|--|------|
| 26.6 | Determinación de estructuras de péptidos | 1009 |
| 26.7 | Proteínas | 1016 |
| 26.8 | Bases estructurales de la catálisis enzimática | 1022 |
| 26.9 | Síntesis de péptidos | 1025 |
| 26.10 | Los ácidos nucleicos | 1029 |
| 26.11 | Biosíntesis de proteínas | 1035 |
| | Problemas | 1040 |

CAPÍTULO 27

| | | |
|----------|---|-------------|
| X | Terpenos y productos naturales relacionados | 1045 |
| 27.1 | Introducción | 1045 |
| 27.2 | El origen de las grasas | 1045 |
| 27.3 | Terpenos: clasificación y origen | 1047 |
| 27.4 | Terpenos más complejos | 1051 |
| 27.5 | Carotenoides | 1053 |
| 27.6 | El colesterol, esteroide fundamental | 1055 |
| 27.7 | Otros esteroides importantes | 1058 |
| 27.8 | Otros productos naturales derivados del ácido acético | 1061 |
| | Problemas | 1062 |

CAPÍTULO 28

| | | |
|----------|--|-------------|
| X | Heterociclos aromáticos y productos naturales que los contienen | 1067 |
| 28.1 | Introducción | 1067 |
| 28.2 | Furano | 1067 |
| 28.3 | Tiofeno | 1071 |
| 28.4 | Pirrol | 1073 |
| 28.5 | Indol | 1081 |
| 28.6 | Piridina | 1088 |
| 28.7 | Quinoleína e isoquinoleína | 1094 |
| 28.8 | Imidazol y heterociclos relacionados | 1100 |
| | Problemas | 1101 |

CAPÍTULO 29

| | | |
|----------|---|-------------|
| X | Espectros en el ultravioleta y fotoquímica | 1105 |
| 29.1 | Espectros de absorción electrónicos | 1105 |

| | | |
|-------|--|------|
| 29.2 | Tipos de transiciones electrónicas | 1108 |
| 29.3 | Grupos cromóforos | 1110 |
| 29.4 | Sistemas conjugados | 1112 |
| 29.5 | Sistemas aromáticos | 1118 |
| 29.6 | Estados excitados | 1119 |
| 29.7 | Fotoquímica de cetonas | 1122 |
| 29.8 | Fotodescomposición de diazoalcanos | 1126 |
| 29.9 | Reacciones de cicloadición fotoquímica de los alquenos | 1126 |
| 29.10 | Correlaciones de orbitales en cicloadiciones intra e intermoleculares | 1131 |
| 29.11 | Transposiciones sigmatrópicas | 1138 |
| 29.12 | La fotoquímica en la naturaleza | 1142 |
| | Problemas | 1145 |

CAPÍTULO 30

| | | |
|------|--|-------------|
| | Compuestos orgánicos con azufre | 1151 |
| 30.1 | Introducción | 1151 |
| 30.2 | Tioles (mercaptanos) | 1151 |
| 30.3 | Sulfuros y disulfuros | 1154 |
| 30.4 | Sulfóxidos y sulfonas | 1157 |
| 30.5 | Sales de sulfonio | 1159 |
| 30.6 | Carbaniones estabilizados por azufre | 1160 |
| 30.7 | Ácidos sulfónicos y derivados | 1163 |
| 30.8 | Compuestos tiocarbonílicos | 1167 |
| 30.9 | Sulfuranos | 1169 |
| | Problemas | 1171 |

CAPÍTULO 31

| | | |
|------|--|-------------|
| | Química de los compuestos orgánicos con silicio y fósforo | 1175 |
| 31.1 | Química de los compuestos organosilícicos | 1175 |
| 31.2 | Sustituciones nucleófilas y iones silicio | 1176 |
| 31.3 | Silaniones | 1179 |
| 31.4 | Radicales libres organosilícicos | 1180 |
| 31.5 | Silenos | 1181 |

| | | |
|-------|--|------|
| 31.6 | Preparación y reacciones de los compuestos organosilícicos | 1181 |
| 31.7 | Aspectos comerciales de la química del silicio | 1185 |
| 31.8 | Reactivos silícicos en síntesis orgánicas | 1186 |
| 31.9 | Química de los compuestos orgánicos del fósforo | 1188 |
| 31.10 | Los compuestos del fósforo como nucleófilos | 1188 |
| 31.11 | Ataques nucleófilos sobre el fósforo | 1191 |
| 31.12 | Reacciones de los compuestos de fosfonio | 1192 |
| 31.13 | Importancia biológica del fósforo | 1196 |
| 31.14 | Complejos fosfinas-metales de transición: | |
| | catalizadores homogéneos | 1198 |
| | Problemas | 1199 |

CAPÍTULO 32

RMN, espectrometría de masas e identificación de compuestos orgánicos **1205**

| | | |
|------|--|------|
| 32.1 | Introducción | 1205 |
| 32.2 | Espectroscopia de resonancia magnética nuclear protónica. Ampliación sobre el acoplamiento spin-spin | 1207 |
| 32.4 | Espectrometría de masas | 1220 |
| 32.5 | Identificación espectrométrica | 1252 |
| 32.6 | Mapas de carreteras | 1236 |
| | Problemas | 1241 |

CAPÍTULO 33

Filosofía y práctica de la síntesis orgánica. Parte II **1249**

| | | |
|------|--|------|
| 33.1 | Utilidad sintética de las reacciones de adición de carbaniones | 1249 |
| 33.2 | Uso de las reacciones de adición de carbaniones para síntesis | 1255 |
| 33.3 | Formación de sistemas carbocíclicos | 1267 |
| 33.4 | Utilización de las reacciones de transposición en la síntesis | 1287 |
| 33.5 | Síntesis de estereoisómeros | 1290 |
| | Problemas | 1297 |

CAPÍTULO 34

| | |
|---|-------------|
| Regla de Hückel | 1301 |
| 34.1 El descubrimiento de la regla: polienos monocíclicos | 1303 |
| 34.2 Anulenos | 1307 |
| 34.3 Moléculas aromáticas y antiaromáticas | 1309 |
| 34.4 Iones y radicales aromáticos | 1311 |
| 34.5 Heterociclos aromáticos | 1317 |
| Problemas | 1319 |

CAPÍTULO 35

| | |
|--|-------------|
| Química médica | 1323 |
| 35.1 Quimioterapia: guerra a la infección | 1323 |
| 35.2 Endocrinoterapia | 1326 |
| 35.3 Medicamentos empleados en enfermedades cardiovasculares | 1330 |
| 35.4 Medicamentos que afectan al sistema nervioso central | 1332 |
| 35.5 Analgésicos | 1337 |
| 35.6 Histamina y antihistamínicos | 1340 |
| 35.7 Tratamiento sintomático de los resfriados | 1341 |
| 35.8 Quimioterapia del cáncer | 1343 |
| 35.9 Descubrimiento de nuevos medicamentos | 1347 |

CAPÍTULO 36

| | |
|--|-------------|
| Aspectos industriales y económicos de la química orgánica | 1349 |
| 36.1 Introducción | 1349 |
| 36.2 Materias primas químicas a partir del petróleo | 1351 |
| 36.3 Hidrocarburos insaturados | 1355 |
| 36.4 Hidrocarburos halogenados | 1357 |
| 36.5 Alcoholes alifáticos | 1359 |
| 36.6 Aldehídos y cetonas alifáticos | 1362 |
| 36.7 Ácidos y anhídridos alifáticos | 1364 |
| 36.8 Óxidos de alquenos y glicoles | 1365 |
| 36.9 Glicerina | 1366 |
| 36.10 Acrilonitrilo y acrilatos | 1367 |

| | | |
|-------|--|------|
| 36.11 | Productos derivados del benceno | 1368 |
| 36.12 | Productos derivados del tolueno | 1370 |
| 36.13 | Productos farmacéuticos y medicamentos | 1371 |
| 36.14 | La química y las industrias de la alimentación | 1375 |
| 36.15 | Pesticidas | 1378 |
| 36.16 | Detergentes sintéticos | 1381 |

CAPÍTULO 37

| | |
|--|-------------|
| Historia concisa de la química orgánica | 1385 |
|--|-------------|

APÉNDICE

| | | |
|---------|---|------|
| Tabla 1 | Absorciones RMN de protones en diferentes ambientes estructurales | 1397 |
| Tabla 2 | Correlaciones espectro-estructura | 1398 |

SELECCIÓN DE
RESPUESTAS A
LOS EJERCICIOS

1401

ÍNDICE ALFABÉTICO

1453

Indice alfabético

A

- Absorción, espectro, 26
- infrarroja grupos funcionales, 323
- Aceite, 270
- secante, 271
- silicona, 1186
- Aceptor, 68
- Acetaldehído, 1362
- Acetanilida, 1338
- Acético, ácido, 263, 1045, 1364
- , anhídrido, 1364
- Acetilacética, síntesis, 1251
- Acetilcolina, 1332
- Acetileno, 225, 1356
- , empleo, 229
- , nube electrónica, 226
- , origen por eliminación, 595
- , producción comercial, 229
- Acetilsalicílico, ácido, 1337
- Acetofenona, 342
- Acetominofen, 1338
- Acetona, 261, 1363
- , síntesis, 854
- Ací-nitro, compuesto, 812
- Acidez relativa, 378
- — alcoholes, 608
- Ácido, 67
- acético, 263, 1045, 1364
- acetilsalicílico, 1337
- alifático, 1364
- -amina, degradación, 893
- antranílico, 343
- ascórbico, 1374
- -base, catálisis general, 665
- benzoico, 342
- biliar, 1059
- butírico, 263
- caproico, 263
- Ácido, carboxílico, efecto inductivo, 730
- —, empleo, 266
- —, estructura, 261, 264
- —, fuerza ácida, 730
- —, historia, 263
- —, nombres, 731
- —, nomenclatura, 262
- —, olor, 265
- —, propiedades, 265
- —, puntos ebullición, 264
- —, — fusión, 264
- —, reacción compuestos organometálicos, 765
- —, — reducción, 764
- — y derivados, reacciones, 729, 764
- cólico, 1059
- -compuesto Grignard, reacción, 754
- conjugado, 68
- débil, 68
- , derivados, hidrólisis, 743, 761
- , —, síntesis, 768
- desoxirribonucleico, 1030
- dicarboxílico, 933
- —, estructuras, 264
- —, puntos ebullición, 264
- —, — fusión, 264
- esteárico, 1045
- etacrínico, 1332
- fénico, 340
- fólico, 1324
- fórmico, 263
- ftálico, 523
- fuerte, 68
- glutámico, 1007
- graso, 263, 1045
- hialurónico, 992
- , interconversión derivados, 764
- isoftálico, 523
- Lewis, 318

- Ácido lipoico, 1156
 — lisérgico, 1086
 —, métodos síntesis, 765
 — mevalónico, 1048
 — nicotínico, 1092, 1375
 — nitrónico, 812
 — nucleico, 999, 1029
 — nucleótido, 1031
 — palmítico, 1045
 — prostanico, 272
 — ribonucleico, 1030
 —, síntesis Arndt-Eistert, 892
 —, — Grignard, 892
 —, — por cianhidrinas, 892
 —, — — nitrilos, 892
 — — sulfénico, 327
 — sulfínico, 327, 1166
 — sulfónico, 327, 1163
 — —, derivados, 1163
 — tereftálico, 523
 — tioacético, 1168
 — valerianico, 263
 —, valores pK_a, 378
 Acilación, 779
 — Friedel-Crafts, 756, 765
 — intramolecular Friedel-Crafts, 1275
 —, procedimiento Schotten-Baumann, 779
 Acilo, grupo, 246
 Aciloína, transformaciones, 1284
 Acoplamiento spin-spin, 125
 — —, constantes, 1208
 Acrilán, 949, 1367
 Acrilato, 1367
 Acrilonitrilo, 1367
 Acroleína, 1362
 Actividad óptica, 141
 Adamantano, 63
 Adenina, 1030-1031
 Adición ácidos (H-2) alquenos, 423
 — alquenos, 470
 — — origen ciclopropanos, 457
 — anti-Markovnikov, 441
 — carbaniones dobles enlaces, 1263
 — conjugada alquenos, 452, 470
 — dienos alquenos, 452
 — electrófila, 421
 — — alquenos, 423
 — halógenos, 468
 — — alquenos, 432
 — HX, 468
 — Michael, 1263
 Adición nucleófila, 248
 — — derivados amoníaco, 713
 — — reactivos H-Y grupo carbonilo, 712
 — — — «carbaniónicos», 713
 — radicales alquenos, 443
 — — libres, 421
 — — — alquenos, 439
 — reactivo organometálico, 929
 — triple enlace alquenos, 471
 Adrenalina, 343
 Adriamicina, 1345
 Aducto, 93
 Agente alquilante, 1343
 — anti ansiedad, 1334
 — resolución, 173
 Alanina, 758
 Alcalinotérreo, 109
 Alcaloide, 1087
 — indólico, 1087
 Alcanfor, 261
 Alcano, estructura, 37
 —, nomenclatura, 37
 —, oxidación, 851
 —, reacciones, 851
 —, síntesis, 873
 Alcilación Friedel-Crafts, 533
 Alcohol, acidez relativa, 608
 —, adición aldehídos, 666
 —, — cetonas, 666
 — alifático, 1359
 — butílico, 1360
 —, conversión alqueno, 624
 —, — epóxido, 643
 —, — ester, 623, 644
 —, — éter, 624, 643, 1182
 —, — halogenuro alquilo, 613, 644
 —, deshidratación, 645
 —, estructuras, 84
 — etílico, 13, 1360
 —, formulación, 1390
 — graso, 1361
 — isopropílico, 1360
 —, métodos síntesis, 647
 —, nombres, 84
 —, nomenclatura, 82
 —, obtención, 571
 —, oxidación, 645
 —, — con ácido crómico, 631
 —, — compuestos manganoso, 633
 — polihidroxílico, 83
 —, prefijos, 83

- Alcohol, preparación, 1255
 — primario, oxidación, 758
 — —, secundario, terciario, 82
 —, propiedades, 83
 — n-propílico, 1360
 —, puntos ebullición, 84
 —, reacciones, 607, 643
 —, —, participación grupos vecinos, 620
 —, reducción, 714
 —, — con hidruros metálicos, 686
 — superior, 1361
 —, usos, 84
 Alcóxido, 608
 —, hidruro, transferencia, 690
 Aldehído, 255
 —, adición agua, 662
 —, — sulfito hidrógeno-sodio, 673
 — alifático, 1362
 — aromático, reacción Cannizaro, 768
 — cinámico, 342
 — conjugado, absorciones, 1116
 —, derivados, hidrólisis, 718
 —, estructura, 260
 —, halogenación, 695
 —, nomenclatura, 258
 —, oxidación, 708, 758
 —, polimerización, 670
 —, polímeros, 670
 —, propiedades, 260
 —, puntos ebullición, 260
 —, — fusión, 260
 —, reacción, 661, 712
 —, —oxígeno, 711
 — salicílico, 342
 —, síntesis, 715
 Alder, Kurt, 454
 Aldohexosa, 961
 Aldol, 1260
 Aldopentosa, 961
 Aldrín, 1378
 Aleno, 213
 Alifático, ácido, 1364
 —, anhídrido, 1364
 Alilmercaptano, 1151
 Alilo, compuesto, 200
 —, disulfuro, 1152
 —, grupo, 200
 Alizarina, 530
 Alqueno, 187, 793
 —, adición, 470
 —, — ácido (H-Z), 423
 Alqueno adición, conjugada, 452, 470
 —, — dienos, 452
 —, — electrófila, 423
 —, — halógeno, 432
 —, — origen ciclopropanos, 457
 —, — radical, 441
 —, — — libre, 439
 —, — triple enlace, 471
 —, cicloadiciones, 454
 — conjugado, absorciones, 1113
 —, espectro RMN, 229
 —, estabilidad relativa, 207
 —, formación, 625
 —, fuentes industriales, 205
 —, hidrobromación, 444, 469
 —, hidrogenación, 421
 —, métodos síntesis, 471
 —, nombres, 205
 — nomenclatura, 200
 —, obtención, 575
 —, oxidaciones, 469
 —, óxido, 639
 —, ozonólisis, 469, 717, 720
 —, pesos específicos, 205
 —, propiedades, 204
 —, puntos ebullición, 205
 —, reacciones, 419, 468
 —, — cicloadición fotoquímica, 1126
 —, requisitos isomería cis-trans, 194
 — superior, 196
 —, usos, 205
 Alquilborano, carbonilación, 719
 Alquilación, 778, 1351, 1354
 — aminas nitrógeno, 804
 — enolatos, 699, 714
 — intramolecular, 1272
 Alquilalcano, 41
 Alquillante, agente, 1343
 Alquilato, 1355
 Alquilbenceno, oxidación, 758
 Alquilo, grupo, 41-42, 206
 Alquino, 187, 224
 —, espectro RMN, 229
 —, métodos síntesis, 471
 —, nomenclatura, 226
 —, obtención, 573, 575
 —, origen por eliminación, 595
 —, propiedades, 227
 —, reacciones, 419, 468
 —, — adición, 463, 466

- Alquino, reducciones, 463
 — superior, 226
 Alquitrán hulla, 1395
 Alucinógeno, 1332, 1336
 Aluminio, isopropóxido, 691
 Amarillo Martius, 520
 Amiben, 1381
 Amida, 274, 804, 835
 —, deshidratación, 808
 —, estructuras, 276
 —, halogenación nitrógeno, 806
 —, nombres, 275
 —, obtención, 741
 —, procaína, 1330
 —, puntos ebullición, 275
 —, — fusión, 275
 Amigdalina, 673
 Amina, 90, 777
 — -ácido nitroso, reacción, 783
 —, alquilación, nitrógeno, 804
 — aromática, anillo, sustitución, 787
 — -cetona, reacción, 786
 —, empleo, 94
 —, importancia fisiológica, 343
 —, «metilación exhaustiva», 790
 —, nombres, 94
 —, nomenclatura, 91
 —, obtención, 572
 —, óxidos, 788, 793, 833
 — primaria, 675
 —, propiedades, 94
 —, puntos ebullición, 94
 —, — fusión, 94
 —, reacción aldehído, 786
 —, sales, formación, 777
 — secundaria, 675
 —, sufijo, 93
 Aminoácido, 5
 — esencial, 1001
 — —, abreviaturas, 1002
 — —, estructuras, 1002
 — —, nombres, 1002
 — natural, 1001
 Aminoazúcar, 991
 Amobarbital, 1334
 Amoniaco, 675
 —, derivados, adición nucleófila, 713
 Amonio cuaternario, sales, 833
 —, sales, nomenclatura, 91
 Ampicilina, 1325
 Analgésico, 1337
 Análisis conformacional, 47
 — espectroscópico, 323
 — químico, 13
 Anemia celular falciforme, 1007
 Anestesia, 87
 Anfetamina, 1373
 Ángulo enlace par solitario, 75
 Anhídrido acético, 1364
 — ácido, 281
 — alifático, 1364
 — maleico, 1370
 —, nombres, 281
 —, puntos ebullición, 281
 —, — fusión, 281
 Anilina, 343, 345
 Anillo amina aromática, sustitución, 787
 — bencénico sustituido, 534
 — común, 57
 — condensado, sustitución, 516
 — grande, 57
 — media, 57
 — pequeño, 57
 Anión fósforo, 1190
 Anómero, 964
 Antibiótico, 1324
 Anticodon, 1037
 —, región, 1037
 Anticonceptivo, 1328
 Anticoplanar, relación, 561
 Anticuerpo, 1008
 Antígeno, 1008
 Antihistamínico, 1101, 1340
 Antimalárico, 1099
 Antimetabolito, 1343-1344
 Antipirético, 1337
 Antitusígeno, 1341
 Antraceno, 358
 Antranílico, ácido, 343
 Anuleno, 1307
 —, relación sistemas electrónicos, 1309
 Apantallamiento núcleos hidrógeno, 120
 Apheloria corrigata, 673
 Aprótico dipolar, 1157
 Aquiral, 152
 Arbusov, reacción, 1189
 Arilazida, 822
 Arndt-Eistert, reacción, 762
 — — — síntesis, 829, 837
 — — —, — ácidos, 892
 Aromático, compuesto, espectros absorción, 1118

- Arrhenius, Svante, 67
 Arritmia, 1330
 Ascórbico, ácido, 1374
 Asociación dipolos, 98
 Aspirina, 1337, 1371
 Atáctico, polímero, 953
 Átomo asimétrico, compuestos, 161
 — cadena carbonada, aumento o disminución, 891
 —, configuración, 144
 — pseudoasimétrico, 168
 Atracción van der Waals, 96
 Atrazina, 1381
 Auxocromo, 825, 1112
 —, grupos, 1112
 Ayuda anquimérica, 558
 Azida, 830
 Azocompuesto, 315, 817
 Azúcar, 634
 Azufre, compuesto, 319
 —, —, reacciones, 1168
 —, enlace compuestos, 321
 —, estructura compuestos, 88
 —, nomenclatura compuestos, 89
 —, prefijos, 90
 —, sufijos, 89
 Azuleno, 1315
 —, longitudes enlace, 1316
- B**
- Bacteria, 5
 Baeyer, Adolph von, 709
 — -Villiger, oxidación, 709, 761
 Balata, 1050
 Banda B, 1118
 — E, 1118
 Baquelita, 945
 Barbitúrico, 1334
 Barrera rotacional, 48
 Barton, Derek H. R., 47
 Base, 67
 — conjugada, 68
 — débil, 68
 —, fortaleza, 70
 — fuerte, 68
 — Schiff, 786
 Beckmann, transposición, 815
 Benedrina, 343
 Benceno, 333
 —, derivados, 339
 Benceno, derivados, reacciones oxidación
 reducción, 534
 —, determinación esquema derivados, 352
 —, espectro infrarrojo derivados, 349
 —, estructura, 481
 —, historia estructura, 482
 —, productos derivados, 1368
 —, resonancia derivados, 344
 —, — magnética nuclear derivados, 349
 Bencilo, 340
 Bender, Myron L., 749
 Benzalacetofenona, 1266
 Benzaldehído, 342
 Benzofenona, 342
 Benzoico, ácido, 342
 Benzopireno, 358
 Berzelius, Jöns J. F. von, 12
 Bifenilo, 343
 Biliar, ácido, 1059
 Biodegradable, 274
 Biosíntesis, 1045
 — polipéptidos, esquema, 1039
 — proteínas, 1035
 Biot, Juan Bautista, 141
 Biotina, 1073
 Birch, Arthur J., 532
 —, reducción, 532
 Bisulfítica, combinación, 673
 Bote, conformación forma, 53
 Bradikinina, 1007
 Breslow, Ronald, 1314
 Bromuro hidrógeno, 439
 Brönsted, 67
 Brosilato, 1164
 Brown, Herbert C., 444
 Brucina, 1388
 Bulvaleno, 1140
 Busulfan, 1344
 Bushweller, C. H., 166
 Butadieno, 1356
 Butanol, 1360
 Buteno, 192
 Butilico, alcohol, 1360
 Butino, 226
- C**
- Cadena carbonada, aumento o disminución
 átomo, 891
 —, longitud, 858
 Cadmio, compuestos, 110

- Cahn-Ingold-Prelog, notación, 157
 Calciferol, 1058
 Caldo bordelés, 1381
 Calor combustión cicloalcanos, 59
 — hidrogenación, 208
 — — dienos, 222
 Calvin, Melvin, 1145
 Cáncer, 1343
 Cancerígeno, 1343
 Cannizaro, reacción, 691
 —, — cruzada, 704
 —, Stanislaw, 1390
 Cantaridina, 34
 Carbamato, 1380
 Carbanión, 312, 375
 —, adición dobles enlaces, 1263
 —, — grupo carbonilo, 1255
 — estabilizado azufre, 1160
 «Carbaniónico, reactivo», adición nucleófila, 713
 Carbaril, 1380
 Carbeno, 385
 —, hibridación, 386
 Carbenoide, 457
 Carbocíclico, sistema, formación, 1267
 Carbodiimida, 325
 Carbonatación reactivo organometálico, 759
 Carbonilación alquiboranos, 719
 — ion carbonio, 760
 Carbonílico, compuesto, 664
 —, — α,β -insaturados, 924
 —, — polifuncional, 913
 —, reducción compuestos α,β -insaturados, 928
 Carbonilo, adiciones nucleófilas, 712
 —, grupo, 245
 —, —, adición carbaniones, 1255
 —, — conjugado, 1116
 —, — reducción, 749
 Carbono, 5
 —, análisis, 14
 — -carbono, doble enlace, 188
 — —, — —, adiciones, 420
 — —, triple enlace, 224
 — -hidrógeno alfa, enlace, reacciones, 642
 — isótopo, 117
 — primario, secundario, terciario, cuaternario, 41
 —, radicales, 381
 — -silicio, fuerzas enlaces, 1184
 — tetraédrico, 27
 Carboxílica, sal, descarboxilación térmica, 720
 Carboxílico, ácido y derivados, reacciones, 729
 —, derivados, mecanismos reacción, 733
 Carboxilo, grupo, 246
 Cardiovascular, 1330
 Carotenoide, 1045
 Catálisis, 406
 — enzimática, 1022
 — general ácido-base, 665
 Catalizador, 406
 — homogéneo, 1198
 — transferencia fase, 792
 — Ziegler, 1359
 — — -Natta, 953
 Cation ciclopropileno, 556
 Caucho butílico, 461, 1356
 — coral, 462
 —, elasticidad, 951
 — natural, 1050
 — nitrilo, 1367
 — silicona, 1186
 Cefalexina, 1325
 Celofán, 991
 Celuloide, 991
 Cera, 270
 — parafina, 38
 Cetena, 281, 763
 Cetilo, 690
 α -Cetoácido, síntesis, 1261
 β -Cetoéster, síntesis, 913
 Cetohehexona, 961
 Cetona, 255
 —, adición agua, 662
 — alifática, 1362
 — conjugada, absorciones, 1116
 —, datos, 1237
 —, derivados, hidrólisis, 720
 —, estructuras, 260
 —, fotoquímica, 1122
 —, nomenclatura, 258
 —, oxidación, 708
 —, propiedades, 260
 —, puntos ebullición, 260
 —, — fusión, 260
 —, reacciones, 661, 712
 —, reducción disolución metales, 689
 —, síntesis, 718
 Cianhidrina, 671
 — naturaleza, 672

- Ciano, grupo, 312
 Cianuro hidrógeno, adición compuesto carbónico, 671
 Ciclación Dieckmann, 935
 — Thorpe, 935
 Ciclamato, 782, 1376
 Ciclo, contracciones, 830
 — corriente, 1274
 —, expansiones, 830
 — grande, 1284
 — mediano, 1284
 — pequeño, 1271
 Cicloadición alquenos, 454
 Cicloalcano, calores combustión, 59
 —, oxidación, 851
 —, reacciones, 851
 —, síntesis, 873
 —, tensiones, 59
 Cicloalifático, 51
 Cicloalqueno, 196
 Ciclobuteno, 196
 Ciclofosfamida, 1344
 Ciclohepteno, 196
 Cicloheptino, 227
 Ciclohexano, 51, 1368
 Ciclohexanona, 1364
 Ciclohexeno, 196
 —, geometría, 197
 Ciclohexino, 227
 Ciclonita, 314
 Ciclooctino, 226
 Ciclopenteno, 196
 Ciclopropano, origen adición alquenos, 457
 Ciclopropeno, 196
 Ciclopropileno, catión, 556
 Cinchona, 1098
 Cinética química, 400
 Cisteína, 1756
 Citocromo, 1080
 Citosina, 1030, 1031
 Claisen, condensación, 913
 —, Ludwig, 913
 —, transposición, 1140
 Clemmensen, reducción, 692, 904
 Clorambucil, 1344
 Clordano, 1378
 Clordiazepóxido, 1334
 Clorfeniramina, 1341
 Clorofila, 34, 959, 1077, 1143
 Cloroformo, 1358
 Cloromicetina, 1325
 Cloroplasto, 1143
 Cloropreno, 1358
 Cloropropano, espectro RMN, 133
 Cloroquina, 1099
 Cloratiazida, 1331
 Clorpromazina, 1333
 Cloruro fenacilo, 699
 — tionilo, reactivo, 618
 — vinilideno, 1357
 — vinilo, 1357
 Codeína, 1100, 1339, 1342
 Coenzima, 1034, 1197
 — Q, 527
 Colestano, 1057
 Colesterol, 865, 1056
 Cólico, ácido, 1059
 Colina, 1373
 Colorante azoico, 824
 — derivado trifenilmetano, 370
 Combinación bisulfúrica, 673
 Complejo coordinación, 69
 — fosfina-metales transición, 1198
 — Meisenheimer, 580
 — transferencia carga, 223
 Compuesto *aci*-nitro, 812
 — acíclico, 46, 51
 — alicíclico, 51
 — alifático, transformaciones grupos funcionales, 886
 — alílico, 200
 — aromático, 333, 1310
 — —, espectros absorción, 1118
 — —, grupo funcional, transformaciones, 900
 — —, reacciones, 481
 — —, reacciones oxidación, 523
 — —, — reducción, 531
 — —, resumen reacciones, 533
 — átomos asimétricos, 161
 — azufre, 319
 — —, enlace, 321
 — carbonílico, 664
 — — ácido protónico, 250
 — —, oxidación, amoníaco, 673
 — —, empleo, 261
 — —, espectros RMN, 282
 — — α,β -insaturado, 924
 — — polifuncional, 913
 — —, transformación halogenuro, 677
 — cíclico, 51
 — fosfonio, reacciones, 1192

- Compuesto fósforo, nucleofilia, 1188
 — heterocíclico aromático, 353
 — orgánico, 12
 — — azufre, 1151
 — — halogenado, reacciones, 541, 593
 — —, identificación, 1205
 — — nitrógeno, reacciones, 832
 — — -silicio-fósforo, química, 1175
 — órgano-silicio, 102
 — organobórico, 104, 105
 — organometálico, 106, 589
 — —, adición enlace carbono-heteroátomo, 678
 — —, — grupo carbonílico, 683
 — — -halogenuro, reacciones, 590
 — —, reacción derivados ácidos, 752
 — vinílico, 200
 Condensación aciloínica, 1284
 — aldólica, 669, 702
 — benzoínica, 672
 — Claisen, 913
 — compuesto carbonílico amoníaco, 673
 — ésteres, 720
 — Perkin, 1260
 Condroitina, sulfato, 992
 Configuración absoluta gliceraldehídos, 155
 — átomos, 144
 — electrónica, 1106
 Conformación anti, 49
 — estirada, 54
 — sesgada, 49
 — torcida, 54
 Confórmero, 47, 51
 —, aislamiento, 166
 Conservación energía, 391
 Constante acoplamiento, 127, 1207
 — apantallamiento RMN, 324
 — velocidad reacción, 400
 Contenido calorífico presión constante, 392
 Conversión interna, 1119
 Coordinada reacción, 54
 Cope, Arthur C., 1302
 —, eliminación, 793
 Copolímero, 948
 Corey, Elías J., 1187
 Coroneno, 358
 Correlación electrones, 96
 — orbitales, 1131
 — — cicloadiciones intermoleculares, 1131
 — — — intramoleculares, 1131
 Cortisona, 1326
 Craqueo, 205, 1351, 1353
 — catalítico, 1354
 Cresol, 340
 Crick, F. H. C., 1032
 Criegee, Rudolph, 450
 Cromóforo, grupo, 1110
 —, sistemas conjugados, 1112
 Cromóforo, absorciones, 1111
 Crudo, fracciones destilación, 45
 Cruzamiento intersistema, 1120
 Curtius, transposición, 808, 831

 CH
 Chapman, Orville L., 1301
 Chemical Abstracts, 79, 92-93
 Chevreul, Michel E., 1388
 Chichibabin, 1091

 D
 Dacrón, 942
 Dador, 68
 Darvon, 1340
 Davy, Sir Humphrey, 87
 DDT, 1378
 Degradación ácido-amina, 893
 — haloformo, 893
 — Hofmann, 807, 835
 7-Dehidrocolesterol, 1058
 Delrin, 671
 Demyanov, expansión anillo, 786
 Densidad electrónica, 32
 Desaminación, mecanismo, 785
 Descarboxilación térmica sales carboxílicas, 720
 Descomposición asimétrica, 175
 — térmica hidróxido fosfonio, 1193
 Deshidratación, 624
 — alcoholes, 645
 — amidas, 808
 — cíclica dioles, 630
 Deshidrogenación, 635, 864
 — hidrocarburos, 873
 Deshidrohalogenación, 560
 Desoxirribonucleico, ácido, 1030
 Desoxirribosa, 961, 1030-1031
 Desplazamiento azul, 1112
 — batocromo, 1111
 — electrónico, símbolos, 1123

- Desplazamiento químico, 121
 — — corrientes anulares, 350
 —, reactivo lantánido, 1216
 — rojo, 1111
 Destilación crudo, fracciones, 45
 Desulfuración, reacción,
 Detergente, 272
 — -contaminación, 274
 — sintético, 1381
 Dewar, Michael J.S., 1313
 Dextrometorfano, 1342
 Dextropropoxifeno, 1340
 Diabetes, 1329
 Diacetilo, 261
 Diagrama correlación, 1135
 — Jablonski, 1119
 Diastereómero, 152, 162
 — -enantiómero, interconversión, 198
 Diastereotópico, 178
 Diazepam, 1334
 Diazo-compuesto, 315
 Diazoalcano, 826
 —, fotodescomposición, 1126
 α -diazocetona, reacciones, 829
 Diazometano, reacciones, 828
 —, síntesis, 827
 Diazonio, grupo, reacción copulación, 823
 —, —, reacción perdida, 819
 —, —, sustitución, 822
 —, sales aromáticas, 818, 837
 Diazotación, 784
 Dicarboxílico, ácidos, 933
 1,4-Dicetónica, síntesis, 1074
 1,2-Dicloroetano, 1357
 Dieckmann, ciclación, 935
 —, síntesis, 1275-1276
 Dieldrín, 1378
 Diels-Alder, reacción, 454, 1278
 —, Otto, 454
 Dieno, adición alquenos, 452
 —, calores hidrogenación, 222
 —, clasificación, 211
 — conjugado, 212, 214, 220
 —, energías conjugación, 222
 Dietilo, malonato, 1266
 —, oxalato, 1261
 Dihidropirano, 898
 Diimida, 422
 Digitalis, 1330
 Dimerización, 459
 Dimetilcarbodiimida, 325
 Dimetiléter, 13
 Dimetilsulfóxido, 1157
 Dinamita, 1394
 Diol, 83
 — (1,2), propiedades, 634
 Diosgenina, 1328
 Dipolo inducido, 98
 — permanente, 98
 Disacárido, 960
 Disociación éter, 646
 Disulfuro, 89, 1154
 — alilo, 1152
 Diurético, 1330
 Doble enlace carbono-carbono, 188
 — — — —, adiciones, 420
 Doering, William von E., 1140
 Dopamina, 1332

 E
 Ecuación cantidad energía, 1106
 — Eyring, 403
 — Karplus, 1207
 — Schroedinger, solución, 33
 — velocidad reacción, 400
 Efecto inductivo ácidos carboxílicos, 730
 — isotópico cinético reacción, 410
 — peróxido reacción cadena, 441
 Ejercicio, selección respuestas, 1401
 Elasticidad caucho, 951
 Electrónico, 248
 — -enol, reacciones, 713
 — -enolato, reacciones, 713
 Electrón, 18
 Eleodes longicollis, 528
 Eliminación alfa, 577
 — Cope, 793
 — Hofmann, 788, 833
 —, mecanismo, 563
 — origen acetileno, 595
 — — alquino, 595
 —, reacción, 576
 —, reactividades, 568
 — Saytzev, 563
 Emisión, espectro, 26,
 Enamina, 676, 787, 797
 Enantina, 834
 Enantiómero, 145
 — conversión diastereómero, 173
 — -diastereómero, interconversión, 198
 —, forma racémica, 171

- Enantiómero, -mezcla racémica, 144
 Enantiotópico, 177
 Endocrinoterapia, 1326
 Energética sistema, 391
 Energía absorbida, 287
 —, cantidad, ecuación, 1106
 — conjugación, 221, 336, 1308, 1310
 — —, determinación experimental, 221
 — — dienos, 222
 — deslocalización, 221
 — estabilización, 221
 — — iones carbonio sustituidos, 374
 — libre, 393
 — — Gibbs, 69
 — relativa estado transición, 1291
 — resonancia, 221, 1309
 — rotacional, 50
 — torsional, 50
 Enlace π , 191
 — σ , 191
 — carbono-hidrógeno alfa, reacciones, 642
 — — -silicio, fuerzas, 1184
 — covalente, 18, 20
 — curvo, 58
 — hidrógeno, 83,99
 — — -solubilidad, 102
 — iónico, 19
 — metálico, 20
 — multicentrado, 106
 — múltiple elementos segundo período, 316
 — π , propiedades dadoras electrones, 223
 — peptídico, 999
 — peróxido, 451
 — silicio-silicio, fuerzas, 1184
 Enolato, alquilación, 699, 714
 Enovid, 1328
 Ensayo Hinsberg, 781, 832
 Entalpía, 392
 Entropía, 393
 Enzima, 5, 1008
 — -catalizador, 407
 Enzimática, catálisis, 1022
 Epímero, 961
 Epinefrina, 1373
 Episulfuro, 1155
 Epóxido, 447, 469
 —, orientación apertura, 641
 —, reacciones, 639, 647
 Equanil, 1334
 Ergosterol, 1058
 Eritromicina, 1325
 Escualeno, 1056
 Escherichia coli, 5
 Eschweiler-Clark, reacción, 795, 834
 Espectro absorción, 26, 1106
 — — compuesto aromático, 1118
 — — electrónico, 1105
 —, comparación superponibilidad, 300
 —, detector, 1223
 — electromagnético, 287
 — emisión, 26
 — -estructura, correlación, 1398
 — infrarrojo, 115, 289, 323
 — — derivados benceno, 349
 — — grupos funcionales, 294
 —, interpretación, 300
 — masas, 115, 1228
 —, pico, 1224
 —, —, altura relativa, 1224
 — resonancia magnética nuclear, 324
 — RMN, 119-120
 —, — alquenos, 229
 — — alquinos, 229
 — — compuestos carbonílicos, 282
 — ultravioleta, 115
 — —, predicción, 1114
 Espectrofotómetro, 289
 Espectrometría, 289
 — masas, 1205, 1220, 1231
 — RMN isómeros, 278
 Espectrómetro, 289
 — masas, 1220
 Espectroscopia, 289
 — electrónica, 1105
 — infrarroja, 287
 — —, utilización, 302
 — resonancia magnética nuclear, 115, 177
 — — — — protónica, 1207
 Estabilidad relativa alquenos, 207
 Estado excitado, 1119
 — fundamental, 26
 — transición, energías relativas, 1291
 — —, teoría, 402
 Esteárico, ácido, 1045
 Ester, 266
 — ácido inorgánico, 624
 — -alcohol, reacción, 740
 —, condensación, 720
 —, hidrólisis disolución ácida, 744
 —, nombres, 268
 —, obtención, 571, 738
 —, preparación, 739

- Ester, puntos ebullición, 268
 —, reducción catalítica, 752
 —, velocidad hidrólisis, 745
 Estereoespecífica, reacción, 1290
 Estereoisomería, 177
 Estereoisómero, 151
 —, barrera interconversión, 165
 —, nomenclatura, 155
 —, predicción número total, 167
 —, síntesis, 1290
 Estereoquímica, 141, 432
 — heteroátomos, 175
 — polímeros, 953
 Estereoselectiva, reacción, 1290
 Esterificación Fischer, 738
 Esteroide, 865, 1045, 1058
 Estireno, 340, 950, 1368
 Estradiol, 1327
 Estricnina, 1087, 1388
 Estrógeno, 1328
 Estrona, 524
 Estructura ácidos carboxílicos, 261, 264
 — — dicarboxílicos, 264
 — aldehídos, 260
 — amidas, 276
 — aminoácidos esenciales, 1002
 — benceno, 481
 — cetonas, 260
 — compuestos azufre, 88
 — — fósforo, 90
 — — nitrógeno, 90
 — forma resonante, 215
 — Lewis, 20
 — metano, 26
 —, modelos, 38
 — molécula, 75
 — primaria poliamidas, 1005
 —, teoría, 11
 Etacrínico, ácido, 1332
 Etanol, espectro RMN, 132
 Éter corona, 638
 —, disociación, 636, 646
 —, formación 608, 628
 —, métodos síntesis, 647
 —, nombres, 86
 —, nomenclatura, 85
 —, obtención, 571
 —, propiedades, 86
 —, puntos ebullición, 86
 —, — fusión, 86
 —, reacciones, 607, 635, 643
 Etileno, 188, 200
 —, empleo, 1356
 Etilico, alcohol, 1360
 Etoxicarbonilmetileno, 1126
 Euforia, 1337
 Eutrofización, 1382
 Evans-Polanyi, principio, 409
 Expansión anillo Demyanov, 786
 Explosivo, 314
 Extractor Soxhlet, 706
 Eyring, ecuación, 403
 —, Henry, 403
 F
 Favorskii, transposición, 701
 Fenacetina, 1373
 Fenacilo, cloruro, 699
 Fenantreno, 358
 Fénico, ácido, 340
 Fenilciclopropilamina, 1336
 Fenilefrina, 1342
 Fenilhidrazina, 823
 Fenilo, grupo, 321, 339
 Fenilpropanolamina, 1342
 Fenobarbital, 1334
 Fenol, 340, 1369
 —, métodos síntesis, 647
 — naturaleza, 341
 —, reacciones, 607, 643
 —, síntesis, 854
 Fenonio, ion, 558
 Fenóxido, 608
 Feromonas, 1380
 Filodieno, 454
 Filosofía síntesis orgánica, 883
 Fischer, Emil, 972
 —, esterificación, 738
 —, proyecciones, 147
 —, síntesis indol, 1081
 Fitol, 1080, 1143
 Flory, Paul John, 941
 Fluorescencia, 1106, 1120
 Fluorocarburo, 77
 Fólico, ácido, 1324
 Forma bote, 53
 — flexible, 54
 — racémica enantiómero, 171
 — —, resolución, 172
 — resonante, estructura, 215
 — silla, 52, 55

- Formaldehído, 1362
 —, reacción Cannizaro, 768
 Formalina, 261
 Fórmula empírica, 16
 — molecular, 13, 16
 Fosfina-amina, comparación, 1189
 Fosfonio, compuestos, reacciones, 1192
 —, hidróxidos, descomposición térmica, 1193
 Fosforescencia, 1106, 1121
 Fósforo, aniones, 1190
 —, compuestos orgánicos, química, 1188
 —, estructura compuestos, 90
 —, importancia biológica, 1196
 —, nucleofilia compuestos, 1188
 Fosgeno, 280
 Foster, reacción, 817
 Fotodescomposición diazoalcanos, 1126
 Fotodimerización, 1127
 Fotofísico, proceso, 1122
 Fotofosforilación, 1144
 Fotografía, 526
 Fotoquímica, 1105
 — cetonas, 1122
 — naturaleza, 1142
 —, reacción, 1106
 Fotosíntesis, 104, 959, 1142
 Fraxinus ornus, 980
 Frecuencia absorción infrarroja grupos funcionales, 299
 — vibración, 293
 Friedel-Crafts, acilación, 765
 — —, — intramolecular, 1275
 — —, alquilación, 533
 — —, reacción, 495
 — —, — acidación, 498
 Fructosa, 961
 Ftálico, ácido, 523
 Fucsina, 371
 Fuerza ácida ácidos carboxílicos, 730
 — intermolecular, 95
 — van der Waals, 95
 Furano, 356, 1067
 —, sustitución electrófila, 1069
 Furanosa, 966
- G**
- Gabriel, síntesis, 804
 Gas olefiante, 1388
 — pantano, 26, 1388
 Gates, Marshall D., 1338
 Gibbs, energía libre, 69
 —, Willard J., 391
 Glándula endocrina, 1326
 Gliceraldehído, 960
 Glicérido, 270
 Glicerina, 1366
 Glicol, 83
 —, mecanismo ruptura, 635
 —, ruptura oxidativa, 717, 720
 Glicósido, 967
 Globina, 1007-1008, 1077
 Glucosa, 961, 980
 Glutamato sódico, 1377
 Glutetimida, 1335
 Goma silicona, 1186
 Gomberg-Bachmann, reacción, 822
 —, Moses, 382
 Grafito, 360
 Gramina, 1083
 Grasa, 270
 —, origen, 1045
 Grignard, François Auguste Victor, 1393
 —, reactivo, 108
 —, —, formación, 596
 —, síntesis ácidos, 892
 Grupo acilo, 246
 — alilo, 200
 — alquilo, 41-42, 206
 — amino, reacción ácido nitroso, 805
 — carbonilo, 245
 — — -ácido Lewis, 248
 — —, adición carbaniones, 1255
 — — -base Lewis, 249
 — — conjugado, 1116
 — —, reducción, 749, 980
 — carboxilo, 246
 — ciano, 312
 — —, adiciones, 800
 — cromóforo, 1110
 — diazonio, reacción copulación, 823
 — —, — pérdida, 819
 — —, sustitución, 822
 — fenilo, 321, 339
 — funcional, 71
 — — compuestos alifáticos, transformaciones, 886
 — — — aromáticos, transformaciones, 900
 — — — enlace simple, 67
 — — — nitrógeno, síntesis compuestos, 838
 — meta-dirigente, 508

Grupo metileno, 203
 — N-alquilo, desplazamiento, 791
 — nitro, 313
 — nitroso, 326
 — orto-para dirigente, 508, 514
 — prostético, 1016
 — protector, concepto, 896
 — vecino, participación, 557
 — vinilo, 200
 Guanina, 1030, 1031
 Guayacolato glicerilo, 1342
 Gutámico, ácido, 1007
 Gutapercha, 1050

H

Haber, reducción, 810
 Hábito, 1337
 α -Haloácido, 756
 —, obtención, 765
 Haloformo, degradación, 983
 —, reacción, 698
 Halogenación, 485, 714
 — aldehídos, 695
 — amidas nitrógeno, 806
 — hidrocarburos, 873
 Halógeno, adición, 468
 —, — alquenos, 432
 Halogenohidrina, formación, 437
 Halogenuro ácido, 279
 — —, nombres, 280
 — —, puntos ebullición, 280
 — alquilo, 77
 — —, empleo, 80
 — —, nomenclatura, 77
 — —, propiedades, 80
 — -compuesto organometálico, reacciones, 590
 — orgánico, reducción, 592
 — —, síntesis, 596
 — organomagnésico, 108
 —, preparación compuestos organometálicos a partir de, 586
 Haluro, obtención de ácido, 736
 —, — — anhídrido, 736
 Haworth, W. N., 964
 Hell-Volhard-Zelinsky, reacción, 750
 Hemo, 1077
 Hemoglobina, 1018, 1077
 Heroína, 1100, 1339
 Hertz, 119

Heteroátomo, 71, 311
 —, estereoquímica, 175
 Heterociclo aromático, 1067, 1317
 — — importancia biológica, 356
 —, relación imidazol, 1100
 Hexaceno, 358
 Hexaheliceno, 358
 Hexosa, 961
 Hialurónico, ácido, 992
 Hibridación, 71
 — carbono, 386
 —, energética, 30
 Híbrido resonancia, 215
 Hidrato carbono, 959
 — cloral, 664
 Hidrazina, derivados, 676
 Hidrazona, 312
 Hidroboración alquenos, 444, 469
 — -oxidación, 446
 Hidrobromuro, 93
 Hidrocarburo, 26
 — alicíclico, 57
 — cíclico, reacciones, 866
 —, deshidrogenación, 873
 —, halogenación, 873
 — halogenado, 1357
 —, hidrogenólisis, 873
 — insaturado, 187, 1355
 — normal, 38
 —, oxidación, 873
 —, reducción, 692, 714
 — saturado, 187
 Hidroclorotiazida, 1166
 Hidrocloruro, 93
 — procaína, 1374
 Hidrogenación alquenos, 421
 —, calor, 208
 — catalítica heterogénea, 1198
 — — hogoménea, 1198-1199
 — —, reducción aldehídos, 688
 — —, — cetonas, 688
 Hidrógeno, análisis, 14
 —, apantallamiento núcleos, 120
 — axial, 52
 — ecuatorial, 52
 —, enlace, 99-102
 Hidrogenólisis, 864
 — hidrocarburos, 873
 Hidrólisis derivados ácidos, 743, 761
 — — aldehídos, 718
 — — cetonas, 720

- Hidrólisis ester disolución ácida, 744
 — —, velocidad, 745
 Hidroperóxido, 81
 — cumilo, transposición, 854
 Hidroquinona, 525
 Hidróxido fosfonio, descomposición térmica, 1195
 Hidroxilación, 447
 Hidroxilamina, 676
 Hidroxisulfóxido, 1160
 Hidruro, transferencia alcóxido, 690
 Hinckley, C. C., 1216
 Hinsberg, ensayo, 781, 832
 Hiperconjugación, 210, 373, 503
 Hipertensión, 1330
 Hipnótico, 1332
 Hipsocromo, 1112
 Histamina, 1101, 1340
 Histidina, 1101, 1340
 Hoff, Jacobo Enrique van't, 27
 Hofmann, August W. von, 788
 —, degradación, 807, 835
 —, eliminación, 788, 833
 Hoffmann, Roald, 1137
 Homopolímero, 948
 Hormona, 1326
 Hückel, Erich, 1303
 —, regla, 1301
 Hunsdiecker, reacción, 598
- I
- Identificación espectrométrica, 1232
 Iluro, 322
 —, adición aldehído, 684
 — azufre, aplicaciones, 686
 Imagen especular, 144
 Imida, 275
 Imidazol, 356, 1100
 — relación heterociclos, 1100
 Imina, 311, 786, 794, 834
 —, polimerización, 794
 Iminoéter, 801
 Impedimento estereo, 547
 In vitro, 1323
 — vivo, 1323
 Índice octano, 1352
 Indol, 1081
 —, síntesis Fischer, 1081
 Industria alimentación, 1375
 Ingold, Sir Christopher K., 508
 Inmunoquímica, 1008
 Insulina, 34, 1157
 Integrador espectrómetro, 124
 Integral resonancia, 336
 Interacción anti, 56
 — sesgada, 56
 Intercambio sustituyentes axiales y ecuatoriales, 1177
 Intermedio, geometría, 368
 — reacciones químicas, 367
 — Wheland, 486
 Inversión Walden, 547, 1393
 Ion acilio, 498
 — amonio cuaternario, 788
 — aromático, 1311
 — carbonio, 369
 — —, carbonilación, 760
 — — no clásico, 557
 — — sustituido, energías estabilización, 374
 — carboxilato, 246
 — diazonio, 315
 — dipolar, 1004
 — fenonio, 558
 — halogenonio, 436
 — imonio, 783
 — molecular, intensidades relativas, 1225
 — positivo, 69
 — siliconio, 1179
 — tropilio, 1313
 Ionización amina, 791
 Isobutileno, 200
 Isocianato, 325, 799
 Isocianuro, 325
 Isoelectrónico, 91
 Isoftálico, ácido, 523
 Isomería, 39, 1389
 — ci-trans, 192
 — — —, requisitos alquenos, 194
 — conformacional, 193
 Isomerización, 1351
 — alcalina monosacáridos, 979
 Isómero, 18, 278
 — cis, 193
 — conformacional, 47, 165
 — estructural, 151
 — geométrico, 193
 —, nomenclatura, 164
 — óptico, 141
 — trans, 193
 Isopreno, regla, 1048

- Isopropílico, alcohol, 1360
Isoproniazida, 1335
Isopropóxido aluminio, 691
Isoquinoleína natural, 1098
Isotáctico, polímero, 953
Isotiocianato, 800
Isótopo natural, abundancia, 1225
Itol, 980
IUPAC, nomenclatura, 41
- J
- Jablonski, diagrama, 1119
Jabón, 272
—, obtención, grasa, 745
Jensen, F. R., 166
Jones, reactivo, 631
- K
- Karplus, ecuación, 1207
Kelfex, 1325
Kekulé, Friedrich August, 13
—, teoría estructural, 17
Kendrew, John C., 1019
Kharasch, Morris S., 441
—, reactivo, 1173
Knorr, Ludwig, 255
—, síntesis, 1074
Kolbe, Herman, 1392
—, reacción, 768, 1371
Kossel, W., 19
Kupchan, S. Morris, 1345
- L
- Lacrimógeno, 699
Lactama, 275
Lactona, 267
Lanosterol, 1057
Lantánido, reactivo desplazamiento, 1216
Lapworth, Arthur, 1395
Lavoisier, Antoine, 11
Lawsona, 527
Le Bel, José Aquiles, 28
Leucemia, 1343
Lewis, estructura, 20
—, Gilbert Newton, 19
Librium, 1323, 1334
Liebig, Justus von, 12
—, método, 14
- Lindano, 1379
Lípido, 270
Lipoico, ácido, 1156
Lipoide, 87
Lisérgico, ácido, 1086
Lisol, 340
Litio, 108
Longitud cadena, 858
Lowry, 67
LSD, 1086
Lucas, Howard J., 622
Lucita, 949
- M
- MACE, 699
Macroanillo, 57
Magenta, 371
Maitansina, 1345
Maleico, anhídrido, 1370
Malonato dietilo, 1266
Malónica, síntesis, 1251
Mandelonitrilo, 672
Manitol, 980
Mannich, reacción, 796-834
Mapa carretera, problemas, 1236
Markovnikov, regla, 425.
—, V. V., 425
Mayo, Frank R., 441
Mecanismo desaminación, 785
— E1, 566
— E2, 559
— eliminación, 563
— reacción derivados carboxílicos, 733
— ruptura glicol, 635
— S_N1 , 619
— S_N1 , 549
— S_N2 , 545
Medicamento, 1371
—, descubrimiento, 1347
— enfermedades cardiovasculares, 1330
— sistema nervioso central, 1332
Meerwein - Ponndorf - Verley, reducciones, 691
Meisenheimer, complejo, 580
Meperidina, 1339
Meprobamato, 1334
Mercaptano, 88, 1151
Mercapturo, 88
Mercurio, compuestos, 110
Mercurium captans, 1152

- Mescalina, 343, 1336
 Mesitilo, óxido, 1262
 Metabolito, 1344
 Metadona, 1340
 Metaldehído, 671
 Metano, estructura, 26
 Metanol, 1359
 Metil etil cetona, 1363
 — isobutil cetona, 1363
 «Metilación exhaustiva» amina, 790
 Metilcetona, oxidación, 761
 —, síntesis, 920
 Metilcloroformo, 1358
 Metileno, grupo, 203
 Metionina, 1173
 Metiyoduro, 93
 Método resolución, 175
 — Robinson, 1281
 Mevalónico, ácido, 1048
 Mezcla racémica, 145
 Micela, 273
 Mickey Finn, 664
 Michael, adiciones, 1263
 —, reacción, 932, 1263
 Miller, aparato, 4
 —, Stanley, 5
 Mioglobina, 1019
 Miraculina, 1376
 Mizushima San-ichiro, 47
 Mofeta, olor, 34
 —, tioles, 88
 Molécula antiaromática, 1309
 — aromática, 1309
 — deficiente electrones, 104
 —, energía mínima, 74
 —, estructura, 73
 —, multiplicidad, 385
 —, número insaturación, 235
 — orgánica, 3
 — —, nomenclatura, 37
 — —, reacciones, 417
 Molecularidad, 400
 Momento dipolar, 98
 Monocromador, 290
 Monómero, 941
 Monosacárido, 960
 —, isomerización alcalina, 979
 —, química, 959
 Morfina, 1099, 1338, 1388
 Mostaza nitrogenada, 1343
 Mucoproteína, 1016
 Multiplicidad, 129
 — molécula, 385
 Muscona, 261
 Mutarrotación, 966
 Mylar, 942
 N
 Naftaleno, 357, 358, 534
 —, nomenclatura, 358
 Nalorfina, 139
 Natta, Giulio, 941
 Nef, reacción, 812
 Neopreno, 1358
 Neosinefrina, 1372
 Newman, Melvin S., 47
 —, proyección, 47, 56
 Nicol, prisma, 142
 Nicotinamida, 1092, 1375
 Nicotínico, ácido, 1092, 1375
 Nitración, 491
 Nitramina, 314
 Nitrate, 314
 Nitreno, 807
 Nitrilo, 311, 800-801, 834
 — -hidrógeno, reacciones, 803
 —, obtención, 572, 741
 Nitrito, 326
 —, grupo, 313
 Nitrobenceno, reducciones selectivas, 810
 Nitrocompuesto, 809
 — alifático, 811, 836
 — aromático, 809, 836
 Nitrógeno, compuestos orgánicos, reacciones, 777, 832
 — estructura compuestos, 90
 —, halogenación, amidas, 806
 —, regla, 1232
 Nitroglicerina, 314, 1394
 Nitrosación, 783
 Nitroso, grupo, 326
 Nitrosobenceno, 810
 Nitrosocompuesto, 813
 Nobel, Alfred, 1393
 Nombre ácidos carboxílicos, 731
 — amidas, 275
 — aminoácidos esenciales, 1002
 — anhídridos, 281
 — ésteres, 268
 — halogenuros ácido, 280
 Nomenclatura ácidos carboxílicos, 262

- Nomenclatura alcoholes, 82
 — aldehídos, 258
 — alquenos, 200
 — alquinos, 226
 — aminas, 91
 —, aprendizaje, 44
 — cetonas, 258
 — compuestos azufre, 89
 — E-Z, 201
 — estereoisómeros, 155
 — éteres, 85
 — isómeros, 164
 — IUPAC, 41
 — naftaleno, 358
 — péptidos, 1006
 —, prefijos, 43, 78
 — sales amonio, 91
 Norepinefrina, 1332
 Notación Cahn-Ingold-Prelog, 157
 Novocaína, 1374
 Nucleico, ácido, 1030
 Núcleo apantallado, 123
 —, carga, 117
 — desapantallado, 123
 —, masa, 117
 —, orientación campo magnético, 117
 Nucleofilia compuestos fósforo, 1188
 Nucleófilo, 248
 Nucleoproteína, 1016
 Nucleótido, ácido, 1031
 Número cuántico, 28
 — insaturación molécula, 235
- O
- Octano, índice, 1352
 Olah, George, 374
 Olefina, 187
 —, oxidación, 759
 Oparin, A. J., 3
 Opio, 1099, 1338
 Oppenauer, oxidación, 691
 Orbital antienlazante, 23
 —, correlación, 1131
 — enlazante, 23
 — híbrido, 30, 72
 — molecular, 22
 — π benceno, 336
 —, signo, 189
 — tercera capa, propiedades, 316
 Ordenación alternada, 47
 Ordenación eclipsada, 47
 Organo-silícico, componentes, 103
 — —, compuestos, 102
 Organobórico, compuestos, 104, 105
 Organometálico, compuestos, 106, 589
 —, preparación compuestos a partir halogenuros, 586
 —, reactivo, adición, 929
 —, —, carbonatación, 759
 Organosilícico, radicales libres, 1180
 Orientación reacción bencino intermedio, 585
 Ortlón, 949, 1367
 Ortoesteres, 801
 Ostwald, Wilhelm, 745
 Overberger, Charles G., 1302
 Oxalato dietilo, 1261
 Oxido mesitilo, 1262
 Oxiclорación, 1357
 Oxidación, 630, 715
 — alcanos, 851
 — alcohol, 645
 — — con ácido crómico, 631
 — aldehído, 708, 758
 — alqueno, 469
 — alquilbenceno, 758
 — Baeyer-Villiger, 709, 761
 — cetonas, 708
 — cicloalcanos, 851
 — hidrocarburos, 873
 — metilcetonas, 761
 — olefina, 759
 — Oppenauer, 691
 — ruptura homolítica, 853
 — sustracción hidrógeno, 852
 — tioles, 1155
 Oxido alqueno, 639
 — amina, 788, 793, 833
 Oxígeno, compuestos, 81
 — singlete, 854
 Oxima, 312, 676, 813, 836
 Oxirano, 447, 639
 Oxitocina, 1006
 Ozónido, 450
 Ozonólisis, 447
 — alquenos, 469, 717, 720
- P
- Palmítico, ácido, 1045
 Par conjugado, 68

- Par enlazante, 75
 — iónico, 551
 — solitario, 75
 — —, ángulo enlace, 75
 Paraformaldehído, 670
 Paraldehído, 671
 Pararosanilina, 371
 Participación grupo vecino, 557
 Pasteur, Louis, 173, 1391
 Pauling, Linus, 1395
 Pauli, principio exclusión, 24, 73
 Penicilina, 1325, 1371
 Penicillium chrysogenum, 1371
 — glaucum, 175
 Pentaeritritol, 704
 Pentaceno, 358
 Pentobarbital, 1334
 Pentosa, 961
 Peptídico, enlace, 999
 Péptido, nomenclatura, 1006
 Perácido, orgánico-cetona, reacción, 761
 —, preparación, 761
 Percleno, 1356
 Percloroetileno, 1358
 Perkin, condensación, 1260
 Peróxido, 81
 Perspex, 949
 Perutz, Max F., 1019
 Pervencha, 1345
 Peso específico alquenos, 205
 — molecular polímero, 947
 Pesticida, 1378
 Petróleo, 45, 1395
 —, materias primas, 1351
 Petroquímica, productos, 1350
 Piranosa, 965
 Pireno, 358
 Piridina, 353, 1088
 — natural, 1092
 — nucleófilo, reacciones, 1091
 —, química, 1090
 Piridona, 1318
 Pirimidina, 1030, 1031
 Pirocatequina, 525
 Pirrol, 355, 1073
 —, química, 1075
 —, síntesis, 1074
 Pitzer, Kenneth, S., 47
 —, tensión, 50
 Planck, constante, 287
 Planeta Tierra, 7
 Plano especular, 153
 — sigma, 153
 — simetría, 153
 Plexiglás, 949
 Polarímetro, 143
 Polarizabilidad, 97
 Poliamida, actividad biológica, 1005
 —, estructura primaria, 1005
 Polieno monoclinico
 Poliinsaturación, 271
 Polimerización, 458, 941
 — aldehídos, 670
 — catiónica, 460
 — iminas, 794
 — radicalaria, 462
 Polímero, 941
 — aldehído, 670
 — atáctico, 953
 — condensación, 942
 —, estereoquímica, 953
 — isotáctico, 953
 —, peso molecular, 947
 —, propiedades físicas, 947, 956
 — sindiotáctico, 953
 —, usos, 956
 Polipéptido, 1000
 —, esquema biosíntesis, 1039
 Poliuretano, 943
 Porfina, 1077
 Porfirina, 1077
 Prednisona, 1327
 Prefijo nomenclatura, 43, 78
 Pregl, Fritz, 17
 Primaquina, 1099
 Principio Evans-Polanyi, 409
 — exclusión Pauli, 73
 — reversibilidad microscópica, 1177
 Prisma analizador, 142
 — Nicol, 142
 Procaína, hidrocloreto, 1374
 Procedimiento Wacker, 1362
 Proceso oxo, 1360
 — fotofísico, 1122
 Producto anti-Markovnikov, 441
 — farmacéutico, 1371
 — petroquímico, 1350
 Progesterona, 1327
 Prolina, 1018
 Prontosil, 1324
 Propeno, 206
 Propileno, 192, 200

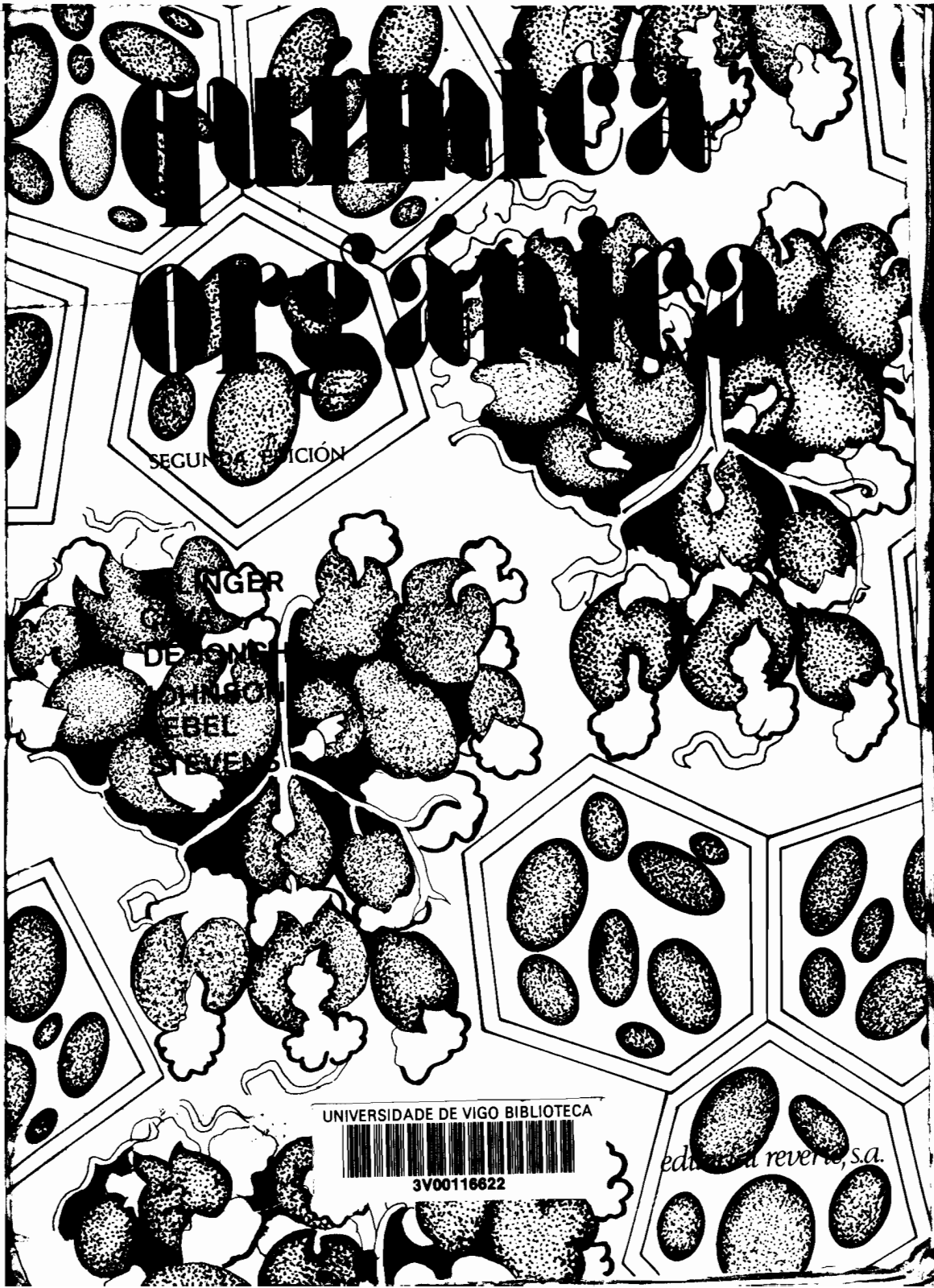
- Propileno, empleo, 1356
 Propilhexadina, 1342
 n-Propílico, alcohol, 1360
 Propilmercaptano, 1151
 Propiltiouracilo, 1326
 Prostagladina, 270
 Protético, grupo, 1016
 Proteína, 5, 999, 1016, 1156
 —, biosíntesis, 1035
 — conjugada, 1016
 —, desnaturalización, 1016
 — sencilla, 1016
 Protón, absorciones RMN, tabla, 1397
 — liastereotópico, 178
 — enantiotópico, 177
 — equivalente, 129
 Proust, Joseph Louis, 1388
 Proyección Fischer, 147
 — Newman, 47, 56
 Pseudohidrazina, 1336
 Pseudorrotación, 60
 Psilocina, 1086, 1336
 Punto ebullición ácidos carboxílicos, 264
 — — — dicarboxílicos, 264
 — — — alcoholes, 84
 — — — aldehídos, 260
 — — — alquenos, 205
 — — — amidas, 275
 — — — aminas, 94
 — — — anhídridos, 281
 — — — cetonas, 260
 — — — ésteres, 268
 — — — éteres, 86
 — — — halogenuros ácidos, 280
 — fusión ácidos carboxílicos, 264
 — — — dicarboxílicos, 264
 — — — aldehídos, 260
 — — — amidas, 275
 — — — aminas, 94
 — — — anhídridos, 281
 — — — cetonas, 260
 — — — éteres, 86
 — isoelectrónico, 1004
 Purina, 1030, 1031
- Q
- Quelato, 254
 Química alimentación, 1375
 — carbono, 7
 — compuestos orgánicos fósforo, 1188
 Química médica, 1323
 — monosacáridos, 959
 — orgánica, aspectos industriales y económicos, 1349
 — —, historia, 1385
 Quimiluminiscencia, 1145
 Quimioterapia cáncer, 1343
 —: guerra infección, 1323
 Quimotripsina, 1008, 1013, 1022
 Quinidrona, 531, 863
 Quinidina, 1330
 Quinina, 1098, 1330, 1388
 Quinoleína natural, 1098
 Quinona, 523, 525, 528
 — naturaleza, 527
 Quiral, 152
 Quiralidad, 152
 — opuesta, 154
 Quitina, 991
- R
- Racemización, 171
 Radical aromático, 1311
 —, adición alquenos, 443
 — carbono, 381
 — libre, adición, 421
 — —, — alquenos, 439
 — — estable, descubrimiento, 382
 — — organosilícico, 1180
 — trifenilsililo, 1180
 Radio van der Waals, 96
 Rayón acetato, 991
 Reacción ácido-base, 729
 — — carboxílico-base, 729
 — — — y derivados, 729, 764
 — — — compuesto Grignard, 754
 — acilación Friedel-Crafts, 498
 — adición, 420
 — — alquinos, 463, 466
 — — carbonilo, 661
 — alcanos, 851
 — alcoholes, 607, 643
 — —, participación grupos vecinos, 620
 — aldehídos, 661, 712
 — — oxígeno, 711
 — alquenos, 419, 468
 — alquinos, 419, 468
 — amina-ácido nitroso, 783
 — — -aldehído, 786
 — — -cetona, 786

- Reacción Arbusov, 1189
 — Arndt-Eistert, 762
 — bencino intermedio, 583
 — — —, orientación, 585
 — cadena, 1355
 — —, efecto peróxido, 441
 — Cannizaro, 691
 — — aldehído aromático, 768
 — — cruzada, 704
 — — formaldehído, 768
 — cetonas, 661, 712
 — cicloadición fotoquímica alquenos, 1126
 — cicloalcanos, 851
 — compuestos aromáticos, 481
 — — —, resumen, 533
 — — azufre, 1168
 — — fosfonio, 1192
 — — orgánicos halogenados, 541, 593
 — — — nitrógeno, 777, 832
 — concertada, 545
 —, control cinético, 407
 —, — termodinámico, 407
 — copulación grupo diazonio, 823
 — derivados ácidos compuestos organometálicos, 752
 — — carboxílicos, mecanismos, 733
 — desulfuración, 693
 — α -diazocetonas, 829
 — diazometano, 828
 — Diels-Alder, 454, 1278
 — E2 síntesis, 570
 —, ecuación velocidad, 400
 —, efecto isotópico cinético, 410
 — electrocíclica, 1128, 1134
 — electrófilo-enol, 713
 — — enolato, 713
 — eliminación, 559-560, 576, 594
 — enlace carbono-hidrógeno alfa, 642
 — epóxidos, 639, 647
 — Eschweiler-Clark, 795, 834
 — ester-alcohol, 740
 — estereoespecífica, 1290
 — estereoselectiva, 1290
 — éteres, 607, 635, 643
 — fenoles, 607, 643
 — Foster, 817
 — fotoquímica, 1106, 1121
 — Friedel-Crafts, 495
 — Gomberg-Bachmann, 822
 — grupo amino-ácido nitroso, 805
 — grupos vecinos, 1296
 Reacción haloformo, 698
 — halogenuros compuestos organometálicos, 590
 — Hell-Volhard-Zelinsky, 756
 — hidrocarburos cíclicos, 866
 — Hunsdiecker, 598
 — Kolbe, 768, 1371
 — Mannich, 796, 834
 —, mecanismos, 398
 — Michael, 932, 1263
 — moléculas orgánicas, 417
 — Nef, 812
 — nitrilo-hidrógeno, 803
 —, orden, 401
 — oxidación compuestos aromáticos, 523
 — — reducción derivados benceno, 534
 — perácidos orgánicos-cetonas, 761
 — pérdida grupo diazonio, 819
 — permitida, 1132
 — piridina-nucleófilo, 1091
 — prohibida, 1132
 — reducción compuestos aromáticos, 531
 — Reformatsky, 683
 — Ritter, 802
 — S_N1 , límite, 574
 — S_N2 , límite, 574
 — S_N2 , síntesis, 570
 — Schmidt, 831
 — sin pérdida nitrógeno, 823
 — síntesis transposición, utilización, 1287
 — sulfóxidos, 1157
 — sustitución, 593
 — — aromática, 533
 —, teoría velocidad absoluta, 402
 — través bencino, 596
 — Tschugaev, 762
 —, velocidad relativa, 400
 — Ullmann, 591
 — Wittig, 1195
 — Wolff-Kishner, 904
 Reactividad eliminación, 568
 — sustitución nucleófila, 568
 Reactivo «carbaniónico», adición nucleófila, 713
 — Grignard, 108
 — —, formación, 596
 — Jones, 631
 — Kharasch, 1173
 — lantánido desplazamiento, 1216
 — organometálico, adición, 929
 — —, carbonatación, 759

- Reactivo Sarett, 631
— silícico síntesis orgánicas, 1186
— Tollens, 709
— Wittig, 684, 1256
Reducción alcoholes, 714
— — con hidruros metálicos, 686
— alquinos, 463
— bimolecular, 690
— Birch, 532
— catalítica esteres, 752
— Clemmensen, 692, 904
— compuestos carbonílicos α,β -insaturados, 928
— grupo carbonilo, 749, 980
— Haber, 810
— halogenuro orgánico, 592
— hidrocarburo, 692, 713
— Meerwein-Ponndorf-Verley, 691
— pinacolínica, 1288
— Rosenmund, 751
— selectiva nitrobenzeno, 810
— Wolff-Kishner, 692
RDX, 314
Refinado petróleo, 45
Reformado catalítico, 1351
Reformatsky, reacción, 683
Región anticodon, 1037
Regioselectividad, 428, 563
Regla Hückel, 1301
— isopreno, 1048
— Markonikov, 425
— nitrógeno, 1232
— Saytzev, 568, 788
— Woodward-Fieser, 1114
Relación anti-coplanar, 561
Relajación spin-red, 120
— spin-spin, 120
Reppe, Walter, 1302
Repulsión van der Waals, 97
Reserpina, 1087
Resfriado, tratamiento sintomático, 1341
Resina silicona, 1186
Resonancia derivados benceno, 344
— magnética nuclear derivados benceno, 349
Reversibilidad microscópica, principio, 1177
Ribitol, 980
Ribonucleasa, 1008
Ribonucleico, ácido, 1030
Ribosa, 961, 1030-1031
Ribosoma, 1038
Ritter, reacción, 802
Rizopus nigricans, 1328
RMN, 1205
—, absorción protones, tabla, 1397.
RNA mensajero, 1036
— ribosómico, 1036
— transferencia, 1036
Roberts, John D., 583
Robinson, método, 1281
—, Sir Robert, 508, 1281
Rosenmund, reducción, 751
Rotación conrotatoria, 1133
— disrotatoria, 1134
— específica, 143
— óptica, 141
— restringida, 193
Ruptura heterolítica, 367
— homolítica, 367
— oxidativa glicoles, 717, 720
Ruzicka, Leopold, 936
- S
- Sacarina, 1377
Sacarosa, 960
Sal amina, formación, 777
— amonio, 91, 93, 788
— — cuaternario, 93, 833
— aromática diazonio, 818
— carboxílica, descarboxilación térmica, 720
— diazonio aromática, 837
— sulfonio, 1159
Salicilamida, 1337
Salicílico, aldehído, 342
Salurético, 1331
Saponificación, 273, 745
Saran, 949, 1357
Sarcomicina, 1345
Sarett, reactivo, 631
Sarina, 1197
Saytzev, regla, 568, 788
Scheele, Carl, 11
Echiff, base, 786
Schmidt, reacción, 831
Schotten-Baumann, procedimiento acilación, 779
Schroedinger, ecuación, 22
—, Erwin, 21
—, solución ecuación, 33
Secuencia prioridad, 157

- Sedante, 1332
 Sensibilización, 1121
 Sensibilizador, 1121
 Septicemia, 1323
 Serie homóloga, 37
 Serotonina, 1086, 1332
 Seudopeletierina, 1302
 Silanión, 1179
 Sílice, 7
 Silicio, compuestos, sustituciones nucleófi-
 las 1176
 — silicio, fuerzas enlaces, 1184
 Silicona, 1183
 —, aceites, 1186
 —, cauchos, 1186
 —, gomas, 1186
 —, resinas, 1186
 Silla, forma, 55
 —, —, confórmero, 52
 Sigmatrópica, transposición, 1138
 Simazina, 1381
 Simetría permitida, 1137
 — prohibida, 1137
 Sindiotáctico, polímero, 953
 Sinergismo, 1340
 Síntesis acetilacética, 1251
 — acetona, 854
 — ácidos, 765
 — — Arndt-Eistert, 892
 — — Grignard, 892
 — — por cianhidrinas, 892
 — — — nitrilos, 892
 — alcanos, 873
 — alcoholes, métodos, 647
 — aldehídos, 715
 — alquenos, métodos, 471
 — alquinos, métodos, 471
 — Arndt-Eistert, 829, 837, 1289
 — α -cetoácido, 1261
 — β -cetoesteres, 913
 — cetonas, 718
 — ciclo grande, 1270
 — cicloalcanos, 873
 — compuestos ciclos seis eslabones, 1278
 — — grupos funcionales-nitrógeno, 838
 — derivados ácidos, 768
 — diazometano, 827
 — 1,4-dicetónica, 1074
 — Dieckmann, 1275-1276
 — estereoisómeros, 1290
 — éteres, métodos, 647
 Síntesis fenol 854
 — —, métodos, 647
 — Gabriel, 804
 — halogenuro orgánico, 596
 — indol Fischer, 1081
 — Knorr, 1074
 — malónica, 1251
 — metilcetona, 920
 — orgánica, filosofía, 883
 — —, — y práctica, 1249
 — —, práctica, 883
 — —, reactivos silícicos, 1186
 — pirrol, 1074
 —, reacción E2, 570
 —, — S_N2 , 570
 — tiofenos, 1072
 — transposición, utilización reacciones,
 1287
 — Vilsmeier-Haack, 808
 Sistema anillos condensados, 357
 — bicíclico, 62
 — carbocíclico, formación, 1267
 — espiránico, 62
 Sobrero, Ancanio, 1394
 Solvatación, 551
 Sommer, Leo H., 1177
 Sondheim, Franz, 1307
 Sorbitol, 980
 Spin protónico, orientación campo magné-
 tico, 117
 Stork, Gilbert J., 798
 Story, P. R., 1285
 Sucaryl, 782
 Sulfa, 1165
 Sulfamida, 1324
 Sulfamilamida, 1165
 Sulfato condroitina, 992
 Sulfénico, ácido, 327
 Sulfeno, 1165
 Sulfínico, ácido, 327, 1166
 Sulfito hidrógeno-sodio, adición aldehídos,
 673
 Sulfona, 1157-1158
 Sulfonación, 493, 781
 Sulfónico, ácido, 327, 1163
 —, —, derivados, 1163
 Sulfonio, sales, 1159
 Sulfóxido, 326, 1157
 —, reacciones, 1157
 Sulfuro, 1154
 —, obtención, 574

- Sustitución aromática, 481
 — — electrófila, 485
 — — nucleófila, 578, 595
 — electrófila furano, 1069
 — nucleófila, 541, 733
 — — catalizada ácidos, 734
 — — compuestos silicio, 1176
 — —, reactividades, 568
- T
- Talidomida, 1335
 Tautomería, 252, 1393
 Tautómero, 253
 Teflón, 1358
 Teller, E., 46
 Tensión angular, 58
 — cicloalcano, 59
 — eclipsamiento, 58
 — estérea, 58
 — Pitzer, 50
 Teoría estado transición, 402
 — estructural, 11
 — — Kekulé, 17
 — mecanocuántica, 28
 — velocidad absoluta reacción, 402
 Tereftálico, ácido, 523
 Termodinámica, 391
 —, aplicaciones, 391
 —, primer principio, 391
 —, segundo principio, 395
 —, tercer principio, 395
 Termoestabilidad, 945
 Termoestable, 945
 Termoplástico, 945
 Terpeno, 1045
 —, clase, 1048
 α,α -Tertienilo, 1073
 Terylene, 942
 Testosterona, 261, 1327
 Tetraciclina, 1325
 Tetracloruro carbono, 1358
 Tetraetilplomo, 110
 Tetrahidrocannabinolo, 1336
 Thompson, J. J., 18
 Thorpe, ciclación, 935
 Timina, 1030, 1031
 Tioacético, ácido, 1168
 Tioaldehído, 1168
 Tiobenzofenona, 1168
 Tiocetona, 1168
- Tiofeno, 356
 — natural, 1073
 —, química, 1072
 —, síntesis, 1072
 Tiol, 88, 1151
 —, obtención, 574
 —, olor, 88
 —, oxidación, 1155
 Tiomerina sódica, 1331
 Tiopental, 1335
 Tiramina, 1336
 Tiroxina, 1005, 1326
 TNT, 314
 Tolbutamida, 1166, 1329
 Tolerancia, 1337
 Tollens, reactivo, 709
 Tolueno, productos derivados, 1370
 Toluidina, 343
 Topley, B., 46
 Tosilato, 1164
 Tranquilizante, 1332
 Transformación grupos funcionales com-
 puestos alifáticos, 886
 — — — aromáticos, 900
 Transición electrónica, 1105
 — —, tipos, 1108
 —, estado, energías relativas, 1291
 —, —, teoría, 402
 Transposición, 593
 — alílica, 555
 — Beckmann, 815
 — Claisen, 1140
 — Curtius, 808, 831
 — Favorskii, 701
 — hidroperóxido cumilo, 854
 — pinacolínica, 625, 720
 — sigmatrópica, 1138
 — agner-Meerwein, 554, 627
 — Wolff, 829, 1126
 Tricleno, 1356
 Tricloroetileno, 1358
 Trietilfosforamida, 1344
 Trifenileno, 358
 Trifenilsililo, radical, 1180
 Trinitrotolueno, 314
 Triol, 83
 Triple enlace carbono-carbono, 224
 Triptófano, compuestos relacionados, 1086
 3,3',5'-triyodotironina, 1326
 Tropolona, 1313
 Tschugaev, reacción, 762



QUINTANA

ORSE

SEGUNDA EDICIÓN

INGER DE JINCO EBEL SIEMEN

UNIVERSIDADE DE VIGO BIBLIOTECA



3V00116622

editorial reverte, s.a.

Química orgánica

SEGUNDA EDICIÓN

011051682

K. O. 20

Química orgánica

SEGUNDA EDICIÓN

NORMAN L. ALLINGER

University of Georgia

MICHAEL P. CAVA

University of Pennsylvania

DON C. DE JONGH

University of Montreal

CARL R. JOHNSON

Wayne State University

NORMAN A. LEBEL

Wayne State University

CALVIN L. STEVENS

Wayne State University

Q1-238
II



EDITORIAL REVERTÉ, S. A.
Barcelona-Bogotá-Buenos Aires-Caracas-México

Título de la obra original:

Organic Chemistry

Edición original en lengua inglesa publicada por:

Worth Publishers, Inc., New York

Copyright © 1971 by Worth Publishers, Inc.

Versión española por el:

Dr. Ricardo Granados Jarque

Catedrático de Química Orgánica de la
Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona

Dr. Enrique Meléndez Andreu

Catedrático de Química Orgánica de la
Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza

y

Dr. Víctor Sánchez del Olmo

Catedrático de la Escuela Técnica Superior
de Ingenieros Industriales de Barcelona

Propiedad de:

EDITORIAL REVERTÉ, S. A.

Loreto, 13-15, Local B

08029 Barcelona

Reservados todos los derechos. La reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos, queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas por las leyes.

Edición en español

© EDITORIAL REVERTÉ, S. A., 1991

Impreso en España - Printed in Spain

ISBN - 84 - 291 - 7015 - 4 obra completa

ISBN - 84 - 291 - 7016 - 2 tomo I

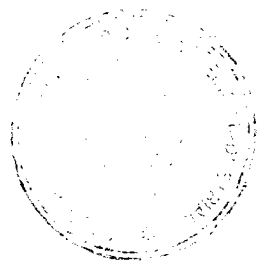
Depósito Legal: B-19930-1991

Impreso por GERSA, Industria Gráfica

Tambor del Bruc, 6

08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

Prólogo



Los profesores aprenden mucho de sus alumnos —lo cual constituye uno de los encantos de la vida académica— y nuestros estudiantes nos han enseñado una gran cantidad de cosas en los últimos años. Lo que ha ganado esta segunda edición de la Química Orgánica es un reflejo de la influencia de muchos alumnos y profesores de otros centros y universidades que utilizaron la primera edición. A ellos nuestro agradecimiento por su ayuda.

A primera vista la Química Orgánica puede parecer una acumulación de hechos experimentales imposible de ser remontada por los estudiantes noveles. Por ello una de las claves para un curso con éxito es conocer qué es lo que hay que dejar fuera y qué es lo que hay que incluir. La experiencia con la primera edición nos mostró que la Parte I, que trata de la estructura de las moléculas orgánicas, era demasiado larga. Ahora es más corta y más clara. También hemos eliminado parte del material optativo —breves discusiones de temas avanzados o colaterales interesantes— porque nuestros alumnos nos dijeron que a veces interrumpían su atención a lo esencial.

Esta segunda edición incluye sólo las materias que consideramos importantes hoy día o que se muestran prometedoras de un futuro importante. Por ejemplo, incluimos la química de los terpenos, proteínas y azúcares porque constituyen la base para los estudiantes que sigan carreras biológicas o médicas, pero hemos eliminado muchos temas tradicionales cuyo interés era primordialmente histórico.

Ordenación

La estructura de una molécula orgánica determina su forma de reaccionar con otras moléculas; existe auténticamente una relación idéntica entre la ordenación de un libro de texto y la reacción de los alumnos ante él. Hemos conservado la ordenación inicial —desde la estructura molecular hasta las reacciones y las aplicaciones— porque los estudiantes han encontrado que da buen resultado.

La Parte I (Capítulos 1 a 13) comienza con la estructura de las principales clases de moléculas orgánicas e incluye nomenclatura, propiedades físicas, distribución electrónica y espectros. También ofrecemos un breve resumen de termodinámica y de cinetoquímica. En la Parte II (Capítulos 14-21) examinamos las reacciones que experimentan esas moléculas. En la Parte III (Capítulos 22-36) abarcamos las síntesis orgánicas, discutimos los métodos para determinar la estructura de las moléculas complicadas y ofrecemos algunos tópicos especiales tales como la química de los productos naturales y algunas aplicaciones de la Química Orgánica en la medicina y en la industria.

Además de ser intelectualmente atractiva, esta ordenación ha sido muy útil pedagógicamente durante muchos años de prueba tanto en clase como en el laboratorio. Tan sólo después que los estudiantes posean cierto dominio de las estructuras moleculares, especialmente la distribución de los electrones, pueden llegar a comprender por qué ciertas reacciones están ayudadas o impedidas por ciertas distribuciones estructurales. Sin este conocimiento de la estructura, el estudio de las reacciones se reduce al aprendizaje puramente memorístico. Más adelante en el curso, con los conocimientos de las estructuras y de las reacciones firmemente anclados en su mente, el estudiante penetra a fondo más fácilmente en el arte y la ciencia de las síntesis orgánicas y es capaz de apreciar los caminos según los cuales la Química Orgánica embebe y conforma tan gran extensión de nuestra tecnología moderna.

Al enseñar un curso introductorio preferimos dejar cierta distancia entre las clases sobre estructura molecular y el comienzo de las prácticas de laboratorio. Normalmente dedicamos de ocho a diez semanas para las materias de la Parte I y comenzamos el laboratorio en el segundo trimestre. Otros comienzan clases y prácticas a la vez, porque han descubierto que la acumulación de los principios estructurales al principio de las clases del curso, y antes de tratar las reacciones químicas, ayuda a sus alumnos a realizar el trabajo del laboratorio entendiéndolo mejor. El método tradicional de estudiar la estructura y las reacciones a la vez, de cada tipo de compuestos, origina algunas dificultades al coordinar las clases y las prácticas. Por ejemplo, las estructuras de los grupos funcionales, que se tratan posteriormente en las clases teóricas, juegan un importantísimo papel en el comienzo del laboratorio y resultan un misterio para los alumnos que se ven obligados a realizar reacciones sobre estos grupos funcionales. Como resultado los estudiantes se enfrentan al problema de convertir compuestos no aprendidos en otros también desconocidos y a través de reacciones que también ignoran. Todo esto requiere aprender de memoria sin entender. Nuestra ordenación evita esta dificultad. En las primeras semanas de clase damos a los alumnos los nombres, las características estructurales y la distribución electrónica de todas las clases más comunes de grupos funcionales, lo cual proporciona una preparación excelente para el trabajo de laboratorio. Por ejemplo, si los alumnos han de realizar la reacción de la hidroxilamina con la ciclohexanona para formar una oxima,

sabrán a través de las clases precedentes que la hidroxilamina es una base de Lewis, la ciclohexanona un ácido de Lewis y el agua una molécula muy estable. No se sorprenderán de que la reacción transcurra como lo hace y comprenderán y recordarán más fácilmente el cómo y el por qué de ella. Imaginen lo confuso y desconcertante de esta reacción, de cara a los alumnos, si en ese punto sólo han estudiado las estructuras y las reacciones de los hidrocarburos, situación en la que se encontrarán muy probablemente si han seguido el método tradicional.

Esto nos lleva a otra de las características más típicas de nuestra ordenación, al amplio estudio de las síntesis. Casi se puede asegurar que los textos de introducción a la química orgánica más corrientes prestan menor atención a este tema crucial que nosotros. En otros libros la síntesis se suele considerar fragmentariamente en los capítulos que tratan las reacciones de los grupos funcionales. En ese esquema los estudiantes suelen olvidar los fundamentos y los métodos de síntesis de un grupo funcional cuando están estudiando otro. Nosotros hemos mejorado ese método, «a trocitos», dedicando un capítulo íntegro a los principios o fundamentos de las síntesis, una vez que conocen las reacciones de los grupos funcionales. Hemos hallado que los estudiantes aprenden y recuerdan más según este método. Posteriormente, en el Capítulo 33, ofrecemos una discusión a nivel superior de las síntesis para quienes quieran dar un énfasis especial a esta materia.

Ayudas para la enseñanza

La mayor parte de los capítulos referentes a reacciones llevan al final resúmenes para estimular la memoria del alumno (véase, por ejemplo, el apartado 18.16). También incluimos resúmenes de los métodos de síntesis (por ejemplo, en el apartado 18.17) para facilitar su repaso cuando se discuten las síntesis.

Puesto que lo perfecto es efectivamente fruto de haberlo practicado, los problemas y los ejercicios continúan siendo la mejor herramienta para la enseñanza. En la segunda edición se han añadido muchos más problemas.

Con frecuencia interrumpimos nuestra narración y pedimos al lector que resuelva ejercicios breves que dan énfasis a los puntos importantes y prueban si los ha comprendido. El estudiante juicioso aborda cada ejercicio cuando lo encuentra. Las respuestas a los ejercicios aparecen al final del libro. Los problemas más largos están siempre cuando finaliza cada capítulo y siguen la misma secuencia de temas tratados en él, lo que permite que el profesor asigne a sus alumnos los adecuados aunque esté a mitad del capítulo.

Incluimos fotografías y dibujos por todo el texto; sin embargo, no pueden mostrar, evidentemente, todas las peculiaridades tridimensionales de la arquitectura molecular. Los estudiantes han de manejar modelos moleculares reales, especialmente en la primera parte del curso, por lo que hemos cuidado el señalar los casos en los que los modelos serán más útiles.

Aunque en esta edición hay menos materias optativas que en la primera, hemos conservado esta característica. Para evitar la interrupción en el texto van impresas con un tipo de letra menor y precedidas de la palabra «optativo». Estas secciones resultarán fascinantes para aquellos estudiantes que disfruten haciendo excursiones hacia áreas más avanzadas. Nada de estas materias es en modo alguno esencial para que el alumno comprenda la parte fundamental del texto.

Las notas históricas breves o las divagaciones curiosas que aparecen en letra bastardilla de vez en cuando, a lo largo de todo el texto, sirven como «condimento» para la lectura amena más que para el estudio a fondo.

Aunque la respuesta de los estudiantes a la primera edición nos ha llevado a reducir la cantidad de materia incluida en los doce capítulos primeros, de forma que puedan darse en un tiempo más corto, no ha perdido esta segunda edición nada importante. Ciertos temas —los más difíciles— se tratan incluso con mayor extensión. Este aumento de extensión es el resultado de las explicaciones más detalladas (no de ampliar el número de temas) que pretenden facilitar a los alumnos el terreno que lo demandaba.

Otras mejoras

Hay otras mejoras que requieren ser mencionadas brevemente. El capítulo de esteoquímica ha sido simplificado y mejorado. Varios capítulos han sido escritos de nuevo para aumentar su claridad. Hemos añadido los recientes descubrimientos en ciertas áreas, por ejemplo las prostaglandinas, los catalizadores de transferencia de fase y los éteres anulares o «corona».

La Parte III ha sido aumentada y reorganizada. Los capítulos sobre carbohidratos y proteínas —temas importantes para un nivel de introducción— aparecen ahora más pronto en el libro, lo que ayuda a asegurar un tratamiento más cuidadoso de estos compuestos que se descuidan con frecuencia por el agobio de tiempo que aqueja a profesores y a alumnos al final de cualquier curso. Este cambio de prioridades deja algunos temas más atrás de lo que estaban en la primera edición. Por ejemplo, la regla de Hückel y la química de los compuestos orgánicos del azufre vienen ahora más tarde. Los tres últimos capítulos —medicina, industria e historia— se han pensado como referencia o para lectura agradable, no para estudiarlos intensamente. Están ahí para que los alumnos con mayor interés comprendan el desarrollo de la Química Orgánica y su impacto en las vidas de las personas y de los demás seres que comparten con nosotros este planeta. El Capítulo 35, que es nuevo y único en los libros de texto de este nivel, cubre la acción de los medicamentos y deberá ser especialmente interesante para estudiantes de áreas tales como medicina, odontología y farmacia.

Suplemento

*Cuando uno comienza el estudio de una ciencia con la que no está familiarizado se enfrenta en lo que equivale a un idioma extranjero. Esto es especialmente cierto en química orgánica. Los estudiantes principiantes suelen encontrar la nomenclatura como una barrera que han de sobrepasar. Hemos preparado un libro independiente, *Organic Nomenclature: A Programmed Study Guide* (Nomenclatura orgánica: guía de estudio programada), que ha resultado extraordinariamente eficaz al probarlo en las clases de la Wayne State University. Aunque el profesor puede explicar la nomenclatura con la extensión que desee si quiere así hacerlo, esta guía permite que los alumnos la estudien ellos solos ahorrando así al profesor valiosas horas de clase.*

El Student's Manual (Manual del alumno) que acompaña al texto contiene los objetivos fundamentales del estudio, breves preguntas de cada capítulo, exámenes de una hora por grupos de capítulos, respuestas a los problemas del libro, indicaciones o pistas para abordar los problemas más difíciles y respuestas deducidas detalladamente para estos mismos problemas.

Al estudiante

¿Cómo se relaciona este curso de introducción a la química orgánica con tus otros estudios? ¿Para qué te servirá en años futuros?

La siguiente lista te dará idea de la relación entre la química orgánica y otras ciencias básicas:

Matemáticas

Física

Fisicoquímica y Quimicofísica

Química Orgánica

Bioquímica

Biología

Medicina

La Química Orgánica está en el centro del intervalo entre las Matemáticas, que son muy abstractas, y la Medicina, que es práctica y aplicable. Aunque la Química Orgánica se basa en un sólido cuerpo teórico, todavía hay mucho que no conocemos y los avances ordinarios en esta materia se hacen con frecuencia por aproximaciones empíricas (el método «ensayemos y veamos»), basadas en conjeturas razonables.

Cada Ciencia de nuestra lista es la base para la que está debajo de ella en la lista anterior. Así las bases de la Química Orgánica están fundamentalmente en los campos de la Matemática, de la Física y de la Química Física. Tendremos que hacer algún uso de estas materias para desarrollar la teoría de la Química Orgá

nica. Sin embargo, las emplearemos sólo para comprobar en qué medida sus principios son aceptables a la Química Orgánica. En tanto algunos conocimientos de la Química Física tienen importancia para entender la Química Orgánica, ésta constituye una base para la Bioquímica y, aunque más distante, es también base para la Biología y la Medicina.

¿Va a ser éste un curso difícil? Bien, desde luego será un desafío con toda certeza, y requerirá una gran cantidad de lectura y de estudio. Es necesario memorizar mucho material y, sobre todo, habituarse a resolver problemas de una amplia variedad de tipos.

La Química Orgánica, en cierto sentido, es como una pirámide invertida sustentada sobre su vértice. Hay algunos hechos fundamentales en el vértice; cuando se han comprendido, tienen que apilarse sobre ellos cada vez más hechos nuevos hasta arriba. Esto nos proporciona una amplia base de trabajo con y sobre la que podemos construir otra mayor y así sucesivamente. Así, a medida que progresan nuestros estudios sobre la materia, tenemos que referirnos constantemente al material previamente examinado. No es posible aprender el contenido de un capítulo, examinarse y olvidar. Esto significaría edificar fuera del punto de apoyo de la pirámide; es mejor edificar lo nuevo sobre lo pasado. Cualquiera cosa no aprendida al principio del curso es un agujero sobre el que va a vaciarse algún conocimiento superior, por consiguiente es vital para el estudiante cuidar el progreso del curso y entender todos los conocimientos esenciales a medida que se avanza en el texto.

Ya citamos anteriormente que este texto está dividido en tres partes —estructura, reacciones y temas especiales. Por estructura entendemos la forma geométrica tridimensional de las moléculas, la manera de unirse los átomos, las propiedades físicas, incluyendo los espectros, que dependen de la estructura y nos informan sobre ella, y la distribución electrónica de las moléculas. Existe sólo una docena de clases importantes de compuestos orgánicos, según se cuente, y quizás otra docena de clases menos importantes. Estudiaremos las estructuras de todos estos tipos con más o menos detalle según su importancia.

Las reacciones químicas que sufren las moléculas orgánicas son predecibles en gran parte o, al menos, razonables, cuando se han entendido las estructuras electrónicas de las moléculas. Los reactivos que llevan una carga positiva tienden a atacar a una molécula por el punto en que tenga una densidad electrónica elevada, mientras que los reactivos que tienen una carga negativa tienden a atacarla por el punto de más baja densidad electrónica. La transformación de un compuesto en otro depende, en parte, de la termodinámica (la capacidad del sistema reaccionante para alcanzar una configuración más estable) y en parte de la cinética (la velocidad a la que tiene lugar el proceso). También aquí, dependiendo de cómo se clasifiquen, existe quizás una docena de tipos principales de reacciones orgánicas y un conjunto de subtipos fáciles de racionalizar cuando se han comprendido los tipos básicos.

¿Qué son los temas especiales que se tratan en la Parte III? Son las materias y los problemas sobre los que piensan y trabajan la mayor parte de los químicos orgánicos, así como ciertas áreas de la Química Orgánica de interés para el ciudadano medio.

El trabajo de la mayoría de los químicos orgánicos se refiere directa o indirectamente a dos actividades principales: determinación de estructura y síntesis. Se han aislado y caracterizado aproximadamente tres millones de compuestos orgánicos cuyas estructuras se conocen ahora detalladamente. Diariamente se aíslan otros nuevos, muchos a partir de fuentes naturales y materias vivas. Algunos se derivan de procesos industriales y otros de estudios de laboratorio. Algunos de estos compuestos tienen propiedades que los hacen deseables para un uso determinado; otros son tóxicos o incluso perjudiciales, y, en fin, otros son sólo intelectualmente intrigantes. Para entender por qué un compuesto tiene determinado efecto fisiológico o químico, debe conocerse primero de qué compuesto se trata, es decir, debe conocerse su estructura.

De los tres millones de compuestos orgánicos conocidos, sólo dos mil aproximadamente pueden ser comercialmente asequibles en forma pura. Si los químicos necesitan cualquier otro de los tres millones, o cualquiera del infinito número de los compuestos posibles todavía desconocidos, tiene que prepararlo a partir de otro disponible; en otras palabras, tenemos que sintetizarlo.

Centenares de objetos o artículos de uso cotidiano han sido inventados, mejorados o transformados por la Química Orgánica. La calidad de nuestro medio ambiente depende primordialmente de la interacción de las sustancias orgánicas con el aire y con el agua. Incluso la vida misma del lector depende de las reacciones orgánicas que tienen lugar en este momento en su cuerpo. Aunque sólo fuese por estas razones, comprenderás que el conocimiento de la Química Orgánica te ayudará a vivir y a trabajar inteligentemente en el mundo moderno.

Agradecimientos

Estamos realmente en deuda con quienes han revisado esta segunda edición por sus críticas y consejos. Deseamos dar las gracias de una forma especial a los profesores Alfred Burger (Universidad de Virginia), David F. Cane (Brown University), Francis A. Carey (Universidad de Virginia en Charlottesville), Louis E. Friedrich (Universidad de Rochester), James L. Jensen (Universidad del estado de California en Long Beach), George R. Jurch (Universidad de Florida del Sur), George Kriz Jr. (Western Washington State College), Richard T. Luibrand (Universidad del estado de California en Hayward), Audrey Monahan (Universidad de Connecticut), Robert C. Neuman, Jr. (Universidad de California en Riverside), Victor J. Hruby (Universidad de Arizona), John Huffman (Clemson University), William F. Rosen (Universidad de Rhode Island), Thomas St. Pierre

(Universidad de Alabama), Peter Smith (Universidad de Michigan), James Stanfield (Georgia Institute of Technology), David Tuleen (Vanderbilt University) y Rudolph Ernst K. Winter (Universidad de Missouri).

El profesor Otis C. Dermer, de la Universidad estatal de Oklahoma, nos ayudó valiosamente leyendo las pruebas de esta segunda edición.

Una vez más queremos dar las gracias a los muchos profesores y alumnos que utilizaron la primera edición y se tomaron la molestia de enviarnos su apoyo y guía.

| | |
|--------------------|-------------------|
| NORMAN L. ALLINGER | CARL R. JOHNSON |
| MICHAEL P. CAVA | NORMAN A. LABEL |
| DON C. DE JONGH | CALVIN L. STEVENS |



Introducción

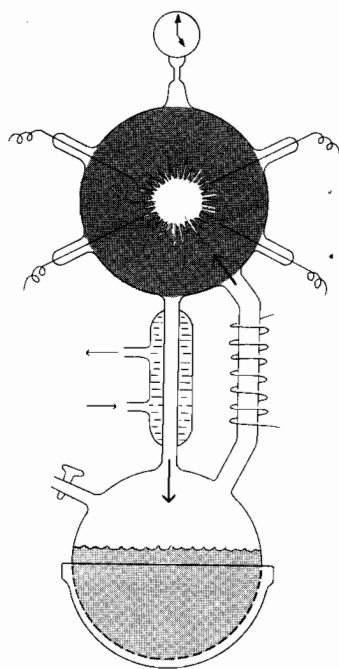
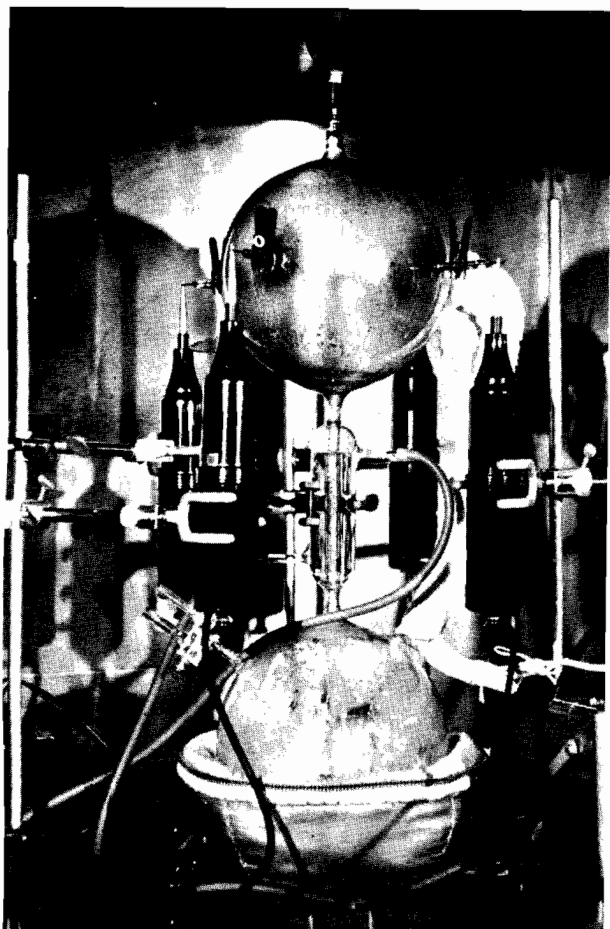
1.1 Las primeras moléculas orgánicas

Si deseamos comenzar por el principio, tenemos que retroceder unos tres mil millones de años, hacia el momento en que apareció la vida sobre la tierra. El planeta joven tenía todas las condiciones precisas para la vida, a saber: una temperatura estable, ni demasiado caliente, ni demasiado fría; abundante energía solar, suficiente masa para retener una atmósfera y los contados ingredientes de los que está formada toda materia viviente: carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Estos cuatro elementos constituyen el 98 % de todo tejido vivo, lo cual es en cierto modo sorprendente ya que los elementos más abundantes en la corteza terrestre son, el oxígeno, el silicio y determinados metales ligeros. Los elementos que forman el grueso de los compuestos orgánicos conocidos son, con excepción del oxígeno, microelementos que se presentan en una proporción del 1 % o menor, en la corteza terrestre.

¿Cómo comenzó la vida? ¿Cómo se desarrollaron los compuestos de carbono complejos a partir de esos átomos y moléculas sencillos disponibles cuando nuestro planeta tenía sólo 1.500 millones de años de edad? En 1923, un químico ruso *, A. I. Oparin **, sugirió que las primeras moléculas orgánicas, las «pre-cursoras» de la vida, surgieron en un mundo que contenía poco o nada de oxígeno libre. En la atmósfera había vapor de agua, dióxido de carbono, nitrógeno, amoníaco (NH_3), y metano (CH_4). El sol batía de plano, se formaron nubes, saltaron descargas eléctricas, cayeron las lluvias. Las sustancias radiactivas del interior de la tierra se destruían aportando su energía al crisol. Según Oparin, fue en este caos donde se formaron las primeras moléculas orgánicas complejas y donde

* En los lugares adecuados del texto se presentarán breves biografías para ofrecer al estudiante alguna perspectiva histórica y geográfica. Los autores han intentado seleccionar para este objeto las biografías de aquellos químicos cuyas contribuciones son de particular importancia en el objeto que se expone.

** Aleksandr I. Oparin. Nacido en 1894. Academia de Ciencias de la URSS, Moscú.



Aparato empleado por Miller para simular las condiciones que se cree existían en la tierra primitiva. El metano y el amoníaco circulan continuamente entre el recipiente inferior caliente (el «océano») y el superior (la «atmósfera») entre los cuales se transmite una descarga eléctrica. (Cedido por Cyril Ponnampertuma.)

la vida tuvo su oportunidad. Los gases sencillos se desintegraron y sus componentes se recompusieron de manera más compleja.

Durante la década de los 1950, Stanley Miller* realizó algunas experiencias que ensayaban las ideas de Oparin. En sus aparatos de laboratorio de la Universidad de Chicago, Miller puso metano, amoníaco, agua e hidrógeno, for-

mando una atmósfera análoga a la que según Oparin debía envolver la tierra primitiva. Cuando hizo saltar dentro de estos gases la chispa que simulaba los rayos encontró que, entre otras moléculas orgánicas, se formaron aminoácidos. Este resultado es muy significativo puesto que todas las proteínas, compuestos principales de las materias vivientes, están constituidas por la unión de aminoácidos.**

Los compuestos orgánicos primarios que se formaron durante un largo período de tiempo se disolvieron en el océano primitivo, que gradualmente se enriquecía con gran variedad de materiales orgánicos. Todavía no se sabe cómo evolucionaron estas primeras moléculas orgánicas para formar células vivas. Con el paso del tiempo, se desarrolló de algún modo el intrincado sistema mediante el cual los agregados moleculares pudieron crecer y dividirse en dos partes idénticas de un modo ordenado, reproduciéndose. Hay una cosa clara: a través de este proceso evolutivo, junto con el agua, la luz solar y pocos elementos más, el átomo de carbono ha jugado y sigue jugando un papel central.

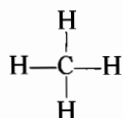
1.2 ¿Por qué el carbono?

El carbono es el elemento central alrededor del que ha evolucionado la química de la vida. Las proteínas, por ejemplo, una sola de las diversas clases de compuestos de carbono, han desarrollado una impresionante diversidad de formas y funciones en el curso de la evolución. Son moléculas muy complicadas, con pesos moleculares que van desde varios miles hasta los millones. Sólo se conocen las estructuras completas de unas 50 proteínas y muy recientemente ha sido posible sintetizar por métodos químicos una de las sencillas. La variedad de las proteínas actualmente en actividad en los sistemas vivientes crece progresivamente. Cada una de las especies que habitan la Tierra ha desarrollado su grupo específico de proteínas empleando como elementos de construcción los mismos 20 aminoácidos. Hasta una bacteria fisiológicamente tan simple como la *Escherichia coli*, contiene unos 5 000 compuestos químicos distintos de los que unos 3 000 son proteínas distintas entre sí. El hombre posee unos 5 millones de proteínas diferenciadas, todas ellas, a su vez, distintas de las de la *E. coli* o las de cualquier otro organismo. Cuando se considera la multitud de especies actualmente sobre la Tierra, la variedad de proteínas es verdaderamente asombrosa. Los biólogos establecen en 1 200 000 el número aproximado de especies vivientes. Esto supone algo así como 10^{12} clases de proteínas distintas que intervienen en los procesos vitales en curso sobre la superficie terrestre. El carbono proporciona el esqueleto de esta fantástica diversidad molecular.

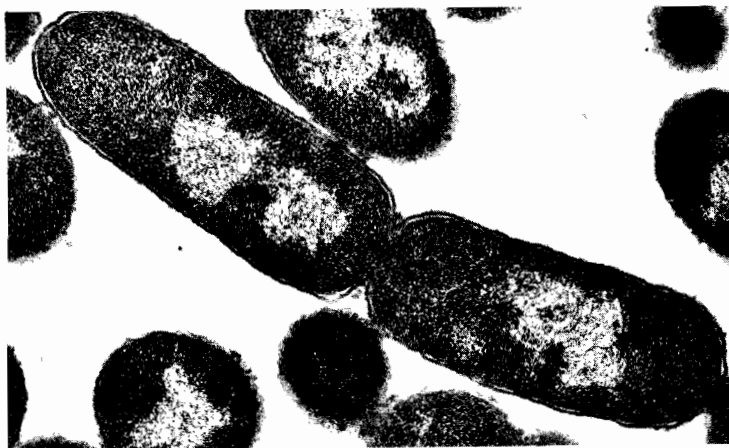
* Stanley L. Miller. Nacido en 1930. Oakland, California. Universidad de California, San Diego.

** Las proteínas son moléculas complejas que tienen variedad de funciones en los sistemas vivientes. Algunas son *enzimas* que actúan de catalizadores en varias reacciones que tienen lugar en los sistemas vivos. Sin los enzimas no sería posible la vida tal como la conocemos.

¿Por qué está el carbono tan bien dotado para los procesos vitales, y por qué no cualquier otro de los 100 elementos? Las respuestas deben hallarse en el examen de la estructura atómica del carbono, porque es esta estructura la que permite al carbono formar mayor variedad de compuestos que cualquier otro elemento. El carbono tiene cuatro electrones en su capa más externa. Cada uno de ellos puede parearse con los de otros elementos que puedan completar sus capas electrónicas compartiendo electrones para formar enlaces covalentes. (En el capítulo 2, discutiremos con más detalle el enlace covalente.) Entre los elementos que pueden unirse de este modo al carbono se encuentran el nitrógeno, el hidrógeno y el oxígeno. Un átomo de carbono puede compartir un máximo de cuatro pares de electrones, dando compuestos tales como el metano:



Pero la característica más peculiar del átomo de carbono, que le distingue de los demás elementos (excepto el silicio) y que da cuenta de su papel fundamental en el origen y evolución de la vida, es su capacidad de compartir pares de electrones con otros átomos de carbono para formar enlaces covalentes car-



Células de Escherichia coli, una bacteria del intestino humano, dividiéndose. Estas células están formadas principalmente por agua; las siguientes moléculas en abundancia son las proteínas que constituyen un 15 % del peso de la célula. Las proteínas sirven de «ladrillos» para construir las estructuras celulares y participan en las reacciones mediante las cuales la célula se nutre y se reproduce. (A Ryter. Instituto Pasteur.)

bono-carbono. Este fenómeno singular es el cimiento de la química orgánica. Permite la formación de una amplia gama de ordenaciones estructurales de carbono, lineales, ramificadas, cíclicas o en forma de jaula, tachonadas con átomos de hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y otros elementos capaces de formar enlaces covalentes. Sólo esos contados elementos que contienen cuatro electrones en su capa más externa son capaces de formar una sucesión estable de enlaces covalentes con átomos del mismo elemento. De entre éstos, el silicio es el único elemento, junto con el carbono, que puede formar tales enlaces consigo mismo, con relativa estabilidad. Pero los compuestos silicio-silicio no permanecen inalterados en contacto de la atmósfera terrestre cargada de oxígeno. Se oxidan formando sílice (SiO_2), principal ingrediente de la arena y el cuarzo, pero que no es la clase de material capaz de dar sustento a la vida. Así, por lo menos en la tierra, sólo el carbono es capaz de suministrar una base para los componentes moleculares de los seres vivos.

1.3. La Química del carbono y el planeta Tierra

Para formar la totalidad de la vida actualmente presente, se han empleado unos 4 500 millones de años de iluminación solar y compuestos de carbono. El hombre, un recién venido, habita este pequeño planeta hace sólo unos pocos millones de años y, en el espacio de 100 años ha aprendido a transformar los compuestos de carbón en medicinas, combustibles y derivados a gran escala.

Hasta recientemente la capacidad del hombre para realizar estas transformaciones industriales con moléculas orgánicas se consideraba como una virtud y una muestra de dominio sobre sus alrededores. Tenemos drogas maravillosas, píldoras para el control de la natalidad, juguetes de plástico, estimulantes, y suficiente alimento para mucha gente durante mucho tiempo.

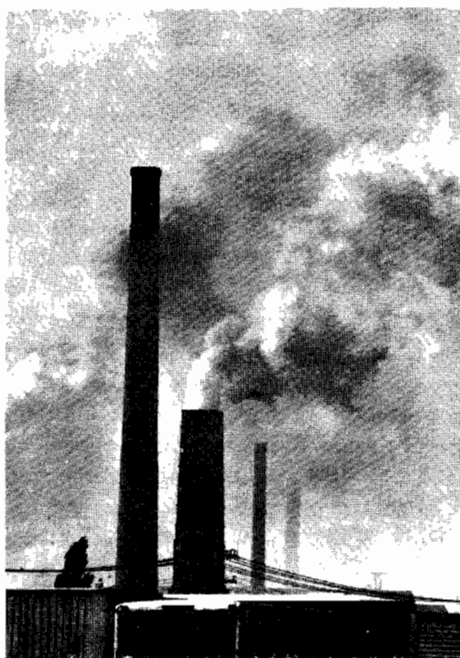
Pero ahora tenemos aire fétido. Los peces mueren en los lagos y corrientes de agua en las que ya no nos atreveríamos a nadar. Las playas, incluso los propios mares, están contaminados por una mortífera combinación de petróleo y desperdicios industriales. Según la U.S. Food and Drug Administration, se calcula que los grandes ríos del mundo aportan cada año al mar sobre 500 000 clases distintas de moléculas nuevas de síntesis. El plomo de la gasolina se encuentra ahora entre las nieves lejanas de las regiones polares. La grasa de las focas árticas y de los pingüinos está contaminada por DDT.

El problema del DDT merece un comentario adicional. Este producto químico, por sí sólo, ha controlado la población de insectos del mundo hasta tal punto que la tierra produce en la actualidad alimento suficiente para la población humana. Sin embargo, no lo hemos alcanzado sin riesgo, ya que actualmente los niveles de DDT alcanzan proporciones peligrosas. Hasta que podamos abandonar el empleo del DDT (sin dejar morir de hambre una gran parte de la población humana), se necesitan forzosamente mejores soluciones a largo plazo.

En consecuencia, la industria químico orgánica ha cambiado nuestro mundo para bien y para mal. La contaminación y la superpoblación son problemas serios y cada vez lo van siendo más. Son, a la vez, problemas científicos y políticos. La parte científica es soluble pero resultará cara; la parte política es menos clara. Es cuestión de cómo utilizar nuestros recursos, cuestión de prioridades. Como principiantes en química orgánica debéis cuidar de tener presentes esos problemas. Muchos de vosotros seréis, más adelante, biólogos, médicos, profesores o investigadores. Desde esas u otras posiciones tendréis la oportunidad de resolver algunos de los problemas que otros, anteriormente a vosotros, han ayudado a crear. La calidad de la vida, quizás la vida misma, depende de vuestra aportación sobre la tierra. Los que tengan algún conocimiento de química orgánica tendrán la oportunidad y la obligación de trabajar en esta tarea. Esperamos que toméis parte.



La edad industrial ha traído juntas la contaminación y la prosperidad. (Foto izquierda: Richard Nairin, National Audobon Society. Foto derecha: Karl H. Maslowsky, Photo Researchers, Inc.)



La consecuencia más importante de la evolución cultural reciente de la humanidad es la contaminación del aire, del agua y del suelo por los desechos de los productos industriales y agrícolas. (*Izquierda:* Michigan Department of Natural Resources; *derecha:* Laurence Pringle, National Audobon Society.)



El descubrimiento de nuevas variedades de trigo, arroz y maíz ha incrementado grandemente el rendimiento de las cosechas en todo el mundo, proporcionando remedio, parcial y temporal, a los problemas de la desnutrición y de la superpoblación (R. Gates, Frederic Lewis, Inc.)

CAPITULO 2

La teoría estructural

2.1 Los primeros tiempos de la química orgánica

Los pueblos prehistóricos hicieron uso de las propiedades de algunos compuestos orgánicos y realizaron algunas reacciones químico orgánicas. Los antiguos egipcios, los romanos y los fenicios emplearon varios colorantes que eran verdaderos compuestos químicos puros: el índigo, la alizarina y la legendaria púrpura de Tiro. Los dos primeros colorantes se aislaron de las plantas, y el último se obtuvo en pequeñas cantidades a partir de una rara especie de molusco.

Desde muy antiguo se conoce la conversión de la grasa animal en jabón por tratamiento con lejía. Hasta época tan reciente como en 1948, los químicos orgánicos no pudieron, por fin, sintetizar productos (detergentes) que fueran capaces de competir comercialmente con el jabón.

La fermentación del almidón y de los azúcares para obtener alcohol se conoce también desde los tiempos prehistóricos y hoy se sigue empleando, apenas sin variación alguna.

La Química Orgánica, tal como hoy la conocemos, arranca de las postrimerías del siglo dieciocho en que se hizo por primera vez el esfuerzo de aislar sustancias orgánicas puras en lugar de extractos. Durante el período de 1769 a 1786, el alemán de nacimiento, Carl Scheele, que vivió y trabajó como boticario en Suecia, aisló diversos compuestos orgánicos puros a partir de fuentes naturales y llevó a cabo estudios químicos sobre ellos.

En 1784, Antonio Lavoisier * ideó un método (que se expone en la sección 2.2) para quemar una muestra de un compuesto orgánico, recogiendo y analizando los productos de combustión. Aunque sus métodos tenían una precisión limitada, pudo deducir que el conjunto de los compuestos orgánicos consistían

* Antoine Lavoisier. Nacido en París, 1743. Guillotinado durante la Revolución Francesa en 1794.

en varias combinaciones de un pequeño grupo de elementos: C, H, O y N.

En 1807, el químico sueco Berzelius * designó por primera vez con el nombre de *compuestos orgánicos*, es decir, derivados de los sistemas organizados, al conjunto de sustancias que se obtienen de la materia viva. Berzelius y otros químicos de su tiempo creyeron que tales compuestos orgánicos poseían una «fuerza vital», además de sus elementos químicos, y que sería tan imposible sintetizar un compuesto orgánico a partir de sus elementos como convertir el material inorgánico en una criatura viviente. Sin embargo, la popularidad de esta teoría de la «fuerza vital» fue declinando a medida que la aportación creciente de datos analíticos daba clara evidencia de que las leyes químicas usuales, que gobernaban el comportamiento de la materia inorgánica, como la ley de las proporciones múltiples, eran también válidas para los compuestos orgánicos. La teoría de la fuerza vital sufrió un gran revés en 1828 en que Wöhler ** descubrió que la evaporación de una disolución acuosa de la sal inorgánica *cianato amónico* da una *urea* idéntica al producto natural. Este hecho constituyó una síntesis de un compuesto orgánico típico a partir de una sal inorgánica característica sin intervención de un organismo vivo.

En 1837 escribió Liebig ***, «la extraordinaria y, en parte inexplicable, producción de urea sin la asistencia de funciones vitales, por la que estamos en deuda con Wöhler, debe considerarse como uno de los descubrimientos con los que comienza una nueva era de la ciencia». En el año siguiente, Wöhler y Liebig, en un artículo conjunto sobre el ácido úrico llegan a la conclusión de que todos los compuestos orgánicos son susceptibles de síntesis: «...la filosofía química llevará a la conclusión de que la síntesis de todos los compuestos orgánicos, en tanto no sean parte de un organismo, debe considerarse no sólo como meramente probable sino como segura».

Durante los años de 1811-1831 se desarrollaron mejores métodos analíticos, principalmente por Gay-Lussac, Thenard y Dumas en París; Berzelius en Estocolmo y Liebig en Giessen, Alemania. Los químicos aprendieron a determinar no sólo la clase de elementos presentes en un compuesto, sino también las proporciones en que se encontraban. Los métodos analíticos y su aplicación se discuten más adelante, en la sección 2.2.

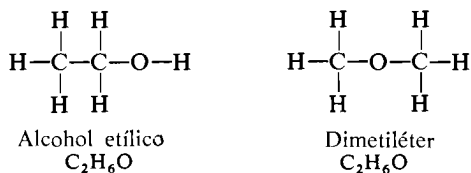
Hacia la mitad del siglo diecinueve estaban suficientemente desarrollados, tanto los métodos analíticos para la determinación de los elementos y radicales presentes en un compuesto orgánico, como los métodos de síntesis para preparar un compuesto a partir de materiales más sencillos, pero había un aspecto de la química orgánica que se resistía a los esfuerzos de las mentes más brillantes. Se refería a la *estructura* de los compuestos orgánicos. Se sabía, por ejemplo, que

* Jöns J. F. von Berzelius, 1779-1848. Estocolmo.

** Friedrich Wöhler, 1800-1882; nacido en Estrasburgo; universidad de Göttingen.

*** Justus von Liebig, 1803-1873. Nacido en Darmstadt, Alemania. Universidades de Giessen y Munich.

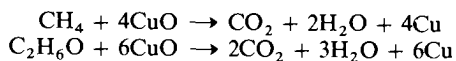
tanto el alcohol etílico como el dimetiléter tenían la misma fórmula (C_2H_6O), pero el primero es un componente de la bebida, un líquido que hierve a $78^\circ C$, y el último es un gas. Teniendo en cuenta que ambos compuestos contienen el mismo número y la misma clase de átomos, la diferencia entre ellos y entre otros grupos de compuestos análogos entonces conocidos, era claramente debida a la forma en que estaban ordenados los átomos, esto es, a las estructuras de las moléculas. El dilema puede apreciarse viendo las estructuras correctas de esos dos compuestos.



Los químicos de aquel tiempo se enfrentaban a un problema excesivamente difícil. Querían entender las estructuras de las moléculas orgánicas, pero el único medio de que disponían para investigar tales estructuras se basaba en las reacciones químicas que las transforman en otras que, a su vez, les eran también desconocidas. Los caminos que seguían eran ciertamente tortuosos. Se consumió mucho esfuerzo por parte de varios hombres brillantes: Frankland en Manchester, Berzelius, Dumas y otros contribuyeron significativamente a los conceptos de estructura molecular. Finalmente, en 1858, dos hombres, Kekulé* en Heidelberg y Couper en la Soborna de París introducían, independientemente, las reglas generales de los enlaces de valencia y la representación gráfica de la molécula como agrupación de átomos enlazados entre sí. Al mismo tiempo enunciaron las reglas que determinaban las uniones; tales reglas se discuten en la sección 2.3.

2.2 Análisis químico y fórmulas moleculares

El método de combustión desarrollado por Lavoisier fue capaz de investigar la presencia de carbono e hidrógeno y de dar una somera idea de la cantidad presente de cada uno de ellos. Liebig, en 1831, ideó un método para llevar a cabo la combustión de una forma controlable. Se apoyó en el hecho ya conocido de que los vapores orgánicos se queman rápida y eficazmente en contacto con óxido de cobre calentado al rojo, según las siguientes ecuaciones:



* Friedrich August Kekulé. 1829-1896. Nacido en Darmstadt, Alemania. Universidades de Gante (Bélgica), Heidelberg y Bonn.

Por este método, los químicos pudieron determinar con precisión el porcentaje de cada elemento presente en un compuesto orgánico.

MATERIA OPTATIVA

Método de Liebig. La figura 2.1 es un esquema del aparato de combustión que se emplea para el método de Liebig. Se vaporiza la muestra a quemar, y el vapor se pasa a través de un tubo relleno de óxido de cobre caliente, mediante una corriente de oxígeno como gas de arrastre. El material orgánico se oxida mediante el óxido de cobre y la corriente de oxígeno oxida de nuevo el cobre a óxido de cobre. El gas de arrastre lleva el agua y el dióxido de carbono que se han formado, fuera del sistema. Esta corriente gaseosa se hace pasar primero por un tubo que contiene un deshidratante (generalmente perclorato de magnesio) y luego a través de otro con cal sodada. Antes de la combustión se pesan, la muestra inicial, el tubo con deshidratante y el de cal sodada. Cuando el gas atraviesa el tubo de secado, se absorbe el agua de combustión por el deshidratante; el gas atraviesa luego el tubo de cal sodada en el que se absorbe el dióxido de carbono convirtiéndose en carbonato. Cuando se ha terminado la combustión se pesan de nuevo los tubos de absorción y del incremento de peso del tubo de secado y del de cal sodada se deduce, respectivamente, las cantidades de agua y de dióxido de carbono producidas en la combustión.

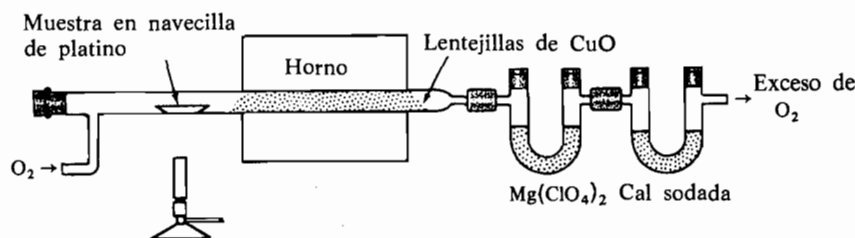


Figura 2.1
Representación esquemática del aparato empleado para el análisis de carbono e hidrógeno.

Conociendo las cantidades de dióxido de carbono y de agua formadas en la combustión y el peso inicial de la muestra quemada, se puede calcular el porcentaje de carbono e hidrógeno que contiene. El cálculo se lleva a cabo del modo indicado en el siguiente ejemplo. Tomando los pesos atómicos $\text{H} = 1,008$, $\text{C} = 12,01$ y $\text{O} = 16,000$, el peso de hidrógeno en la muestra es igual al peso del agua producida por la fracción que corresponde al hidrógeno en el agua:

$$g \text{ de H} = g \text{ de H}_2\text{O} \times \frac{2,016 \quad g(\text{H})}{18,016 \text{ moles}(\text{H}_2\text{O})}$$

$$\text{porcentaje de H} = \frac{g\text{H}}{g \text{ de muestra}} \times 100$$

$$gC = g \text{ CO}_2 \times \frac{12,01 \text{ g (C)}}{44,01 \text{ moles(CO}_2)}$$

$$\text{porcentaje de C} = \frac{g \text{ C}}{g \text{ de muestra}} \times 100$$

El análisis no da directamente el porcentaje de oxígeno en el compuesto. Pero podemos suponer que cuando los ensayos preliminares no han señalado la presencia de ningún otro elemento distinto de carbono e hidrógeno, el resto hasta 100 corresponde al oxígeno.

En tiempos de Liebig, los químicos orgánicos hacían sus propias combustiones y para ellos era muy importante entender los mínimos detalles del proceso, ya que la precisión del análisis dependía del cuidado puesto en la experiencia. Actualmente, el químico orgánico rara vez realiza sus propios análisis. Esta clase de trabajo la realizan ahora grupos de especialistas; dándoles la muestra de un compuesto orgánico, informan al químico sobre el porcentaje de cada elemento presente en ella. Lo que todavía es importante para el químico medio es deducir la fórmula del compuesto a partir de la composición centesimal. Debe quedar claro que el análisis determina el porcentaje de los elementos en la muestra. Si el compuesto no es puro, no se obtienen resultados útiles. E inversamente, un análisis correcto es una prueba de la pureza de un compuesto.

¿Cómo calcularemos la fórmula de un compuesto conociendo la composición centesimal?

Tomaremos como ejemplo la combustión del éter metílico (un gas). Supongamos que se han encontrado los siguientes valores experimentales:

52,24 % de carbono
13,05 % de hidrógeno

Los ensayos cualitativos indican la ausencia de otros elementos, y puesto que la suma de los valores del carbono y del hidrógeno no llega al 100 % puede suponerse que el resto es oxígeno:

34,71 % de oxígeno

Una muestra de 100 g de compuesto, por ejemplo, contendría 52,24 g de carbono, 13,05 g de hidrógeno y 34,71 g de oxígeno. Teniendo el número relativo de gramos de esos elementos, deseamos hallar el número relativo de moles. Los pesos atómicos respectivos son: 12,01 para el carbono; 1,008 para el hidrógeno y 16,00 para el oxígeno.

En 100 g de compuesto hay:

$$\begin{aligned} 52,24/12,01 &= 4,36 \text{ moles de carbono} \\ 13,05/1,008 &= 12,93 \text{ moles de hidrógeno} \\ 34,71/16,00 &= 2,16 \text{ moles de oxígeno} \end{aligned}$$

El cálculo inicial conduce a la fórmula $C_{4,36}H_{12,93}O_{2,16}$. Esta fórmula nos indica la relación correcta de los elementos. Está claro que la molécula contiene menos átomos de oxígeno que de carbono e hidrógeno. Los átomos se agrupan sólo por números enteros, luego la molécula debe contener por lo menos un átomo de oxígeno o puede contener dos, tres o, incluso, un número entero mayor. Si tomamos los subíndices de esta fórmula y los dividimos por el menor (2,16) obtendremos la relación de los elementos frente a un solo átomo de oxígeno. La fórmula que se obtiene es $C_{2,02}H_{5,98}O$. En el análisis hay siempre algún error experimental (no mayor del 0,3 % para cada elemento si el análisis se hace cuidadosamente), por consiguiente la fórmula que hemos obtenido no tiene exactamente números enteros, pero corresponde casi con certeza a una fórmula C_2H_6O . Esta fórmula se llama la *fórmula empírica* del compuesto. Es la fórmula que expresa la relación correcta de los elementos mediante *el menor grupo posible de números enteros*. La fórmula real puede ser un múltiplo de aquélla; podría ser, por ejemplo, $C_4H_{12}O_2$, que contiene exactamente la misma relación elemental que la fórmula C_2H_6O . Podría ser también $C_6H_{18}O_3$, o cualquier otro múltiplo de la fórmula empírica. Para decidir cuál de esas fórmulas posibles representa la verdadera *fórmula molecular* del compuesto, necesitamos conocer el peso molecular. Para un gas puede hallarse mediante medidas de presión, volumen y temperatura; para un líquido o sólido puede calcularse a partir de la depresión en el punto de congelación o por otros caminos. Para nuestro compuesto, que es un gas, digamos que el peso de una muestra de volumen conocido, a una presión y temperatura determinadas, da un peso molecular de 44,5. Para la fórmula empírica C_2H_6O , el peso molecular debe ser 46,1 o un múltiplo de este número. El valor experimental está muy cerca de 46,1 y lejos de 92,2 o de 138,3 o de cualquier múltiplo superior; por consiguiente, la fórmula molecular del compuesto será C_2H_6O .

La conveniencia de obtener análisis cuidadosos puede desprenderse del ejemplo siguiente. El ciclohexano tiene la fórmula molecular C_6H_{12} , mientras que un compuesto distinto, denominado ciclohexeno, tiene la fórmula C_6H_{10} . El porcentaje de los dos elementos presentes en esos compuestos es el siguiente: para C_6H_{12} , C, 85,6; H, 14,4; y para C_6H_{10} , C, 87,7; H, 12,3. El método analítico ideado por Liebig fue lo suficientemente bueno para obtener una precisión del 0,3 % para cada elemento. Por tanto, el método distinguiría fácilmente los dos compuestos mencionados.

La desventaja del método de Liebig en su forma original, consistía en que se necesitaban 0,5-1,0 g de sustancia para cada análisis. El aislamiento de un compuesto orgánico en estado de pureza a partir de un producto natural es, con frecuencia, muy difícil y muchos de los compuestos que se han estudiado en los

últimos años sólo han sido asequibles en cantidades mucho menores que las necesarias para ese análisis. Pregl* introdujo en 1911 un procedimiento de microanálisis, utilizando el método básico de Liebig, pero perfeccionando los distintos instrumentos y accesorios, especialmente la sensibilidad de la balanza empleada para el pesado. Pregl pudo perfeccionar el método hasta el punto de poder realizar los análisis con sólo 3-4 mg de sustancia, y recibió con tal motivo el premio Nobel.

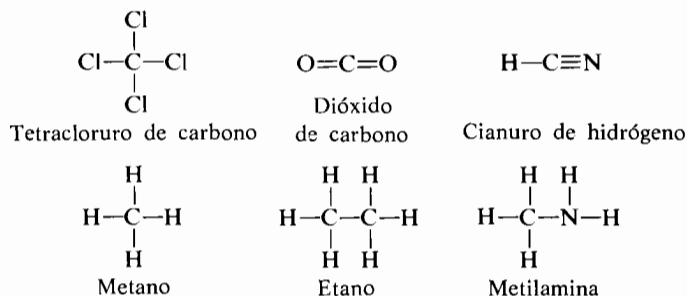
Debemos mencionar aquí que, aunque las fórmulas moleculares se determinan todavía hoy en su mayor parte por el método de Pregl, existe otro método para este objeto que emplea un instrumento denominado espectrómetro de masas. En este aparato se bombardean las moléculas en fase gaseosa con un haz de electrones. Se forman así iones positivos que corresponden a la molécula original menos un electrón y una serie de fragmentos moleculares que se separan según sus masas. De las masas de esos iones es posible deducir la fórmula molecular exacta. El elevado coste del espectrómetro de masas (del orden de 2 a 7 millones de pesetas) ha impedido que por ahora sea éste el método básico para determinar fórmulas moleculares, pero lo será probablemente en el futuro. El espectrómetro de masas se expondrá con algún detalle en el capítulo 32.

2.3 La teoría estructural de Kekulé

En química inorgánica, cuando se conoce la fórmula de una sustancia, puede escribirse muchas veces inmediatamente la fórmula estructural de la molécula. Sólo hay un compuesto con la fórmula Na_2SO_4 , por ejemplo. En química orgánica, la situación es distinta. Por ejemplo, hay dos compuestos de fórmula C_4H_{10} y 14 compuestos conocidos distintos que responden a la fórmula $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$. Cada uno de esos 14 compuestos tiene diferentes propiedades físicas, tales como punto de fusión y solubilidad y, en consecuencia, corresponden a moléculas distintas. Puesto que tienen la misma fórmula, la razón que los distingue debe estar relacionada con la diferente manera de estar enlazados los átomos en cada compuesto. La importancia de descubrir la forma en que se enlazan los átomos en una molécula se reconoció durante la primera parte del siglo XIX, pero los químicos de aquel tiempo no vieron el camino de resolver el problema. La solución sencilla fue publicada independientemente por Kekulé y Couper en 1858. Propusieron que el átomo de carbono tiene la misma valencia normal de 4, tanto en las moléculas orgánicas como en los compuestos sencillos tales como el tetra-

* Fritz Pregl. 1869-1930. Nacido en Laibach, Austria. Universidades de Innsbruck y Graz. Premio Nobel 1923.

cloruro de carbono (CCl_4) o el dióxido de carbono (CO_2). El hidrógeno y el cloro tienen valencia 1, mientras que la valencia del oxígeno es 2 y la del nitrógeno trivalente es 3. De este modo, el carbono puede unirse a cuatro átomos de hidrógeno para formar la molécula del metano o con cuatro átomos de cloro para formar tetracloruro de carbono. Empleando estas valencias, el dióxido de carbono, el cianuro de hidrógeno, la metilamina y el etano pueden escribirse como sigue:



Cuando dos moléculas distintas tienen la misma fórmula molecular, se llaman *isómeros*. El alcohol etílico y el dimetiléter son isómeros de fórmula $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$.



Debe quedar claro que según las reglas de valencia de Kekulé, éstos son los dos únicos modos posibles de agruparse éstos átomos.

La manera de explicar experimentalmente la estructura que corresponde a cada compuesto, es un problema más difícil que tendremos en cuenta en los capítulos siguientes.

2.4 El enlace covalente

Kekulé empleó un guión para representar la unión o enlace entre dos átomos, pero en aquel tiempo no estaba claro en qué consistía tal enlace. La posibilidad de desarrollo de lo que hoy consideramos una teoría razonable sobre los enlaces y las estructuras de las moléculas orgánicas, aparece después del descubrimiento del electrón por J. J. Thompson en 1897 y la subsiguiente descripción de un átomo como un sistema consistente en un pequeño núcleo positivo ro-

deado por electrones relativamente distantes, enunciada por Lord Rutherford en 1911.

En 1916, G. N. Lewis * en Berkeley y W. Kossel en Munich, independientemente, utilizaron el modelo de Rutherford como base para explicar muchas propiedades químicas de los átomos y sus iones. Lewis fue más allá en sus conceptos hasta incluir los enlaces covalentes; de este modo, las primeras teorías pudieron expresarse en términos de las partículas fundamentales implicadas. La teoría de Lewis constituye una base para comprender las estructuras y propiedades de las moléculas orgánicas en términos clásicos y, debido a su simplicidad, se emplea hoy ampliamente con fines cualitativos en química orgánica.

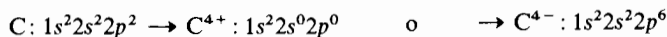
Desde los comienzos de su ciencia, los químicos orgánicos han ideado teorías en un intento de interpretar sus observaciones. Una buena teoría explica todos los hechos conocidos en su campo y puede utilizarse para predecir hechos nuevos que, a su vez, pueden comprobarse por experimentación. Debido a la falta de conocimientos sobre la constitución del átomo, en el siglo XIX las teorías sobre la estructura y las reacciones de las moléculas orgánicas no se desarrollaron con suficiente rapidez para tener mucho valor predictivo. Mas bien se redujeron a la explicación de los hechos ya conocidos experimentalmente. Sin embargo, las ideas de Kekulé y sus contemporáneos fueron esencialmente correctas y los químicos modernos sienten gran admiración por estos pioneros, que cubrieron la ardua tarea de deducir las estructuras de las moléculas mucho antes de que se conocieran los hechos referentes a los átomos.

Muchas de las circunstancias estructurales más complicadas no pudieron comprenderse hasta los años de 1930 y aun los posteriores en que se dispuso de la teoría mecanocuántica. En vez de seguir el proceso de la química orgánica estructural desde el punto de vista histórico, que sería un acercamiento en extremo laborioso y difícil, aunque muy provechoso al problema que nos ocupa, seguiremos en adelante por otro camino. Sobre la base de ideas teóricas elementales, es posible ahora deducir esencialmente todos los hechos referentes a las estructuras de las moléculas orgánicas en los que estaremos interesados. Por consiguiente, es conveniente exponer las aplicaciones de la teoría cuántica a las moléculas orgánicas y demostrar cómo las predicciones teóricas están de acuerdo con los hechos experimentales. Este acercamiento es ahora ventajoso porque releva al estudiante de la necesidad de luchar con masas inmanejables de hechos y enseña cómo pueden deducirse todos los hechos cuando se comprende la teoría. Debe recordarse, sin embargo, que éste no es el camino histórico.

Debemos diferenciar tres clases de enlaces: iónico, metálico y covalente. El *enlace iónico* (e.g., NaCl) fue ya bien descrito por Lewis y también por Kossel; no es realmente un enlace, sino más bien una atracción electrostática sin direc-

Gilbert Newton Lewis. 1875-1946. Nacido en Weymouth, Massachusetts. Universidad de California en Berkeley.

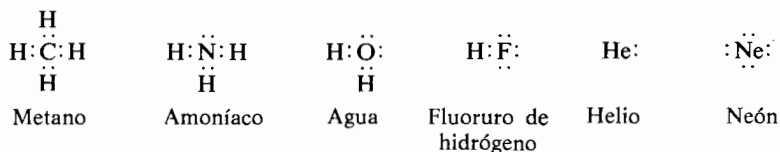
ción. El *enlace metálico* es peculiar de los metales en fase sólida o líquida y nos afecta. Las moléculas orgánicas se forman por *enlaces covalentes* y tales enlaces constituyen la base de la química orgánica. La teoría de Lewis fue el primer paso en el estudio del enlace covalente y sus ideas resultaron cualitativamente correctas al aplicarlas a la mayoría de los casos. El enlace covalente existirá entre aquellos pares de átomos que puedan completar sus capas electrónicas compartiendo electrones, y es generalmente tanto más fuerte cuando uno o ambos átomos pertenecen a uno de los grupos próximos al centro de la tabla periódica. Un átomo de carbono tiene mucha dificultad en alcanzar por ionización una envoltura completa de electrones estable, ya que requeriría una carga de +4 ó -4 situada sobre un átomo muy pequeño, lo que significa una situación energética muy desfavorable.



Por consiguiente, más que perder o ganar electrones de una manera permanente, un átomo de carbono tiende a compartir electrones en forma de enlaces covalentes. Muchas moléculas inorgánicas están constituidas también por enlaces covalentes. Las moléculas N_2 , AsCl_3 y H_2O son ejemplos familiares.

REPASO DE LAS ESTRUCTURAS DE LEWIS. *El estudiante deberá recordar qué son las estructuras de Lewis, cómo se representan y, también, qué es una carga formal. Estos párrafos se añaden a título de repaso.*

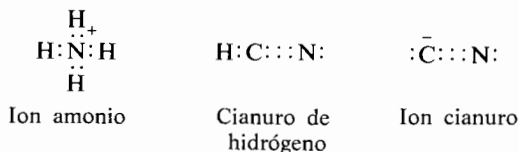
Lewis observó que los sistemas electrónicos de los gases nobles pueden considerarse compuestos por capas de electrones, conteniendo la más externa 2 electrones (helio), 8 electrones (neón), 8 electrones (argón) y así sucesivamente. No sólo son muy estables e inertes los gases nobles, sino que también son así otros sistemas electrónicos similares. Así tenemos el F^- , con la configuración electrónica del neón, o el K^+ , con la configuración del argón. El metano, el amoníaco, el agua y el fluoruro de hidrógeno tienen todos un octeto de electrones en la capa más externa del elemento del primer período (contando también los electrones compartidos), mientras que cada hidrógeno tiene un dueto. En consecuencia esas moléculas son todas electrónicamente análogas a los gases nobles y son sustancias covalentes muy estables. Sus estructuras pueden representarse como sigue:



Para determinar la carga formal de un átomo, se cuentan todos los electrones que en la fórmula de Lewis pertenecen exclusivamente al átomo, más la mitad de los electrones compartidos en los enlaces covalentes. Si este número es igual al número de electrones de valencia en el átomo libre, la carga formal del átomo en la estructura de Lewis es cero. Si el número de electrones así contados en la estructura de Lewis excede al número de electrones de valencia del átomo libre en 1, 2, 3..., entonces la carga formal del átomo en la estructura de Lewis es -1 , -2 , -3 ... En cambio, si el número de electrones contados para la estructura de Lewis es menor que los del átomo libre en 1, 2, 3..., entonces la carga formal del átomo en la estructura de Lewis es $+1$, $+2$, $+3$...

Pueden ser de utilidad algunos ejemplos de cálculo de la carga formal. En la molécula de metano, anteriormente indicada, cada átomo tiene una carga formal de cero, puesto que para el carbono contamos la mitad del número de electrones de los enlaces covalentes ($1/2 \times 8 = 4$), y el número obtenido es exactamente igual al número de electrones de valencia de un átomo de carbono (carga formal = $4 - 4 = 0$). Análogamente, cada uno de los hidrógenos del metano tiene formalmente $1/2 \times 2 = 1$ electrones, que iguala al número de electrones de valencia de un átomo de hidrógeno. Puede verse igualmente que todos los átomos de NH_3 , H_2O y HF , tienen cargas formales de cero.

Consideremos a continuación las estructuras siguientes:



Obsérvese que todos los átomos tienen los octetos completos (duetos para el hidrógeno). El ion amonio tiene $1/2 \times 8 = 4$ electrones en el nitrógeno. Teniendo en cuenta que el átomo de nitrógeno tiene 5 electrones, habrá una carga formal de $+1$ sobre el nitrógeno de un ion amonio.

Para la molécula de HCN , el H tiene una carga formal de cero ($1 - 2/2$), al igual que el carbono ($4 - 8/2$) y el nitrógeno ($5 - 2 - 6/2$). En el caso del CN^- , el nitrógeno tiene formalmente 5 electrones, y una carga formal cero, mientras que el carbono tiene 5 electrones y, por consiguiente, una carga formal de -1 .

El estudiante debe recordar que puede obtenerse una descripción exacta del átomo de hidrógeno, resolviendo la ecuación de Schroedinger* que puede escribirse

* Erwin Schroedinger 1887-1961. Nacido en Austria. Universidades de Viena, Jena, Stuttgart (Escuela Técnica Superior), Breslau, Zurich, Berlín, Graz, Dublín, Trinity College, Universidad Nacional de Irlanda, y Glasgow. Formuló su famosa ecuación en 1926; por ella recibió el Premio Nobel en 1933.

$$\mathbf{H}\psi = E\psi$$

que comprende un grupo infinito de funciones de onda denominadas *orbitales* (ψ). Cada orbital es una función matemática que describe una distribución posible de los electrones en el espacio. Cada uno de estos orbitales tiene una energía (E) asociada con él. El electrón puede ocupar cualquiera de esos orbitales y el átomo tiene la energía correspondiente.

El resto de esta sección y parte de los conocimientos subsiguientes, se referirán a los resultados obtenidos en la solución de la ecuación de Schrodinger. Las matemáticas empleadas actualmente en la obtención de tales soluciones son bastante complicadas y quedan fuera del alcance de este curso. Necesitaremos emplear algunos de estos resultados, aquí y más adelante, pero ahora nos interesan sólo los resultados en sí y no los detalles del proceso que ha conducido a ellos.

La parte complicada de la ecuación es \mathbf{H} , el operador Hamiltoniano. (Un operador es un símbolo matemático que nos indica la operación a realizar con la cantidad que le sigue). Este operador contiene las derivadas segundas (de ψ) con respecto a las coordenadas. Para resolver la ecuación, debe integrarse. Desgraciadamente esto sólo se puede hacer exactamente en unos pocos casos especiales, tales como en el del átomo de hidrógeno. Actualmente se han obtenido soluciones aproximadas de la ecuación (de varias cifras significativas) para átomos pequeños y algunas moléculas también pequeñas. Incluso el átomo de helio es demasiado complicado para llegar a una solución *exacta*, pero se ha calculado correctamente la energía hasta con ocho cifras significativas. Existe sólo la duda de que la ecuación se aplique con la misma corrección para moléculas mayores, pero para éstas sólo han sido posibles hasta ahora soluciones aproximadas de la ecuación de Schrodinger debido a complicaciones matemáticas.

El sistema más sencillo con un enlace covalente ordinario (par electrónico) es la molécula de hidrógeno (H_2). Esta molécula se ha estudiado teóricamente con gran cuidado. Es algo más complicada que el átomo de helio, pero de muchas maneras análoga a él. Si llamamos a los dos núcleos de hidrógeno de la molécula H_A y H_B , podemos emplear los orbitales atómicos $1s$ de cada átomo de hidrógeno (ψ_A y ψ_B) y escribir un *orbital molecular*, $\psi_A + \psi_B$. Tal orbital molecular se forma por combinación lineal de los orbitales atómicos. Al igual que un orbital atómico nos indica el lugar donde es probable encontrar un electrón en el contorno de un átomo, un orbital molecular nos indica el lugar donde es probable encontrar un electrón alrededor de una molécula (recuérdese que el valor ψ^2 en un punto cualquiera es la densidad electrónica o la probabilidad de encontrar el electrón en este punto). La forma del orbital molecular, o la función de probabilidad de encontrar un electrón en distintas regiones del espacio de la molécula, es generalmente mucho más complicada que la de un orbital atómico. Como en el caso del átomo de helio, cuanto más precisos sean los cálcu-

los, mejor es la concordancia entre los valores calculados y experimentales para las longitudes y energía de enlace. Una de las ideas más importantes es la de formación de un orbital molecular por combinación lineal de orbitales atómicos. Nos permite interpretar la estructura de las moléculas partiendo de las estructuras de los átomos, que nos son, a su vez, bastante conocidas por analogía con el átomo de hidrógeno para el que puede resolverse exactamente la ecuación de Schroedinger. *Los cálculos para la formación de orbitales moleculares operan, en general, sobre la base de que si partimos de n orbitales atómicos y los combinamos, obtendremos siempre n orbitales moleculares.* Las energías de los orbitales moleculares diferirán de las energías de los orbitales atómicos que los han formado; algunas veces serán menores y otras mayores que las de los orbitales atómicos originales. Los orbitales moleculares de menor energía se denominan *orbitales enlazantes*, mientras que los de mayor energía se consideran como *orbitales antienlazantes*. Puede ocurrir que uno (o más) de los orbitales moleculares tenga la misma energía que uno de los orbitales atómicos; a esta clase de orbital se le llama no enlazante. La solución de la ecuación de Schroedinger para la molécula de hidrógeno da dos orbitales moleculares, que pueden llamarse ψ_σ y ψ_{σ^*} y corresponden a las siguientes combinaciones de los orbitales atómicos:

$$\psi_\sigma = \psi_A + \psi_B \quad \text{y} \quad \psi_{\sigma^*} = \psi_A - \psi_B$$

Se observa que el primer orbital (ψ_σ) es un orbital enlazante, mientras que el segundo es antienlazante (véase figura 2.2). Los orbitales moleculares, igual que los orbitales atómicos, pueden contener un máximo de dos electrones sólo

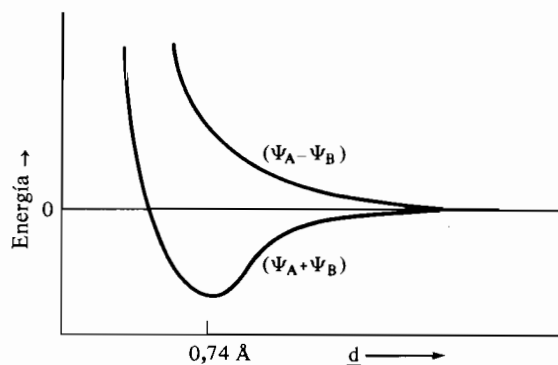


Figura 2.2

La energía de los dos átomos de hidrógeno es una función de la distancia (d) entre los núcleos cuando los electrones están en los orbitales enlazantes y anti-enlazantes.

cuando los espines electrónicos están apareados (principio de exclusión de Pauli). En el estado fundamental, la molécula de hidrógeno contiene sólo dos electrones y sus espines están apareados. En consecuencia, ambos ocuparán el orbital enlazante, cuya energía pasa por un mínimo cuando la separación entre los núcleos es $0,74 \text{ \AA}$. En estas circunstancias, los electrones enlazantes son más estables que lo serían en los átomos de hidrógeno aislados y tienden a juntar los núcleos y a formar un enlace. Inversamente, cuando los electrones están en el orbital anti-enlazante, evitan la región entre los núcleos, y en estas condiciones se repeleerán.

Desde los tiempos de Kekulé, los químicos orgánicos han empleado un guión para representar el enlace covalente, y todavía se usa con el mismo objeto, aunque el significado de este guión se ha enriquecido actualmente con el progreso de los conocimientos sobre el fenómeno de enlace. En la figura 2.3 se indican varias maneras de representar el orbital enlazante de la molécula de hidrógeno. Los orbitales $1s$ se representan de la manera más sencilla mediante un círculo. Este círculo debe considerarse como esquema de una esfera dentro de cuyos límites está contenida en gran parte, aproximadamente en un 90 %, la densidad electrónica del orbital. La figura sombreada representa la probabilidad de distribución de los electrones; cuanto más oscuro es el sombreado, mayor es la probabilidad de encontrar el electrón en aquella posición. Resulta útil, con frecuencia, un mapa del contorno de la densidad electrónica.

El enlace de la molécula de H_2 es un enlace covalente típico, semejante al de las moléculas orgánicas. En una molécula complicada puede lograrse una aproximación adecuada, considerando los átomos unidos entre sí, formando pares, mediante enlaces covalentes.

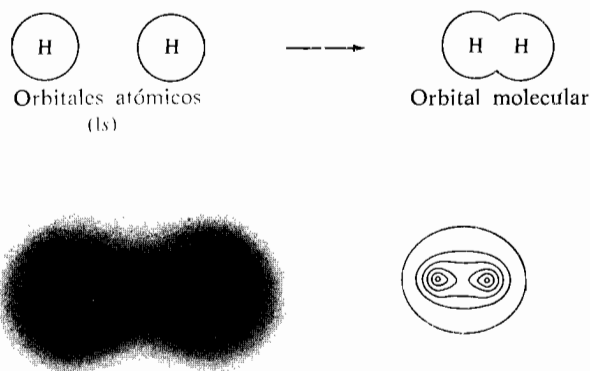


Figura 2.3
El orbital enlazante de la molécula de hidrógeno.

Un enlace covalente entre dos átomos cualesquiera, se describe mediante una función de onda que tiene cierto parecido a la empleada para la molécula de hidrógeno. Para una molécula como HF, la función de onda correspondiente al orbital enlazante, es de tal forma que atribuye mayor densidad electrónica sobre el átomo electronegativo (flúor), tal como era de esperar. La función de onda enlazante para el HF es $\psi = \psi_{H1s} + \lambda\psi_{F2p}$, donde $\lambda > 1$, de acuerdo con una densidad electrónica mayor en la parte F_{2p} que en la parte H_{1s} del orbital enlazante.

Inversamente, un electrón en el orbital antienlazante, permanece más tiempo cerca del elemento electropositivo. Las densidades electrónicas que corresponden a los orbitales enlazantes y antienlazantes de la molécula de fluoruro de hidrógeno, se indican en la figura 2.4. (El flúor tiene además muchos electrones no enlazantes que no se indican. Obsérvese que el átomo de flúor emplea un orbital $2p$ para la formación del enlace). Si los electrones están en el orbital enlazante, tienden a concentrarse entre los núcleos, pero en el orbital antienlazante hay un nodo (superficie de densidad electrónica cero) entre los núcleos; los electrones de tal orbital no se concentran en este punto, sino que tienden a evitar esta región.

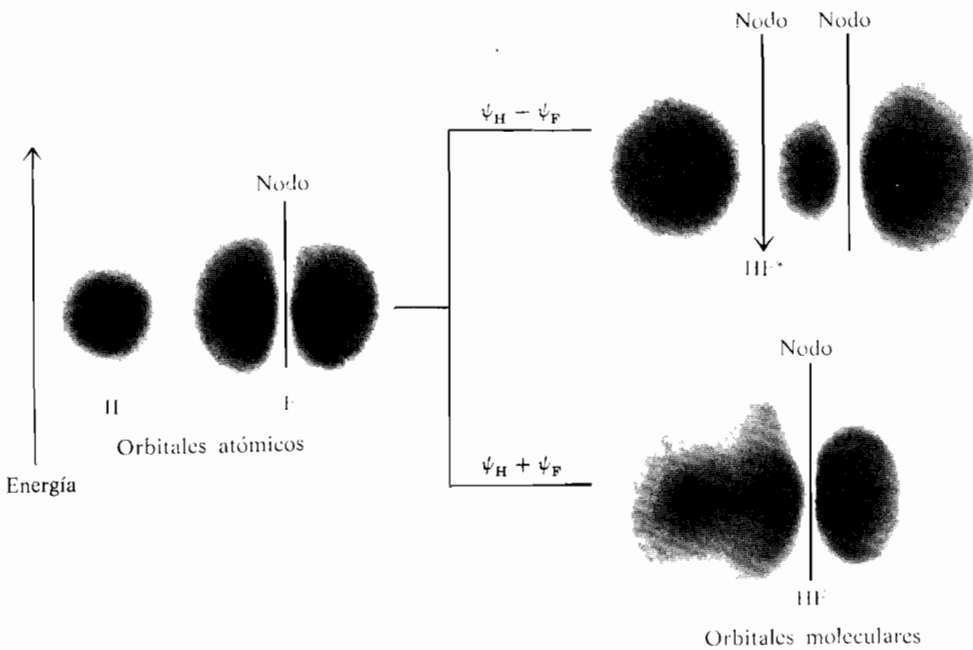


Figura 2.4
Orbitales enlazantes y antienlazantes del fluoruro de hidrógeno.

El estudiante puede muy bien preguntar: ¿Cómo atraviesan los electrones el nodo? La respuesta más directa es que los nodos están previstos sobre la base de matemáticas no relativistas; y los libros de texto generalmente no mencionan que cuando se tienen en cuenta los efectos de relatividad, la superficie de densidad electrónica cero tiene entonces una densidad electrónica finita (pero muy pequeña). El nodo es, por consiguiente, sólo una aproximación y no existe realmente, y el electrón puede cruzarlo sin mayores consecuencias.

El estado menos energético de la molécula, es ordinariamente el más interesante, y se denomina *estado fundamental*. Si se suministra energía a la molécula de forma adecuada, es posible excitar un electrón desde un orbital enlazante a un orbital antienlazante. Esta absorción de energía ocurre a una o más longitudes de onda seleccionadas, que dependen de las diferencias de energía entre los orbitales ocupados por los electrones en el estado fundamental y en los excitados. Esta excitación electrónica puede hacerse para obtener el espectro de absorción de la molécula. Puede obtenerse un *espectro de absorción*, haciendo pasar radiación a través de una sustancia y midiendo la cantidad que la atraviesa. La cantidad de radiación absorbida por la sustancia se emplea para excitar los átomos o moléculas hasta estados más energéticos. Tales espectros de absorción dan con frecuencia una información de gran utilidad sobre las estructuras moleculares y se discutirán en capítulos posteriores.

El color amarillo que comunica el sodio a la llama, es un ejemplo familiar de un *espectro de emisión*. El sodio adquiere de la llama energía térmica, que excita los electrones a orbitales superiores. Cuando los electrones vuelven a los niveles inferiores de energía, se emiten varias longitudes de onda. Una de ellas cae en el espectro visible y vemos el característico color amarillo. Un espectro de emisión se mide por la radiación cedida cuando los electrones caen de los estados excitados al estado fundamental.

2.5 Estructura del metano

El metano es el constituyente principal del gas natural que hoy se usa ampliamente como combustible. Algunas veces se le menciona como *gas de los pantanos*, debido a que es un producto de descomposición de la vegetación en lugares pantanosos, en ausencia de aire. El metano tiene por fórmula CH_4 . Es el *hidrocarburo* (molécula compuesta sólo por carbono e hidrógeno), más sencillo. En el pasado siglo se estableció que la geometría de esta molécula corresponde a un tetraedro regular (fig. 2.5) con hidrógenos en los cuatro vértices, el carbono en el centro, y ángulos de $109,5^\circ$ entre los enlaces. La prueba de estructura se apoya sobre el hecho de que por varias secuencias de reacciones podría probarse

que los cuatro hidrógenos son geoméricamente idénticos. Así, sólo hay una clase de cloruro de metileno: CH_2Cl_2 .

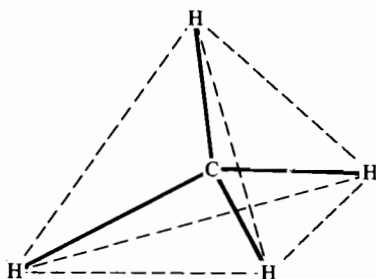


Figura 2.5

Estructura tetraédrica regular del metano. (Las líneas de trazos son imaginarias y se incluyen con el único objeto de mostrar el tetraedro.)

Puesto que los cuatro vértices de un tetraedro son equivalentes, sería indiferente sustituir cualquier par de hidrógenos por cloro, resultando siempre la misma estructura. En cambio, si la estructura de la molécula fuera un plano cuadrado, por ejemplo, los cloros podrían estar en vértices adyacentes u opuestos del cuadrado y habría dos compuestos con la fórmula CH_2Cl_2 (fig. 2.6).

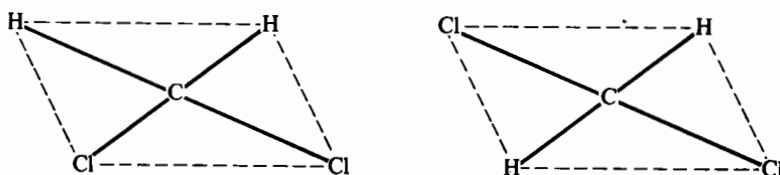


Figura 2.6

Isómeros posibles para el cloruro de metileno si fuera un plano cuadrado.

Los estudios realizados con gran número de metanos sustituidos han probado invariablemente que el número total de isómeros es consistente con la estructura tetraédrica regular para el propio metano, quedando eliminadas todas las demás ordenaciones geométricas concebibles para la molécula de esta sustancia. El carbono tetraédrico fue propuesto independientemente por van't Hoff *

* Jacobo Enrique van't Hoff. 1851-1911. Nacido en Rotterdam. Universidad de Amsterdam. Premio Nobel 1901.

y Le Bel * en 1874 basándose en los hechos experimentales que se exponen en el capítulo 3. Esta estructura se ha comprobado completamente mediante diversos tipos de experiencias físicas y químicas. La justificación de esta estructura del metano frente a las demás posibles, no pudo hallarse hasta la aparición de la teoría mecanocuántica y se aceptó sólo como un hecho experimental.

Cuando se desarrolló la teoría mecanocuántica entre los años 1920 y 1930, se estudió la estructura del metano desde el punto de vista teórico. Los átomos de hidrógeno unidos al carbono utilizan sus orbitales $1s$ para el enlace, igualmente que en el H_2 o en el HF. Un átomo de carbono en su estado fundamental tiene dos electrones no apareados (fig. 2.7).**

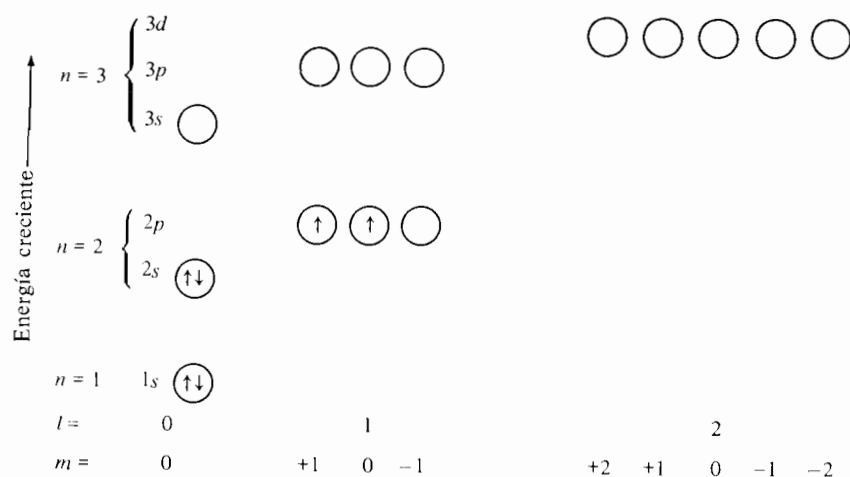


Figura 2.7

El estado electrónico fundamental del carbono

Por consiguiente, pudiera esperarse que en lugar de formar CH_4 el carbono se uniera sólo a dos átomos de carbono y formar CH_2 , dejando vacío un orbital $2p$. El CH_2 es una especie química conocida (llamada carbeno), pero es una sustancia muy reactiva y tiene sólo una existencia momentánea.

Pronto se halló la solución a este problema. Por adición de 96 kcal/mol de energía a un átomo de carbono, uno de los electrones $2s$ puede excitarse hasta alcanzar el orbital vacío $2p$, dando la configuración indicada en la figura 2.8.

* José Aquiles Le Bel. 1847-1930. Nacido en Péchelbronn, Francia. Químico en París.

** El estudiante debe recordar que para determinar un electrón se requieren cuatro números cuánticos. Tres de ellos caracterizan el orbital ocupado por el electrón; el cuarto (s , spin) puede considerarse como una propiedad del electrón en sí mismo, y puede tomar uno de los dos valores posibles ($\pm 1/2$). Los números cuánticos, n , l , y m indican, respectivamente, el tamaño del orbital ($n = 1, 2, 3, \dots$) la forma del orbital ($l = 0, 1, 2 \dots n-1$), y la orientación espacial del orbital ($m = 0, \pm 1, \pm 2 \dots, \pm l$). Por razones históricas, los valores $l = 0, 1, 2, 3 \dots$ se representan usualmente por las letras $s, p, d \dots$

El átomo de carbono tiene ahora disponibles cuatro electrones para formar enlaces, y al formar cuatro enlaces covalentes se puede obtener la configuración de gas noble si contamos como pertenecientes a la última capa de cada átomo todos los electrones de ella, tanto si son retenidos enteramente por el átomo como si se comparten entre él y otro átomo. La formación de un enlace covalente produce un descenso de energía en el par de átomos interesados, como se observó en la reacción $2\text{H} \cdot \rightarrow \text{H}_2$ (sección 2.4). En la reacción $\text{CH}_2 + 2\text{H} \cdot$ se forman dos enlaces C—H, que producen un descenso de energía de 174 kcal/mol. Este descenso sobrepasa en mucho el aumento de energía de 96 kcal/mol que se requiere para promover el átomo de carbono desde el estado fundamental al excitado de la figura 2.8 y demuestra por qué el carbono tiende a ser tetravalente. El único compuesto corriente estable de carbono divalente es el monóxido de carbono (C = O).

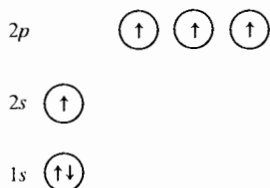


Figura 2.8

Estado electrónico más bajo para el carbono tetravalente.

Mientras no hubo dificultad en ver que el carbono tiende a ser tetravalente, no resultó tan evidente por qué el carbono tiende a ser tetraédrico. Los cuatro orbitales que forman los enlaces consisten en tres orbitales p en ángulo recto y un orbital s sin dirección. Un enlace entre dos átomos es tanto más fuerte cuanto los átomos están sobre la línea de mayor densidad electrónica; por consiguiente, podríamos suponer que el átomo de carbono del metano estuviese en el vértice de un cubo, y tres de los hidrógenos en los vértices más cercanos al primero, siguiendo las direcciones de los orbitales p . Puesto que el orbital s es esférico, el cuarto hidrógeno podría situarse en cualquier dirección, como se indica en la figura 2.9. Esto significaría que tres de los ángulos H—C—H serían de 90° , y los otros quedarían indeterminados. Esta estructura no puede ser correcta, ya que para cualquier disposición del hidrógeno unido al orbital s existiría más de un isómero posible, por ejemplo, para el cloruro de metileno, e igualmente para otros muchos derivados del metano, el número de isómeros posibles diferiría del número conocido experimentalmente como existente.

Aquí la dificultad es teórica, puesto que la evidencia experimental está completamente clara. El error debe proceder de que los enlaces no se formen de la manera sencilla vista en el párrafo anterior. Los orbitales empleados en describir la molécula no deben ser adecuados, o en otras palabras, el átomo de carbono debe sufrir algún tipo de cambio en su composición orbital al formar el enlace.

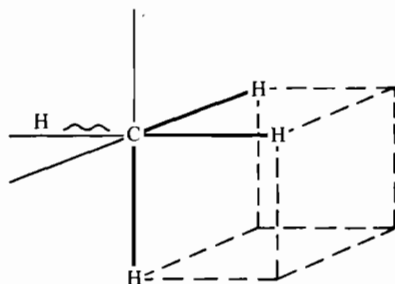


Figura 2.9

Estructura que pudiera esperarse para el metano si los orbitales enlazantes no estuvieran hibridados.

El sistema de un orbital $2s$ y tres orbitales $2p$ mutuamente perpendiculares es una solución satisfactoria aproximada para la ecuación de Schrödinger para la capa con $n = 2$, pero pueden formularse combinaciones lineales de estos cuatro orbitales que sean también soluciones satisfactorias de la ecuación de Schrödinger. ¿Cómo podemos construir tales *orbitales híbridos*? Matemáticamente está permitido reunir estos orbitales $2s$ y $2p$ de cualquier modo, con la condición de que en la formación de los cuatro orbitales nuevos se empleen exactamente un orbital s y tres p . Tal combinación da orbitales híbridos que son en parte s y en parte p . Una de las formas de llevar a cabo esta combinación consiste en engendrar cuatro orbitales nuevos, cada uno de los cuales tenga $\frac{1}{4}$ de carácter s y $\frac{3}{4}$ de carácter p . Los cuatro orbitales híbridos son entonces equivalentes entre sí y, teniendo en cuenta que contienen triple carácter p que s , se denominan híbridos sp^3 .

MATERIA OPTATIVA

Energética de la hibridación. Como ejemplo concreto, consideremos el átomo de neón. La capa $n = 2$ está completa y, por consiguiente, la nube electrónica total resultante para esta capa es de forma esférica. (La densidad electrónica total que resulta de la presencia de dos electrones en cada orbital $2p$ es esférica, aunque no aparezca así al observar las formas de los orbitales p). Podemos considerar que dos electrones están en el orbital $2s$, con energías de E_s , y seis electrones en los orbitales $2p$, con energías de E_p . La energía electrónica total de la capa será, por consiguiente $2E_s + 6E_p$.

Si consideramos cuatro orbitales sp^3 con dos electrones en cada uno, la energía total será: 8 electrones $(\frac{1}{4} E_s + \frac{3}{4} E_p) = 2E_s + 6E_p$, igual que antes, y los ocho electrones juntos determinan la misma distribución electrónica esférica que en la situación anterior. Por consiguiente, la capa externa del átomo de neón puede consi-

derarse formada por un orbital s y tres orbitales p , o por cuatro orbitales sp^3 . Ambas descripciones son equivalentes. Es lo mismo que decir que 12 son 3×4 ó 6×2 . Las dos expresiones son correctas, pero para un caso determinado puede ser más conveniente una que otra.

La hibridación de orbitales no afecta la energía, ni la distribución electrónica o cualquier otra propiedad del estado fundamental del átomo de neón y, por consiguiente, para describir el átomo podemos emplear orbitales híbridos o no, como queramos. (Sin embargo, esto no es cierto para los estados excitados. ¿Por qué no?)

En el átomo de flúor, la distribución electrónica y la energía dependen de la hibridación, lo cual puede verse tomando siete electrones y siguiendo el mismo cálculo de energía que en el caso del neón.

EJERCICIO 2.1

Calcular la energía para el átomo de flúor en la forma indicada.

Se deduce fácilmente que la hibridación no cambiará la energía total si la capa está totalmente ocupada o vacía, o si hay exactamente un electrón en cada orbital. El último caso es el único en el que estamos realmente interesados, ya que corresponde a la configuración del átomo de carbono en los compuestos orgánicos (fig. 2.8). Por consiguiente, podemos emplear orbitales híbridos para describir el átomo de carbono si existen razones especiales para hacerlo, como las hay en realidad.

Si examinamos el esquema del contorno de la densidad electrónica de un orbital sp^3 , veremos que tiene dos lóbulos como un orbital p , pero que, en este caso, los lóbulos son bastante desiguales en tamaño (fig. 2.10).

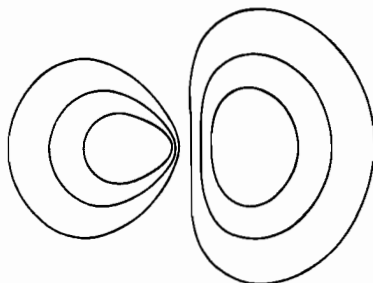


Figura 2.10

Diagrama del contorno de la densidad electrónica correspondiente a un orbital sp^3 .

Sabemos que para formar un enlace fuerte es necesario tener los electrones situados entre los núcleos de los átomos de modo que determinen la unión. En

virtud de su forma, un orbital sp^3 puede situar una densidad electrónica en una dirección determinada a partir del átomo de carbono, mucho mayor que la que darían un orbital s o un orbital p , por consiguiente, podríamos suponer que un orbital sp^3 formará un enlace considerablemente más fuerte que cualquiera de los otros dos. Experimentalmente se observa que la energía de un enlace híbrido sp^3 entre el carbono y el hidrógeno es de 103 kcal/mol, mientras que los enlaces correspondientes s y p , tienen sólo una energía de 60 y 80 kcal/mol, respectivamente.

Ahora bien, la anterior discusión carecería de interés si no fuera por el hecho de que los cuatro orbitales híbridos sp^3 que pueden formarse por la capa de valencia del carbono giran hasta situarse en direcciones tales que formen entre ellos ángulos de $109,5^\circ$, esto es, dirigiéndose hacia los vértices de un tetraedro regular (fig. 2.11).

Los orbitales híbridos sp^3 dan la mejor explicación para el átomo de carbono en el metano, porque el átomo de carbono en sí (antes de la formación del enlace) tiene la misma energía tanto si está hibridado como si no lo está, pero la configuración hibridada puede formar enlaces más fuertes. La geometría tetraédrica de la molécula del metano, tiene una ventaja adicional. Esta disposición permite que los núcleos de hidrógeno estén lo más alejados posible entre sí para una longitud dada del enlace C—H; y puesto que estos núcleos están todos car-

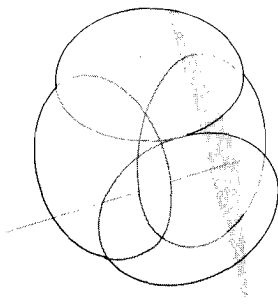


Figura 2.11

Densidad electrónica alrededor de un átomo de carbono con hibridación sp^3 . Para cada orbital sólo se indica el lóbulo mayor. Nótese que la densidad electrónica total es esférica.

gados positivamente, cuanto más alejados estén, en igualdad de otras condiciones, menor será la energía del sistema.

En resumen, el metano es tetraédrico, y su estructura puede considerarse como resultante de la hibridación de cuatro orbitales atómicos ($2s$, $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$), conteniendo cada uno un electrón, dando cuatro orbitales equivalentes sp^3 , que permite simultáneamente la formación de enlaces más fuertes y mejor colocación de los núcleos de hidrógeno para reducir a un mínimo sus repulsiones mutuas. De este modo podemos describir matemáticamente el enlace en la molécula del metano y entender por qué tiene la geometría que presenta. Además, podemos usar el concepto de enlace híbrido para entender moléculas más complicadas (sección 4.3).

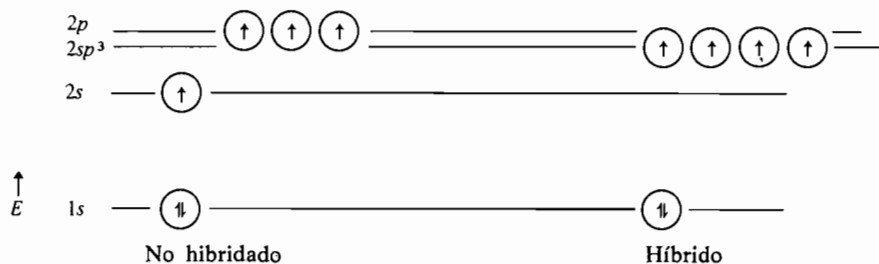


Figura 2.12
Descripción electrónica del carbono tetravalente.

SOLUCIÓN DE LA ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER. *Mientras que no es posible resolver la ecuación de Schrödinger de una manera analítica para moléculas con varios átomos, es posible en principio hallar la solución con cierta precisión y ha sido posible así desde hace 30 años. Sin embargo, descender del principio a la práctica es otra cuestión por la razón de que la solución debe alcanzarse mediante métodos de aproximación. Esto se deriva de que podemos expresar las propiedades de un átomo en términos de una serie infinita de orbitales, y para las moléculas necesitamos combinaciones de esas infinitas series. En la práctica se truncan las series en menor o mayor número de términos, según la precisión deseada. Para resolver la ecuación de Schrödinger para una molécula, se hace necesario multiplicar muchas de esas series truncadas, en la que cada término de una serie puede ser una integral difícil de evaluar, y para obtener un grado de precisión razonable, las matemáticas puras quedan superadas. Sin embargo, desde 1950 se han dado grandes pasos con respecto a este problema, y este progreso arranca del desarrollo de los computadores electrónicos. El computador IBM 360/50, un computador medio, asequible actualmente, puede realizar 150 000 sumas o restas con números de siete cifras, o 50 000 multiplicaciones o divisiones o unas 5 000 operaciones más complejas (potencias, raíces, funciones trigonométricas) por segundo y con completa precisión. Un problema*

mecano cuántico relativamente sencillo puede requerir una hora de computador y evidentemente tales problemas están completamente fuera del alcance del hombre con una regla de cálculo. Abordar problemas que hubieran sido inimaginables en 1950, resulta ahora de rutina. Sin embargo, por los métodos actuales, la obtención de soluciones realmente precisas para los problemas ordinarios de las moléculas poliatómicas, van a requerir computadores más rápidos que el 360/50 en la proporción aproximada en que éste lo es con respecto a la regla de cálculo. Así, por ahora, la teoría cuántica es muy útil para dar respuestas aproximadas a toda clase de problemas de química, pero, excepto para las moléculas pequeñas, las determinaciones exactas deberán casi siempre realizarse por experimentación.

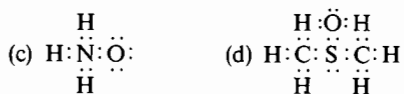
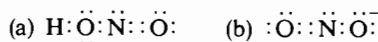
PROBLEMAS

- La clorofila *a*, el pigmento responsable del color verde de la mayoría de las plantas tiene por fórmula $C_{55}H_{72}MgN_4O_5$. Calcule la composición centesimal de la clorofila *a*.
- Cuál es la fórmula empírica de un compuesto orgánico cuya composición centesimal es:

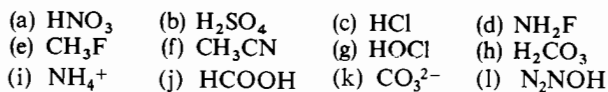
| | |
|------------------------------|-------------------------------|
| (a) 85,6% C, 14,4% H | (d) 39,4% C, 11,6% H, 23,0% N |
| (b) 40,0% C, 6,7% H | (e) 60,0% C, 13,4% H |
| (c) 40,7% C, 8,5% H, 23,8% N | (f) 12,6% C, 3,2% H, 84,1% Br |
- La combustión de 6,51 mg de un compuesto, que es un líquido incoloro, dio 20,46 mg de dióxido de carbono y 8,36 mg de agua. A 100° C y 760 mm de presión 0,284 g del compuesto en forma gaseosa ocuparon 100 cc. Calcular (a) la composición centesimal; (b) la fórmula empírica; y (c) la fórmula molecular del compuesto.
- La hormona insulina contiene 3,4 % de azufre. (a) ¿Cuál es el peso molecular mínimo de la insulina? El peso molecular real es 5734. ¿Cuántos átomos de azufre tiene probablemente la molécula?
- La cantaridina, el componente activo de la «mosca española», da el siguiente análisis elemental: 61,2 % de carbono y 6,2 % de hidrógeno. Los ensayos cualitativos indican que no tiene nitrógeno, azufre, fósforo, halógenos ni metales. El peso molecular determinado por medidas del punto de congelación en alcanfor, fue de 201 ± 20 . ¿Cuál es la fórmula molecular de la cantaridina?
- El potente y característico olor de las mofetas se debe a la combinación de varios compuestos orgánicos sencillos; el análisis de uno de ellos dio 54,51 % de carbono, 9,18 % de hidrógeno y 36,31 % de azufre. Se halló que el peso molecular del compuesto era 89 ± 3 . ¿Cuál es su fórmula molecular?
- Tomando las valencias de los átomos indicadas a continuación, ¿cuántos isómeros son predecibles para las siguientes fórmulas moleculares? (H = 1, C = 4, O = 2, N = 3).

| | | | |
|---------------|---------------|----------------|---------------|
| (a) C_2H_7N | (b) C_3H_8O | (c) C_2H_7NO | (d) C_3H_9N |
|---------------|---------------|----------------|---------------|

8. Escriba las fórmulas desarrolladas (haciendo uso de las valencias corrientes) de las sustancias cuyas fórmulas moleculares son:
 (a) $C_2H_3Cl_3$ (b) $COCl_2$ (c) C_2H_3N
9. ¿Qué es un *orbital*?
10. Véase la figura 2.7 y dibújese un diagrama similar para los elementos siguientes:
 (a) Litio en el estado fundamental.
 (b) Flúor en el estado fundamental.
 (c) Neón en el estado excitado *más bajo*.
 (d) Magnesio en su estado excitado dicovalente.
11. Dibujar el contorno de un orbital sp^3 .
12. Explicar por qué los ángulos de enlace en el metano son de $109,5^\circ$, en lugar de tener algunos ángulos de 90° y otros variables.
13. Formule las estructuras de Lewis para:
 (a) NH_3 (b) H_2O (c) H_2S (d) $HSSH$
14. El análisis de la sangre de una víctima de suicidio reveló la presencia de un compuesto normalmente ausente. Este compuesto contenía carbono e hidrógeno, pero no halógeno, nitrógeno o azufre. No se hizo ensayo alguno para el oxígeno. La combustión de 33,0 mg dio 63,0 mg de dióxido de carbono y 39,1 mg de agua. (a) ¿Cuál es la fórmula empírica del compuesto? (b) La determinación del peso molecular indicó que la fórmula molecular era la misma que la empírica. Escribir todos los isómeros posibles de la sustancia y nombrarla. (c) El compuesto reacciona vigorosamente con sodio. ¿Cuál es la estructura del compuesto desconocido de la sangre de la víctima?
15. ¿Cuál es la carga formal de cada átomo (excepto el hidrógeno) en las siguientes estructuras?



16. Escribir las estructuras de Lewis (análogas a las del problema 10) para los compuestos siguientes:



17. (a) Mediante una calculadora manual, un hombre puede multiplicar números grandes a la velocidad de uno cada 10 segundos. ¿Cuántas multipli-

caciones puede hacer por hora? ¿Cuántas en una semana de 40 horas? ¿Cuántas en un año de 50 semanas? ¿Cuántas en 50 años de vida?

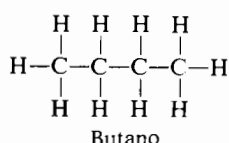
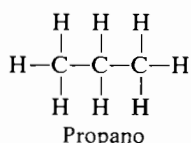
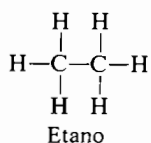
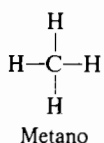
(b) El computador 360/50 multiplicará números a razón de 50 000/segundo. Si tomamos la cantidad de operaciones realizadas durante la vida de un hombre según el apartado (a), ¿cuánto tiempo necesitará el computador para realizar el mismo trabajo?

CAPITULO 3

Los alcanos

3.1 Estructura y Nomenclatura

Existe un gran número de hidrocarburos con la fórmula C_nH_{2n+2} . Estos compuestos se llaman *alcanos* o *parafinas*, siendo el metano, CH_4 (sección 2.5), el más sencillo de todos. Al aumentar n , obtenemos las fórmulas de una familia de compuestos (una *serie homóloga*). Los cuatro primeros miembros de esta familia son los siguientes:



Los compuestos indicados son gaseosos y los dos últimos se usan ampliamente como combustibles. Los homólogos superiores siguientes (pentano, hexano, heptano, octano, nonano, etc.) son líquidos (tabla 3.1).

NOMENCLATURA COMÚN. *La nomenclatura de las moléculas orgánicas más sencillas no es completamente sistemática, debido a que los compuestos se conocieron y nombraron mucho antes de que se comprendieran sus estructuras. Por ejemplo, el nombre butano se derivó de un compuesto relacionado (ácido butírico), que se aisló de la mantequilla rancia. Los homólogos superiores tienen nombres más sistemáticos basados en numerales griegos. Todos estos hidrocarburos y otras muchas clases de compuestos que serán tratados en los próximos capítulos, se conocen también como hidrocarburos alifáticos (del griego aleiphar, que significa grasa).*

Los homólogos lineales con 18 o más átomos de carbono son sólidos cerosos de bajo punto de fusión, cuyas mezclas se conocen comercialmente con el nom-

bre de *cera de parafina*, un material empleado ampliamente en otro tiempo para cierre de frascos de mermelada, pero que quizás hoy es más conocido como moderador para reactores atómicos.

Tabla 3.1 Hidrocarburos normales

| No. de carbonos | Fórmula | Nombres | No. total de isómeros | | |
|-----------------|---------------------------------|------------|------------------------|----------|---------|
| | | | posibles | p.eb. °C | p.f. °C |
| 1 | CH ₄ | Metano | 1 | -162 | -183 |
| 2 | C ₂ H ₆ | Etano, | 1 | -89 | -172 |
| 3 | C ₃ H ₈ | Propano | 1 | -42 | -187 |
| 4 | C ₄ H ₁₀ | Butano | 2 | 0 | -138 |
| 5 | C ₅ H ₁₂ | Pentano | 3 | 36 | -130 |
| 6 | C ₆ H ₁₄ | Hexano | 5 | 69 | -95 |
| 7 | C ₇ H ₁₆ | Heptano | 9 | 98 | -91 |
| 8 | C ₈ H ₁₈ | Octano | 18 | 126 | -57 |
| 9 | C ₉ H ₂₀ | Nonano | 35 | 151 | -54 |
| 10 | C ₁₀ H ₂₂ | Decano | 75 | 174 | -30 |
| 11 | C ₁₁ H ₂₄ | Undecano | — | 196 | -26 |
| 12 | C ₁₂ H ₂₆ | Dodecano | — | 216 | -10 |
| 20 | C ₂₀ H ₄₂ | Eicosano | 366 319 | 334 | +36 |
| 30 | C ₃₀ H ₆₂ | Tricontano | 4,11 × 10 ⁹ | 446 | +66 |

Los enlaces en todos los alcanos son fundamentalmente los mismos que en el metano. Los átomos se unen mediante enlaces de pares de electrones pertenecientes a orbitales híbridos sp^3 del carbono y a orbitales $1s$ del hidrógeno. Cada átomo de carbono tiene sus *sustituyentes* (átomos o grupos) situados en posición tetraédrica.

Con frecuencia es difícil hacer visible la estructura tridimensional de una molécula. Es muy útil tener «modelos moleculares» para ayudarnos a comprender las estructuras. Existen tres tipos principales de modelos: modelos de «*bolas y varillas*», que son los más sencillos, modelos «*estructurales*», que resultan útiles para visualizar los esquemas de las estructuras, y modelos «*compactos*», que tienden a dar una idea de los tamaños físicos de los distintos átomos (ver figura 3.1). Cada tipo de modelo es una aproximación mecánica de la molécula. Aunque ninguno es completamente exacto, cada uno tiene su utilidad en relación con las propiedades moleculares que se examinan. El estudiante debe familiarizarse con cada tipo de modelo. En este texto emplearemos imágenes de cada tipo, eligiendo el que más se adapte al caso en discusión.

En principio no existe límite para el número de átomos de carbono que pueden enlazarse en una cadena de hidrocarburo y se conocen hidrocarburos con

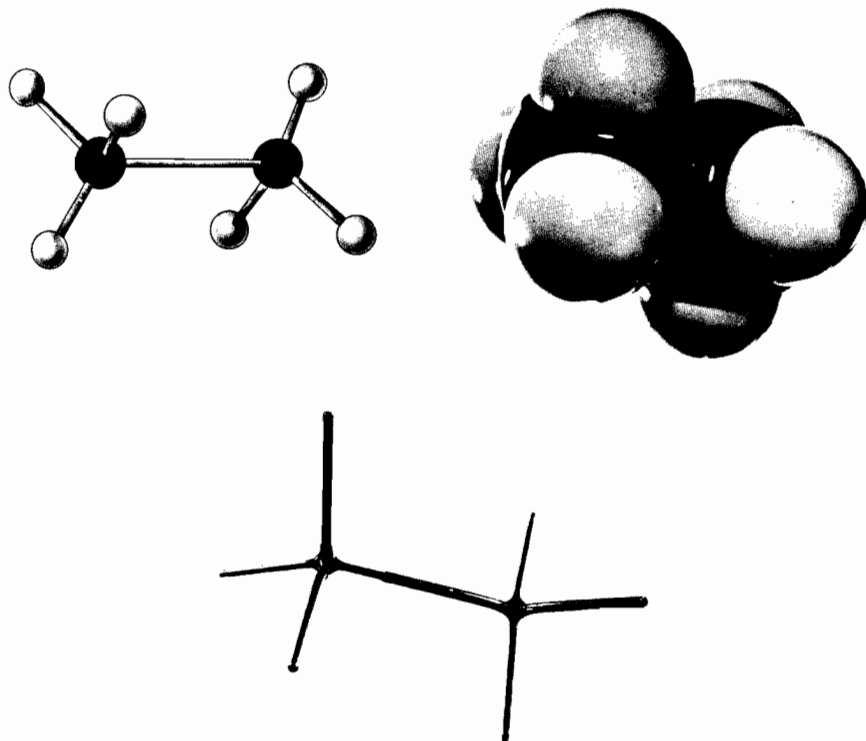
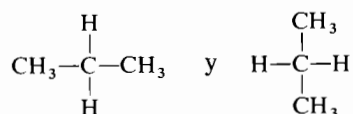


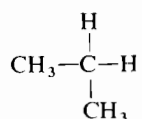
Figura 3.1
Representaciones del etano.

más de 100 carbonos. Una de las razones para la existencia de tantos compuestos orgánicos es que no existe realmente límite para el tamaño de la molécula que pueda formarse. Sin embargo, la razón principal de la existencia de tantos tipos diferentes de compuestos orgánicos se apoya en el fenómeno conocido con el nombre de *isomería*. Se dice que dos compuestos distintos son *isómeros*, cuando tienen la misma fórmula molecular. Mientras el propano y los homólogos inferiores no tienen isómeros estructurales, hay dos compuestos con fórmula C_4H_{10} , tres de fórmula C_5H_{12} , y cinco de fórmula C_6H_{14} . El número de isómeros continúa aumentando al aumentar la magnitud molecular, como se indica en la tabla 3.1.

Si escribimos el propano, C_3H_8 , con carbono de valencia 4 e hidrógeno de valencia 1, sólo puede tener una estructura. Las dos fórmulas:



corresponden a la misma molécula vista en dos posiciones distintas, y representan la misma estructura. La fórmula:



es también equivalente a las demás, aunque no pueda verse en una representación bidimensional, ya que los cuatro vértices del tetraedro son equivalentes. Se indican mediante modelos las tres representaciones del propano que corresponden a las tres orientaciones anteriores.

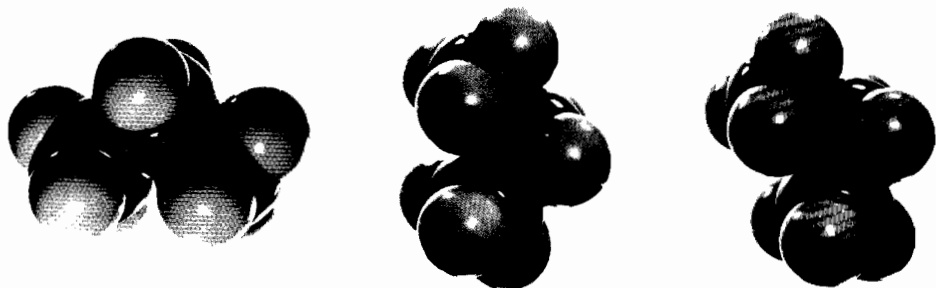
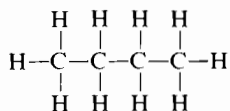
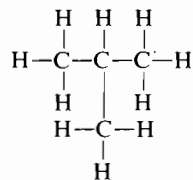


Figura 3.2
Tres vistas de un modelo del propano.

La fórmula C_4H_{10} corresponde a dos estructuras moleculares distintas, que pueden escribirse como sigue:



n-Butano



Isobutano

Estas estructuras son francamente distintas, como puede verse en la figura 3.3. Un isómero, el isobutano, tiene un átomo de carbono unido a otros tres carbonos; tal clase de carbono no existe en el otro isómero, el *n*-butano.

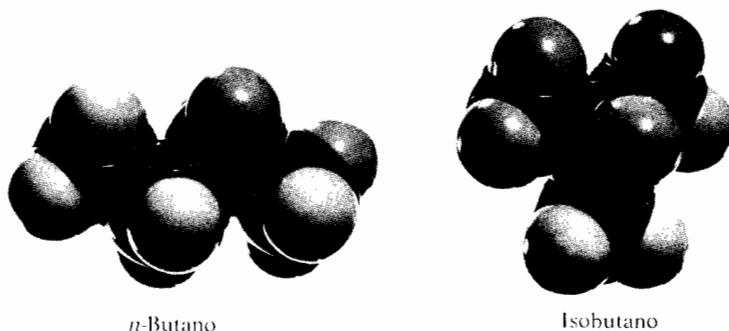
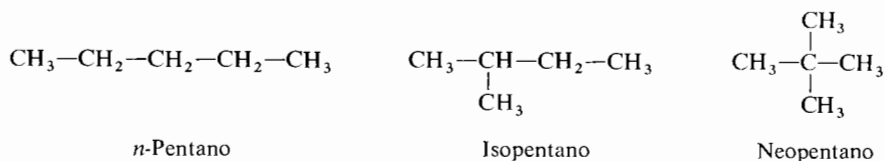


Figura 3.3

La fórmula C_4H_{10} corresponde tanto al n -butano (a la izquierda) como al isobutano (a la derecha).

El compuesto que tiene sus carbonos dispuestos en cadena recta se denomina isómero normal (n -) y la segunda estructura se denomina iso (que indica ramificada). El homólogo C_5 tiene tres isómeros: el pentano *normal*, el isopentano y otro denominado neopentano.



Desde hace muchos años se ha reconocido que, habida cuenta del enorme número de isómeros posibles para una molécula grande, sería inadecuado designar cada uno de ellos con un nombre arbitrario. Por consiguiente, se ha adoptado una nomenclatura más sistemática, propuesta por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), organización internacional constituida con el fin de tratar de tales problemas.

En la nomenclatura IUPAC, la cadena más larga de la molécula se nombra como hidrocarburo fundamental. Los átomos de esta cadena más larga se numeran consecutivamente desde un extremo, de tal modo que los sustituyentes de las cadenas adquieran los números más bajos posibles. Cuando una parte de un hidrocarburo se considera como sustituyente de otra, el sustituyente se denomina *grupo alquilo* y el nombre general del compuesto es el de *alquilalcano*.

Para nombrar el grupo alquilo se sustituye la terminación *ano* del alcano por *ilo*. Así, CH_3-CH_3 es *etano*, y CH_3CH_2- es *etilo*. En la tabla 3.2 se dan los nombres y los símbolos correspondientes a las abreviaciones de los grupos alquilos corrientes. Algunas veces se califica un carbono de *primario*, *secundario*, *terciario* o *cuaternario*, según se una a uno, dos, tres o cuatro carbonos distintos.

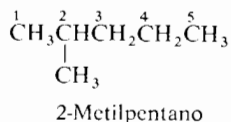
Tabla 3.2 Grupos alquilo corrientes (R—) y fragmentos relacionados^a

| Grupo | Nombre | Abreviatura |
|---|---|--------------|
| CH ₃ — | Metilo | Me |
| CH ₃ CH ₂ — | Etilo | Et |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ — | <i>n</i> -Propilo | <i>n</i> -Pr |
| CH ₃ CH— CH ₃ | <i>Isopropilo</i> | <i>i</i> -Pr |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ — | <i>n</i> -Butilo | <i>n</i> -Bu |
| CH ₃ CHCH ₂ — CH ₃ | Isobutilo | <i>i</i> -Bu |
| CH ₃ CH ₂ CH— CH ₃ | <i>sec</i> -Butilo | <i>s</i> -Bu |
| CH ₃ CH ₃ —C— CH ₃ | <i>t</i> -Butilo (o <i>ter</i> -butilo) | <i>t</i> -Bu |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ — | <i>n</i> -Pentilo (o <i>n</i> -amilo) | <i>n</i> -Am |
| CH ₃ CHCH ₂ CH ₂ — CH ₃ | Isopentilo (o isoamilo) | <i>i</i> -Am |
| —CH ₂ — | Metileno | |
| —C—H | Metino | |

^a Con frecuencia se usa el símbolo R— para representar cualquier grupo alquilo (radical), entonces R—H es cualquier alcano.

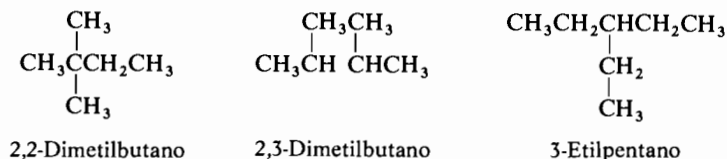
Los nombres de *sec*-butilo y *ter*-butilo de la tabla 3.2 indican que los puntos de unión de estos grupos alquilo están en los átomos de carbono unidos, respectivamente, a otros dos o tres átomos de carbono.

Consideremos la nomenclatura del compuesto siguiente por el sistema IUPAC.



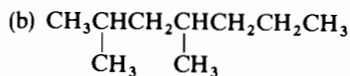
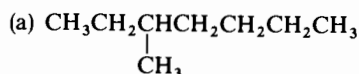
La cadena recta más larga contiene cinco átomos de carbono, por consiguiente el compuesto será un alquilpentano. El grupo alquilo es un metilo, y debemos numerar la cadena del pentano, consecutivamente desde un extremo, de tal modo que el carbono portador del metilo adquiera el numeral más bajo posible. Si la numeramos comenzando por la izquierda, el metilo queda en el carbono 2, mien-

tras que si lo hacemos desde la derecha, queda en el carbono 4, por consiguiente, la primera alternativa es la correcta. Por lo tanto, el nombre del compuesto es *2-metilpentano*. Al aplicar las reglas de la IUPAC a los siguientes compuestos se observa que tienen los nombres indicados.

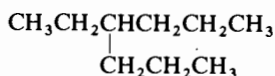


EJERCICIO 3.1

Escribir los nombres IUPAC de los siguientes compuestos:

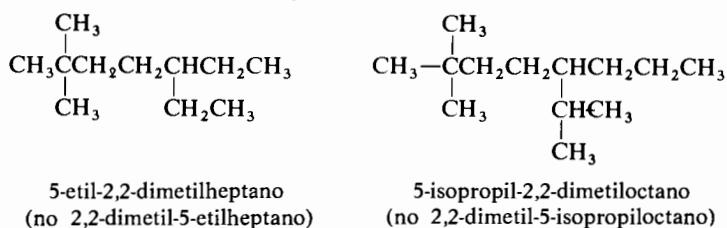


Debe recordarse que el hidrocarburo fundamental corresponde a la cadena más larga de la molécula, incluso cuando no esté escrita siempre en línea recta. Así, el compuesto



no se nombra como derivado del hexano, sino del heptano. La cadena más larga se inicia en el grupo metilo de la parte superior derecha, sigue por la ramificación y termina en el extremo de ésta. El nombre correcto del compuesto es *4-etilheptano*.

Si hay dos o más clases distintas de grupos alquilo, sus nombres se sitúan, generalmente, por orden alfabético sin tener en cuenta los prefijos separados por un guión (*t-*, *sec-*) o los indicadores del número de tales grupos (*di-*, *tri-*, *tetra-*), pero los prefijos tales como *iso* y *neo* (que no se separan con guión) se alfabetizan. Tenemos así los nombres siguientes:



Las reglas de nomenclatura para los hidrocarburos pueden resumirse del siguiente modo.

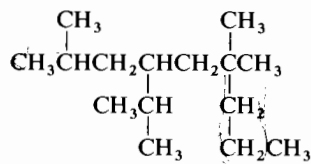
Regla 1: Hállese la cadena continua de átomos de carbono más larga. A ella corresponderá el nombre del hidrocarburo principal.

Regla 2: Identifíquense los sustituyentes unidos al hidrocarburo principal.

Regla 3: Nómbrase cada uno de los sustituyentes y colóquense por orden alfabético antes de nombrar el hidrocarburo principal. Los prefijos separados por un guión (*t-*, *sec-*) y los prefijos que indican el número de grupos (di, tri, tetra) no se consideran al alfabetizar los sustituyentes; en cambio, los prefijos no separados como iso y neo, entran en la alfabetización.

Regla 4: La numeración de la cadena del hidrocarburo principal se hace de tal modo que los carbonos portadores de sustituyentes alcancen los ordinales *más bajos*. Cada sustituyente irá precedido del número que indique su posición en la cadena.

Empleando estas reglas puede nombrarse de una manera clara y precisa, incluso una molécula complicada. Por ejemplo, la formidable estructura:



se denomina correctamente 4-isopropil-2,6,6-trimetilnonano.

En una estructura muy complicada puede ser difícil decidir entre los diversos nombres posibles; la mayoría de los químicos opinan que en tal caso es preferible un nombre razonable que defina por entero la estructura. Cualquier nombre *útil* debe corresponder a una sola estructura, pero algunas veces una estructura puede llevar más de un nombre útil.

Aprendizaje de la nomenclatura

La nomenclatura química es como el vocabulario de un idioma: se necesita un dominio adecuado de la nomenclatura o no se puede tratar la materia eficazmente. La nomenclatura, como los vocabularios, ha de aprenderse de memoria. En los siguientes capítulos se tratará la nomenclatura de las diversas clases de conjuntos orgánicos. Tras esta introducción y antes de intentar resolver los problemas del final de este capítulo, el lector debería estudiar y resolver los problemas del capítulo 3 de la guía para nomenclatura que acompaña a este texto*.

* C. R. Johnson. *Organic Nomenclature: A Programmed Study Guide*, Worth Publishers, Inc., Nueva York.

3.2 Petróleo

En el mundo actual, la fuente principal de los compuestos orgánicos es el petróleo. El crudo es una mezcla de gran cantidad de compuestos, la mayoría de los cuales son hidrocarburos. Los alcanos, desde el metano hasta los de 30 átomos de carbono, son los principales componentes de la fracción de hidrocarburos. Predominan los alcanos de cadena recta.

REFINADO. *El proceso de transformación del crudo, llamado refinado, es una operación extraordinariamente compleja. Comienza por la separación del crudo en varias fracciones por destilación fraccionada. El material a destilar se coloca en un recipiente apropiado y se aumenta gradualmente la temperatura. Salen primero los constituyentes de menor punto de ebullición, seguidos de los materiales que hierven progresivamente a temperatura más alta. En la tabla 3.3 se indican las fracciones que se separan en el proceso ordinario de refino.*

Las fracciones de éter de petróleo y ligroína se emplean ampliamente como disolventes. La fracción de aceite lubricante se destila a presión reducida dando aceites lubricantes ligeros, medios y pesados. La fracción de keroseno da el com-

Tabla 3.3 Fracciones de la destilación del crudo.

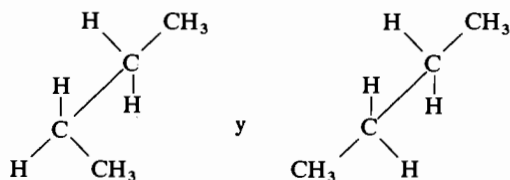
| Nombre de la fracción | Grupos | Temperaturas de ebullición aproximadas C° |
|-----------------------------------|----------------------------------|---|
| Gas natural | C ₁ -C ₄ | Debajo de la temperatura ambiente |
| Éter de petróleo | C ₅ -C ₆ | 20-60 |
| Ligroína (nafta ligera) | C ₆ -C ₇ | 60-100 |
| Gasolina | C ₆ -C ₁₂ | 50-200 |
| Keroseno | C ₁₂ -C ₁₈ | 175-275 |
| Gasoil (ac. calefac, pet. diesel) | Mayor de C ₁₈ | Mayor de 275 |
| Aceites lubricantes | | No destilan a la presión atmosférica |
| Parafinas | | No destilan a la presión atmosférica |
| Asfaltos | | Residuo |

bustible necesario para las turbinas de gas y reactores. Las demandas de nuestra civilización en estos productos, han cambiado enormemente durante los últimos 50 años. Antes de que los automóviles se generalizaran, el keroseno tenía una gran demanda para la iluminación, mientras la gasolina apenas si tenía valor. Hacia 1950 la situación era totalmente opuesta. Más recientemente ha crecido la demanda de keroseno como combustible de aviación. Por consiguiente, una de las operaciones más importantes en la industria del petróleo ha consistido en la conversión de las fracciones menos afectadas por la demanda en aquellas otras más solicitadas. Tales conversiones implican un conjunto de transformaciones químicas complicadas, algunas de las cuales se tratarán en posteriores capítulos.

El petróleo ha sido y es una fuente de energía muy conocida. Sin embargo, el hecho de que la cantidad disponible es limitada resulta evidente en la actualidad para el ciudadano medio. Al ritmo al que se viene gastando el petróleo, todas sus fuentes ahora conocidas o detectadas se agotarán dentro de unos 50 años. Como se evidenciará en los próximos capítulos, es posible obtener del petróleo una gran variedad de artículos útiles; las generaciones futuras probablemente mirarán con pena a las gerentes del siglo XX que quemaban esta valiosa e irremplazable fuente de energía.

3.3 Compuestos acíclicos: Análisis conformacional

Hasta ahora hemos supuesto tácitamente que la rotación alrededor de un enlace sencillo era completamente libre, de modo que, por ejemplo, uno de los grupos metilo del etano puede girar frente al otro sin cambio alguno de la energía de la molécula. Si la rotación alrededor del enlace central del butano no fuera libre, podríamos esperar la existencia de isómeros rotacionales, quizás como éstos:



Dado que tales isómeros no fueron nunca hallados por los químicos de generaciones anteriores, se admitió erróneamente la «libre rotación alrededor de los enlaces sencillos».

En 1935, E. Teller y B. Topley sugirieron que este postulado de libre rotación podía no ser correcto. Habían estudiado la capacidad calorífica del etano y notaron que era significativamente inferior de la que la teoría indicaba que debía ser en el caso de que se admitiera la libre rotación. Indicaron que si la rotación alrededor del enlace C—C no fuera libre, sino restringida por una barrera de energía, podrían ponerse de acuerdo la teoría y la experiencia.

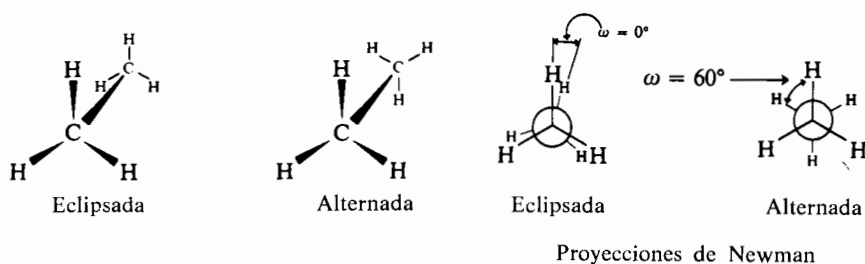
Estudios posteriores han demostrado que existen barreras de energía para la rotación en los enlaces C—C en general, así como en los C—N, C—O y otros muchos enlaces sencillos. Por lo tanto, tenía que considerarse la posibilidad de existencia de isómeros que difieran sólo en sus ordenaciones rotacionales internas. Esta clase de isomería recibió alguna atención por parte de unos cuantos químicos desde 1935 a 1950. Durante este período los químico-físicos desarro-

llaron muchos principios básicos relacionados con el proceso; las contribuciones más notables corresponden a Pitzer* y Mizushima.**

Las barreras de energía para la rotación alrededor de un enlace sencillo son bajas (unas cuantas kilocalorías por mol) en la mayoría de los casos, de tal modo que a la temperatura ambiente, las moléculas tienen suficiente energía térmica para remontarlas. Por consiguiente, no resulta sorprendente que a los primeros químicos no les fuera posible aislar los isómeros correspondientes a las distintas ordenaciones rotacionales. Tales isómeros existen, pero son demasiado rápidamente interconvertibles para que resulten fácilmente separables. En 1950 Barton*** (entonces en Glasgow) probó que muchas de las propiedades químicas y físicas relativas de las moléculas complicadas, podían interpretarse mediante sus ordenaciones rotacionales específicas o preferidas. Incluso, cuando no es posible aislar los isómeros rotacionales, las propiedades de una molécula dependen de las proporciones de los distintos isómeros rotacionales presentes.

Las moléculas que sólo difieren entre sí en la posición de rotación alrededor de enlaces sencillos (isómeros rotacionales), se llaman generalmente *isómeros conformacionales* o *conformeros*. La interpretación de las propiedades de los compuestos a través de sus conformaciones se denomina *análisis conformacional*. Ésta es una rama de la química en la que corrientemente investigan muchos químicos, pero cuyos principios fundamentales están ahora completamente claros.

En el etano podemos imaginar dos ordenaciones extremas de un grupo metilo con respecto al otro, debidas a la rotación alrededor del enlace C—C, que se denominan *eclipsada* y *alternada*. Indicamos a continuación las fórmulas en perspectiva y las *proyecciones de Newman*† (realizadas viendo la figura desde uno de sus extremos y en la dirección del enlace C—C), correspondientes a ambos isómeros.



* Kenneth S. Pitzer. Nacido en Pomona, California, 1914. Universidad de California (Berkeley), Universidades de Rice y Stanford.

** San-ichiro Mizushima. Nacido en Tokio, 1899. Universidad de Tokio.

*** Derek H. R. Barton. Nacido en Gravesend, Inglaterra, 1918. Universidad de Glasgow, Imperial College, Londres. Premio Nobel 1969.

† Melvin S. Newman. Nacido en 1908 en New York. Universidad del Estado de Ohio.

En una proyección de Newman, el ángulo en el plano del papel entre el enlace C—H anterior y el C—H posterior (el ángulo diedro ω), varía de 0° a 360° a medida que gira un metilo. Si tomamos como 0° la posición en la que los hidrógenos del carbono posterior caen directamente detrás de los del carbono frontal (aunque en el dibujo están un poco desplazados para mayor claridad),

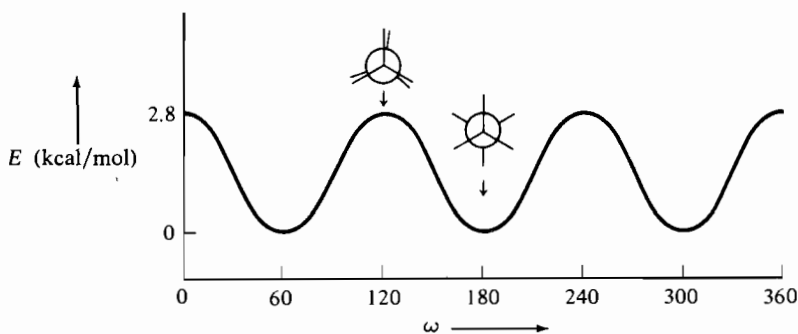


Figura 3.4
Energía rotacional o torsional del etano.

es decir, la *conformación eclipsada*, entonces, 60° corresponderá a una *conformación alternada*, 120° a otra eclipsada y así sucesivamente. La energía de la molécula de etano varía con ω de una manera aproximadamente sinusoidal, con tres máximos y tres mínimos. La altura de esta barrera rotacional del etano es de 2,8 kcal/mol (deducida de las medidas de capacidad calorífica). Estos datos se resumen gráficamente en la figura 3.4.

La altura de la barrera es tal que a la temperatura ambiente las moléculas emplean la mayoría del tiempo balanceándose delante y detrás del límite de energía potencial, y sólo ocasionalmente la molécula adquiere suficiente energía para remontar la cúspide. Sin embargo, teniendo en cuenta que a escala molecular los acontecimientos se suceden muy rápidamente, «sólo ocasionalmente» significa todavía muchas veces por segundo.

¿CUÁL ES LA CAUSA DE LAS BARRERAS ROTACIONALES? La existencia de barreras rotacionales ha sido reconocida desde 1936, pero a pesar de la considerable cantidad de trabajo acumulado desde entonces, no estamos todavía completamente seguros de las causas que las producen, en términos de un modelo mecánico o electrostático sencillo. Se han aducido y rechazado alternativamente una serie de razones. Una de las intuiciones sencillas consistía en suponer que en la forma eclipsada los hidrógenos están demasiado juntos y entre ellos se manifiesta una repulsión de van der Waals (ver sección 4.18;) sin embargo, se calculó que la repulsión era sólo la décima parte de la necesaria para producir una barrera de



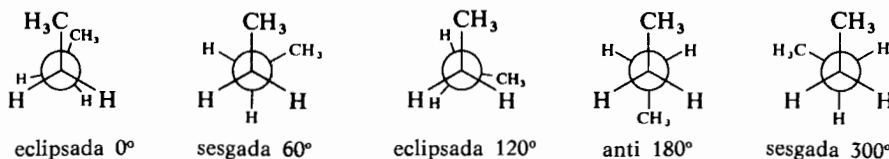
Figura 3.5

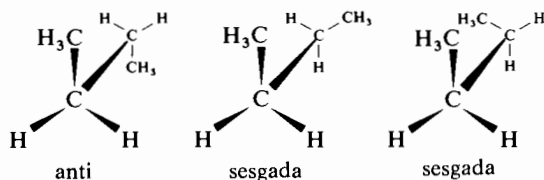
A la izquierda se muestra la disposición en ángulo de 60° , *n*-butano sesgado, y a la derecha la de 180° , *n*-butano anti.

la magnitud observada. Ya que las demás explicaciones propuestas también se han rechazado, nos inclinamos a preguntar si en realidad puede darse una imagen física sencilla de la barrera. Si se resuelve la ecuación de Schrödinger (por los métodos de aproximación) para el etano en la forma eclipsada y en la alternada, se encuentra que la energía es unas 3 kcal inferior en la alternada. Esto es lo que debería ser, y es lo único que puede decirnos la ecuación de Schrödinger. A pesar de todo, los químicos continuarán buscando una imagen física sencilla para este fenómeno que ayudaría a conocer la presencia o la falta de tales barreras en situaciones nuevas en las que la solución directa de la ecuación de Schrödinger es generalmente prohibitiva. En cualquier caso, por incompleto que sea nuestro conocimiento de las causas de tales barreras, para los casos corrientes, sabemos ahora dónde se dan estas barreras y la magnitud de las mismas y esto es suficiente para utilizarlas en análisis conformacional.

Si consideramos la rotación alrededor del enlace central del butano, podemos esperar una barrera sinusoidal semejante a la del etano. Cuando $\omega = 0^\circ$, los dos grupos metilo están eclipsados, y esta ordenación tendrá un máximo de energía. A $\omega = 60^\circ$, encontramos una ordenación alternada que corresponde a un mínimo de energía. Se encuentra otra ordenación eclipsada a $\omega = 120^\circ$ y otra alternada a 180° .

Sin embargo, el butano difiere del etano en que las conformaciones a 60° y 180° no son idénticas. A la ordenación correspondiente a 60° se le da el nombre de *conformación sesgada*, mientras que a la de 180° se le llama *conformación anti* (véase también la fig. 3.5).





Puesto que en la conformación sesgada los grupos metilo están suficientemente cercanos para sufrir una repulsión de van der Waals entre sí, la energía de esta forma es 0,8 kcal/mol más alta que la de la forma anti.

EJERCICIO 3.2

Dibujar las fórmulas en perspectiva y las proyecciones de Newman para las formas eclipsadas y alternadas del propano.

MATERIA OPTATIVA

Tensión de Pitzer. En la figura 3.6 se indica en línea continua la curva total de la energía del *n*-butano en función de ω alrededor del enlace 2.3. Esta *energía rotacional* (llamada algunas veces *energía torsional* o *tensión de Pitzer*) consta de tres componentes. El primero lo determina la contribución de la barrera del etano, que vale 2,8 kcal/mol a 0° , 120° y 240° . A éste debe añadirse la repulsión entre los dos grupos metilo, con un máximo de 1,7 kcal a $\omega = 0^\circ$, pero que es despreciable cuando los metilos están suficientemente alejados. El tercero surge cuando un metilo eclipsa a un hidrógeno ($\omega = 120^\circ$, 240°), puesto que ambos dan lugar entre sí a una pequeña repulsión de van der Waals desfavorable. En la figura 3.6 se indican estas magnitudes por separado, así como la suma de ellas.

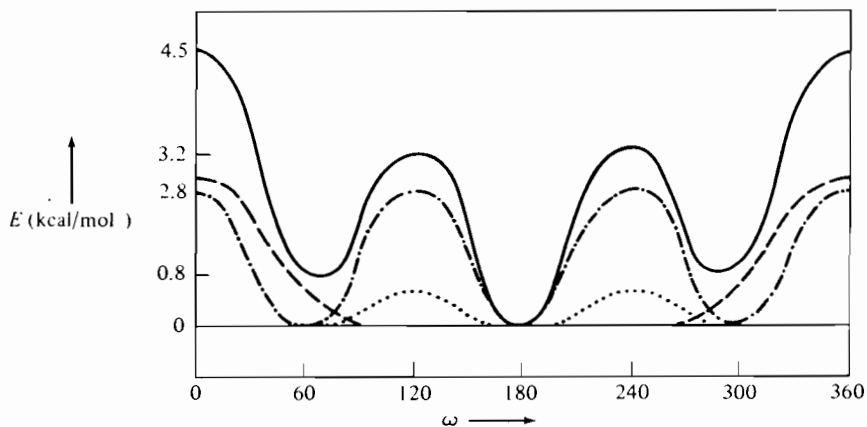
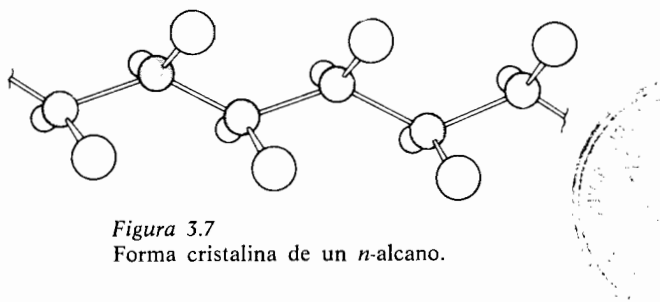


Figura 3.6
La energía rotacional del butano: energía total, —; repulsión CH_3/CH_3 , ---; repulsión CH_3/H ,; barrera del etano, —·—.

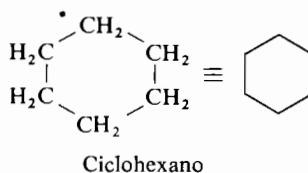
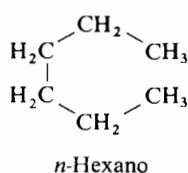
EJERCICIO 3.3

Dibujar una curva cualitativa análoga a la de la figura 3.6, para el propano.

En los cristales, los *n*-alcanos existen en forma de cadenas completamente *anti*, tal como indica la figura 3.7. Sin embargo, en fase líquida existe un número importante de moléculas *sesgadas* en un solo enlace en un instante dado; un número menor son *sesgadas* en dos enlaces (en diferentes ordenaciones conformacionales) y en un número todavía menor son *sesgadas* en tres enlaces, y así sucesivamente. Por consiguiente, un alcano muy largo consiste, por lo general, en una mezcla de gran número de conformeros, y sus propiedades conformacionales sólo pueden estudiarse de una manera matemáticamente aproximada. (El término *conformero* se reserva generalmente para una ordenación conformacional que corresponde a un mínimo de energía.)

**3.4 Ciclohexano: Análisis conformacional**

Los alcanos que acabamos de exponer, tienen la fórmula general C_nH_{2n+2} y pueden clasificarse como *aciclicos* (sin anillos). Los compuestos *cíclicos* o *alicíclicos* (que significa cicloalifáticos) de fórmula C_nH_{2n} constituyen otra clase importante de hidrocarburos. Los hidrocarburos cíclicos pueden escribirse como alcanos con la cadena enlazada por los extremos. Por ejemplo, el *n*-hexano y su correspondiente cíclico, el *ciclohexano* (el último se abrevia corrientemente mediante un hexágono).



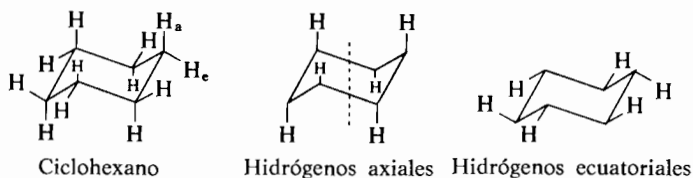
Aunque en la representación anterior la molécula parece plana, en la realidad los carbonos del ciclohexano no están todos en el mismo plano. Si lo estuvieran, los ángulos de enlace C—C—C deberían ser de 120° (el valor del ángulo interno del hexágono). Sin embargo, cualquier ángulo C—C—C tiene preferencia por acercarse al tetraedro (en el propano es realmente de 112°) y forzar los ángulos hasta 120° requeriría energía. Por consiguiente, en el estado fundamental (el estado de menor energía) el ciclohexano está plegado.

En esta sección tratamos del ciclohexano. Los demás hidrocarburos alicíclicos se discutirán en la sección siguiente.

Generalmente tendemos a considerar los alcanos normales como «casos sencillos», pero en cuanto se refiere a las propiedades conformacionales, el sistema más simple es el ciclohexano. El conformero estable de esta molécula es la llamada *forma de silla*. Este conformero es rígido, en el sentido que el cambio del ángulo diedro alrededor de cualquier enlace o enlaces, requiere un cambio simultáneo en uno o más ángulos de la molécula. El ciclohexano, por consiguiente, tiene una sola conformación importante, al contrario de lo que ocurre con los alcanos normales, que son mezclas de ordenaciones anti y sesgadas.

El estudiante debería examinar un modelo del anillo del ciclohexano que le ayudara a comprender la discusión siguiente, preferiblemente un modelo estructural o de bolas y varillas.

El anillo del ciclohexano presenta un sistema conformacional particularmente simple por dos razones: primero, porque existe en una conformación única (menos del 1 % de otras conformaciones a la temperatura ambiente); y segundo, porque la molécula presenta un elevado grado de simetría. La simetría es tal que todos los átomos de carbono son equivalentes, y los hidrógenos pueden dividirse en sólo dos clases equivalentes, que se denominan *axial* (a) y *ecuatorial* (e). Los enlaces axiales C—H son todos paralelos entre sí y al eje de simetría de la molécula, que en la figura se representa por una línea de trazos que atraviesa verticalmente por el centro del anillo.



Los modelos estructurales señalan claramente estos hechos, mientras que los compactos son menos informativos, tal como se observa en la figura 3.8, que corresponden al mismo objeto en ambas formas. Siguiendo alrededor del anillo, un hidrógeno axial (H_a) se dirige hacia arriba, el siguiente hacia abajo, el siguiente hacia arriba y así sucesivamente. Los hidrógenos ecuatoriales (H_e) están, aproximadamente, en el plano del ciclo y alternan también su dirección

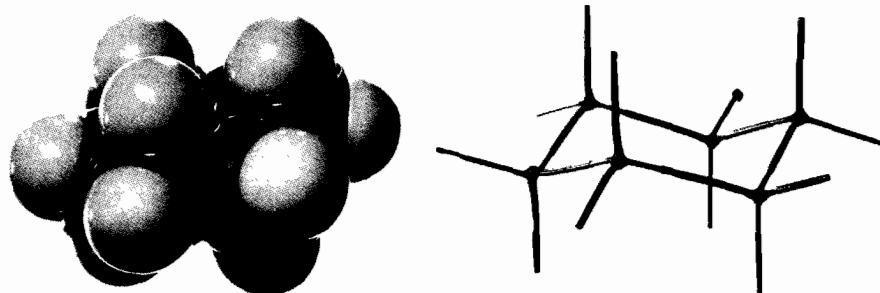
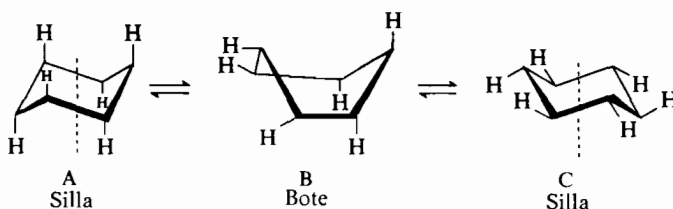


Figura 3.8
Dos modelos del ciclohexano.

hacia arriba y hacia abajo. Cuando el hidrógeno axial unido a un átomo de carbono determinado se dirige hacia arriba, el hidrógeno ecuatorial unido al mismo carbono se inclina ligeramente hacia abajo, y viceversa.

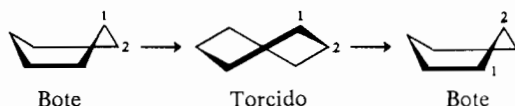
Existe otra conformación posible para el ciclo del ciclohexano, que tiene ángulos de enlace normales y se denomina corrientemente *forma de bote*. Es energéticamente desfavorable, debido a las ordenaciones eclipsadas que posee del tipo del butano. (Obsérvese en la figura siguiente, y mediante modelos, que la parte del ciclo marcada en trazo grueso corresponde a un butano sesgado en la forma de silla y a un butano eclipsado en la forma de bote). No obstante, existe una ligera cantidad de forma de bote en equilibrio con la de silla a temperatura ambiente, y el equilibrio se establece rápidamente. Si consideramos la forma de silla A, y centramos nuestra atención en los hidrógenos axiales, vemos que po-



demos levantar el extremo izquierdo de la molécula, convirtiendo la forma de silla en la de bote B (en la que sólo se indican los mismos hidrógenos para mayor claridad). Es posible bajar de nuevo el mismo carbono y volver de B a la silla A. En su lugar, es posible también bajar el carbono del extremo superior derecha de B, en cuyo caso la molécula se convierte en otra forma de silla, C. Esas dos formas de silla, A y C, son indistinguibles en el propio ciclohexano, pero obsérvese que cuando se pasa de la silla de la izquierda a la de la derecha, los hidrógenos axiales de la izquierda se han transformado en ecuatoriales en la derecha. (Los hidrógenos ecuatoriales de la izquierda, inversamente, han pasado a axiales en la derecha).

Si se realiza esta interconversión silla-bote con un modelo estructural «se nota» la tensión angular introducida en él al pasar de la forma de silla a la de bote. La torsión (que no se pone de manifiesto en los moldes) es mayor en el estado intermedio porque está más eclipsado; por tanto hay una barrera energética que separa las formas de silla y de bote.

La posibilidad de existencia de una forma de bote en el ciclohexano, se reconoció hace ya tiempo, en 1890, por el químico alemán Sachse. La forma de bote tiene ángulos de enlace normales (aproximadamente tetraédricos) como la de silla y ambas son las dos únicas formas que existen. Mientras la forma de silla es suficientemente rígida, la de bote no lo es, y puede transformarse por flexión en las denominadas *conformaciones torcidas* o *estiradas* (T) sin deformarse ningún ángulo:



Mediante un movimiento continuo de flexión, la proa (o la popa) del bote se mueve alrededor del anillo desde C-1 a C-2 a C-3, y así sucesivamente. Este movimiento ha sido el motivo por el que la forma de bote haya venido en llamarse *forma flexible*. Es necesario que el estudiante examine los modelos para entender este fenómeno.

Teniendo en cuenta que los modelos mecánicos indicaban la existencia por separado de las formas de silla y flexibles para el ciclohexano, ambas independientes, Sachse pensó que debían ser aislables separadamente. Sin embargo, experimentalmente se encontró siempre una sola forma de ciclohexano, lo que llevó a muchos químicos de finales de siglo a la conclusión incorrecta de que el ciclohexano era plano.

Sabemos ahora que nuestros modelos mecánicos rígidos del ciclohexano son erróneos en dos aspectos. Primero, la razón por la que las formas de silla y flexible no son separables por técnicas simples, tales como la destilación, es porque son rápidamente interconvertibles. La barrera que separa las dos formas de silla A y C interconvertibles, es aproximadamente de 10 kcal/mol. Una barrera de esta altura es lo suficientemente baja para que las moléculas la atraviesen muchas veces por segundo a la temperatura ambiente. Esta baja barrera frente a la interconversión, fue la razón por la que los químicos del siglo XIX no pudieron aislar las dos conformaciones separadas del ciclohexano. Además, los modelos son erróneos en cuanto no muestran diferencia de energía entre las formas de silla y flexible. A causa de la barrera rotacional alrededor del enlace C—C, la forma de silla aparece ser unas 5 kcal/mol más estable que la forma flexible.

La variación energética en la interconversión de las dos formas de silla a través de la forma flexible puede resumirse mediante un *diagrama de la coordenada de reacción*, figura 3.9.

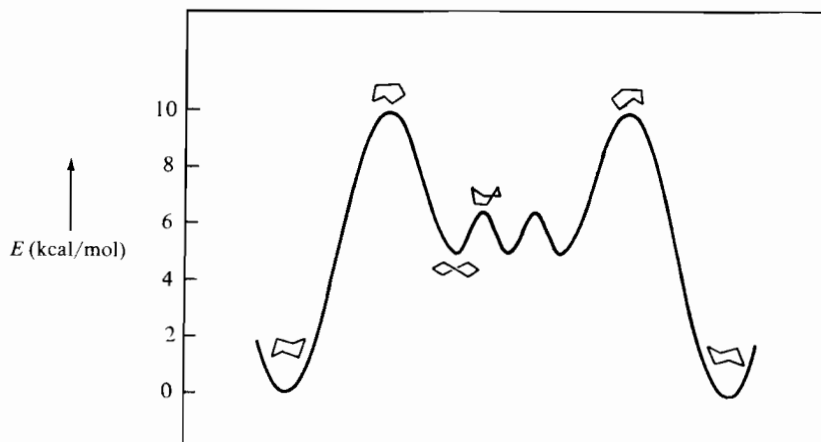
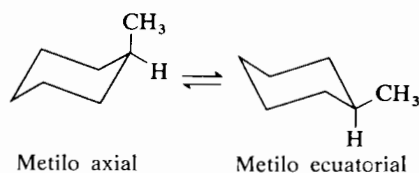


Figura 3.9
Diagrama de la coordenada de reacción para los conformeros del ciclohexano.

MATERIA OPTATIVA

La observación de los dibujos y el examen de los modelos indican que la forma normal de bote contiene dos unidades de butano eclipsadas y cuatro alternadas, mientras que en la forma de silla, todas las unidades de butano son alternadas. La conformación torcida de la forma flexible resulta ser más estable que la regular del bote. En la conformación torcida, ninguna de las unidades de butano está exactamente eclipsada ni exactamente alternada. A partir de los ángulos diedros reales y de la figura 3.6, se calcula que la energía de la conformación torcida está unas 5 kcal/mol por encima de la silla. Esta diferencia de energía es suficiente para que sólo haya un 0,01 % de la forma flexible en equilibrio con la forma de silla. Por consiguiente, no sólo es imposible aislar la forma flexible del ciclohexano, sino que ni siquiera es posible detectarla por ningún método directo. Los derivados sencillos del ciclohexano están también, esencial y exclusivamente, en la conformación de silla. Sin embargo, las formas flexibles son a veces aislables en moléculas más complicadas.

En un ciclohexano monosustituido, tal como el metilciclohexano, existe un equilibrio entre las dos únicas conformaciones presentes en grado significativo. Se trata de dos formas de silla, una con el grupo metilo axial, y la otra con el grupo metilo ecuatorial.

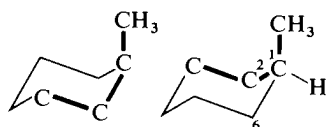
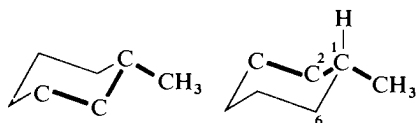
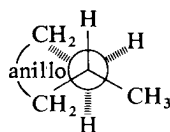
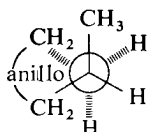




Metilciclohexano ecuatorial

El equilibrio se establece también aquí a través de una forma flexible. Puesto que el metilciclohexano es una mezcla de dos conforméromos en rápido equilibrio, pudiera surgir la pregunta: ¿Cuál es el conforméromo más estable y en qué grado?

En nuestra discusión sobre la molécula de *n*-butano (sección 3.3) se puso de manifiesto que la forma *anti* es más estable que la *sesgada* a causa de la repulsión de van der Waals entre dos grupos metilo que se manifiesta en la última de ellas. Podemos también analizar las conformaciones del metilciclohexano de acuerdo con estas ordenaciones *anti* y *sesgada* del tipo de las del butano. Igualmente que en el propio *n*-butano, puede esperarse que cada conformación *sesgada* aumentará la energía de la molécula en unas 0,8 kcal/mol sobre la de la correspondiente conformación *anti*. La experiencia demuestra que esto es cierto para los sistemas del ciclohexano en general. Cualquier interacción que interese sólo los átomos del anillo será la misma en cada conformación, y no necesita ser considerada. Para el metilciclohexano, tenemos que considerar sólo aquellas interacciones que interesen el grupo metilo; hay dos para cada conformación. Si el grupo metilo es ecuatorial, ambas interacciones son *anti*, mientras que si es axial, las dos son *sesgadas*.

Interacciones sesgadas
(metilo axial)Interacciones anti
(metilo ecuatorial)

Proyecciones de Newman vistas desde C-1 hacia C-2

EJERCICIO 3.4

Dibujar las proyecciones de Newman como las anteriores, que correspondan a mirar la figura desde el carbono inferior C-6 en la dirección del enlace C—C con el C-1. *Observación:* Usar modelos.

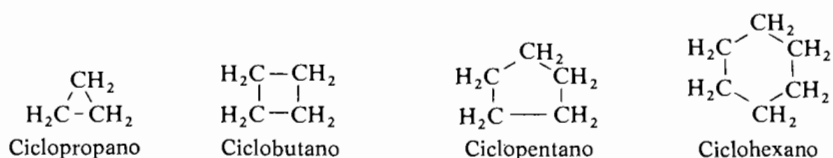
Esto significa que el conformero ecuatorial es más estable que el axial en $2 \times 0,8 = 1,6$ kcal/mol, y a la temperatura ambiente constituirá un 93 % de la mezcla en equilibrio. (La relación entre la diferencia de energía y la constante de equilibrio se discutirá en el capítulo 13).

EJERCICIO 3.5

Dibujar un diagrama para la coordenada de reacción análogo al de la figura 3.9 que muestre la interconversión entre el metilciclohexano axial y ecuatorial.

3.5 Otros hidrocarburos alicíclicos

Los cicloalcanos forman una serie homóloga, de la que el ciclopropano es el término menor, y los miembros superiores son ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, etc.



Estos compuestos se suelen representar abreviadamente así:



Los anillos que contienen de 5 a 7 carbonos se denominan con frecuencia *anillos comunes*, mientras que los que contienen 3 ó 4 carbonos se clasifican como *anillos pequeños*, los que contienen de 8-11 son *anillos medios*, y los que contienen de 12 en adelante son *anillos grandes o macroanillos*.

Los compuestos de anillos grandes y comunes son semejantes a los alcanos en casi todas sus propiedades químicas y físicas, mientras que los anillos medios y pequeños se comportan de modo diferente. Las características excepcionales de los anillos pequeños son debidas a que el carbono sp^3 tiende a poseer ángulos de enlace próximos al valor tetraédrico ($109\frac{1}{2}^\circ$), mientras que los requerimientos geométricos de los anillos pequeños reducen estos ángulos a valores mucho más pequeños.

Dos orbitales p del mismo carbono forman entre ellos un ángulo de 90° . Si estos orbitales se hibridizan por adición de carácter s , el ángulo entre ellos aumenta constantemente hasta alcanzar el valor de 180° cuando la cantidad de carácter s llega al 50%. No es posible ninguna combinación híbrida de los orbitales s y p que dé un ángulo interorbital menor de 90° . Esto significa que en el ciclopropano los carbonos no tienen sus orbitales de enlace directamente dirigidos uno hacia el otro, hecho que debe interpretarse considerando los enlaces curvos. Tales enlaces no son tan fuertes como los ordinarios y la molécula correspondiente tiene, entonces, más energía que la usual. De las moléculas de este tipo, con elevada energía, se dice que tienen *tensión*.

En el ciclobutano, los ángulos interorbitales C—C—C podrían ser de 90° , pero los enlaces serían p puros y muy débiles. La adición de cierto carácter s les hace más fuertes, aun teniendo en cuenta que no serán completamente colineales. El ciclobutano, y especialmente el ciclopropano, se dice que tienen enlaces curvos y, en consecuencia, mucha tensión (fig 3.10).

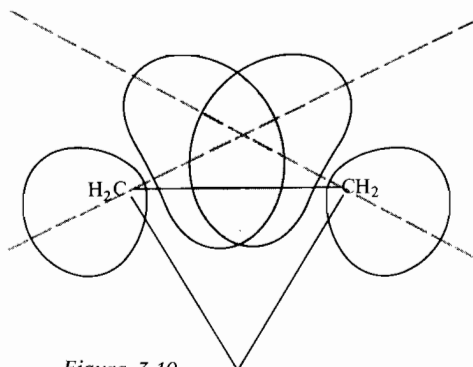


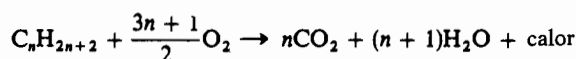
Figura 3.10
«Enlace curvo» en el ciclopropano

El ciclopropano tiene *tensión angular* (porque sus ángulos están deformados respecto a su valor preferido) y también *tensión de eclipsamiento* debida a los hidrógenos eclipsados.

La expresión *tensión estérica* (del griego *stereos* = espacio) se emplea algunas veces para indicar la tensión impuesta a la molécula por su geometría tridimensional (espacial).

Aquella reacción química que produce la ruptura del sistema con tensión, relaja esta tensión; tal reacción tiende a ser más exotérmica y a producirse más fácilmente que cuando la misma clase de reacción se realiza en un sistema con un anillo de ciclohexano o en un sistema acíclico.

La tensión de una molécula puede apreciarse fácilmente mediante su calor de combustión, que puede medirse quemando el compuesto en un calorímetro y determinando el calor desprendido. Para un alcano, la reacción es:



El enlace entre dos átomos, por ejemplo un enlace C—H, tiene una energía que en una primera aproximación es independiente de la naturaleza del resto de la molécula. El calor de combustión del *n*-pentano es 845,2 kcal/mol y el del *n*-hexano es 1 002,6 kcal/mol. El calor de la combustión para un solo grupo metileno (—CH₂—) es la diferencia entre estos dos valores, o sea 157,4 kcal/mol. El ciclohexano está libre de tensión y entonces su calor de combustión puede predecirse en $6 \times 157,4 = 944,4$ kcal/mol, que coincide exactamente con el valor hallado experimentalmente (tabla 3.4). Por el contrario, para el ciclopropano se encuentra un calor de combustión de 499,8 kcal/mol, 27,6 kcal/mol por encima de 472,2 kcal/mol que sería el predecible para una estructura sin tensión. Las energías de tensión para los cicloalcanos hasta el ciclodecano se han determinado a partir de sus calores de combustión y se relacionan en la tabla 3.4.

Tabla 3.4 Tensiones y calores de combustión de los cicloalcanos.

| Cicloalcano (CH ₂) _n | n | Calor de combustión, ^a kcal/mol | Tensión total ^b kcal/mol |
|--|----------|--|--|
| Ciclopropano | 3 | 499,83 | 27,6 |
| Ciclobutano | 4 | 655,86 | 26,3 |
| Ciclopentano | 5 | 793,52 | 6,5 |
| Ciclohexano | 6 | 944,48 | 0,0 |
| Cicloheptano | 7 | 1108,2 | 6,4 |
| Ciclooctano | 8 | 1269,2 | 10,0 |
| Ciclónonano | 9 | 1429,5 | 12,9 |
| Ciclodecano | 10 | 1586,0 | 12,0 |
| Ciclopentadecano | 15 | 2362,5 | 1,5 |
| <i>n</i> -alcano de cadena abierta | <i>n</i> | 157,4 <i>n</i> + 58,2 | 0,0 |

^a Para hidrocarburos gaseosos dando agua líquida a 25° C.

^b Calculado sustrayendo ($n \times 157,4$) del calor de combustión observado.

Consideraremos ahora brevemente las conformaciones y energías de tensión de estos anillos de los cicloalcanos. Los átomos de carbono del ciclopropano están necesariamente en un plano (puesto que tres puntos determinan un plano). La molécula tiene un alto grado de simetría, y todos los hidrógenos son equivalentes.



Ciclobutano



Ciclohexano

Se ha observado que el ciclobutano no es plano, sino que está doblado en la forma que indicamos. El plegamiento reduce el valor del ángulo interior de enlace C—C—C, de 90° que tendría en la forma plana, a 88° aproximadamente. Esta deformación del ángulo, incluso más allá del valor del tetraédrico, requiere energía, pero mediante este plegamiento la molécula puede reducir la energía de torsión. Como podemos ver en la figura, en esta forma plegada los hidrógenos no están eclipsados. La energía total es mínima cuando el ciclo está plegado y, por consiguiente, la molécula adopta la conformación que reduce a un mínimo la energía total. Obsérvese que la tensión angular, por cada ángulo, es menor en el ciclobutano que en el ciclopropano, pero al haber más ángulos deformados las energías totales debidas a las tensiones son similares en ambas moléculas (Tabla 3.4).

El ciclopentano está plegado por la misma razón. Tiene la conformación indicada más arriba. En el ciclopentano, uno o dos átomos de carbono están fuera del plano de los demás, pero los que caen fuera del plano, están cambiando sucesivamente; al entrar un átomo en el plano empuja a otro hacia fuera, de este modo la no planaridad se distribuye alrededor de todo el anillo. Tal movimiento se denomina *pseudorrotación* y es la misma clase de movimiento que la forma flexible del ciclohexano.

Los ángulos de enlace C—C—C del ciclopentano oscilan alrededor de 105° , por consiguiente la tensión de flexión es mucho menos seria que en el ciclobutano, mientras que la tensión de eclipse es análoga. La energía de tensión total de la molécula es, en consecuencia, mucho menor que en el ciclobutano.

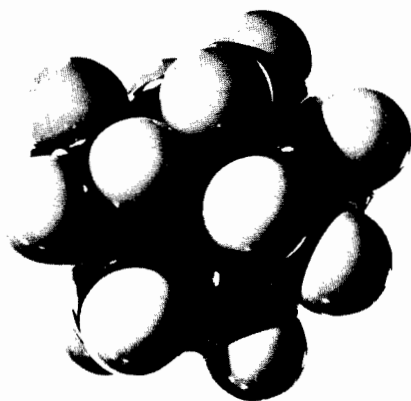
Las conformaciones de más baja energía del cicloheptano y del ciclooctano son:



Cicloheptano



Ciclooctano

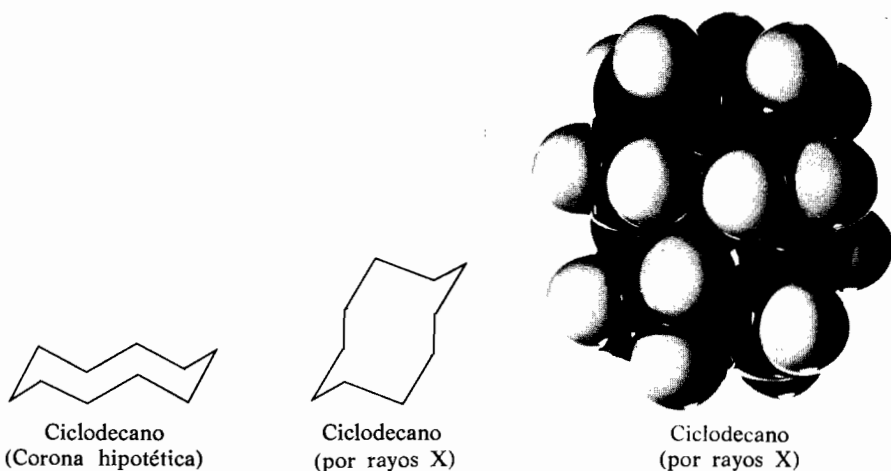


Ciclooctano

La energía de tensión del cicloheptano se debe principalmente a los ángulos de torsión desfavorables. No es posible tener una disposición perfectamente alternada alrededor de cada enlace C—C como en el caso del ciclohexano. En lugar de ángulos diedros de 60° , como en el caso del ciclohexano, aquí varían alrededor de 75° , y como puede verse en la figura 3.6 esto da lugar a una tensión de torsión.

El ciclooctano y el ciclono-nano tienen también una tensión de torsión considerable. En estas moléculas existen, además, serias repulsiones transanulares hidrógeno-hidrógeno, debido a que los hidrógenos situados en las partes opuestas del anillo se juntan lo suficiente para experimentar repulsiones de van der Waals.

Según ha revelado la cristalografía de rayos X, el ciclodecano tiene una conformación muy singular. Si la molécula tuviera una conformación en corona, tendría tensiones de torsión y de van der Waals muy serias. Al adoptar la conformación que indicamos a continuación, la molécula alivia parte de estas tensiones a costa de aumentar la tensión angular.



Los ángulos de enlace C—C—C del ciclodecano son considerablemente mayores que los usuales, varían alrededor de 117° . Estos ángulos mayores permiten expansionar la molécula y reducir las repulsiones transanulares entre los hidrógenos en el interior del anillo. La diferencia de energía entre las dos conformaciones es pequeña y se cree que la conformación en corona es la especie predominante en solución. Las fuerzas del empaquetamiento cristalino parecen favorecer la otra conformación, que se encuentra en el sólido.

En cada uno de los anillos medianos, existe un compromiso entre la tensión angular, la torsional y la de van der Waals, y cada una de estas moléculas adopta

la conformación de menor tensión total, o sea de menor energía total. A causa de su tensión, los anillos medianos son difíciles de sintetizar y relativamente raros (ver sección 33.3).

Cada anillo mediano tiene algunos hidrógenos aproximadamente ecuatoriales y otros aproximadamente axiales, pero dentro de cada uno de estos grupos los hay de distintas clases. Los problemas conformacionales son aquí mucho más formidables que en el ciclohexano, y en consecuencia se han hecho mucho menos progresos en su solución.

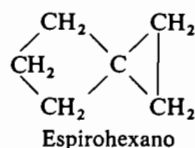
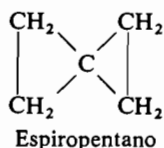
Los anillos superiores prefieren una conformación que consiste en dos cadenas largas paralelas, que se parecen a dos alcanos normales colaterales con todas las ordenaciones en anti, unidas por dos segmentos cortos. No tienen esencialmente tensión.

Se conocen moléculas con dos o más anillos. Una de ellas es el ciclopentilciclohexano.

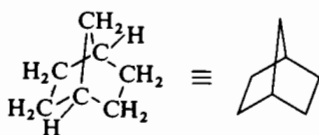
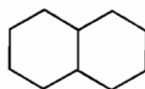


Ciclopentilciclohexano

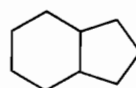
Son más originales los sistemas con uno o dos carbonos comunes a los dos anillos, tales como los *sistemas espiránicos*, que tienen sólo un carbono común a dos anillos:



y los *sistemas bicíclicos*, en los que hay dos o más carbonos comunes a dos anillos:

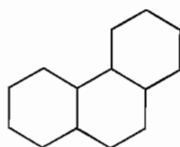
Biciclo [2.2.1] heptano
(Norbornano)

Decalina

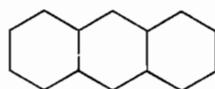


Hidrindano

El sistema cíclico de la decalina, compuesto de anillos de 6 eslabones, es muy estable y ocurre ampliamente en la Naturaleza. Incluso sistemas más complicados, tales como el perhidrofenantreno y el perhidroantraceno, son corrientes entre los compuestos naturales:

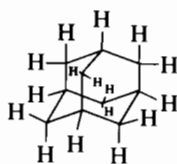


Perhidrofenantreno



Perhidroantraceno

El adamantano consiste en una ordenación tridimensional de anillos de ciclohexano y corresponde a la pieza fundamental sobre la que se edifica la estructura del diamante. Como comparación indicamos una porción de la estructura de éste. La gran fortaleza y dureza del diamante se debe, en gran parte, a que el cristal es en realidad una molécula gigante unida por enlaces covalentes.



Adamantano

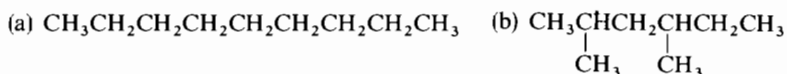


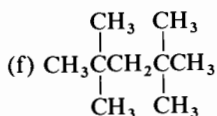
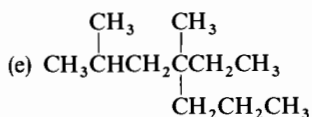
Diamante

PROBLEMAS

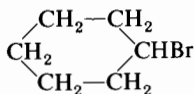
Antes de comenzar a resolver los problemas siguientes se recomienda al estudiante pasar a la guía de nomenclatura (véase nota al pie de la página 42), estudiar la parte correspondiente al capítulo 3 y resolver los problemas de él. Entonces pase a los que vienen ahora.

1. Escribir las estructuras de todos los hexanos isómeros.
2. Nombrar los siguientes compuestos:



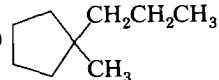
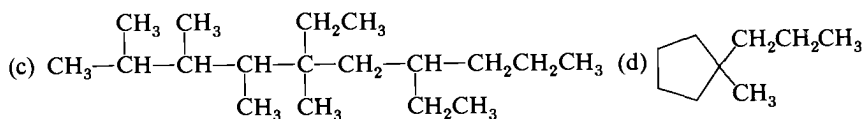
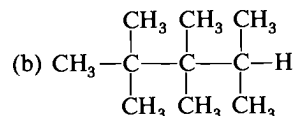
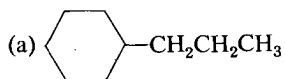


3. Dibujar fórmulas de perspectiva y proyecciones de Newman para:
 - (a) forma alternada del etano.
 - (b) Forma eclipsada del etano.
 - (c) Forma alternada del propano.
 - (d) Formas alternadas (i) *anti* y (ii) *sesgada* del *n*-butano.
4. Escribir las estructuras de los siguientes compuestos:
 - (a) Neopentano
 - (b) 2,3,4,5-Tetrametilheptano
 - (c) 4,5-Diisopropilnonano
 - (d) Decalina
 - (e) Hidrindano
 - (f) 3-Etil-2,4-dimetilheptano
 - (g) 1,1-Dimetilciclopentano
 - (h) Ciclobutilciclooctano
 - (i) 1,1,5,5-Tetrametilclononano
 - (j) 1,4-Dimetilciclohexano
5. (*Observación:* Empléense modelos para mayor claridad de lo que sigue.) Dibuje la forma silla del ciclohexano. A continuación dibuje todos los enlaces axiales y ponga en sus extremos un circulito que represente un hidrógeno axial. Luego dibuje todos los enlaces ecuatoriales poniendo en sus extremos una X que represente un hidrógeno ecuatorial. A continuación dibuje la forma bote que resulta de levantar suficientemente el vértice inferior de la molécula de ciclohexano. Siga cuidadosamente la trayectoria y localización de todos los hidrógenos cuando la molécula pasa de silla a bote. Después dibuje la silla resultante de doblar hacia abajo el otro extremo del ciclohexano, silla inversa de la primitiva. Ahora todos los círculos han de estar en posición ecuatorial y todas las X en posición axial.
6. Existen dos posibles conformaciones para el bromociclohexano cuya fórmula es:



Dibújelas. ¿Cuál piensa que es más estable? ¿Por qué?

7. Nombre los compuestos siguientes:



8. (a) El ciclohexano no es plano sino que se ha hallado que posee una conformación que se suele denominar «silla». ¿Por qué no es plano el ciclohexano?
- (b) En el ciclopentano y en el ciclobutano los ángulos de enlace C—C—C se ven forzados por la geometría a tener valores menores que el tetraédrico. Se ha encontrado experimentalmente que sus moléculas no son planas, sino plegadas, lo cual aún disminuye más el valor de los ángulos. Dado que los ángulos preferirían ser tetraédricos, ¿por qué se doblan los ciclos de estas moléculas?
9. Observe en la tabla 3.4 que la tensión del ciclopentano, con respecto al ciclohexano, vale 6,5 kcal, mientras que el valor para el ciclobutano es 26,3 kcal. ¿A qué se deben estas tensiones? En los anillos mayores se observa un aumento de tensión hasta llegar al de nueve eslabones. ¿Cuál es la tensión adscrita al cicloheptano? ¿En cuánto estima la tensión que tendrá la decalina? Explique sus respuestas.
10. Definir: homólogo; hidrocarburo normal; carbono terciario; metileno; espirano.
11. ¿Es plano el ciclobutano? ¿Por qué? Dibuje las dos conformaciones que cabe esperar para el metilciclobutano. ¿Cuál será más estable?
12. Formule las estructuras de los compuestos siguientes:
 - (a) 2,3-Dimetilhexano
 - (b) 3-Etil-4-metiloctano
 - (c) 4,5-Diisopropiloctano
 - (d) Norbornano
 - (e) Adamantano
 - (f) Espiropentano

PROBLEMAS OPTATIVOS

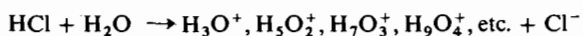
13. Cuando tiene lugar la rotación alrededor del enlace central del butano, la energía de la molécula va variando. Dibuje una gráfica que muestre la energía en función del ángulo diedro (ω).
14. Construya un modelo de etilciclohexano y elija la más estable de las posibles conformaciones. Explique su elección.

CAPITULO 4

Grupos funcionales con enlaces simples

4.1 Ácidos y Bases

En 1887 el químico sueco Arrhenius,* definió como ácido aquella sustancia cuya disolución acuosa contenía un exceso de iones H^+ ; en consecuencia, una base sería una sustancia cuya disolución acuosa contuviera un exceso de iones hidroxilo, OH^- . Actualmente se considera que la fuerza motriz de la mayoría de las reacciones químicas es la formación de una configuración electrónica estable. El átomo de hidrógeno de un ácido protónico no es probable que se separe, sin la parte de su par de electrones enlazante, para formar un protón desnudo; la fracción de protones que quedaría sin hidratar en agua es aproximadamente de 1 en 10^{190} (menos que uno en una masa de agua mayor que nuestro universo conocido). La reacción que ocurre en la disolución de cloruro de hidrógeno en agua puede representarse como sigue:

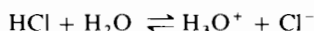


La fórmula H_3O^+ se emplea corrientemente para representar un ácido acuoso. Con frecuencia los químicos se toman la libertad de emplear el símbolo H^+ para un ácido protónico.

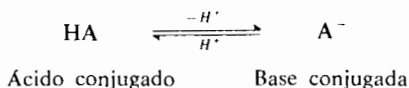
Resalta inmediatamente que el concepto de Arrhenius, profundo para su tiempo, es de utilidad muy limitada debido a que se aplica solamente a disoluciones acuosas. En 1923, Brønsted y Lowry sugirieron independientemente un concepto más amplio e importante de ácidos y bases. Propusieron que cualquier sustancia que puede dar un protón a otra (un dador de protones) se llamará *ácido*, y aquella que puede aceptar protones de otra (un aceptor de protones) se llamará *base*.

* Svante Arrhenius, 1859-1927. Nacido en Wijk, Suecia. Escuela Técnica Superior, Estocolmo. Instituto Nobel. Premio Nobel 1903.

Consideraremos la reacción del cloruro de hidrógeno con el agua desde el punto de vista de Brønsted-Lowry.



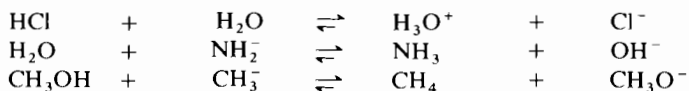
En la reacción directa, el cloruro de hidrógeno (un ácido) da un protón al agua (una base); en la reacción inversa, el H_3O^+ (un ácido) da un protón al Cl^- (una base). Un ácido y una base que pueden transformarse entre sí por pérdida o ganancia de un protón se denominan un *par conjugado ácido-base*.



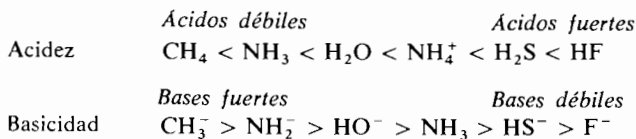
Cuanto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada y viceversa.

Un importante corolario del concepto de Brønsted-Lowry es que en cualquier reacción de transferencia del protón, el equilibrio favorecerá la formación del ácido o de la base más débiles a partir del ácido o de la base más fuertes.

Ácido más fuerte + Base más fuerte \rightleftharpoons Ácido más débil + Base más débil



El orden de acidez y basicidad de algunos compuestos sencillos es el siguiente:

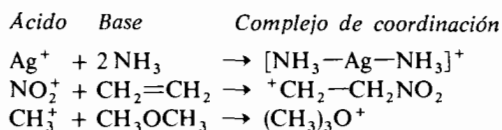


A la amplitud de este nuevo concepto se le imponía una severa limitación mediante la palabra «protón». G. N. Lewis eliminó esta reminiscencia que permanecía desde los primeros conceptos de ácidos y bases y a la que denominó «el culto al protón». En 1923, Lewis propuso como definición de ácido la de *acceptor de un par electrónico* y para la base la de *dador de un par electrónico*. Según el concepto de Lewis, una reacción ácido-base estriba en compartir un par de electrones de la base con un ácido. El resultado consiste muchas veces en la formación de un enlace covalente coordinado entre el ácido y la base. La transferencia de un protón es sólo un caso particular. El concepto de ácidos y bases de Lewis, tan lógico como hoy pueda parecer, revolucionó nuestro conocimiento de la química, especialmente de la química orgánica.

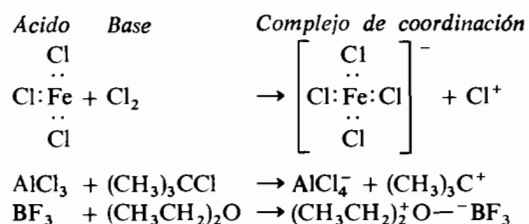
Las bases son en gran parte lo mismo tanto en el sentido de Lewis como en

el de Brönsted-Lowry. Las sustancias que comparten sus electrones con cualquier aceptor de un par electrónico (ácido de Lewis), lo harán generalmente con un protón (ácido de Brönsted). Por otra parte, por la definición de Lewis, el grupo de los ácidos aumenta enormemente llegando a incluir los siguientes:

1. Iones positivos.

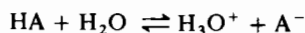


2. Compuestos que contengan un átomo con el octeto incompleto: entre éstos están los ácidos de Lewis más importantes; muchos de ellos se utilizan especialmente como catalizadores para reacciones químicas.



A continuación expondremos algunos conceptos que el estudiante puede encontrar familiares, pero que no es vano repasar.

La fortaleza de un ácido en disolución acuosa se define por la constante de equilibrio K_a , de la reacción



Si se suponen los coeficientes de actividad iguales a la unidad

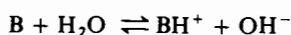
$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

(donde los corchetes indican concentración) y $\text{p}K_a = -\log K_a$. Cuanto mayor es el valor de K_a y menor el de $\text{p}K_a$, más fuerte es el ácido. El $\text{p}K_a$ es directamente proporcional al cambio de energía libre de Gibbs (ΔG°) ligado a la ionización

$$\text{p}K_a = \frac{\Delta G^\circ}{2,303RT}$$

donde R es la constante de los gases y T la temperatura absoluta.

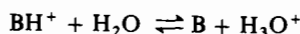
Análogamente puede definirse la fortaleza de la base mediante la reacción



y

$$K_b = \frac{[BH^+][OH^-]}{[B]}$$

La fortaleza de una base puede expresarse alternativamente por la acidez de BH^+ ; cuanto más débil es la base B, más fuerte es su ácido conjugado BH^+ . Así, para la reacción



la acidez de BH^+ se mide por K_a :

$$K_a = \frac{[H_3O^+][B]}{[BH^+]}$$

Se deduce que K_a para BH^+ y K_b para B están relacionadas por

$$K_a K_b = K_w$$

donde K_w es el producto iónico del agua, y a 25°C, $K_w = 1,0 \times 10^{-14}$ o mejor,

$$pK_a + pK_b = 14,00$$

En este texto emplearemos siempre K_a y pK_a . Así, en lugar de expresar el pK_b del NH_3 (4,76), hablaremos del pK_a del NH_4^+ (9,24).

Una pequeña operación algebraica probará que el pK_a de un ácido es el pH de la disolución acuosa en la que está exactamente semineutralizado, y $[HA] = [A^-]$.

Los valores de pK_a expresan las acideces relativas de los compuestos frente a una sola referencia, base-agua; cuanto mayor es el valor de pK_a , más débil es el ácido. Fuera del intervalo 1 a 13, los valores no se relacionan con el grado de ionización. Los ácidos muy fuertes (valores de pK_a inferiores a 1) están completamente ionizados en agua y sus acideces están «niveladas» por cuanto el ácido más fuerte en tales disoluciones es el H_3O^+ . Los ácidos cuyos pK_a son superiores a 13 no muestran acidez apreciable frente al agua; sus acideces deben relacionarse con el agua mediante métodos indirectos. En la sección 12.3 discutiremos los valores cuantitativos de los pK_a de los ácidos.

4.2 Grupos funcionales

Se llama *grupo funcional* al átomo o grupo de átomos que caracteriza una clase de compuestos orgánicos y determina sus propiedades. Por ejemplo, en los alcoholes, que tienen la fórmula general ROH (en la que R es cualquier grupo alquilo), el grupo hidroxilo —OH, es el grupo funcional y determina las propiedades físicas y químicas más características de los términos de la serie. Esencialmente, el grupo funcional es la porción no hidrocarbonada de la molécula.

Los grupos funcionales sencillos se forman por la unión de un *heteroátomo* (halógeno, oxígeno, azufre, nitrógeno, etc.) al carbono de un grupo alquilo mediante un enlace sencillo. En este capítulo trataremos de la estructura, nomenclatura y propiedades de las clases más corrientes de compuestos orgánicos cuyos grupos funcionales contienen sólo enlaces sencillos (sigma). Al final de este capítulo (sección 4.18) podremos hacer algunas generalizaciones sobre las propiedades de estos compuestos en cuanto estén afectadas por las fuerzas intermoleculares que actúan sobre los grupos funcionales. En los capítulos siguientes, consideraremos los grupos funcionales que contienen átomos con enlaces múltiples.

A medida que avanzamos en la química orgánica, van resultando cada vez más claras dos importantes generalizaciones:

(1) La química de los compuestos orgánicos es la resultante de la química de los grupos funcionales presentes; los residuos hidrocarbonados unidos a los grupos funcionales actúan como modificantes, en lugar de ser factores primarios, en la determinación de las propiedades físicas y químicas de los compuestos.

(2) Gran parte de la química es completamente comprensible a la luz de la estructura electrónica de los átomos o grupos implicados.

Antes de exponer cada clase de compuestos en particular, ampliaremos el estudio de una cuestión que interesa a todas las clases: la relación entre la geometría y la hibridación.

4.3 Profundizando en la hibridación

En el capítulo 2, se discutió la hibridación de los orbitales del carbono por combinación del orbital s con los tres p , para formar cuatro orbitales sp^3 idénticos. Se pueden formar otras muchas clases de orbitales híbridos, casi en número infinito. Sólo es necesario que se cumpla que la suma de los componentes hibridados con los no hibridados iguale el número de los de partida. Por ejemplo, puede dejarse libre un orbital p (por ejemplo p_z) combinándose los otros dos orbitales p (p_x y p_y) con el orbital s dando tres orbitales equivalentes sp^2 . La forma de un orbital sp^2 es análoga a la de uno sp^3 : con gran densidad electrónica en un lado del núcleo y pequeña densidad en el otro. Los tres orbitales sp^2 tienen sus

ejes sobre el plano xy formando ángulos de 120° . El orbital p_z restante es perpendicular a este plano (fig. 4.1).

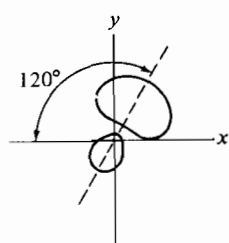
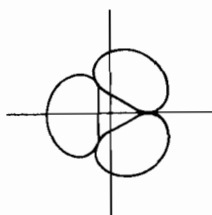
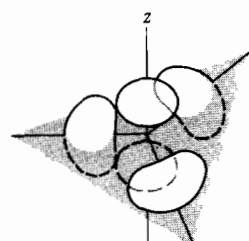
Orbital atómico sp^2 Tres orbitales atómicos sp^2 con un origen común (sólo se indica el lóbulo mayor de cada uno)Tres orbitales atómicos sp^2 y un orbital p_z

Figura 4.1
Orbitales híbridos sp^2 .

En otro caso, la hibridación puede ocurrir por combinación del orbital s con un solo orbital p , dando dos orbitales sp y dejando libres otros dos orbitales p . Los dos orbitales sp formados están sobre un eje a 180° (fig. 4.2).

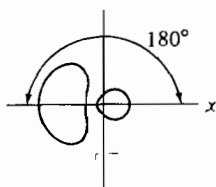
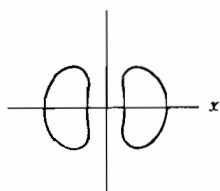
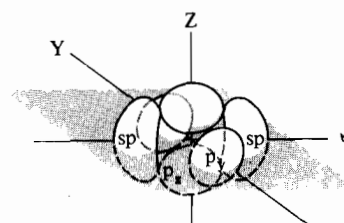
Orbital atómico sp Dos orbitales atómicos sp Dos orbitales atómicos sp con los orbitales p_y y p_z

Figura 4.2
Orbitales híbridos sp .

Los orbitales híbridos pueden formar enlaces sencillos fuertes (enlaces σ) debido a que la densidad electrónica está situada principalmente entre los átomos enlazados. Esto produce un recubrimiento muy eficaz a las distancias internucleares adecuadas (fig. 4.3).

Teniendo en cuenta que la posibilidad de recubrimiento con otro orbital a una distancia dada aumenta a medida que se añade carácter s a un orbital p ,

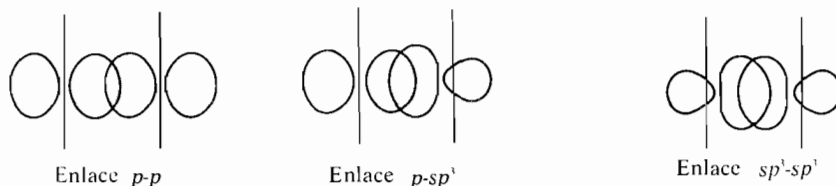


Figura 4.3
Comparación de los recubrimientos de orbitales entre orbitales p y los híbridos a la misma distancia internuclear.

y que el orbital s es de menor energía que el p , queda claro que los enlaces aumentarán en fortaleza en el orden:

$$p < sp^3 < sp^2 < sp$$

Para comprender por qué se observan con frecuencia ciertas formas geométricas de las moléculas, hay que recordar que en un orbital sólo caben dos electrones, y ello con la condición de que sus espines sean opuestos (*principio de exclusión de Pauli*). Debido tanto a este principio como a la electrostática más elemental, los electrones de los orbitales llenos se repelen. La disposición más favorable se dará cuando los orbitales completos estén lo más lejos posible. Para dos orbitales llenos la disposición que produce ese máximo alejamiento es la lineal; para tres la plano-trigonal; para cuatro la tetraédrica y para cinco una bipirámide trigonal (fig. 4.4).

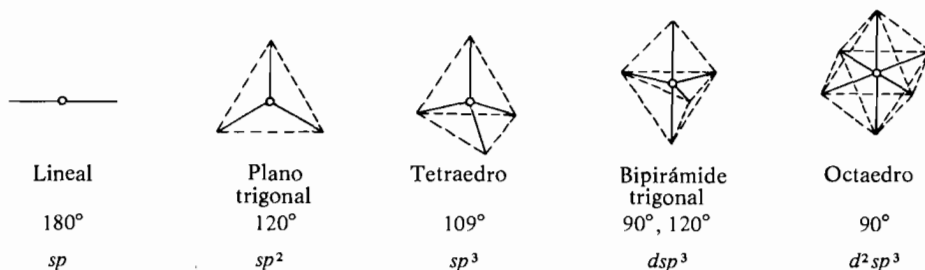


Figura 4.4
Geometría para la mínima repulsión.

4.4 Las estructuras de las moléculas

Puesto que los ángulos interorbitales que hemos considerado hasta ahora están restringidos a los valores 90° , 109° , 120° y 180° , podría suponerse que los án-

gulos de enlace quedan restringidos a los mismos valores excepto cuando estén deformados por exigencia de un anillo. En la realidad los estados de hibridación y los ángulos de enlace resultantes en los compuestos acíclicos varían bastante, siendo casos especiales los ejemplos anteriores. En las moléculas reales la hibridación y la disposición geométrica de los diferentes átomos son las que conducen a la *mínima energía total para la molécula*. Las moléculas reales buscan esta mínima energía logrando el mejor compromiso posible entre varios factores de índole energética, lo que incluye las diversas clases de hibridación. De la sección anterior podría obtenerse la consecuencia de que la hibridación siempre proporciona el adecuado número de orbitales híbridos idénticos; en realidad no es necesario que todos los orbitales híbridos sean idénticos. Por ejemplo, en un átomo con hibridación sp^2 no es necesario que los tres híbridos sean exactamente sp^2 ; uno o dos de ellos pueden tener algo más de carácter p si los restantes poseen algo menos. Los cambios pequeños en la hibridación van acompañados de pequeñas variaciones en los ángulos y en las longitudes de enlace. El aumento de carácter s de un orbital híbrido tiende a disminuir la longitud del enlace. El aumento de carácter s de dos orbitales del mismo átomo tiende a aumentar el ángulo de enlace entre ellos (Tabla 4.1).

Tabla 4.1 Propiedades del enlace sencillo del carbono en función de la hibridación^a

| Tipo de enlace | Carácter s , % | Ángulo de enlace | Radio covalente medio, Å |
|---------------------|------------------|------------------|--------------------------|
| C_p-C_p | 0 | 90° | — |
| $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ | 25 | 109° 28' | 0,763 |
| $C_{sp^2}-C_{sp^2}$ | 33,3 | 120° | 0,743 |
| $C_{sp}-C_{sp}$ | 50 | 180° | 0,691 |

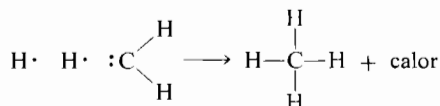
^a La longitud media de un enlace $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ es $0,763 + 0,763 = 1,526$ Å; un enlace medio $C_{sp^3}-C_{sp^2}$ es $0,763 + 0,743 = 1,506$ Å; y así sucesivamente.

En general podemos predecir razonablemente las estructuras de las moléculas con las dos reglas siguientes:

1. Formar el máximo número de enlaces alrededor de cada átomo que sea compatible con la teoría de Lewis.
2. Hacer mínimas las repulsiones electrónicas.

La regla 1 fue discutida al considerar la estructura del metano (sección 2.5). El hidrocarburo estable más sencillo es CH_4 y no $:CH_2$. Aunque nuestro razonamiento previo se presentó de manera diferente, el resultado puede resumirse diciendo que la presencia de ocho electrones en orbitales moleculares enlazantes

(como en el metano) es mejor, energéticamente, que la existencia de cuatro electrones en orbitales moleculares enlazantes (los dos enlaces σ del CH_2) más otros cuatro electrones en orbitales atómicos (dos en el carbono y dos en los átomos de hidrógeno):



EJERCICIO 4.1

¿Cuál sería el valor de n para una molécula estable de fórmula BF_n ?
¿Por qué?

Para entender cómo se aplica la regla 2 a una molécula dada, consideraremos las repulsiones entre los pares de electrones que forman los diversos enlaces y las repulsiones entre pares de electrones compartidos y no compartidos (enlazantes y no enlazantes). Podemos ignorar las repulsiones entre los núcleos para efectuar nuestras predicciones. Un par solitario tendrá una mayor densidad de carga sobre el átomo al que pertenece que la de un par enlazante, porque en el primer caso no existe la atracción hacia afuera del segundo núcleo (fig. 4.5). Por consi-

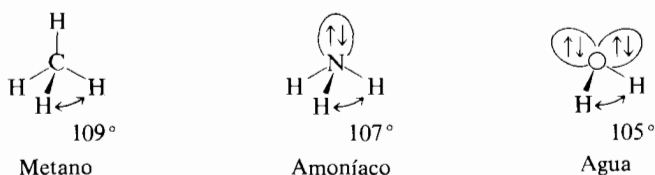


Par enlazante Par solitario

Figura 4.5

Tamaño de un par de electrones.

guiente, los pares no compartidos (solitarios) se repelen más fuertemente entre sí que los pares enlazantes. Debido a estas repulsiones, es frecuente encontrar que los ángulos de enlace alrededor de un átomo central con uno o más pares compartidos son algo más reducidos de lo que cabría esperar para una geometría ideal. Resumiendo, los pares de electrones de un átomo dado ejercen repulsiones que disminuyen en el orden siguiente: par solitario-par solitario > par solitario-par enlazante > par enlazante-par enlazante. La serie isoelectrónica metano, amoníaco, agua, pone de manifiesto las especiales exigencias de los pares solitarios que originan la disminución de los ángulos de enlace (fig. 4.6).



Metano

Amoníaco

Agua

Figura 4.6

Disminución de los ángulos de enlace por los pares solitarios.

Incluso en los compuestos del carbono en los que la hibridación sp^3 constituye un modelo razonable, no suelen encontrarse casi nunca las formas geométricas ideales con ángulos de enlace de 109° . Esta geometría exacta sólo se observa cuando la sustitución alrededor del átomo central es totalmente simétrica, como en el metano o en el tetracloruro de carbono (CCl_4). Las geometrías ideales se modifican (1) por sustitución asimétrica del átomo central que va siempre acompañada de pequeños cambios en la distribución del carácter s y del p entre los diversos orbitales híbridos para alcanzar mayor fuerza de enlace y reducir las repulsiones a un mínimo; (2) por la tensión del ciclo; y (3) por la tensión estérica (fig. 4.7).

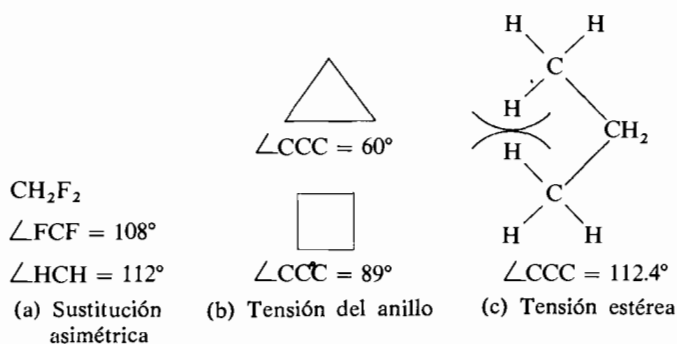


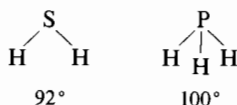
Figura 4.7

Modificación de la geometría ideal de los átomos con hibridación sp^3 .

El modelo basado en la hibridación sp^3 proporciona una base razonable para predecir ángulos de enlace en los elementos siguientes, con tal de que actúen como átomos centrales unidos sólo y exclusivamente por enlaces sigma:

| | | |
|----|---|---|
| C | N | O |
| Si | P | S |

Como los halógenos suelen actuar como monovalentes, no es necesario considerar su hibridación para predecir ángulos de enlace. La disminución de los ángulos de enlace, debida a la repulsión de los pares no compartidos, con respecto al modelo sp^3 , es más llamativa y drástica en los elementos azufre y fósforo, del segundo período.



4.5 Halogenuros de alquilo

Los halogenuros de alquilo son derivados de los hidrocarburos en los que uno o más de los hidrógenos se han sustituido por halógeno. Cualquiera de los hidrógenos de un hidrocarburo puede reemplazarse por halógenos; en realidad, pueden sustituirse todos los hidrógenos. Los compuestos completamente fluorados se conocen con el nombre de *fluorocarburos*; estos materiales tienen un interés especial debido a su gran estabilidad térmica.

Como notación general para los halogenuros de alquilo, se emplea con frecuencia la expresión RX, siendo R un grupo alquilo cualquiera y X cualquier halógeno, a menos que se especifique otra cosa. Para comenzar el estudio de los enlaces en tales moléculas examinemos primero las configuraciones para el estado fundamental de los halógenos. Nótese que en todos los casos, a los halógenos muy electronegativos, les falta un solo electrón para alcanzar las configuraciones de gas noble. Por consiguiente, podemos esperar que los halógenos formen moléculas estables mediante un solo enlace covalente o iónico con otro átomo.

| | |
|----|--|
| F | $1s^2 2s^2 2p^5$ |
| Cl | $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^5$ |
| Br | $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^5$ |
| I | $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2 5p^5$ |

Además, tales halógenos tendrán orbitales externos no enlazantes, con pares solitarios, de modo que podemos anticipar que los halógenos covalentes (e iónicos) actuarán como bases de Lewis.

El fluoruro, el cloruro, el bromuro y el yoduro de metilo se forman por recubrimientos análogos de un orbital sp^3 del carbono con los orbitales $2p$, $3p$, $4p$ y $5p$ del flúor, cloro, bromo y yodo, respectivamente. La fortaleza de los enlaces C-X, disminuye a medida que descendemos en la tabla periódica. Esto es una consecuencia del principio general de que el recubrimiento orbital es más eficaz entre orbitales del mismo nivel cuántico principal (es decir, de la misma fila de la tabla periódica), y la eficacia disminuye a medida que aumenta la diferencia entre los números cuánticos principales. Puede apreciarse la razón de este hecho considerando los tamaños relativos de los orbitales interesados (figura 4.8). El orbital $2sp^3$ relativamente pequeño, no puede penetrar suficientemente en los orbitales p mayores para formar un enlace fuerte.

4.6 Nomenclatura de los halogenuros de alquilo

Los halogenuros de alquilo sencillos se nombran corrientemente como alquil derivados de los halogenuros de hidrógeno. El sistema IUPAC nombra los halo-

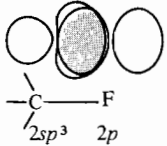
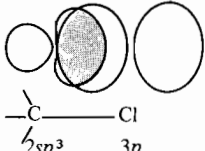
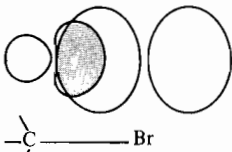
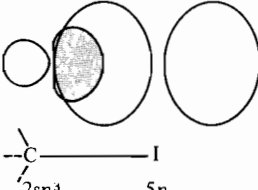
| Enlace | Energía de enlace kcal/mol | Longitud de enlace Å |
|---|-------------------------------|-------------------------|
|  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---C---F} \\ \diagdown \\ 2sp^3 \quad 2p \end{array}$ | 105,4 | 1,42 |
|  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---C---Cl} \\ \diagdown \\ 2sp^3 \quad 3p \end{array}$ | 78,5 | 1,77 |
|  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---C---Br} \\ \diagdown \\ 2sp^3 \quad 4p \end{array}$ | 65,9 | 1,91 |
|  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---C---I} \\ \diagdown \\ 2sp^3 \quad 5p \end{array}$ | 57,4 | 2,12 |

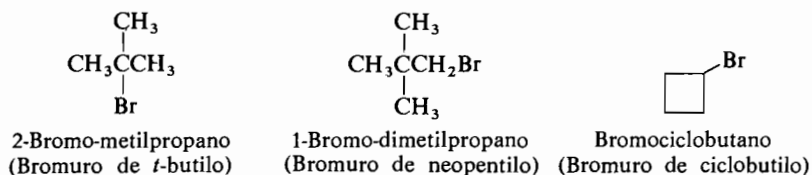
Figura 4.8
Enlaces carbono-halógeno. Para mayor claridad no se indican los nodos interiores de los orbitales 3p, 4p y 5p.

genuros como derivados halogenados de los hidrocarburos. En todos los ejemplos de este capítulo, se darán los nombres comunes entre paréntesis debajo de los correspondientes nombres IUPAC. En los nombres comunes, los prefijos *n*-, *sec*-(*s*-), y *terc*-(*t*-) indican normal, secundario y terciario, respectivamente (ver sección 3.1).

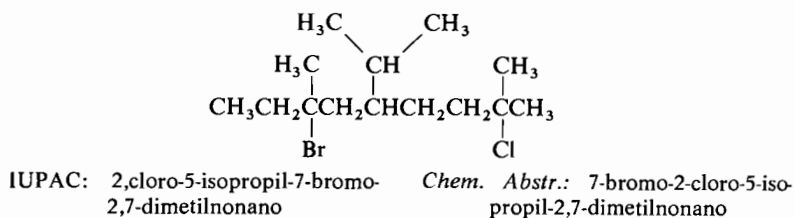
CH_3F
Fluorometano
(Fluoruro de metilo)

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$
Cloroetano
(Cloruro de etilo)

$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ | \\ \text{I} \end{array}$
2-Yodopropano
(Yoduro de isopropilo)



Con el sistema IUPAC, el nombre de todos los compuestos que contienen sólo funciones monovalentes [funciones sencillas unidas al carbono por un enlace simple, tales como —Cl (cloro-), —Br (bromo-), —NO₂ (nitro-), etc.] que pueden expresarse por prefijos, se deduce fácilmente después de nombrar los hidrocarburos fundamentales; se sigue siempre el principio de los números menores posibles. El *Chemical Abstracts*, la revista de resúmenes y el índice más importante



en química, escribe los nombres de los sustituyentes en orden alfabético, independientemente del número que corresponde (sección 3.1). El orden en que se escribe un nombre no tiene gran importancia para entender el compuesto que representa.

El Chemical Abstracts, se publica semanalmente por la American Chemical Society. Relaciona sumariamente las patentes químicas y todos los artículos originales sobre química que aparecen en las revistas de todos los países del mundo. Cada seis meses, aparecen los índices completos de autores, temas, y fórmulas correspondientes a ese período. Se publica un índice acumulativo cada cinco años. El empleo del Chemical Abstracts constituye el único medio práctico adecuado para la búsqueda exhaustiva de literatura sobre cualquier tema químico. Sin Chemical Abstracts, sería imposible la química tal como hoy la conocemos. Para hacerse una idea de la rapidez del desarrollo del conocimiento químico, considérese que para un período reciente característico de seis meses, el Chemical Abstracts publica 11 500 páginas con 122 000 resúmenes, junto con un índice de 6 300 páginas para el mismo período.

Las agrupaciones hidrocarbonadas corrientes que tienen más de una posición para la unión de los sustituyentes toman también con frecuencia nombres comunes o empíricos.



Los términos *geminal* (*gem-*) (del latín *geminus* que significa gemelos) y *vecinal* (*vec-*) (del latín *vicinus* = vecino) se emplean algunas veces para indicar que las posiciones relativas de los sustituyentes son 1,1 y 1,2 respectivamente.



Estos términos se utilizan con gran frecuencia al exponer características estructurales.

4.7 Propiedades de los halogenuros de alquilo

En la tabla 4.2 se dan las propiedades físicas de algunos halogenuros de alquilo representativos. Muchos halogenuros son líquidos; los bromuros, yoduros y poli-halogenuros en general, tienen pesos específicos superiores a 1. Los halogenuros de alquilo son insolubles en agua, pero son miscibles en todas proporciones con los hidrocarburos líquidos.

Tabla 4.2 Halogenuros de alquilo

| Nombre | Fórmula | p.f. °C | p.eb. °C | Peso esp. (líq.) |
|---------------------------------|--|---------|------------|------------------|
| Fluoruro de metilo | CH_3F | -79 | -142 | 0,877 |
| Cloruro de metilo | CH_3Cl | -97 | -23,7 | 0,920 |
| Bromuro de metilo | CH_3Br | -93 | 4,6 | 1,732 |
| Yoduro de metilo | CH_3I | -64 | 42,3 | 2,279 |
| Cloruro de etilo | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ | -139 | 13,1 | 0,910 |
| Bromuro de etilo | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ | -119 | 38,4 | 1,430 |
| Cloruro de <i>n</i> -propilo | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ | -123 | 46,4 | 0,890 |
| Cloruro de isopropilo | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCl}$ | -117 | 36,5 | 0,860 |
| Bromuro de <i>n</i> -butilo | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ | -112 | 101,6 | 1,275 |
| Bromuro de isobutilo | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$ | -120 | 91,3 | 1,250 |
| Bromuro de <i>s</i> -butilo | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCH}_3$ | | 68 | 0,871 |
| Bromuro de <i>t</i> -butilo | $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$ | -20 | 73,3 | 1,222 |
| Bromuro de <i>n</i> -octadecilo | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{Br}$ | 34 | 170/0,5 mm | |

EMPLEO DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO. Los cloruros de alquilo son buenos disolventes para muchos materiales orgánicos. Muchos disolventes policlorados,

estables y fácilmente asequibles, se emplean tanto en el laboratorio como para fines industriales; entre los más importantes se encuentran el cloruro de metileno, el cloroformo y el tetracloruro de carbono. Al aumentar el contenido de halógeno de los compuestos orgánicos disminuye su inflamabilidad. El tetracloruro de carbono se ha empleado en extintores de incendios, pero no es recomendable debido a que a altas temperaturas puede reaccionar con el oxígeno del aire formando fosgeno (COCl_2) que es muy tóxico. El teflón [$\text{F}(\text{CF}_2)_n\text{F}$, donde n es un número indefinido muy alto] es un material de gran estabilidad química y térmica. Tiene un tacto untuoso y algunas veces se emplea para formar superficies que, de este modo, no necesitan lubricación. Se usa también como recubrimiento interior de sartenes, debido a la poca tendencia de los alimentos a adherirse a él. Muchos flúor cloro derivados, conocidos con el nombre de Freones, se emplean como refrigerantes estables y no tóxicos y como propulsores en envases que contienen aerosoles.

4.8 Compuestos del oxígeno

Los derivados orgánicos del agua pueden formarse reemplazando uno o los dos hidrógenos por grupos alquilo. Cuando se sustituye un hidrógeno, se forma un alcohol (ROH). Puesto que el oxígeno es muy electronegativo, soportará muy bien una carga negativa: el hidrógeno de un alcohol ($\text{p}K_a = 15,5-19$) es, por consiguiente, débilmente ácido al igual que el hidrógeno del agua ($\text{p}K_a = 15,3$).



Los éteres (ROR) resultan de la sustitución de ambos hidrógenos del agua por grupos alquilo. Los éteres son geoméricamente análogos al agua y a los alcoholes, y no presentan ninguna consideración especial respecto a los enlaces. Podría preverse que el ángulo de enlace que tiene como vértice el átomo de oxígeno pudiera aumentar ligeramente con el tamaño de los sustituyentes y, en efecto, esta previsión concuerda con la experiencia.

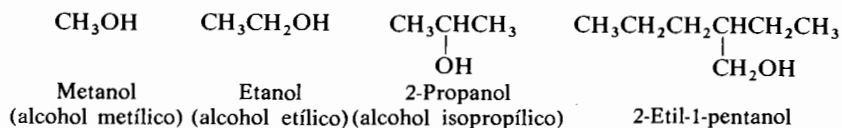
Existen también derivados orgánicos del peróxido de hidrógeno. Tanto los *peróxidos* (ROOR) como los *hidroperóxidos* (ROOH) son inestables, e incluso a veces muy explosivos. Se aíslan en raras ocasiones, pero son importantes intermedios en la oxidación y combustión de los materiales orgánicos.

Teniendo en cuenta que los derivados de oxígeno divalente tienen pares no compartidos disponibles, actuarán como bases de Lewis. En consecuencia, se conocen varios iones con oxígeno tricovalente análogos al ion hidronio (H_3O^+). Generalmente, los cationes del tipo ROH_2^+ , formados por protonación de un alcohol, y R_2OH^+ , formados por protonación de un éter, no se aíslan, pero son

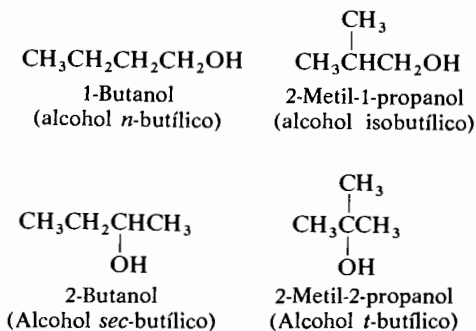
frecuentes en disolución y como intermedios transitorios de reacción. Las sales de oxonio trisustituidas $R_3O^+Y^-$, aunque menos estables que las del amonio y sulfonio, pueden aislarse de medios inertes cuando el anión es químicamente inactivo y estable, como el fluoroborato (BF_4^-). Los éteres forman con frecuencia complejos estables con los ácidos de Lewis; el dietileterato de trifluoruro de boro $[(CH_3CH_2)_2O^+ - ^-BF_3]$ es un líquido estable que hierve a 126° . En tales derivados, el átomo de oxígeno tiene ángulos de enlace cercanos a 109° .

4.9 Nomenclatura de los alcoholes

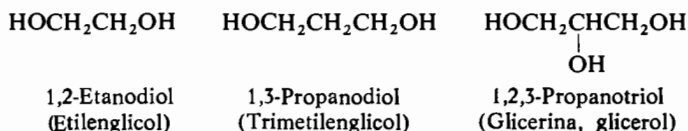
Los nombres comunes de los alcoholes sencillos se forman con el del grupo alquilo precedido de la palabra *alcohol*. En el sistema de nomenclatura de la IUPAC, se sustituye la terminación *-o* del nombre del hidrocarburo por *-ol* y se da el número más bajo posible a la posición del grupo hidroxilo ($-OH$). Obsérvese que para determinar el nombre se emplea la cadena más larga que contenga el grupo hidroxilo (que puede no ser la cadena más larga de la molécula).



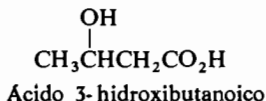
Es conveniente con frecuencia clasificar los alcoholes como *primarios*, *secundarios* o *terciarios*, según el número de carbonos unidos al que lleva el hidroxilo. De los alcoholes indicados a continuación, el *n*-butilo y el isobutílico son primarios, el alcohol *sec*-butílico es un alcohol secundario y el alcohol *t*-butílico es terciario.



Muchos compuestos contienen más de un grupo hidroxilo; el nombre general de esta clase de compuestos es el de *alcoholes polihidroxílicos*. Los compuestos con dos hidroxilos se denominan *glicoles* o *dioles* y los que tienen tres, *trioles*. (Obsérvese que cuando se une un sufijo al nombre de un hidrocarburo, no se elimina el final *-o* cuando el sufijo comienza por consonante; así, *etano* da *etanol*, mientras que el diol es *etanodiol*.)

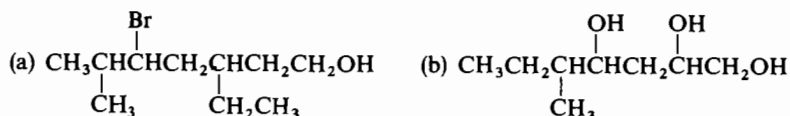


Cuando un compuesto contiene simultáneamente un grupo hidroxilo y otras funciones, se prefiere utilizar el prefijo *hidroxi-* para nombrar los grupos —OH presentes mejor que el sufijo *-ol*.



EJERCICIO 4.2

Nombrar los compuestos siguientes:



4.10 Propiedades de los alcoholes

La tabla 4.3 resume las propiedades físicas de los alcoholes típicos más corrientes. Los alcoholes metílico, etílico, *n*-propílico, isopropílico, *t*-butílico y muchos alcoholes polihidroxílicos, son completamente miscibles en agua. Otros alcoholes son ligeramente solubles o insolubles, según el número de átomos de carbono por grupo hidroxilo. En general, un grupo hidroxilo puede «solubilizar» 3 ó 4 átomos de carbono. Los alcoholes tienen puntos de ebullición muy superiores a los de los hidrocarburos y la mayoría de los compuestos de peso molecular análogo (tabla 4.4). La gran solubilidad en agua y los inesperadamente altos puntos de ebullición pueden atribuirse al *enlace de hidrógeno* intermolecular (sección 4.18).

Tabla 4.3 Alcoholes

| Nombre | Fórmula | p.f. °C | p.eb. °C | peso esp. |
|------------------------|--|---------|----------|-----------|
| Alcohol metílico | CH ₃ OH | -97 | 64.7 | 0.792 |
| » etílico | CH ₃ CH ₂ OH | -114 | 78.3 | 0.789 |
| » <i>n</i> -propílico | CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH | -126 | 97.2 | 0.804 |
| » isopropílico | CH ₃ CHOHCH ₃ | -88 | 82.3 | 0.786 |
| » <i>n</i> -butílico | CH ₃ (CH ₂) ₃ OH | -90 | 117.7 | 0.810 |
| » isobutílico | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ OH | -108 | 107.9 | 0.802 |
| » <i>sec</i> -butílico | CH ₃ CH ₂ CHOHCH ₃ | | 99.5 | 0.808 |
| » <i>t</i> -butílico | (CH ₃) ₃ COH | 25 | 82.5 | 0.789 |
| » <i>n</i> -hexílico | CH ₃ (CH ₂) ₅ OH | -52 | 155.8 | 0.820 |
| » ciclohexílico | C ₆ H ₁₁ OH | | 161.5 | 0.962 |
| » laurílico | <i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ OH | -24 | 259 | 0.831 |
| Etilenglicol | HOCH ₂ CH ₂ OH | -32 | 198 | 1.12 |
| Trimetilenglicol | HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH | | 212 | 1.06 |
| Glicerol | HOCH ₂ CHOHCH ₂ OH | 18 | 290 | 1.26 |

Tabla 4.4 Estructura y punto de ebullición

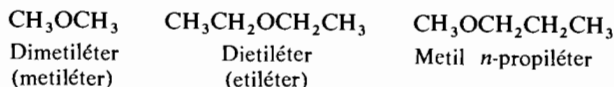
| Compuesto | Fórmula | PM. | P. eb. °C |
|------------------------------|--|-----|-----------|
| <i>n</i> -Pentano | $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array} $ | 72 | 36 |
| Dietiléter | $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array} $ | 74 | 35 |
| Cloruro de <i>n</i> -propilo | $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{Cl} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array} $ | 78 | 46 |
| Alcohol <i>n</i> -butílico | $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \quad \text{OH} \end{array} $ | 74 | 118 |

USOS DE LOS ALCOHOLES. Todos los alcoholes relacionados en la tabla 4.3 tienen importancia comercial como disolventes y/o como intermedios químicos. Como veremos en capítulos posteriores, los alcoholes son entidades químicas muy versátiles; pueden convertirse en casi todas las demás clases de compuestos alifáticos. El alcohol más importante es el etílico, conocido vulgarmente con el nombre de «alcohol». Tiene importancia como disolvente industrial y farmacéutico, como medio de reacción y es un ingrediente activo de muchas bebidas y licores generosos. El etilenglicol es el principal componente de los anticongelantes.

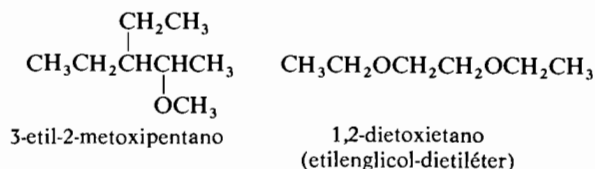
En 1974 las bebidas alcohólicas produjeron en EE.UU., 5 358 477 000 dólares en impuestos. La tasa del impuesto es 21 dólares por cada galón (3,79 l) de alcohol absoluto. La fermentación, término con el que se conocen las reacciones bioquímicas empleadas en la producción de alcohol, consta generalmente de dos pasos distintos, cada uno de los cuales está catalizado por enzimas. El primer paso implica la conversión de los polisacáridos (hidratos de carbono, capítulo 25) de alguno o varios productos naturales en monosacáridos (azúcares sencillos), y el segundo la conversión del azúcar en alcohol etílico. Las fuentes de hidratos de carbono son diversas; las que se consideran generalmente mejores son a base de maíz, trigo y centeno. En algunos países se emplean las patatas, y se ha señalado también el empleo excepcional del diente de león o amargón. En el hombre, pequeñas dosis de etanol producen un estado de euforia; dosis mayores deprimen seriamente el sistema nervioso central. En las ratas la dosis letal es de 13,7 g/kg, o sea 1 l por cada 107 kg de ratas.

4.11 Nomenclatura de los éteres

Los éteres se nombran indicando primero los dos grupos hidrocarbonados unidos al oxígeno, añadiendo luego la palabra éter.

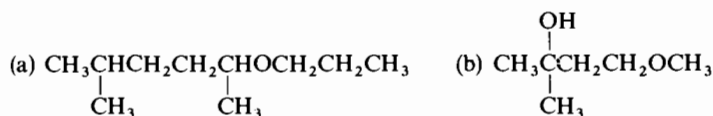


Los éteres que contienen un grupo hidrocarbonado sencillo y otros complejos pueden nombrarse como alcoxi (RO—) derivados del grupo más complejo.



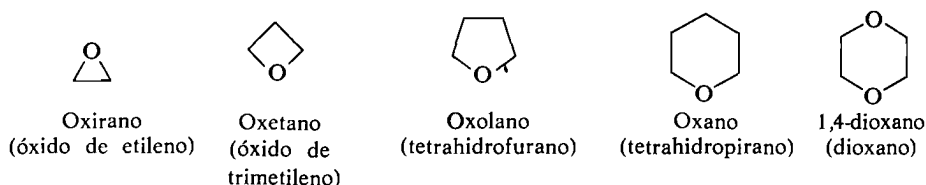
EJERCICIO 4.3

Nombrar los siguientes compuestos



N. del T. Cuando los dos grupos hidrocarbonados son idénticos, es práctica corriente omitir el prefijo *di* y también anteponer la denominación *éter* (ver tabla 4.5).

Se conocen anillos con enlaces éter. Los sistemas cíclicos que contienen en el anillo átomos distintos al carbono se conocen con el nombre general de *heterociclos*. Los éteres heterocíclicos más corrientes tienen nombres vulgares que se usan ordinariamente.



4.12 Propiedades de los éteres

Los puntos de fusión y de ebullición de los éteres (tabla 4.5) son comparables a los de los hidrocarburos de análogo peso molecular. La mayoría de los éteres son inmiscibles con el agua; sin embargo el dioxano y el tetrahidrofurano, que se usan con frecuencia como disolventes de reacción, son miscibles con ella en todas proporciones. A la temperatura ambiente, el éter etílico disuelve un 1,5 % de agua y ésta disuelve un 7,5 % de éter. Los éteres son indiferentes a la mayoría de los reactivos químicos. Tienen un elevado poder disolvente para la mayoría de las sustancias orgánicas pero disuelven muy poco los materiales inorgánicos. Estas propiedades, unidas a sus bajos puntos de ebullición y a su inmiscibilidad con el agua, los hace excelentes disolventes de uso comercial y de laboratorio, especialmente en los procesos de extracción. El éter etílico, conocido simplemente con el nombre de éter, es con mucho el término más importante de esta clase. Es muy volátil e inflamable; su vapor es más pesado que el aire y tiende a depositarse y prenderse. Cuando se expone al aire largos períodos de tiempo, el éter etílico (así como los demás éteres) forma peróxidos no volátiles

Tabla 4.5 Éteres

| Nombre | P.f. °C | P.eb. °C |
|--------------------------|---------|----------|
| Éter metílico | -140 | -24 |
| Éter etílico | -116 | 34,6 |
| Éter <i>n</i> -propílico | -122 | 91 |
| Éter isopropílico | -60 | 69 |
| Óxido de etileno | -113 | 10,7 |
| Tetrahidrofurano | -108 | 66 |
| Dioxano | 11 | 101 |

que quedan como residuos muy explosivos al evaporarse el éter. Para impedir la formación de tales peróxidos el éter comercial contiene un poco de alcohol etílico y vestigios de agua y se transporta en recipientes especialmente tratados. El éter absoluto comercial (libre de alcohol y agua) contiene 0,05 partes por millón de dietilditiocarbamato sódico $[(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NCS}_2^-\text{Na}^+]$ como antioxidante.

ANESTESIA. El éter etílico ha sido uno de los anestésicos más empleados para operaciones quirúrgicas prolongadas. El éter etílico y otros éteres volátiles, junto con el cloroformo, el etileno y el ciclopropano son fisiológicamente activos como anestésicos por inhalación, no a través de alguna acción química, puesto que se excretan inalterados, sino porque producen cambios físicos en los lipoides (materiales grasos) del tejido nervioso cuando están disueltos en las grasas. Para los compuestos de este tipo la actividad anestésica está ligada a la relación de solubilidad en aceite-agua.

La práctica de la anestesia general mediante técnicas de inhalación comenzó alrededor de 1850. Anteriormente, en 1799, sir Humphrey Davy había descubierto las propiedades anestésicas del óxido nitroso (gas hilarante). En diciembre de 1844, Horace Well, un dentista de Hartford (Connecticut), presenció una demostración de Colton sobre los efectos del óxido nitroso. Al día siguiente el propio dentista extrajo un diente bajo la influencia del gas. La operación fue un éxito y el gas hilarante se introdujo en la práctica dental general.

En los primeros años de la década 1840, Charles W. Jackson, un químico de Boston, se sintió inconsciente después de la inhalación de éter e, independientemente de Well, concibió la idea de emplearlo como anestésico. En septiembre de 1846, un dentista de Boston, William G. T. Morton, por sugerencia de Jackson empleó con éxito el éter como anestésico [el término anestesia (del griego sin sensibilidad) fue sugerido a Morton por Oliver Wendell Holmes]. Poco después, J. C. Warren introdujo el uso del éter en cirugía mayor en el Hospital General de Massachusetts. Anteriormente, en 1842, C. W. Long de Jefferson, Georgia, había administrado éter como anestésico quirúrgico, pero los resultados no se publicaron.

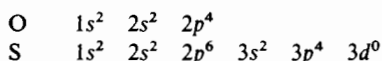
En los primeros años del siglo XIX eran frecuentes en Inglaterra las «chloroform parties» en las cuales, los invitados se sentaban alrededor de una taza de cloroformo y aspiraban de ella hasta volcarse sobre el suelo. Simpson, médico de la reina, fue el primero que usó el cloroformo en el hombre para un proceso quirúrgico, en 1847. La reina Victoria tomó cloroformo durante el parto de sus hijos, causando cierta consternación pública fundada en el pasaje bíblico «darás a luz tus hijos con dolor» (Génesis 3 : 16); Simpson lo rebatió haciendo notar que la primera operación quirúrgica conocida se realizó con anestesia (según: «El Señor hizo caer a Adán en profundo sueño»). El cloroformo produce una lesión notable en el hígado y actualmente se emplea rara vez en la anestesia.

El ciclopropano, introducido en el Hospital General de la Universidad de Wisconsin en 1934, es el más potente de los anestésicos de inhalación, produ-

ciendo una profunda inconsciencia en cuestión de segundos. Los quirófanos modernos contienen gran cantidad de equipo eléctrico y, en consecuencia, suelen prohibirse, por razones de seguridad, los gases explosivos como el éter y el ciclopropano. Los compuestos que se emplean con mayor frecuencia son éteres halogenados como el 2,2-dicloro-1,1-difluoroetil metil éter que no es inflamable ni explosivo a las concentraciones a las que se usa.

4.13 Estructuras de los compuestos de azufre

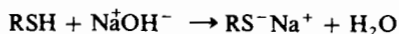
Tanto el oxígeno como el azufre pertenecen al grupo VI de la Tabla periódica; por consiguiente, tienen análogas configuraciones en la capa más externa



y su comportamiento químico es, en parte, análogo. Las diferencias en este sentido pueden atribuirse a que el azufre es más voluminoso, menos electronegativo y tiene orbitales *d* vacíos cuya energía es sólo ligeramente mayor que la de los orbitales ocupados *3p*. (En cambio, el orbital más bajo vacante del oxígeno en los compuestos sencillos es el *3s*, que es mucho más energético que los orbitales ocupados.)

Las estructuras de muchos derivados orgánicos del azufre son más o menos paralelas a las de los derivados del oxígeno y con frecuencia en grados de oxidación superiores, como veremos en capítulos posteriores.

Los *tioles* (RSH), también llamados *mercaptanos*, son más ácidos que los alcoholes correspondientes, debido a que el mayor volumen del átomo de azufre permite acomodar mejor la carga del anión; el etanotiol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$) tiene un $\text{p}K_a = 10,5$ frente al de 15,9 del etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$). Los *mercapturos* sódicos se forman fácilmente a partir de los tioles con hidróxido sódico.



EL OLOR DE LOS TIOLES. *Los estudiantes que hayan cursado ya análisis inorgánico cualitativo recordarán sin vacilar el olor del sulfuro de hidrógeno. Los olores de los tioles son similares. El olor desagradable que asociamos al gas natural es en realidad el del *t*-butilmercaptano que se añade en pequeñísima cantidad para que el olfato humano actúe como eficaz detector de fugas. Las mojetas pulverizan sobre sus «víctimas» una mezcla de tioles que actúan como mecanismo de defensa.*

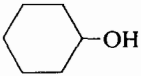
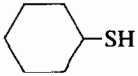
El azufre también puede acomodar mejor una carga positiva, y, en general, los compuestos de azufre son mejores bases de Lewis que los compuestos análogos de oxígeno. El cloruro de trimetilsulfonio $[(\text{CH}_3)_3\text{S}^+\text{Cl}^-]$ es una sal muy estable, mientras que el cloruro de trimetiloxonio $[(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{Cl}^-]$ no puede aislarse. Las sales de sulfonio son tetraédricas, considerando el par no compartido como cuarto sustituyente.

También existen compuestos de azufre análogos a los peróxidos. Inversamente al enlace oxígeno-oxígeno (35 kcal/mol), el enlace azufre-azufre es realmente fuerte (65 kcal/mol). Los *disulfuros* (RSSR) son compuestos muy estables; muchos de ellos juegan papeles clave en la química de los sistemas vivos. Se conocen algunos sulfuros superiores $[\text{R}-(\text{S})_n-\text{R}]$, pero se encuentran raramente.

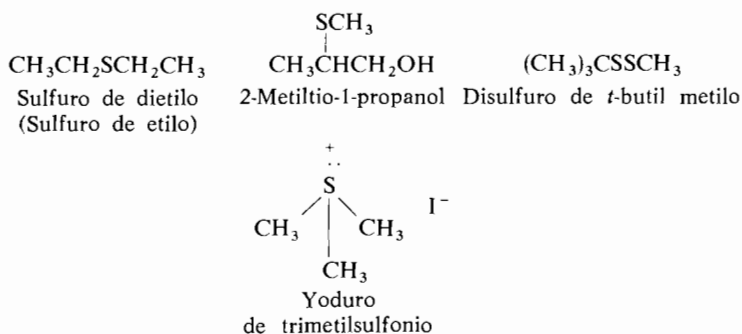
4.14 Nomenclatura de los compuestos de azufre

El prefijo *tio-* indica que el azufre ha reemplazado al oxígeno en un compuesto orgánico. Los nombres IUPAC de los análogos de los alcoholes con azufre, se forman añadiendo los sufijos *-tiol*, *-ditiol*, etc., al nombre del hidrocarburo fundamental. Los nombres comunes se forman indicando primero el grupo alquilo, seguido del término *mercaptano*. Cuando existen otras funciones, la función tiol se designa algunas veces por el prefijo *mercapto-*.

| | | | |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| CH_3OH | CH_3SH | $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ |
| Metanol (Alcohol metílico) | Metanotiol (Metil mercaptano) | 1,2-Etanodiol (Etilen glicol) | 1,2-Etanoditiol |

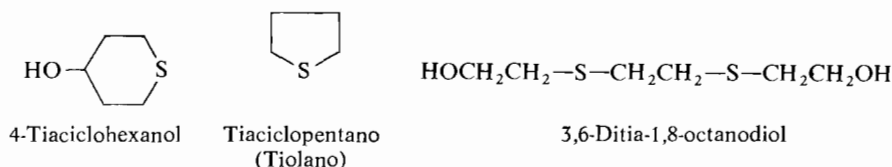
| | | |
|---|---|-------------------------------------|
|  |  | $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |
| Ciclohexanol (Alcohol ciclohexílico) | Ciclohexanotiol (Ciclohexil mercaptano) | 2-Mercaptoetanol |

La nomenclatura de los sulfuros (tioéteres) y disulfuros es análoga a la de los éteres. La nomenclatura de las sales de sulfonio sigue el patrón acostumbrado para las sales.



MATERIA OPTATIVA

Algunas veces se emplea el prefijo *tia-* para indicar que el azufre ha sustituido a un carbono en un compuesto orgánico. Este método no debe utilizarse cuando baste con la nomenclatura sistemática.



4.15 Estructuras de los compuestos de nitrógeno y fósforo

Las *aminas* son derivados orgánicos del amoníaco, formados por sustitución de uno, dos o los tres hidrógenos por grupos alquilo. El nitrógeno del amoníaco puede considerarse híbrido sp^3 ; la molécula es casi tetraédrica con hidrógenos en tres de los vértices y un par no compartido en el cuarto. El ángulo HNH es de 107° . Si el nitrógeno hubiera adoptado una geometría plana en la que los orbitales enlazantes fueran sp^2 y el orbital p restante contuviera el par no compartido, la energía de la molécula sería mayor. La diferencia de energía entre las geometrías piramidal y plana es sólo de un 10 % de la de un enlace químico normal. En el Capítulo 6 veremos una consecuencia de esto. La estructura de una amina sencilla puede verse en la figura 4.9.

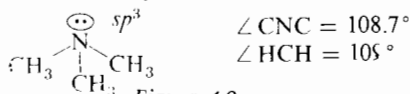
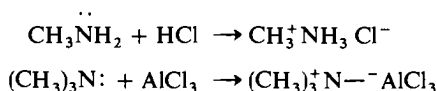


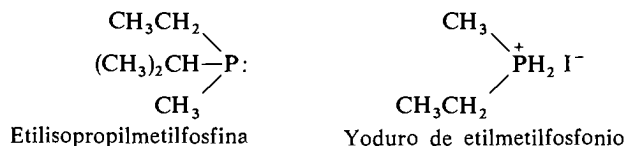
Figura 4.9
Trimetilamina.

El amoníaco y las aminas son bases de Lewis, y serán capaces de compartir sus pares solitarios con los ácidos de Lewis para formar compuestos de amonio. (Los pares de electrones no compartidos no se indicarán en las fórmulas a menos que interesen para la explicación.)



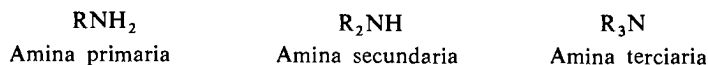
El ion amonio, NH_4^+ , es geométrica y electrónicamente análogo al metano; de tales especies se dice que son *isoelectrónicas* entre sí. Otros tipos de compuestos de nitrógeno unido mediante enlaces sencillos, están estructuralmente relacionados con las aminas o las sales de amonio. Entre los más importantes están los óxidos de amina terciarios ($\text{R}_3\text{N}^+\text{—O}^-$) y los derivados orgánicos de la hidracina (NH_2NH_2), hidroxilamina (NH_2OH) y cloramina (NH_2Cl).

El fósforo está inmediatamente debajo del nitrógeno en la tabla periódica, y la configuración de su capa electrónica más externa es análoga a la del nitrógeno. Existen, por supuesto, muchas analogías en la química de los dos elementos. Sin embargo, el nitrógeno forma compuestos estables con sólo tres (aminas, etc.) o cuatro (compuestos amónicos) enlaces covalentes, mientras que se conocen compuestos de fósforo con tres, cuatro, cinco o seis enlaces covalentes unidos a él. La existencia de estos últimos compuestos significa que el fósforo puede acomodar de 10 a 12 electrones en su capa más externa utilizando sus orbitales *d* vacíos (sección 10.4).



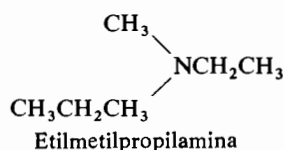
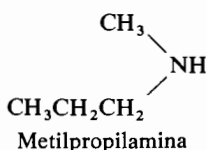
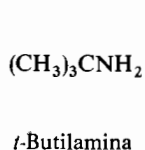
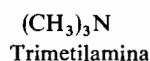
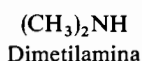
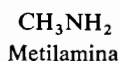
4.16 Nomenclatura de las aminas y de las sales de amonio

Las aminas se dividen en subclases según el número de grupos alquilo unidos al nitrógeno,

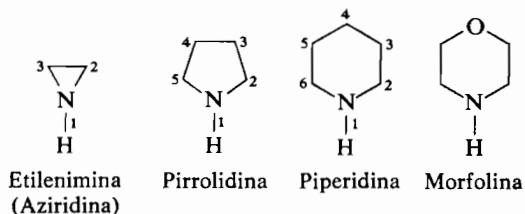


y se nombran especificando estos grupos y añadiendo el sufijo *-amina*. El nombre se escribe en una sola palabra. Nótese las diferencias de nomenclatura entre

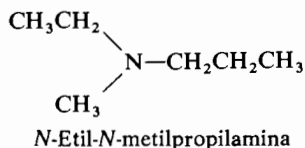
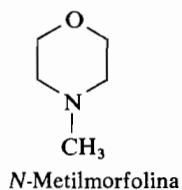
aminas y alcoholes (ver sección 4.9): $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ es un alcohol *terciario* y $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$ es una amina primaria; los nombres de las aminas se dan en una sola expresión, pero el nombre «alcohol» se indica aparte (etilamina, alcohol etílico). Esas diferencias se fundan en las propiedades químicas de los compuestos como explicaremos más adelante (capítulos 17 y 20).



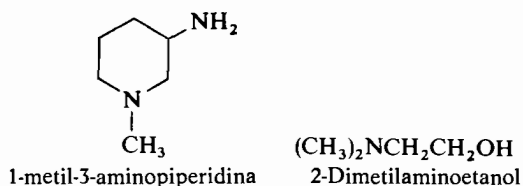
Los sistemas cíclicos fundamentales de varios heterociclos nitrogenados importantes se designan con nombres vulgares.



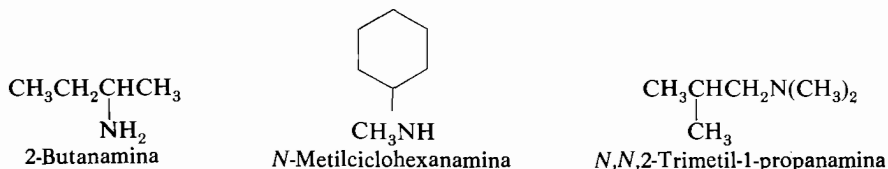
Para formar el nombre derivado cuando se toma como fundamental el de un compuesto nitrogenado, se pone una *N* mayúscula cursiva antes del nombre del sustituyente para indicar que está unido al nitrógeno. Este sistema de nomenclatura es el adoptado por el *Chemical Abstracts* hasta 1972. El nombre se forma eligiendo la agrupación hidrocarbonada más larga o más importante de las presentes, nombrándola como amina e indicando luego los demás sustituyentes del nitrógeno mediante una *N* seguida de los nombres de los grupos. Ilustraremos el sistema con algunos ejemplos.



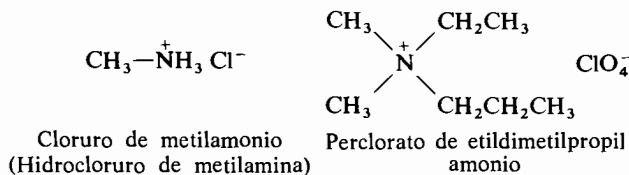
Muchas veces es necesario identificar la función amina por medio del prefijo *amino*-.



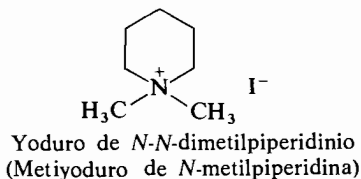
Desde 1972 el *Chemical Abstract* utiliza un sistema de nomenclatura de aminas análogo al empleado para los alcoholes. Las aminas primarias se nombran añadiendo el sufijo *amina* al nombre del hidrocarburo correspondiente (suprimiendo la *o* final); se asigna el menor número posible al carbono que lleva el grupo —NH_2 . Las aminas secundarias y terciarias se nombran como derivados *N*-sustituídos de la amina primaria correspondiente.



Las sales de las aminas se nombran simplemente como derivados del ion amonio NH_4^+ . Los compuestos de amonio en los que todos los hidrógenos se han sustituido por grupos alquilo se llaman *sales de amonio cuaternarias*.



Frecuentemente, las sales de aminas se indican añadiendo nombres tales como *hidrocloruro*, *hidrobromuro*, *metiyoduro*, al nombre de la amina. Esto es una reminiscencia de los primeros tiempos, cuando las estructuras de tales «aductos» de las aminas no se comprendían. Los iones amonio derivados de las aminas que tienen nombres vulgares, se nombran generalmente añadiendo la terminación *-io* al nombre de la amina (eliminando una *a* cuando exista).



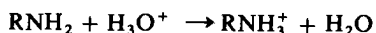
4.17 Propiedades de las aminas

Las aminas primarias y secundarias no forman enlaces de hidrógeno intermoleculares tan fuertes como los alcoholes, en consecuencia sus puntos de ebullición son intermedios entre los de los alcoholes y los de los hidrocarburos de análogo peso molecular (sección 4.18). Las aminas terciarias tienen puntos de ebullición sólo ligeramente superiores a los de los correspondientes hidrocarburos (tabla 4.6). Las

Tabla 4.6 Aminas

| Nombre | P.F. °C | P.eb. °C | Nombre | P.F. °C | P.eb. °C |
|-----------------------|---------|----------|----------------------|---------|----------|
| Metilamina | -92 | -7.5 | <i>n</i> -Butilamina | -50 | 78 |
| Dimetilamina | -96 | 7.5 | <i>t</i> -Butilamina | -67 | 46 |
| Trimetilamina | -117 | 3 | Cicloexilamina | | 134 |
| Etilamina | -80 | 17 | Pirrolidina | | 88,5 |
| Trietilamina | -115 | 89 | Piperidina | -9 | 106 |
| <i>n</i> -Propilamina | -83 | 49 | Morfolina | -5 | 129 |

aminas sencillas tienen un olor penetrante y característico, comparado algunas veces con el del pescado (con frecuencia se aplican otras comparaciones más exactas). Las aminas con cinco o menos átomos de carbono, son miscibles o muy solubles en agua. Sus disoluciones acuosas son básicas al tornasol. Casi todas las aminas son solubles en ácido diluido debido a la formación de sales amónicas solubles.



EJERCICIO 4.4

El $\text{p}K_a$ del NH_4^+ es 9,24 mientras que el del CH_3NH_3^+ es 10,64. ¿Será la metilamina una base más fuerte o más débil que el amoníaco? ¿Cuántas veces más fuerte o más débil? ¿A qué puede atribuirse esta diferencia?

EMPLEO DE LAS AMINAS. Las aminas constituyen una de las clases más importantes de compuestos orgánicos. El par no compartido del nitrógeno amínico las habilita para participar en una gran variedad de reacciones. Las aminas juegan papeles primordiales en los sistemas bioquímicos; están ampliamente distribuidas en la naturaleza en forma de aminoácidos, proteínas, alcaloides, y vitaminas. Muchos derivados de aminas complejas tienen una actividad fisiológica pronuncia-

da, por ejemplo la penicilina, LSD, el veneno de la cicuta, la novocaína. Se emplean para obtener muchos medicamentos químicos tales como las sulfamidas y los anestésicos locales. La fibra sintética nylon se hace de dos materias primas una de las cuales es una diamina sencilla.

4.18 Fuerzas intermoleculares

Es razonable esperar que los puntos de ebullición y de fusión de los compuestos aumenten al crecer el peso molecular y la magnitud de las fuerzas intermoleculares. Ya hemos observado diferencias significativas en los puntos de fusión y de ebullición de los compuestos que tienen aproximadamente el mismo peso molecular. Estas diferencias pueden atribuirse en gran parte a tres tipos de fuerzas intermoleculares: (1) fuerzas de van der Waals, (2) asociación de dipolos, y (3) enlaces de hidrógeno.

Fuerzas de van der Waals

Las fuerzas de van der Waals son las de trascendencia más amplia puesto que afectan a toda clase de átomos y moléculas sin excepción. Son de capital importancia en cuanto determinan las propiedades de los líquidos (por ejemplo, densidad, viscosidad, etc.), y de alguna importancia en los sólidos y gases. Las fuerzas de van der Waals son responsables de la diferencia de energía entre el butano

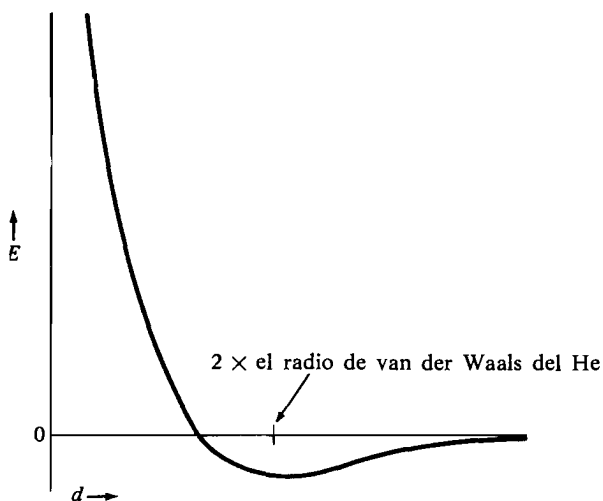


Figura 4.10
Energía de dos átomos de helio en función de la distancia entre ellos.

anti y el *sesgado*, y tienen un amplio alcance sobre las conformaciones de las moléculas y, por consiguiente, en sus propiedades físicas y químicas.

Quizás la manera más fácil de entender las fuerzas de van der Waals consista en estudiar la gráfica de la energía de dos átomos de helio en función de la distancia que los separa (fig. 4.10). Si consideramos que cuando los átomos están muy alejados, la energía del sistema es cero, observaremos que a medida que se acercan, la energía decrece al principio para luego crecer rápidamente.

El descenso de energía a distancias relativamente largas se denomina *atracción de van der Waals*. Es el resultado de la *correlación* entre los movimientos de los electrones de un átomo respecto a los de otros átomos, como indica la figura 4.11. Si, por ejemplo, los electrones del átomo de la izquierda, están entre los dos átomos en la forma indicada, los electrones del átomo de la derecha tenderán a colocarse a la derecha del núcleo (caso A). Cuando los electrones del átomo de la izquierda estén a la izquierda del núcleo, los electrones del átomo de la derecha

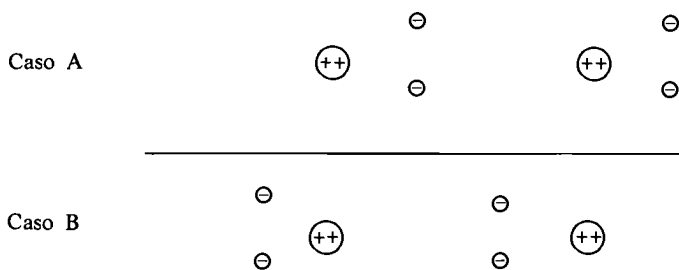


Figura 4.11

Diagrama esquemático de la correlación de los movimientos electrónicos que producen la atracción de van der Waals.

tienden a situarse entre los núcleos (caso B). Desde luego, los electrones están en constante movimiento y las representaciones esquemáticas significan una supersimplificación, pero la idea fundamental consiste en que los movimientos de los electrones de un átomo no son independientes de los movimientos de los electrones del otro. Los movimientos se correlacionan de tal modo que los electrones de un átomo están por término medio más cerca del núcleo del segundo que de los electrones del mismo. De este modo, las atracciones de los electrones por el núcleo son mayores que las repulsiones (núcleo por núcleo, y electrones por electrones), y los átomos tienden a acercarse hasta una distancia correspondiente al mínimo de energía. Esta distancia se denomina la *suma de los radios de van der Waals de los átomos*.

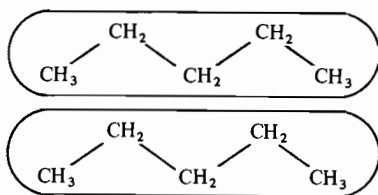
Si el acercamiento de los átomos de helio va más allá de la distancia del mínimo de energía, sus nubes electrónicas penetran seriamente entre sí; ambas

tratan de ocupar el mismo lugar al mismo tiempo produciendo una gran repulsión electrostática denominada *repulsión de van der Waals*.

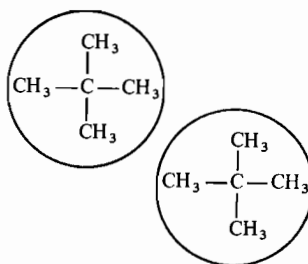
Puede apreciarse la naturaleza completamente general de estas fuerzas de van der Waals considerando que resultan de interacciones entre núcleos y electrones, incluso cuando estos últimos están en capas completas, de tal modo que alcanzarán a todos los átomos y moléculas.

Las únicas fuerzas intermoleculares entre átomos tales como los de los gases nobles y entre moléculas apolares como las de los hidrocarburos, son las fuerzas de van der Waals. Estas fuerzas determinan los puntos de ebullición de tales sustancias de una manera decisiva. Cuantos más electrones tenga una molécula más *polarizable* será y más importancia tendrán las atracciones de van der Waals. Se denomina *polarizabilidad* a la facilidad de deformación de una nube electrónica por un campo eléctrico. En la figura 4.10, se atribuye la polarizabilidad al descenso de energía en el mínimo de la curva. Cuanto más polarizable es la molécula, más bajo es el mínimo de energía. Así, cuanto más largo sea el hidrocarburo, más polarizable será, más juntas estarán las moléculas y mayor será el punto de ebullición. Los átomos grandes son más polarizables que los pequeños, debido a que tienen más electrones y los electrones exteriores no están muy fuertemente atraídos. Los electrones de enlace están más fijos (y son menos polarizables) que los de los pares no compartidos; por consiguiente, las moléculas con oxígeno o nitrógeno son más polarizables que las que contienen sólo carbono e hidrógeno. Las moléculas con átomos todavía mayores como el azufre o el bromo, son mucho más polarizables.

En los hidrocarburos, los puntos de ebullición aumentan regularmente al crecer el peso molecular. Sin embargo, se observan diferencias sustanciales entre los puntos de ebullición de los isómeros, como resultado inmediato de su forma molecular. Para que las fuerzas de van der Waals sean más efectivas, las moléculas deben poder «tocarse» en gran parte de su superficie. Dos moléculas de *n*-pentano pueden tocarse mejor que dos moléculas de neopentano, tal como se observa en la figura:

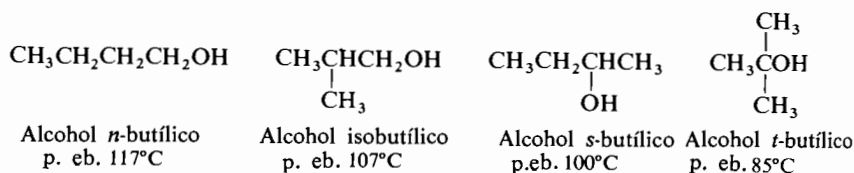
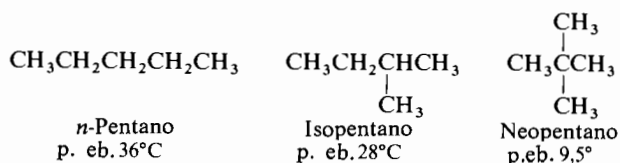


Dos moléculas de *n*-pentano



Dos moléculas de neopentano

Las esferas tienen, para el mismo volumen, menor superficie exterior que cualquier otro sólido geométrico. En consecuencia, cuanto más esféricas sean las moléculas, menores serán sus puntos de ebullición (en igualdad de otras condiciones). Éste es un fenómeno muy general, tal como indican los ejemplos siguientes:



Las fuerzas de van der Waals tienen también importancia en la determinación de la estructura y el punto de fusión de un cristal. Sin embargo, un cristal, en lugar de la estructura desordenada de un fluido, tiene sus moléculas en perfecto orden. Por consiguiente, el punto de fusión de un cristal está muy influenciado por la rigidez y la simetría de las moléculas que lo componen, puesto que estas propiedades se ven afectadas por el aumento de desorden que implica la fusión. En general, es más complicado predecir los puntos de fusión de los cristales que los puntos de ebullición de los líquidos.

Asociación de dipolos

Cuando dos átomos de distinta electronegatividad se unen por covalencia, existe un reparto desigual de los electrones, en el que el átomo más electronegativo se lleva la mayor parte de la densidad electrónica (capítulo 2). Este reparto desigual da lugar a dipolos de enlace. Una molécula con pares de electrones no compartidos, tal como el amoníaco o el agua, tiene también un momento dipolar debido al par solitario. A tales momentos de enlace o de par no compartido, se les llama simplemente *momentos dipolares* (μ). (Algunas veces reciben el nombre de *dipolos permanentes* para diferenciarlos de los *dipolos inducidos* momentáneos, responsables de las atracciones de van der Waals.) En fase líquida, las moléculas tienden a orientarse de tal modo que se atraigan los momentos dipolares de las

mismas. Los movimientos térmicos de las moléculas tienden a alterar este orden, por consiguiente el líquido sólo está parcialmente ordenado (fig. 4.12).

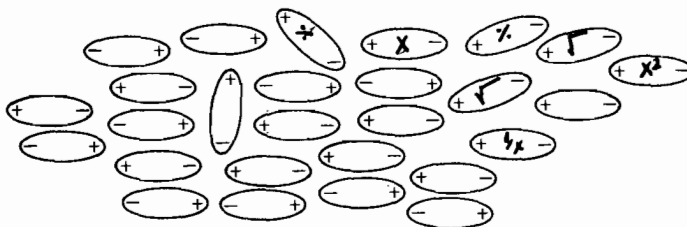
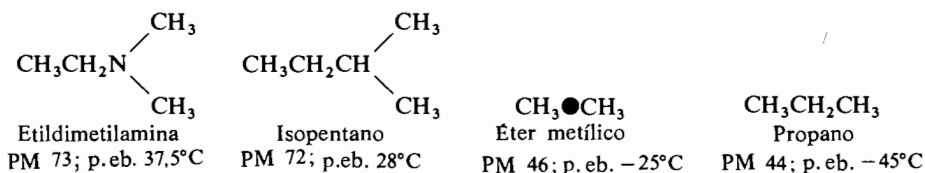


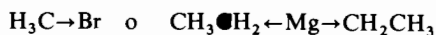
Figura 4.12

Estructura ordenada de un líquido a consecuencia de las interacciones dipolo-dipolo.

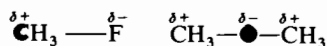
Teniendo en cuenta que para evaporar el líquido es necesario superar esta atracción, las moléculas dipolares tienden a alcanzar mayores puntos de ebullición que las correspondientes no polares.



Los dipolos se representan con frecuencia mediante flechas con la punta dirigida hacia el polo negativo.



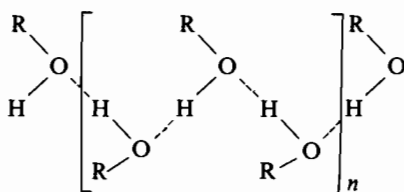
Las cargas iónicas parciales se representan algunas veces mediante la letra griega δ , que significa una carga parcial o de dipolo, en lugar de una carga completa (ion).



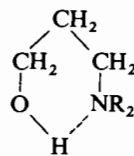
Enlaces de hidrógeno

Cuando un hidrógeno se une por covalencia a un átomo muy electronegativo, tiene afinidad para un segundo átomo también electronegativo. Por ejemplo, un

hidrógeno puede actuar de puente entre dos átomos de oxígeno, uniéndose a uno por enlace covalente y al otro por fuerzas electrostáticas. Esta clase de atracción electrostática es un caso especial de asociación dipolo-dipolo y tiene gran importancia práctica. Se llama *enlace de hidrógeno*. Un enlace de hidrógeno se representa generalmente mediante una línea de puntos en lugar de la línea continua que se emplea para el enlace covalente.



Enlaces de hidrógeno intermoleculares



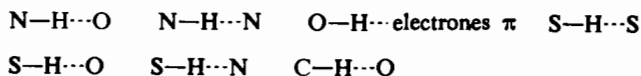
Enlace de hidrógeno intramolecular

Las fuerzas de tales enlaces (aproximadamente 5 kcal/mol) son mucho menores que las de los enlaces covalentes ordinarios (50-100 kcal/mol), pero mucho mayores que las atracciones de van der Waals entre los átomos (0,05-0,5 kcal/mol para los gases nobles). Los enlaces de hidrógeno más fuertes y más importantes, son aquéllos en los que los átomos electronegativos implicados pertenecen al grupo O, N o F (átomos pequeños con mucha densidad electrónica).

Enlaces de hidrógeno fuertes

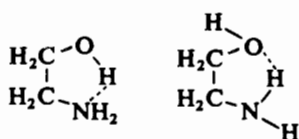


Enlaces de hidrógeno débiles



EJERCICIO 4.5

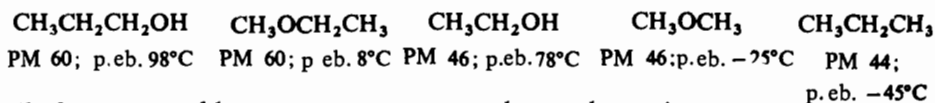
La etanolamina, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, puede asociarse en principio mediante enlaces de hidrógeno de dos maneras:



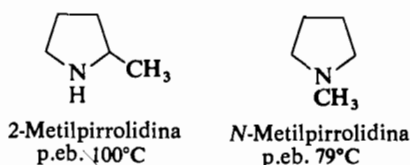
En realidad, una de estas dos ordenaciones es mucho más importante que la otra. Explicarlo.

El enlace de hidrógeno juega un papel muy importante en química, especialmente en los sistemas biológicos. Esencialmente todas las propiedades físicas, incluyendo los espectros, se alteran sustancialmente por los enlaces de hidrógeno. Examinemos aquí brevemente algunos de estos efectos.

Los enlaces de hidrógeno intermoleculares producen un espectacular incremento en los puntos de ebullición de los alcoholes sobre la mayoría de los demás compuestos de peso molecular análogo.



El efecto es notable, pero no tan espectacular, en las aminas.

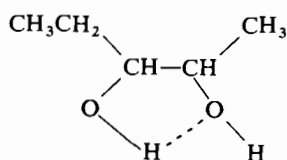


El grupo —SH forma enlaces de hidrógeno muy débiles. El agua hierve a temperatura más alta que el sulfuro de hidrógeno, y los alcoholes a temperatura mayor que los tioles correspondientes. Obsérvese, sin embargo, que los sulfuros de dialquilo tienen puntos de ebullición mayores que los de los éteres correspondientes. Teniendo en cuenta que aquí no existe enlace de hidrógeno, el punto de ebullición queda determinado primordialmente por el número atómico (polarizabilidad) del azufre frente al del oxígeno.

| Fórmula | p. eb. °C | Fórmula | p. eb. °C |
|----------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|
| HOH | 100° | HSH | -62° |
| CH ₃ OH | 66° | CH ₃ SH | 6° |
| CH ₃ OCH ₃ | -24° | CH ₃ SCH ₃ | 38° |

Los enlaces de hidrógeno intramoleculares que dan lugar a anillos de cinco o seis miembros, son más fuertes que los correspondientes enlaces intermoleculares y se forman a expensas de ellos. Reducen la asociación intermolecular y, en consecuencia, tienen efectos opuestos al enlace de hidrógeno intermolecular, sobre el punto de ebullición y otras propiedades físicas.

Enlace de hidrógeno intramolecular



2,3-Pentanodiol
p. eb. 188° C

Enlace de hidrógeno intermolecular



1,5-Pentanodiol
p. eb. 238° C

La formación de enlaces de hidrógeno entre el agua y los compuestos orgánicos de oxígeno y nitrógeno afecta profundamente la solubilidad en agua de los compuestos orgánicos (Tabla 4.7)

Tabla 4.7
Enlace de hidrógeno y solubilidad

| Compuesto | Fórmula | Solubilidad en agua (g por ciento) temperatura próxima a la ambiente | Observaciones |
|-------------|---|---|---|
| Pentano | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 0,04 | Sin enlace de H |
| Dietil éter | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ | 7,5 | Enlace de H del agua sobre el O del eter |
| Butanol | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | 7,9 | Enlace de H recíproco con el agua |
| Butilamina | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ | ∞ | Enlace de H recíproco con el agua |

4.19 Compuestos órgano-silícicos

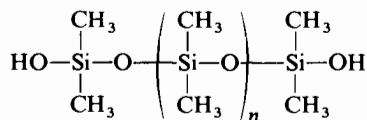
Dado que el silicio y el carbono son miembros del grupo IV de la tabla periódica, es de esperar un parecido entre la química de ambos elementos. El silicio, como el carbono, prefiere emplear enlaces σ sp^3 en la mayoría de sus compuestos (tabla 4.8). Existe un amplio grado de similitud estructural entre los compuestos de silicio y carbono en relación al enlace σ y a la geometría molecular. Se observa una diferencia tajante en la química fundamental de los

dos elementos debida a la fortaleza de sus enlaces: el enlace carbono-carbono es muy fuerte (82,6 kcal/mol), el enlace silicio-silicio es relativamente débil (53 kcal/mol). También es más débil el enlace silicio-hidrógeno que el carbono-hidrógeno. En consecuencia, los silanos de fórmula $\text{Si}_n\text{H}_{2n+2}$ son mucho menos estables que sus análogos los alcanos; el silano (SiH_4) y el disilano (SiH_3SiH_3) se inflaman espontáneamente en el aire. Los silanos que no contienen enla-

Tabla 4.8 Compuestos organo-silícicos.

| | | | |
|--|--|---|---|
| <i>Silanos (análogos a los alcanos)</i> | | | |
| SiH_3SiH_3 Disilano | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SiH}_3$ Etilsilano | $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ Tetrametilsilano | |
| <i>Halogenuros de sililo (análogos a los halogenuros de alquilo)</i> | | | |
| H_3SiCl Cloruro de sililo | $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$ Dicloruro de dimetilsililo | $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ Cloruro de trimetilsililo | |
| <i>Silanoles (análogos a los alcoholes)</i> | | | |
| H_3SiOH Silanol | $(\text{CH}_3)_3\text{SiOH}$ Trimetilsilanol | $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{OH})_2$ Dimetilsilanodiol | $\text{CH}_3\text{Si}(\text{OH})_3$ Metilsilanotriol |
| <i>Siloxanos y alcoxisilanos (análogos a los éteres)</i> | | | |
| $(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_3$ Trimetilmetoxisilano | $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{OCH}_3)_2$ Dimetildimetoxisilano | $(\text{CH}_3)_3\text{SiOSi}(\text{CH}_3)_3$ Hexametildisiloxano | |
| <i>Silazanos (Sililaminas) (análogos a las aminas)</i> | | | |
| H_3SiNH_2 Silazano | $(\text{CH}_3)_3\text{SiNH}_2$ Trimetilsilazano (Trimetilsililamina) | $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$ Hexametildisilazano [Bis(trimetilsilil)amina] | |

ces Si—H, tales como el tetrametilsilano (Me_4Si) son estables al aire. Por otra parte, ciertos enlaces tales como el Si—O son incluso más estables que sus análogos de carbono. Como veremos en la sección 10.4, esto se debe en gran parte a la disponibilidad de orbitales vacíos 3d por el silicio. Las «siliconas» contienen



Polímero lineal de silicona

cadena con enlaces Si—O—Si y tienen una gran estabilidad térmica; se emplean como lubricantes, fluidos hidráulicos, y cauchos sintéticos.

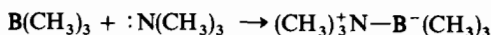
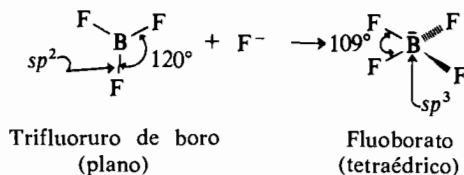
A través de los años ha habido una considerable especulación sobre si pudieran ser o no posibles los sistemas vivientes basados en el silicio en vez del

carbono. A causa de la gran tendencia de los compuestos de silicio a formar enlaces Si—O en lugar de Si—H (en comparación con el carbono) sería más difícil construir sistemas metabólicos funcionales basados en el silicio. Los sistemas correspondientes de carbono funcionan a causa de que los compuestos oxidados (especialmente CO₂) pueden reducirse de nuevo empleando la energía de la luz solar en el proceso de fotosíntesis (sección 29.12). Es mucho más difícil reducir el SiO₂, especialmente cuando la atmósfera del planeta contiene tanto oxígeno. ¿Pero y en otros planetas?

4.20 Compuestos organobóricos

Hasta aquí hemos considerado las estructuras y las ordenaciones de enlace de los compuestos de carbono y silicio conteniendo elementos electronegativos de la derecha del carbono en la tabla periódica. Todos estos elementos electronegativos tienen una característica común: cuando están en su estado de coordinación estable inferior, permanece en ellos por lo menos un par no compartido de electrones de valencia. Así, los halógenuros de metilo, el éter metílico, el sulfuro de metilo, la metilamina y la metilfosfina son bases de Lewis. Como se ha mencionado ya en anteriores discusiones, muchos derivados covalentes de los elementos de la izquierda del carbono en la tabla periódica (elementos electropositivos) actúan como ácidos de Lewis en virtud de sus orbitales bajos vacíos. Comenzaremos nuestra discusión sobre derivados orgánicos de los elementos electropositivos considerando las estructuras y los enlaces de los compuestos organobóricos.

El boro tiene el estado electrónico fundamental $1s^2 2s^2 2p^1$, pero en sus compuestos neutros es siempre trivalente y nunca monovalente. El descenso de energía ligado a la formación de los tres enlaces del boro, excede al correspondiente a la formación de un enlace en un compuesto de boro monovalente en una cantidad suficientemente superior a la necesaria para promocionar un electrón 2s al nivel 2p (la situación es análoga a la expuesta para el carbono en la sección 2.5 que el estudiante debería repasar). El boro utiliza los tres electrones de la capa más externa para formar tres enlaces coplanares sp^2 en compuestos del tipo BY₃, quedando vacío un orbital 2p del boro. Tales moléculas se denominan frecuentemente *deficientes de electrones*. El boro tiene una tendencia considerable a adquirir un par de electrones adicional para llenar el orbital vacío, completando así el octeto de electrones. Los trihalógenuros de boro (BX₃) y los organoboranos (BR₃) son ácidos de Lewis fuertes y captan fácilmente pares de electrones de diversas bases de Lewis para formar compuestos de boro tetravalentes en los que el átomo de boro tiene una hibridación sp^3 .

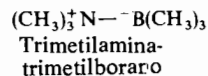
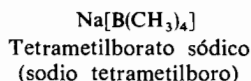
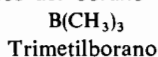


(Obsérvese el empleo de un trazo grueso para indicar un grupo que sale del plano del papel hacia el lector, mientras que la línea de trazos discontinuos indica un grupo que está detrás de dicho plano. El átomo de boro y los dos de flúor del ion BF_4^- que se encuentran a la izquierda se supone que están en el plano del papel.)

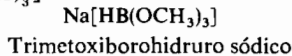
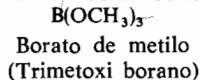
Se conoce gran número de compuestos de boro en los que se une directamente al carbono, o indirectamente a través del oxígeno o del nitrógeno (tabla 4.9). Los derivados del boro con nitrógeno y oxígeno son ácidos de Lewis mucho más débiles que los trialkilboranos o los trihalogenuros de boro.

Tabla 4.9 Compuestos organobóricos

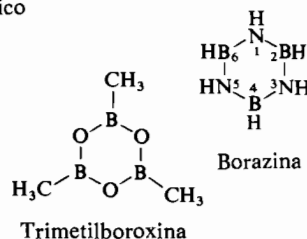
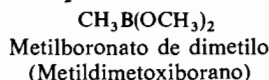
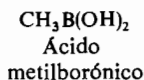
Derivados del borano (« BH_3 »)



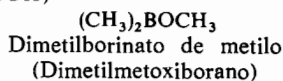
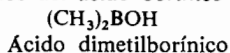
Derivados del ácido bórico [B(OH)_3]



Derivados del ácido borónico [HB(OH)_2]

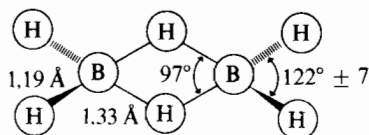


Derivados del ácido borínico (H_2BOH)



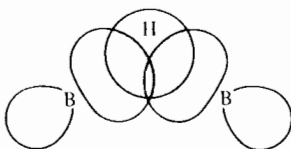
MATERIA OPTATIVA

Enlaces multicentrados. El hecho más significativo de la química del boro lo dan sus hidruros. El hidruro sencillo, BH_3 , no es estable sino que se dimeriza formando diborano (B_2H_6). También existen algunos hidruros superiores, por ejemplo, B_4H_{10} y $\text{B}_{10}\text{H}_{14}$.



Estructura del diborano

El estudiante observará que es imposible escribir estructuras convencionales de Lewis para tales compuestos, debido a que requerirían átomos de hidrógeno divalentes. La solución a este dilema se apoya en el enlace multicentrado. En el diborano, por ejemplo, cada boro es aproximadamente híbrido sp^3 . Dos de los orbitales de cada boro, junto con dos de los electrones del boro, se emplean para formar dos enlaces normales (de dos centros) con los hidrógenos terminales. Dos de los orbitales híbridos y un electrón de cada boro, quedan libres para enlaces ulteriores. Cada hidrógeno puente tiene un electrón en un orbital 1s. Un orbital 1s del hidrógeno y un orbital de cada uno de los boros, se recubren para formar un orbital enlazante de 3 centros, que está ocupado por dos electrones.



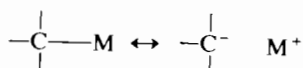
Orbitales atómicos empleados para formar el enlace de tres centros. El orbital molecular inferior resultante contiene 2 electrones. Los dos orbitales moleculares restantes están vacíos.

Los enlaces multicentrados de este tipo sólo son posibles en moléculas donde hay más orbitales de valencia disponibles que electrones para utilizarlos para la formación de enlaces ordinarios de dos centros [por ejemplo $(\text{Me}_3\text{Al})_2$, sección 4.21].

4.21 Compuestos organometálicos

Las sustancias que poseen enlaces carbono-metal se denominan *compuestos organometálicos*. La naturaleza del enlace carbono-metal depende del metal y en

parte de la naturaleza del grupo alquilo implicado. Tales enlaces varían desde los sustancialmente iónicos a los esencialmente covalentes. En la figura, la estructura de la izquierda es covalente, mientras que la de la derecha es iónica. Cuando la estructura de la derecha representa por sí sola el enlace en cuestión, se dice que tal enlace es 100 % iónico, mientras que si lo representa la estructura de la izquierda, es 0 % iónico.

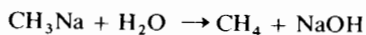


Cuando se estudian las distribuciones reales de la carga, se encuentra generalmente que la verdadera situación está entre ambas. Tales situaciones intermedias se describen mediante una flecha con dos puntas, en la forma indicada en la figura. (Obsérvese que la flecha con dos puntas *no* representa un equilibrio, sino un intermedio entre los extremos.) En general, cuanto más electropositivo es el metal, más iónico es el enlace carbono-metal. En la tabla 4.10 se dan los valores del porcentaje de carácter iónico de algunos enlaces carbono-metal.

Tabla 4.10 Porcentaje de carácter iónico de los enlaces carbono-metal

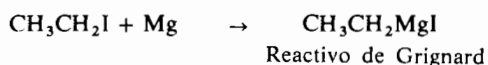
| | | | | | |
|--------|----|--------|----|--------|----|
| Enlace | % | Enlace | % | Enlace | % |
| C—K | 51 | C—Mg | 35 | C—Sn | 12 |
| C—Na | 47 | C—Al | 22 | C—Pb | 12 |
| C—Li | 43 | C—Zn | 18 | C—Hg | 9 |
| C—Ca | 43 | C—Cd | 15 | | |

Como pudiera esperarse, la reactividad de los compuestos organometálicos aumenta con el carácter iónico del enlace carbono-metal. Los compuestos muy iónicos, tales como los de alquilsodio y alquilpotasio, se inflaman al aire, reaccionan explosivamente con el agua, no son volátiles y son insolubles en los disolventes no polares.

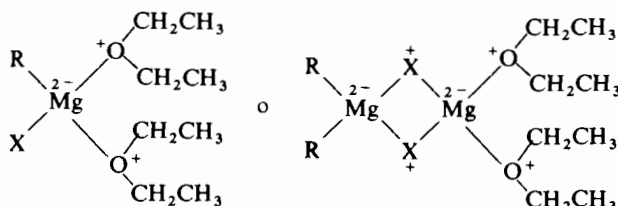


Se ordenan entre las bases más fuertes conocidas. Estos compuestos son demasiado reactivos para la mayoría de las aplicaciones prácticas. Los reactivos de alquil-litio, en cambio, pueden prepararse y emplearse en el seno de hidrocarburos o éteres como disolventes y son de gran utilidad en procesos sintéticos. Inversamente a los compuestos muy iónicos, tales como los de alquilsodio, los más covalentes son en gran parte relativamente estables al aire, reaccionan lentamente o no reaccionan con el agua, pueden destilarse y son muy solubles en disolventes tales como hidrocarburos y éteres. Los compuestos organometálicos de carácter iónico intermedio, son generalmente los más interesantes para el químico orgá-

nico. Son relativamente fáciles de hacer y de manejar. Los más importantes entre ellos son los compuestos de magnesio. Muchos halogenuros organomagnésicos (o *reactivos de Grignard*, como se les llama) pueden prepararse fácilmente por reacción de los correspondientes halogenuros de alquilo con magnesio metálico, en éter o en un disolvente análogo.

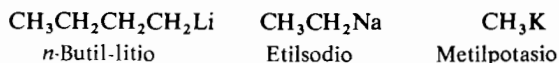


El reactivo de Grignard se representa generalmente por RMgX , aunque en disolución etérea existe aparentemente en estructuras solvatadas más complejas.



MATERIA OPTATIVA

Grupo I (alcalinos)



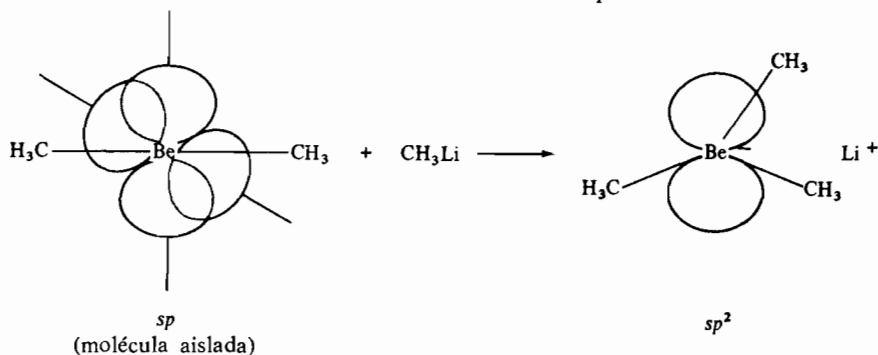
El litio tiene sólo un electrón 2s que puede emplearse para la formación de enlaces. Como primera aproximación, un compuesto tal como el metil-litio se forma por recubrimiento de un orbital sp^3 del carbono con el orbital 2s del litio, quedando vacíos los orbitales 2p del metal. (Por un análisis más profundo, se encuentra que la adición de un pequeño porcentaje de carácter p al orbital enlazante del litio, fortalece suficientemente el enlace para compensar el pequeño descenso en la utilización del orbital s .)

Análogamente, los compuestos de alquilsodio y alquilpotasio se forman por recubrimiento de sus orbitales 3s y 4s, respectivamente, con el orbital del carbono. También aquí los orbitales p permanecen vacíos. Los orbitales no ocupados tienden siempre a ser los orbitales p , de manera que los electrones ocupen los orbitales s al máximo posible.

Grupo II (alcalinotérreos)

| | | | |
|------------------|------------------|--------------------------|---------------|
| $[(CH_3)_2Be]_n$ | $(CH_3CH_2)_2Mg$ | CH_3MgBr | $(CH_3)_2Ca$ |
| Dimetilberilio | Dietilmagnesio | Bromuro de metilmagnesio | Dimetilcalcio |

El empleo de dos orbitales sp (formando un ángulo de 180°) por el berilio, el magnesio o el calcio para recubrir los orbitales del carbono, hace más eficiente el uso de los orbitales s , forma enlaces fuertes y coloca los núcleos de los sustituyentes lo más lejos posible. Quedan dos orbitales $2p$ vacíos en el berilio e igualmente hay dos orbitales $3p$ vacíos en el magnesio. Por consiguiente, los compuestos de dialquilberilio y dialquilmagnesio son ácidos de Lewis. En contraste con la importancia de los compuestos de magnesio, los compuestos de organoberilio se encuentran muy raramente. El dimetilberilio reacciona con el metil-litio formando el anión trimetilberilio en el cual el átomo de berilio está hibridizado sp^2 .

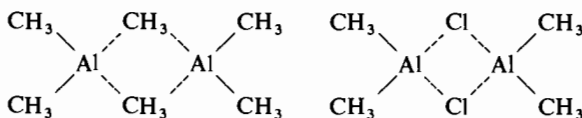


Grupo III

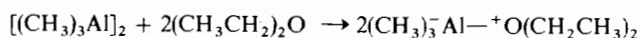
| | | |
|------------------|----------------------------|---------------|
| $[(CH_3)_3Al]_2$ | $[(CH_3)_2AlCl]_2$ | $(CH_3)_3Ga$ |
| Trimetilaluminio | Cloruro de dimetilaluminio | Trimetilgalio |

El aluminio es tricovalente como el boro y forma compuestos tales como el trimetilaluminio en los que al átomo de metal, hibridizado sp^2 , le faltan dos electrones para completar el octeto. El cloruro de aluminio, el bromuro de aluminio y los de alquil aluminio son ácidos de Lewis fuertes y excelentes catalizadores de numerosas reacciones orgánicas.

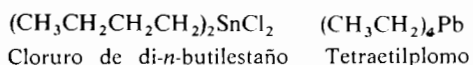
Los aluminioalquilo inferiores existen en forma de dímeros en los que el átomo puente forma parte de un enlace de 3 centros, tal como se indicó para el diborano en la sección anterior.



En presencia de bases de Lewis tales como los disolventes dadores de coordinación, los dimeros se rompen como consecuencia de la coordinación del metal con la base.

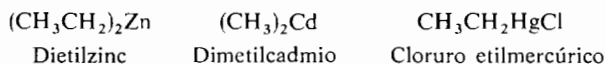


Grupo IV



Los derivados organometálicos de los elementos del grupo IV tienen carácter muy covalente y muestran las propiedades que son de esperar, tales como la solubilidad en disolventes no polares. La hibridación del átomo de metal en estos derivados es sp^3 . El compuesto orgánico más importante de los elementos del grupo IV es el tetraetilplomo del que se hace uso en gran escala como agente antidetonante en la gasolina.

Subgrupo II



Los compuestos de zinc, cadmio y mercurio divalentes tienen geometrías lineales en las que el átomo de metal es híbrido sp . Todos estos compuestos pueden existir en mayores grados de coordinación por combinación con bases de Lewis.

Los compuestos orgánicos de zinc obtenidos por Frankland en 1849 fueron los primeros compuestos organometálicos que se prepararon.

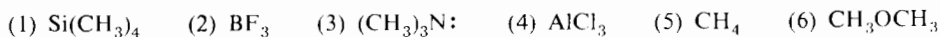
Los compuestos orgánicos de zinc y cadmio tienen utilidad preferente en síntesis orgánica cuando se deseen reactivos organometálicos de reactividad moderada. Las especies RZnX y RCdX no existen como tales, sino como $\text{R}_2\text{Zn} \cdot \text{ZnX}_2$ y $\text{R}_2\text{Cd} \cdot \text{CdX}_2$.

Los compuestos orgánicos de zinc y cadmio son líquidos no polares o sólidos de bajo punto de fusión, solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos. Los compuestos inferiores de zinc son espontáneamente inflamables en el aire; los de cadmio son menos sensibles al oxígeno.

Los compuestos RHgX existen como tales y son generalmente sólidos cristalinos estables, muchos de los cuales pueden recrystalizarse de disoluciones acuosas. Los compuestos de dialquilmércurio son volátiles y extremadamente tóxicos.

PROBLEMAS

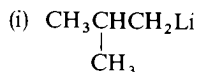
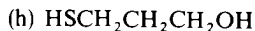
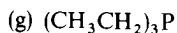
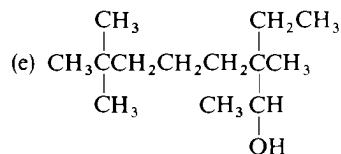
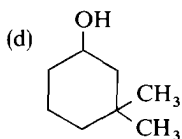
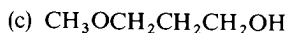
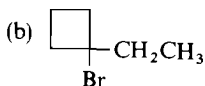
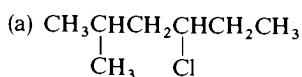
1. (a) ¿Cuáles de los compuestos siguientes son ácidos de Lewis?
- (b) ¿Cuáles son bases de Lewis?

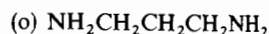
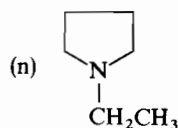
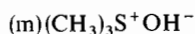
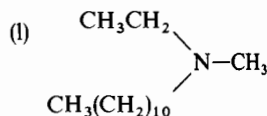
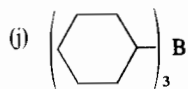


2. La metilamina (CH_3NH_2) tiene un $\text{p}K_b$ de 3,26. ¿Cuál es el $\text{p}K_a$ del ion metilamonio (CH_3NH_3^+)?
3. (a) ¿Cuál es el ángulo típico entre dos orbitales p ?
 (b) ¿Y entre dos orbitales sp^2 ?
 (c) ¿Y entre dos orbitales sp ?
 (d) ¿Y entre un orbital p y uno sp^2 ?
4. Dibuje un átomo de boro con sus orbitales hibridados sp^2 .
5. ¿Cuál es la ventaja de empleo de orbitales híbridos en la formación de un enlace?
6. Definir e indicar mediante un ejemplo concreto los conceptos siguientes:

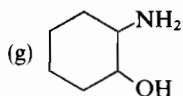
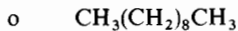
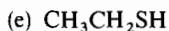
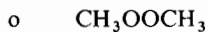
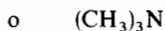
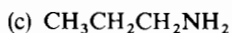
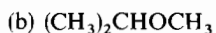
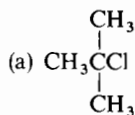
| | |
|-------------------------------|-------------------------|
| (a) Ácido de Lewis | (e) Ácido conjugado |
| (b) enlace $s-sp^3 \sigma$ | (f) Enlace de hidrógeno |
| (c) enlace $p-sp^3 \sigma$ | |
| (d) enlace $sp^2-sp^3 \sigma$ | |
7. Dibujar modelos de orbital atómico para cada uno de los siguientes compuestos (indicar sólo los electrones de la capa de valencia). Nombrar el tipo de orbital (s , sp , sp^2 , etc.) e indicar los ángulos de enlace esperados.

| | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| (a) HCl | (f) LiNH_2 |
| (b) CH_3OH | (g) CH_3MgCl |
| (c) H_3O^+ | (h) CH_3^+ |
| (d) CH_3SF | (i) NH_3-BF_3 |
| (e) $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ | (j) SiF_4 |
8. Explicar por qué el dietiléter (PM 74) es fácilmente soluble en ácido sulfúrico concentrado y frío, mientras que el pentano (PM 72) es completamente insoluble.
9. Escribir los nombres sistemáticos de los compuestos siguientes:

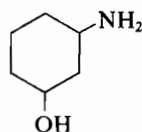




10. Escribir los nombres IUPAC de los compuestos siguientes:
- | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| (a) Alcohol <i>t</i> -butílico | (e) Hidrocloruro de etildimetilamina |
| (b) Bromuro de cicloheptilo | (f) Isopropilmercaptano |
| (c) Tetrametilenglicol | (g) Alcohol neopentílico |
| (d) Glicerina | (h) Cloruro de isohexilo |
11. Escribir las estructuras de los compuestos siguientes:
- | | |
|--|---------------------------------------|
| (a) 3-Bromo-2,5-dimetilhexano | (h) 4-Metoxipiperidina |
| (b) 4,5-Dibromo-2-cloro-2-metilheptano | (i) 4-Dimetilaminobutanol |
| (c) 2-Metil-2-butanol | (j) Sulfato de isopropilamonio |
| (d) 3-Etil-1,3-hexanodiol | (k) Hidróxido de trietilamonio |
| (e) 3-Hidroximetil-1,6-hexanodiol | (l) Yoduro de <i>t</i> -butilmercurio |
| (f) Yoduro de isobutilisopropilmetilsulfonio | (m) <i>t</i> -Butóxido potásico |
| (g) Disulfuro de diisopropilo | (n) <i>N</i> ,3-Dimetil-3-pentanamina |
12. Utilice el esqueleto carbonado del metilciclopropano para poner ejemplos de alcoholes primario, secundario y terciario.
13. Escribir las estructuras de todos los alcoholes hexílicos primarios isómeros ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OH}$), y dar el nombre IUPAC de cada uno. ¿Cuál de ellos es el alcohol isohexílico?
14. La fórmula $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$ tiene 14 isómeros. Escribir sus estructuras y nombrarlas.
15. ¿Qué compuesto tendrá mayor punto de ebullición y por qué?

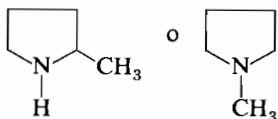


o



16. ¿Qué compuesto es más soluble en agua y por qué?

- (a) Hexano o 1-pentanol
- (b) Dietiléter o *n*-butilamina
- (c) Dietiléter o diisopropiléter
- (d)



17. La $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ ¿es una base más fuerte o más débil que $(\text{CF}_3)_3\text{N}$? Explicarlo.

CAPÍTULO 5

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

5.1 Identificación de compuestos orgánicos

La visión de la química orgánica que adquiere el estudiante cuando se enfrenta con ella en el laboratorio, difiere mucho de la que se forma cuando estudia un libro de texto como éste. La apariencia física de los compuestos orgánicos guarda poca relación con los trazos, símbolos y teorías con que se representan en el libro. Cuando un químico tiene que identificar un compuesto, su tarea puede ser difícil y larga. Es de la mayor importancia que conozca qué instrumentos pueden ayudarle en la identificación, cómo y cuándo aplicarlos, y cómo interpretar la información que le proporcionen.

Si dos muestras tienen *todas* sus propiedades físicas y químicas iguales, son en realidad el mismo compuesto. Por lo tanto, el primer paso en la identificación de un compuesto es acumular toda la información que sea posible sobre el mismo. Al examinar su estado físico se recogen datos como su punto de ebullición o fusión, su solubilidad, la presencia o ausencia de propiedades ácidas o básicas, el índice de refracción y la rotación específica.

Para obtener información sobre un compuesto desconocido también se puede emplear alguna o todas las diferentes técnicas espectrales. Un *espectro infrarrojo* puede suministrar información sobre la presencia o ausencia de *grupos funcionales*. Con un *espectro de resonancia magnética nuclear* se puede determinar el número, la naturaleza y el ambiente que rodea a los *hidrógenos* de una molécula. A partir de esta información se puede deducir frecuentemente la estructura del esqueleto molecular. Un *espectro de masas* provee datos sobre el peso molecular y la fórmula y sobre la disposición de grupos específicos dentro de la molécula. Los *espectros ultravioletas*, que reflejan excitaciones electrónicas, se obtienen con compuestos que contienen enlaces múltiples. Con aparatos de estos tipos se obtienen diferentes clases de datos que adquieren su máxima utilidad al ser estudiados conjuntamente y con otros datos adicionales de índole física y química. El quí-

mico orgánico dispone de una gama completa de técnicas espectroscópicas, químicas y físicas que utiliza para caracterizar e identificar compuestos y para determinar estructuras. Una vez obtenidos y estudiados los datos espectroscópicos, químicos y físicos, se conoce bastante sobre el compuesto problema y la clase de grupo funcional a que pertenece, y es posible sugerir una estructura.

El segundo paso en la identificación de un compuesto es una búsqueda bibliográfica. Sus propiedades se pueden comparar con los datos recopilados sobre todos los compuestos descritos con anterioridad. También es posible preparar derivados por medio de reacciones bien conocidas y comparar sus propiedades físicas y químicas con los correspondientes valores publicados. Los datos espectrales se pueden comparar con espectros de referencia de compuestos conocidos; si las dos muestras corresponden al mismo compuesto, los espectros serán superponibles. La búsqueda de los datos publicados se facilita con el empleo de programadoras y computadoras.

Si el compuesto no ha podido ser identificado al final de la búsqueda bibliográfica, el químico puede concluir que tiene un compuesto nuevo y que debe enfrentarse con el problema de caracterizarlo, elucidar su estructura, y comunicar su hallazgo. Para confirmar la estructura postulada tiene varias posibilidades. Puede optar por sintetizar el compuesto a partir de materias primas de estructura conocida, empleando reacciones unívocas, y comprobar que el compuesto desconocido y el que ha sintetizado son idénticos. Otra posibilidad consiste en degradar químicamente el compuesto a otros más pequeños que puedan identificarse sin lugar a dudas. Este procedimiento se emplea frecuentemente y da buenos resultados a condición de emplear reacciones de degradación seguras y conocidas.

Es importante recordar que la estructura propuesta sólo será aceptable si es consistente con *todos* los datos que se conozcan del compuesto.

La espectroscopia infrarroja (IR), la de resonancia magnética nuclear (RMN), la ultravioleta (UV), y la de masas han entrado de lleno en la química, y el químico orgánico las utiliza ya corrientemente. Estas técnicas se discuten en este libro, dedicándose especial atención a su utilización en la identificación de compuestos orgánicos. En este capítulo se trata la resonancia magnética nuclear que es la técnica que proporciona más información y que el químico orgánico utiliza preferentemente al estudiar la estructura molecular. El capítulo 9 está consagrado a la espectroscopia infrarroja, el 29 a la espectroscopia ultravioleta y en el 32 se discute la espectrografía de masas (sección 32.4). También en el capítulo 32 se vuelve a tratar con más detalle la espectroscopia RMN y se dan ejemplos de cómo los datos de las diferentes técnicas espectroscópicas se complementan en la resolución de problemas de identificación.

El espectro RMN de un compuesto puede hallarse directamente para un líquido puro. Si el compuesto es un sólido, su espectro se determina en solución. La razón de esto se debe a que el espectro ha de hallarse respecto a moléculas con libertad de movimientos, lo cual promedia sus interacciones con las mo-

lécúlas vecinas. Los espectros que consideramos aquí no pueden hallarse utilizando sólidos. Hay una gran variedad de sustancias que pueden utilizarse como disolventes para la determinación de sus espectros RMN. Si se desea estudiar los protones, lo cual es la situación más frecuente, se prefiere emplear un disolvente aprótico para que al no tener protones no interfiera. El tetracloruro de carbono y disolventes deuterados como D₂O o el deuterocloroformo son los que se emplean corrientemente.

5.2 Orientación de un núcleo en un campo magnético externo

Todos los núcleos tienen *carga* y *masa*. Los que poseen un número másico impar o un número atómico impar tienen también spin; es decir, un momento angular. Poseen spin, por ejemplo, ¹H, ²H, ¹³C, ¹⁴N, y ¹⁷O, y no lo poseen ¹²C y ¹⁶O. Cualquier núcleo que posea spin se puede estudiar por RMN, pero en este capítulo la discusión se limita al núcleo ¹H (el protón), por ser el que en la práctica proporciona las informaciones más útiles.

El isótopo más corriente del carbono (¹²C) no exhibe espectro RMN porque carece de spin nuclear, lo cual es un inconveniente porque el esqueleto de los compuestos orgánicos no es otro que el carbono. Su siguiente isótopo en abundancia (¹³C) sí muestra espectro RMN, lo que puede tener gran utilidad. Puesto que este isótopo sólo constituye un 1 % del carbono natural, ha habido dificultades técnicas para obtener espectros ¹³C con la suficiente intensidad para ser útiles. Esta dificultad ha quedado superada últimamente y se espera que los espectros ¹³C incrementarán su importancia en el futuro (sección 32.3).

Una carga giratoria como la del núcleo ¹H genera un campo magnético que lleva asociado un momento magnético (μ). *Un núcleo de este tipo puede considerarse análogo a una barra imantada.* Al aplicar un campo magnético externo (H_0) la barra imantada tiende a alinear su momento magnético con la dirección del campo, de la misma forma que la aguja imantada de una brújula se alinea con el campo magnético terrestre. El número cuántico de spin del núcleo se designa por I , y un núcleo magnético puede adoptar $2I + 1$ orientaciones posibles, con sus correspondientes niveles de energía, en relación con el campo externo.

Un protón, ¹H, tiene un número cuántico de spin de $1/2$ y por lo tanto $2 \times 1/2 + 1 = 2$ orientaciones posibles con respecto al campo magnético externo: paralela (\uparrow) y antiparalela (\downarrow). En ausencia de un campo magnético, todos los protones tienen la misma energía de spin nuclear y están orientados al azar en todas las direcciones. En presencia de un campo magnético el spin protónico toma una orientación paralela o antiparalela al campo y la diferencia de energía entre estas dos orientaciones (ΔE) es proporcional a la fuerza del campo magnético externo:

$$\Delta E = kH_0 \quad (1)$$

siendo $k = (h\gamma/2\pi)$ y ΔE la diferencia de energía entre las dos orientaciones; γ , es la razón giromagnética (constante para un núcleo dado), H_0 la fuerza del campo magnético externo, y h la constante de Planck. La variación de la distancia entre los niveles de energía (ΔE) es función de la fuerza del campo aplicado (H_0) como se ve en la figura 5.1 para el caso del núcleo ^1H . El nivel de energía más bajo de esa figura corresponde a un alineamiento paralelo (\uparrow) al campo aplicado, y el nivel más alto al alineamiento antiparalelo (\downarrow).

En un campo magnético de fuerza conocida, el protón puede pasar de un nivel de energía al otro por absorción o emisión de una cantidad de energía discreta

$$\Delta E = h\nu \quad (2)$$

siendo ν la frecuencia de la radiación absorbida o emitida. Combinando las ecuaciones (1) y (2) hallamos

$$\nu = (\gamma/2\pi)H_0 \quad (3)$$

Estas ecuaciones indican que cuando se colocan protones en un campo magnético que tiene una fuerza determinada, existirá una frecuencia definida de separación entre los dos niveles de energía. Pácticamente un campo de 14 100

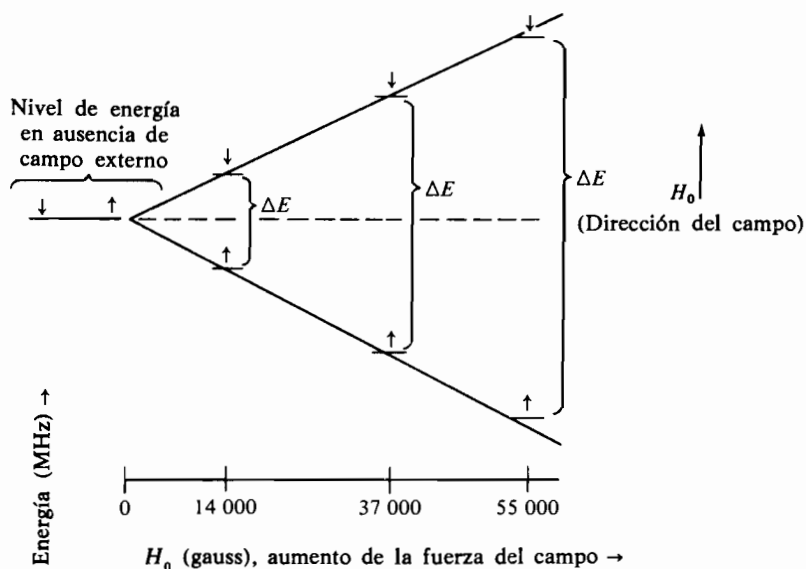


Figura 5.1

Separación de los niveles de energía de spin de un núcleo de hidrógeno en función del campo magnético externo (H_0).

gauss requiere una frecuencia de 60 MHz de energía (región de radiofrecuencias del espectro electromagnético) para que ocurran transiciones entre las dos orientaciones.* En un campo de 23 500 gauss se necesitan 100 MHz, y en uno de 47 000 gauss, 200 MHz (fig. 5.1). Es muy importante señalar que 60 MHz corresponden a una cantidad de energía muy pequeña (6×10^{-3} cal/mol). Esto indica que el número de moléculas en el estado fundamental es sólo ligeramente superior al de moléculas en el estado excitado.

Para obtener un espectro de RMN, la muestra se coloca en el campo de un electroimán y se aplica un campo de radiofrecuencia haciendo pasar una corriente a través de una bobina que rodea a la muestra (fig. 5.2). Se incrementa lentamente el campo magnético (H_0) y la excitación o paso rápido de los núcleos de una a otra orientación se detecta en forma de voltaje inducido, como resultado de la absorción de energía proporcionada por la radiofrecuencia. Un espectro de RMN (fig. 5.3) es la representación gráfica del voltaje inducido en función de la variación del campo magnético. El área de un «pico» depende del número total de núcleos que cambian de orientación.

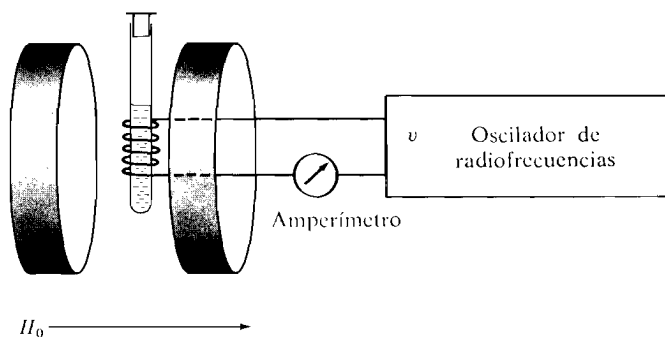


Figura 5.2
Elementos básicos de un espectrómetro de resonancia magnética nuclear.

Un núcleo puede liberar la energía absorbida por «relajación spin-spin», transmitiéndola a los núcleos que lo rodean, o por «relajación spin-red» convirtiéndola en energía térmica. Los núcleos que han pasado del estado de energía baja

* La unidad Hz («hertz») es igual a ciclos por segundo. Por lo tanto, MHz (megahertz) es 10^6 ciclos por segundo. (Hertzio, también está aprobado por la Academia de la Lengua.) (N. de los T.)

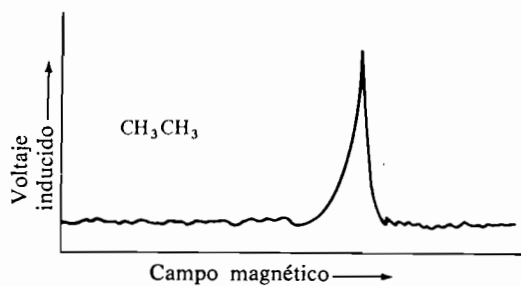


Figura 5.3
Espectro RMN del etano

al de energía alta por acción de la radiofrecuencia, caen espontáneamente al estado de baja energía y pueden volver a ser excitados.

5.3 Apantallamiento de los núcleos de hidrógeno

Si todos los núcleos de hidrógeno absorbieran energía en campos de idéntica fuerza y a una frecuencia dada, la espectroscopia RMN sería únicamente un método para análisis cuantitativo de protones. En realidad es mucho más. La fuerza del campo a la que absorbe un determinado protón depende de lo que le rodea, es decir, de la estructura molecular. De la observación del campo en el que absorbe un protón, se pueden deducir algunas características de la estructura molecular local.

Si el átomo de hidrógeno estudiado forma parte de una molécula que colocamos en un campo magnético, éste induce una circulación electrónica alrededor del protón en un plano perpendicular al de dicho campo; esta carga en circulación genera a su vez en la región del núcleo un campo magnético inducido que generalmente se opone al campo externo (fig. 5.4). Se dice que los electrones

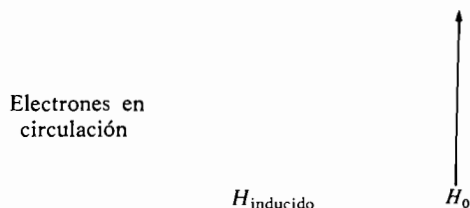


Figura 5.4

Apantallamiento (H_{inducido}) provocado por la circulación de electrones alrededor del núcleo en un plano perpendicular al campo externo (H_0).

que rodean al protón lo *apantallan* si el campo inducido se opone al externo como en la figura 5.4. En tales casos, los electrones protegen al protón de los efectos del campo externo. Se dice, en cambio, que los electrones *desapantallan* el núcleo, si el campo inducido se suma al campo externo. Los núcleos de hidrógeno en diferente medio ambiente estarán diferentemente apantallados o desapantallados. El resultado es que el protón estará sometido a un campo magnético neto o «efectivo» (ecuación 4).

$$H_{\text{neto}} = H_{\text{externo}} - H_{\text{inducido}} \quad (4)$$

Al realizar el barrido del campo magnético, no todos los protones cambiarán de orientación para una misma fuerza del campo, sino que dicha fuerza dependerá de cómo estén apantallados y por lo tanto de las entidades químicas que los rodeen.

De la figura 5.4 se desprende que la magnitud del apantallamiento depende de la densidad electrónica alrededor del núcleo de hidrógeno. Un ejemplo: los protones del yoduro de metilo (CH_3I) están más apantallados que los protones metílicos del metanol (CH_3OH) * porque la electronegatividad del oxígeno es mayor que la del yodo y por ello reduce más la densidad electrónica en las inmediaciones del grupo metilo. El espectro RMN de un compuesto permite, por lo tanto, conocer no sólo la proporción relativa de las diferentes clases de protones presentes, sino algún dato más sobre lo que rodea a cada protón.

5.4 El desplazamiento químico

Para que el fenómeno de apantallamiento, descrito en la sección anterior, sea de la máxima utilidad, debe asentarse sobre bases cuantitativas. Puesto que el apantallamiento depende del medio ambiente químico que rodea al protón, se puede decir que la fuerza del campo que se requiere para que diferentes protones absorban energía, está *químicamente desplazada* con relación a algún patrón. El patrón utilizado corrientemente es el tetrametilsilano [TMS, $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$]; se disuelve junto con la muestra en estudio y se utiliza como *referencia interna*. Todos los protones del TMS son químicamente equivalentes y tienen la misma frecuencia de absorción, y dado que el silicio es más electropositivo que los átomos encontrados en los compuestos orgánicos (C, N, O, P, S, halógenos), son muy pocos los núcleos de hidrógeno que absorben a frecuencias tan altas como la del TMS. El pico del TMS no interfiere, puesto que aparece en un extremo del espectro, y por eso el TMS es un buen compuesto de referencia.

* Al describir espectros RMN es costumbre designar los protones en observación imprimiéndolos en negritas.

El *desplazamiento químico* de un núcleo de hidrógeno dado es la diferencia entre la fuerza del campo a la que absorbe el protón y la fuerza del campo a la que absorben los protones del patrón TMS. Para describir los desplazamientos químicos se utiliza generalmente la escala *delta* (δ). Se divide el desplazamiento químico observado (en hertz, Hz) por la frecuencia del espectrómetro usado (en Hz) y se obtiene δ en partes por millón (ppm) [ecuación (5)].

$$\delta = \frac{\text{Desplazamiento observado (Hz)} \times 10^6}{\text{Frecuencia del espectrómetro (Hz)}} \quad (\text{ppm}) \quad (5)$$

Durante algún tiempo se ha utilizado con preferencia la escala *tau* (τ); las unidades τ se convierten en unidades δ mediante la ecuación: $\delta = 10 - \tau$.

EJERCICIO 5.1

Si en un espectrómetro de 60 MHz el desplazamiento químico de un protón con relación al TMS es de 200 Hz, ¿cuál es el desplazamiento químico expresado en δ ?

El desplazamiento químico de un protón determinado es siempre el mismo en las mismas condiciones (disolvente, temperatura, etc.), y no depende de la frecuencia del aparato utilizado en la medida. Al pico del TMS se le asigna un valor de δ de 0,000, y los picos de las muestras en estudio se dan en ppm con relación a él.

Se mencionó anteriormente que el pico de RMN de un grupo metilo no aparece siempre en la misma posición. La figura 5.5 ilustra un ejemplo concreto

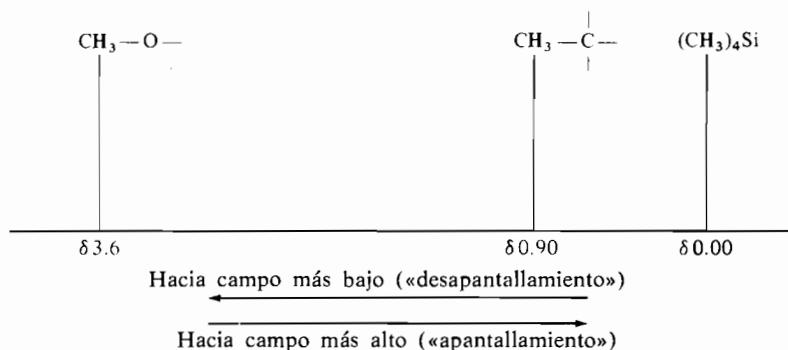


Figura 5.5

Desplazamientos químicos de los protones de grupos metilo unidos a varios heteroátomos. Obsérvese que los valores δ aumentan al disminuir la fuerza del campo.

de grupos metilo unidos a oxígeno, carbono y silicio. Aunque todos los núcleos de hidrógeno que tengan un desplazamiento químico más alto que δ 0,000 están menos apantallados que los protones del TMS, los términos *apantallado* y *desapantallado* se utilizan corrientemente para indicar que un núcleo absorbe a valores de δ más bajos o más altos, respectivamente, que otro núcleo. Por ejemplo, se dice que los protones metílicos de CH_3O — están más desapantallados que los de $\text{CH}_3\text{—C}$ — (ver fig. 5.5). La región de campos bajos de un espectro de RMN es, por definición, la de altos valores de δ , y la región de campos altos, la de valores de δ pequeños. La mayoría de los núcleos de hidrógeno absorben entre δ 0,5 y δ 12.

Si un grupo metilo está unido a un carbono su desplazamiento se halla entre δ 0,95 y δ 0,85; el valor exacto depende de otras características estructurales. Si el metilo está unido a un oxígeno, éste, más electronegativo, atrae los electrones que se alejan así de los protones y la absorción se desplaza a δ 3,8-3,5. La tabla 5.1 presenta algunos ejemplos de desplazamientos químicos de protones unidos a un átomo de carbono, pero situados en diferentes ambientes químicos.

Tabla 5.1 Ejemplos de desplazamiento químico de protones unidos a átomos de carbono ^a

| Tipo de protón | Desplazamiento químico (δ) |
|---|-------------------------------------|
| $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ | 0,000 |
| CH_4 | 0,22 |
| $\text{CH}_3\text{—}\overset{\text{C}}{\overset{ }{\text{—}}}$ | 0,95-0,85 |
| $\text{—CH}_2\text{—}$ | 1,35 1,20 |
| $\overset{ }{\text{—CH—}}$ | 1,6-1,4 |
| $\text{CH}_3\text{—}\overset{\text{C}}{\overset{ }{\text{—}}}\text{—X}^b$ | 1,9-1,2 |
| $\text{CH}_3\text{—X}^b$ | 5,0 2,8 |

^a En el Apéndice se encuentra una tabla más completa.

^b X = F, Cl, Br, I, OH, OR, OAr, N.

EJERCICIO 5.2

Predecir un valor δ para los protones de la estructura $\text{—O—CH}_2\text{—O—}$, y razonar la respuesta.

Los desplazamientos químicos de los protones hidroxílicos de los alcoholes se hallan generalmente en la región δ 5,0-0,5. La posición depende por completo de la concentración a causa de los puentes de hidrógeno, y los valores de δ más bajos se obtienen en disoluciones diluidas. Los protones unidos a átomos de nitrógeno y azufre también pueden formar enlaces de hidrógeno, y sus desplazamientos dependerán de la concentración pero en menor grado que los protones hidroxílicos. La tabla 5.2 presenta algunos ejemplos de desplazamientos químicos de protones unidos a átomos diferentes del carbono.

El espectro RMN del 2,2-dimetilpropanol (fig. 5.6) ilustra el efecto de la estructura sobre la frecuencia de absorción. Los protones metílicos ($-\text{CH}_3$) se encuentran a δ 0,92. Los metilénicos ($-\text{CH}_2-$), adyacentes a un átomo de oxígeno electronegativo, están más desapantallados y absorben a δ 3,20. La frecuencia de absorción del protón hidroxílico ($-\text{O}-\text{H}$) depende de la concentración y se halla en este caso a δ 4,20.

Tabla 5.2 Ejemplos de desplazamientos químicos de protones unidos a oxígeno, nitrógeno y azufre

| Protón | Desplazamiento químico (δ) | Concentración |
|--|-------------------------------------|---|
| Alcoholes alifáticos $-\text{O}-\text{H}$ | 0,5 5,0-0,5 | (monómero; «dilución» infinita*) hidrógeno enlazado, dependiente de la concentración |
| Aminas alifáticas $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{H} \end{array}$ | 1,6-0,6 0,5-0,3 | (dilución infinita) (dilución infinita) |
| Tioles alifáticos $-\text{S}-\text{H}$ | 1,7-1,3 | (dilución infinita) |

* Por *dilución infinita* se entiende una disolución, generalmente en un disolvente inerte, cuya concentración se aproxima a cero. Los espectros aquí discutidos no se pueden obtener con sólidos, sino con líquidos, gases, o disoluciones.

Cuando los picos son tan escarpados como estos, es difícil medir gráficamente con precisión el área que delimitan. Los espectrómetros de RMN llevan normalmente unido al sistema de registro gráfico un dispositivo, llamado *integrador*, que mide el área bajo la curva (la integral de la función) y suministra esta información en forma de escalones que pueden verse en el espectro. La altura total de cada escalón es proporcional al área del pico registrado durante ese salto. Las alturas de los saltos en la figura 5.6, están en la relación 1 : 2 : 9 (de izquierda a derecha) y corresponden al número *relativo* de protones de un

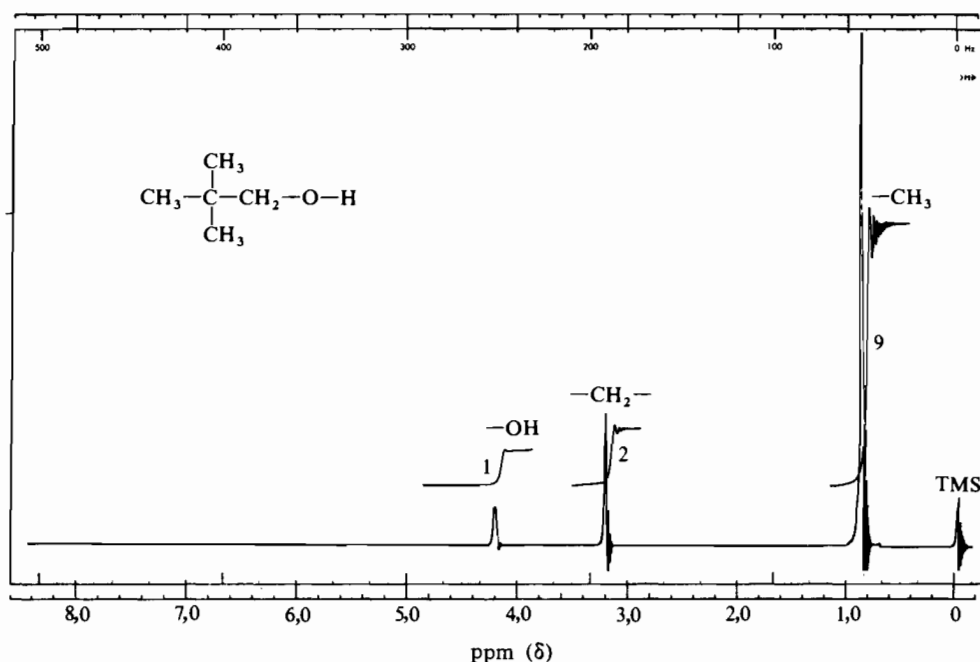


Figura 5.6
Espectro RMN del 2,2 dimetilpropanol.

salto al siguiente. Estas áreas nos indican la relación de los números de protones que contribuyen a cada pico.

El espectro RMN del *t*-butil metil éter (fig. 5.7), un isómero del 2,2-dimetilpropanol, muestra sólo dos tipos de protones equivalentes, que dan por integración una relación 1 : 3. Los protones del grupo metilo unido al oxígeno son responsables del pico a δ 3,12 y los del grupo *t*-butilo del pico a δ 1,12. Las figuras 5.6 y 5.7 indican hasta qué punto los espectros RMN son característicos de las estructuras de los compuestos tanto en lo concerniente al desplazamiento químico como en las áreas relativas de los picos. Obsérvese que si tuviésemos una muestra de 2,2-dimetilpropanol en un frasco y una de *t*-butil metil éter en otro frasco, podríamos fácilmente distinguirla determinando sus espectros RMN.

5.5 Acoplamiento spin-spin

Cuando los protones tienden a alinearse con respecto a un campo magnético externo, puede ocurrir entre ellos una interacción llamada *acoplamiento spin-spin*.

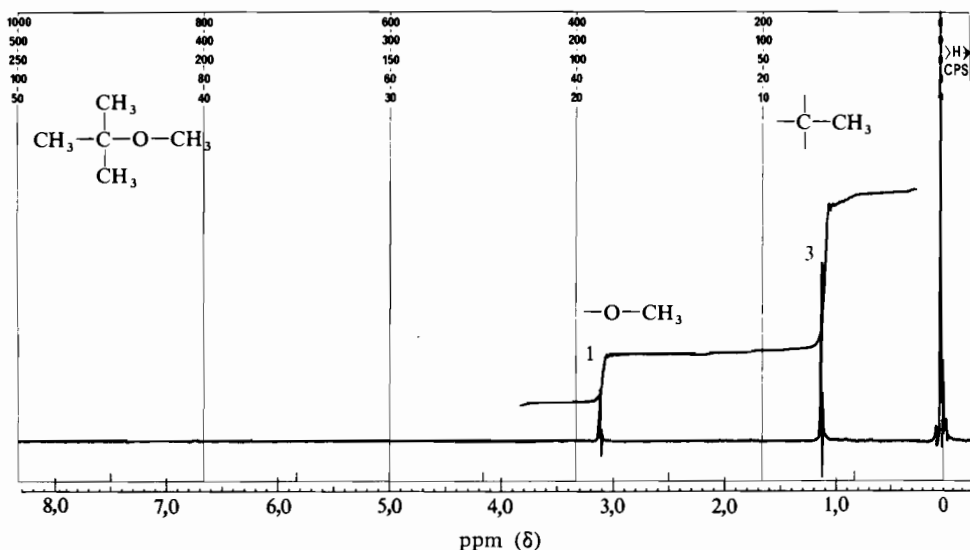


Figura 5.7
Espectro RMN del *t*-butil metil éter.

El efecto del spin de un núcleo (H_a) se transfiere al núcleo adyacente y químicamente diferente (H_b) por intermedio, generalmente, de los electrones de enlace. Esto hace que el núcleo adyacente (H_b) esté sometido a un campo magnético neto o efectivo diferente del que debería soportar en ausencia de H_a . La influencia de H_a sobre la fuerza del campo magnético neto que actúa sobre H_b depende de la orientación del spin de H_a con relación al campo magnético externo. La primera consecuencia del acoplamiento spin-spin es una complicación del espectro que hace más difícil su interpretación. Sin embargo estos acoplamientos proporcionan mucha información válida sobre el número y tipo de los protones unidos a los átomos de carbono *adyacentes* al que lleva el protón sometido a observación.

Supongamos un protón aislado H_b que produce resonancia cuando se le somete a un campo magnético determinado y origina un pico aislado a un cierto valor de δ (fig. 5.8a). Consideremos qué le sucede a H_b cuando aparece en su vecindad otro protón (H_a) (fig. 5.8b). H_b sufrirá, además del campo aplicado, el producido por H_a . El núcleo H_a puede tener dos orientaciones con respecto al campo aplicado: paralela (\uparrow) o antiparalela (\downarrow). H_a genera un pequeño campo que hará aumentar o disminuir (según la orientación) el campo total soportado por H_b . Por lo tanto para mantener la resonancia será necesario reducir o aumentar el campo aplicado de forma que se compense el campo creado por H_a . La señal de H_b en presencia de H_a aparecerá como un doblete. Los componentes

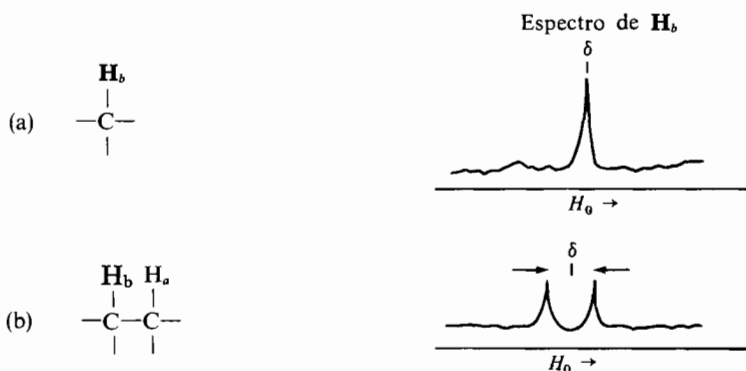


Figura 5.8
Acoplamiento spin-spin de H_b : (a) sin protones vecinos, y (b) con un protón H_a vecino.

del doblete tendrán igual intensidad puesto que las diferencias de energía entre los estados paralelo y antiparalelo es muy pequeña y existe aproximadamente el mismo número de moléculas en cada estado (ver 5.2).

Como estas ideas pueden parecer algo complicadas, vamos a reexponerlas de otra forma. El protón H_b aislado origina un sólo pico de área 1,00 para una cierta fuerza, δ , del campo aplicado (fig. 5.8a). Supongamos que en su proximidad se encuentra H_a . Este protón tendrá dos orientaciones igualmente probables, por lo que en la mitad de las moléculas el campo creado por H_a se adicionará a H_0 (flecha pequeña de la izquierda de la figura 5.8b). Para que en H_b siga existiendo el mismo campo neto, el campo aplicado habrá de ser menor, por lo que aparecerá un pico a campo más bajo que δ , y su área será 1/2 de la del pico original. En la mitad restante de las moléculas el momento magnético de H_a se opondrá a H_0 (flecha pequeña de la derecha) y en este caso habrá que aumentar H_0 para compensar el efecto de H_a . La señal primitiva del protón H_b , aislado, se desdobra así en un doblete simétrico por efecto de proximidad de H_a . El área de cada pico del doblete es 0,5 y los picos aparecen en direcciones opuestas pero equidistantes de δ .

La magnitud del desdoblamiento entre los componentes del doblete que origina H_b es independiente de la fuerza del campo aplicado. Esto contrasta con el desplazamiento químico en Hz, que ha de ser convertido en unidades δ (ecuación 5) para que sea independiente del campo. La separación entre los componentes del doblete depende sólo de la distancia a que se encuentre H_a , y se denomina *constante de acoplamiento*, J , expresándose en hertz (Hz). El acoplamiento es esencialmente nulo si H_b y H_a están separados por más de tres enlaces, aunque existen algunas excepciones. En todos los espectros discutidos en

este capítulo la magnitud de J es aproximadamente de 5 Hz. El significado de los diferentes valores de J será considerado en los siguientes capítulos.

Consideremos ahora un caso más complicado como es el de estudiar el protón H_b contiguo o dos protones (H_a), químicamente equivalentes pero diferentes

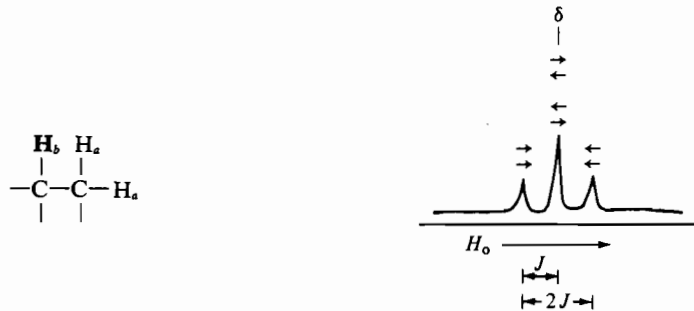


Figura 5.9
Acoplamiento spin-spin de H_b con 2 H_a .

de H_b . Los dos protones adyacentes H_a pueden adoptar, y transmitir a H_b , cuatro ordenaciones de spin: (1) los dos spines paralelos a H_0 ($\uparrow\uparrow$); (2) un spin paralelo y otro antiparalelo ($\uparrow\downarrow$); (3) uno antiparalelo y el otro paralelo ($\downarrow\uparrow$); (4) ambos antiparalelos ($\downarrow\downarrow$) (ver fig. 5.9).

Los dos núcleos H_a pueden sumarse al campo aplicado (dos flechas hacia la izquierda), y en consecuencia habrá que reducir H_0 . Pero también los dos núcleos H_a pueden oponerse al campo aplicado (dos flechas hacia la derecha) y entonces habrá que aumentar H_0 . Finalmente un núcleo puede reforzar H_0 y el otro oponerse, y existen dos ordenaciones de spin posibles para que esto ocurra [las descritas antes como (2) y (3)]. En este caso el efecto neto de los dos H_a

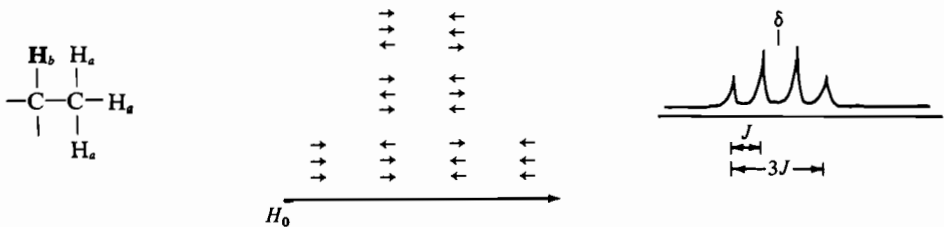


Figura 5.10
Acoplamiento spin-spin de H_b con 3 H_a .

sobre H_b es nulo, y H_0 será el mismo que en ausencia de H_a . De todo esto se deduce que el protón H_b aparecerá como un triplete con un pico central dos veces mayor (ya que las correspondientes ordenaciones nucleares tienen una probabilidad doble) que los picos laterales. Sus áreas estarán en la relación 1 : 2 : 1. La constante de acoplamiento J , corresponde al cambio de orientación de un núcleo y viene dada por la distancia entre dos picos adyacentes.

Siguiendo aumentando la complicación imaginemos un protón H_b que tiene adyacentes tres protones equivalentes H_a . ¿De qué tipo será el desdoblamiento de H_b ? Existen ocho posibles ordenaciones diferentes de los spins de los protones H_a , $\uparrow\uparrow\uparrow$, $\uparrow\uparrow\downarrow$, $\uparrow\downarrow\uparrow$, $\downarrow\uparrow\uparrow$, $\uparrow\downarrow\downarrow$, $\downarrow\uparrow\downarrow$, $\downarrow\downarrow\uparrow$, $\downarrow\downarrow\downarrow$, responsables de los cuatro picos observados, cuyas áreas están en la relación 1 : 3 : 3 : 1 (fig. 5.10).

EJERCICIO 5.3

Si H_b está acoplado con cuatro protones equivalentes H_a , ¿qué apariencia tendrá el espectro de H_b ? ¿De cuántos picos constará el multiplete y en qué relación estarán sus áreas relativas?

De los casos discutidos podemos deducir la siguiente regla general: *si un protón (H_b) tiene n protones equivalentes (H_a) sobre los carbonos adyacentes, su absorción estará desdoblada en $(n + 1)$ picos.* El valor de $(n + 1)$ recibe el nombre de *multiplicidad*. Este método para determinar la multiplicidad sólo puede aplicarse con seguridad si la diferencia entre los desplazamientos químicos de los protones es mucho más grande que la constante de acoplamiento. Cuando esta diferencia disminuye y alcanza valores próximos al de la constante de acoplamiento, el espectro es bastante más complejo.

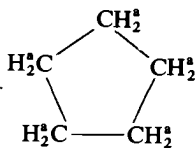
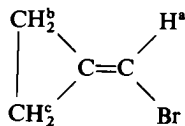
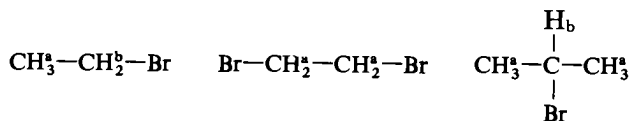
Hasta ahora hemos utilizado la expresión *protones equivalentes* sin haberla definido. Se dice que dos protones son equivalentes si están situados en idénticos ambientes *desde el punto de vista de un espectrómetro de RMN*. Todos los protones del metano son ciertamente equivalentes puesto que poseen igual ambiente intramolecular. El ambiente intermolecular también debe promediarse puesto que las moléculas se mueven libremente. Para decidir si los protones son equivalentes, sólo necesitamos determinar si ocupan promediadamente las mismas posiciones, habida cuenta de las rotaciones externas e internas de la molécula.

El promedio del ambiente intermolecular debido a los movimientos es muy importante, aunque en las condiciones consideradas hasta el momento no ocasiona problema alguno. Sin embargo, en un cristal no suelen ser posibles los saltos de las moléculas y en las soluciones muy viscosas son lentos. En estos casos hay muchas clases de interacciones intermoleculares. Esto origina, en principio, espectros muy complicados; en la práctica se obtienen espectros de bandas muy

anchas que no pueden resolverse. Tales espectros no suelen ser de utilidad para lo que estamos considerando, de aquí que nuestras medidas han de quedar restringidas a soluciones relativamente no viscosas, líquidas o gaseosas. Las rotaciones *internas* de las moléculas de los tipos que hemos discutido son tan rápidas que, por ejemplo, hacen que los tres hidrógenos del grupo metilo siempre tengan los mismos alrededores. Como veremos más adelante, en moléculas más complejas, dos protones pueden ser equivalentes a una temperatura y llegar a ser no equivalentes a otra temperatura más baja cuando se encuentran forzados a un ambiente dado.

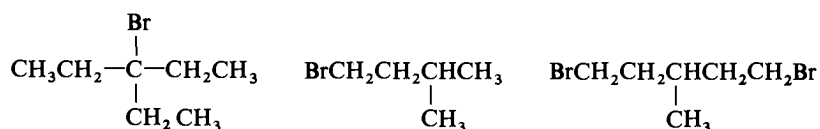
Los protones del etano son equivalentes entre sí (pero diferentes de los del metano). En el propano hay dos grupos de protones no equivalentes: los dos protones secundarios son equivalentes entre sí y diferentes de los seis protones metílicos, que a su vez son equivalentes entre sí. Examinando un modelo se puede ver que dos de los protones de un metilo tienen un entorno diferente del que tiene el tercer protón puesto que dos están sesgados con respecto al otro metilo y el tercero es *trans*. Esto es cierto en un instante determinado, pero el espectrómetro RMN trabaja a una cierta frecuencia y necesita un tiempo finito para realizar la medida. Por otra parte, los protones metílicos pierden su individualidad y se hacen equivalentes al girar el grupo metilo, y dado que la frecuencia de rotación es más rápida que la frecuencia de medida del aparato, el espectrómetro RMN no ve diferencias en los protones del metilo. Por esta razón los seis protones de los grupos metilo del propano son equivalentes. Los protones equivalentes originan picos con el mismo valor de δ y no se acoplan entre ellos. El etano, con seis protones equivalentes, sólo produce un pico sin desdoblarse.

Es importante poder decidir cuándo los protones son equivalentes puesto que han de presentar el mismo desplazamiento químico y no estarán acoplados entre sí. En los siguientes ejemplos los protones se han clasificado en varios grupos mediante las letras *a*, *b*, ... etc. Los que llevan la misma letra son equivalentes.



EJERCICIO 5.4

Marcar los protones equivalentes de los siguientes compuestos mediante las letras a, b, c, ...



Después de esta introducción un poco abstracta sobre los principios del acoplamiento spin-spin consideremos el espectro RMN de un compuesto real, el alcohol etílico (fig. 5.11). Comenzando a examinar el espectro por la derecha, vemos el pico de referencia del TMS a δ 0,00. El triplete a δ 1,20 es el de los protones metílicos y su área relativa es 3. El singlete a δ 4,80 es el protón hidroxílico (área = 1) y finalmente el cuadruplete a δ 3,63 es el de los protones metilénicos (área = 2). Volviendo al grupo metilo (δ 1,20) vemos que sus tres protones son equivalentes y no se acoplan entre sí. Los dos protones del grupo metileno están próximos por lo que la multiplicidad del metilo será $2 + 1 = 3$, y el metilo aparece como un triplete. Vemos después que los protones metilénicos tampoco están acoplados entre ellos pero sí con los tres protones metílicos. La multiplicidad del metileno será por lo tanto $3 + 1 = 4$, un cuadruplete. Obsérvese que el acoplamiento es algo recíproco: si H_a se acopla con H_b , H_b se acopla con H_a . Las constantes de acoplamiento J_{ab} y J_{ba} deben ser iguales. La distancia entre los componentes del triplete es igual a la distancia entre los componentes del cuadruplete, en este caso 7,5 Hz.

Podría esperarse que el $-\text{OH}$ se acoplara con el $-\text{CH}_2-$ y viceversa. Generalmente este acoplamiento no se ve porque el protón hidroxílico está en *intercambio* rápido, es decir pasando rápidamente de una molécula a otra. Como no permanece en el mismo ambiente el tiempo suficiente para que se pueda detectar su acoplamiento con los protones metilénicos, sólo se aprecia un singlete. Los protones metilénicos se acoplan únicamente con el $-\text{CH}_3$ y aparecen en forma de cuadruplete.

Señalaremos finalmente que en los espectros reales los multipletes son menos simétricos que en las figuras 5.8-5.10. Los multipletes simétricos son un caso límite cuando la diferencia de desplazamiento químico es muy grande comparada con J . Si las diferencias de desplazamiento químico entre los protones son de tipo medio se observa una asimetría en los multipletes como en la figura 5.11. Obsérvese que los picos de la derecha del cuadruplete son más altos que los de la izquierda. De igual forma el pico de la izquierda del triplete es más alto que el de la derecha. Es difícil, en espectros más complicados, decidir qué protones sufren acoplamiento mutuo, y en tales casos conviene recordar que si dos grupos de pi-

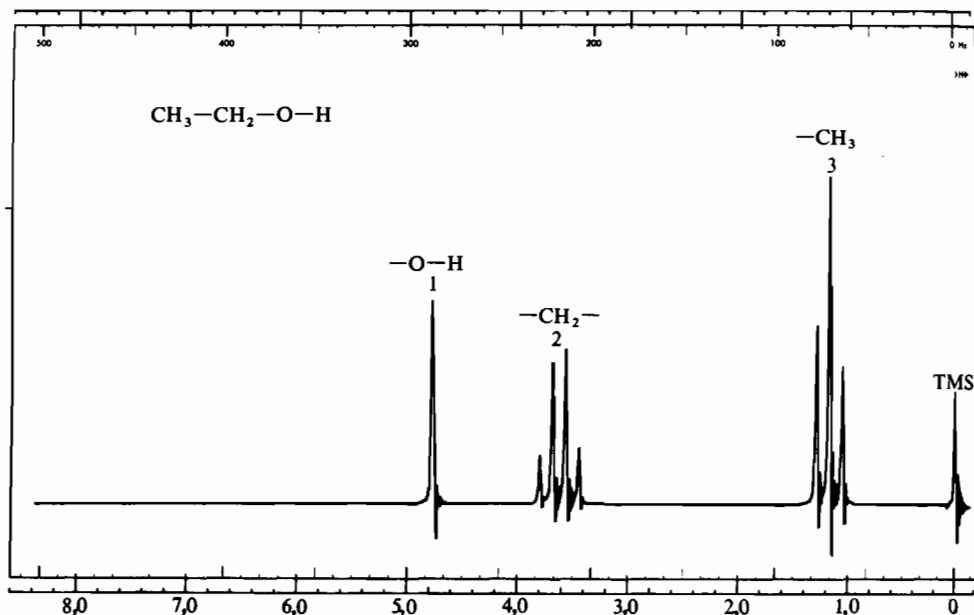


Figura 5.11
Espectro RMN del etanol.

cos corresponden a protones acoplados entre sí, las constantes J deben ser las mismas, y que la asimetría de los multipletes se traduce en un crecimiento de los picos más próximos de cada multiplete como en la figura 5.11.

Los espectros RMN son muy útiles en la identificación de compuestos desconocidos. Los de las figuras 5.6 y 5.7 sirven para identificar fácilmente dos isómeros de $C_5H_{12}O$. El espectro RMN del dimetil éter tiene un singlete a δ 3,47 propio de los seis protones equivalentes. Compárese éste espectro con el del etanol (figura 5.11) que es un isómero.

Los espectros RMN constituyen generalmente el camino más rápido para diferenciar moléculas sencillas entre sí. Para comprobar esta aseerción consideremos la fórmula C_3H_7Cl , a la que corresponden dos isómeros: Los espectros RMN permiten asignar una fórmula desarrollada a cada uno. Como se ve en las figuras 5.12 y 5.13 son completamente diferentes, y es muy fácil decidir cuál corresponde a cada isómero.

El multiplete cerca de δ 4,0 en la figura 5.13 es de intensidad baja y difícil de ver con claridad. Esta parte del espectro ha sido registrada de nuevo aumentando el tamaño de los picos tal como puede verse.

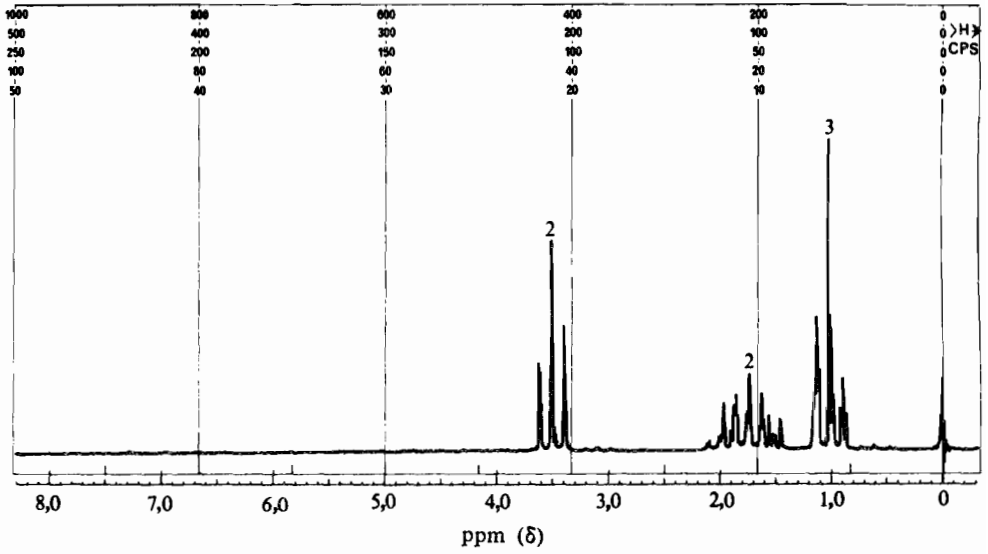


Figura 5.12
Espectro RMN de un cloropropano.

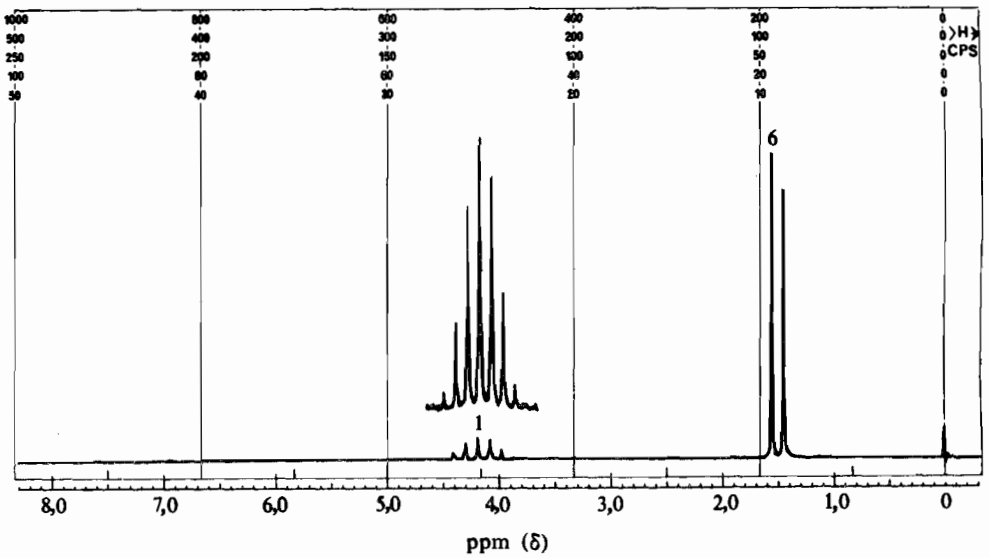
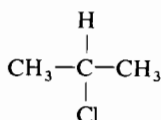


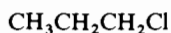
Figura 5.13
Espectro RMN del otro cloropropano.

Comencemos por predecir qué aspecto tendrá el espectro RMN del 2-cloropropano. Su fórmula estructural



nos indica que los seis hidrógenos de los grupos metilo son equivalentes y diferentes del hidrógeno en C-2. Su espectro tendrá dos grupos de picos: los protones metílicos (área 6) a aproximadamente δ 1,5 (según la tabla 5.1) y el protón C-2 hacia δ 4,0 (área 1). Como los protones metílicos sólo tienen un protón adyacente su multiplicidad será $1 + 1 = 2$. El protón C-2 tiene seis protones adyacentes y originará $6 + 1 = 7$ picos. Comparando las figuras 5.12 y 5.13 comprobamos que la que cumple perfectamente estas predicciones es la 5.13.

Intentemos predecir ahora el espectro del 1-cloropropano



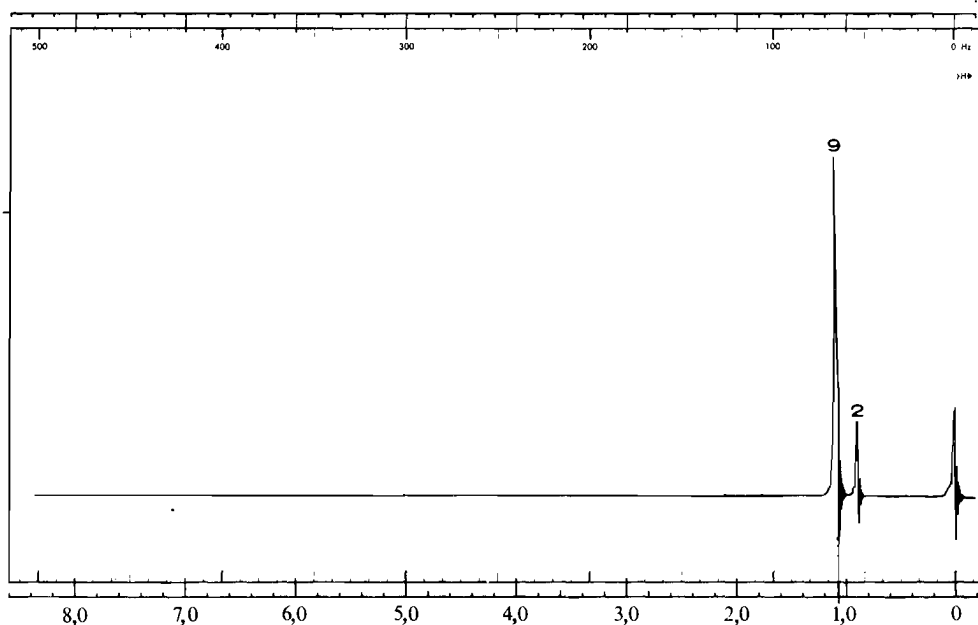
Existen tres clases diferentes de protones. Los protones del C-1 darán un pico hacia δ 3,5 (tabla 5.1) con un área 2 y una multiplicidad de $2 + 1 = 3$; mientras que los protones del C-2 deben originar absorción aproximadamente a δ 1,5 con un área 2 y una multiplicidad de $(3 + 2) + 1 = 6$, suponiendo que el acoplamiento de los protones de C-1 con los de C-2 es análogo al de los protones de C-3 con los de C-2. Esta suposición, que no es rigurosamente exacta, nos da sin embargo una buena aproximación. Finalmente, los protones metílicos deben aparecer hacia δ 0,9 con un área 3 y una multiplicidad de $2 + 1 = 3$. Comparando otra vez las figuras 5.12 y 5.13 comprobamos que la 5.12 cumple todos los requisitos enunciados. De esta forma hemos podido asignar sin lugar a dudas una estructura a cada isómero con la sola ayuda de los espectros RMN.

Resumiendo: los espectros RMN nos proporcionan tres clases de información. El *desplazamiento químico* nos indica algunas características del ambiente en el que se encuentra el protón, el *área* del pico permite conocer el número de protones implicados, y la *multiplicidad* permite calcular el número de protones vecinos. Esta información es suficiente, en la mayor parte de las moléculas sencillas, para deducir la estructura total. En las moléculas complicadas, los multipletes se solapan a veces impidiendo una resolución total del problema, pero casi siempre se pueden deducir características estructurales parciales.

Este capítulo es una introducción a la RMN. En los siguientes se expondrán muchas más aplicaciones de la RMN a problemas químicos.

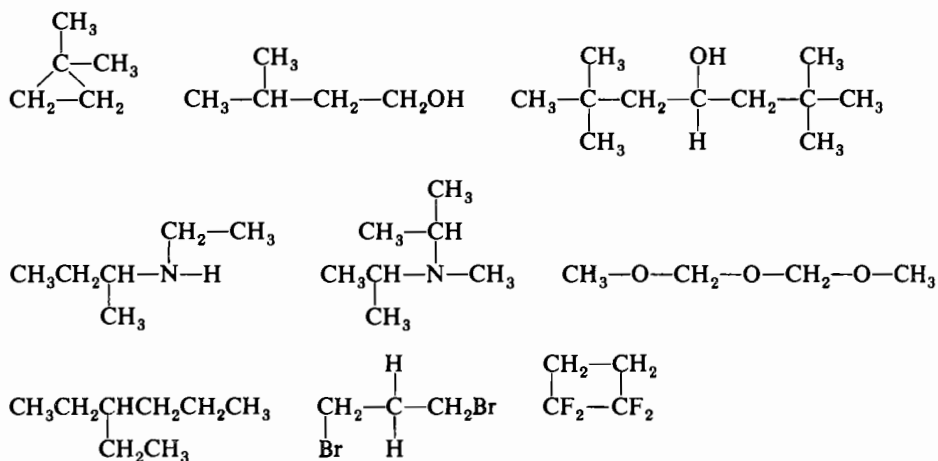
PROBLEMAS

1. El núcleo de hidrógeno es un protón. Cuando en el campo de un electroimán se colocan muestras de compuestos orgánicos y se aplica un campo de radiofrecuencias, no todos los protones absorben energía en campos de la misma fuerza para una frecuencia dada. ¿Por qué?
2. ¿Por qué se utiliza un patrón de referencia interna al obtener un espectro de RMN? ¿Por qué el tetrametilsilano es un patrón adecuado?
3. Si se utiliza el metano como referencia interna, es decir, si CH_4 : δ 0,00, ¿cuál es el desplazamiento químico del TMS? ¿Cuáles serían los desplazamientos químicos de los picos de la figura 5.6?
4. ¿Por qué los protones hidroxílicos absorben en una zona muy amplia de valores de δ ? ¿Por qué aumenta su desplazamiento químico (expresado en δ) al aumentar la concentración?
5. Deducir a cuál de los siguientes compuestos pertenece el espectro que se incluye (pág. 90): *t*-butanol, bromuro de *t*-butilo, *t*-butilamina. ¿Cómo serían los espectros de los otros dos compuestos? Asígnense los picos a cada tipo de protón.

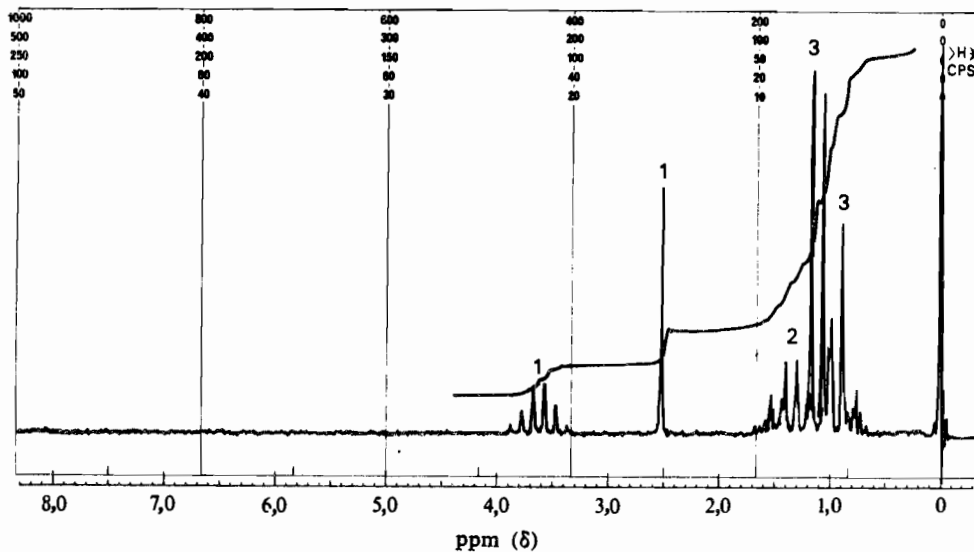


Espectro RMN del compuesto desconocido del problema 5.

6. Clasifique en grupos equivalentes *a*, *b*, *c*..., los protones de los compuestos siguientes:

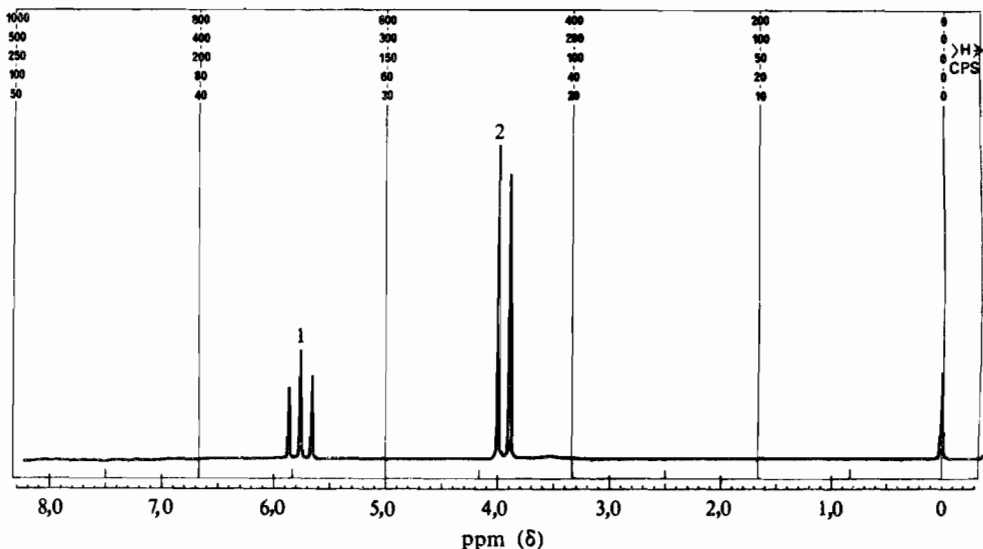


7. En la preparación del 1-butanol se obtiene una pequeña cantidad de un subproducto isómero. Los dos tienen la misma solubilidad en agua, pero el subproducto tiene un punto de ebullición más bajo que el 1-butanol. ¿Qué estructura se puede asignar a este subproducto a partir de su espectro RMN? Identifíquense todos los picos del espectro.



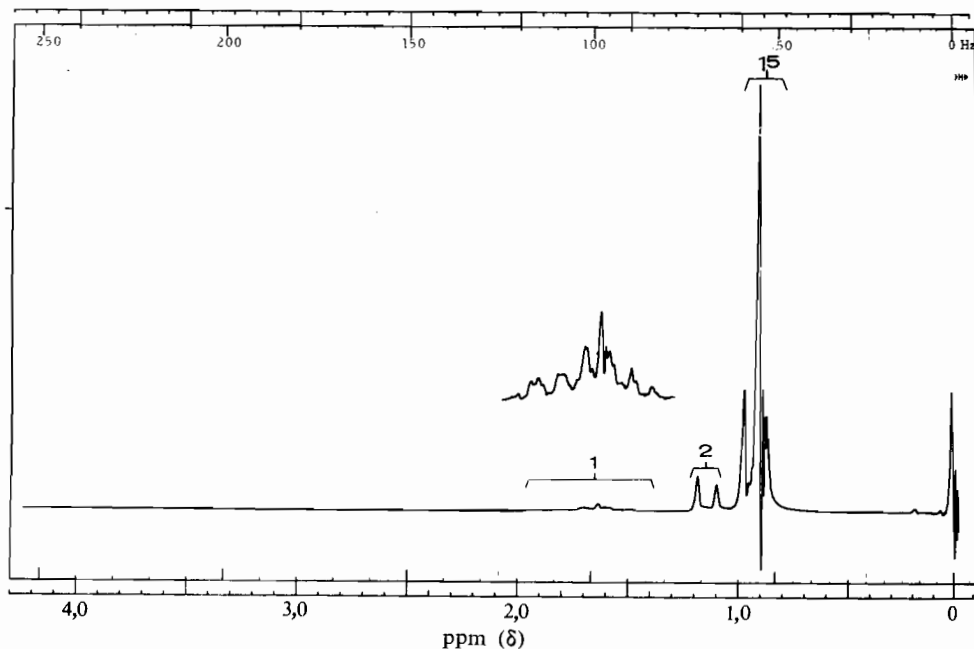
Espectro RMN del subproducto del problema 7.

8. Tenemos, aquí, un espectro (pág. 137) que corresponde a un compuesto de fórmula $C_2H_3Cl_3$. Interpretarlo completamente y deducir la estructura del compuesto.

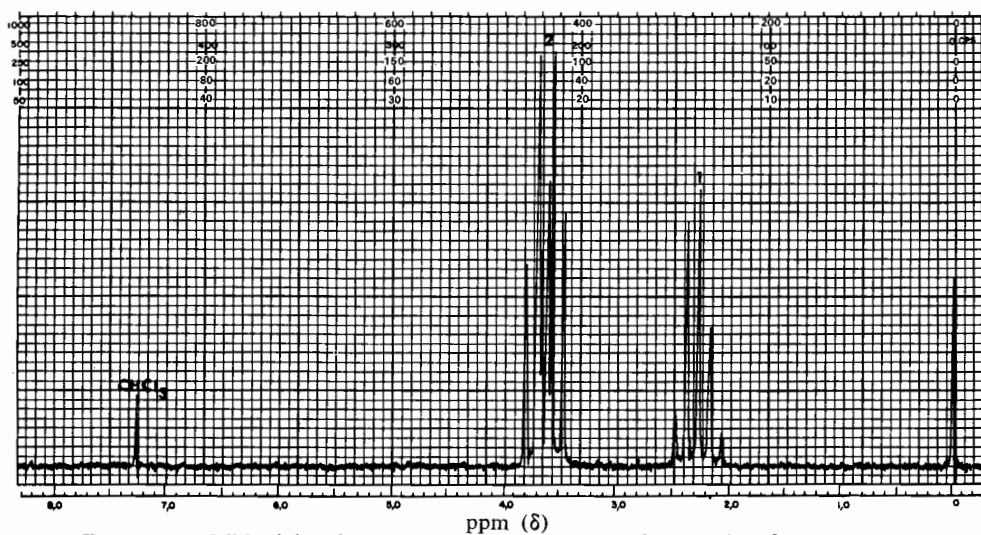


Espectro RMN del compuesto del **problema 8**.

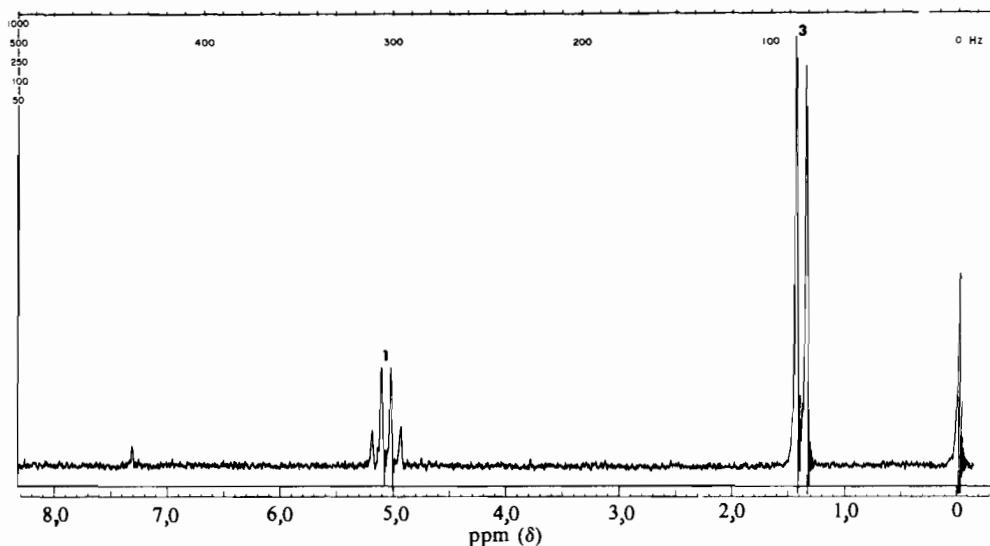
9. ¿Cuántas ordenaciones de spin transmiten cinco protones equivalentes adyacentes? Mostrar los niveles de energía y los estados de spin de los cinco protones H_a , en un campo externo, y el aspecto de un protón H_b acoplado con ellos.
10. Indicar la multiplicidad de cada protón en:
 - (a) Bromuro de *iso*-butilo
 - (b) Bromuro de *sec*-butilo
 - (c) Bromuro de *t*-butilo
 Predecir los espectros RMN de (a), (b) y (c).
11. Un compuesto desconocido da un análisis elemental de 62,1 % de C y 10,35 % de H. Su espectro RMN consiste en un quintuplete centrado a δ 2,72 y un triplete centrado a δ 4,73. Sugerir una estructura para dicho compuesto.
12. Las gasolinas obtenidas del petróleo se clasifican por su comportamiento en la detonación, tomando como patrones el *n*-heptano (índice de octano 0) y el *iso*-octano (2,2,4-dimetilpentano, índice de octano 100). El espectro RMN reproducido (prob. 12) corresponde a uno de estos patrones. ¿A cuál? Apoyar la elección con una discusión completa del espectro.

Espectro RMN del compuesto desconocido del **problema 12**

13. Discútanse los desplazamientos químicos y los acoplamientos spin-spin del espectro correspondiente al 1-bromo-3-cloropropano.

Espectro RMN del 1-bromo-3-cloropropano en deuterocloroformo. **Problema 13.**

14. Un compuesto, recetado a veces como hipnótico, tiene por fórmula $C_6H_{12}O_3$, y contiene un sistema cíclico de 1,3,5-trioxano. Interpretar su espectro y deducir la estructura del compuesto.



Espectro RMN del compuesto desconocido del **problema 14**

15. ¿Cuántos compuestos diferentes poseen la fórmula $C_4H_{10}O$? Formularlos. Uno de ellos (isómero A) muestra un espectro RMN que tiene sólo dos picos cuya descripción es: singlete, área = 9, $\delta = 1$; singlete, área = 1, $\delta = 4$. ¿A qué estructura de las formuladas corresponde este espectro RMN?
- Otro de esos compuestos tiene un espectro RMN con dos grupos de picos: un cuadruplete (área = 2, $\delta = 3$) y un triplete (área = 3, $\delta = 1$). ¿Qué estructura (B) corresponde a este espectro?
- Otro isómero más (C), muestra: un doblete, área = 2, $\delta = 4$; un singlete, área = 1, $\delta = 2$; un multiplete, área = 1, $\delta = 1,8$; un doblete, área = 6, $\delta = 1$. ¿Cuál es la estructura de C?

CAPÍTULO 6

Estereoquímica

6.1 Actividad óptica

El físico francés Biot * descubrió en los primeros años del siglo XIX que cierto número de compuestos orgánicos naturales hacían girar el plano de polarización de un rayo incidente de luz polarizada. Teniendo en cuenta que esta «rotación óptica» ocurre incluso cuando los compuestos están en fase líquida, debe tratarse de un fenómeno molecular. Algunos cristales, tales como el cuarzo, hacen girar también la luz polarizada, pero en este caso se trata de una rotación debida a una propiedad del cristal y no de la molécula, puesto que la rotación desaparece cuando el cristal se funde o se disuelve. Tales casos no tienen interés para nosotros.

En la última parte del siglo XIX se observó que en muchos casos existen pares de compuestos que tienen idénticas propiedades físicas, tales como punto de fusión o solubilidad, y que parecen tener idénticas estructuras, pero poseen efectos iguales y opuestos sobre la luz polarizada. Tales compuestos se llaman *isómeros ópticos*. Antes de discutir la geometría del átomo de carbono tetraédrico, que explica la existencia de isómeros ópticos, describiremos el polarímetro, instrumento clave en el estudio de la actividad óptica y discutiremos los principios en que se basa.

Un rayo de luz lleva asociada una vibración electromagnética; esta vibración tiene lugar en un plano perpendicular a la línea de propagación del rayo. Un rayo de luz ordinario consiste en un haz de rayos y cada rayo va asociado a una vibración electromagnética

Las vibraciones son siempre perpendiculares a la línea de transmisión sin otra clase de restricciones. Las vibraciones del conjunto del rayo tienen lugar

* Juan Bautista Biot, 1774-1862. Nacido en París. Físico, Colegio de Francia.

simultáneamente en todas las direcciones perpendiculares, de tal modo que si miramos el rayo por el extremo veremos las vibraciones en varias direcciones como se indica en la figura 6.1. Esas vibraciones tienen las propiedades de los

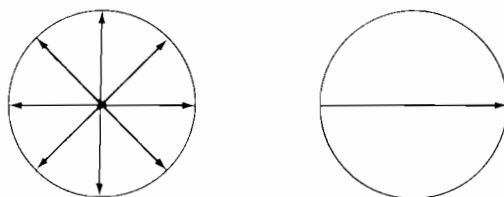


Figura 6.1

A la izquierda, vectores eléctricos de un rayo de luz ordinaria; a la derecha, de luz polarizada.

vectores, de modo que cualquier vibración en particular puede considerarse formada solamente a partir de dos componentes en direcciones mutuamente perpendiculares. Todas las vibraciones del rayo pueden considerarse, por consiguiente, como la suma de dos grupos separados de vibraciones que son mutuamente perpendiculares.

La luz polarizada (o más propiamente, la luz polarizada en un plano) es aquella en la que se ha sustraído uno de los dos componentes vectoriales. La vibración electromagnética resultante de la luz queda entonces completamente sobre un plano. Existen varias formas de polarizar un rayo de luz en un plano, una de ellas consiste en el empleo de un *prisma de Nicol*. Este tipo de prisma divide la luz ordinaria incidente en dos rayos polarizados en planos perpendiculares. Uno de los rayos se desvía fuera del prisma, de este modo la luz que emerge del mismo está polarizada en el plano.

En un polarímetro, como el esquematizado en la figura 6.2, la luz ordinaria (generalmente la luz monocromática del sodio) entra a través de un prisma polarizante (polarizador) y se convierte en luz polarizada en el plano, que atraviesa entonces el tubo con la muestra e incide sobre otro prisma de Nicol llamado *analyzer*. Si el tubo no contiene muestra alguna, la luz permanece polarizada en el mismo plano en que lo estaba al emerger del prisma de Nicol polarizador, que está sólidamente unido al montaje del instrumento. El prisma analyzer puede girar y, cuando está orientado adecuadamente, es atravesado por toda la luz incidente. Si el analyzer se hace girar 90° desde este punto, como sólo dejará pasar la luz polarizada en ángulo recto a la que le viene del polarizador, no transmitirá luz alguna y el campo se verá oscuro. En una rotación comprendida entre 0° y 90° transmitirá una parte de la luz, aquel componente del vector que vibra en el plano adecuado. Cuando gira el analyzer, el ángulo de rotación puede leerse en un dispositivo circular graduado.

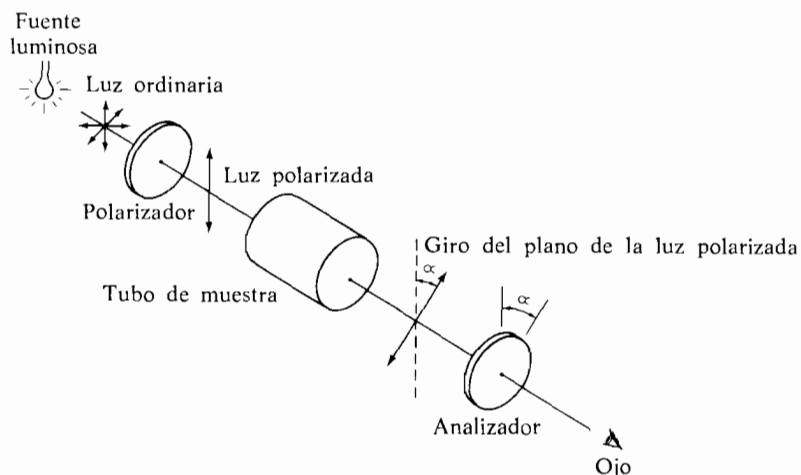


Figura 6.2
Representación esquemática de un polarímetro.

Cuando el tubo de muestra está vacío, se transmite un máximo de luz a través del analizador con ángulo de giro de 0° . Cuando en el tubo se colocan varias sustancias corrientes como agua o una disolución de sal, el máximo de luz se sigue transmitiendo cuando el ángulo de rotación del analizador es de 0° , pero para otras sustancias esto ya no es cierto. Por ejemplo, para una disolución de azúcar, el analizador debe girarse más allá de 0° para obtener el máximo de luz transmitida. La magnitud que debe girarse depende del tamaño de la muestra y de su concentración, de la longitud del tubo de muestras, la temperatura, la longitud de onda de la luz, y del disolvente.

Para comparar cuidadosamente las medidas de polarización de una muestra con las de otra, deben especificarse todas las variables al expresar la medida. Para sistematizar los resultados, se define la magnitud llamada *rotación específica* $[\alpha]$, como la rotación en grados producida por una solución que contiene 1 g de sustancia en 1 mililitro, examinada en un tubo de polarímetro que tiene una longitud de 1 dm. La rotación observada, que puede ser hacia la derecha (positiva) o hacia la izquierda (negativa), es entonces característica del compuesto examinado si se mantienen constantes las demás variables.

$$[\alpha] = \frac{\text{Rotación observada}}{\text{Longitud del tubo (dm)} \times \text{Concentración (g/ml)}}$$

La raya D del sodio (la raya a 5893 \AA que comunica el color amarillo a la llama del sodio) es la fuente luminosa que se usa más comúnmente, y la tempe-

ratura más corriente es la de 25° C. El símbolo $[\alpha]_D^{25}$ representa estas circunstancias. Puesto que, algunas veces la rotación depende del disolvente y de la concentración, es costumbre consignarlas después del valor calculado (la concentración, en este caso, en gramos por 100 ml). Por ejemplo,

$$[\alpha]_D^{25} = -32,2^\circ \text{CHCl}_3(c2,05)$$

6.2 Enantiómeros y mezclas racémicas

La interpretación correcta del fenómeno de la isomería óptica, la dieron final e independientemente en 1874, van't Hoff en Holanda y Le Bel en París. Los hechos experimentales, requieren y se explican mediante el carbono tetraédrico. Antes de esa fecha, los químicos no consideraban posible cualquier conocimiento sobre la disposición tridimensional de las moléculas en el espacio (el conocimiento de la estructura significaba simplemente el del orden en que estaban enlazados los átomos).


Las propiedades geométricas de un tetraedro son tales que en el caso de existir cuatro sustituyentes *distintos* unidos a un átomo de carbono, la molécula no tiene plano de simetría y existen dos clases de ordenaciones geométricas posibles. Estas dos ordenaciones (*configuraciones*) son distintas por el hecho de que no es posible superponer todos los átomos de una sobre los átomos iguales de la otra. Ambas son, de hecho, *imágenes especulares no superponibles* (fig. 6.3).



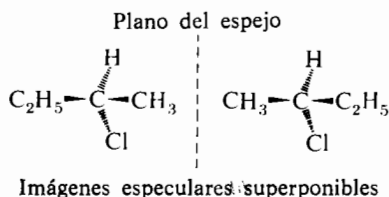
Figura 6.3
Imágenes especulares no superponibles

Tales moléculas resultan cuando los cuatro grupos unidos al átomo de carbono son distintos entre sí y, entonces se dice que la molécula es *asimétrica* o que contiene un carbono asimétrico.



En este texto, emplearemos una línea gruesa para representar un enlace que sale por delante del plano del papel y una línea sombreada del tipo () indicará un enlace que se dirige hacia atrás del mismo plano. Las líneas de trazos (- - -) se emplearán para otros fines tales como para indicar un enlace parcialmente roto.

Dos estructuras especulares no superponibles de la misma molécula se denominan *enantiómeros*. Se observa experimentalmente que los enantiómeros poseen idénticas propiedades físicas, tal como era de esperar, con la *única excepción* de que hacen girar la luz polarizada en direcciones opuestas (en igual magnitud). El 2-clorobutano es un ejemplo sencillo de compuesto del que existe una pareja de enantiómeros.

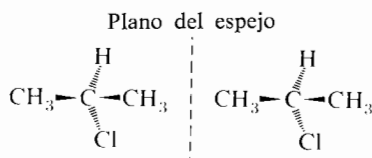


El lector debería construir modelos de estos enantiómeros para convencerse de que, efectivamente, no son superponibles.

Si se mezclan dos enantiómeros en igual proporción, resulta una *mezcla racémica* que tampoco gira el plano de la luz polarizada, puesto que las polarizaciones *levo* y *dextro* se compensan.

En la vida ordinaria encontramos algunos símiles de enantiómeros. Por ejemplo, la mano izquierda es la imagen especular de la derecha y ambas no son superponibles. Esto resulta evidente cuando tratamos de poner un guante derecho en la mano izquierda. También los zapatos tienen una relación enantiómera, mientras que la reserva de una zapatería constituye una mezcla racémica.

Si una molécula es superponible con su (idéntica a) imagen especular, la sustancia no puede existir en un par de enantiómeros, sino que será un compuesto único que no girará el plano de la luz polarizada. Es muy fácil determinar cuándo no se observará actividad óptica en las moléculas sencillas. Si dos o más de los átomos o grupos unidos a un átomo de carbono son iguales, este átomo de carbono no puede ser asimétrico; las imágenes especulares son superponibles y corresponden ambas estructuras a moléculas idénticas. El 2-cloropropano es uno de estos compuestos.



Imágenes especulares **no** superponibles.

Compárese este compuesto con el 2-clorobutano donde los cuatro grupos unidos al carbono 2 son distintos. En los compuestos sencillos la presencia de uno de estos átomos de carbono «asimétrico» lleva a la existencia de enantiómeros.

Podríamos preguntar aquí, si la existencia de isómeros ópticos es una curiosidad académica o si juega un papel importante en el mundo real. Como se verá en los capítulos posteriores, muchos, o mejor, la mayoría de los compuestos que concurren en los sistemas vivos contienen uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sistemas biológicos son, en general, muy sensibles a las exigencias de una determinada imagen especular; resulta así *muy importante* entender este fenómeno si queremos comprender cualquier clase de sistema vivo.

Podríamos preguntar, también, ¿por qué se comportan de este modo los enantiómeros frente a la luz polarizada? Si nos referimos a una disolución de un compuesto o a un líquido o gas puros, como el metano, encontramos que contienen gran número de moléculas orientadas de todos los modos posibles. Una molécula dada, en una orientación arbitraria fija, girará el plano de polarización de luz en una pequeña magnitud, pongamos hacia la izquierda. Si la molécula es superponible con su imagen especular, como el metano, es igualmente probable que otra molécula tendrá la orientación de la imagen especular de la primera en cualquier instante determinado; las contribuciones rotacionales de las dos moléculas serán así iguales y opuestas y se compensarán. Si se trabaja con una muestra macroscópica, las diversas orientaciones posibles harán girar la luz en cantidades variables en distintas direcciones, pero las compensaciones darán siempre una rotación total media de cero.

Si tenemos ahora una disolución compuesta de moléculas idénticas que no sean superponibles a sus imágenes especulares y todas ellas son del mismo enantiómero, entonces, las distintas moléculas tendrán distintas orientaciones que contribuirán en conjunto a la rotación óptica del total de la disolución. Pero la imagen especular de cualquier orientación dada, que correspondería al otro enantiómero, está ausente. Por consiguiente, las rotaciones no se compensan y se añadirán para dar una resultante distinta de cero. El otro enantiómero daría una solución con orientaciones que serían las imágenes especulares de la primera y, por consiguiente, darían una rotación igual y opuesta. Una mezcla de cantidades iguales de los dos enantiómeros (mezcla racémica) daría una disolución en la que para cada orientación existiría igual probabilidad de otra imagen especular inversa, y la rotación resultante de tal mezcla es cero.

6.3 Proyecciones de Fischer

Desgraciadamente es difícil representar un tetraedro, que es tridimensional, mediante dibujos o fórmulas bidimensionales. Las dos representaciones principales son en *perspectiva* (sección 3.1) y mediante fórmulas de *proyección*. En este texto se emplean ambos tipos de fórmulas. Las fórmulas de proyección emplean sólo dos dimensiones, la otra dimensión se imagina perpendicular al plano del

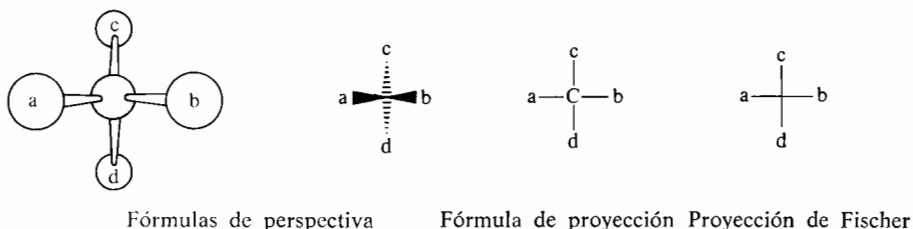
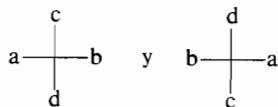


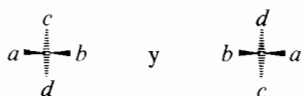
Figura 6.4

Cuatro representaciones equivalentes de un carbono tetraédrico.

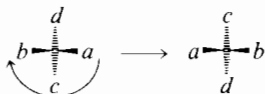
papel; las líneas gruesas indican enlaces por encima del plano y las de trazos indican enlaces debajo del plano. Las *proyecciones de Fischer* (fig. 6.4) se emplean extensamente debido a su sencillez. Por convenio, los enlaces horizontales del dibujo están encima del plano de la página y los verticales debajo del mismo. Hagamos ahora ciertas manipulaciones en estas fórmulas para demostrar lo que representan. En una proyección de Fischer las dos fórmulas



se refieren a la misma molécula. Podemos verlo más fácilmente dibujando sus correspondientes fórmulas en perspectiva.

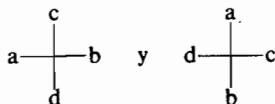


Si cogemos la segunda de éstas y la giramos 180° en el sentido de las agujas del reloj y manteniéndola en el plano del papel,

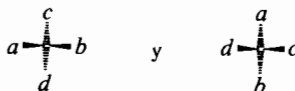


vemos que *a* y *b* han permutado sus posiciones, y lo mismo ha ocurrido con *c* y *d*. También *a* y *b* continúan proyectándose hacia nosotros mientras *c* y *d* se alejan. Obsérvese que lo que hemos conseguido con esto es, que tras el giro de 180°, la segunda estructura es exactamente igual a la primera. Por tanto concluiremos que las dos fórmulas en perspectiva representan dos compuestos idénticos, es decir que simplemente son dos formas distintas de dibujar la misma cosa. Es evidente entonces que las dos fórmulas de proyección representan dos moléculas idénticas.

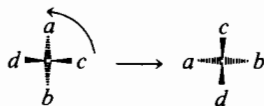
Es muy importante recordar que si una proyección de Fischer gira 180°, da otra proyección de Fischer que corresponde a una molécula idéntica. En cambio las siguientes proyecciones de Fischer no son idénticas, sino que representan un par de enantiómeros:



Para demostrarlo escribamos una vez más las correspondientes fórmulas en perspectiva:



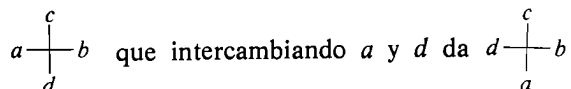
Para tratar de superponerlas, tomemos la segunda y girémosla 90° en sentido contrario a las agujas del reloj y en el plano del papel:



Si comparamos ahora esta última estructura con la primera podemos ver que los grupos unidos al carbono asimétrico están en el mismo orden; en otras palabras, comenzando por *a* y yendo como en el reloj, aparece el orden *acbd* en ambas. Pero los grupos que estaban encima del papel en la primera estructura están debajo en la última (tercera) y viceversa. Esto significa que las estructuras son imágenes especulares y que el papel equivale al plano del espejo. Así pues, las dos fórmulas de proyección de las que partimos representan enantiómeros y tienen configuraciones opuestas en el átomo de carbono asimétrico.

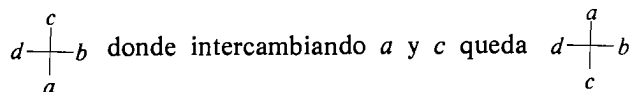
El método descrito puede emplearse siempre para comprobar si dos proyecciones de Fischer corresponden a la misma molécula o a enantiómeros. Sin embargo, es una operación laboriosa donde es fácil equivocarse. Los químicos idea-

ron una regla sencilla para utilizarla como clave rápida. En un compuesto que posea un único átomo de carbono asimétrico, *el intercambio de dos grupos cualesquiera de su proyección de Fischer convierte una molécula en su enantiómero*. Consideremos como ejemplo



que es el enantiómero de la primera molécula.

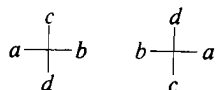
Supongamos ahora que cogemos esta segunda fórmula e intercambiamos dos grupos. Esto ha de darnos su enantiómero, idéntico a la primera fórmula. En otras palabras, podríamos intercambiar de nuevo *a* y *d*. Sin embargo, podemos intercambiar dos grupos *cualquiera* para obtener el enantiómero. Tomemos la segunda fórmula e intercambiamos otros dos grupos:



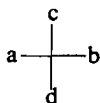
que también ha de ser idéntica a la primera estructura.

La regla se cumple siempre y simplifica notablemente nuestro manejo de estas fórmulas estructurales. Se cumple siempre porque una molécula dada sólo tiene un único enantiómero. Puesto que un intercambio conduce al otro enantiómero [por ejemplo, (+) → (—)], hay que concluir que dos intercambios nos llevan al de partida [(+) → (—) → (+) ó (—) → (+) → (—)]. Ampliando esto podemos decir que cualquier *número par* de intercambios da la estructura original: (+) → (—) → (+) (dos intercambios); (+) → (—) → (+) → (—) → (+) (cuatro cambios) y así sucesivamente. Análogamente, cualquier *número impar* de intercambios dará el enantiómero de la molécula inicial: (+) → (—) (un intercambio); (+) → (—) → (+) → (—) (tres intercambios); (+) → (—) → (+) → (—) → (+) → (—) (cinco intercambios) y así sucesivamente.

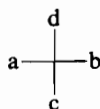
Ahora es muy fácil encontrar la relación entre dos proyecciones de Fischer. Por ejemplo, las dos proyecciones siguientes corresponden a la misma molécula:



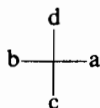
¿Cómo podemos demostrar que es cierto? Supongamos que cogemos la primera fórmula



e intercambiamos c y d para dar



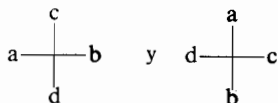
que es el enantiómero de la molécula original. Si hacemos un segundo intercambio de a y b, tenemos



Puesto que se necesitaron *dos* intercambios para convertir la primera estructura en la segunda, concluimos que ambas tienen la misma configuración. Existen modos muy diversos de hacer los intercambios para interconvertir ambas moléculas pero sin atender el orden en que se hagan ni al número de cambios que se requieran, será siempre necesario un *número par* de intercambios. Un *número par* de intercambios volverá siempre a la molécula original, mientras que un *número impar* dará siempre el enantiómero.

EJERCICIO 6.1

Demostrar que



son enantiómeros teniendo en cuenta el número impar de intercambios que se necesitan para interconvertirlas.

EJERCICIO 6.2

Dibujar las proyecciones de Fischer de los dos enantiómeros del 2-clorobutano.

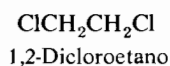
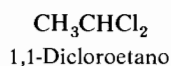
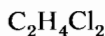
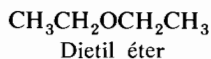
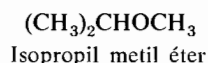
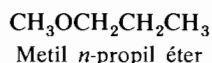
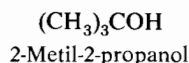
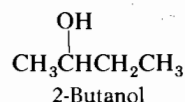
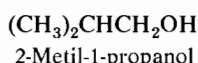
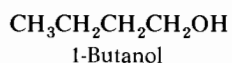
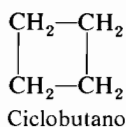
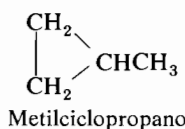
EJERCICIO 6.3

Sólo uno de los isómeros estructurales de fórmula $C_4H_{10}O$ tiene un átomo de carbono asimétrico. ¿Cuál es su estructura? Dibuje las proyecciones de Fischer de los dos enantiómeros.

6.4 Estereoisómeros

La palabra «isómero» se emplea a modo de término general para designar aquellos compuestos que están relacionados entre sí de una de las dos maneras siguientes: como isómeros estructurales o como estereoisómeros.

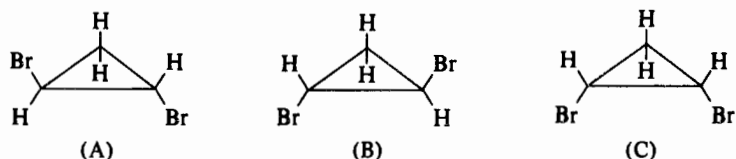
En los capítulos 3 y 4 se han citado muchos ejemplos de isomería estructural. Los *isómeros estructurales* tienen fórmulas moleculares idénticas, pero difieren entre sí en el orden en que están enlazados los átomos en la molécula. A continuación se indican varios conjuntos de isómeros:



Los estereoisómeros tienen también idénticas fórmulas moleculares, pero, además, los átomos que los componen están ordenados de la *misma* manera en todos ellos. Los *estereoisómeros* difieren entre sí en la disposición de sus átomos en el espacio. Por ejemplo, existen dos *configuraciones* (disposiciones espaciales) distintas posibles para el 2-clorobutano ($\text{CH}_3\text{CHClCH}_2\text{CH}_3$). Los enantiómeros del 2-clorobutano son estereoisómeros.

6.5 Diastereómeros, quiralidad y simetría

Al tratar los estereoisómeros en las secciones precedentes de este capítulo, nos hemos referido sólo a los enantiómeros, o sea a un objeto y su imagen especular no superponible. ¿Es posible que existan estructuras que sean estereoisómeros pero que no tengan entre sí la misma relación que un objeto y su imagen en un espejo? La respuesta es afirmativa. Consideremos las tres disposiciones espaciales del 1,2-dibromociclopropano (que son los únicos isómeros posibles):



Los estereoisómeros (A) y (B) no son idénticos sino enantiómeros (tipo objeto-imagen). En cambio el isómero (C), que tiene los dos bromos enlazados al mismo lado del ciclo de tres eslabones, no presenta relación de enantiomería ni con (A) ni con (B). *Los estereoisómeros que no son enantiómeros se llaman diastereómeros.* Así pues (C) es diastereómero de (B) y también presenta relación de diastereomería con (A). Los estereoisómeros han de ser o enantiómeros o diastereómeros; un compuesto sólo puede tener, como máximo, un enantiómero pero puede tener varios diastereómeros (si las valencias y demás características lo permiten).

Hay un punto más de gran importancia. El estereoisómero (C) sería idéntico a su imagen especular (no dibujada), lo cual puede comprobarse fácilmente con ayuda de modelos moleculares. *Luego (C) no tiene enantiómero.*

Se dice que de una molécula que posee una imagen especular no superponible que es *quiral*, o que «*tiene mano**». La quiralidad es la condición necesaria y suficiente para la existencia de enantiómeros. Todas las moléculas quirales tienen enantiómeros y todas las moléculas (u objetos) ópticamente activas son quirales. El reverso de la misma moneda lo constituye el hecho de que una molécula superponible a su imagen especular se denomina *aquiral*, es ópticamente inactiva y no existe como pareja de enantiómeros.

La presencia de un carbono asimétrico (un carbono enlazado a cuatro grupos diferentes) suele ser indicio de molécula quiral, y la ausencia de tal átomo de carbono suele indicar que la molécula es aquiral. Sin embargo, debe tenerse siempre presente que el criterio absoluto para que una molécula pueda existir o no en formas enantiómeras es la quiralidad molecular. La presencia de un átomo de carbono asimétrico sugiere la *posibilidad* de que una molécula sea quiral. Mu-

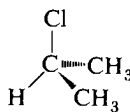
* *N. de los T.* No es común en español esta última expresión utilizada para traducir el término inglés *handed*, pero sí es plenamente correcto hablar de moléculas u objetos *diestros* o *zurdos*, «de *mano derecha* o *izquierda*».

chas, *pero no todas*, las moléculas que contienen un átomo asimétrico son quirales y muchas, *pero no todas*, las moléculas quirales contienen un átomo asimétrico. Por ejemplo, el estereoisómero (C) del 1,2-dibromociclopropano contiene dos átomos de carbono asimétricos pero es aquiral (por razones que serán evidentes un poco más adelante).

En muchos casos, no es práctico construir modelos para facilitar la observación de la quiralidad molecular. Además, en las estructuras complejas es difícil (incluso para los expertos) transponer mentalmente la imagen de una molécula para determinar si es superponible o no con su imagen especular. Afortunadamente existen técnicas que pueden emplearse para simplificar el problema.

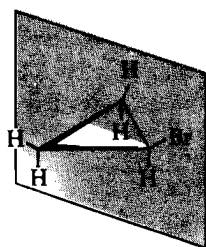
Cada molécula (o más exactamente cada conformación molecular), puede clasificarse según su simetría siendo el elemento más importante de ésta el *plano de simetría*, designado por σ (sigma). Un *plano sigma* (plano σ) se define como un *plano especular* que divide en dos partes un objeto rígido de modo que la mitad del objeto coincide con la reflexión de la otra mitad en el espejo. Constituyen ejemplos ordinarios de objetos con un solo plano de simetría las sillas, mesas, tazas y cepillos de dientes.

Ninguna molécula (o conformación molecular) que tenga un plano de simetría, puede ser quiral; e inversamente, ninguna molécula quiral posee plano de simetría. Esto se debe a que una molécula que contenga un plano σ será superponible a su imagen especular. Así podemos verlo en el caso del 2-cloropropano que contiene un plano σ y es aquiral:



2-Cloropropano: el plano σ es el plano de la página

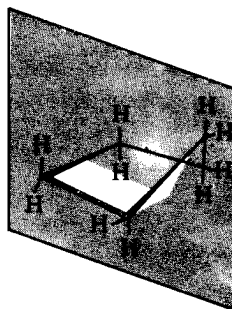
Los conformémeros del metanol, bromuro de ciclopropilo y ciclopentano poseen un plano σ como muestra la figura 6.5.



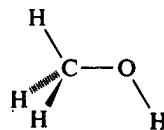
Bromuro de ciclopropilo

Figura 6.5

Plano sigma en tres conformémeros.



Ciclopentano



Metanol

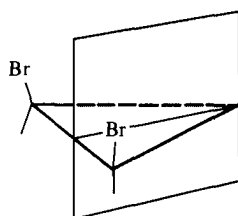


Figura 6.6
Plano sigma para el 1,2-dibromociclopropano.

El estereoisómero del 1,2-dibromociclopropano [estructura (C), pág. 152], que tiene los bromos al mismo lado del anillo también posee un plano σ y es aquiral (fig. 6.6), lo que constituye un ejemplo de molécula con dos átomos de carbono asimétrico que, sin embargo, es aquiral. Esto es comprensible porque cada átomo de carbono asimétrico es parte de un grupo quiral. Los grupos quirales están idénticamente sustituidos pero poseen *quiralidad opuesta* de forma

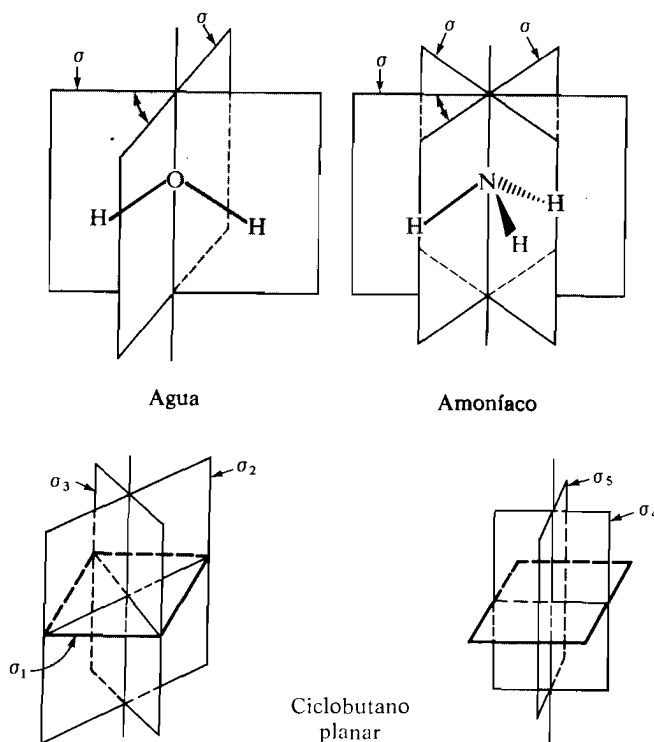


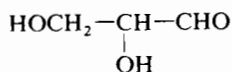
Figura 6.7
Planos sigma del agua, amoníaco y ciclobutano.

que sus contribuciones a la rotación se compensan exactamente y la molécula es aquiral. Cualquier compuesto cuyas moléculas individuales contengan idéntico número de grupos enantiómeros (o sea tipo objeto-imagen) igualmente sustituidos, pero ningún otro grupo quiral, se llama *compuesto meso*. Los estereoisómeros meso son aquirales. El *cis*-1,2-dibromociclopropano [estructura (C), pág. 152], es un ejemplo de compuesto meso.

La molécula de agua posee dos planos σ , la de amoníaco tres, y la plana de ciclobutano (que en realidad no es plano; véase sección 3.5) cinco (fig. 6.7): uno es el plano del ciclo (σ_1); dos pasan diagonalmente por los vértices del anillo y son perpendiculares al plano del mismo y entre sí (σ_2 y σ_3); y los dos restantes bisecan los enlaces C—C por lados opuestos del anillo y son también perpendiculares entre sí y al σ_1 (σ_4 y σ_5). El lector, para mayor práctica, y con ayuda de modelos moleculares, debería identificar los planos de simetría que contienen las siguientes especies: ciclohexano en silla (3), clorociclohexano axial (1), clorometano (3), *anti n*-butano (1) y metano (6).

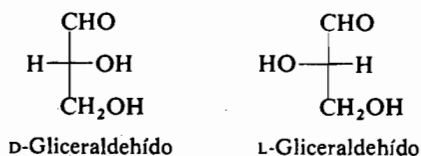
6.6 Nomenclatura de estereoisómeros

Tuvo que idearse un sistema de nomenclatura para poder entenderse al considerar los isómeros ópticos. Estos isómeros difieren en la configuración, por lo que hemos de ser capaces de especificar la configuración de un átomo de carbono asimétrico sin ningún tipo de ambigüedad. El sistema original de nomenclatura tenía como punto de partida los enantiómeros de un compuesto modelo, el gliceraldehído.



Uno de los enantiómeros gira la luz polarizada hacia la derecha o en sentido del reloj, y se consideró como (+)-gliceraldehído, mientras que el otro hace girar la luz polarizada hacia la izquierda o en sentido contrario al del reloj y se consideró como (—)-gliceraldehído.

Ambos enantiómeros del gliceraldehído pueden representarse mediante proyecciones de Fischer. Las dos proyecciones indicadas se llamaron D y L, de los vocablos latinos *dexter* y *laevus*, que significan derecha e izquierda, respectivamente. El problema estriba en decidir cuál de las dos formas (D o L) corresponde al compuesto real (+ o —). Las *configuraciones absolutas* de los gli-

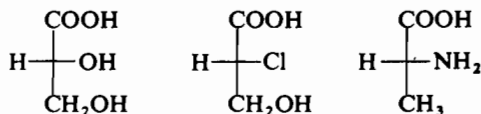


ceraldehídos no podían establecerlas los químicos antiguos, porque no podían idear un método para determinar qué compuesto real correspondía a cada proyección de Fischer. Lo que podían hacer era determinar las *configuraciones relativas*.

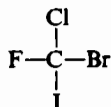
Desgraciadamente no hay ninguna relación entre el signo de la rotación (+ ó —) y la configuración (D ó L). Así en un conjunto de compuestos diversos, todos de configuración D, se encontrará que unos son dextrógiros y otros levógiros. Si no se conoce la configuración de un compuesto, no puede asignársele porque se determine el signo de su rotación. Se hizo necesario convertir en otros (mediante reacciones químicas que no cambiasen la configuración del átomo asimétrico) los grupos presentes en el carbono asimétrico del D- o del L-gliceraldehído, compuestos que serían denominados D ó L según su procedencia. Así pues, aunque eran desconocidas las configuraciones absolutas de estos compuestos, fue fácil determinar sus configuraciones relativas a los gliceraldehídos.

Por lo tanto, se tomó *arbitrariamente* la decisión de asignar la configuración D al (+)-gliceraldehído y la L al (—)-gliceraldehído. Todos los demás compuestos con carbonos asimétricos podían (por lo menos en principio) relacionarse con uno u otro de los gliceraldehídos, y, por consiguiente, podían determinarse todas las configuraciones relativas. Todas ellas serían correctas o inversas según que la asignación arbitraria hecha para el gliceraldehído fuera correcta o no. Se hizo así y, afortunadamente, cuando en 1951 se determinaron las configuraciones absolutas del gliceraldehído, se halló que la asignación arbitraria era en realidad correcta. El D-(+)-gliceraldehído y el L-(—)-gliceraldehído tienen las fórmulas antes indicadas.

Entonces, finalmente, resultaron conocidas las configuraciones absolutas para muchos compuestos que se habían relacionado ya con el gliceraldehído. A los compuestos relacionados con el D-gliceraldehído se les asigna la configuración D, mientras que a los que se relacionan con el L-gliceraldehído se les da la configuración L. Sin embargo, surgió una dificultad debida a que no estaba siempre claro, con cuál de los gliceraldehídos se «relacionaba» un compuesto dado. Por ejemplo, está suficientemente claro que los compuestos



son D y no L pero no está claro si



es D o L.

Debido a que las definiciones D y L tienen algo de ambigüedad, se ideó otro sistema de nomenclatura para los compuestos asimétricos, que ha ido adquiriendo uso creciente desde los primeros años 1960. En este sistema moderno (conocido como notación de Cahn-Ingold-Prelog) hay de nuevo dos símbolos, R (del latín *rectus*, derecha) y S (del latín *sinister*, izquierda). Las definiciones son precisas y sin ambigüedad, y se explican más abajo. La característica principal de este nuevo sistema es que permite elegir sin ambigüedad cómo nombrar *todos* los casos, sencillos o difíciles.

Tomemos el compuesto



como ejemplo para decidir si es R o S. Se empieza por observar el *orden de los números atómicos de los átomos enlazados al átomo asimétrico* que para esta molécula es $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$. Entonces los numeramos así: $\text{I} = 1$, $\text{Br} = 2$, $\text{Cl} = 3$, $\text{F} = 4$. Esto se denomina *secuencia de prioridad*. A continuación alejamos de nosotros el átomo de más baja prioridad (4) dejando que los otros tres se dirijan hacia nosotros como un volante queda frente al conductor (fig. 6.8, a la izquierda). Entonces dibujamos una flecha circular en dirección $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$. Si la flecha marca el sentido del reloj la configuración es R; si avanza al contrario que el reloj, la configuración es S. Nuestro ejemplo tiene la configuración S.

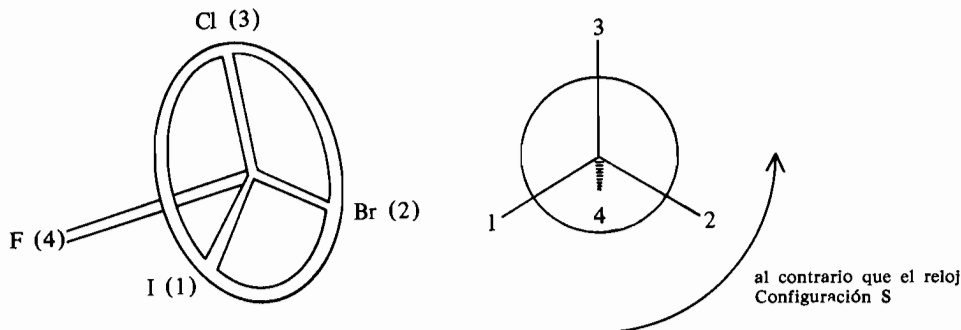
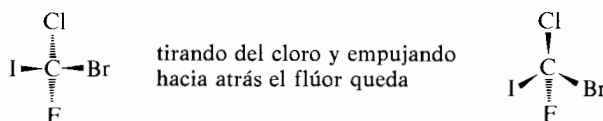


Figura 6.8

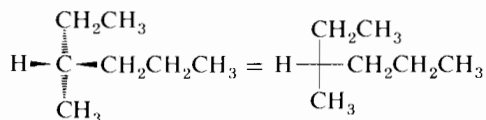
Determinación de la configuración de un enantiómero del bromoclorofluoroyodometano.

Recuérdese que hay que comenzar alejando de nosotros el átomo de más baja prioridad. Con el ejemplo que elegimos, el flúor ya se alejaba de nosotros y todo lo que hubimos de hacer fue inclinar un poco la molécula «tirando» del cloro hacia nosotros hasta tener el «volante» derecho.



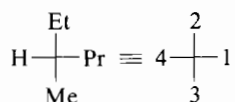
Supongamos que la proyección de Fischer con la que estemos trabajando dirija hacia nosotros el átomo de prioridad más baja (o sea enlazando horizontalmente). Hay varias formas de orientar la molécula como un volante. Probablemente la más fácil consiste en realizar dos intercambios de átomos o grupos (recuerde que un número par de cambios nos da de nuevo el enantiómero de partida) elegidos de manera que dejen el grupo de menor prioridad alejándose de nosotros.

Consideremos otro ejemplo que nos ilustrará otras características adicionales. ¿Es R ó S el siguiente enantiómero del 3-metilhexano?

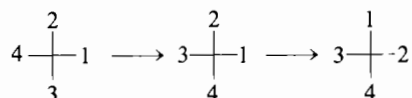


Observe primero que hay tres átomos de carbono y uno de hidrógeno unidos al átomo asimétrico. Evidentemente el hidrógeno es el de menor prioridad. ¿Qué hacemos respecto al orden de prioridad de los tres grupos con carbono? La regla a seguir cuando dos o más átomos enlazados al asimétrico tienen igual número atómico es mirar entonces a los átomos unidos a éstos. Si uno de ellos posee un átomo enlazado a él, de mayor número atómico que otro, es aquél el de más alta prioridad. (Puede ser necesario avanzar más a lo largo de las cadenas carbonadas para encontrar la diferencia.) Así mientras que tanto el metilo como el etilo y el isopropilo, tienen carbono unido al átomo asimétrico, en el metilo sólo hay hidrógenos unidos a su carbono, mientras que el etilo y el isopropilo poseen un carbono y dos hidrógenos. Por consiguiente el etilo y el propilo tienen prioridad sobre el metilo. Para conocer el orden del etilo y del propilo, pasamos al siguiente átomo de carbono de la cadena. Ahora el segundo carbono a partir del asimétrico tiene sólo hidrógenos enlazados a él en el etilo, pero un carbono y dos hidrógenos en el grupo propilo. El propilo es de mayor prioridad que el etilo y la secuencia completa es $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{-} > \text{CH}_3\text{-} > \text{H}$.

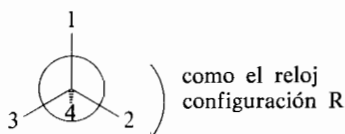
Podemos escribir de nuevo la estructura empleando los números correspondientes a la prioridad.



Lo que se necesita ahora es transformar la proyección sin cambiar la configuración (número par de intercambios) de forma que el grupo de propiedad 4 se aleje (que quede abajo).

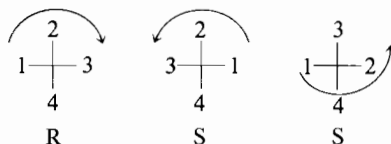


El primer intercambio se hace para dejar el grupo 4 abajo; el segundo para obtener de nuevo el enantiómero original. No importa cuáles son los grupos que se intercambian, basta con poner el 4 alejándose de nosotros y realizar un número par de intercambios. La estructura final es así:

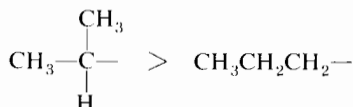


La flecha gira como el reloj, luego la configuración es R.

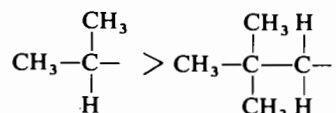
En la práctica, una vez que la fórmula-proyección ha sido colocada como se acaba de describir, o sea con el grupo 4 abajo, la asignación R ó S se hace simplemente observando si la secuencia de prioridad de los grupos 1, 2 y 3 sigue el sentido del reloj o el contrario. Así las proyecciones siguientes representan compuestos con las configuraciones indicadas:



Existen reglas adicionales para casos más complicados, de los que presentamos uno a continuación. Cuando haya dos átomos pesados unidos al átomo contiguo al centro asimétrico, la prioridad será mayor que cuando haya uno solo. Así, el isopropilo tiene mayor prioridad que el *n*-propilo,



puesto que el primero tiene el átomo en cuestión unido a dos carbonos, en lugar de uno en el último. El isopropilo es, en realidad, de mayor prioridad que el neopentilo, ya que el carbono inicial en el primer caso está unido a otros dos,



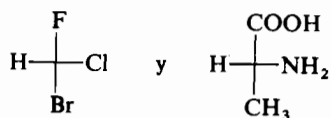
mientras que en el último sólo a uno. Análogamente, un átomo de flúor tiene mayor prioridad que un grupo butilo, ya que el peso atómico del flúor es mayor que el del carbono, y cuanto se une a continuación de éste resulta entonces fuera de toda consideración. Debe señalarse que el isótopo pesado tiene prioridad sobre el más ligero y para compuestos deuterados, el D tiene prioridad sobre el H.

EJERCICIO 6.4

¿Cuál de los enantiómeros del 2-clorobutano mostrados en la sección 6-2 es el R y cuál es el S?

EJERCICIO 6.5

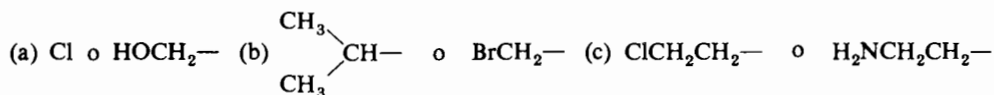
Demostrar que



tienen ambos la configuración R.

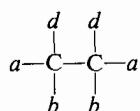
EJERCICIO 6.6

¿Cuál de las siguientes parejas de átomos o de grupos de átomos tiene mayor prioridad?



6.7 Compuestos que contienen dos (o más) átomos asimétricos

Como se indicó al comienzo de la sección 6.5 los estereoisómeros o son enantiómeros o son diastereómeros. Si en una estructura existen dos (o más) átomos asimétricos, son posibles varias formas diastereómeras. Consideremos una molécula acíclica con dos átomos de carbono asimétricos. Si los dos carbonos asimétricos están idénticamente sustituidos, como en el ejemplo



son posibles los diastereómeros indicados en la figura 6.9 (sólo se indica una de las varias conformaciones posibles para cada estereoisómero).

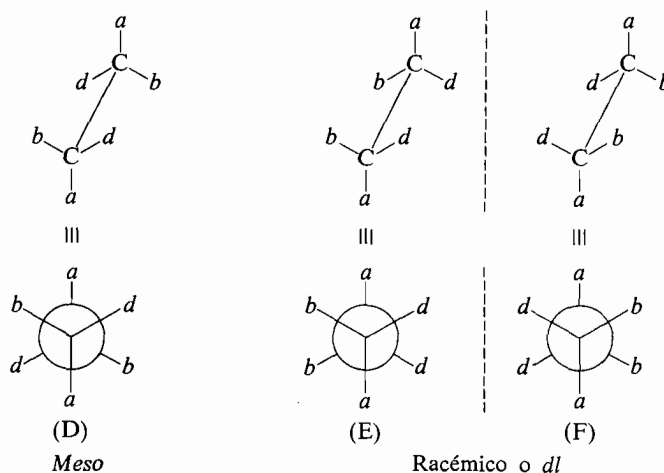
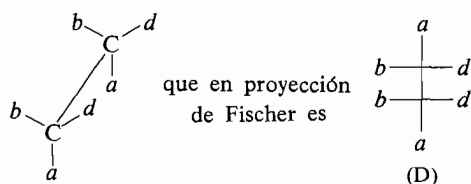
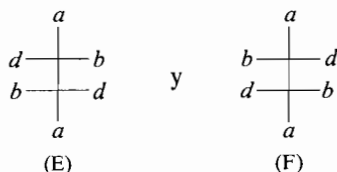


Figura 6.9
Estereoisómeros de Cabd-Cabd

También pueden emplearse convenientemente las proyecciones de Fischer para estos casos. Si la estructura (D) experimenta un giro interno alrededor del enlace central para dejar hacia abajo los dos grupos extremos queda



Análogamente (E) y (F) pueden representarse como



respectivamente. Los tres estereoisómeros son todos diferentes y no superponibles. Sin embargo, el isómero (D) no es ópticamente activo; puede superponerse a su imagen especular, lo cual se ve fácilmente observando que hay un plano espejo que biseca el enlace C—C perpendicularmente. Este plano puede verse tanto en la fórmula en perspectiva como en la proyección de Fischer de (D). Este diastereómero no puede existir en formas ópticamente activas porque es un compuesto meso (sección 6.5). (D) es un compuesto *meso* porque tiene dos átomos de carbono asimétricos idénticos, con configuraciones opuestas que anulan sus rotaciones.

Los dos estereoisómeros restantes, (E) y (F), son enantiómeros. El giro de 180° de la proyección de Fischer (E), en el plano, *no lleva* a (F); así pues (E) y (F) presentan la relación objeto-imagen no superponibles. La pareja de enantiómeros (E) más (F) se denomina forma racémica o *diastereómero dl*. (¡Recuerde que una mezcla de cantidades iguales de enantiómeros no hace girar el plano de la luz polarizada!)

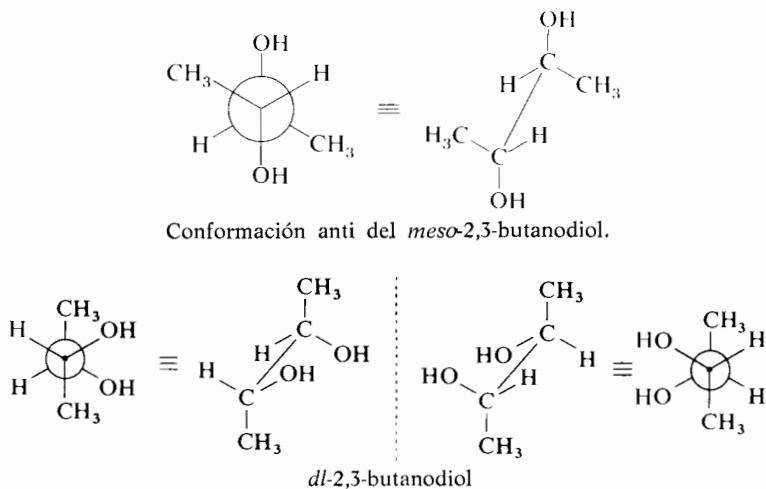


Figura 6. 10
Diastereómeros meso y *dl* del 2,3-butanodiol.

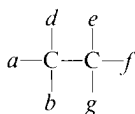
Resumiendo las relaciones de estos estereoisómeros: (D) y (E) así como (D) y (F) son diastereómeros, mientras que (E) y (F) son enantiómeros. El lector debe comprobar con modelos moleculares que los giros alrededor de los enlaces no pueden interconvertir estos tres estereoisómeros.

El 2,3-butanodiol es una estructura que tiene diastereómeros *meso* y *dl* (tres estereoisómeros en total: uno *meso* y dos ópticamente activos) que se muestran en la figura 6.10 tanto en proyección como en perspectiva.

EJERCICIO 6.7

Compruebe que el *meso*-2,3-butanodiol tiene la configuración 2R,3S. ¿Tiene el enantiómero formulado arriba, a la izquierda, la configuración 2R,3R o la 2S,3S?

El número total de estereoisómeros posibles en compuestos que tienen dos o más átomos de carbono asimétricos *que no estén idénticamente sustituidos* es de 2^n , donde n representa el número de átomos de carbono asimétricos. Todos estos diastereómeros serían ópticamente activos. Así, una estructura con dos átomos de carbono distintamente sustituidos, como



tendrá cuatro estereoisómeros ópticamente activos. Las estructuras de la figura 6.11 muestran una conformación alternada de cada estereoisómero. (G) y (H) son enantiómeros que forman un par *dl*; (I) y (J) son los enantiómeros de la otra pareja *dl*. Los diastereómeros de (G) son (I) y (J), los de (H) también (I) y (J) y así sucesivamente.

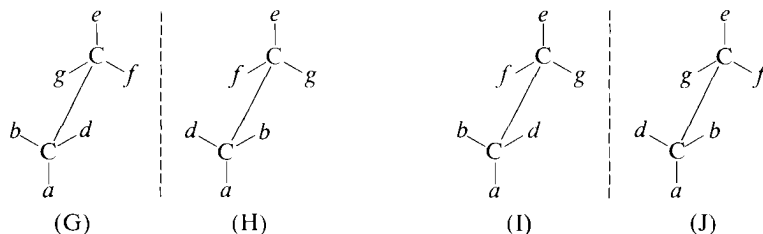
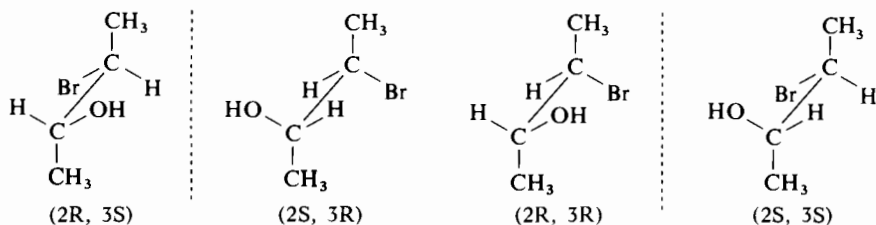
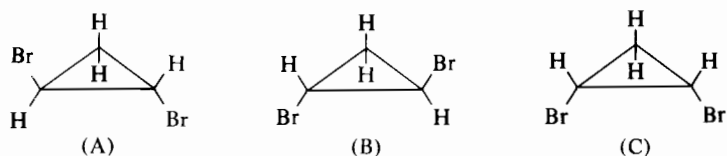


Figura 6.11
Estereoisómeros de $Cabd-Cefg$.

El 3-bromo-2-butanol es un ejemplo de estructura acíclica que contiene dos átomos de carbono asimétricos diferentemente sustituidos. [Observe que para que haya dos átomos de carbono asimétricos distintos no es necesario que los cuatro grupos unidos a uno sean todos diferentes de los del otro; basta que uno (o más) lo sea para que ya no exista forma meso.] Los cuatro estereoisómeros posibles, y sus configuraciones, son:



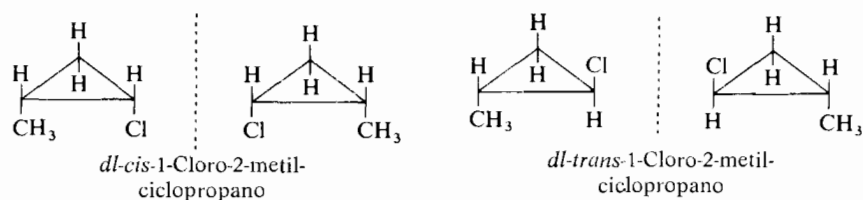
Las moléculas alicíclicas también pueden tener más de un átomo de carbono asimétrico; el 1,2-dibromociclopropano constituye un buen ejemplo. Las fórmulas desarrolladas de los tres posibles estereoisómeros aparecieron designadas como (A), (B) y (C) en la Sección 6.5 y se muestran de nuevo aquí:



Las estructuras (A) y (B) son los dos enantiómeros del *trans*-1,2-dibromociclopropano mientras que (C), *cis*-1,2-dibromociclopropano, es un estereoisómero meso.

NOMENCLATURA. Las palabras *cis* (del latín a este lado) y *trans* (del latín a través) se suelen emplear para especificar los isómeros de este tipo, es decir los estereoisómeros que se distinguen únicamente en las posiciones de los átomos con respecto a un plano. Así pues (A) y (B) son *trans*-1,2-dibromociclopropanos porque los dos átomos de bromo (y dos de hidrógeno) están unidos a las caras opuestas del ciclo de tres eslabones. En (C) los bromos están al mismo lado del plano del ciclo por lo que es el isómero *cis*.

La situación con estos compuestos es la misma que con los 2,3-butanodiolos. El número total de isómeros existentes (3) es menor que el máximo número teórico ($2^n = 4$) porque una configuración de la molécula contiene dos centros igualmente sustituidos, de quiralidad opuesta. En cambio, el 1-cloro-2-metilciclopropano tiene dos átomos de carbono asimétricos que están distintamente sustituidos. Son posibles cuatro estereoisómeros; el isómero *cis* con un par de enantiómeros y el isómero *trans* también con un par de enantiómeros.



6.8 La barrera frente a la interconversión de estereoisómeros

Los estereoisómeros concretos que hemos expuesto anteriormente son especies únicas, separables y caracterizables. No existe otro modo de interconvertir estos isómeros sin consumir la gran cantidad de energía necesaria para romper un enlace. Los enantiómeros del 2-clorobutano III y IV no pueden interconvertirse a menos que rompamos el enlace C—Cl (o el C—H o el C—C) y volvamos a

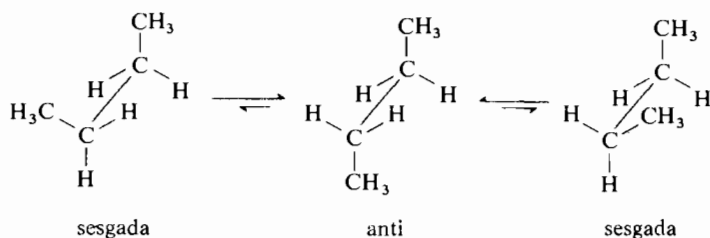
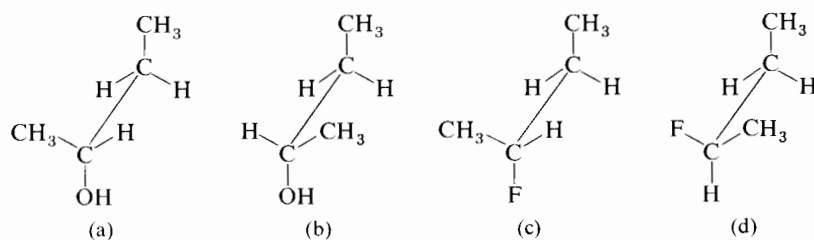


Figura 6.12
Confórmeros del *n*-butano.

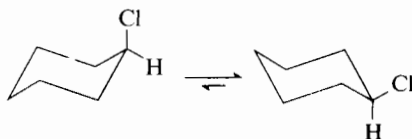
formarlo en el otro lado. Análogamente, sólo la ruptura de enlace puede permitir interconvertir los diastereómeros del 1,2-dibromociclopropano, (A) y (C) ó (B) y (C), o los enantiómeros del isómero trans (A) y (B).

Los *isómeros conformacionales* se encuentran al otro extremo. Tomemos como ejemplo el *n*-butano cuyas tres disposiciones especiales más importantes, o *confórmeros*, son la anti y las dos sesgadas (figura 6.12). Estas tres ordenaciones en el espacio difieren entre sí por simple rotación alrededor de un enlace sencillo, proceso que requiere una cantidad de energía relativamente pequeña. Incluso a temperaturas muy bajas las tres conformaciones son rápidamente interconvertibles impidiendo el aislamiento de cualquiera de ellas. No deben confundirse los términos conformación y configuración. Es fácil distinguirlos procediendo así: las *conformaciones* de una molécula son disposiciones espaciales que difieren únicamente en giros alrededor de enlaces sencillos; para cambiar la *configuración* de una molécula hay que romper como mínimo un enlace y volverlo a formar. Así en las siguientes fórmulas, (a) y (b) son moléculas con distintas configuraciones

mientras que (c) y (d) son dos conformaciones del mismo compuesto (con la misma configuración).



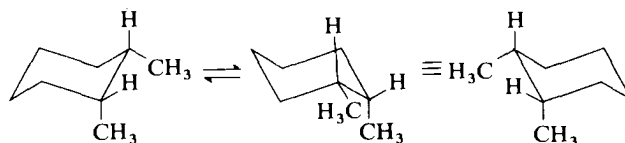
La isomería conformacional es importante al considerar la estereoquímica de los ciclohexanos (sección 3.4). Dos formas de silla diastereómeras son posibles para los ciclohexanos monosustituídos. Las formas difieren cuando el sustituyente está en posición axial o ecuatorial, tal como se indica para el clorociclohexano. Estos estereoisómeros no son separables a temperaturas normales porque son rápidamente interconvertibles en una mezcla en equilibrio (que, desde luego, contiene principalmente el conformero ecuatorial).



AISLAMIENTO DE UN CONFÓRMERO PURO EN DISOLUCIÓN. En 1966, F. R. Jensen y C. H. Bushweller, en Berkeley, separaron el conformero ecuatorial del clorociclohexano del conformero axial, y lo estudiaron en disolución a baja temperatura. El método por el que lo consiguieron es muy interesante y puede comprobarse que es general. Un cristal es casi siempre una conformación pura. Por ejemplo, un cristal del *n*-butano, contiene todas las moléculas en conformación anti, mientras que un cristal del clorociclohexano contiene sólo la conformación ecuatorial. Cuando se fundió y se disolvió a -150°C un cristal de clorociclohexano ecuatorial, se determinó el espectro de RMN, y se halló que la disolución contenía sólo el conformero ecuatorial. Además, este conformero resultó estable a esa temperatura, tal como era de esperar por la altura de la barrera de inversión para el ciclohexano.

Examinemos ahora el *cis*-1,2-dimetilciclohexano, que existe en una mezcla 50 : 50 de dos conformaciones equivalentes, teniendo cada una un grupo metilo axial y otro ecuatorial. Estas dos conformaciones son enantiómeras. A la temperatura ambiente no podemos separar estos enantiómeros, por consiguiente no exis-

te un *cis*-1,2-dimetilciclohexano ópticamente activo (tal como lo escribimos). Sin embargo, los enantiómeros son, en principio, separables a temperatura muy baja.

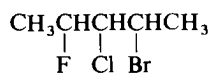


Hasta ahora hemos considerado los dos extremos, estructuras que pueden dar estereoisómeros independientes debido a que la barrera de interconversión es muy alta, tanto como la ruptura de enlaces sencillos, y estructuras que tienen estereoisómeros no separables (conformeros), debido a que la barrera de interconversión por rotación es muy baja. Es presumible que pudiéramos tener cierta ordenación molecular en la que la barrera frente a la rotación fuera lo suficiente alta para permitir la separación de isómeros conformacionales por métodos físicos ordinarios. Se conocen ejemplos de esta naturaleza y discutiremos algunos de ellos en capítulos posteriores.

6.9. Predicción del número total de estereoisómeros

Intentemos ahora predecir el número total de estereoisómeros (excluyendo los isómeros conformacionales) teóricamente posibles para algunos casos reales, y decidir luego el número real que tendrían las estructuras más complejas. Para las estructuras indicadas más abajo podremos preguntarnos: ¿Cuántos estereoisómeros son posibles? ¿Cuáles son capaces de tener actividad óptica (son quirales)? ¿Cuáles son diastereómeros meso (son aquirales)?

Ejemplo:



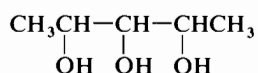
Hay tres átomos de carbono asimétricos, cada uno de ellos sustituido de distinta forma.

Respuesta: Son teóricamente posibles ocho estereoisómeros ($2^3 = 8$). Se presentan en cuatro pares *dl*. Los ocho estereoisómeros son ópticamente activos.

EJERCICIO 6.8

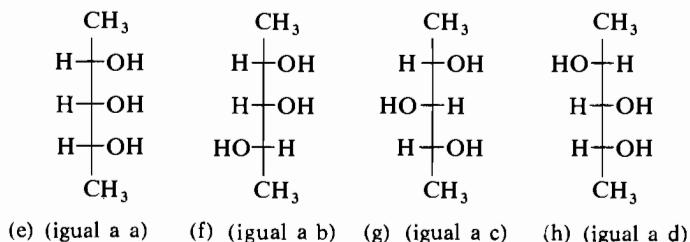
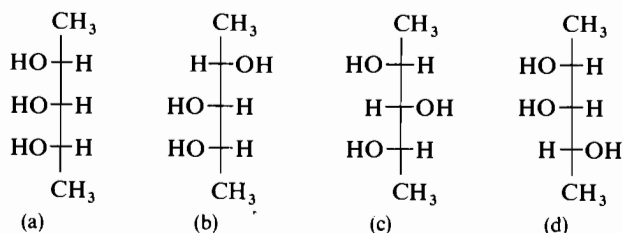
Dibujar las proyecciones de Fischer de los ocho estereoisómeros del ejemplo precedente. Para estas proyecciones, indicar cuáles son enantiómeros y cuáles son diastereómeros.

Ejemplo:



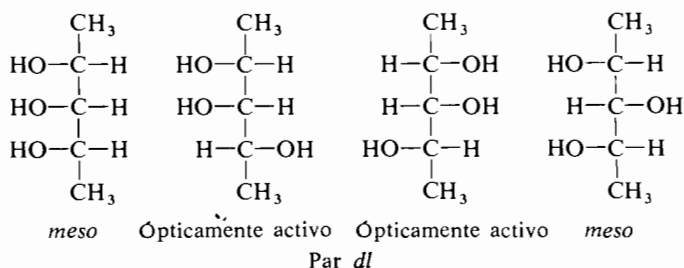
Dos de los átomos de carbono son asimétricos pero están idénticamente sustituidos. El átomo de carbono central se denomina *pseudoasimétrico* ya que según la quiralidad de los dos grupos a él enlazados puede ser o no ser un centro quiral. (Si los dos grupos tienen igual quiralidad, el carbono central será asimétrico.) Sabemos que a lo más puede haber $2^3 = 8$ estereoisómeros, pero como los extremos de la molécula son los mismos, habrá un número menor. En otras palabras, la simetría requiere que existan formas meso. Para llegar a la respuesta nos ayudaremos con fórmulas de proyección.

Respuesta: Podemos empezar escribiendo las ocho proyecciones de Fischer (a)-(h).



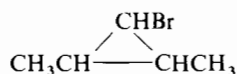
Recuérdese que si una proyección de Fischer se hace girar 180° en el plano del papel, no cambia (sección 6.3). Así (a) y (h) pueden interconvertirse mediante una rotación de esta clase. Son imágenes especulares idénticas, y deben corres-

ponder, por consiguiente, al mismo compuesto que será una forma meso. Análogamente, (c) y (f) corresponden a un segundo compuesto (meso). Las estructuras

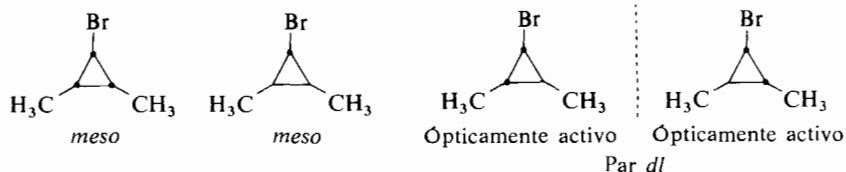


(b) y (e) son el mismo compuesto pero no imágenes especulares. Análogamente (d) y (g) son el mismo compuesto pero no imágenes especulares. Encontramos así que realmente existen sólo cuatro estereoisómeros para este compuesto, dos formas meso (a) y (c) y un par *dl* (b) y (d).

Ejemplo:



Para obtener nuestra respuesta deberíamos emplear de nuevo dibujos. Esta vez emplearemos una fórmula de proyección en la que los puntos negros indican que el hidrógeno unido al carbono está por encima del plano del ciclo. Si no hay punto negro el hidrógeno está debajo del plano del ciclo.

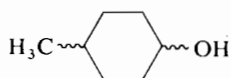


Respuesta: $2^3 = 8$ es el máximo teórico; existen realmente cuatro estereoisómeros, de los cuales dos son meso y dos son ópticamente activos (un par *dl*).

EJERCICIO 6.9

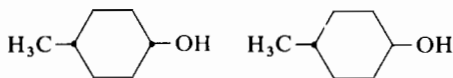
Escribir las ocho estructuras posibles del problema anterior y demostrar que sólo cuatro de ellas son diferentes.

Ejemplo:



Empléense primero fórmulas de proyección.

Respuesta:



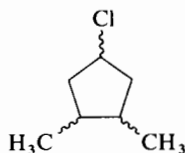
cis ópticamente inactivo *trans* ópticamente inactivo

Dos estereoisómeros ópticamente inactivos, *cis* y *trans*.

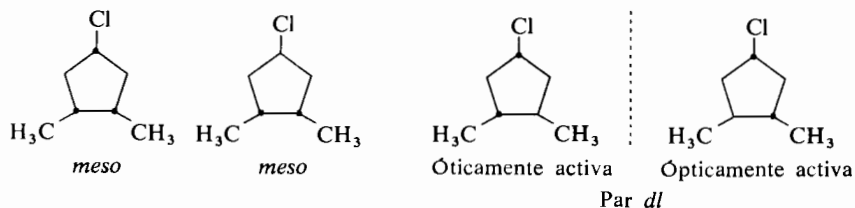
EJERCICIO 6.10

Dibujar los cuatro isómeros posibles del caso anterior, mostrando los ciclos del ciclohexano en forma de silla (emplear modelos). ¿Por qué hay dos estereoisómeros en lugar de cuatro?

Ejemplo:



Escribimos las ocho fórmulas de proyección de manera sistemática. Después de descartar las duplicidades encontramos:

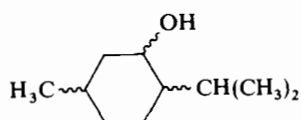


Respuesta: Cuatro estereoisómeros: Dos *meso* y dos ópticamente activos (un par *dl*).

EJERCICIO 6.11

Verificar lo anterior.

Ejemplo:



Hay tres átomos de carbono asimétricos distintamente sustituidos. Por consiguiente el máximo teórico es el número de isómeros esperado.

Respuesta: Ocho estereoisómeros en cuatro pares *dl*. Todos son ópticamente activos.

EJERCICIO 6.12

Una proteína pequeña puede contener 100 átomos de carbono asimétricos. ¿Cuál es el número teórico de estereoisómeros posibles para tal molécula?

6.10 Formas racémicas, racemización y resolución

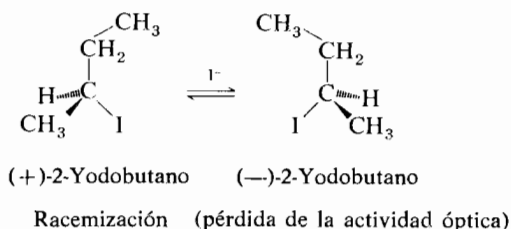
Los diastereómeros, como los isómeros estructurales, difieren en todas las propiedades físicas. Además, aunque los diastereómeros contienen los mismos grupos funcionales y sufren las mismas clases de reacciones químicas, las velocidades a las que estas reacciones tienen lugar difieren significativamente de un diastereómero a otro. Como hemos mencionado antes en este mismo capítulo, a la mezcla que contiene partes equimoleculares de los dos enantiómeros se la denomina *forma racémica* o *par dl*. Consideremos brevemente la diferencia entre la forma racémica y los enantiómeros puros, en estado sólido y en disolución. Un enantiómero dextrógiro puro forma cristales que son exactamente la imagen especular de los que da el enantiómero levógiro. Estos cristales tienen el mismo punto de fusión y la misma solubilidad. El racemato puede cristalizar de dos formas: cristales de una clase única, donde están juntos los dos enantiómeros, o bien una mezcla (denominada conglomerado) en la que existen cristales R y cristales S. En ambos casos el punto de fusión, la solubilidad, etc., del racemato difieren de los de los enantiómeros puros.

Las formas racémicas se producen por uno de los tres caminos siguientes: (1) por reacciones químicas entre compuestos aquirales y reactivos aquirales; (2) mezclando cantidades iguales de dos enantiómeros; y (3) por racemización.

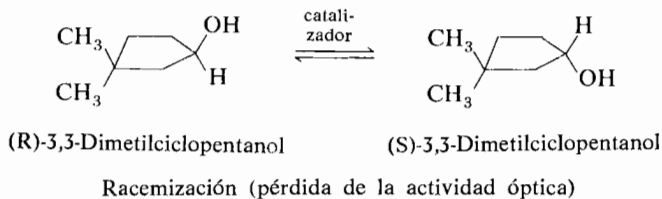
La *racemización* significa la conversión de un isómero óptico en una mezcla *dl* (forma racémica) que contiene iguales cantidades de isómero quiral y de su enantiómero. Este proceso puede seguirse observando la pérdida completa de actividad óptica con el tiempo. Puesto que la posición de equilibrio para la racemización es siempre una *mezcla equimolecular de los dos enantiómeros*, la racemización termina cuando la rotación óptica alcanza el valor cero. Ya nos hemos encontrado con algún caso de racemización. La baja barrera para la interconversión de los ciclohexanos ha impedido que los químicos obtengan el *cis*-1,2-dimetilciclohexano quiral y la rápida isomerización conformacional del butano no permite aislar el butano sesgado ópticamente activo (sección 6,8).

En contraste con estos procesos de «baja energía», la racemización en un átomo de carbono asimétrico requiere romper un enlace, o sea es una reacción química.

La conversión del (+)-2-yodobutano o de su (—) enantiómero en una mezcla *dl* cuando se trata con yoduro constituye un ejemplo de racemización.



De igual forma, el (R)-3,3-dimetilciclopentanol se racemiza por tratamiento con un catalizador adecuado.

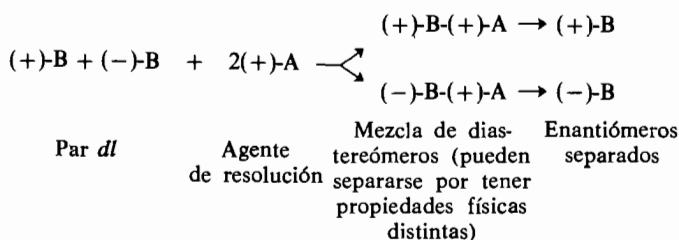


Siempre que se llevan a cabo reacciones en condiciones aquirales, se obtienen productos aquirales. Si las moléculas del producto son quirales, se obtienen cantidades iguales de los enantiómeros; es decir, una forma racémica. La separación de una forma racémica en enantiómeros, se denomina *resolución*. Puede tratarse de una resolución parcial cuando uno de los enantiómeros está presente

en un exceso del otro, y de resolución completa cuando cada uno de los enantiómeros se obtiene libre del otro.

Pasteur * fue el primero que logró separar una forma racémica en sus enantiómeros. Examinó mediante un microscopio los cristales del tartrato sódico amónico que se habían obtenido por cristalización en agua por debajo de 27° C. Estos cristales pertenecían a dos formas quirales distintas que eran entre sí imágenes especulares no superponibles. Pasteur separó los cristales con unas pinzas y con la ayuda de una lupa. Un tipo de cristales se disolvió en agua dando una disolución dextrógira; el otro tipo dio una solución levógira con una magnitud de rotación igual a la primera. Esta técnica laboriosa de resolución puede aplicarse, en principio, siempre que la forma racémica sólida sea un conglomerado compuesto de cristales distinguibles. Sin embargo, son raros los casos en los que puede lograrse con éxito una resolución por este método, debido a que es poco corriente distinguir con claridad los cristales de un conglomerado y la labor necesaria para tal separación es muy grande.

El método más general de efectuar la resolución de un par *dl*, desarrollado también por Pasteur, consiste en hacerlo reaccionar con un reactivo quiral (*un agente de resolución*). Tal reactivo convertirá los dos *enantiómeros* en dos *diastereómeros*, que pueden entonces separarse mediante técnicas tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía. Los diastereómeros separados se descomponen entonces mediante reactivos apropiados que liberarán cada uno de los enantiómeros. Las ecuaciones siguientes muestran el esquema general:

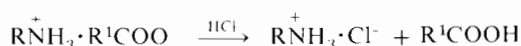


Este método es eficaz porque si bien las propiedades físicas de los enantiómeros son idénticas, impidiendo su separación por procedimientos físicos, las de los diastereómeros suelen ser muy distintas, de aquí que puedan separarse. La purificación de los diastereómeros seguida de su descomposición, por separado, rinde los enantiómeros individuales de la mezcla racémica inicial.

El agente de resolución debe elegirse cuidadosamente. Debe reaccionar con buen rendimiento con el par *dl*, los diastereómeros resultantes deben poder separarse por un medio practicable, y los diastereómeros, una vez separados, deben descomponerse de una manera fácil y definida dando, de nuevo, los enantiómeros puros. Las sales procedentes de reacciones sencillas de ácido-base, constituyen

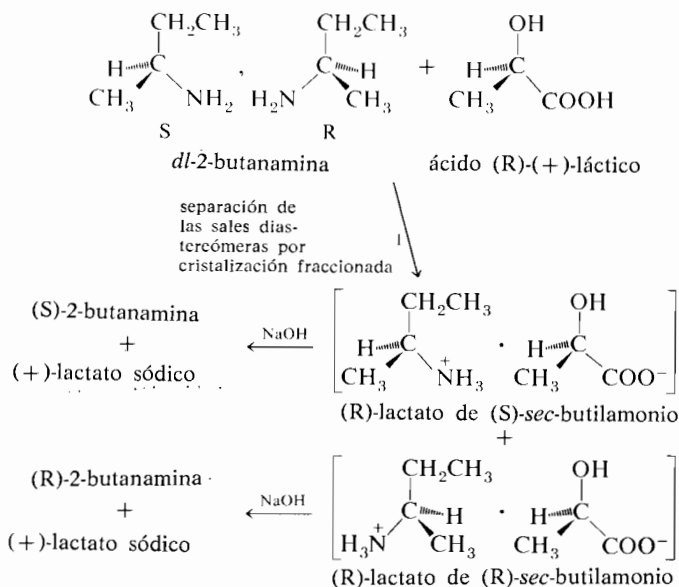
* Louis Pasteur. 1822-95. Nacido en Dole, Francia; Universidades de Dijon, Estrasburgo, Lille, Sorbona.

excelentes diastereómeros para fines de resolución porque se forman rápidamente y la cristalización fraccionada permite aislar bonitos cristales. Se tratan entonces estas sales purificadas con ácido mineral o hidróxido acuoso para liberar los enantiómeros. Las bases orgánicas más corrientes son las aminas, RNH_2 (sección 4.15), y pueden combinarse con los ácidos carboxílicos, R^1COOH (secciones 8.7 a 8.9), o con los ácidos sulfónicos, RSO_3H (sección 10.6), para dar sales. Así, por ejemplo,



Si la amina es el compuesto racémico que hay que resolver, se hace reaccionar con un ácido quiral para dar dos sales diastereómeras cuya separación seguida por el tratamiento de cada una de ellas con hidróxido sódico libera los enantiómeros de la amina. Análogamente un ácido racémico puede resolverse utilizando una amina quiral. En la práctica se emplean como agentes de resolución muchos ácidos o bases ópticamente activos, que existen en la naturaleza, debido a su accesibilidad.

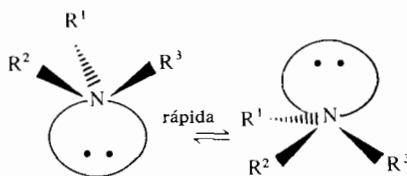
Como ejemplo ilustrativo citamos la resolución de la 2-butanamina empleando ácido (+)-láctico como agente de resolución para formar sales diastereómeras:



En una reacción en la que todos los reactivos sean inactivos y las condiciones experimentales sean aquirales, no puede formarse una sustancia ópticamente activa. En cambio, en una reacción entre reactivos quirales y/o en condiciones quirales, puede producirse un producto ópticamente activo. En el *método de resolución*, denominado de *descomposición asimétrica*, se destruye selectivamente uno de los enantiómeros del par *dl* por tratamiento con un reactivo ópticamente activo. En los sistemas biológicos, muchas reacciones están catalizadas por enzimas que son ópticamente activas y, en consecuencia, tales descomposiciones asimétricas pueden llevarse a cabo mediante enzimas. Pasteur fue también el pionero en este campo al encontrar que el hongo *penicillium glaucum*, cuando crece en presencia de ácido tartárico racémico, destruye preferentemente el enantiómero (+), y el ácido (—)-tartárico puede recuperarse del medio.

6.11 Estereoquímica de los heteroátomos

El átomo de nitrógeno en el amoníaco y en las aminas tiene sus enlaces distribuidos piramidalmente (sección 4.15) siendo muy fácil (fig. 6.13) su inversión a través de un configuración plana, semejante a la vuelta de un paraguas con el viento.



No se ha separado nunca en enantiómeros ninguna amina sencilla asimétrica en el nitrógeno, debido a que la racemización (interconversión de enantiómeros) es muy rápida a la temperatura ambiente. Recuérdese que la racemización de un carbono asimétrico requiere la ruptura de un enlace con un sustituyente para unirlo de nuevo por el otro lado del átomo de carbono. Una amina se racemiza en el nitrógeno por la simple inversión. En cambio los iones amonio, con cuatro grupos distintos unidos al nitrógeno ($R^1R^2R^3R^4N^+$), existen en dos formas enantiómeras las cuales no se racemizan espontáneamente, como lo hacen las aminas, sino que poseen configuraciones estables como las de los compuestos con carbono asimétrico. (¿Por qué?)

Contrastando con las aminas, la inversión (o racemización) de las fosfinas transcurre con velocidad muy baja; las fosfinas y las sales de fosfonio pueden resolverse en sus enantiómeros quirales.

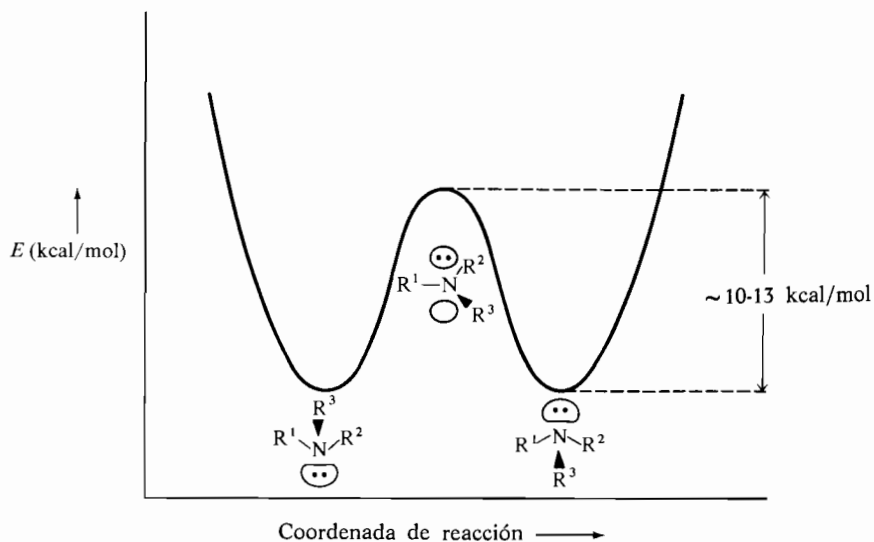
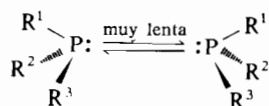
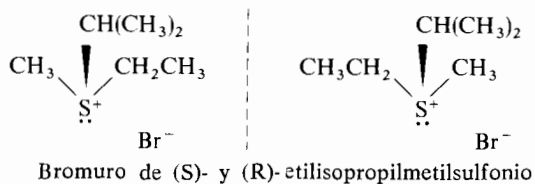


Figura 6.13

Diagrama de energía por inversión de una amina.



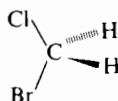
Ya se mencionó anteriormente (sección 4.13) que las sales de sulfonio son piramidales, como las aminas y las fosfinas. Cuando tienen los sustituyentes adecuados pueden resolverse en sus formas quirales, estables:



Los derivados del silicio tetravalente son estables configuracionalmente, siendo frecuentes los ejemplos de isomería óptica y geométrica atribuibles al átomo de silicio.

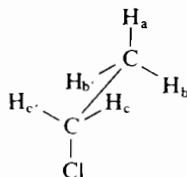
6.12 Estereoisomería y espectroscopia de resonancia magnética nuclear

El espectro protónico de RMN de las moléculas orgánicas se simplifica con frecuencia considerablemente debido a que varios protones son magnéticamente (o químicamente) equivalentes. Por ejemplo, todos los protones del etano son equivalentes y sólo se observa una línea de resonancia para el compuesto. Igualmente, los dos protones del bromoclorometano dan sólo una línea de resonancia. Sin embargo, en este caso los dos protones no tienen ambientes idénticos sino que, más bien, ocupan entornos que son imágenes especulares. Tales protones se llaman *enantiotópicos*. La única manera de distinguirlos es en condiciones quirales (tales como en disolución en un medio ópticamente activo), y las medidas de RMN ordinarias no pueden diferenciarlos.



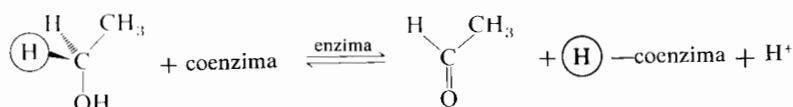
El plano de la página es un plano especular

El espectro de RMN de un etil derivado también se simplifica debido a que algunos de los protones pierden su identidad. Por ejemplo, el cloruro de etilo muestra un triplete centrado a δ 1,48, correspondiente a los tres protones del metilo desdoblados por el par de protones adyacentes del metileno, y un cuadruplete centrado a δ 3,57, correspondiente a los dos protones del metileno desdoblados por los tres protones del metilo. La fórmula de perspectiva del cloruro de etilo en la conformación alternada muestra que los protones señalados con H_b y H'_b son enantiotópicos y deben ser equivalentes en RMN, pero que el protón anti H_a debe tener un desplazamiento químico ligeramente distinto. (H_c y H'_c son también enantiotópicos y tienen el mismo desplazamiento químico.) Sin embargo, la rotación alrededor del enlace sencillo carbono-carbono es muy

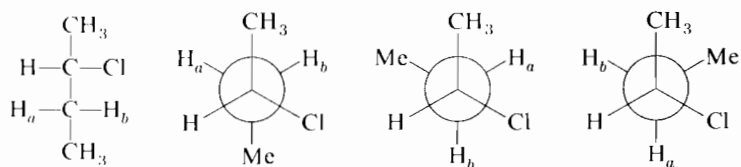


rápida (alrededor de 10^{-6} segundos), y esto es suficiente para nivelar la diferencia entre los protones del metilo. Lo que se observa es una posición media de la línea correspondiente a los tres protones H_a , H_b , y H'_b y en la escala de tiempo de la RMN los protones aparecen como equivalentes.

El concepto de protones enantiotópicos podría parecer demasiado esotérico para tener importancia práctica; sin embargo, la química fisiológica está abarrotada de procesos químicos que distinguen estos hidrógenos aparentemente «equivalentes». Por ejemplo, F. H. Westheimer* demostró hace varios años que la deshidrogenación enzimática del etanol para dar acetaldehído (una reacción importante para la desintoxicación) transcurre eliminándose específicamente sólo uno de los hidrógenos metilénicos (el incluido en un círculo):



Consideremos a continuación el compuesto 2-clorobutano. Cuando alguien contempla por primera vez su espectro de RMN lo encuentra anómalo porque esta molécula exhibe cinco clases de protones. Los protones del metilo de un extremo son todos equivalentes porque su entorno se intercambia por rotación de metilo. Los tres del otro metilo son equivalentes entre sí pero distintos de los del primer metilo considerado. El protón del carbono que lleva el cloro también es diferente. Todo esto se esperaba y así apareció. Sin embargo, también se encontró que los protones etiquetados H_a y H_b no eran equivalentes y mostraban distintas señales en RMN. ¿Cómo explicar esto?

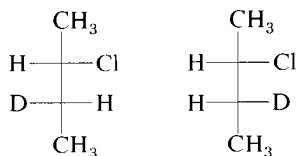


Quizá si miramos las tres conformaciones que forman esta molécula podamos comprender lo que sucede. Observando las proyecciones mostradas, podemos ver que H_a y H_b no tienen los mismos entornos sino que sus ambientes presentan la relación objeto-imagen. Cojamos, por ejemplo, la fórmula de la izquierda; aquí H_a es anti respecto al cloro y H_b está apretado entre el cloro y el metilo. No existe la correspondiente estructura donde H_b esté en trans con respecto al cloro y simultáneamente H_a esté flanqueado por el cloro y el metilo. En otras palabras, H_a y H_b no son equivalentes y en consecuencia dan diferentes señales en RMN. Esto no tiene nada que ver con la falta de libre rotación o con los distintos porcentajes de las diversas conformaciones. Simplemente, es imposible que estos protones tengan entornos idénticos o enantiómeros. De hecho tienen ambientes diastereómeros por lo que tales protones se denominan *diastereotópicos*.

* Frank H. Westheimer. Nacido en Baltimore, en 1912. Universidades de Chicago y Harvard.

Los protones idénticos muestran la misma señal y a la misma frecuencia, en su espectro RMN, y lo mismo ocurre con los protones enantiotópicos. Los enantiómeros exhiben las mismas propiedades físicas (excepto la rotación óptica), incluso sus espectros RMN. Sin embargo, los protones diastereotópicos dan señales RMN en sitios distintos, lo mismo que los compuestos diastereómeros presentan, en general, diferentes propiedades físicas.

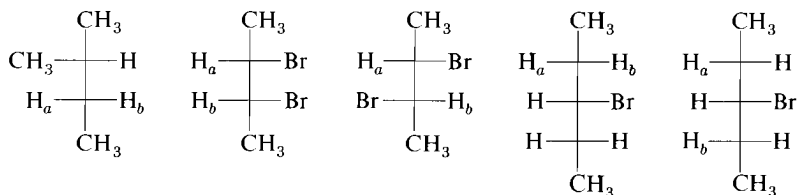
Probablemente la manera más sencilla de comprobar si dos protones son diastereotópicos es la siguiente: fórmese la molécula utilizando una proyección de Fischer y sustituyendo uno de los hidrógenos en cuestión por deuterio; a continuación fórmese otra proyección de Fischer donde sea el otro hidrógeno el sustituido por deuterio:



Mírese a las dos proyecciones de Fischer y decídase a la vista de ellas si son idénticas, enantiómeras o diastereómeras. Si son idénticas, los protones serán idénticos en RMN. Si los compuestos son enantiómeros, los dos protones en cuestión serán enantiotópicos. Si son diastereómeros, como en este caso, los protones serán diastereotópicos.

EJERCICIO 6.13

Responda si los protones designados por H_a y H_b en las moléculas siguientes son idénticos (i), enantiotópicos (e) o diastereotópicos (d):



La conformación de silla del ciclohexano contiene dos tipos químicamente distintos de protones; seis protones ecuatoriales y seis axiales (sección 3.4). Por consiguiente podemos esperar ver dos líneas en el espectro de RMN (probablemente desdobladas por acoplamiento spin-spin). Cuando el espectro se determina a temperatura ambiente aparece una sola línea claramente definida.

Esto es debido a que la interconversión silla-silla (fig. 3.9) ocurre muy rápidamente. Cada hidrógeno es ecuatorial en un 50 % del tiempo y axial en otro 50 %. Todos los hidrógenos tienen la misma posición media y por consiguiente deben dar la misma señal. Puesto que los protones son todos equivalentes, no se acoplan y, en consecuencia, sólo se observa una línea. Si desciende la temperatura, se reducirá la velocidad de interconversión silla-silla y cada vez será menor el número de moléculas que alcancen la suficiente energía térmica para remontar la barrera de la inversión. A -100°C , el espectro de RMN del ciclohexano da dos familias de bandas que corresponden a los protones ecuatoriales y axiales. Cuando el ciclohexano se calienta sobre -100°C ambas bandas se acercan gradualmente y se confunden a $-66,7^{\circ}\text{C}$.

Se observa una situación análoga en los ciclohexanos monosustituídos. Las dos formas de silla del bromuro de ciclohexilo están en rápido equilibrio; sin embargo, la conformación preferida es la que corresponde al bromo ecuatorial. Habida cuenta incluso de que los hidrógenos metílicos (p. ej. H_a y H_b) son químicamente distintos, sólo se observa un multiplete para el hidrógeno metílico en el espectro de RMN a $+22^{\circ}\text{C}$; está centrado a δ 4,06. Las resonancias protónicas están niveladas por la rápida inversión de la silla. Sin embargo, a -84°C se observan dos multipletes distintos, uno a δ 3,87 para H_a en la conformación con el bromo ecuatorial, con una área del pico correspondiente a un 70 %, y otro a δ 4,59 para H_e en la conformación axial (30 %).

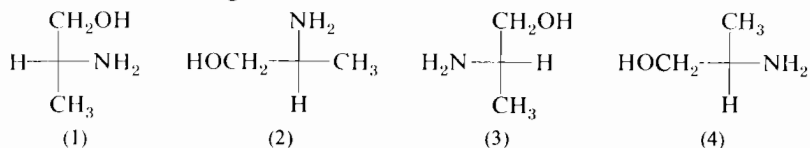
En los derivados del ciclohexano, y en otros compuestos cíclicos, si los sustituyentes sujetan firmemente el anillo impidiendo su inversión, los protones axiales y ecuatoriales no son equivalentes y mostrarán, generalmente, señales diferentes. Y al contrario, si es posible la inversión del anillo, muchos protones se convertirán en equivalentes y el espectro se multiplicará notablemente.

PROBLEMAS

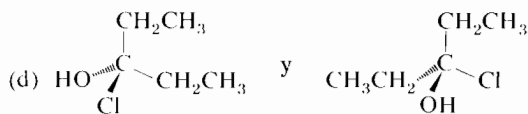
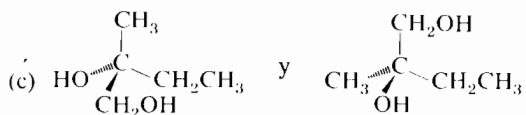
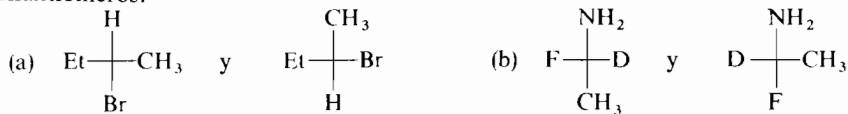
- Un compuesto (0,3 g) se disuelve en cloroformo dando un volumen total de 10 ml. Cuando se pone esta disolución en un tubo de 20 centímetros, muestra una rotación óptica de $+7,52^{\circ}$ a la raya D del sodio a 25°C . ¿Cuál es la rotación específica y cómo se expresa?
- El compuesto homogéneo, ácido (+)-4-metildodecanoico, tiene una rotación de $+0,175^{\circ}$ en un tubo de 1 dm, a la raya D del sodio y a 25°C . La densidad del compuesto es de 0,888 g/ml. Calcular la rotación específica, e indicar la manera de resumir los datos.
- ¿Cuáles de los ejemplos siguientes tienen formas enantioméricas (o son capaces de tenerlas)?

| | | |
|----------------------|--------------------|------------------------|
| (a) Zapato | (e) Uña | (i) Tornillo de madera |
| (b) Calcetín | (f) Destornillador | (j) Automóvil |
| (c) Gorro de beisbol | (g) Martillo | (k) Oreja |
| (d) Copa | (h) Broca | (l) Orejera |

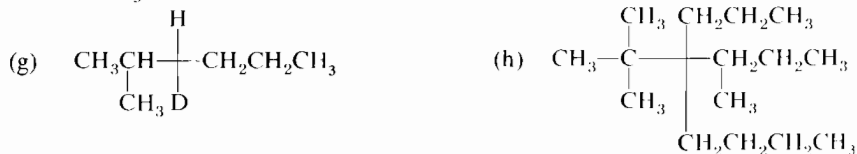
4. (a) Compruebe, respecto al estereoisómero (1) del 2-amino-1-propanol, si (2), (3) y (4) son idénticos a él o a su enantiómero.
 (b) ¿Es R o S la configuración de (1)?

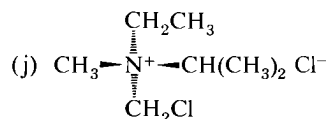
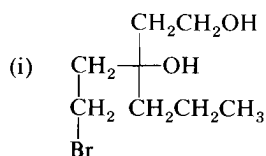


5. Para cada uno de los siguientes pares de compuestos, indicar cuáles son los enantiómeros.

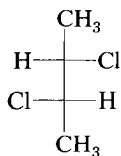


6. Los siguientes compuestos ¿tienen configuración R o S?

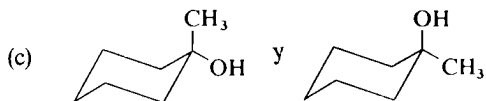
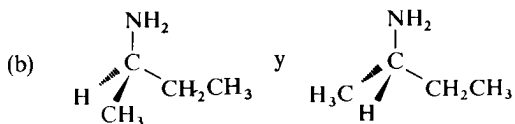
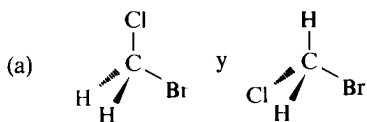


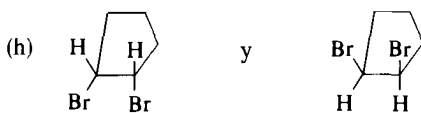
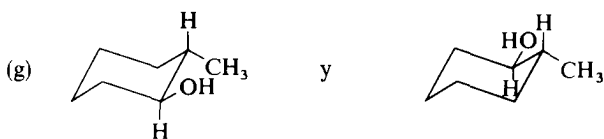
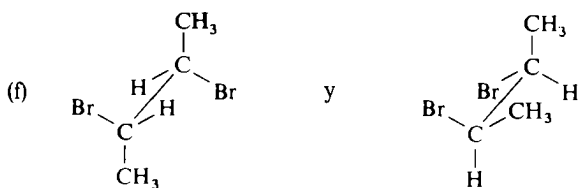
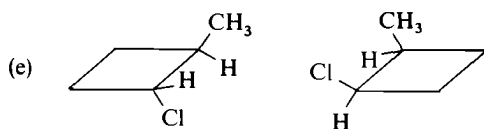
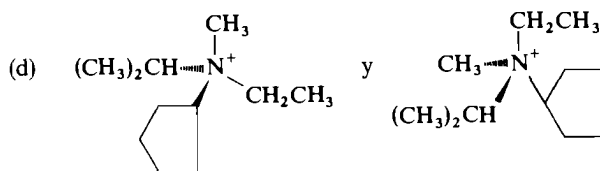


7. Si un compuesto tiene más de un centro asimétrico, hay que especificar la configuración de cada uno. Demuestre que si numeramos la estructura indicada de arriba abajo, posee la configuración 2S,3S. ¿Es éste el *meso*-2,3-diclorobutano?

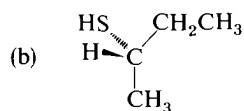
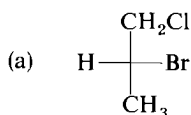


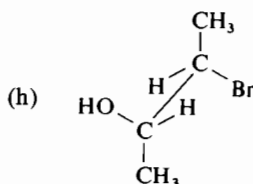
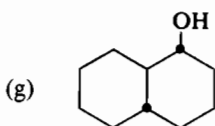
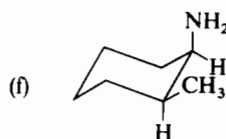
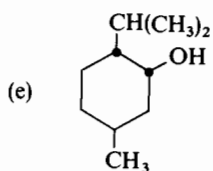
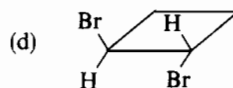
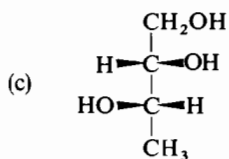
8. Sitúense todos los planos y ejes de simetría sencillos en los compuestos siguientes (usar modelos):
- | | |
|----------------------------|---------------------------------|
| (a) Cloruro de metilo | (b) Metilmercaptano |
| (c) Isobutano | (d) Metilciclohexano ecuatorial |
| (e) Norbornano | (f) Espiropentano |
| (g) Diborano | (h) Piperidina |
| (i) <i>trans</i> -Decalina | (j) Triclorometano |
9. Definir y dar un ejemplo de:
- | | |
|------------------|--------------------|
| (a) Enantiómero | (b) Diastereómero |
| (c) Racemización | (d) Compuesto meso |
10. A continuación se indican varios pares de moléculas (o conformaciones moleculares). Elegir de la siguiente lista la palabra que describa mejor cada par: *enantiómeros*, *diastereómeros*, *isómeros conformacionales* o *idénticos*.



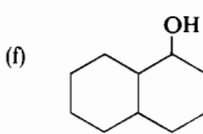
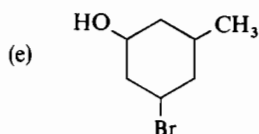
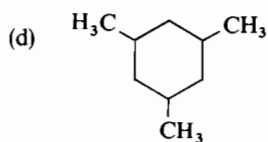
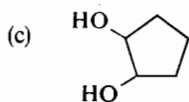


11. ¿Qué estructuras del problema 10 son capaces de presentar actividad óptica?
12. Dibuje las proyecciones de Fischer de:
 - (a) *meso*-3,4-hexanodiol
 - (b) (R)-2-aminobutano
 - (c) (2S,3R)-3-bromo-2-butanol
13. Escribir una estructura comparable para el *enantiómero* de cada uno de los siguientes compuestos.

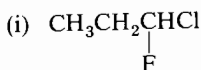
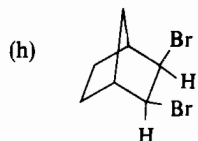
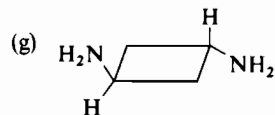
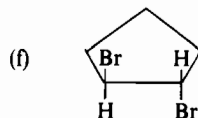
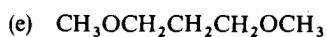
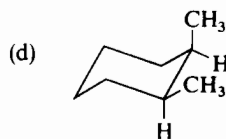
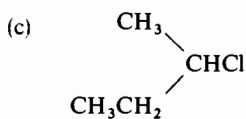
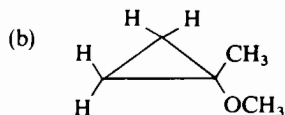
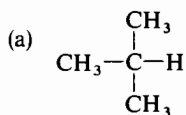




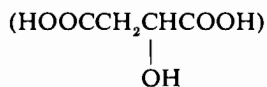
14. Dibuje las fórmulas en perspectiva de los siguientes compuestos:
 (a) *cis*-1,2-dibromociclohexano
 (b) *trans*-3-metilciclopentanol
 (c) *trans*-2-aminocicloheptanol
 (d) *cis*-1,4-dimetilciclohexano
15. Dibujar las fórmulas de proyección de todos los estereoisómeros de las siguientes moléculas e indicar cuáles son ópticamente activas y cuáles son meso.



16. Cuántas clases de protones magnéticamente distintos hay en cada uno de los compuestos siguientes:

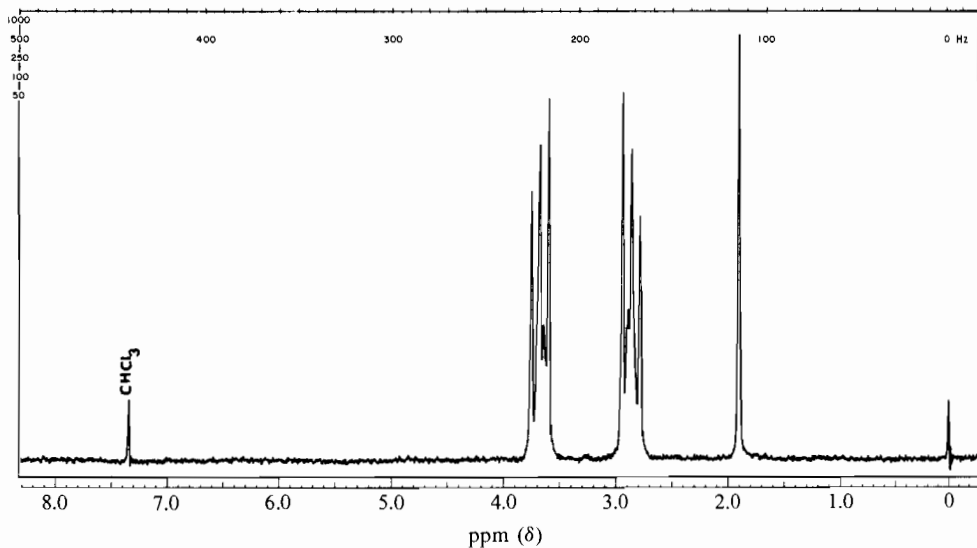


17. Un diastereómero del 1,3-diclorociclopentano presenta cinco tipos magnéticamente distintos de protones en las proporciones relativas 2 : 2 : 1 : 1 : 2. Escribir la estructura.
18. Uno sólo de los nueve estereoisómeros del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano presenta una resonancia protónica única al enfriar a -100° . Escribir la estructura.
19. Describir paso a paso las operaciones de laboratorio que deberán llevarse a cabo para resolver una muestra sintética de ácido málico

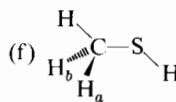
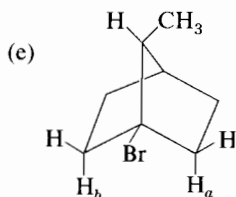
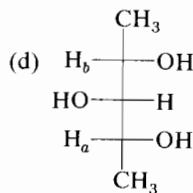
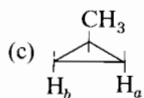
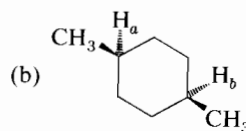
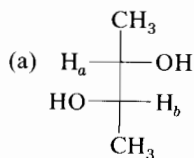


- por medios químicos.
20. Un compuesto de fórmula molecular $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$ dio el espectro de RMN reproducido a continuación. ¿Cuál es la estructura del compuesto?

Espectro RMN del compuesto desconocido del **problema 20**.



21. Indicar, en las estructuras siguientes, si H_a y H_b son idénticos, enantiotópicos o diastereotópicos:

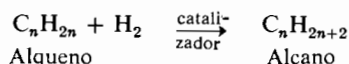


CAPÍTULO 7

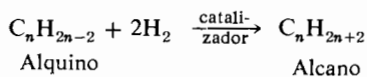
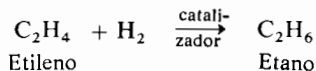
Alquenos y alquinos

7.1 Hidrocarburos insaturados

Los alquenos y alquinos son las familias de hidrocarburos acíclicos (de cadena abierta) que contienen menos hidrógeno por átomo de carbono que los alcanos y que pueden convertirse en alcanos por adición de hidrógeno. Los *alquenos*, llamados frecuentemente *olefinas*, tienen la fórmula C_nH_{2n} , y los *alquinos* C_nH_{2n-2} . Estos hidrocarburos y aquellos otros que contienen menos del máximo número de átomos de hidrógeno se denominan *hidrocarburos insaturados*. Aquellos hidrocarburos, que como los alcanos contienen el máximo número de átomos de hidrógeno se denominan *hidrocarburos saturados*. Los hidrocarburos saturados acíclicos tienen la fórmula C_nH_{2n+2} (sección 3.1). Un alqueno reacciona con un equivalente molar de hidrógeno para dar un alcano; un alquino requiere dos moles de hidrógeno para dar un alcano (fig. 7.1).



Ejemplo



Ejemplo

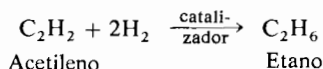


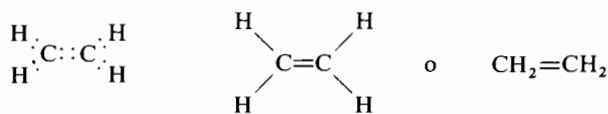
Figura 7.1

Reacciones de los hidrocarburos insaturados con hidrógeno para dar alcanos.

Las propiedades físicas de los alquenos y alquinos son muy parecidas a las de los alcanos. Los compuestos que contienen menos de unos cinco átomos de carbono son gases incoloros y los que tienen unos cinco o más átomos de carbono son líquidos incoloros, a excepción de los términos muy superiores o poco corrientes que pueden ser sólidos. Los hidrocarburos acíclicos insaturados tienen por lo general olores definidos algo desagradables. Tanto ellos como sus productos de reacción son responsables en parte de la contaminación del aire producida por los gases de escape de los automóviles.

7.2 Doble enlace carbono-carbono

El alqueno más sencillo tiene por fórmula C_2H_4 y se llama *etileno*. Al asignar una estructura al etileno con la única base del análisis elemental, debemos tener en cuenta lo siguiente: (1) es un compuesto estable; (2) deben cumplirse las reglas normales de valencia (cuatro valencias para el carbono, una valencia para el hidrógeno); (3) el etileno reacciona con hidrógeno dando etano, C_2H_6 , cuya estructura conocemos. Parece probable que el etileno contenga un doble enlace carbono-carbono. Uniendo dos hidrógenos a cada átomo de carbono con enlaces covalentes y formando dos enlaces covalentes entre los dos átomos de carbono, llegamos a una imagen satisfactoria del etileno. Esta estructura satisface la exigencia de que cada átomo de carbono debe tener un octeto de electrones en su capa de valencia y cada átomo de hidrógeno debe tener dos electrones en la suya.



Etileno

Cuando dos átomos forman *dos* enlaces covalentes entre sí (es decir, comparten dos pares de electrones) se dice que los átomos están unidos por un *doble enlace*. El etileno tiene un doble enlace carbono-carbono. Este doble enlace representa la característica fundamental de los alquenos, C_nH_{2n} . Los cicloalcanos tienen la misma fórmula pero sólo contienen enlaces sencillos.

Mediante la aproximación mecanocuántica podemos obtener una imagen más detallada del doble enlace carbono-carbono del etileno y sus homólogos. Hallaremos que el doble enlace no se compone de dos enlaces covalentes equivalentes.

Un átomo de carbono del etileno está unido a otros tres átomos y las reglas dadas en la sección 4.3 nos indican que la mejor hibridación de los cuatro orbitales atómicos es aquella que proporciona el máximo recubrimiento para que los enlaces resultantes sean lo más fuertes posible. Esto puede lograrse combinando el orbital $2s$ con dos de los orbitales $2p$ (por ejemplo los orbitales $2p_x$ y $2p_y$)

dando tres orbitales híbridos sp^2 . Estos orbitales híbridos sp^2 son energéticamente equivalentes y tienen las propiedades indicadas en la tabla 4.1. Están en el mismo plano (en el plano xy ya que hemos elegido para la combinación los orbitales $2p_x$ y $2p_y$), y se dirigen hacia las posiciones más alejadas posible (hacia los vértices de un triángulo equilátero, formando ángulos de 120° entre cada par) (fig. 4.1, tabla 4.1).

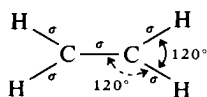


Figura 7.2

Modelo previsto para el sistema de enlaces σ del etileno.

Cada átomo de carbono forma dos enlaces C—H por recubrimiento de un orbital sp^2 de un carbono con un orbital $1s$ de un hidrógeno, y las dos mitades se unen mediante un enlace carbono sp^2 -carbono sp^2 . En la figura 7.2 se da una imagen esquemática del enlace del etileno. Todos los enlaces son σ (recuérdese que hay también cinco orbitales moleculares σ^* que no contienen electrones). Todos los ángulos de enlace C—C—H y H—C—H, son de 120° .

Para completar la molécula observamos que cada átomo de carbono tiene un orbital atómico $2p_z$ que no se ha utilizado en el enlace y que contiene un electrón. En la figura 7.3a se muestra por separado uno de estos orbitales $2p$ del carbono. Tiene dos lóbulos y a cada uno se le da un signo que representa el signo algebraico de la función de onda en las diferentes regiones.

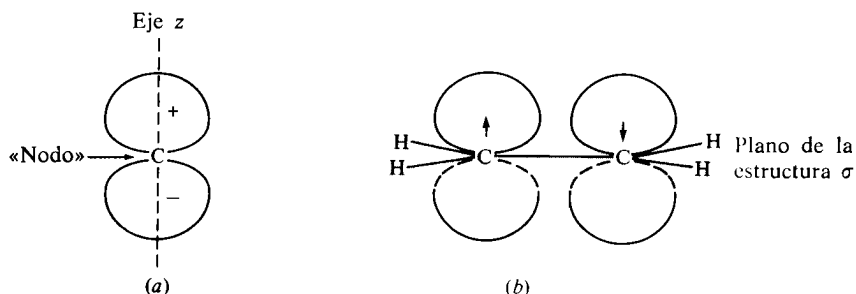


Figura 7.3

(a) Orbital $2p_z$ del carbono mostrando los signos y el nodo. (b) Dos orbitales $2p_z$ en los átomos de carbono del etileno.

SIGNIFICADO DE LOS SIGNOS ASOCIADOS A LOS ORBITALES. *Obsérvese que en las figuras 7.3 y 7.4 los signos (+) y (-) asociados a los orbitales no representan cargas. Indican que los valores numéricos de ψ_1 y ψ_2 son positivos o negativos se-*

gún el caso. Estos signos no tienen un significado físico inmediato. El valor de ψ^2 en un punto da la densidad electrónica en este punto. Nótese sin embargo, que ψ^2 es siempre positivo, tanto si ψ es positivo como si es negativo. El signo de ψ resulta importante cuando se une a otra ψ para formar un enlace u orbital molecular.

La función de onda de este orbital $2p$ de la figura 7.3a, tiene el valor de cero en el átomo de carbono. A esto se le denomina un *nodo*. Los nodos son puntos que marcan un cambio de signo de la función de onda (en realidad cuando hablamos de orbitales atómicos tratamos de funciones de onda tridimensionales y los nodos consisten en superficies nodales). Para que dos orbitales $2p_z$ se recubran efectivamente, deben estar orientados paralelamente entre sí y perpendicularmente a la estructura σ del enlace (fig. 7.3 b). Esto requiere que toda estructura σ sea coplanar y que los seis núcleos atómicos estén en el mismo plano. Los dos orbitales paralelos $2p_z$ están lo suficientemente cercanos para recubrirse en posición lateral y podemos combinarlos de dos maneras tal como indica esquemáticamente la figura 7.4. Cuando se recubren los lóbulos del mismo signo (fig. 7.4, inferior) se forma un enlace. Si los signos no coinciden (o, en otras palabras, si sustraemos las ψ en lugar de sumarlas) se engendra un orbital antienlazante (fig. 7.4, superior).

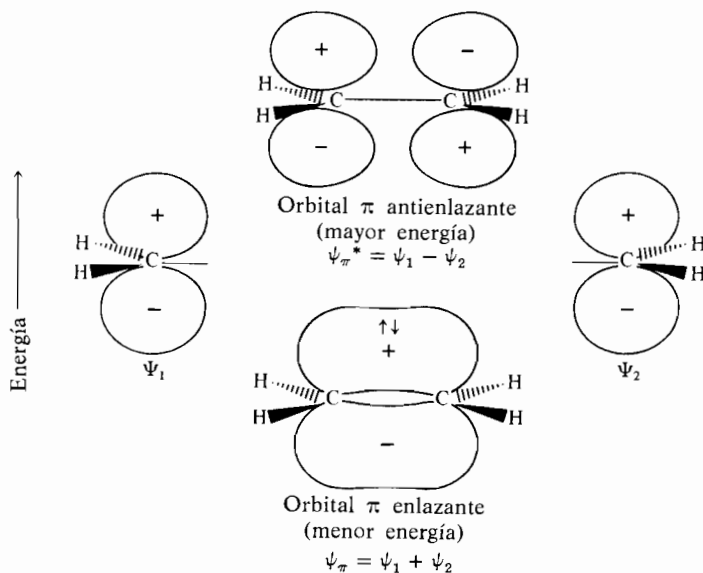


Figura 7.4

Doble enlace carbono-carbono del etileno. El recubrimiento de los orbitales p da un enlace π . La otra combinación de los orbitales p conduce a un orbital π^* .

Puesto que sólo se dispone de dos electrones p , ambos pueden situarse en el orbital enlazante (ψ_π). Este enlace, formado por recubrimiento paralelo (o lateral) de los orbitales p , tiene propiedades de simetría distintas de un orbital σ ; se llama *enlace* π . Consiste en dos lóbulos de signos opuestos (como los orbitales atómicos p originales), y tiene un nodo en el eje del enlace carbono-carbono. El recubrimiento de los orbitales p de este modo (enlace p - p π) es menos eficaz que el recubrimiento frontal por el que se forman los enlaces σ ; por consiguiente un enlace π es más débil que uno σ . *Es el recubrimiento paralelo de los orbitales p lo que fuerza a los átomos del etileno a estar en un mismo plano, formando una molécula plana.*

El doble enlace carbono-carbono se compone de un enlace σ fuerte (unas 100 kcal/mol de energía de enlace) y otro enlace π más débil (unas 45 kcal/mol).

Se sabe experimentalmente que la energía del doble enlace del etileno es de 145 kcal/mol. Se estima que los componentes σ y π tienen los valores indicados deducidos de cálculos teóricos. El componente σ del doble enlace es más fuerte que el enlace sencillo C—C de un alcano debido a diferencias en la hibridación y longitud del enlace.

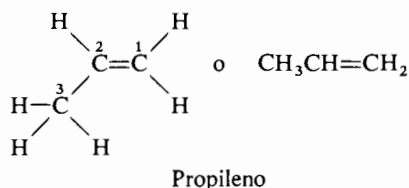
Por consiguiente, la energía total de un doble enlace carbono-carbono es de unas 145 kcal/mol; es más fuerte que un enlace sencillo carbono-carbono (unas 83 kcal/mol). A causa de la mayor fortaleza del doble enlace, la longitud del enlace carbono-carbono del etileno es menor que en el etano, por lo menos por dos razones distintas. Primera, el enlace σ del etileno está formado por el recubrimiento de dos orbitales híbridos sp^2 del carbono, mientras que el enlace σ del etano resulta del recubrimiento de los orbitales híbridos sp^3 . Esto produce la reducción de la longitud del enlace de 1,53 a 1,49 Å (tabla 4.1). Segunda, y más importante, el recubrimiento de los orbitales p que forman el enlace π aumenta cuando los átomos se acercan.

La molécula del etileno que se deriva de los anteriores razonamientos tendrá tres planos σ (el plano principal de simetría será el que contenga los seis átomos, los otros dos planos son perpendiculares entre sí y perpendiculares, también, al plano principal).

Todas estas conclusiones sobre la geometría del etileno, derivadas de la teoría orbital molecular, se han comprobado por medidas espectroscópicas y de difracción electrónica. La molécula es plana; los ángulos de enlace C—C—H son de 121° y los H—C—H de 118° (ambos valores muy cercanos a 120°); la longitud del enlace C—C es de 1,34 Å (en el etano la longitud del enlace C—C es de 1,54 Å); y la longitud del enlace C—H es de 1,09 Å (la longitud del enlace C—H del etano es de 1,10 Å).

7.3 Propileno

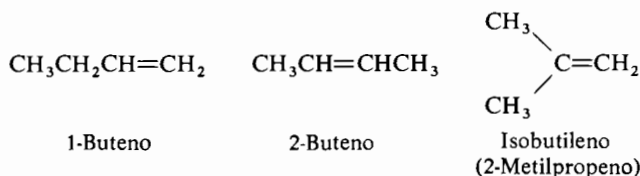
El homólogo que sigue al etileno en la familia de los alquenos, es el *propileno* (propeno), C_3H_6 . Las propiedades del propileno son muy similares a las del etileno, y, evidentemente, el propileno contiene un doble enlace. Ulteriores consideraciones nos dan la estructura siguiente:



¿Qué podemos decir acerca del enlace C-2—C-3 del propileno? Teniendo en cuenta que resulta del recubrimiento del orbital híbrido C-2 sp^2 y del orbital híbrido C-3 sp^3 , debe ser más corto que el enlace carbono-carbono del etano (sp^3-sp^3 , 1,54 Å), y más largo que el enlace carbono-carbono del etileno (sp^2-sp^2 , 1,34 Å). El valor deducido de la tabla 4.1 es $0,763 \text{ \AA} + 0,743 \text{ \AA} = 1,506 \text{ \AA}$. (El valor experimental es $1,501 \pm 0,004 \text{ \AA}$.)

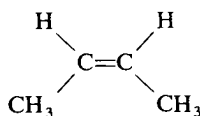
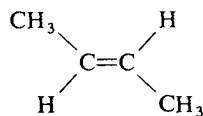
7.4 Butenos. Isomería cis-trans

La fórmula C_4H_8 representa los butenos, homólogos siguientes de esta serie. Son posibles varias estructuras isómeras. Podemos tener los átomos de carbono ordenados en cadena recta o ramificada. En la cadena recta, el doble enlace puede situarse entre el primer átomo de carbono y el segundo o entre el segundo y el tercero. Sólo es posible un isómero del buteno con cadena ramificada. Nuestras predicciones sugieren tres butenos isómeros; pero experimentalmente se han caracterizado *cuatro* alquenos C_4H_8 . ¿De dónde proviene el cuarto? Examinemos primero las estructuras de los tres isómeros que tenemos seguros:



Por la descripción detallada del etileno y del doble enlace carbono-carbono, sabemos que los átomos de carbono del doble enlace y *todos* los demás unidos a ellos deben estar en el mismo plano. Esto es consecuencia de la necesidad de

recubrimiento paralelo de los orbitales p para formar un enlace π . Con el doble enlace situado en la posición del buteno-2, hallamos que existen realmente dos ordenaciones posibles para los átomos situados alrededor del doble enlace. En una de ellas, los dos grupos metilo están del mismo lado del doble enlace; en la otra, los dos grupos metilo están en posiciones opuestas. Estas estructuras son independientes, y los dos compuestos tienen distintas propiedades físicas. La primera se llama *cis*-2-buteno y la segunda *trans*-2-buteno.

*cis*-2-Buteno*trans*-2-Buteno

Los dos 2-butenos son estereoisómeros; en términos más concretos son diastereómeros, porque no son estereoisómeros en los que uno es la imagen especular del otro (sección 6.5). Igual que los diastereómeros de los compuestos cíclicos (sección 6.5), los diastereómeros resultantes de la distinta ordenación de los átomos alrededor del doble enlace (el doble enlace puede tomarse como un hipotético anillo de dos eslabones) se denominan frecuentemente *isómeros geométricos*. El diastereómero con dos grupos metilo del mismo lado del doble enlace se llama el *isómero cis*; el que tiene los grupos metilos en posiciones opuestas del doble enlace es el *isómero trans*.

El *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno no son ópticamente activos. En ausencia de otros grupos disimétricos, todo alqueno tendrá por lo menos un plano de simetría (el plano de los átomos unidos al doble enlace), y ninguna molécula con un plano de simetría puede ser ópticamente activa.

Hemos mencionado anteriormente que el *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno son compuestos distintos y aislables. La única forma por la que podrían interconvertirse sería por rotación alrededor del doble enlace carbono-carbono. Tal rotación exige la ruptura del enlace π , puesto que a la mitad de la rotación se observa que los orbitales p que forman el enlace original tienen sus ejes en planos perpendiculares en lugar de estar situados en el mismo plano (fig. 7.5). Cuando los orbitales p están en ángulo recto no se recubren y se dice que son ortogonales entre sí. Se necesitaría una energía de 45 kcal/mol para romper este enlace. Podemos concluir, por consiguiente, que *alrededor de un doble enlace existe rotación restringida*; y que los isómeros geométricos de los alquenos son configuracionalmente estables. Puede compararse con la *isomería conformacional* (secciones 3.3, 3.4 y 6.8) que es debida a la rotación relativamente poco restringida alrededor de los enlaces sencillos.

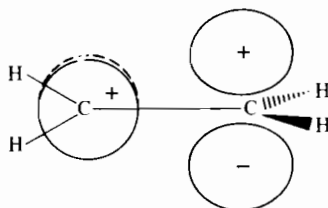
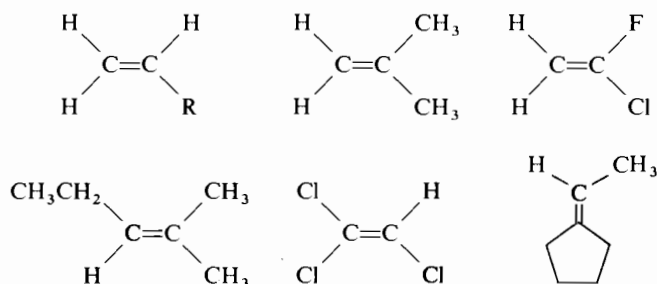


Figura 7.5
Rotación alrededor de un doble enlace. Es imposible el recubrimiento de los orbitales p ; el enlace π se rompe.

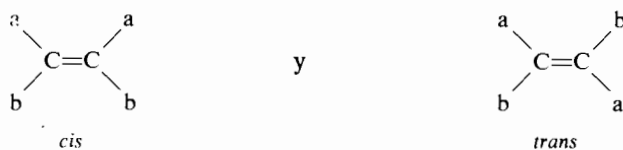
7.5 Requisitos estructurales para la isomería cis-trans en los alquenos

El tipo de sustitución del doble enlace determina si pueden existir o no formas diastereómeras cis y trans. La isomería geométrica no será posible cuando uno de los dos átomos de carbono que forman el doble enlace lleve dos grupos idénticos. Indicamos algunos ejemplos concretos de esta clase.

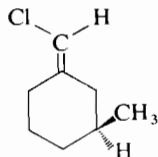
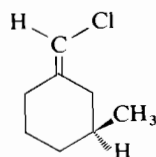
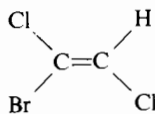
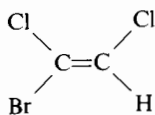
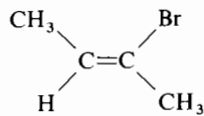
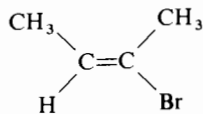
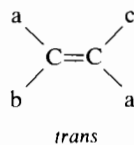
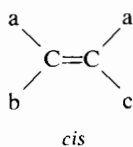
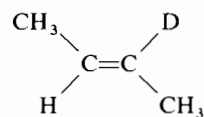
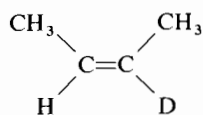
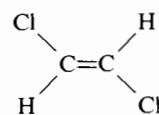
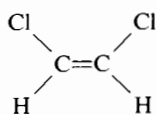
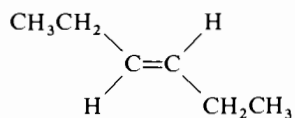
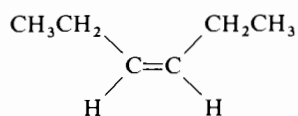


En la figura 7.6 se indican combinaciones de sustituyentes que producen estereoisomería.

Figura 7.6
Isómeros geométricos de los alquenos.



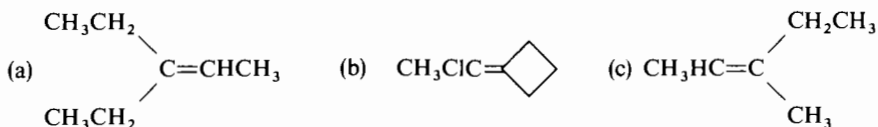
Ejemplos: (Figura 7.6 Continuación)



Éste es un caso en el que tenemos isomería geométrica y también un átomo de carbono asimétrico. Cada estructura tiene una imagen especular no superponible.

EJERCICIO 7.1

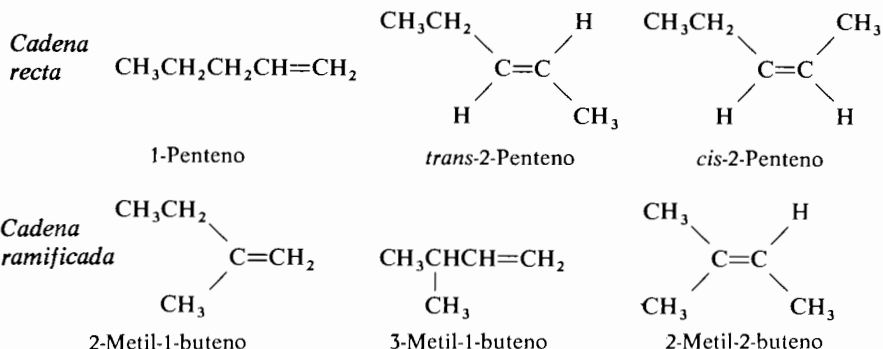
¿Cuántos estereoisómeros tiene cada uno de los compuestos siguientes?



Para cada uno de los anteriores, ¿cuántos tipos de protones no equivalentes pueden preverse en la RMN?

7.6 Alquenos superiores y cicloalquenos

A continuación se indican las estructuras de los seis alquenos isómeros de fórmula C_5H_{10} :



Para cada miembro sucesivo de la serie homóloga (C_nH_{2n}) de los alquenos, se produce un gran aumento en el número de estructuras isómeras posibles. Existe siempre mayor número de isómeros para los alquenos que para los alcanos del mismo número de átomos de carbono debido a que, junto a las variaciones en el esqueleto de carbono común a ambos, los alquenos tienen varias posiciones posibles para el doble enlace y además pueden tener isomería geométrica.

Un doble enlace puede también estar incluido en una estructura cíclica, y existe una serie homóloga de *cicloalquenos* de fórmula C_nH_{2n-2} . Los primeros cinco miembros de esta familia son el *ciclopropeno*, *ciclobuteno*, *ciclopenteno*, *ciclohexeno* y *ciclohepteno*.



Para los dos primeros, todos los átomos de carbono del ciclo están en un plano. El ciclopenteno se considera aproximadamente plano. En contraste con estas moléculas inferiores, el ciclohexeno es claramente no plano. El ciclohepteno y los cicloalquenos superiores tampoco son planos.

MATERIA OPTATIVA

Geometría del ciclohexeno. Los átomos de carbono 1, 2, 3 y 6 del ciclohexeno deben estar en un plano debido a la hibridación sp^2 de los carbonos 1 y 2; pero, para mantener los ángulos de enlace adecuados, los carbonos 4 y 5 deben estar encima o debajo de este plano. La conformación de silla del ciclohexeno (tiene lugar un rápido equilibrio entre las dos formas de silla tal como ocurre con el ciclohexano), se indica en la figura 7.7.

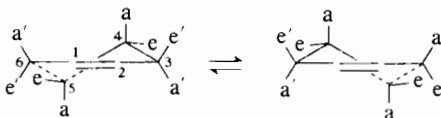


Figura 7.7

Conformación de silla del ciclohexeno. Las posiciones de unión de los sustituyentes se señalan con a, para axial; e, ecuatorial; a' pseudoaxial; e' pseudoequatorial.

El ciclopropeno es uno de los alquenos con más tensión que se han aislado. La discusión de la sección 3.5 explicó por qué el ciclopropano tiene tanta energía de tensión, y debiera repasarse. La tensión es incluso mayor en el ciclopropeno debido a que los átomos de carbono insaturados preferirían normalmente ángulos de enlace de 120° (hibridación sp^2). Sin embargo, el tamaño del anillo obliga a estos ángulos a tener valores cercanos a 60° . La diferencia (60°) es incluso mayor que la de $49,5^\circ$ ($109,5-60^\circ$) esperada para el ciclopropano. Por consiguiente, el ciclopropeno tiene incluso más tensión que el ciclopropano. Se forman enlaces «curvos» utilizando orbitales con mayor cantidad de carácter p , que comprenden los enlaces del anillo en el ciclopropeno, y los enlaces C—H unidos a los carbonos olefínicos se forman con orbitales híbridos del carbono con un 40 % de carácter s . El ciclobuteno tiene también bastante tensión.

Los alquenos cíclicos que tienen de tres a siete miembros en el anillo no existen en formas estereoisómeras. Sólo se han aislado los isómeros cis. Esto es debido, evidentemente, a que no existe modo razonable de unir en trans los carbonos del doble enlace cíclico sin introducir una tensión prohibitiva en las moléculas (fig. 7.8). El término inferior de la serie para el que se han aislado y caracterizado los isómeros cis y trans es el anillo de ocho miembros (fig. 7.8, $n = 6$). Naturalmente, podríamos esperar que el *trans*-cicloocteno fuera algo menos estable que el *cis*-cicloocteno, debido a que se introduce en el primero un poco de tensión uniendo

las posiciones *trans* del doble enlace con sólo una cadena de seis átomos de carbono. Esto se ha comprobado experimentalmente y se discutirá en la sección 7.9.

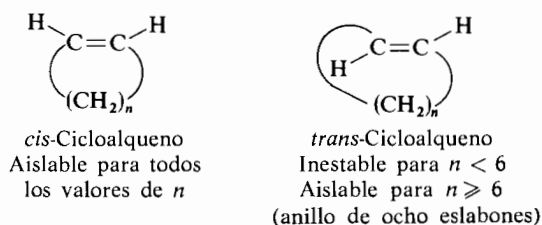


Figura 7.8
cis- y *trans*-Cicloalquenos.

Interconversión de enantiómeros y diastereómeros

El *trans*-cicloocteno presenta el hecho interesante de ser capaz de existir en formas ópticamente activas. Los dos enantiómeros se indican en la figura 7.9. La

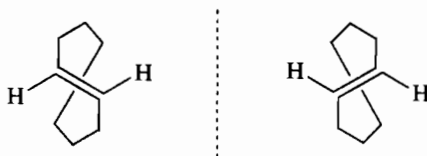


Figura 7.9
Enantiómeros del *trans*-cicloocteno.

interconversión de estos enantiómeros sólo requiere la rotación alrededor de enlaces sencillos carbono-carbono. Sin embargo, para hacer esto, el anillo debe pasar por una geometría que tiene mucha más tensión. Por consiguiente, la racemización no tiene lugar muy rápidamente a la temperatura ambiente o inferior a la ambiente, aunque es suficientemente rápida a unos 120°. Éste es el primer ejemplo de actividad óptica (existencia de enantiómeros) debida a la *restricción de la rotación alrededor de enlaces sencillos*. En la tabla 7.1 se da un índice de los procesos de interconversión de enantiómeros o diastereómeros, en orden decreciente del requerimiento de energía.

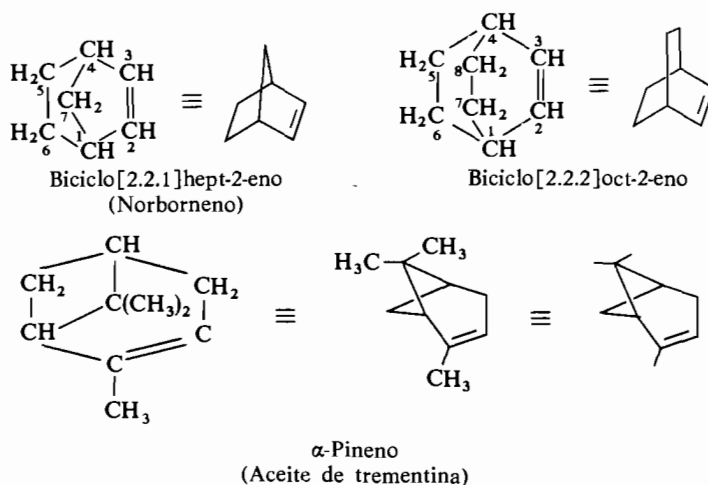
Resumiendo: Si la barrera es inferior a unas 10 kcal/mol, sólo puede observarse mediante estudios sofisticados. Una barrera de 10-30 kcal/mol puede observarse por medidas de RMN, pero la molécula remontará la barrera demasiado rápidamente para permitir el aislamiento físico de los compuestos independientes. Una barrera de 20-30 kcal/mol significa que los compuestos son aislables si se encuentra la técnica apropiada, pero pueden interconvertirse por calenta-

Tabla 7.1 Interconversión de enantiómeros o diastereómeros.

| Procesos requeridos para interconvertir enantiómeros o diastereómeros | Barrera de energía kcal/mol | Velocidad de interconversión a 25° C |
|--|-----------------------------|--------------------------------------|
| Ruptura de enlaces σ | 50-100 | Nula |
| Ruptura de enlace π (rotación restringida alrededor de dobles enlaces) | 30-50 | Nula o muy lenta |
| Rotación restringida alrededor de enlaces sencillos (impedimento estéreo) | 15-30 | Muy lenta o lenta |
| Inversión piramidal de las aminas | 10-13 | Rápida |
| Isomería conformacional (Rotación no impedida alrededor de enlaces sencillos.) | 0-12 | Rápida o muy rápida |

miento. Si la barrera es superior a unas 30 kcal/mol, los compuestos son estables en la acepción ordinaria.

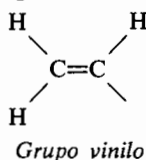
Los alquenos bicíclicos con puentes, son extraordinariamente importantes tanto desde el punto de vista teórico como práctico. Indicamos aquí las estructuras de varios de ellos.



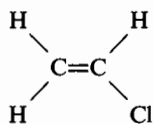
Obsérvese que en estructuras complejas, los grupos metilo se representan con frecuencia por simples trazos.

7.7 Nomenclatura de los alquenos

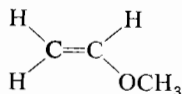
Para los alquenos más sencillos se emplean casi siempre los nombres vulgares *etileno*, *propileno* e *isobutileno*. Los etilenos sustituidos monofuncionalmente se denominan *compuestos vinílicos* (el nombre correcto IUPAC, rara vez empleado, se indica entre paréntesis):



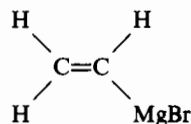
Ejemplos



Cloruro de vinilo
(Cloroeteno)

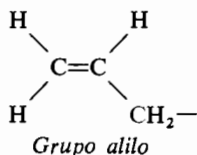


Metil vinil éter
(Metoxieteno)

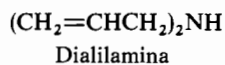
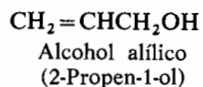
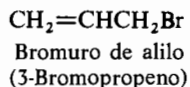


Bromuro de
vinilmagnesio

Los derivados funcionales en el átomo de carbono saturado del propileno se denominan *compuestos alílicos*.



Ejemplos

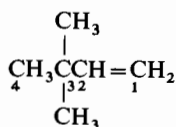


El mejor medio de nombrar los alquenos superiores es el sistema IUPAC. Un acercamiento gradual nos permite construir el nombre del compuesto desde la terminación funcional hacia adelante.

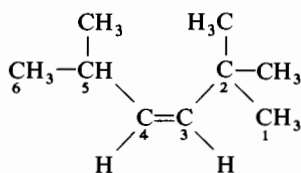
1. Seleccionar la cadena de carbono más larga que *contenga el doble enlace* y asignarle un nombre fundamental formado cambiando la terminación *-ano* del alcano con el mismo número de carbonos por *-eno* (propeno, buteno, octeno, ciclohexeno, etc.).

2. Numerar la cadena de carbono comenzando por el extremo más próximo al doble enlace, e indicar la posición del doble enlace por el número que corresponda al primer carbono del mismo (1-penteno, 2-penteno, etc.).

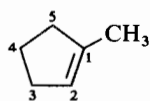
3. Indicar el nombre y número de grupos y su posición de unión a la cadena principal. De esta forma se han derivado los nombres de los cuatro butenos, los seis pentenos y de los isómeros geométricos expuestos en las secciones 7.4 y 7.6, y el estudiante debiera repasarlos. A continuación indicamos otros ejemplos:



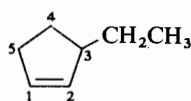
3,3-Dimetil-1-buteno



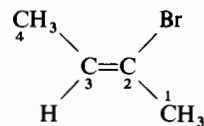
cis-2,2,5-Trimetil-3-hexeno



1-Metilciclopenteno

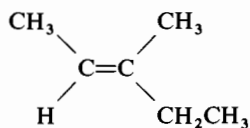


3-Etilciclopenteno



trans-2-Bromo-2-buteno

La nomenclatura de los alquenos tri- y tetrasustituídos asimétricamente requiere un comentario especial. La palabra *cis* se emplea para indicar que los grupos «más similares» están del mismo lado del doble enlace. Así, el 3-metil-2-penteno indicado es *trans* y no *cis*, porque el grupo metilo es el grupo *menor* de la derecha y el *mayor* de la izquierda. Para los alquenos tri- y tetra-sustituídos se prefiere el sistema E-Z, que se describe a continuación, en vez de *cis* y *trans*.

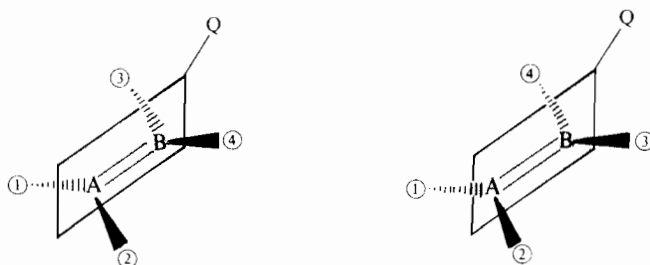


trans-3-Metil-2-penteno

Nomenclatura E-Z

Recientemente se ha propuesto un nuevo par de símbolos para reemplazar los términos comunes *cis* y *trans* en la descripción de la estereoisomería del doble enlace. El empleo de estos símbolos se adapta a una serie de reglas basadas en

la secuencia de prioridad de Cahn, Ingold y Prelog (sección 6.6) que proporcionan una designación precisa de la configuración alrededor de los dobles enlaces. Consideraremos, en general, un par de átomos A y B unidos por un doble enlace que llevan los sustituyentes 1, 2, 3 y 4. Si $1 \neq 2$ y $3 \neq 4$, son posibles dos isómeros que indicamos:



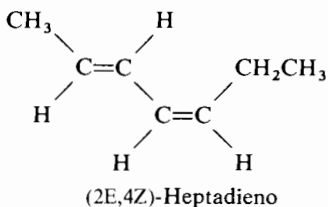
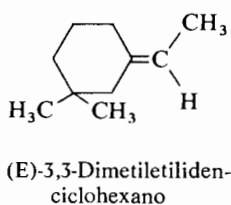
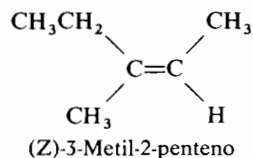
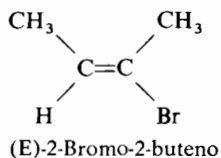
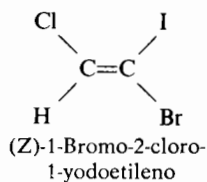
Todos los átomos están en un mismo plano, y consideraremos un plano de referencia (Q), perpendicular al plano del doble enlace que biseca los ángulos 1-A-2 y 3-B-4. El isómero de la izquierda tiene los átomos 1 y 3 del mismo lado de Q, mientras que en el estereoisómero de la derecha 1 y 3 están en lados opuestos de Q. Las reglas a seguir son las siguientes:

(1) Para cada doble enlace a designar configuracionalmente, se determina cuál de los dos grupos unidos a cada átomo del mismo tiene mayor prioridad según la convención de Cahn, Ingold y Prelog.

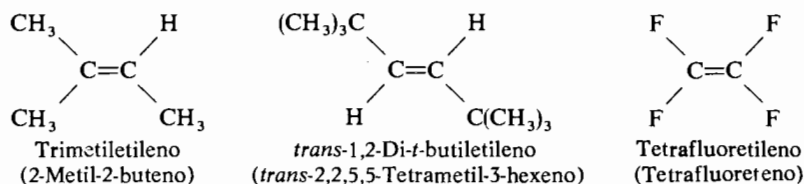
(2) A la configuración en la que los dos grupos de mayor prioridad están del mismo lado del plano de referencia se le asigna el símbolo Z (del alemán *zusammen*, juntos).

(3) A la configuración en la que estos grupos están en los lados opuestos se le asigna el símbolo E (del alemán *entgegen*, opuestos).

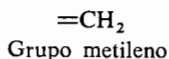
Ejemplos:



Algunas veces se nombran los alquenos como derivados del etileno, nombrando los grupos o átomos (distintos del hidrógeno) que están unidos al doble enlace carbono-carbono.



Cuando se une un grupo metileno ($=\text{CH}_2$) a un anillo de carbono, el compuesto se nombra como metilenderivado del cicloalcano:

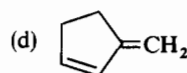
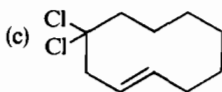
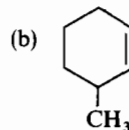
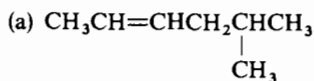


Ejemplos

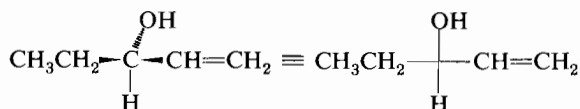


EJERCICIO 7.2

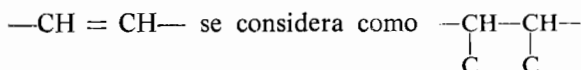
Nombrar los siguientes compuestos por el sistema IUPAC.



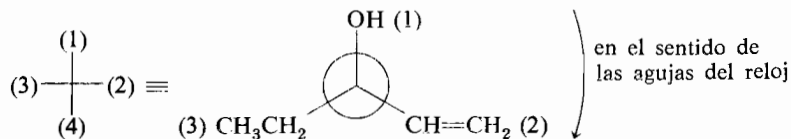
Al exponer en la sección 6.6 la nomenclatura de estereoisómeros indicamos cómo atribuir prioridades a los sustituyentes alquilo unidos a un carbono asimétrico. Surge ahora la pregunta: ¿qué prioridad se da a un grupo que contenga un enlace múltiple? Por ejemplo, la estructura



que corresponde al 1-penten-3-ol, ¿es el enantiómero R o el S? Las reglas dicen que si un átomo va unido a otro mediante un doble enlace, este último se cuenta dos veces. Por consiguiente



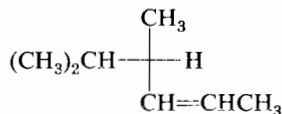
En nuestro caso el OH tiene la prioridad 1 y el H la 4. El átomo de carbono del grupo vinilo enlazado al átomo de carbono asimétrico se considera unido a dos carbonos y a un hidrógeno mientras que el del grupo etilo va enlazado a un carbono y a dos hidrógenos. Por lo tanto el vinilo tiene mayor prioridad que el etilo, o sea el vinilo tiene prioridad 2 y el etilo 3. Tras inclinarla, la estructura puede orientarse así:



La dirección de la flecha está en el sentido del reloj, luego la configuración es R.

EJERCICIO 7.3

¿Tiene configuración R ó S el siguiente compuesto?



7.8 Propiedades de los alquenos

En la tabla 7.2 se da un resumen de las propiedades físicas de algunos alquenos característicos y sustituidos. Las propiedades y la solubilidad características de estos compuestos son muy parecidas a las de los alcanos análogos (de igual esqueleto de carbono) (capítulo 3), y de los halogenoalcanos (capítulo 4). El espectro de RMN de los alquenos se estudiará en la sección 7.19.

A diferencia de los alcanos, que son apolares, algunos alquenos presentan propiedades débilmente polares. Sin embargo, estos alquenos son mucho menos polares que los compuestos tales como los halogenuros de alquilo y los alcoholes.

Las propiedades polares de los alquenos son debidas a que un átomo de carbono híbrido sp^2 es algo más electronegativo que un átomo de carbono sp^3 . En general, un orbital híbrido sp^n tiene tanto más carácter s cuanto menor es el valor de n . Considerando que los electrones s están más cercanos al núcleo y más sujetos que los electrones p , cuanto menor sea el valor de n , más electronegativo será el orbital. Así, la electronegatividad aumenta en el sentido: $p < sp^3 < sp^2 < sp < s$.

Tabla 7.2 Alquenos.

| Nombre | Fórmula | p.eb. °C | Peso esp. |
|--------------------------|-------------------------------------|----------|-----------|
| Etileno (eteno) | $CH_2=CH_2$ | -102 | |
| Propileno (propeno) | $CH_3CH=CH_2$ | -48 | |
| 1-Buteno | $CH_3CH_2CH=CH_2$ | -6,5 | |
| 1-Penteno | $CH_3(CH_2)_2CH=CH_2$ | 30 | 0,643 |
| 1-Deceno | $CH_3(CH_2)_7CH=CH_2$ | 171 | 0,743 |
| <i>cis</i> -2-buteno | <i>cis</i> - $CH_3CH=CHCH_3$ | 4 | |
| <i>trans</i> -2-buteno | <i>trans</i> - $CH_3CH=CHCH_3$ | 1 | |
| Isobutileno | $(CH_3)_2C=CH_2$ | -7 | |
| <i>cis</i> -2-Penteno | <i>cis</i> - $CH_3CH_2CH=CHCH_3$ | 37 | 0,655 |
| <i>trans</i> -2-Penteno | <i>trans</i> - $CH_3CH_2CH=CHCH_3$ | 36 | 0,647 |
| 3-Metil-1-buteno | $(CH_3)_2CHCH=CH_2$ | 25 | 0,648 |
| 2-Metil-2-buteno | $(CH_3)_2C=CHCH_3$ | 39 | 0,660 |
| 2,3-Dimetil-2-buteno | $(CH_3)_2C=C(CH_3)_2$ | 73 | 0,705 |
| Ciclopenteno | $\square-CH=CH(CH_2)_3-$ | 44 | 0,772 |
| Ciclohexeno | $\square-CH=CH(CH_2)_4-$ | 83 | 0,810 |
| Biciclo[2.2.1]hept-2-eno | $\square-(CH_2)_2CHCH=CHCH(CH_2)_2$ | 96 | |
| Cloruro de vinilo | $CH_2=CHCl$ | -14 | |
| Cloruro de alilo | $CH_2=CHCH_2Cl$ | 45 | 0,938 |
| 2-Cloropropeno | $CH_2=C(Cl)CH_3$ | 23 | 0,918 |
| Tetrafluoretileno | $F_2C=CF_2$ | -78 | |
| Tetracloroetileno | $Cl_2C=CCl_2$ | 121 | 1,623 |
| Tricloroetileno | $Cl_2C=CHCl$ | 87 | 1,464 |
| Alcohol alílico | $CH_2=CHCH_2OH$ | 97 | 0,855 |

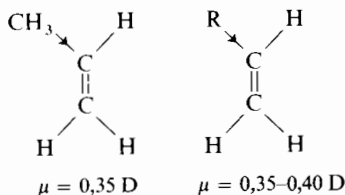
FUENTES INDUSTRIALES Y USOS DE LOS ALQUENOS. Los alquenos se obtienen en cantidades industriales principalmente por craqueo (degradación a alta tempera-

tura) del petróleo (sección 36.2). Los alquenos de menor peso molecular (etileno, propileno) pueden obtenerse puros por destilación fraccionada. Los alquenos superiores producidos por craqueo no pueden separarse económicamente, y la mezcla se utiliza como un componente importante de la gasolina. La mayor fuente de los 1-alquenos con número par de átomos de carbono (C_8-C_{18}) consiste en su preparación a partir del etileno.

Los usos más importantes de los alquenos son como intermedios químicos: el etileno para el alcohol etílico, óxido de etileno, 1-alquenos superiores; el propileno para el óxido de propileno, 1,2-dicloropropano; los 1-alquenos C_8-C_{12} para detergentes. El tricloroetileno (Tricleno) y tetracloroetileno (Percleno) se emplean en grandes cantidades como disolventes de limpieza. Algunas olefinas y derivados olefinicos se convierten en plásticos útiles (polietileno, Teflón, poliéstereno, etc.) y en fibras textiles sintéticas (Acrilán, Orlon, etc.), como expon-dremos en el capítulo 24.

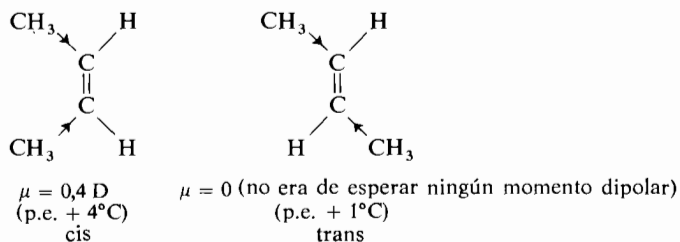
MATERIA OPTATIVA

En un compuesto tal como el propeno, el enlace que une el grupo metilo al doble enlace es ligeramente polar, y los electrones de este enlace están más cercanos al átomo de carbono del doble enlace. Esta influencia crea un pequeño dipolo que tiene el extremo negativo junto al doble enlace y el positivo junto al grupo alquilo. De este modo los grupos alquilo presentan un *efecto inductivo* dador de electrones cuando se unen a un carbono insaturado. Si la polaridad de enlace no está compensada por otra en dirección opuesta, la molécula tendrá un momento dipolar definido. El momento dipolar del propileno es 0,35 D; este valor es común a todos los 1-alquenos, $RCH = CH_2$, en los que R es un grupo alquilo sin tensión.*

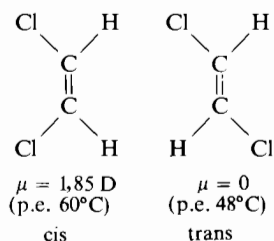


Cuando se unen dos grupos alquilo del mismo lado de un doble enlace como en el *cis*-2-buteno, los efectos inductivos se combinan aditivamente (en sentido vectorial), y la molécula tendrá un momento dipolar definido. En el *trans*-2-buteno, que tiene un grupo metilo y un hidrógeno del mismo lado del doble enlace, los momentos de enlace se anulan y no es de esperar momento dipolar alguno. Como consecuencia de la mayor polaridad del isómero *cis*, éste tiene mayor punto de ebullición que su contrario,

*Los momentos dipolares se suelen medir en unidades Debye (D) donde dos cargas del electrón separadas 1 Å equivalen a 4,8 D o $4,8 \times 10^{-18}$ unidades electrostáticas. Los compuestos polares corrientes suelen tener momentos dipolares del orden de 2 o 3 D.

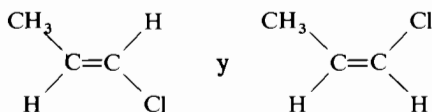


el trans, porque las interacciones intermoleculares (dipolo-dipolo) son mayores. En general, en cualquier alqueno del tipo $abC = Cab$, en que a y b pueden ser casi cualquier sustituyente, el isómero cis tendrá mayor momento dipolar y mayor punto de ebullición. Estas diferencias de momento dipolar y puntos de ebullición entre los isómeros cis y trans son mayores para los alquenos que tienen átomos electronegativos unidos directamente al doble enlace.



EJERCICIO 7.4

El 1-cloropropeno tiene dos isómeros.

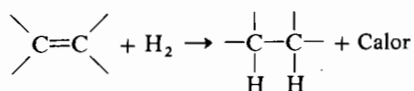


Se ha hallado experimentalmente que los momentos dipolares de los dos isómeros tienen los valores 1,97 y 1,71 D. ¿Cuál de los dos isómeros tiene mayor momento dipolar, el cis o el trans? ¿Por qué?

7.9 Estabilidades relativas de los alquenos

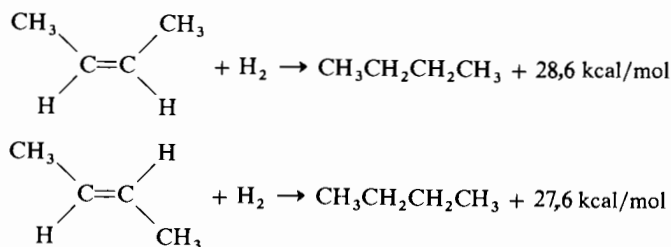
Hemos aprendido anteriormente (sección 3.5) que la tensión de una molécula puede estimarse por los datos del calor de combustión. Existe un método físico todavía más preciso que puede emplearse para correlacionar las energías relativas

de tensión de los alquenos. La entalpía de la reacción cuando se hidrogena un mol de un compuesto insaturado se denomina *calor de hidrogenación* (ΔH_H) según se define por la ecuación



El calor de hidrogenación es siempre un número negativo (la reacción es exotérmica) porque la diferencia de energía de un enlace C = C (145 kcal/mol) y de un enlace C—C (83 kcal/mol) es de 62 kcal/mol, y la energía de enlace H—H es 104 kcal/mol. Por consiguiente, la fortaleza de los enlaces que se rompen es menor que la suma de las energías de los enlaces C—H nuevos que se forman (unas 98 kcal/mol cada uno).

Si un alqueno es *menos estable* que un compuesto insaturado isómero, la energía interna del primero *será mayor*. Por consiguiente, se desprenderá *más calor* en la hidrogenación del alqueno menos estable, y el calor de hidrogenación tendrá un *valor negativo mayor*. Consideremos como ejemplo la hidrogenación de los butenos isómeros.



Las diferencias en los calores de hidrogenación de los alquenos isómeros constituyen una medida cuantitativa de sus estabilidades relativas. La figura 7.10 muestra las energías relativas de los *cis* y *trans* 2-butenos. El compuesto *cis* es menos estable y libera 1 kcal más en la hidrogenación. A partir de estos datos podemos concluir que los alquenos acíclicos *trans* son generalmente más estables que sus isómeros *cis* y en una cantidad que depende de los sustituyentes unidos al doble enlace. Esta diferencia de estabilidades puede explicarse fácilmente observando el esquema de la figura 7.11. En los isómeros *cis*, los dos sustituyentes voluminosos del doble enlace interfieren entre sí creando una compresión estérica en la molécula y elevando la energía de tensión de van der Waals. Cuanto mayores sean los sustituyentes, mayor será la tensión. En los isómeros *trans* los dos sustituyentes están alejados y la interferencia estérica es menos seria. Así, el *trans*-2-buteno y el *trans*-2-penteno son aproximadamente 1,0 kcal/mol

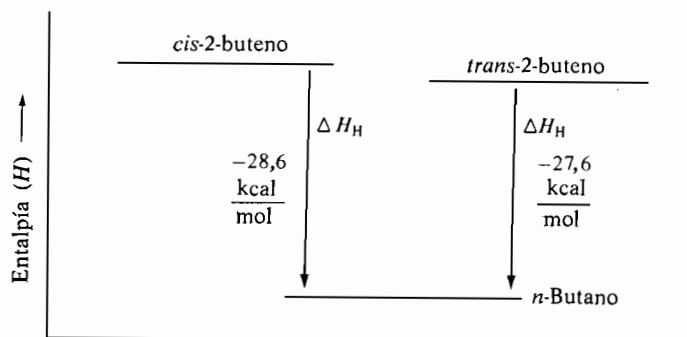


Figura 7.10
Contenido relativo de calor de los 2-butenos *cis* y *trans*.

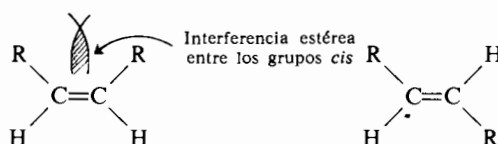
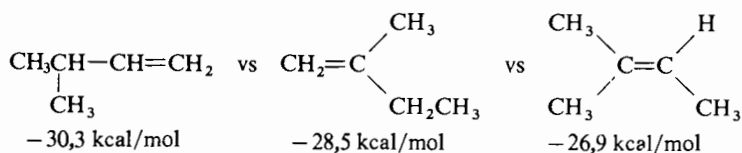
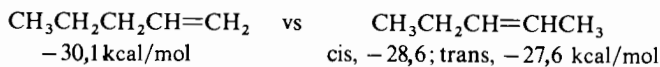
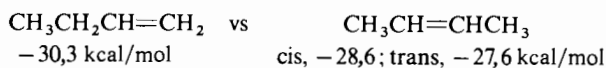
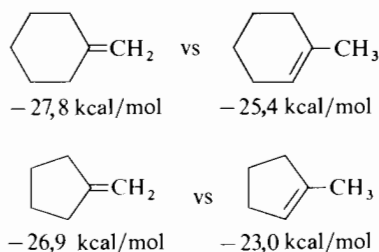


Figura 7.11
Energías relativas de tensión estérica en los *cis* y *trans*-alquenos.

más estables que sus contrarios *cis*; pero el *trans*-1,2-di-*t*-butiletileno es 9,3 kcal/mol más estable que el isómero *cis*.

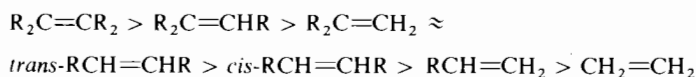
Todas las moléculas de uno de los grupos siguientes producen el mismo alcano por hidrogenación, y las diferencias en los calores de hidrogenación deben ser debidas a las diferencias de estabilidad relativa de las olefinas:



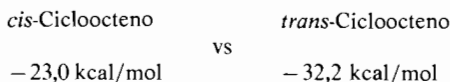


Los resultados indican que los alquenos más sustituidos por grupos alquilo son más estables. La razón de esta tendencia se basa en los efectos inductivos de los grupos alquilo, que se discutieron en la sección 7.8. (Se sospecha también que tiene cierta importancia un efecto llamado *hiperconjugación*; se expondrá en la sección 12.2.) El enlace C—C es más polarizable que el C—H, y el grupo alquilo unido al doble enlace es más efectivo para satisfacer las característicasceptoras de electrones del carbono híbrido sp^2 .

De los datos del calor de hidrogenación se ha derivado el siguiente orden de estabilidad de los alquenos (sin tensión):



Pueden obtenerse otros tipos de información a partir de los calores de hidrogenación. Por ejemplo, el *cis*-cicloocteno es 9,2 kcal/mol más estable que el isómero *trans*:



Estos resultados proporcionan justificación experimental para nuestra anterior predicción (sección 7.6) de que al conectar las posiciones *trans* de un doble enlace mediante una cadena de sólo seis grupos metilenos, resultará un alqueno con tensión. Esta diferencia de energía entre los isómeros se hace menor a medida que crece el tamaño del anillo y para anillos de C_{11} o mayores, el isómero *trans* resulta más estable.

Que existe tensión de ángulo en el alqueno bicíclico norborneno, se refleja en el elevado calor de hidrogenación en comparación con el del ciclohexeno relativamente libre de tensión.



-33,1 kcal/mol

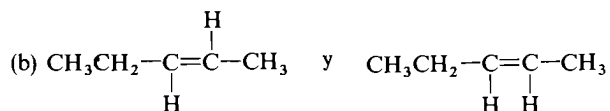
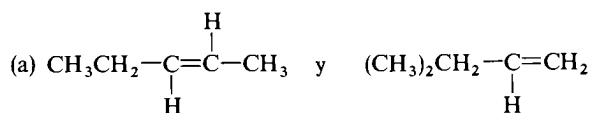


-27,1 kcal/mol

Obsérvese que esta última comparación difiere de las otras dadas anteriormente en que el norborneno y el ciclohexeno no se hidrogenan dando el mismo producto. El norbornano tiene mucha más tensión que el ciclohexano, pero la diferencia de tensión es incluso mayor en los correspondientes derivados insaturados.

EJERCICIO 7.5

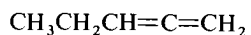
Indicar para cuál de los compuestos de cada par es de esperar un calor de hidrogenación más positivo. Explíquese cada caso.



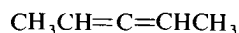
7.10 Clasificación de los dienos

Los *dienos* son compuestos *bifuncionales* que contienen dos dobles enlaces carbono-carbono. Las propiedades químicas de los compuestos que contienen dos (o más) dobles enlaces en una cadena de carbonos (polienos) pueden ser sorprendentemente distintas, según que los dobles enlaces sean *acumulados*, *conjugados* o *aislados* (ver tabla 7.3). En cuanto a las propiedades físicas, los compuestos con menos de cinco carbonos son generalmente gases incoloros, los superiores son líquidos incoloros, excepto en casos especiales. En la nomenclatura IUPAC, los dienos se nombran de la misma manera que los alquenos, a excepción de que la terminación *-eno* se reemplaza por *-adieno*, y que deben emplearse dos números para indicar las posiciones de los dobles enlaces. La simple extensión de esta regla nos llevará a las designaciones de *-trienos*, *-tetraenos*, y así sucesivamente.

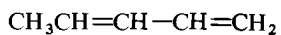
Como ejemplo indicamos a continuación los nombres de los *pentadienos* de cadena recta.



1,2-Pentadieno



2,3-Pentadieno



1,3-Pentadieno

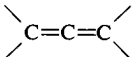
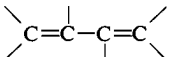
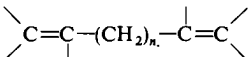
(existen isómeros *cis* y *trans*
alrededor del doble
enlace interno)



1,4-Pentadieno

Los dienos en los que los dos dobles enlaces están seguidos en una cadena de carbono, esto es, cuando un carbono está unido por dos dobles enlaces a dos carbonos contiguos, se dice que tienen dobles enlaces *acumulados* (tabla 7.3). Tanto el 1,2-pentadieno como el 2,3-pentadieno son dienos acumulados. Las estructuras con dos dobles enlaces acumulados carbono-carbono se conocen colectivamente con el nombre de *alenos*, referidos al miembro más sencillo de la serie.

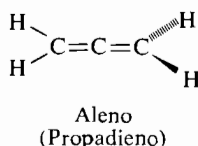
Tabla 7.3 Clasificación de los dienos.

| | |
|---|------------------------------------|
|  | Dobles enlaces acumulados; alenos |
|  | Dobles enlaces conjugados |
|  | Dobles enlaces aislados $n \geq 1$ |

Cuando en la cadena de carbonos, *alternan* los dobles enlaces con los sencillos, se dice que los compuestos tienen dobles enlaces *conjugados* (tabla 7.3). El 1,3-pentadieno es un *dieno conjugado*. Si los dobles enlaces no están ni acumulados ni conjugados, el compuesto insaturado contiene sistemas de dobles enlaces *aislados* (tabla 7.3). El homólogo más bajo posible de un dieno aislado es el 1,4-pentadieno. Las propiedades de un compuesto con dobles enlaces aislados son generalmente análogas a las de los alquenos sencillos, porque los dobles enlaces están efectivamente aislados entre sí por los grupos $-\text{CH}_2-$ que participan. Por otra parte, las propiedades de los dienos conjugados y de los alenos son lo suficientemente distintas de los alquenos sencillos para requerir un examen más detallado de sus estructuras.

7.11 Alenos

El compuesto fundamental de esta serie de *dienos acumulados*, es el *aleno* (1,2-propadieno).



La fórmula sugiere que los dos dobles enlaces, y, por consiguiente, los dos grupos metílicos terminales, deben estar en planos distintos perpendiculares entre sí. La razón de esto se pone de manifiesto mediante la representación de los orbitales atómicos. Consideremos primero el sistema de enlaces σ del aleno. Los dos átomos de carbono terminales se unen a otros tres átomos (dos hidrógenos y un carbono) utilizando orbitales híbridos sp^2 para formar enlaces σ como en el etileno. El átomo de carbono central unido (con dobles enlaces) a otros dos carbonos formará los enlaces σ con orbitales híbridos sp (alejados en un ángulo de 180° ; repasar la tabla 4.1 y las figuras 4.1 y 4.2).

El átomo de carbono central tiene disponibles dos orbitales p para el enlace π ($2p_y$ y $2p_z$). Uno de ellos puede recubrirse para formar el enlace π con el orbital $2p_y$ de uno de los grupos metílicos y el otro se recubrirá en un plano perpendicular con el orbital $2p_z$ del otro grupo metileno. Esto nos lleva a la estructura del enlace π del aleno indicada en la figura 7.12 b.

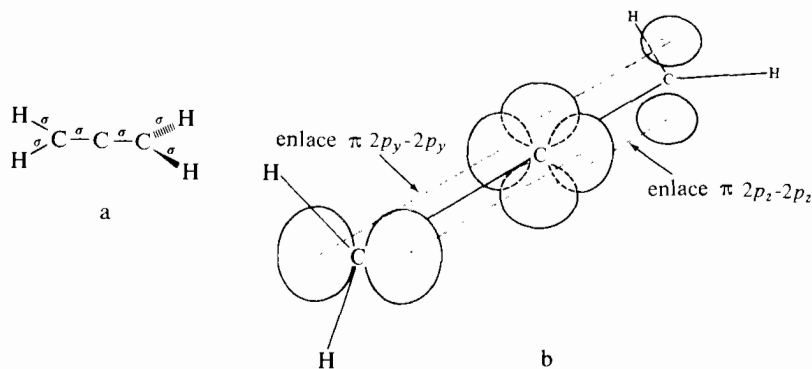


Figura 7.12

(a) Estructura de los enlaces σ del aleno; (b) enlaces π del aleno.

De esta geometría especial de los alenos se deriva una consecuencia muy importante. Cualquier aleno con el esquema de sustitución $abC = C = Cab$ existirá

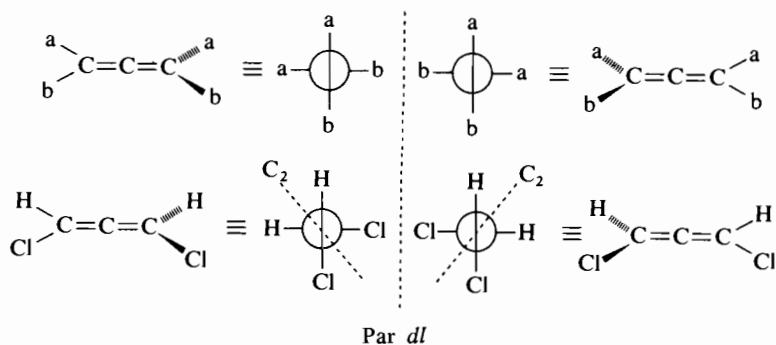


Figura 7.13
Enantiómeros de los alenos sustituidos, $abC = C = Cba$.

en dos formas enantiómeras y será capaz de mostrar actividad óptica. Los dos enantiómeros se representan en la figura 7.13, mediante fórmulas de perspectiva y de proyección, tanto para el caso general como para el ejemplo concreto del 1,3-dicloroaleno. Los dos enantiómeros del 1,3-dicloroaleno indicados en la figura 7.13 tienen como único elemento de simetría el eje que pasa por el átomo de carbono central en la forma que se indica.

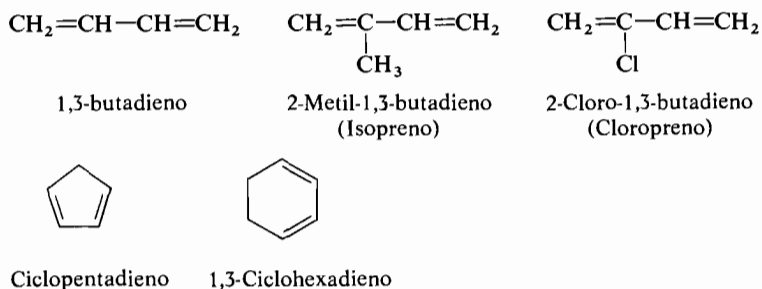
Cuando uno de los dos átomos de carbono terminales de un aleno tiene dos sustituyentes idénticos (por ejemplo, $aaC = C = Cbc$) no son posibles los enantiómeros porque la molécula tendrá un plano de simetría. En los alenos no existe estereoisomería del tipo cis-trans.

EJERCICIO 7.6

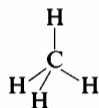
Demostrar mediante un esquema de orbitales atómicos que el trieno acumulado $abC = C = C = Cab$ no tendrá isomería óptica, pero tendrá isomería cis-trans.

7.12 Dienes conjugados. Aproximación por resonancia

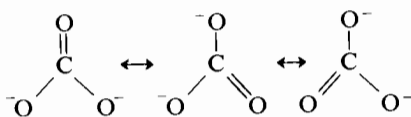
En la sección 7.10 se mencionó que es conveniente clasificar los dienos en tres grupos: alenos (1,2-dienes), dienos aislados (1, n -dienes, donde $n \geq 4$) y aquellos que tienen los dobles enlaces conjugados (1,3-dienes). Estos últimos se describen aparte como una clase especial porque tienen propiedades que difieren de las de los otros dos grupos. Indicamos a continuación algunos dienos conjugados típicos:



Existen dos teorías que han sido aplicadas en un esfuerzo para explicar las propiedades físicas y químicas de los dienos conjugados: la *teoría de los orbitales moleculares* (sección 7.13) y la *teoría de la resonancia* o del *enlace de valencia*. Es posible representar adecuadamente muchas moléculas por una única fórmula con enlaces de acuerdo con las valencias. Por ejemplo, el metano queda descrito adecuadamente por la siguiente (y única) estructura:



Otras moléculas no pueden representarse así de fácilmente. Por ejemplo, el ion carbonato es plano, con los tres oxígenos en los vértices de un triángulo equilátero y el carbono en el centro. Todas las longitudes de los enlaces C—O son idénticas. Si escribimos una estructura de Lewis para el ion carbonato, veremos que existen tres posibilidades distintas que se distinguen únicamente por el oxígeno con doble enlace:

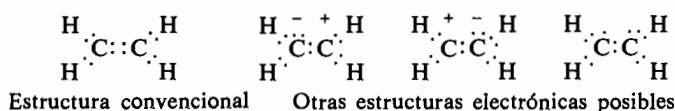


La molécula real no tiene dos oxígenos unidos con enlace sencillo y uno con doble, sino que los tres son equivalentes. Por consiguiente, ninguna estructura individual a base de enlaces de valencia es adecuada para representar la molécula, sino que el conjunto de las tres la describe mejor. Estas estructuras se suelen denominar *formas resonantes* y la molécula real es un *híbrido de resonancia*. Aquí la única complicación está en la representación de la molécula por una fórmula; no hay nada raro acerca de la molécula en sí, sino en nuestras representaciones. Sin embargo, las fórmulas son útiles (como se verá en los capítulos sucesivos) así que los químicos no prestan atención a sus inconvenientes y las utilizan a pesar de ello.

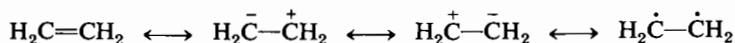
Observe las flechas de doble cabeza que unen las formas resonantes del ion carbonato. Estas flechas se emplean para indicar que no estamos tratando una situación de equilibrio químico (que se representa con dos flechas que apuntan en sentidos opuestos) sino con el fenómeno especial de la resonancia.

¿Por qué algunas moléculas tienen una única forma resonante de importancia y otras tienen varias importantes? Más aún, ¿cómo puede saberse si una molécula dada posee una o varias formas resonantes? Y finalmente, ¿qué tiene que ver todo esto con los dienos? La primera pregunta no tiene respuesta sencilla. De todas las moléculas que hemos visto hasta ahora, aquellas que sólo tienen enlaces sencillos pueden representarse adecuadamente por una única forma resonante. Algunas de las que poseen enlaces dobles pueden representarse convenientemente por una única forma resonante pero otras no. La diferencia se percibirá con claridad de una manera gradual.

El etileno es el más sencillo de los compuestos que tienen un doble enlace y pueden formularse cuatro estructuras electrónicas para él:



o, para simplificar,



La estructura convencional, a la izquierda, es, evidentemente, la más estable (cada átomo tiene un octete completo de electrones, no hay separación de cargas y existe un enlace covalente más que en las otras tres estructuras). Las tres de la derecha son, por consiguiente, estructuras resonantes del etileno, pero tienen muy escasa relevancia. En otras palabras, contribuyen poquísimo a la estructura de la molécula de etileno. Compárese la situación con la del ion carbonato donde las tres estructuras poseen idéntica importancia.

Preguntémosnos primero por qué es tan importante la resonancia para el ion carbonato. La respuesta es que *la resonancia tiene lugar para disminuir la energía de una molécula*. Dicho en otras palabras, una molécula en la que la resonancia sea importante será más estable que otra molécula similar donde no sea posible la resonancia. Así en el ion carbonato, cuando dos enlaces C—O son largos (sencillos) y uno corto (el doble), existe una cierta energía; mezclando las tres formas resonantes, o en sentido físico promediando las longitudes de los tres enlaces, de manera que sean iguales e intermedias entre las del enlace sencillo y el doble, la energía de la molécula se hace notablemente menor.

Lo más importante es que la resonancia siempre existe para disminuir la energía de una molécula. Las moléculas siempre buscan lograr tener la menor ener-

gía posible y ésta es una forma de conseguirlo. Si determinada resonancia especial hubiese de elevar la energía de una molécula, automáticamente no existía. Las moléculas siempre tienden a la mínima energía.

Admitido entonces que la resonancia tiene lugar para disminuir la energía de una molécula, ¿cómo podemos saber en la práctica la mayor o menor importancia de las diversas formas resonantes que podemos escribir?

Hay una serie de normas que nos ayudan a determinar cuáles de las diversas formas resonantes son más o menos importantes. Primero han de cumplirse tres condiciones para que haya resonancia. Para que dos estructuras sean formas resonantes, la una de la otra:

1. Han de tener el mismo número y clase de núcleos e igual número de electrones.
2. Los núcleos han de estar en las mismas posiciones mientras que las de los electrones serán diferentes.
3. Las multiplicidades (número de spines pareados y no pareados) tienen que ser iguales.

La primera condición nos asegura que estamos tratando la misma especie (molécula, ion, etc.). La segunda nos dice que no podemos mover los átomos y tener resonancia, esto es, que la disposición espacial de los núcleos ha de permanecer invariable y que sólo se mueven los electrones al pasar de una a otra forma resonante. Así en el ion carbonato todos los núcleos ocupaban la misma posición en las tres estructuras y sólo se movían los electrones. Las tres condiciones se cumplían para las formas resonantes dadas para el etileno. La tercera nos dice que el número de electrones solitarios, no pareados (que suele ser cero en las moléculas estables), ha de ser el mismo. Las dos formas



podrían ser estructuras de la cuarta forma resonante del etileno indicada líneas arriba. Sin embargo, no son formas resonantes entre sí porque corresponden a estados electrónicos diferentes. La de la izquierda es una forma resonante que corresponde al estado fundamental, mientras que la de la derecha corresponde a un estado excitado (un triplete).

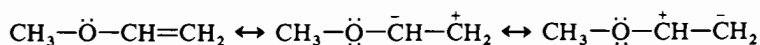
Si dos o más estructuras cumplen las tres condiciones, son formas resonantes. Hay ciertas condiciones adicionales que nos permiten juzgar cuándo es importante la resonancia. Así, por ejemplo, aunque la resonancia es posible en el etileno, no es importante, mientras sí es muy importante en el ion carbonato. ¿Cuál es la diferencia fundamental entre estos dos casos?

Si en una molécula dada una de las formas resonantes tiene mucha menor energía que las demás, la resonancia no es importante porque la molécula está bien representada por la fórmula que corresponde a esta forma resonante de

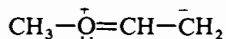
energía más baja. Éste es el caso del etileno. Y al contrario, *si hay dos o más formas resonantes de baja energía, cada una de ellas será importante para describir la molécula*. Esto se cumple en el ion carbonato donde hay tres formas de baja energía. Entonces para decidir si la resonancia es importante para una molécula dada, debemos determinar cuántas formas resonantes de baja energía existen. Si hay una, la resonancia no es importante; si hay dos o más, sí.

¿Cómo puede estimarse la energía baja de ciertas formas resonantes? Normalmente la consideración más importante es que se cumpla la teoría del octete de Lewis. Si todos los átomos tienen sus octetes completos en una forma resonante pero no en otra, *la de los octetes completos tendrá la mínima energía. Por esto, la estructura convencional del etileno tiene menos energía que las otras. Cuando ha de elegirse entre dos formas resonantes con el mismo número de octetes completos, se cuentan los enlaces covalentes de cada forma; cuantos más enlaces tenga una forma, menor será su energía*. Finalmente se consideran las cargas. Siendo igual lo demás, ha de evitarse la separación de cargas porque cuesta energía. Si hay cargas separadas, la negativa ha de estar en un átomo electronegativo y la positiva en uno electropositivo, mejor que a la inversa.

Consideremos el metil vinil éter, una molécula ligeramente más compleja, que tiene las siguientes formas de resonancia por analogía con el etileno:

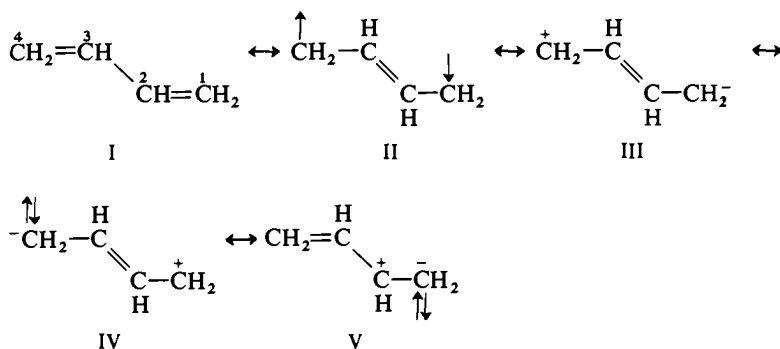


La forma de la izquierda es la más importante porque es la única en la que cada átomo tiene completo el octete. La siguiente es también bastante importante porque los electrones π han sido repelidos sobre el átomo siguiente al oxígeno electronegativo. Por el contrario, la forma de la derecha no tiene apenas importancia (¿por qué?). Sin embargo, todavía podemos encontrar otra forma como segunda en importancia,



En esta forma cada átomo tiene un octete completo, pero hay una carga positiva en el átomo de oxígeno electronegativo y una carga negativa en el átomo de carbono, que es más electropositivo. Por consiguiente, esta forma es menos importante que la estructura convencional, pero tiene suficiente importancia para influir en las propiedades químicas de la molécula.

Volvamos a los dienos conjugados y consideremos la estructura del butadieno en términos de sus posibles formas de resonancia. De las diversas formas que podrían escribirse para el híbrido de resonancia, se han elegido las cinco numeradas I-V. Entre ellas es evidente que la más importante es la I por las razones indicadas antes.

**EJERCICIO 7.7**

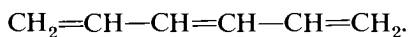
Formule otras tres estructuras análogas a V que no han sido representadas.

Dirigiremos ahora nuestra atención a las formas II, III y IV. Aunque cada una de ellas contribuye mucho menos que I a la estructura del butadieno, todas contribuyen algo. En cada una de ellas hay un doble enlace entre los átomos de carbono 2 y 3, que no existe en I, lo cual implica que existe considerable interacción entre los dos dobles enlaces. En otras palabras, los enlaces dobles no se comportan como si estuviesen aislados sino formando parte de un todo.

El butadieno es un caso intermedio entre los del etileno y el ion carbonato. En el butadieno la resonancia no es tan importante como en el carbonato ni tan insignificante como en el etileno. La estructura convencional del butadieno (I) es adecuada como representación de la molécula para muchos fines pero hay que considerar la resonancia para comprender algunas de sus propiedades físicas y químicas. Por ejemplo, el enlace entre los átomos de carbono 2 y 3 del butadieno es más corto (tiene mayor carácter de doble enlace) de lo que se esperaría en ausencia de resonancia. En el capítulo 14 veremos que las reacciones que en un alqueno corriente tendrían lugar en los carbonos 1 y 2 suelen tener lugar en los carbonos 1 y 4 del butadieno.

EJERCICIO 7.8

Formule las principales formas resonantes del 1,3,5-hexatrieno,



EJERCICIO 7.9

Dibujar las cuatro formas principales de resonancia de $\text{CH}_2 = \text{CH}\ddot{\text{F}}$: y explicar cuáles son las más importantes y por qué.

7.13 Dienes conjugados. Aproximación orbital molecular

La aproximación orbital molecular es la alternativa del método de resonancia que permite explicar y predecir las propiedades de los sistemas conjugados. Los métodos del orbital molecular y de resonancia son dos métodos aproximados distintos de resolver la ecuación de Schrodinger. Si se perfeccionan suficientemente, ambos convergerán en la misma solución; sin embargo, a nivel ilustrativo, ofrecen puntos de vista distintos. El que uno u otro dé más información depende de cada caso en particular, y ambos métodos se emplean corrientemente.

Como en el estudio del etileno por el método orbital molecular, consideramos que los enlaces de los dienos conjugados representan pares de electrones localizados. La combinación lineal de los orbitales atómicos p (LCAO) centrados en los diversos átomos nos dará un conjunto de orbitales moleculares de variada energía que nos permitirá describir el sistema de electrones (recordemos que el número de orbitales moleculares es siempre igual al número de orbitales atómicos que se han combinado; sección 2.4). Los electrones π disponibles se distribuyen entonces por pares (compárese con el etileno, sección 7.2) en estos orbitales moleculares en orden creciente de energía. En el butadieno, los cuatro orbitales atómicos $2p$ (uno de cada átomo de carbono) se combinan dando cuatro orbitales moleculares, y los cuatro electrones π disponibles se distribuyen entonces en los dos orbitales moleculares de menor energía.

En la figura 7.14 se emplea un diagrama de energía orbital para comparar las energías de los electrones π del etileno y del butadieno. Como se indicó anteriormente (fig. 7.4) cada átomo de carbono del etileno contribuye con un orbital $2p_z$ y un electrón. La energía del electrón en el orbital $2p_z$ del átomo aislado la tomaremos como cero. Los dos orbitales $2p_z$ se combinan dando un orbital π (enlazante) de energía más baja (menor) cuando los dos lóbulos del mismo signo están en posición de recubrirse, y un orbital π^* (antienlazante) de energía más alta (mayor) si se enfrentan los lóbulos del signo opuesto. Ambos electrones pueden colocarse (con el spin apareado) en el orbital enlazante π (el orbital de menor energía), resultando la formación de un enlace π . Obsérvese que si hubiera electrones disponibles para ocupar el orbital antienlazante (π^*), la energía de los electrones π sería mayor. Esto es debido a que los orbitales antienlazantes quedan por encima de la línea $E\pi = 0$, y los electrones en esos orbitales no contribuyen a unir los núcleos, sino a apartarlos. (Véase en la sección 2.4 la discusión de la molécula H_2 , gran parte de la cual es también aplicable aquí.)

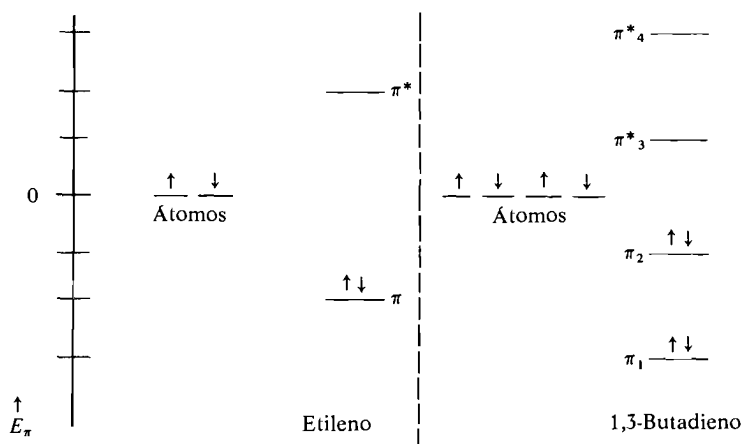


Figura 7.14
Diagrama de energía orbital del etileno y del 1,3-butadieno.

Cuando la ecuación de Schroedinger se resuelve (aproximadamente) para el sistema π del butadieno empleando la aproximación LCAO, se obtienen cuatro orbitales moleculares que tienen las energías relativas indicadas en la figura 7.14. Es necesario situar cuatro electrones π en los dos orbitales enlazantes π , y la energía total de los electrones butadieno *es menor* que la de dos etilenos aislados en una cantidad de energía pequeña. Esta estabilidad extra se denomina *energía de conjugación*. Según medidas experimentales corresponde a unas 3,5 kcal/mol.

Esta cantidad se ha llamado también energía de resonancia, energía de deslocalización o energía de estabilización, pero estos términos son menos explícitos. La conjugación, o resonancia, rebaja la energía de un sistema con relación a la de otro sistema comparable sin grupos que se influyan mutuamente.

Evidentemente, si aumenta el número de dobles enlaces conjugados, la posibilidad de deslocalización de los electrones π será mayor, y la energía de conjugación aumentará. El 1,3,5-hexatrieno tiene tres dobles enlaces conjugados en una cadena y posee mayor energía de conjugación (7,7 kcal/mol) que el butadieno.

7.14 Determinación experimental de las energías de conjugación

Se dice que la resonancia estabiliza un sistema insaturado debido a que la energía total del sistema es menor que la que puede esperarse de una sola estructura de valencia. Para el butadieno, pudimos establecer, por el método de resonancia (sección 7.12) y por el de los orbitales moleculares (sección 7.13) que existía des-

localización de los electrones. Existen dos métodos generales de medir cuantitativamente las energías de conjugación de los dienos en el laboratorio: por los calores de combustión y por los calores de hidrogenación. El último es mucho más preciso, y en la tabla 7.4 se relacionan varios valores.

Tabla 7.4 Calores de hidrogenación de los dienos.

| Compuesto | ΔH_H , kcal/mol | Energía de conjugación kcal/mol |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 1-Buteno | -30,3 | - |
| 1,4-Pentadieno | -60,8 | - |
| 1,5-Hexadieno | -60,5 | - |
| 1,3-Butadieno | -57,1 | 3,5 |
| 1,3-Pentadieno | -54,1 | 3,6 |
| 2-Metil-1,3-butadieno (Isopreno) | -53,4 | 5,3 |
| 2,3-Dimetil-1,3-butadieno | -53,9 | 3,0 |
| Ciclohexeno | -28,6 | - |
| 1,3-Ciclohexadieno | -55,4 | 1,8 |

Todos los 1-alquenos tales como el 1-buteno, tienen calores de hidrogenación cercanos a -30 kcal/mol. En los dienos con dobles enlaces aislados, los calores de hidrogenación serán muy cercanos al doble de un 1-alqueno sencillo ($2 \times -30 = -60$ kcal/mol). Esta conclusión se apoya, evidentemente, en medidas experimentales sobre el 1,4-pentadieno y el 1,5-hexadieno (tabla 7.4).

Por otra parte, si la conjugación rebaja la energía de un compuesto, el calor de hidrogenación de un dieno conjugado debe ser *inferior al doble* del de un alqueno sencillo. Para el butadieno, el valor $\Delta H_H = -57,1$ kcal/mol es 3,5 kcal/mol menor que el doble del del 1-buteno ($2 \times 30,3 = -60,6$ kcal/mol). Podemos concluir, así, que la energía de conjugación del butadieno es de 3,5 kcal/mol. Para un 1,3-pentadieno localizado podemos predecir un calor de hidrogenación equivalente a la suma del correspondiente al *trans*-2-buteno ($-27,6$ kcal/mol) y al del 1-penteno ($-30,1$ kcal/mol), o sea, de $-57,7$ kcal/mol. El valor observado es de $-54,1$ kcal/mol, que indica una energía de conjugación de 3,6 kcal/mol. Las energías de conjugación de los dienos relacionados en la tabla 7.4, se determinaron de este modo.

EJERCICIO 7.10

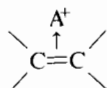
Dibujar un diagrama de energía análogo al de la figura 7.10 que indique los contenidos caloríficos relativos del 1-buteno, 1,3-butadieno y butano.

Indicar en el diagrama los calores de hidrogenación y la energía de conjugación del dieno.

7.15 Propiedades dadoras de electrones de los enlaces π

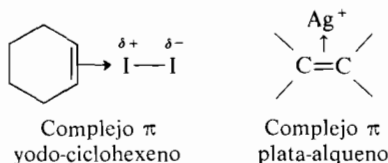
Puede considerarse que los electrones que participan del enlace π de los alquenos y los dienos están débilmente compartidos por los átomos interesados en el enlace. Además, la especial geometría de los orbitales moleculares hace a estos electrones π muy accesibles a los reactivos deficientes de electrones. Por consiguiente, los dobles enlaces pueden actuar como dadores de pares electrónicos (bases de Lewis), y serán susceptibles de reacciones ácido-base con los ácidos de Lewis (sección 4.1). Se conocen muchos complejos coordinados entre los alquenos y especies electrófilas; algunos son suficientemente estables y se han aislado puros, mientras que otros se suponen como intermedios iniciales de gran número de reacciones de los alquenos.

Los enlaces que se forman son débiles, y los complejos se denominan *complejos π* porque uno de sus componentes tiene un sistema electrónico π intacto. No es posible describir tales *complejos* mediante simples estructuras de valencia y suelen representarse de la manera siguiente (A^+ significa un ácido de Lewis):



La flecha indica que los electrones del doble enlace están asociados en el enlace coordinado con el ácido. Para designar estas especies se emplea también el nombre de *complejo de transferencia de carga*; el término se deriva de considerar las diversas estructuras de resonancia posibles que pueden contribuir al complejo.

Cuando el yodo se disuelve en un disolvente saturado inerte, la disolución es de color púrpura. Una disolución de yodo en ciclohexeno, en cambio, es parda. Este color se atribuye a la formación del complejo π yodo-ciclohexeno.

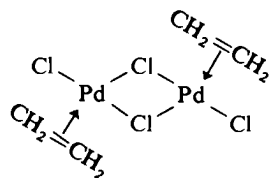


El ion plata (Ag^+) forma complejos π con muchos alquenos, y especialmente con los dienos conjugados. Esto puede emplearse algunas veces con gran éxito como un medio conveniente de separación de compuestos saturados e insaturados. Se agita una mezcla en un disolvente tal como el pentano con una disolu-

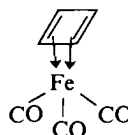
ción saturada acuoso. alcohólica de nitrato de plata; el complejo π , de carácter salino, se extrae en la capa acuosa. Algunas veces estos complejos pueden obtenerse cristalinos. El tratamiento con hidróxido amónico regenera el alqueno o el dieno puros, puesto que el ion plata forma un complejo más estable con el amoníaco que con el dieno.

MATERIA OPTATIVA

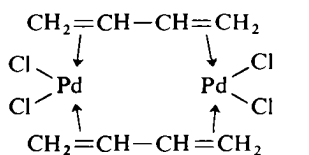
Otros complejos olefina-metal. Las propiedades dadoras de electrones de los alquenos los habilitan para actuar como *ligandos* (grupos unidos al metal) en coordinación con muchos metales de transición. Estos complejos π tienen importantes aplicaciones en catálisis, como intermedios de reacción, y como medio de estabilización de dienos inestables (por ejemplo, ciclobutadieno).



Dicloruro de paladio etileno



Ciclobutadieno hierro tricarbonylo

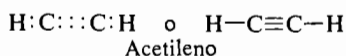


Cloruro de paladio butadieno

7.16 El triple enlace carbono-carbono. Alquinos

Los *alquinos* son también hidrocarburos insaturados. Tienen la fórmula general C_nH_{2n-2} y contienen menos proporción de hidrógeno (son más insaturados) que los alquenos. Aunque los alquinos tienen la misma fórmula general que los dienos, la naturaleza del enlace y, en consecuencia, las propiedades de estos dos tipos de compuestos son completamente distintos (contienen *distintos grupos funcionales*).

El término fundamental de la familia de los alquinos es el gas incoloro, acetileno, C_2H_2 . El único modo razonable de construir una estructura de valencia adecuada para el acetileno consiste en unir los átomos de carbono mediante un *triple enlace*.



El triple enlace carbono-carbono es el grupo funcional característico de los alquinos.

La mecánica cuántica da más detalles acerca del triple enlace del acetileno. Cada átomo de carbono está unido sólo a otros dos átomos, y según nuestras reglas de hibridación (sección 4.2) los enlaces σ se formarán mediante orbitales híbridos sp . Los orbitales híbridos sp están en una línea recta que pasa por los núcleos de carbono (tabla 4.1, fig. 4.2). En la figura 7.15 *a* se muestra la estructura σ del acetileno, formada de la manera usual por máximo recubrimiento de los orbitales. Es evidente que el acetileno es una *molécula lineal*; los cuatro átomos están sobre un único eje molecular.

Cada átomo de carbono del acetileno (como el átomo de carbono central de un aleno) tiene dos orbitales atómicos $2p$ no hibridados disponibles para formar enlaces π . Uno de los pares (los orbitales $2p_y$ de cada carbono) se recubrirá dando un enlace π con un lóbulo delante y otro detrás del eje molecular. El par de orbitales atómicos adyacentes $2p_z$ se combinarán dando un segundo enlace π , cuyos lóbulos quedarán por encima y por debajo del eje del enlace σ (fig. 7.15 *b*). El resultado será una molécula cilíndrica en la cual los átomos de carbono del triple enlace estarán «sepultados» entre dos sistemas de electrones π .

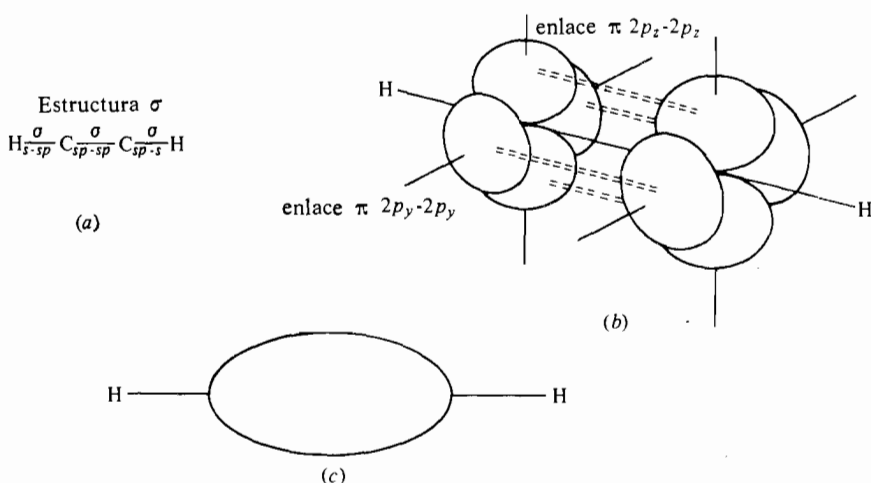


Figura 7.15

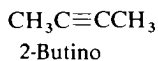
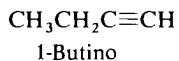
- (a) Estructura σ del acetileno;
- (b) Representación mediante orbitales atómicos de los dos enlaces π del acetileno;
- (c) Densidad electrónica π total del acetileno.

FORMA DE LA NUBE ELECTRÓNICA DEL ACETILENO. Quizás no queda claro en la figura 7.15 b que la densidad de los electrones π del acetileno tiene la sección transversal de un cilindro. Así como tres orbitales $2p$ de un átomo igualmente ocupados dan una densidad electrónica esférica (una esfera hueca, ver sección 2.5), dos orbitales p de un átomo dan un esferoide ovalado (esfera aplanada). La densidad electrónica de los cuatro orbitales p del acetileno se representa aproximadamente mediante un esferoide alargado, figura 7.15 c. Una sección transversal de esta figura, perpendicular al eje principal, es como la de un cilindro (hueco). Los electrones del enlace σ están concentrados en la parte hueca del cilindro en la que la densidad de los electrones π es baja, pero los electrones σ y π ocupan algún lugar en común.

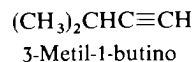
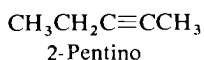
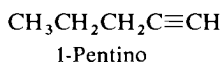
El triple enlace carbono-carbono se compone de un enlace σ fuerte y dos enlaces π débiles. La fortaleza total del enlace es de 196 kcal/mol, y la longitud del mismo es de 1,20 Å. El triple enlace es más corto y más fuerte que el doble enlace. La longitud del enlace carbono-hidrógeno ($sp-s$) es también pequeña (1,06 Å). Las predicciones sobre la estructura y la geometría del acetileno derivadas de la teoría de la hibridación han respondido favorablemente a la comprobación experimental.

7.17 Alquinos superiores. Nomenclatura

La nomenclatura de los alquinos se deduce fácilmente cuando se ha aprendido la de los alquenos. Las reglas IUPAC nos indican el empleo de la terminación *-ino* y cómo designar la posición del triple enlace mediante un número. El acetileno tiene el nombre sistemático de etino; el homólogo siguiente es el propino, $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH}$. Existen dos *butinos*



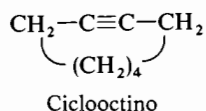
y tres *pentinos*



Los alquinos se nombran algunas veces como alquilacetilenos; el propino puede llamarse metilacetileno, y así sucesivamente. Debido a la geometría lineal del triple enlace, no es posible la isomería *cis-trans* en los alquinos sencillos.

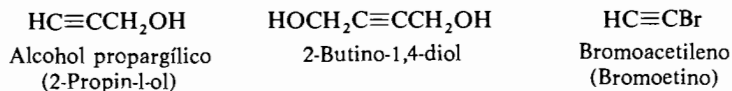
El anillo de menor tamaño que puede contener un triple enlace dando un cicloalquino razonablemente estable, es el de ocho miembros. El *ciclooctino* tiene

un elevado grado de tensión de ciclo, pero es aislable en forma pura. El *cicloheptino* y el *ciclohexino* se han descrito como intermedios transitorios capaces

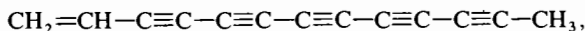


de ser «atrapados» por reacción rápida con otra molécula. No ha sido posible aislarlos debido a su gran reactividad. Estas moléculas no pueden contener un sistema con triple enlace lineal, y constituyen ejemplos de alquinos «curvos».

A continuación indicamos algunos ejemplos de alquinos importantes que contienen otros grupos funcionales,



Los alquinos, incluso algunos bastante complicados, se presentan en la naturaleza. Como ejemplo indicaremos el hidrocarburo muy insaturado,



que es uno de los muchos compuestos acetilénicos aislados de los aceites esenciales de las *Compuestas*.

7.18 Propiedades de los alquinos

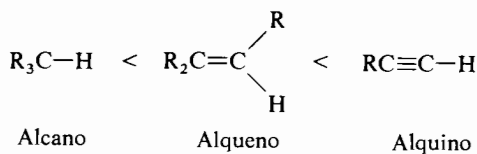
Los puntos de ebullición, los de fusión y los pesos específicos de los alquinos sencillos suelen ser ligeramente superiores a los de los alcanos y alquenos con el mismo esqueleto de carbono. Esto resulta probablemente de que los alquinos, debido al triple enlace que les caracteriza, son moléculas compactas en forma de varilla. Pueden colocarse unas junto a otras en las fases sólida y líquida, lo que origina atracciones de van der Waals más fuertes entre ellas. Los alquinos tienen poca polaridad y son insolubles en agua, pero son completamente solubles en disolventes poco polares tales como la ligroína, el éter, el benceno y el tetracloruro de carbono.

El acetileno es menos ácido que el agua, pero más ácido que el amoníaco. La acidez de los 1-alquinos con relación a la de otros ácidos protónicos se indica en la tabla 7.5. La explicación del aumento de acidez del acetileno y los demás 1-alquinos en relación con los restantes hidrocarburos, se basa en la teoría de la hibridación. Cuanto mayor es el carácter *s* y menor el carácter *p* de un orbital

Tabla 7.5 Acidez relativa

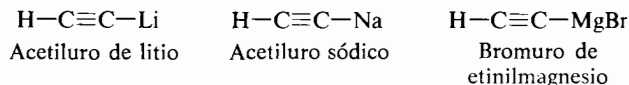
| Compuesto | pK _a aproximado |
|----------------------|----------------------------|
| CH ₄ | 40 |
| NH ₃ | 34 |
| CH ₃ C≡CH | 25 |
| CH ₃ OH | 16 |
| H ₂ O | 16 |

atómico del carbono híbrido sp^n , mayor será la electronegatividad relativa del orbital híbrido del carbono (sección 7.8). Cuando los electrones de un enlace C—H están más sujetos por el núcleo del carbono, el hidrógeno se pierde más fácilmente en forma de protón (el compuesto es más ácido). El carácter s del enlace C—H de un 1-alquino (enlace σ , $sp-s$) es mayor que el de un enlace C—H de un alqueno (enlace σ , sp^2-s) o de un enlace C—H de un alcano (sp^3-s). El orden de acidez relativa es



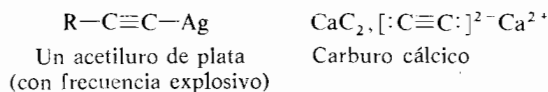
Otro modo de ver esencialmente lo mismo requiere que examinemos de nuevo las repulsiones del par electrónico de la sección 4.4. En un 1-alquino los seis electrones que forman el triple enlace están muy localizados entre los dos átomos de carbono. Las posiciones medias de estos electrones están más alejadas del par electrónico del enlace C—H que los seis electrones correspondientes de un átomo de carbono saturado. Los electrones del enlace C—H del 1-alquino soportan menos repulsión por los otros electrones de los enlaces y serán capaces de acercarse al núcleo del carbono. De este modo el hidrógeno se hace más positivo y tiene más facilidad de salir como protón.

Las reacciones ácido-base entre los 1-alquinos y las bases, dan lugar a sales. Las sales alcalinas y alcalino térreas de los 1-alquinos son valiosos reactivos químicos.



Los 1-alquinos reaccionan con los iones de los metales pesados (Ag^+ , Cu^+), y las sales insolubles (y a veces inestables) precipitan. La formación de tales pre-

cipitados es un ensayo cualitativo para los 1-alquinos.



PRODUCCIÓN COMERCIAL Y EMPLEO DEL ACETILENO. *El acetileno se produce a escala comercial por dos procedimientos: por hidrólisis del carburo cálcico (CaC_2) o por oxidación parcial del metano. El carburo cálcico se obtiene fácilmente por reacción del óxido de calcio con carbón a $2\ 000^\circ C$; por este camino se consigue disponer de un compuesto orgánico útil y sencillo a partir de carbono elemental, que es, a su vez, fácilmente asequible a partir de la hulla o carbón de piedra. El acetileno se descompone explosivamente cuando se comprime a unas decenas de kilogramos por centímetro cuadrado e incluso el acetileno líquido (p. eb. $-83^\circ C$) debe manejarse con extremo cuidado. Cuando el acetileno se quema en oxígeno puro, puede obtenerse una llama de elevada temperatura ($2\ 800^\circ C$). Se emplean grandes cantidades de acetileno como combustible para soldadura oxiacetilénica. El acetileno que se suministra para este fin se disuelve a presión en acetona en un cilindro relleno con un material sólido poroso para eliminar el volumen libre.*

El acetileno es la materia prima para síntesis en gran escala de muchos compuestos orgánicos importantes entre los que se hallan el ácido acético y varios compuestos insaturados susceptibles de polimerización dando plásticos y caucho. Otros alquinos constituyen importantes intermedios de síntesis a escala de laboratorio.

7.19 Espectro de RMN de los alquenos y alquinos

Los desplazamientos químicos de RMN de los protones unidos a átomos de carbono de doble enlace se encuentran a un campo mucho más bajo que los de los protones unidos a carbonos híbridos sp^3 , indicando que los protones están menos apantallados. Típicamente, tales protones vinílicos resuenan aproximadamente a δ 4,8-6,2. Teniendo en cuenta que la resonancia de estos protones está desplazada unas 3-4 unidades δ más arriba que la de los protones de los alcanos sencillos o de los cicloalcanos, puede conseguirse fácilmente el análisis cualitativo de protones vinílicos por RMN.

¿Por qué los protones vinílicos presentan resonancia a un campo tan bajo? El carbono sp^2 es más electronegativo que el carbono sp^3 (sección 7.8), pero la diferencia de electronegatividad no es suficiente para explicar una diferencia tan grande en el desplazamiento químico. La mayoría de los desplazamientos hacia un campo más bajo resultan a consecuencia de que los electrones π están flojos

y el campo magnético aplicado los hace circular como indica la figura 7.16. La circulación de los electrones π induce un campo que se *opone* al aplicado en el centro de la molécula, pero *aumentan* el campo aplicado en los bordes exteriores del plano molecular donde están situados los protones. En consecuencia, la magnitud del campo aplicado que se requiere para excitar los protones se reduce,

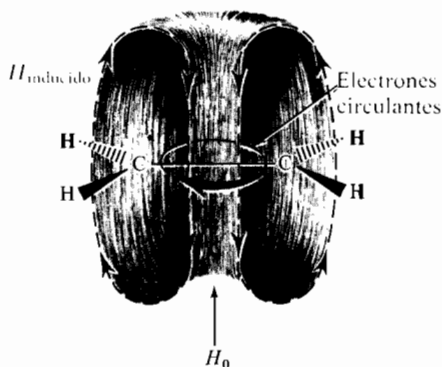
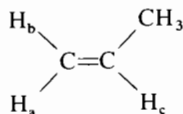


Figura 7.16

Efecto de la circulación de los electrones π sobre el desplazamiento químico de los protones vinílicos.

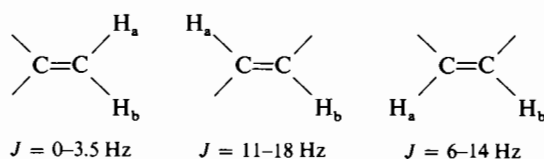
y la resonancia tiene lugar a un campo inferior al que se necesitaría en ausencia de estos electrones π . Los cuatro protones vinílicos del etileno son magnéticamente equivalentes, y el compuesto presenta una línea única en RMN a δ 5,64.

El propileno tiene tres protones vinílicos (que se designan por H_a , H_b y H_c) y tres protones metílicos. Los protones metílicos son magnéticamente equivalentes. A consecuencia de estar unido a un carbono híbrido sp^2 , el grupo metilo absorberá por RMN a δ 1,6, es decir, a un campo ligeramente inferior que si estuviera formando parte del esqueleto de carbono de un alcano. La absorción del metilo se descompone en un doblete por el hidrógeno vinílico vecino H_c .



Los tres hidrógenos vinílicos H_a , H_b y H_c no son magnéticamente equivalentes (H_a y H_b son protones vinílicos diastereotópicos). Puesto que tienen corrientes químicas muy similares y presentan acoplamiento de spin mutuo y con spin acoplado a protones metilo, los protones vinílicos del propileno aparecen como un complejo multiplete en δ 4,9-5,3.

Examinemos a continuación las constantes de acoplamiento de los alquenos superiores. El intervalo usual para las constantes de acoplamiento de dos protones vinílicos H_a y H_b (que deben ser no equivalentes, o incluso presentarán un solo pico no desdoblado en la RMN y entonces el acoplamiento no será observable), es el siguiente:

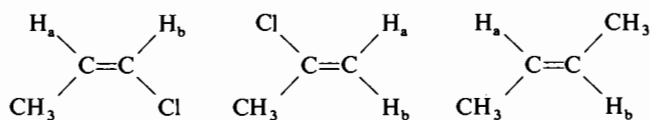


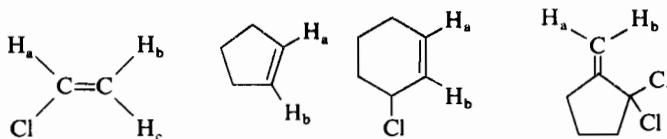
Nótese que la ordenación trans da una constante de acoplamiento mayor que la cis, mientras que las constantes de acoplamiento geminales son muy pequeñas. Si se tiene un par de isómeros cis-trans, las constantes de acoplamiento nos permitirán asignar sus estructuras, puesto que la constante de acoplamiento es mayor para el compuesto trans. Si se tiene uno solo de los isómeros y se desea saber si es cis o trans, no será siempre posible decidirlo puesto que los intervalos de las constantes de acoplamiento de los isómeros cis y las de los trans se superponen parcialmente.

MAGNITUDES DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO. *Los protones vecinales de los sistemas saturados que son anti entre sí, tienen también constantes de acoplamiento mayores que los protones sesgados (unos 5-12 Hz para los anti y 1-4 Hz para los sesgados), mientras que las constantes de acoplamiento geminales son suficientemente mayores (12-15 Hz). Sin embargo, la fácil interconversión de los conformeros hace que muchos de los protones de las moléculas sencillas sean equivalentes, y así sus constantes de acoplamiento aparentes resultan nulas, como se expuso en los capítulos 5 y 6.*

EJERCICIO 7.11

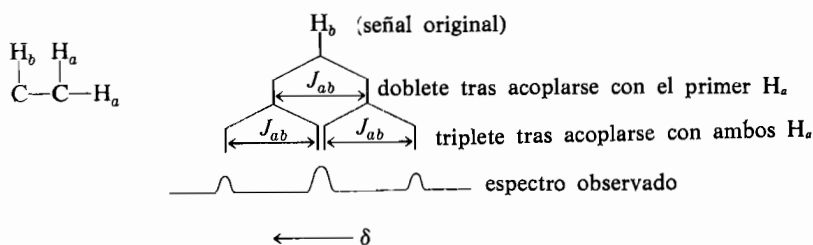
Estimar los desdoblamientos esperados (Hz) para los protones señalados con letras (a, b, ..., etc.) en las estructuras siguientes:



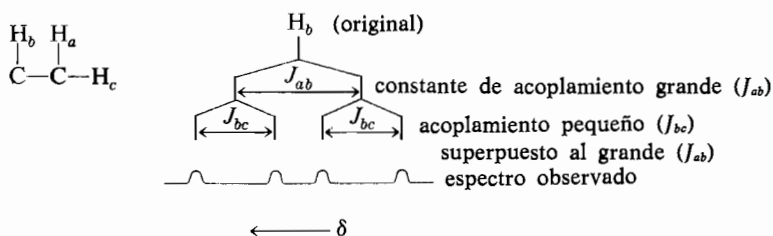


En nuestro anterior tratamiento de los espectros RMN nos hemos limitado a los casos en los que las constantes de acoplamiento (J) eran todas iguales. Recuérdese el esquema de desdoblamiento en tales casos, que se desarrollaba con toda sencillez: si teníamos un protón vecino, el que estudiábamos se desdoblaba en dos (un doblete); si había dos vecinos se desdoblaba en un triplete con el pico central de doble altura que los laterales. Ahora vamos a tratar el caso en el que las constantes de acoplamiento son distintas, caso que se encuentra frecuentemente en los alquenos.

Repasemos el sencillo caso en el que un protón H_b está acoplado a dos vecinos idénticos, H_a . Una de las maneras de enfocar la situación es darse cuenta de que si las constantes de acoplamiento son idénticas (J_{ab}), uno de los acoplamientos H_a-H_b *desdobla* H_b en un doblete, tal como se indica. El segundo acoplamiento también desdobla cada componente del doblete en otro doblete. Como los desdoblamientos son iguales, dos de los picos o señales se superponen y lo que vemos es un triplete cuyo componente central es dos veces más intenso que los laterales.



En un caso más general, imaginemos el fragmento molecular formulado donde en vez de tener nuestro H_b acoplado a dos H_a idénticos, lo esté ahora a dos hidrógenos distintos, H_a y H_c , siendo la constante de acoplamiento entre H_a y H_b grande y la de acoplamiento entre H_b y H_c pequeña.

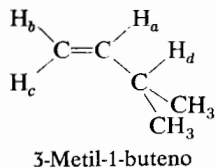


El acoplamiento de H_a con H_b desdobra a H_b en un doblete muy separado porque aquí es grande la constante de acoplamiento. Imaginemos entonces que H_b se acopla a H_c . Cada componente del doblete se desdoblará en nuevos dobletes. Pero si el acoplamiento entre H_b y H_c es pequeño, los dos picos centrales no se superpondrán quedando en triplete, sino que habrá cuatro líneas de intensidades iguales. Como indica la figura construida líneas arriba, la constante de acoplamiento menor se puede determinar a base de la separación entre la línea del extremo izquierdo y la más próxima a ella (la primera y la segunda, contando por la izquierda) mientras que la constante de acoplamiento grande viene dada por la distancia entre los puntos medios de los segmentos 1-2 y 3-4.

En moléculas sencillas y en muchas complicadas, las ideas expuestas en el Capítulo 5, considerando que todas las constantes de acoplamiento son iguales, resultan adecuadas para entender los espectros RMN. Sin embargo, en otros casos, como los alquenos, uno se encuentra frecuentemente con compuestos que muestran constantes de acoplamiento no equivalentes y en consecuencia los espectros son mucho más complejos.

Hasta este momento de nuestra exposición de los espectros RMN nos hemos limitado siempre a los casos que a veces se denominan «espectros de primer orden». Estos espectros aparecen cuando los protones que se acoplan tienen desplazamientos químicos muy distintos. Si la diferencia del desplazamiento químico de dos protones acoplados es pequeña (comparable en magnitud a la constante de acoplamiento entre ellos), el esquema del desdoblamiento se vuelve muy complicado. Tan sólo queremos citar aquí que muchos espectros son muy complejos, más por esta razón que por lo que nuestra anterior exposición haya indicado, pero no trataremos de interpretarlos ahora. Volveremos en el Capítulo 32 a tales «espectros de segundo orden».

Tratemos ahora el caso del 3-metil-1-buteno, un ejemplo de un compuesto que contiene un grupo vinilo sustituido:



El grupo isopropilo muestra el esquema esperado (fig. 7-17) aunque la señal del protón terciario (H_d) no se ve con la suficiente intensidad como para asegurarlo con toda certeza. Sin embargo, si «etiquetamos» los protones vinílicos como H_a , H_b y H_c , tal como hemos hecho en la fórmula, observaremos que no son equivalentes. Por lo tanto se acoplarán entre sí. Esperaríamos que H_a se desdoblase a ocho picos de intensidades iguales. Esperamos que J_{ac} sea grande (acoplamiento

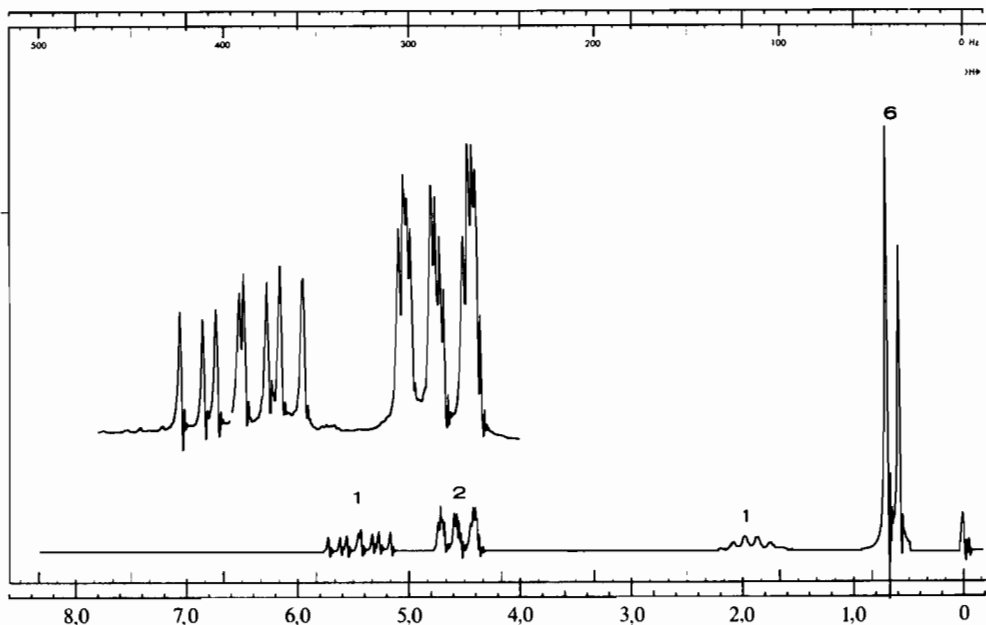
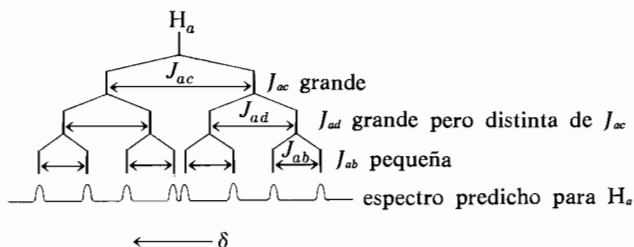


Figura 7.17
Espectro RMN del 3-metil-1-buteno

to trans), que J_{bc} sea menor (acoplamiento cis) y que J_{bd} sea distinta de los otros y posiblemente de magnitud intermedia.



H_b y H_c no son idénticos, por lo que se acoplan entre sí y también con H_a ; si tienen desplazamientos químicos parecidos dan lugar a un multiplete muy complicado.

Así pues el espectro de la figura 7.17 muestra ocho líneas de similar intensidad centradas cerca de δ 5,4 que se asignan a H_a . También muestra un complejo multiplete centrado hacia δ 4,6, con un área que corresponde a dos protones, y que se atribuye a H_b y H_c . Otros espectros de alcanos pueden interpretarse, en general, basándose en las constantes de acoplamiento no equivalentes.

En el espectro de RMN los protones del acetileno se hallan a δ 2,35. Este valor del desplazamiento químico parece anómalo, puesto que significa que los protones acetilénicos están más apantallados que los protones vinílicos en lugar de estarlo menos. Esto es así a pesar de que el carbono sp del acetileno es más electronegativo que el carbono sp^2 del etileno. En efecto, los protones acetilénicos tienen desplazamientos químicos cercanos a los protones alquílicos. El anómalo elevado valor del campo de resonancia de los protones acetilénicos se explica

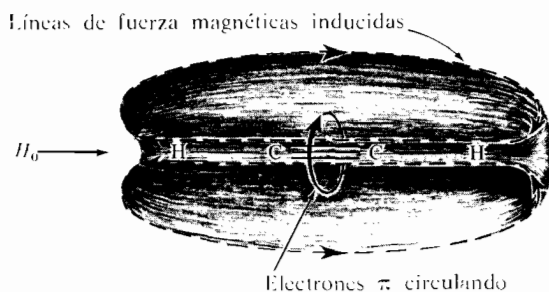


Figura 7.18
Apantallamiento de los protones acetilénicos.

por una polarizabilidad excepcionalmente elevada de los electrones π que circulan en el campo magnético. Consideremos el propio acetileno, una molécula lineal con simetría cilíndrica. El triple enlace es simétrico con relación al eje lineal; si este eje se alinea con el campo magnético aplicado (H_0), los electrones π circulan en ángulo recto con el campo aplicado (fig. 7.18). Esto produce un campo magnético inducido con las líneas de fuerza opuestas al campo aplicado. Los protones acetilénicos están sobre el eje magnético y sufren un campo total, resultante del campo aplicado menos el campo inducido. Compárese esta situación con la del etileno, (fig. 7.16). En cada caso los electrones circulan primordialmente en la dirección de su mayor polarizabilidad, que es distinta en las olefinas y los acetilenos; en las olefinas, los protones vinílicos están en la región libre de estos electrones circulantes, mientras que en el 1-alquino, el protón está en la región protegida. El espectro de RMN del 2-metil-3-butin-2-ol (fig. 7.19) muestra el caso de un protón acetilénico apantallado a δ 2,5.

7.20 Número de insaturaciones

En cualquier intento de identificación de una molécula orgánica de estructura desconocida, es muy útil saber si el compuesto es o no insaturado. El número

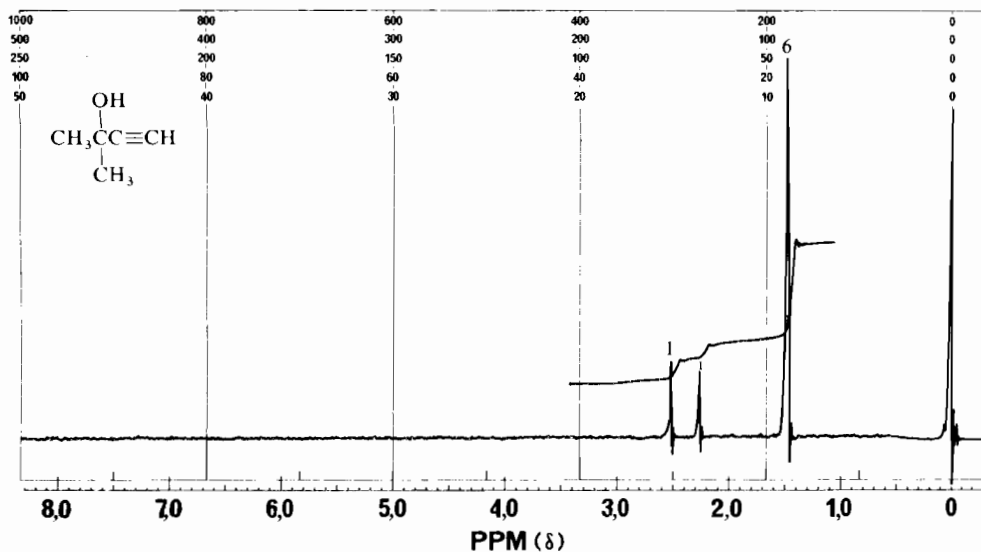


Figura 7.19
Espectro de RMN del 2-metil-3-butin-2-ol

de insaturaciones de una molécula puede calcularse determinando cuántas moléculas de hidrógeno (H_2) se requieren para transformar el compuesto en otro completamente saturado con el mismo número de átomos de carbono. Por la explicación anterior sabemos que un alqueno tiene una insaturación y un alquino dos. Supongamos que deseamos saber el número de insaturaciones presentes en el hidrocarburo desconocido C_6H_8 . La molécula saturada tiene la fórmula C_nH_{2n+2} , o, en este caso, C_6H_{14} . Se necesitarían seis átomos de hidrógeno para convertir C_6H_8 en la fórmula C_6H_{14} ; esto corresponde a 3 moles de hidrógeno y el compuesto contiene entonces tres insaturaciones.

El término número de insaturaciones, se emplea comúnmente pero no es suficientemente preciso. Es difícil suponer, por ejemplo, que el ciclohexano es insaturado, pero en este sentido lo es. Algunas veces se emplea la expresión anillos y/o dobles enlaces (sólo exacta cuando se considera un triple enlace como dos dobles), y es equivalente a insaturaciones.

Incluso cuando la molécula contiene otros átomos, además de carbono e hidrógeno, es fácil todavía determinar el número de puntos de insaturación. Cuando la fórmula del compuesto desconocido contiene un átomo de oxígeno (o azufre), separamos simplemente el oxígeno dejando la fórmula fundamental del hidrocarburo, y procedemos como en el caso anterior. Consideremos, por ejemplo, C_4H_8O ,

quitando el átomo de oxígeno da C_4H_8 , que requiere dos átomos de hidrógeno para transformarse en C_4H_{10} . Por consiguiente C_4H_8O tiene una insaturación.

EJERCICIO 7.12

¿Cuántas insaturaciones tiene un compuesto de fórmula $C_8H_{12}O_2$?

Con átomos que tengan un número impar de valencias, son necesarias ligeras modificaciones del método. Si la fórmula del problema contiene un átomo trivalente, tal como nitrógeno (o fósforo), se quita un N y un H y se procede como en los casos anteriores. Si la fórmula contiene un átomo de halógeno (F, Cl, Br, I), quitamos el halógeno y añadimos un H y se continúa como de costumbre. Dos ejemplos sencillos son $C_5H_{13}N$ y C_5H_5Cl . Para el primero ($C_5H_{13}N$), se quita N y H dando C_5H_{12} , que es la fórmula de un alcano. Así $C_5H_{13}N$ no tiene insaturaciones. Para C_5H_5Cl quitamos Cl y añadimos H obteniendo C_5H_6 , que necesita seis átomos de hidrógeno para dar C_5H_{12} , que implica tres insaturaciones.

Aplicemos todos estos principios a la determinación sistemática del número de insaturaciones contenidos en $C_7H_{12}NO_2S$: Quitamos S y dos O, dando $C_7H_{12}N$; quitamos N y H, dando C_7H_{11} ; quitamos Cl y añadimos H, dando C_7H_{12} ; añadimos cuatro H dando C_7H_{16} ; por consiguiente el compuesto tiene dos insaturaciones.

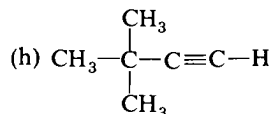
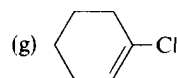
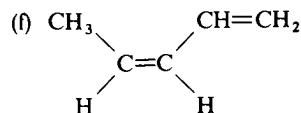
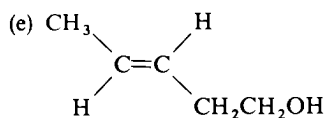
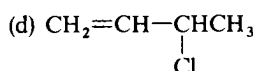
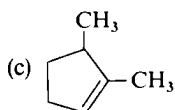
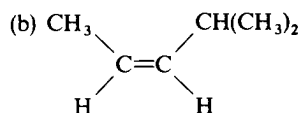
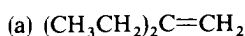
EJERCICIO 7.13

Un compuesto tiene por fórmula C_4H_6OBrCl . ¿Cuántas insaturaciones contiene? Escribir una fórmula estructural que cumpla con la fórmula empírica e indique las insaturaciones.

PROBLEMAS

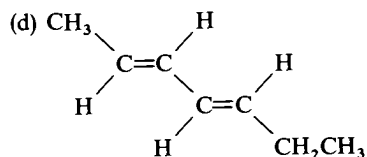
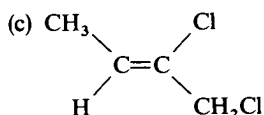
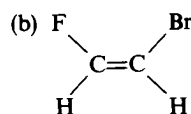
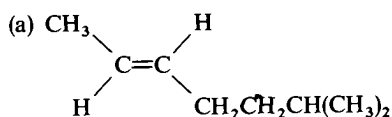
- ¿Qué tipo de orbitales moleculares se forman cuando los orbitales atómicos se recubren según sus ejes?
 - ¿Perpendicularmente a sus ejes?
 - ¿En qué caso se forma un enlace más fuerte y por qué?
- Sin tener en cuenta la isomería cis-trans, existen 13 alquenos isómeros C_6H_{12} (los hexenos).
 - Dibujar la estructura y dar el nombre IUPAC de cada uno.

- (b) Indíquense los cuatro que presentan isomería geométrica y dibújense las estructuras isómeras.
- (c) Uno de estos alquenos C_6H_{12} es quiral. ¿Cuál de ellos?
3. Escriba las estructuras de los cuatro cloro-2-metil-2-butenos.
4. Dibuje en perspectiva el propeno e indique todos los orbitales σ y π empleados para formar los enlaces. Indique la hibridación de cada átomo así como los que sean coplanares. Muestre también los valores de todos los ángulos.
5. Escriba las fórmulas de cada uno de los compuestos siguientes:
- | | |
|--------------------------|--|
| (a) 2,3-Dimetil-2-buteno | (b) 2,4,4-Trimetil-1-penteno |
| (c) 1-Clorociclohexeno | (d) 2,3-Dibromopropeno |
| (e) <i>cis</i> -4-octeno | (f) Alilciclopentano |
| (g) 1,5-Hexadieno | (h) 3-Metilciclohepteno |
| (i) (Z)-2-bromo-2-buteno | (j) <i>cis,cis</i> -1,4-Ciclooctadieno |
| (k) 1,1-Dicloroaleno | (l) <i>trans</i> -1,3-Pentadieno |
6. Nombrar los compuestos siguientes por el sistema IUPAC.

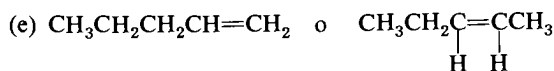
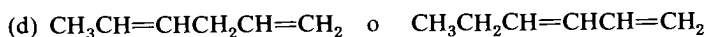
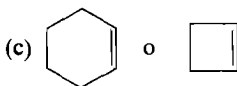
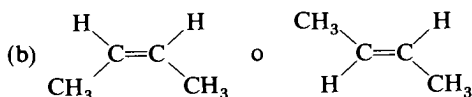
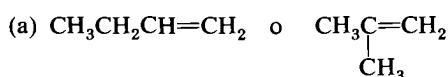


7. Formular los diastereómeros *cis* y *trans* de los compuestos siguientes que sean capaces de presentar tal isomería.
- | | |
|------------------------|--------------------------|
| (a) 2-Buteno | (b) Cloruro de alilo |
| (c) 1,2-Dibromopropeno | (d) 3-Hexeno |
| (e) Ciclodeceno | (f) 2-Pentino |
| (g) 2,4-Hexadieno | (h) 1,4-Dibromo-2-buteno |
8. Escribir las estructuras de todos los compuestos posibles de fórmula C_5H_8 que contengan un doble enlace y un ciclo (nota: el doble enlace puede estar en el ciclo, puede unir una cadena lateral a un ciclo, o puede estar en la cadena lateral).

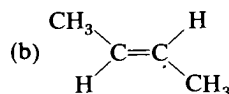
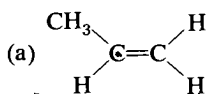
- (a) ¿Son capaces algunos de estos compuestos de presentar isomería cis-trans?
 (b) ¿Algunas de las estructuras son quirales?
9. Nombre los alquenos siguientes por el sistema IUPAC, empleando la terminología E-Z para especificar las configuraciones.

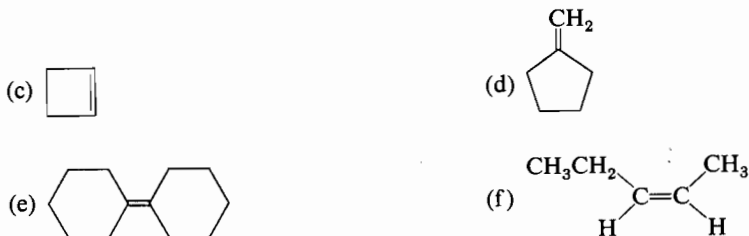


10. Indique cuál de los términos de cada una de las siguientes parejas de compuestos es más estable y por qué:



11. Haga una lista ordenando los compuestos siguientes según sus calores de hidrogenación esperados (de mayor a menor estabilidad).





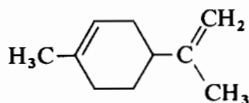
12. ¿Cuáles de los alenos siguientes son quirales?



13. ¿En cuáles de las siguientes propiedades se diferenciará el (Z)-3-metil-2-penteno del isómero E?

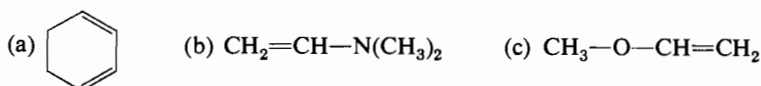
- | | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| (a) Índice de refracción | (b) Momento dipolar |
| (c) Punto de fusión | (d) Punto de ebullición |
| (e) Producto de hidrogenación | (f) Velocidad de hidrogenación |
| (g) Calor de hidrogenación | (h) Densidad |
| (i) Calor de combustión | (j) Peso molecular |

14. El limoneno se encuentra en las pieles de naranjas, hojas del pino y en la trementina, y tiene la estructura general

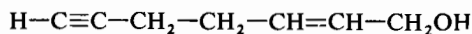


¿Cuántas formas estereoisómeras tiene el limoneno? Señálese cada carbono asimétrico. La hidrogenación completa del limoneno produce $C_{10}H_{20}$; escribir la fórmula estructural de este producto, y señalar cada carbono asimétrico. ¿Cuántos estereoisómeros tiene el tetrahidroderivado? ¿Cuántos son ópticamente activos?

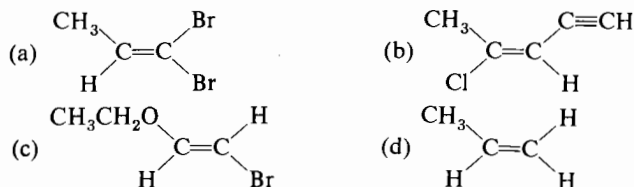
15. Formule las principales formas resonantes de las siguientes moléculas:



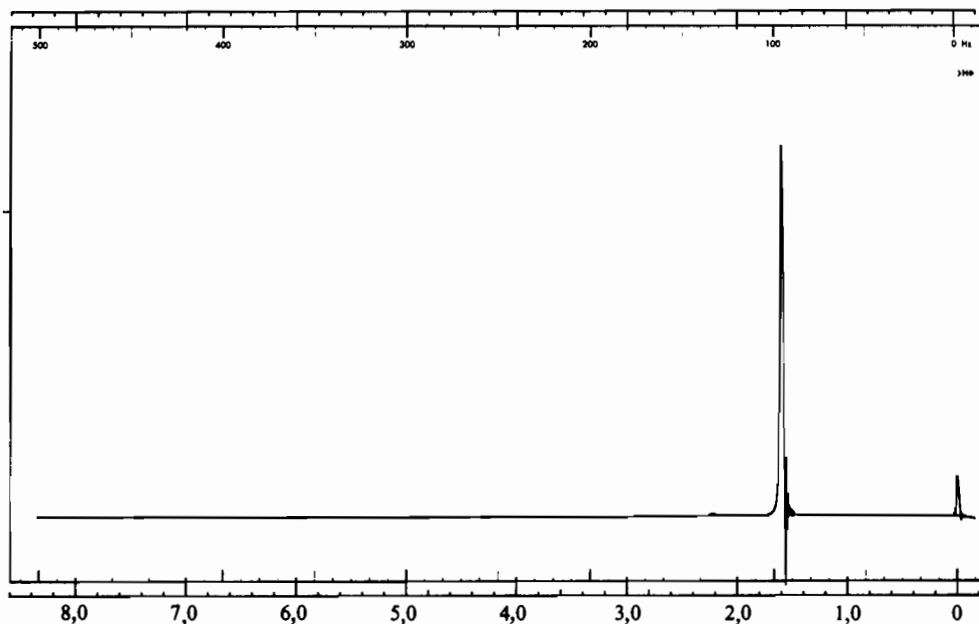
16. Predecir los valores aproximados para todos los ángulos de enlace clave del compuesto



17. Los alquinos se nombran con frecuencia como derivados del acetileno. Nómbrense los pentinos (ver 7.17) como derivados del acetileno.
18. Ordene los compuestos siguientes en orden creciente de acidez: propeno, agua, metilamina, alcohol *t*-butílico, 1-propino.
19. Si los electrones circulantes del acetileno producen un apantallamiento sobre los protones, ¿por qué se encuentran los protones a un campo más bajo que los del etano?
20. Haga un dibujo aproximado del aspecto que tendrán los espectros RMN esperados para los compuestos:

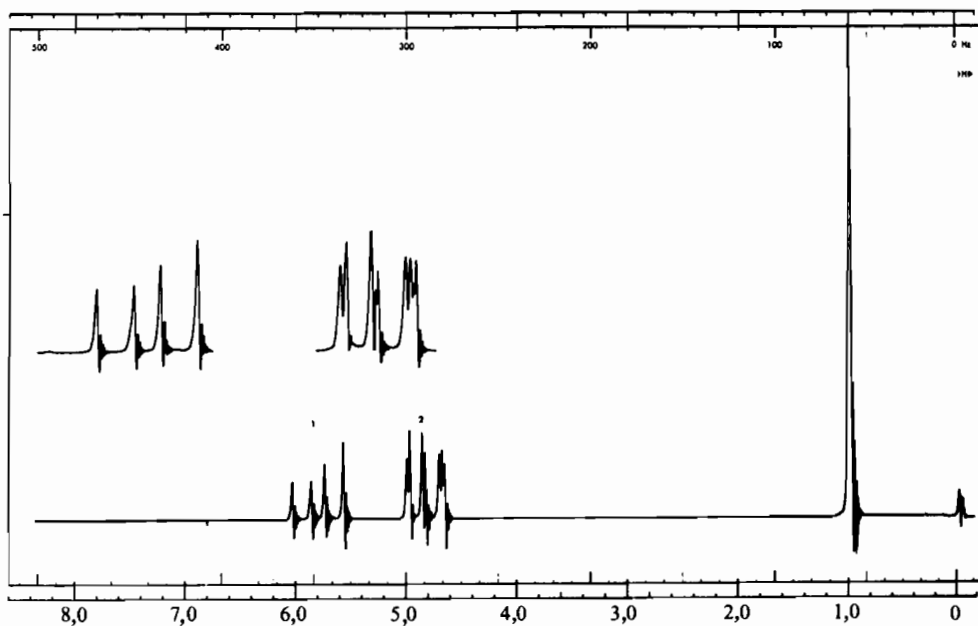


21. ¿Cómo pueden distinguirse los siguientes compuestos por espectroscopia RMN: ciclohexeno, 1-hexeno y 1-hexino?
22. Un líquido incoloro tiene por fórmula C_6H_{12} , y el espectro de RMN que se indica. ¿Cuál es la estructura del compuesto sabiendo que los ensayos químicos probaron que era un alqueno?



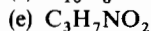
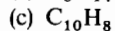
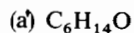
Espectro de RMN del compuesto del problema 22.

23. Un isómero del compuesto del problema 22, también líquido incoloro, dio el espectro de RMN indicado. ¿Cuál es su estructura?

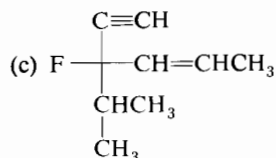
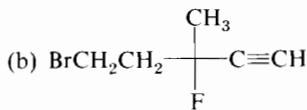
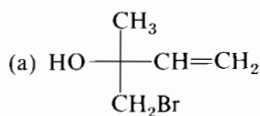


Espectro de RMN del compuesto desconocido del problema 23

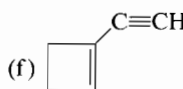
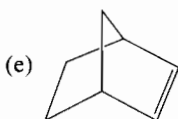
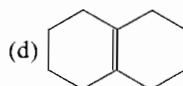
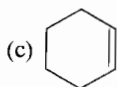
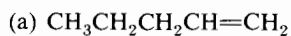
24. Es muy fácil distinguir los espectros RMN del 1-buteno y del *cis*-2-buteno. Prediga cualitativamente el aspecto de ambos espectros.
25. Formule y nombre todos los 3-metilpentadienos posibles (incluyendo los isómeros *cis-trans* y los enantiómeros, cuando los haya).
26. Determine el número de insaturaciones que tiene cada una de las fórmulas



27. Asigne configuraciones R ó S a las moléculas siguientes:



28. Indique cuántas insaturaciones tiene cada una de las siguientes moléculas:



29. La hidrogenación catalítica del 1-octino dio dos productos que fueron separados cuidadosamente. Cuando se añadió un cristalito de yodo a una muestra de cada producto resultaron dos soluciones: una parda y otra púrpura. Explique estos resultados. ¿Cuáles son las estructuras de los dos productos?
30. La vigorosa agitación de una solución de ciclooctano y *trans*-cicloocteno en pentano con otra solución de nitrato de plata en etanol acuoso, permitió extraer en la capa acuosa el *trans*-cicloocteno. ¿Por qué?
31. ¿Cuál es la prueba experimental que nos hace rechazar CH_3CH como fórmula estructural para el etileno?
32. Formule la estructura del (E)-(2R)-4-(dimetilamino)-3-penten-2-ol.

CAPÍTULO 8

Grupos funcionales con enlace múltiple entre el oxígeno y el carbono: grupo carbonilo

En los Capítulos 3 y 7 se han tratado con cierto detalle las estructuras y las propiedades de los alcanos y alquenos. Los compuestos que contienen uno o más heteroátomos unidos mediante enlaces sencillos fueron discutidos en el Capítulo 4. Aquí iniciamos la exposición de los grupos de compuestos que contienen enlaces múltiples con heteroátomos. Comenzaremos por el doble enlace carbono-oxígeno; en el Capítulo 10 presentaremos otros enlaces múltiples con distintos heteroátomos.

8.1 Grupo carbonilo

La entidad >C=O se conoce con el nombre de *grupo carbonilo*, y los compuestos que contienen este grupo se denominan compuestos *carbonílicos*. La figura 8.1 muestra las estructuras de las clases de compuestos funcionales que con-

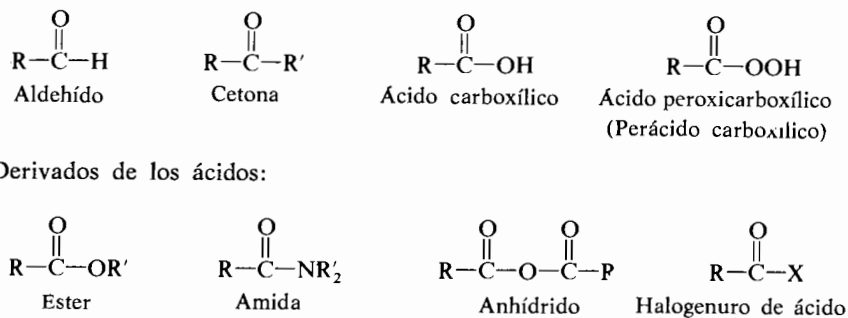
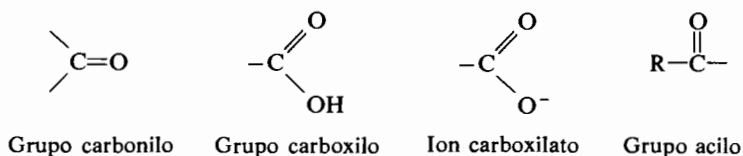


Figura 8.1
Clases funcionales que contienen el grupo carbonilo.

tienen el grupo carbonilo. A continuación se indican los propios grupos funcionales:



El compuesto más sencillo con un grupo carbonilo es el formaldehído, H_2CO ; es un gas muy soluble en agua. Los demás compuestos carbonílicos son líquidos, a menos que tengan un peso molecular elevado. Los ésteres tienen olores a frutas, y las cetonas cíclicas grandes tienen muy buen olor y son componentes de los perfumes caros. Los ácidos carboxílicos, los anhídridos y los halogenuros de ácido tienen por lo general olores desagradables.

El enlace $\text{C}=\text{O}$ de los compuestos de las clases relacionadas en la figura 8.1, igual que el enlace $\text{C}=\text{C}$ de una olefina, se compone de un enlace σ y de un enlace π . El grupo carbonilo puede imaginarse formado por el recubrimiento de un orbital sp^2 del carbono con un orbital $2p_x$ del oxígeno que dará el enlace σ , junto con el recubrimiento lateral de los orbitales $2p_z$ del carbono y del oxígeno dando el enlace π (fig. 8.2). Queda un par de electrones no compartido en el orbital $2s$ del oxígeno y otro en el orbital $2p_y$.

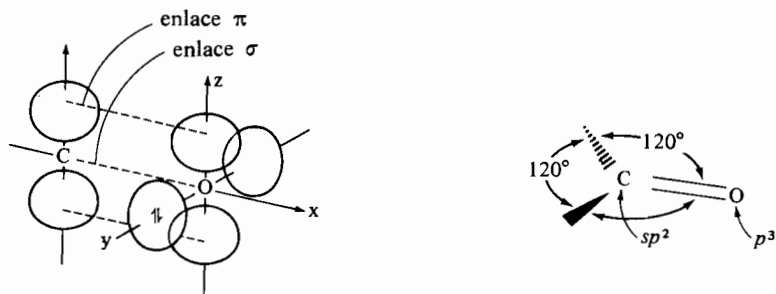


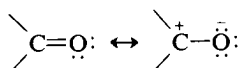
Figura 8.2

Grupo carbonilo plano con el oxígeno no hibridizado (p^3). El par solitario del orbital $2s$ del oxígeno no está indicado.

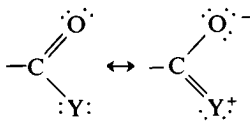
EJERCICIO 8.1

Sugerir otra formulación posible para la hibridación y el enlace de un grupo carbonilo. ¿Qué ventaja podría tener esa alternativa sobre la indicada en la figura 8.2?

Aunque el enlace C = O es muy fuerte, 176-179 kcal/mol, algo más fuerte que dos enlaces C—O ($2 \times 85,5$ kcal/mol) es, sin embargo, un doble enlace muy reactivo. La gran reactividad es debida a la diferencia de electronegatividad entre el carbono y el oxígeno, que da lugar a una contribución muy importante de una forma de resonancia dipolar en la que el oxígeno es negativo y el carbono positivo. Los estudios del momento dipolar demuestran que la contribución de la forma polar puede llegar al 50 %.

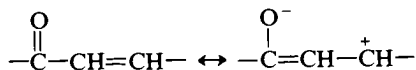


En los compuestos en los que el átomo unido al grupo carbonilo tuviera orbitales *p* ocupados, la situación real del enlace se complica por la posibilidad adicional de deslocalización electrónica (resonancia).



La importancia de la forma dipolar aumenta a medida que decrece la electronegatividad de Y desde el halógeno al oxígeno y al nitrógeno; nótese que a medida que aumenta la contribución de la forma dipolar, decrece el carácter de doble enlace del grupo carbonilo.

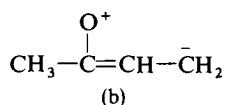
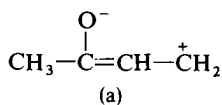
Cuando Y es un grupo vinilo es posible un sistema π de cuatro centros.



En una estructura de esta clase los dobles enlaces están conjugados como en el butadieno, y el estudiante debería repasar la discusión correspondiente (secciones 7.12-7.13).

EJERCICIO 8.2

A continuación se indican dos formas que contribuyen a la resonancia de la metil vinil cetona. ¿Cuál de las formas contribuye con más probabilidad a la estructura y por qué?



EJERCICIO 8.3

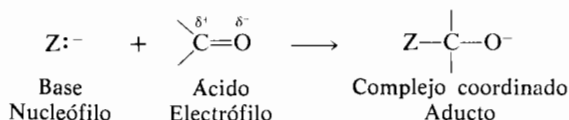
Dibujar la imagen con los orbitales atómicos p_z de la metil vinil cetona. ¿Qué es lo que implica esa imagen sobre la estereoquímica de la molécula?

8.2 Los compuestos carbonílicos como ácidos y bases*El grupo carbonilo como ácido de Lewis*

Existen muchos compuestos orgánicos en los que un átomo unido por un enlace múltiple puede aceptar un par de electrones, generalmente con desplazamiento simultáneo de los electrones del enlace múltiple. (En el caso estudiado en la sección 7.15, el enlace múltiple *daba* un par de electrones). A la lista previa de los ácidos de Lewis (sección 4.1), podemos añadir los *grupos unidos por enlaces múltiples con un lugar de baja densidad electrónica*.



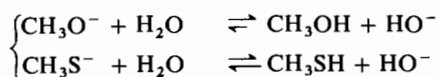
Observe que el átomo de carbono afectado no tiene un orbital vacío sino un orbital capaz de habilitarse mediante un corrimiento electrónico. El más notable de estos ácidos de Lewis es el grupo carbonilo. Este tipo de reacción, que implica adición al enlace $\text{C}=\text{O}$, es uno de los más importantes de toda la química orgánica.



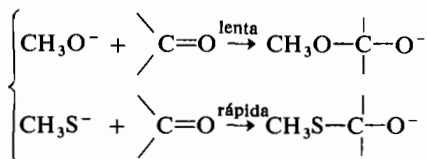
Una clasificación importante de las reacciones iónicas de las moléculas orgánicas se basa en la naturaleza del reactivo «atacante». Según la definición de Lewis, un ácido es aquella especie capaz de aceptar un par de electrones, y base es un dador de un par de electrones. Los reactivos que son aceptores de electrones (por consiguiente, ácidos de Lewis), se denominan *electrófilos* (amantes de electrones); los reactivos que son dadores de electrones (es decir, bases de Lewis), se denominan *nucleófilos* (amantes de los núcleos). Las reacciones iónicas se clasifican como electrófilas o nucleófilas, según el tipo de reactivo que las produce. Por ejemplo, la ecuación indicada anteriormente, describe una *adición nucleófila* al grupo carbonilo.

¿Describen algo nuevo los anteriores términos? La respuesta es, sí. La *basicidad* se refiere a la posición del *equilibrio* entre un dador de electrones y un ácido (generalmente un protón). En cambio, el *carácter nucleófilo* se mide por la *velocidad* de reacción del nucleófilo con el sustrato. (La palabra *sustrato* es un término general que califica la molécula que sufre la reacción en cuestión). Consideremos los ejemplos del metóxido CH_3O^- , y del metilmercapturo, CH_3S^- . El metóxido es una base más fuerte, pero el mercapturo es un nucleófilo más poderoso. En capítulos posteriores diremos algo más sobre basicidad y carácter nucleófilo.

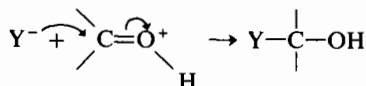
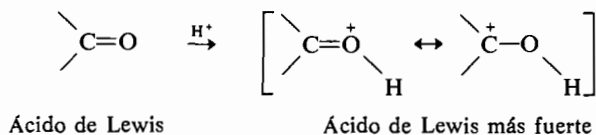
Bases



Nucleófilos



Es fácil de ver que tanto los ácidos protónicos como los de Lewis serán buenos catalizadores para las adiciones nucleófilas al grupo carbonilo.

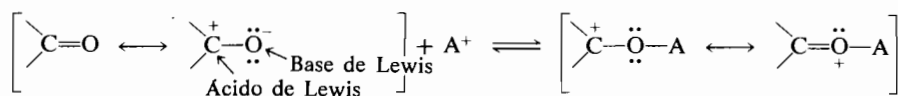


Tal como se indica, la forma protonada del grupo carbonilo tiene más carga positiva en el carbono que el carbonilo original, lo que facilita el ataque de un nucleófilo.

El grupo carbonilo como base de Lewis

El oxígeno del grupo carbonilo contiene, además de dos pares de electrones no compartidos, una elevada proporción de la densidad electrónica correspondiente a los electrones de los enlaces σ y π . En consecuencia, el oxígeno actúa de base

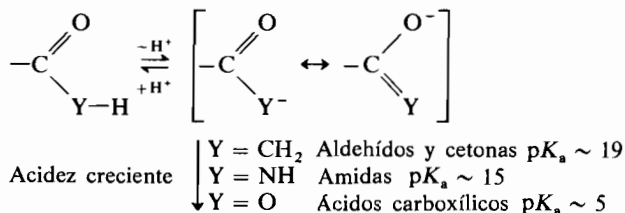
de Lewis, aunque sea 10^{12} a 10^{18} veces menos básico que el nitrógeno de una amina.



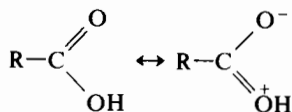
Así, mientras la mayoría de los compuestos carbonílicos, exceptuando los de muy bajo peso molecular, son insolubles en agua, se disuelven en ácido sulfúrico concentrado con formación de $\text{R}_2\text{C} = \text{OH}^+$.

Los compuestos carbonílicos como ácidos protónicos

Hemos visto que un grupo carbonilo puede actuar tanto como ácido que como base de Lewis. Los compuestos carbonílicos que contienen un hidrógeno unido a un átomo contiguo al grupo carbonilo, pueden actuar también como ácidos protonados.

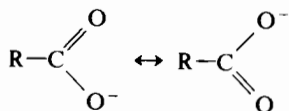


Entre los ácidos orgánicos más fuertes, se encuentran los ácidos carboxílicos; el ácido acético (CH_3COOH) es 10^{11} veces más ácido que el etanol. Aunque para la mayoría de los compuestos orgánicos la forma de resonancia sin carga es la más importante, algunas veces las formas cargadas contribuyen significativamente a la estructura, y éste es el caso de los ácidos carboxílicos.



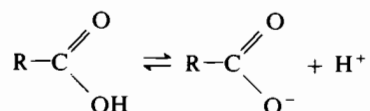
La forma de la izquierda es considerablemente más importante que la de la derecha.

Cuando los ácidos carboxílicos se ionizan, el anión resultante tiene dos formas de resonancia equivalentes.



Cómo se expuso en las *reglas para el empleo del método de resonancia* (ver 7.12), la resonancia es tanto más efectiva cuanto más análogas son las energías de las dos formas que intervienen en ella. Por consiguiente, la resonancia estabiliza el ácido carboxílico, pero estabiliza mucho más el anión.

Esta estabilización extra del producto de la derecha de la ecuación



desplaza el equilibrio más hacia la derecha que en el caso de que tal resonancia no tuviera lugar. La elevada acidez de los ácidos carboxílicos en comparación con los alcoholes

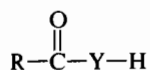


puede atribuirse principalmente a este efecto de la resonancia.

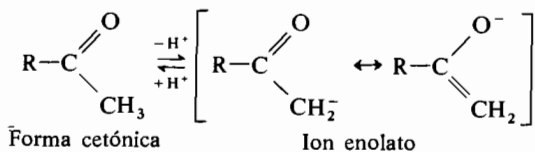
EJERCICIO 8.4

¿Por qué es más importante la resonancia en el ion carboxilato que en el grupo carboxilo?

Entre los compuestos del tipo



los ácidos carboxílicos son los más ácidos. Las amidas, RCONH_2 , son compuestos débilmente ácidos, esencialmente neutros, como era de esperar de las electronegatividades relativas del nitrógeno y del oxígeno. En el otro extremo, cuando Y es un átomo de carbono de un compuesto tal como una cetona, no existe un sistema deslocalizado de tres átomos en el compuesto de partida. Sin embargo, existe la posibilidad de deslocalización electrónica en el anión, aunque las formas en resonancia no sean de igual energía.

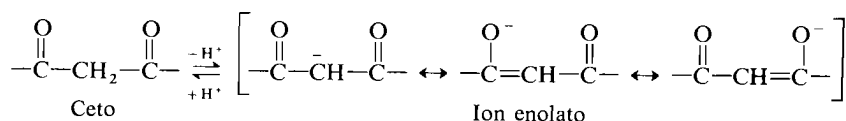


EJERCICIO 8.5

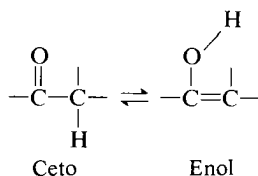
¿Cuál de las dos formas en resonancia del ion enolato es de esperar que preste mayor contribución a la estructura?

El hidrógeno del átomo de carbono contiguo al grupo carbonilo de una cetona es así mucho más ácido ($pK_a \sim 19$) que el hidrógeno de un alcano ($pK_a \sim 40$), pero mucho menos ácido que el protón de un ácido carboxílico ($pK_a \sim 5$). Teniendo en cuenta que una cetona es menos ácida que el agua ($pK_a \sim 16$), generalmente la consideramos neutra, pero esta débil acidez tiene importancia al considerar las propiedades químicas de tales compuestos (secciones 18.12-18.14).

Cuando el hidrógeno está sobre un átomo de carbono unido, a su vez, a dos grupos carbonilo, el compuesto es considerablemente más ácido ($pK_a \sim 10$) que un compuesto carbonílico ordinario, debido al incremento de estabilización del anión por resonancia que introduce el grupo carbonilo adicional.

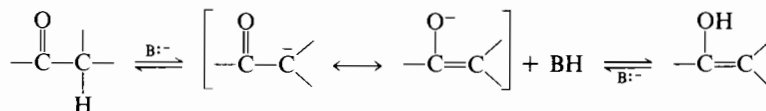
**8.3 Tautomería ceto-enólica**

La protonación de cualquier oxígeno del anión carboxilato produce la misma estructura, el ácido carboxílico. En el ion enolato, la reprotonación puede tener lugar sobre el carbono, dando la cetona, o sobre el oxígeno, dando un *enol* (*en-*, $\text{C}=\text{C}$; *-ol*, OH), que es equivalente a un alcohol víniclo. Una cetona está en equilibrio con su enol en muchas condiciones.



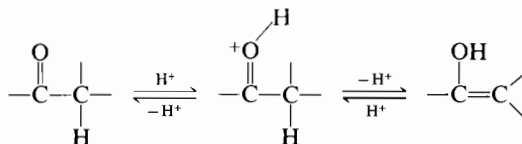
La interconversión ceto-enol es objeto de catálisis por ácido o base, o más exactamente, por una combinación de ambas. El proceso puede ocurrir por etapas o en forma concertada. Así, la base puede tomar un protón del carbono para dar el ion enolato, que puede protonarse en el oxígeno dando el enol.

Catálisis básica

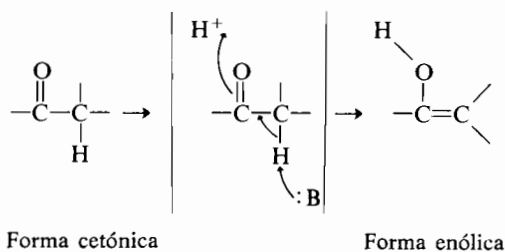


O bien puede protonarse el oxígeno dando el ácido conjugado de la cetona, sustrayéndose a continuación un protón del carbono mediante la base.

Catálisis ácida

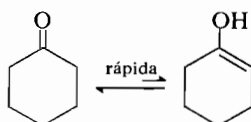


O bien ambas transferencias del protón pueden ocurrir simultáneamente; ésta es la forma como se representa corrientemente el proceso.

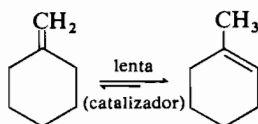


Excepto en el caso de completa ausencia de ácido o base, las formas cetónica y enólica son rápidamente interconvertibles y existen en equilibrio móvil cuya posición depende de los detalles estructurales del compuesto y de las condiciones (disolvente, temperatura, concentración, etc.).

Obsérvese que las formas cetónica y enólica de un compuesto son moléculas distintas. No deben confundirse con formas de resonancia, que no tienen existencia real independiente. Para describir la relación entre las formas cetónica y enólica se ha acuñado un nombre especial. Se denominan *tautómeros* entre sí y su interconversión se llama *tautomería*. Los tautómeros son fácil y rápidamente interconvertibles en condiciones ordinarias. Las formas cetónica y enólica de la ciclohexanona,



que sólo se diferencian entre sí en la posición relativa de un átomo de hidrógeno, son tautómeras, mientras que el metilenciclohexano y el 1-metil-ciclohexano,

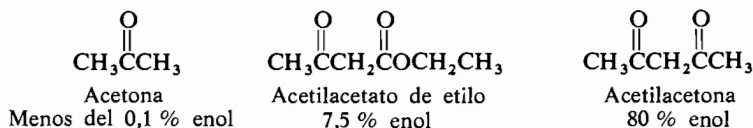


que existen independientemente en condiciones ordinarias, son simplemente isómeros estructurales, no tautómeros. La diferencia entre isómeros estructurales y tautómeros es de grado, no de clase.

EJERCICIO 8.6

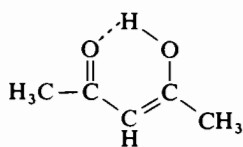
Explique, basándose en las energías de enlace, por qué el equilibrio favorece al término de la izquierda en la ecuación (1) y al de la derecha de la (2).

En los aldehídos y cetonas sencillos el equilibrio está ampliamente desplazado del lado de la forma cetónica, mientras que los compuestos 1,3-dicarbonílicos contienen mucha más forma enólica.

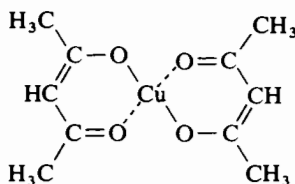


La existencia de una cantidad apreciable de forma enólica en un compuesto 1,3-dicarbonílico es consecuencia de la estabilización por conjugación del doble enlace carbono-carbono del enol con el segundo grupo carbonilo y, cuando fuera posible, por enlace de hidrógeno interno.

Las formas enólicas de la mayoría de los compuestos 1,3-dicarbonílicos existen en estructuras cíclicas gracias a enlaces de hidrógeno intramoleculares, denominados *quelatos* (del griego *chela* que significa «gancho»). Se forman quelatos salinos excepcionalmente estables, generalmente cristalinos, entre los compuestos β -dicarbonílicos y varios iones metálicos. Es necesario que el ion metálico tenga orbitales vacíos disponibles para la coordinación.

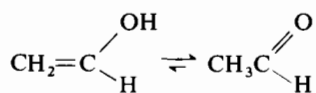


Enol de la acetilacetona



Acetilacetonato cúprico

SEPARACIÓN DE TAUTÓMEROS. Desde mucho antes de que se comprendiera la naturaleza de la tautomería, los químicos estaban empeñados en la pretensión de aislar el más simple de los enoles, el alcohol vinílico; hasta la fecha no se ha logrado. El equilibrio favorece extraordinariamente al aldehído.



Alcohol vinílico Acetaldehído

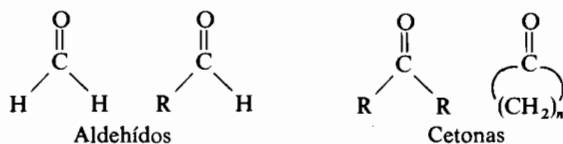
El acetilacetato de etilo se ha considerado siempre como el caso clásico de tautomería ceto-enólica. En 1911, el químico alemán Ludwig Knorr * logró separar y aislar las formas cetónica y enólica del acetilacetato de etilo. La forma cetónica cristalizó de sus disoluciones a -78°C . Cuando se hizo pasar cloruro de hidrógeno seco por una disolución de la sal sódica del acetilacetato de etilo a -78°C , se obtuvo la forma enólica en forma de un sólido vítreo. Cuando se elevó la temperatura de cada isómero hasta la ambiente, se obtuvo la mezcla en equilibrio.

EJERCICIO 8.7

El vidrio ordinario contiene puntos ácidos y básicos que pueden catalizar la interconversión ceto-enol. Empleando aparatos especiales de cuarzo, K. H. Meyer en 1920, logró separar las dos formas del acetilacetato de etilo, por destilación. Teniendo en cuenta que los alcoholes hierven a temperatura superior a las cetonas, es sorprendente que la forma enólica hierva a temperatura más baja que la cetónica. Dar una explicación.

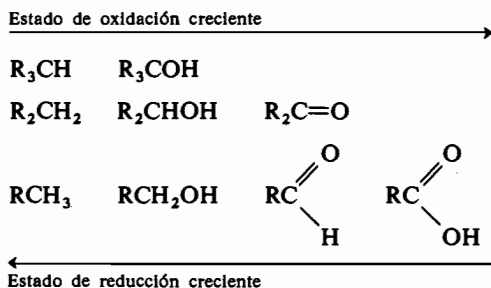
8.4 Aldehídos y cetonas

Cuando un carbono carbonílico se une a uno o dos hidrógenos y a no más de un grupo alquilo, el compuesto resultante es un *aldehído*. En las *cetonas*, el carbonilo se une a dos grupos alquilo.



* Ludwig Knorr. 1859-1921. Nacido en Munich. Universidades de Wuerzburg y Jena.

Los aldehídos, en principio y en la práctica, se obtienen por oxidación de los alcoholes primarios, mientras que las cetonas se obtienen por oxidación de los alcoholes secundarios. Los aldehídos son susceptibles de oxidarse ulteriormente dando ácidos carboxílicos. En química orgánica, la *oxidación* implica, generalmente, pérdida de hidrógeno, acoplada con frecuencia con la adición de oxígeno o de otro elemento electronegativo. La *reducción* implica generalmente la adición de hidrógeno y/o la sustracción de un elemento electronegativo tal como el oxígeno.



El espectro de RMN de los aldehídos y cetonas nos da una valiosa información estructural sobre estos compuestos, a pesar de que el grupo carbonilo, por sí mismo, no da pico alguno en el espectro de RMN. Los núcleos de hidrógeno en la vecindad del grupo carbonilo experimentan un significativo apantallamiento a consecuencia del carácter atrayente de electrones del carbono carbonílico cargado positivamente. Los hidrógenos metílicos contiguos al grupo carbonilo de los aldehídos y cetonas, aparecen cerca de δ 2; los metilenos ($—CH_2—CO—$) aparecen a campos ligeramente más bajos, cerca de δ 2,5 (fig. 8.3 y fig. 8.4). En el caso de los hidrógenos aldehídicos, unidos directamente al carbono carbonílico, se observa un desapantallamiento espectacular, tales hidrógenos aparecen cerca de δ 10 (fig. 8.3). Puesto que a este campo tan bajo casi no aparecen otros tipos de núcleos de hidrógeno, la espectroscopia de RMN proporciona un método excelente para la identificación de los aldehídos.

NOTA TÉCNICA SOBRE EL ESPECTRO RMN. Los gráficos comúnmente empleados para los espectros de RMN abarcan un intervalo de 500 Hz (δ 0 a 8,33). Para introducir en el gráfico aquellos picos que caen fuera de este intervalo, es necesario un «corrimiento de escala». El corrimiento de escala no se aplica a la curva inferior de la figura 8.3, que abarca toda la longitud del gráfico, sino sólo al trazo parcial de la parte superior que comienza en el borde izquierdo. Para determinar el desplazamiento químico de los protones correspondientes a un trazado con corrimiento de escala, se adiciona ese corrimiento en ppm a los valores indicados

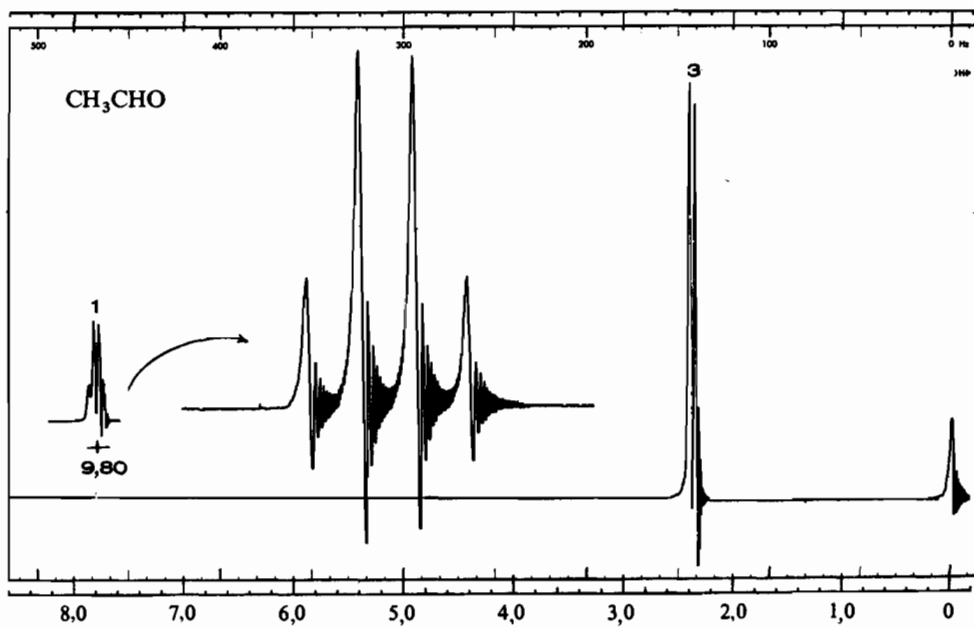


Figura 8.3
Espectro de RMN del acetaldehído en disolución en CDCl₃ (corrimiento de escala 2,0 ppm).
Nótese el valor bajo del campo de resonancia del cuartete aldehídico a δ 9,80.

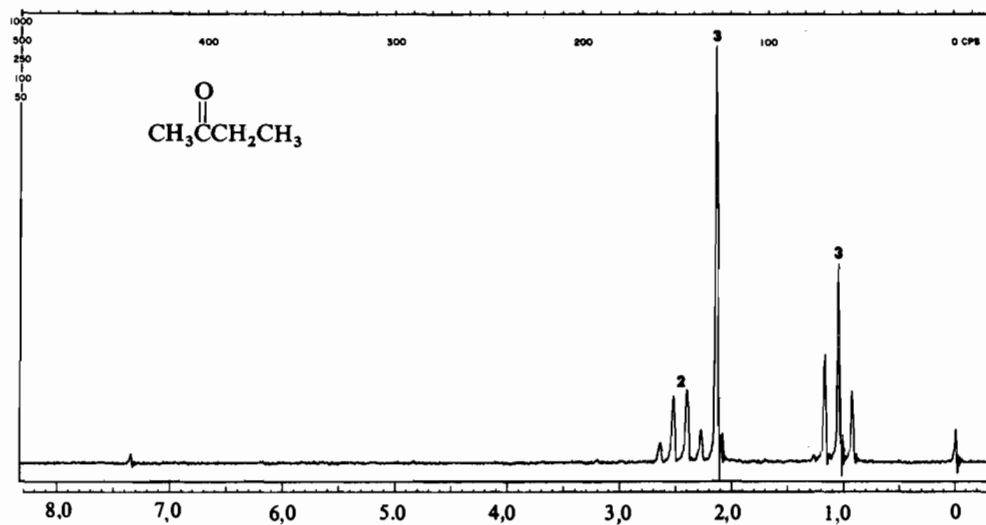


Figura 8.4
Espectro de RMN de la metil etil cetona.

debajo del gráfico. Por ejemplo, en la figura 8.3, el protón del aldehído se halla, en el trazo con corrimiento de escala, centrado a 7,80. El corrimiento de escala es de 2,0 ppm. El desplazamiento químico del protón del aldehído es entonces de $7,80 + 2,0$ o δ 9,80. El cuartete grande es una «expansión» del multiplete δ 9,80.

EJERCICIO 8.8

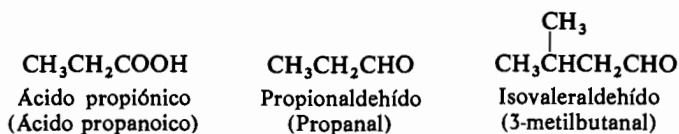
Los protones muy ácidos tales como los del H_2SO_4 o del ácido acético, se encuentran cerca de δ 10 a 15, y esto es sin duda debido a que tienen una densidad electrónica muy baja a su alrededor. El protón unido al carbono carbonílico de un aldehído no es ácido. ¿Por qué se encuentra entonces a un campo tan bajo? ¿Por qué no es ácido ese protón?

EJERCICIO 8.9

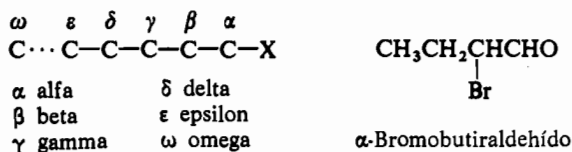
Interpretar completamente los espectros de las figuras 8.3 y 8.4.

8.5 Nomenclatura de los aldehídos y cetonas

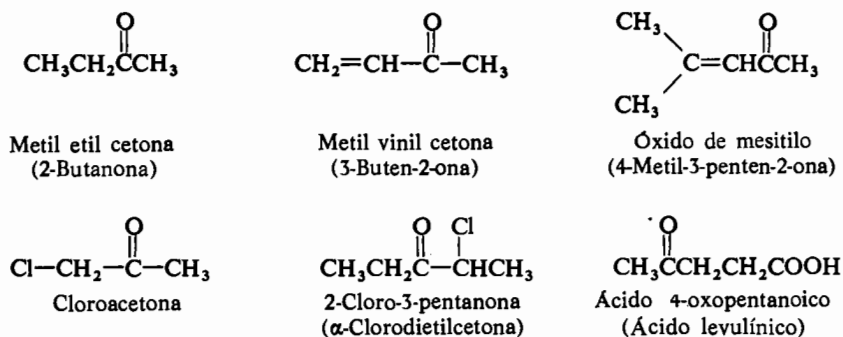
Los nombres IUPAC de los aldehídos se forman sustituyendo la terminación *-o* del nombre del hidrocarburo por *-al*. El carbono aldehídico es siempre el número 1. Los nombres comunes se derivan de los nombres vulgares de los ácidos carboxílicos correspondientes (sección 8.8) sustituyendo la terminación *-ico* u *-oico* por la de *-aldehído*. Para los aldehídos de cinco o menos carbonos se emplean casi siempre los nombres vulgares.



En los nombres IUPAC, la posición de los sustituyentes de una estructura fundamental se designa mediante números. Cuando se emplean nombres vulgares, la práctica corriente consiste en indicar la posición de los sustituyentes mediante letras griegas, comenzando por α en el carbono *contiguo* al grupo funcional principal, seguido por beta (β), gamma (γ), delta (δ), epsilon (ϵ) y así sucesivamente; algunas veces se emplea ω para designar el último carbono de la cadena, prescindiendo del número.



Los nombres IUPAC de las cetonas se derivan del nombre del hidrocarburo añadiendo el sufijo *-ona* al nombre de la cadena hidrocarbonada más larga que contenga el grupo carbonilo, cuya posición se indica por el número más bajo posible, que se antepone al nombre del hidrocarburo o bien se coloca antes del sufijo cuando existan otros sufijos. Cuando se tiene una cetona junto a otros grupos funcionales importantes, se indica a veces mediante el prefijo *-oxo* junto con el número adecuado. Los nombres comunes de las cetonas se forman indicando los grupos hidrocarbonados unidos al grupo carbonilo y añadiendo la palabra *cetona*. Las cetonas se conocen ocasionalmente mediante nombres vulgares que indican su origen.



EJERCICIO 8.10

Nombrar los siguientes compuestos (por cualquier sistema de nomenclatura):

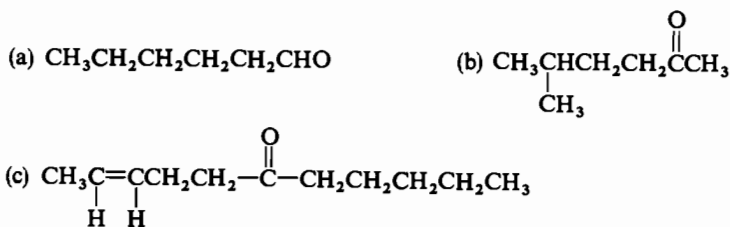

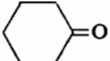


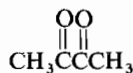
Tabla 8.1 Propiedades físicas de los aldehídos y cetonas.

| Nombre | Estructura | p.f. °C | p.eb. °C |
|------------------------------|---|---------|----------|
| <i>Aldehídos</i> | | | |
| Formaldehído | CH ₂ O | -117 | -19 |
| Acetaldehído | CH ₃ CHO | -123 | 21 |
| Propionaldehído | CH ₃ CH ₂ CHO | -81 | 48 |
| <i>n</i> -Butiraldehído | CH ₃ (CH ₂) ₂ CHO | -97 | 75 |
| <i>n</i> -Valeraldehído | CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO | -51 | 93 |
| <i>n</i> -Caproaldehído | CH ₃ (CH ₂) ₄ CHO | -56 | 129 |
| Acroleína | CH ₂ =CHCHO | -87 | 53 |
| <i>Cetonas</i> | | | |
| Acetona | CH ₃ COCH ₃ | -95 | 56 |
| Metil etil cetona | CH ₃ COCH ₂ CH ₃ | -86 | 80 |
| Dietilcetona | CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₃ | -39 | 102 |
| 3-Hexanona | CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₂ CH ₃ | | 124 |
| <i>t</i> -Butil metil cetona | (CH ₃) ₃ CCOCH ₃ | -53 | 106 |
| Ciclopentanona |  | -58 | 130 |
| Ciclohexanona |  | -31 | 156 |
| Metil vinil cetona | CH ₃ COCH=CH ₂ | | 80 |
| Óxido de mesitilo | CH ₃ COCH=C(CH ₃) ₂ | -53 | 130 |
| Diacetilo | CH ₃ COCOCH ₃ | -2 | 88 |
| Acetilacetona | CH ₃ COCH ₂ COCH ₃ | -23 | 138 |

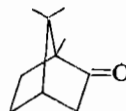
8.6 Propiedades de los aldehídos y cetonas

En la tabla 8.1 se dan las propiedades físicas de algunos aldehídos y cetonas importantes y representativos. La mayoría de los aldehídos y cetonas sencillos tienen momentos dipolares cercanos a 2,7 D. La apreciable asociación de dipolos influye en los puntos de ebullición de estos compuestos; los puntos de ebullición son intermedios entre los de los hidrocarburos y los de los alcoholes de análogo peso molecular. Los aldehídos de bajo peso molecular tienen olores picantes, mientras que las cetonas, que se hallan muy distribuidas en la naturaleza, tienen frecuentemente olores muy agradables. Algunas cetonas naturales y sintéticas se emplean como aromas y perfumes; otras constituyen importantes materias medicinales y biológicas.

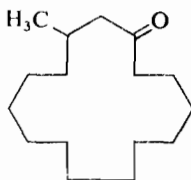
EMPLEO DE LOS COMPUESTOS CARBONÍLICOS. El diacetilo es un ingrediente principal del aroma de la margarina. La muscona que se extrae de las glándulas olorasas del ciervo almizclero macho, es un valioso ingrediente de los perfumes. El alcanfor, que se obtiene de la madera del árbol del alcanfor que crece en el Vietnam, Japón y China, se conoce y aprecia desde hace varios siglos como medicamento; todavía se emplea con alguna frecuencia, aunque parece no tener otro valor terapéutico que el de su característico olor medicinal. La testosterona, la hormona sexual responsable del desarrollo de las características masculinas en el hombre y otros mamíferos, se obtiene comercialmente extrayéndola de los testículos de toro.



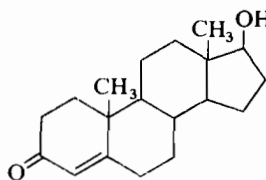
Butanodiona
(Diacetilo)



Alcanfor
(1,7,7-Trimetilbicyclo-
[2,2,1]heptan-2-ona)



Muscona
(3-Metilciclopentadecanona)



Testosterona

La formalina, una disolución acuosa de formaldehído al 37 %, es familiar como conservante de muestras biológicas. En los Estados Unidos se fabrican anualmente unos 3 000 millones de kilos de formalina, principalmente para la industria de resinas y plásticos sintéticos. El acetaldehído es también un importante producto químico industrial, empleado en síntesis de compuestos orgánicos.

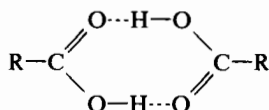
La acetona es, con mucho, la más importante de las cetonas. En los Estados Unidos se emplean anualmente más de mil millones de kilos. Es un excelente disolvente de los materiales orgánicos. La metil etil cetona se emplea también en grandes cantidades como disolvente industrial.

8.7 Estructura de los ácidos carboxílicos

El grupo carboxilo, $-\text{COOH}$, que es formalmente una combinación de un grupo carbonilo y otro hidroxilo, representa el estado de oxidación de un carbono primario, que sigue inmediatamente al aldehído. El resultado más patente de la

combinación de los dos grupos es un tremendo incremento de la acidez del hidroxilo. Aunque la ionización está lejos de ser completa, el grupo carboxilo se ioniza suficientemente en agua para volver rojo al tornasol. Las razones de la acidez del carboxilo se han expuesto ya en la sección 8.2.

Los ácidos forman enlaces de hidrógeno, incluso más fuertes que los de los alcoholes, debido a que sus enlaces O—H están más fuertemente polarizados y el hidrógeno puente puede unirse a un oxígeno carbonílico cargado mucho más negativamente, en lugar de unirse al oxígeno de otro hidroxilo. Los ácidos carboxílicos en estado sólido, líquido e incluso, en cierto grado, en estado de vapor, existen en forma de dímeros cíclicos.



La densidad electrónica en el hidrógeno carboxílico es muy baja y podemos anticipar que tales protones aparecerán en el espectro de RMN a un campo excepcionalmente bajo, cerca de δ 11 a 13. En el espectro de RMN del ácido acético en disolución en deuteriocloroformo, se observa un singlete del metilo a δ 2,10 y el singlete del protón ácido a δ 11,37. En la figura 8.5 se muestra el espectro de RMN de un ácido carboxílico corriente.

EJERCICIO 8.11

Dar una interpretación detallada del espectro de RMN de la figura 8.5.

8.8 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos

En la tabla 8.2 se dan los nombres vulgares de algunos de los ácidos carboxílicos más importantes. Teniendo en cuenta que estos nombres y sus derivados son de uso corriente, el estudiante deberá retenerlos en la memoria. Por encima de seis carbonos, sólo son importantes los ácidos con número par de átomos de carbono, puesto que son los únicos que se presentan en cantidades apreciables en la naturaleza. Como veremos más adelante (capítulo 27), la naturaleza construye estos ácidos de cadena más larga combinando restos de ácido acético de dos carbonos.

También es importante conocer los nombres comunes de los ácidos dicarboxílicos sencillos desde C₂ hasta C₇ (oxálico, malónico, succínico, glutárico, adípico, pimélico).

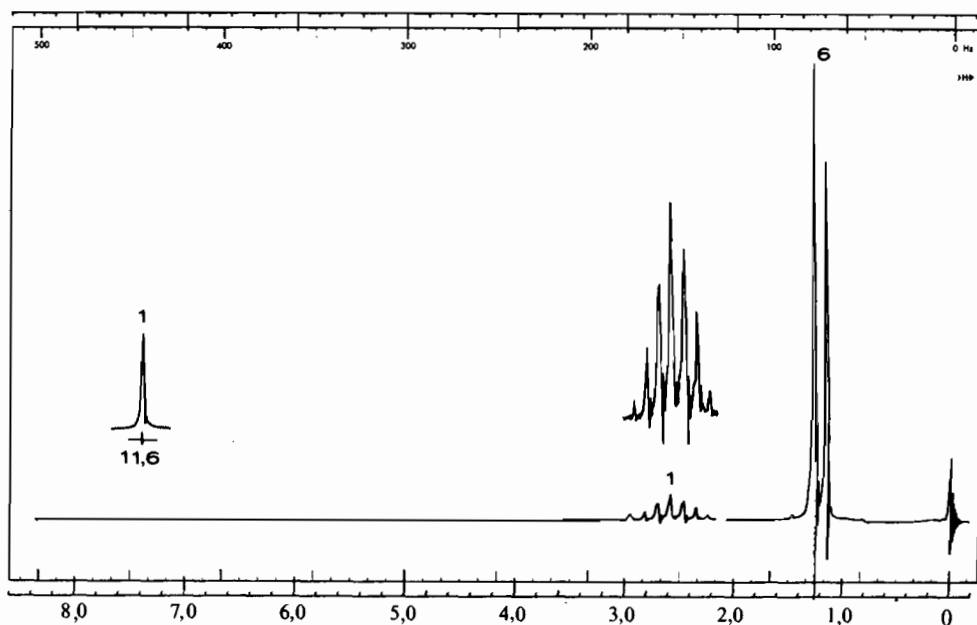


Figura 8.5
Espectro de RNM de un ácido carboxílico sencillo.

NOTA HISTÓRICA. Muchos de los ácidos carboxílicos corrientes se aislaron por primera vez a partir de fuentes naturales, especialmente a partir de las grasas, por este motivo se les conoce frecuentemente con el nombre de «ácidos grasos». Los nombres vulgares, empleados desde antes de conocerse sus estructuras, se refieren a su origen natural y no a tales estructuras. La irritación causada por la picadura de una hormiga es debida al ácido fórmico (del latín formica, hormiga), el principal ingrediente del vinagre es el ácido acético (del latín acetum, vinagre), el ácido butírico (L. butyrum, mantequilla) da el olor característico a la mantequilla rancia, el ácido valerianico se aisló de la raíz de la valeriana (L. valere, ser fuerte), y los ácidos caproico, caprílico y cáprico (L. caper, cabra) son responsables del olor repelente de las cabras.

Los ácidos con un grupo isopropilo en el extremo de una cadena normal de hidrocarburo, pueden nombrarse añadiendo el prefijo *iso-* al nombre común del ácido con igual número de átomos de carbono.

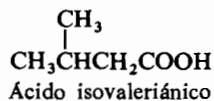
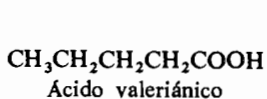
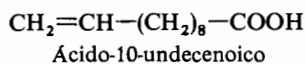
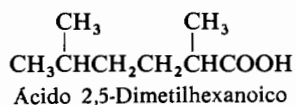


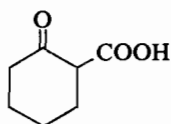
Tabla 8.2 Ácidos carboxílicos

| Ácido | Estructura | p.f. °C | p.eb. °C | pK _a ^{25°} |
|--------------------------------|--|---------|----------|--------------------------------|
| <i>Ácidos monocarboxílicos</i> | | | | |
| Fórmico | HCOOH | 8 | 100.5 | 3,77 |
| Acético | CH ₃ COOH | 17 | 118 | 4,76 |
| Propiónico | CH ₃ CH ₂ COOH | -22 | 141 | 4,88 |
| <i>n</i> -Butírico | CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH | -5 | 163 | 4,82 |
| <i>n</i> -Valeriánico | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH | -35 | 187 | 4,81 |
| Hexanoico (Caproico) | CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH | -2 | 205 | 4,85 |
| Octanoico (Caprílico) | CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH | 16 | 237 | 4,85 |
| Decanoico (Cáprico) | CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH | 31 | 269 | — |
| Láurico (Dodecanoico) | CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH | 43 | — | — |
| Mirístico (Tetradecanoico) | CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH | 58 | — | — |
| Palmítico (Hexadecanoico) | CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH | 64 | — | — |
| Esteárico (Octadecanoico) | CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH | 70 | — | — |
| Glicólico | HOCH ₂ COOH | 79 | — | 3,83 |
| Láctico | CH ₃ CHOHCOOH | 18 | — | 3,87 |
| Acrílico | CH ₂ =CHCOOH | 13 | 141 | 4,26 |
| <i>Ácidos dicarboxílicos</i> | | | | |
| Oxálico | HOOC—COOH | 190 | — | 1,46 |
| Malónico | HOOC—CH ₂ —COOH | 135d | — | 2,80 |
| Succínico | HOOC—(CH ₂) ₂ —COOH | 187 | 235 | 4,17 |
| Glutárico | HOOC—(CH ₂) ₃ —COOH | 98 | 303 | — |
| Adípico (Hexanodioico) | HOOC—(CH ₂) ₄ —COOH | 152 | 340 | — |
| Pimélico (Heptanodioico) | HOOC—(CH ₂) ₅ —COOH | 105 | — | — |
| Maleico | HOOC—CH=CH—COOH (<i>cis</i>) | 131 | — | — |
| Fumárico | HOOC—CH=CH—COOH (<i>trans</i>) | 287 | — | — |

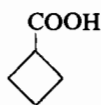
En el sistema IUPAC, se sustituye la terminación *-o* del nombre del hidrocarburo que contiene el grupo carboxilo, por el sufijo *-oico*. El carbono carboxílico se numera siempre con el número 1. Obsérvese que en los nombres comunes que utilizan letras griegas, el carbono α es el *contiguo* al carboxilo, no el propio carboxilo. El nombre sistemático se emplea raras veces para un ácido con menos de cinco carbonos.



Cuando el grupo carboxilo está como sustituyente de una estructura fundamental puede designarse con el prefijo *carboxi-*. Indistintamente, puede emplearse el nombre del hidrocarburo fundamental, precedido de *ácido* y seguido de la palabra *carboxílico*.

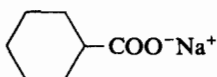


2-Carboxiciclohexanona



Ácido ciclobutanocarboxílico

Los nombres de los aniones carboxilatos (RCOO^-), se forman con los de los ácidos, quitándoles la terminación *-ico* y añadiendo el sufijo *-ato*. Las sales de los ácidos carboxílicos se designan entonces con el nombre del anión carboxilato seguido del nombre del catión.

Acetato
amónicoCiclohexanocarboxilato
sódicoSuccinato
ácido de sodio

8.9 Propiedades de los ácidos carboxílicos

Los puntos de fusión y de ebullición de los ácidos carboxílicos representativos, dados en la tabla 8.2, indican que estas sustancias tienen puntos de ebullición y de fusión más altos que otras clases de compuestos de análogo peso molecular. Esto se atribuye a la fuerte asociación intermolecular mediante enlaces de hidrógeno (secciones 4.18 y 8.7). La solubilidad de los ácidos en agua es más o menos paralela a la de los alcoholes, aminas y otros compuestos que pueden solvatare con el agua con formación de enlaces de hidrógeno. Los ácidos fórmico, acético, propiónico y butírico son completamente miscibles con el agua, el isobutírico y el valeriano tienen solubilidad limitada, y los ácidos superiores son prácticamente insolubles en el agua.

OLOR DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS. *Los ácidos fórmico y acético tienen un marcado olor acre y un sabor agrio característico. Los ácidos con cuatro a ocho carbonos tienen olores excepcionalmente desagradables. Por repulsivos que puedan ser, en pequeñas concentraciones aumentan la bondad de muchos aromas; el queso tipo Roquefort no podría hacerse sin ácido valeriano.*

El olfato tan sensible que poseen los perros, especialmente los sabuesos, es de todos conocido. Un perro distingue una persona de otra porque es capaz de

detectar la composición aproximada de la mezcla de ácidos carboxílicos de bajo peso molecular producida por el metabolismo de cada individuo y que, en cantidades minúsculas, se encuentra en la piel. El metabolismo de cada persona es un poco diferente y la composición de la mezcla de ácidos grasos de su piel también. Los seres humanos, con un sentido de la vista agudo, tendemos a identificarnos por la visión. Un perro tiene una visión relativamente poco aguda pero ha desarrollado un sentido del olfato excepcional que emplea para la identificación.

Los ácidos carboxílicos forman carboxilatos sódicos solubles, por reacción con hidróxido sódico o bicarbonato sódico acuosos.



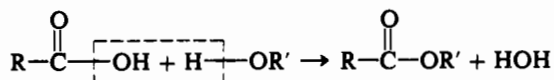
Las sales sódicas de los ácidos con 12 o más carbonos son sólo ligeramente solubles en agua y se emplean como jabones (sección 8.12). Las sales de los ácidos carboxílicos tienen puntos de fusión elevados y baja solubilidad en los disolventes orgánicos, como era de esperar.

EMPLEO DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS. Los ácidos relacionados en la tabla 8.2 son asequibles comercialmente como intermedios de síntesis. Con mucho, el más importante de todos es el ácido acético, que se emplea como reactivo y disolvente tanto en procesos industriales como de laboratorio. El ácido acético se expende comercialmente con el nombre de ácido acético glacial (99,5 %), llamado así porque en los días fríos se congela dando un sólido como el hielo. En los Estados Unidos se emplean anualmente más de mil millones de kilos.

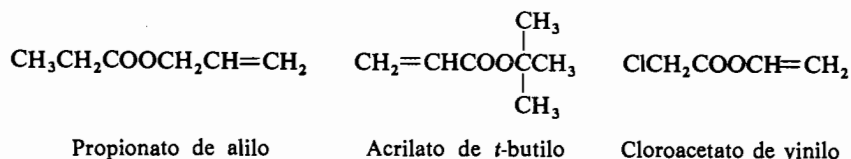
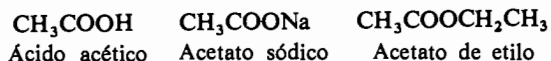
Muchos ácidos y sus derivados se encuentran en la naturaleza; juegan un papel importante en el metabolismo animal y vegetal. El ácido acético, producto final de la fermentación, es la pieza fundamental de construcción que emplean los organismos para la biosíntesis de una gran variedad de productos naturales, desde los ácidos grasos al caucho natural (capítulo 27).

8.10 Esteres y lactonas

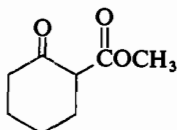
En una *reacción de condensación*, se unen dos moléculas, generalmente con pérdida de agua o de otra molécula sencilla. Un *éster* es el producto de una reacción de condensación entre un ácido carboxílico y un alcohol.



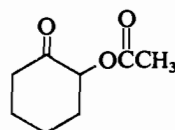
En un tiempo se creyó que la esterificación era análoga a la neutralización, y los ésteres se nombran todavía como si fueran «sales de alquilo» de los ácidos carboxílicos.



Algunas veces el grupo ester puede considerarse como sustituyente de un compuesto fundamental.



2-Carbometoxiciclohexanona



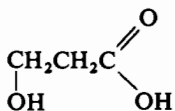
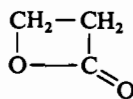
2-Acetoxiciclohexanona

Los ésteres son algo menos enolizables que las cetonas, pero un β -cetoester, tal como la 2-carbometoxiciclohexanona, contiene por lo menos un pequeño porcentaje de enol en equilibrio.

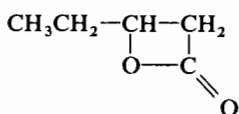
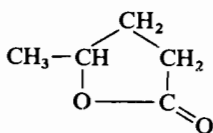
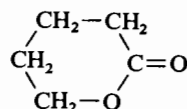
EJERCICIO 8.12

Escribir las estructuras de las dos formas enólicas posibles de la 2-carbometoxiciclohexanona. En realidad, sólo una de esas dos formas enólicas se encuentra en cantidad apreciable en el equilibrio. ¿Cuál de las dos?

Un ester cíclico se denomina *lactona*; el tamaño del anillo se designa por la letra griega correspondiente a la posición del grupo hidroxilo con el que se condensa la fracción ácida.

Ácido β -hidroxipropiónico β -Propiolactona

Las lactonas más frecuentes son aquellas cuyos anillos están libres de tensión, es decir los de cinco y seis eslabones, las γ - y δ -lactonas. Los γ - y δ -hidroxiácidos rara vez existen como tales. Al preparar tales compuestos, pierden agua espontáneamente y forman lactonas. Las γ - y δ -lactonas están ampliamente distribuidas en la naturaleza, especialmente entre los vegetales. Las lactonas con ciclos de tres miembros, α -lactonas, tienen mucha tensión y sólo existen como intermedios transitorios de reacción.

 β -Valerolactona γ -Valerolactona δ -Valerolactona

Los ésteres son generalmente insolubles en agua y tienen puntos de ebullición ligeramente superiores a los hidrocarburos de análogo peso molecular (ta-

Tabla 8.3 Ésteres

| Nombre | p.eb. °C | Nombre | p.eb. °C |
|------------------------------|----------|------------------------------|----------|
| Formiato de metilo | 32 | Acetato de <i>n</i> -butilo | 127 |
| Acetato de metilo | 57 | Propionato de etilo | 99 |
| Acetato de etilo | 77 | Butirato de <i>n</i> -Butilo | 166 |
| Acetato de <i>n</i> -propilo | 102 | Isovaleriano de isopentilo | 194 |

bla 8.3). Los ésteres volátiles tienen olores a fruta característicos. Los ésteres, junto con las cetonas son responsables del aroma y la fragancia de muchos frutos, flores y perfumes artificiales.

La delicadeza de muchos aromas y fragancias naturales es debida a mezclas complejas; por ejemplo, por lo menos 100 sustancias contribuyen al olor de las fresas en sazón («Dios pudo haber hecho un fruto mejor, pero no lo hizo»). Los aromas artificiales baratos, tales como los que se emplean en los confites, son frecuentemente sustancias únicas o, a lo más, mezclas sencillas. El olor y sabor del acetato de isoamilo se parece al de las bananas, el isovaleriano de isoamilo al de las manzanas, el propionato de isobutilo al del ron, etc.

Los acetatos de etilo y butilo se emplean como disolventes industriales, especialmente en la formulación de barnices. Los ésteres de puntos de ebullición superiores, se emplean como diluyentes (plastificantes) de resinas y plásticos, algunos de los cuales son, a su vez, poliésteres.

El espectro de RMN del acetato de metilo contiene dos singletes definidos a δ 2,03 y δ 3,77. La asignación de estos picos puede hacerse tomando como compuestos de referencia el metiléter y la acetona.

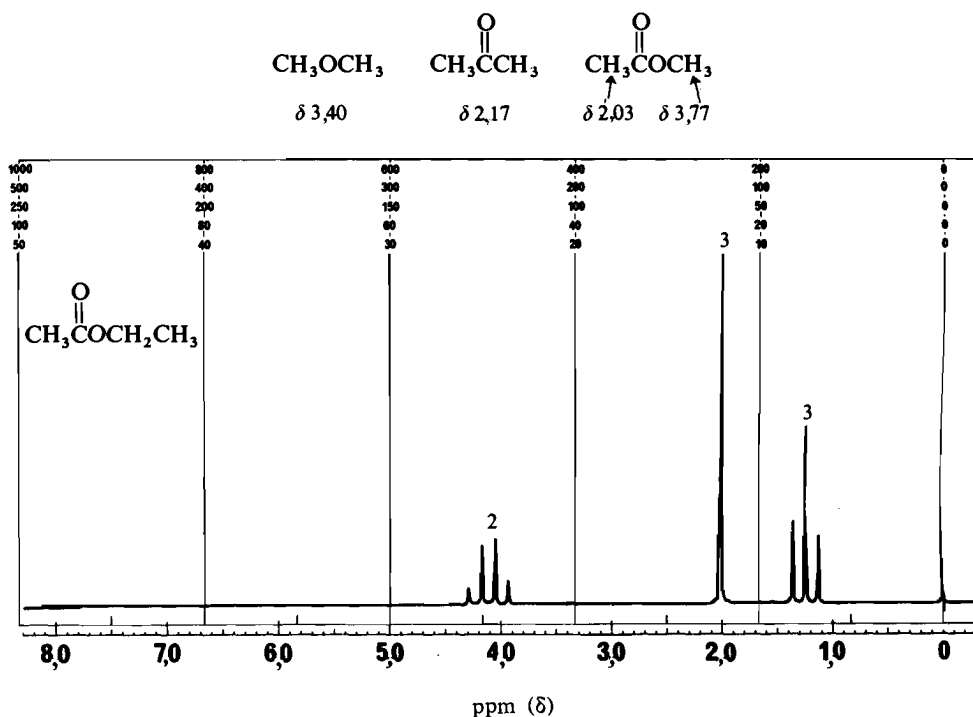


Figura 8.6

Espectro de RMN del acetato de etilo.

En la figura 8.6 se indica el espectro de RMN del acetato de etilo.

EJERCICIO 8.13

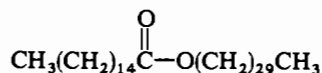
Sugiera una razón por la que el *O*-metilo aparece a δ 3,77 en el ester, mientras que en el éter está en 3,40, y el metilo del acetilo aparece desplazado a δ 2,03 en el ester estando a δ 2,17 en la acetona.

EJERCICIO 8.14

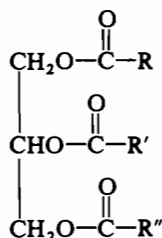
Sugiérase cómo podría emplearse la espectroscopia de RMN para diferenciar el acetato de etilo (fig. 8.6) del propionato de metilo.

8.11 Grasas, ceras y prostaglandinas

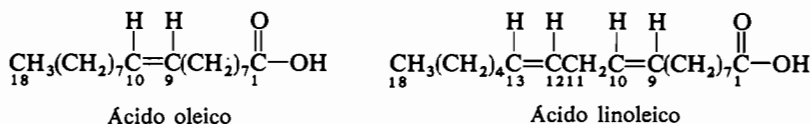
Las grasas, aceites y ceras naturales que son fundamentalmente ésteres de elevado peso molecular, se conocen colectivamente con el nombre de *lípidos*. Las ceras son mezclas complejas de alcoholes, ácidos y algunos alcanos superiores, pero los componentes principales son ésteres formados a partir de ácidos grasos de cadena larga y alcoholes también altos. El componente más importante de la cera de abejas, la cera purificada del panal, es el palmitato de miriscilo.

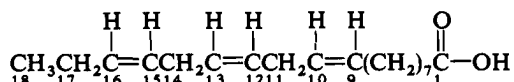


Las *grasas* (sólidas) y *aceites* (líquidos) son ésteres formados por ácidos grasos superiores (C_{12} a C_{22}) y glicerol; a estos ésteres se les llama corrientemente *glícéridos*.



Las grasas y aceites no son glícéridos *sencillos*, sino que contienen varios ácidos grasos distintos distribuidos más o menos al azar entre varias moléculas de glícéridos. (Así, una molécula puede contener tres residuos de estearato, otra un palmitato y dos estearatos, otra, dos palmitatos y un miristato, etc.). Los ácidos saturados más importantes obtenidos por hidrólisis de las grasas y aceites son, el láurico [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$], el palmítico [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$] y esteárico [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$]. Los más importantes entre los ácidos insaturados son los de C_{18} : oleico, linoleico y linoléico. Los enlaces olefínicos en estos compuestos tienen configuración *cis*.





Ácido linoléico

Los aceites contienen mayor porcentaje de glicéridos de ácidos grasos insaturados que las grasas.

POLIINSATURACIÓN Y SALUD. *Mediante el proceso denominado hidrogenación catalítica es posible adicionar hidrógeno a los dobles enlaces de los glicéridos insaturados de los aceites, para convertirlos en grasas sólidas o semisólidas, según la extensión en la que se haya llevado a cabo el proceso. Muchas grasas comestibles se producen por hidrogenación de aceites de maíz y de semillas de algodón. Las margarinas se preparan por hidrogenación de aceites hasta alcanzar la consistencia de la mantequilla, mezclando íntimamente el producto con sobrantes de leche, completándolo con vitamina A y añadiendo un colorante y un aroma artificiales.*

En los últimos años, la grasa saturada de la dieta se ha considerado como un factor causante de las enfermedades arterioscleróticas, las más serias de las cuales son la trombosis coronaria y la parálisis cerebral. A consecuencia de las posibles implicaciones en la salud, los aceites como el de maíz y cártamo, que contienen grandes porcentajes de ácido linoleico («poliinsaturados»), se emplean cada vez en mayor cantidad como alimentos. Las grasas de cocina semisólidas y las margarinas pueden hacerse a partir de esas «grasas poliinsaturadas» mediante el empleo de emulsionantes, en lugar de la hidrogenación, que se convierte así en una práctica del pasado.

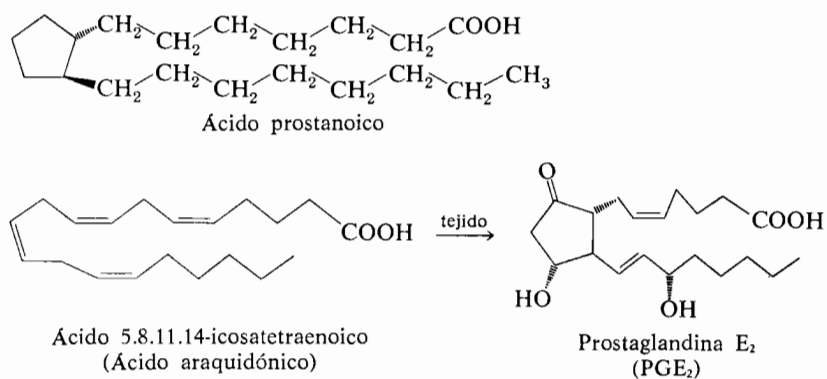
En general las grasas animales (por ejemplo, el tocino y el sebo) están muy saturadas mientras que los aceites vegetales son bastante insaturados. El aceite de coco es una excepción porque está casi totalmente saturado. Estos aceites vegetales saturados son más estables, razón por la cual se emplean en la mayoría de los sucedáneos no lácteos de la nata, uso que es desacertado desde el punto de vista de la salud.

ACEITES SECANTES. *Ciertos aceites contienen gran proporción de glicéridos muy insaturados. Los más notables de entre ellos son, el aceite de linaza (de la semilla del lino) y el aceite de tung (de la nuez de tung). Tales aceites se polimerizan dando una película resistente y lustrosa cuando se ponen en contacto con el oxígeno de la atmósfera. Estos aceites se conocen con el nombre de «aceites secantes» y se emplean considerablemente en la formulación de pinturas, especialmente para superficies exteriores.*

Quizá sean las prostaglandinas los más curiosos derivados de los ácidos grasos. Esta familia de compuestos puede considerarse como hormonas locales, puesto

que ejercen su función reguladora típica en los mismos tejidos especializados que las producen. Las prostaglandinas influyen en un amplio abanico de procesos biológicos desde las contracciones del útero y el control de la presión de la sangre hasta la secreción de la pared estomacal, prometiando diversos usos farmacológicos. Incluso los medicamentos más sencillos, como la aspirina, pueden ejercer su efecto influyendo en la producción de prostaglandinas por el organismo.

Las prostaglandinas fueron detectadas por primera vez al comienzo de la década de 1930 en el semen humano y en los tejidos seminales de los animales. El nombre es en realidad un error puesto que se supuso equivocadamente que la sustancia estaba producida por la próstata. En la década de 1960 quedó establecido que todas las prostaglandinas eran variantes de un ácido carboxílico de 20 átomos de carbono denominado *ácido prostanico* y que se sintetizaban en nuestro cuerpo a partir de ciertos ácidos poliinsaturados por formación de un anillo de cinco eslabones e incorporación de átomos de oxígeno.



La investigación de este área vino dificultada por el hecho de que las prostaglandinas están presentes en los tejidos en cantidades minúsculas. La *Upjohn Company*, líder en investigación de prostaglandinas, aisló 200 g de una de ellas extrayéndolos de 500 000 vesículas seminales de carnero. Ahora se dispone de cantidades grandes de ciertas prostaglandinas por tratamiento químico de un isómero que existe en concentración relativamente alta en ciertos arrecifes de coral en las costas de Florida.

8.12 Jabones y detergentes

Los jabones y detergentes se componen de moléculas que contienen grupos hidrocarbonados grandes, el grupo *hidrófobo* (repelente del agua) y uno o más grupos polares, grupos *hidrófilos* (afines al agua). Las partes no polares de tales

moléculas se disuelven en las grasas o aceites y las porciones polares son solubles en agua. Las propiedades de limpieza de los jabones y detergentes dependen de su capacidad para formar emulsiones con los materiales solubles en las grasas, en las que las moléculas del jabón o del detergente rodean la «suciedad» hasta incluirla en una envoltura solubilizante en agua denominada *micela* (fig. 8.7). Las partículas sólidas de suciedad se dispersan en la emulsión.

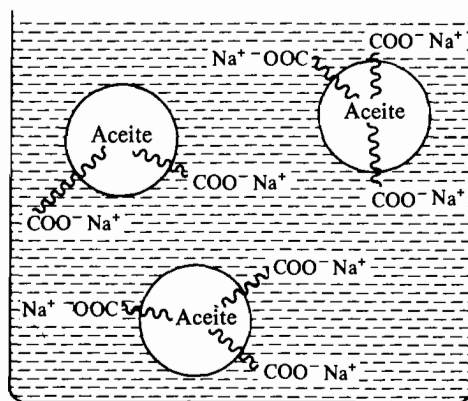
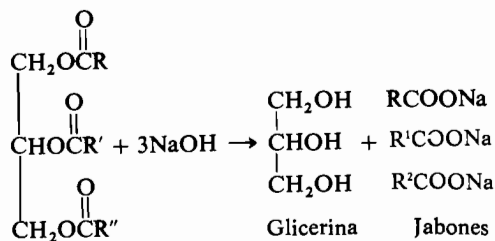


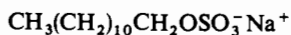
Figura 8.7

Emulsión del aceite en agua por el jabón. Las cadenas no polares del hidrocarburo se disuelven en el aceite, los grupos iónicos polares, en el agua. Las gotitas cargadas negativamente se repelen entre sí.

Los jabones se obtienen por saponificación de las grasas y aceites. (Se denomina saponificación a cualquier reacción entre un ester y una base para dar un alcohol y la sal de un ácido.) El subproducto de la fabricación de los jabones es la glicerina, con la que se hace el potente explosivo nitroglicerina. Durante las guerras mundiales I y II, las amas de casa recogían el desperdicio de grasas y aceites comestibles y las devolvían para recuperar la glicerina.



Los jabones, que son mezclas de sales sódicas de ácidos grasos de C_{12} y superiores, son inefectivos para la limpieza en agua dura (agua que contiene sales de metales más pesados, especialmente hierro y calcio). Los jabones se precipitan de las aguas duras en forma de sales insolubles de hierro y calcio (costras de las bañeras). En cambio, las sales de hierro y calcio de los sulfatos ácidos de alquilo son solubles en agua, y las sales sódicas de estos materiales, por ejemplo,



Laurilsulfato sódico

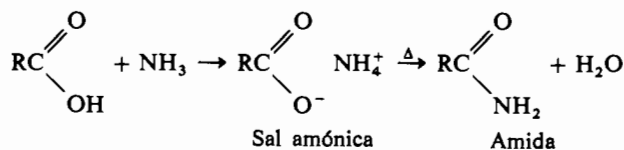
conocidas como *detergentes*, son efectivas para la limpieza, incluso en aguas duras. Tales detergentes contienen cadenas alquílicas rectas análogas a las de las grasas naturales; se metabolizan mediante bacterias en plantas de tratamiento de aguas residuales y en consecuencia, se conocen con el nombre de *detergentes biodegradables*.

LOS DETERGENTES Y EL PROBLEMA DE LA CONTAMINACIÓN. *Por ley, todos los detergentes actualmente en el mercado de los EE. UU., son biodegradables. En los primeros años de la década de los 1960 se emplearon grandes cantidades de detergentes que contenían cadenas alquílicas ramificadas. Esos detergentes no fueron degradados por las bacterias y aparecieron a la deriva en la superficie de los ríos y arroyos, transformando ríos tan grandes como el Mississippi en enormes lavaderos.*

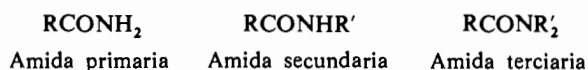
Es interesante hacer notar que muchos detergentes muy efectivos no dan espuma en agua. Aunque la experiencia ha demostrado que la cantidad de espuma tiene poca relación con la eficacia de un detergente, el ama de casa ha venido asociando ese factor con la eficacia y los fabricantes añaden frecuentemente agentes espumantes a sus productos. Los detergentes serán tratados más a fondo en las secciones 30.7 y 36.16.

8.13 Amidas y compuestos relacionados

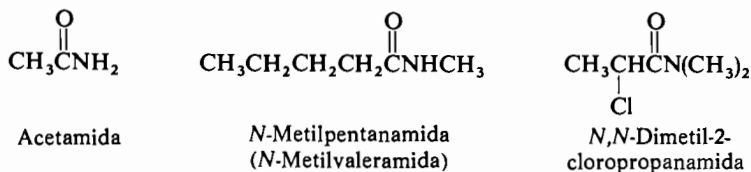
Una *amida* es aquel derivado de un ácido carboxílico que se forma por reacción con el amoníaco o una amina, con eliminación de una molécula de agua.



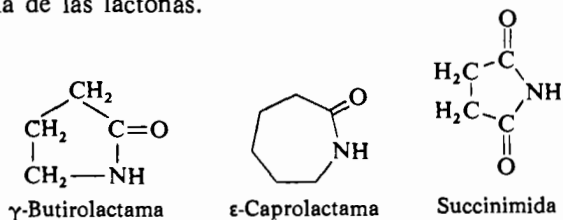
Las amidas se dividen en subclases, según el número de sustituyentes del nitrógeno.



Las amidas se nombran quitando el *-ico* o el *-oico* del nombre del ácido original y sustituyéndolo por el sufijo *-amida*. Los sustituyentes en el nitrógeno se designan poniendo una *N* mayúscula antes del nombre del sustituyente.



Las amidas cíclicas se denominan *lactamas*; su nomenclatura se deduce directamente de la de las lactonas.



Las *imidas* contienen dos grupos acilo unidos al mismo nitrógeno. Las más importantes son las imidas cíclicas.

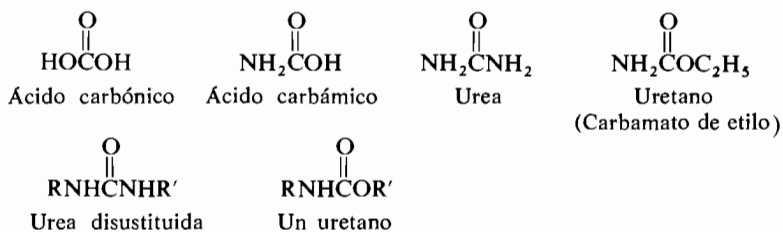
Las amidas primarias son sólidas, con excepción de la formamida, que funde a 2,5° C (tabla 8.4). Las amidas primarias y secundarias están fuertemente aso-

Tabla 8.4 Amidas

| Nombre | <i>p.eb.</i> °C | <i>p.f.</i> °C | Nombre | <i>p.f.</i> °C |
|------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|----------------|
| Formamida | 210 | | <i>N</i> -Ciclohexilacetamida | 104 |
| Dimetilformamida | 153 | | Urea | 132 |
| Acetamida | | 82 | Carbamato de etilo | 49 |
| Propionamida | | 79 | Succinimida | 125 |

ciadas mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares. La dimetilformamida es muy polar y es un buen disolvente, tanto para materiales orgánicos como inorgánicos, a pesar de ser aprótico.

Las ureas y uretanos son grupos de compuestos que toman el nombre del miembro más sencillo de cada grupo, la urea y el uretano. Son derivados muy estables del ácido carbónico, que, en cambio, es inestable y tiende a descomponerse en agua y dióxido de carbono. También el ácido carbámico es inestable y se descompone en amoníaco y dióxido de carbono.



8.14 Estructuras de las amidas

Recuérdese que el amoníaco y las aminas son piramidales en lugar de planas, aunque la diferencia de energía entre las dos formas no es muy grande (secciones 4.15 y 6.11). En el caso de las amidas, la energía adicional de conjugación que se gana por recubrimiento del par no compartido del nitrógeno (en un orbital p) con el orbital $2p$ del carbono carbonilo, es suficiente para hacer más estable la forma plana (sp^2) del nitrógeno (fig. 8.8).

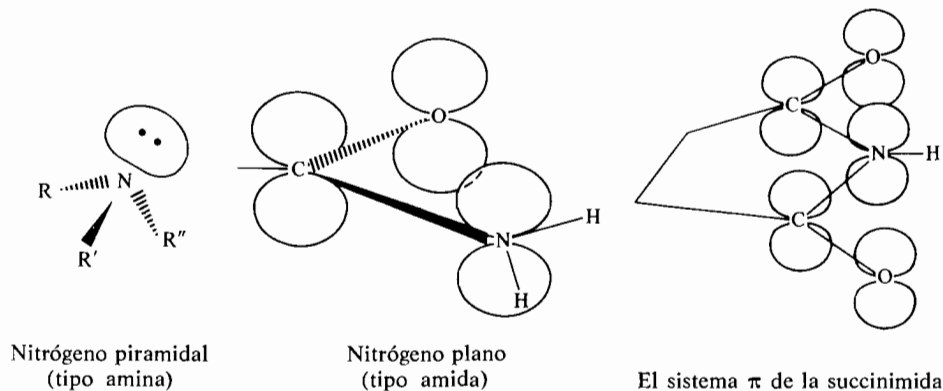
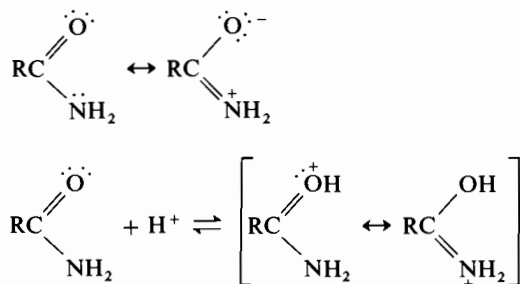


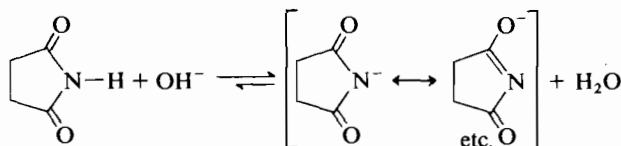
Figura 8.8

Nitrógeno piramidal y plano; sistema π de la succinimida.

A consecuencia de que los pares no compartidos del nitrógeno están implicados en la deslocalización con el grupo carbonilo, las amidas son mucho menos básicas que las aminas; la protonación ocurre generalmente en el oxígeno en lugar de en el nitrógeno (¿por qué?).



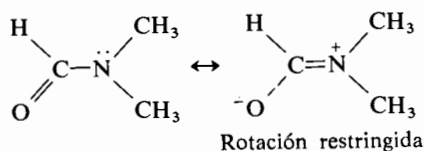
Las amidas sencillas son compuestos débilmente básicos o neutros. Cuando se unen dos grupos carbonilo al mismo nitrógeno, la atracción electrónica sobre el nitrógeno es todavía mayor: El hidrógeno unido al nitrógeno de una imida es ácido.



EJERCICIO 8.15

Fundándose en consideraciones estructurales, ¿qué puede predecirse sobre las propiedades ácido/base de la succinimida?

La rotación alrededor de un enlace sencillo a la temperatura ambiente es tan rápida que los isómeros rotacionales o conformeros no pueden aislarse ni observarse por espectroscopia de RMN. Cuando la barrera que impide la rotación es un doble enlace covalente formal, los isómeros (e.g., los isómeros *cis* y *trans* de los alquenos) son aislables y tienen espectros de RMN distintos. Si el enlace C—N de una amida sencilla tuviera un considerable carácter de doble enlace, la rotación alrededor de él estaría restringida. Consideremos el ejemplo de la *N,N*-dimetilformamida:



Si la rotación alrededor del enlace C—N no estuviera impedida, los dos grupos *N*-metilo aparecerían idénticos en el espectro de RMN. En la realidad, a temperatura cercana al ambiente, el espectro de la *N,N*-dimetilformamida (figura 8.9) presenta dos clases distintas de grupos metilo.

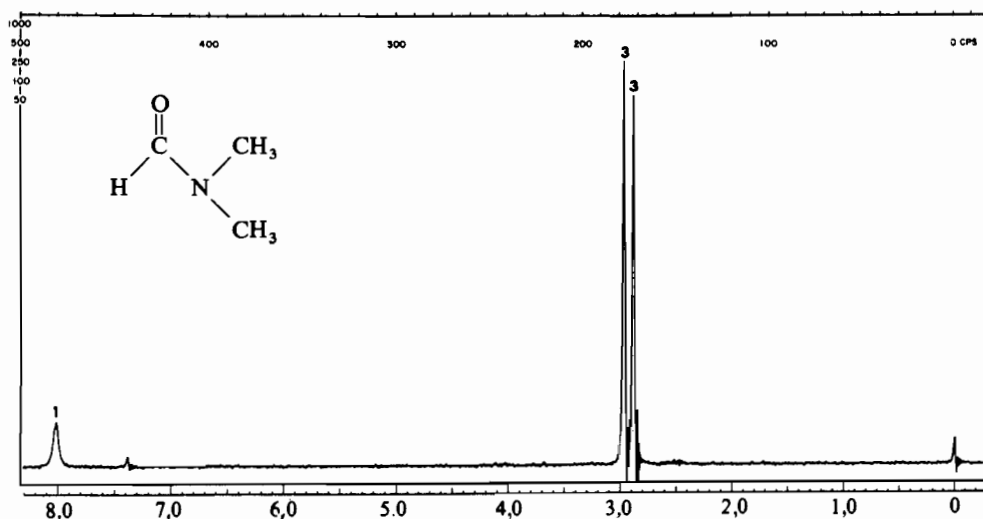


Figura 8.9

Espectro de RMN de la *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente en el que se observa el efecto de la rotación impedida alrededor del enlace C-N de la amida.

El grupo metilo que está en *cis* con el oxígeno absorbe a δ 2,97, mientras que el metilo en *cis* con el hidrógeno del formilo aparece a δ 2,88.

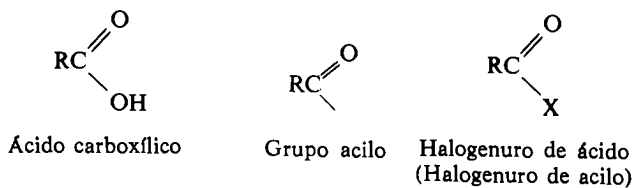
Es interesante notar el efecto de la temperatura sobre el espectro de RMN de la *N,N*-dimetilformamida. Al aumentar la temperatura, los picos de los dos metilos comienzan a ensancharse. Cuando se alcanza la temperatura de 111° C, los dos picos se unen en una sola señal ancha. A temperaturas todavía mayores, se observa una sola señal aguda para los grupos metilo. A temperaturas elevadas, los grupos metilo son «magnéticamente equivalentes» debido a la rotación rápida alrededor del enlace C—N.

DETECCIÓN DE LOS ISÓMEROS DE VIDA CORTA. *Mediante la RMN, es posible «ver» aquellos isómeros cuya vida es demasiado corta para poderse aislar. Un símil familiar es una hélice de aeroplano girando. Nuestros ojos ven la posición media de la hélice (como un círculo difuso) mientras que una cámara de gran velocidad fija el movimiento de la hélice y la capta en un instante dado. Análogamente, puesto que en la RMN nos referimos ordinariamente a diferencias del orden*

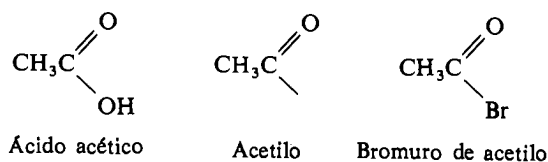
de algunos ciclos por segundo, los isómeros que sean interconvertibles pueden verse como «promedio» o como una mezcla de compuestos separados, según sea la velocidad de interconversión. Si la vida promedio de interconversión es del orden de varios segundos o más, la RMN verá los isómeros por separado. Cuando este promedio desciende a una fracción de segundo, sólo se verá un espectro de RMN medio para la mezcla de los dos isómeros. Si deseamos aislar realmente en el laboratorio muestras de los dos isómeros interconvertibles, deberán tener una vida media del orden de una hora para permitir llevar a cabo las manipulaciones físicas necesarias. Por consiguiente, por RMN podemos «ver» mezclas que se interconvierten con demasiada rapidez para que puedan aislarse en el laboratorio. Las interconversiones se hacen más rápidas a medida que aumenta la temperatura, y la vida media se hace más corta. La RMN a baja temperatura ha resultado muy útil para estudiar sustancias que son demasiado rápidamente interconvertibles para aislarlas realmente en el laboratorio. (Ver también secciones 6.8 y 7.6.)

8.15 Halogenuros de ácido

La sustitución del grupo hidroxilo de un ácido carboxílico por un halógeno da lugar a un *halogenuro de ácido*. Aunque se conocen los fluoruros, bromuros y yoduros de ácido, sólo se manejan corrientemente los cloruros de ácido. El cloruro de formilo, HCOCl , es inestable y se descompone en monóxido de carbono y cloruro de hidrógeno a temperatura ordinaria.

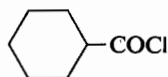


Los halogenuros de ácido se nombran combinando los nombres del grupo acilo ($\text{RCO}-$) y del halogenuro. Los grupos acilo se nombran sustituyendo la terminación *-ico* del ácido carboxílico por el sufijo *-ilo*. Los halogenuros derivados de los ácidos que llevan el sufijo *-carboxílico*, se nombran como halogenuros de carbonilo.





Cloruro de 6-heptenoilo



Cloruro de ciclohexanocarbonilo

Los halogenuros de ácido son insolubles en agua pero se hidrolizan fácilmente; los inferiores, tales como el cloruro de acetilo, reaccionan violentamente con el agua.



Debido a la asociación de dipolos, los puntos de ebullición de los halogenuros de ácido son algo más elevados que los de los hidrocarburos de análogo peso molecular (tabla 8.5). Los halogenuros de ácidos tienen olores muy irritantes y son fuertemente lacrimógenos (gases lacrimógenos).

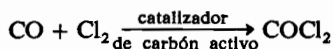
Tabla 8.5 Halogenuros de ácido.

| Nombre | p.eb. °C | Nombre | p.eb. °C (pf.) * |
|-----------------------|----------|--------------------------------|---------------------|
| Fluoruro de acetilo | 21 | Cloruro de <i>n</i> -butirilo | 102 |
| Cloruro de acetilo | 52 | Cloruro de estearilo | (22) |
| Bromuro de acetilo | 108 | Fosgeno (cloruro de carbonilo) | 8 |
| Cloruro de propionilo | 80 | Cloruro de oxalilo | 62 |

* El número entre paréntesis indica punto de fusión, los demás son de ebullición.

FOSGENO. El dicloruro del ácido carbónico (fosgeno, COCl_2) fue el causante de gran porcentaje de las bajas por gases de combate durante la primera guerra mundial. Su acción tóxica se debe probablemente a la hidrólisis en los pulmones con liberación de cloruro de hidrógeno. El tetracloruro de carbono es uno de los pocos líquidos orgánicos que pueden emplearse para la extinción de llamas. Pero con el calor del fuego se produce algo de fosgeno; por este motivo, los extintores de tetracloruro de carbono deben emplearse sólo en lugares donde exista buena ventilación.

A pesar de su toxicidad, el fosgeno se emplea en grandes cantidades como producto químico industrial, principalmente para la preparación de intermedios en la industria de cauchos espuma. Se obtiene por reacción de una mezcla de cloro y monóxido de carbono.



8.16 Anhídridos de ácido y cetenas

Los anhídridos de ácidos (tabla 8.6) se derivan esquemáticamente de la eliminación de una molécula de agua entre dos moléculas de ácido.

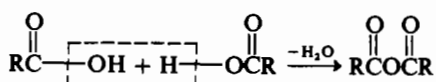
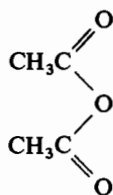


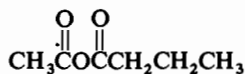
Tabla 8.6 Anhídridos.

| Nombre | p.eb. °C | Nombre | p.f. °C |
|----------------------|----------|---------------------|---------|
| Anhídrido acético | 140 | Anhídrido succínico | 120 |
| Anhídrido propiónico | 168 | Anhídrido glutárico | 56 |

Se conocen anhídridos simétricos y anhídridos mixtos: los primeros son, con mucho, los más importantes. Estos compuestos se nombran sustituyendo la palabra *ácido* por *anhídrido*; en los anhídridos mixtos, se nombran los dos ácidos que los originan.

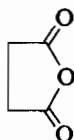


Anhídrido acético

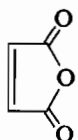


Anhídrido acético butírico

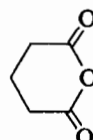
Los anhídridos cíclicos se forman muy fácilmente a partir de los ácidos dibásicos que pueden ciclarse dando ciclos de cinco o seis miembros.



Anhídrido succínico

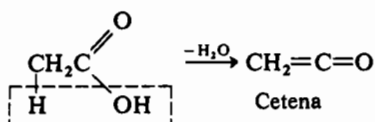


Anhídrido maleico



Anhídrido glutárico

Las sustancias que se forman esquemáticamente por eliminación de una molécula de agua en la forma que se indica, se denominan *cetenas*. El compuesto fundamental, la cetena, se deriva del ácido acético.



Las cetenas, debido a su gran reactividad, se aislan y caracterizan raras veces; generalmente se dejan reaccionar *in situ*, a medida que se forman.

8.17 Espectros de RMN de los compuestos carbonílicos. Resumen

En este capítulo hemos discutido los datos de RMN en cuanto pertenecían a cada tipo de compuestos en particular. (Para los aldehídos y cetonas véase sección 8.4; para los ácidos, sección 8.7; para los ésteres, sección 8.10; y para las amidas, sección 8.14.) En esta sección resumiremos las aplicaciones de la RMN para los compuestos con grupos carbonilo.

El grupo carbonilo es atrayente de electrones, y produce desplazamientos a valores bajos del campo de 1-2 unidades δ para protones en α con respecto a él. Esto es igualmente cierto cuando el grupo carbonilo forma parte de un aldehído, cetona, éster, ácido, anhídrido o halogenuro de ácido.

Los aldehídos y los ácidos pueden diferenciarse de los demás compuestos carbonílicos por el protón: en $-\text{CHO}$ a δ 10, o en $-\text{COOH}$ a δ 12. El protón del aldehído está muy probablemente acoplado con los protones α , y en consecuencia, desdoblado, mientras que el protón carboxílico origina un singlete.

En los ésteres y amidas, los protones alquílicos de los carbonos unidos, respectivamente, al O y al N están desplazados hacia valores más bajos del campo unas 3 y 2 unidades δ . El resultado de la rotación restringida alrededor del enlace C—N de las amidas se pone generalmente en evidencia por desdoblamiento de los picos.

La fórmula molecular se usa, juntamente con el espectro de RMN, para deducir la estructura de un compuesto desconocido. Así, la fórmula $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$ y el hecho de que el espectro de RMN tenga una línea a δ 10,5 significa que el compuesto debe ser un aldehído, puesto que un ácido carboxílico requeriría por lo menos dos oxígenos.

EJERCICIO 8.16

Interpretar el espectro de RMN indicado para el *t*-butilacetato de etilo que aparece en la figura 8.10.

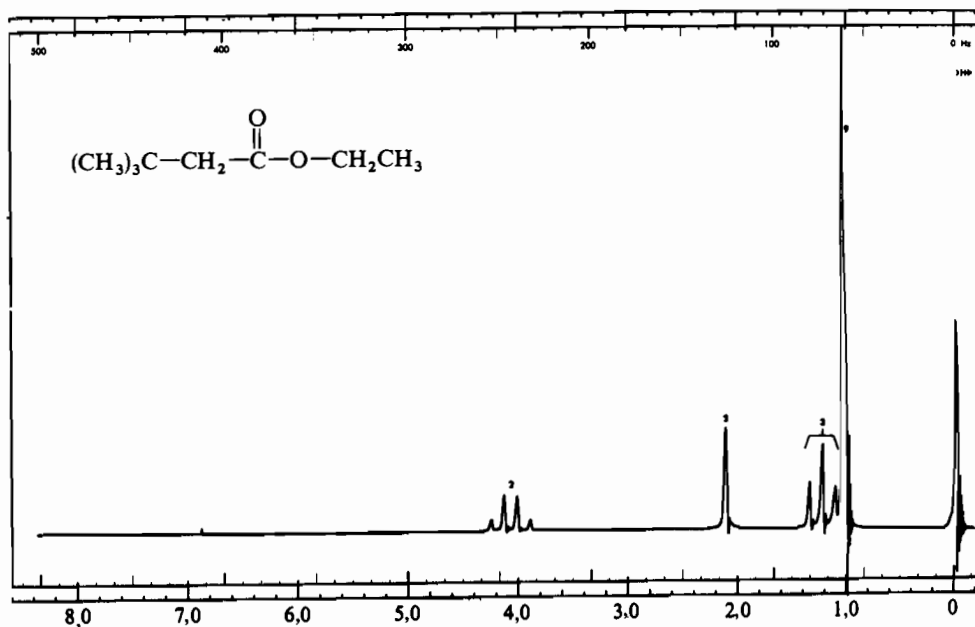
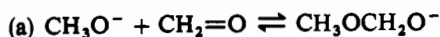


Figura 8.10
Espectro de RMN del *t*-butilacetato de etilo.

PROBLEMAS

1. Considérense los dos equilibrios siguientes, cada uno de los cuales implica la adición nucleófila a un doble enlace.



¿En cuál de los dos reacciones estará más favorecida la formación del aducto y por qué?

2. ¿Por qué el ácido acético es un ácido más fuerte que la acetona?
3. ¿Cuántas formas enólicas hay en la metil etil cetona? ¿Qué forma es más estable? (OBSERVACIONES: Ver sección 7.9.)
4. Predígase la conformación más estable de la butano-2,3-diona y justifíquese la elección.
5. ¿Cuál de los siguientes isómeros estructurales de $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$ daría lugar a cada uno de los espectros de RMN indicados a continuación?

3-Metilbutanal

2-Pentanona

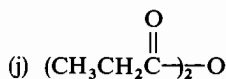
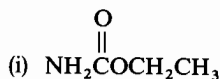
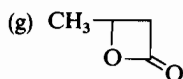
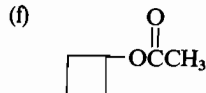
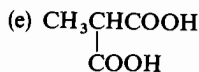
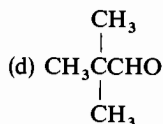
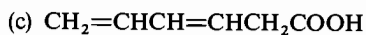
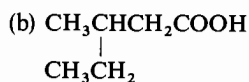
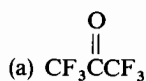
3-Metil-2-butanona

3-Pentanona

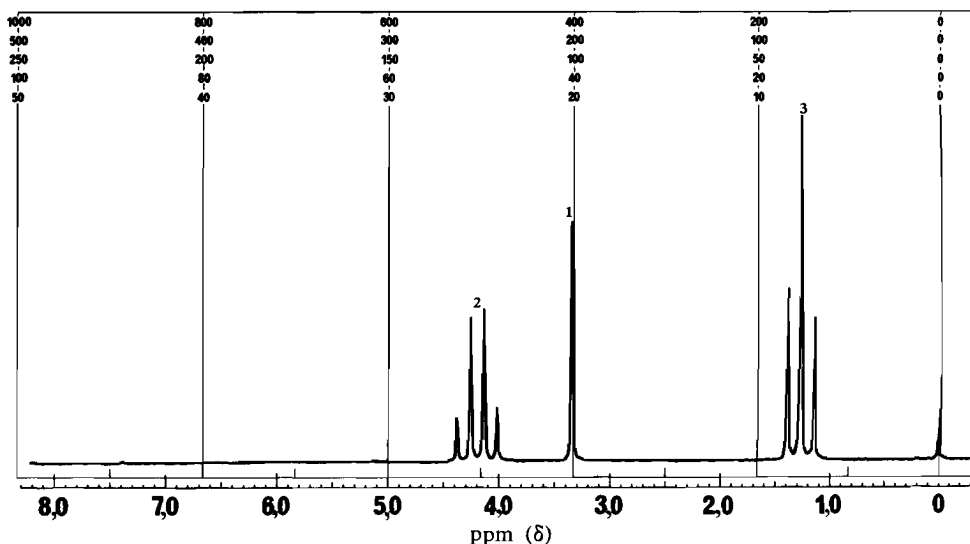
2,2-Dimetilpropanal

Pentanal

- (a) Un triplete a δ 1,05 y un cuadruplete a δ 2,47.
 (b) Un doblete a δ 1,02, un singlete a δ 2,13 y un heptete a δ 2,22.
 (c) Un doblete a δ 0,93 y un triplete a δ 9,74 (espectro parcial).
 (d) Dos singletes.
6. Compárense y distínganse: *formas de resonancia, tautómeros e isómeros.*
7. Escribir las estructuras de los siguientes compuestos:
 (a) *cis*-3-Penteno-2-ona (b) 1,4-Ciclohexanodiona
 (c) 3-Hidroxipentanal (d) Ácido nonanoico
 (e) Ácido γ -aminobutírico (f) Isovaleraldehído
 (g) Propionato sódico (h) β -Butirolactona
 (i) *N,N*-Dietilformamida (j) Propionato de *t*-butilo
 (k) Cloruro de estearilo (l) Anhídrido α,α' -dimetilglutárico
8. En el espectro de RMN del etanol en tetracloruro de carbono, el protón del grupo hidroxilo aparece en un amplio intervalo (δ 0,5 a 4), según la concentración. En el mismo disolvente, la posición del protón hidroxílico del ácido acético aparece cerca de δ 11 y se afecta poco por la concentración. Explicarlo.
9. El espectro de RMN de un compuesto $C_6H_{12}O_2$ consiste sólo en dos singletes. La relación de la intensidad del singlete a δ 1,45 con respecto al de δ 1,97 es de 3 : 1. Sugiérase una estructura para el compuesto.
10. Escribir los nombres sistemáticos de los compuestos siguientes:

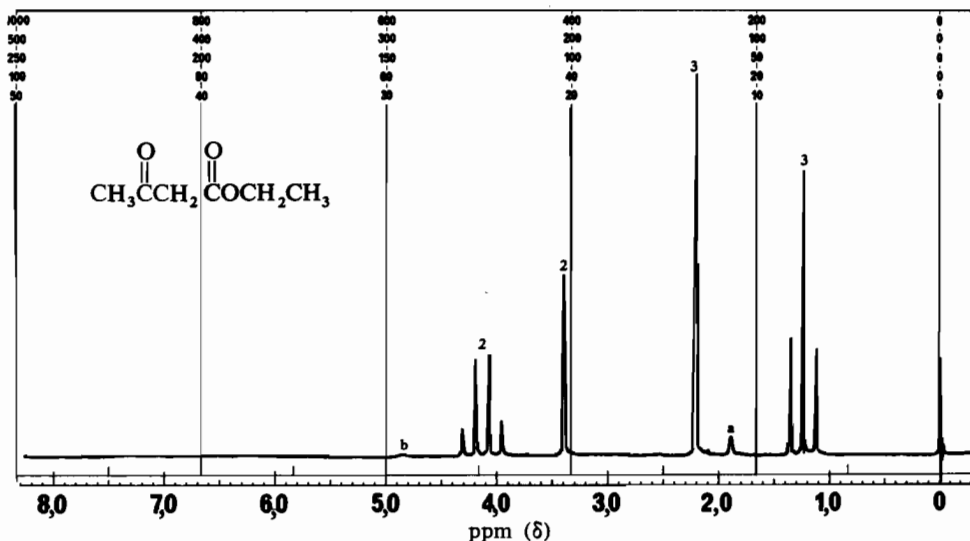


11. Sugiérase una estructura para el compuesto $C_7H_{12}O_4$ a base de su espectro de RMN.



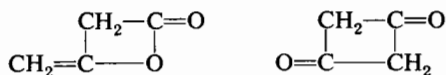
Espectro de RMN del compuesto desconocido del problema 11.

12. Los hidrógenos en α con respecto al carbonilo de un éster son menos ácidos que los de una cetona. ¿Podría explicar por qué, considerando la diferencia en la distribución de la carga debida a la inducción y a la resonancia en los dos casos? Los hidrógenos de una *N,N*-dialquilamida, ¿serán más o menos ácidos que los de los ésteres y de las cetonas? Explicarlo.
13. El espectro de RMN del éster acetilacético (CH_3COCH_2COOEt), se indica en la figura, ¿podría interpretarlo completamente, incluyendo los pequeños picos a y b? (También hay un pico pequeño, como el b, a δ 11,9 que no aparece en este espectro.)
14. Indicar en un esquema todos los orbitales de la capa de valencia de cada átomo en (a) cloruro de acetilo; (b) ácido acrílico. Indicar en cada caso la hibridación y los ángulos de enlace.
15. Describa métodos químicos sencillos que nos permitieran separar las mezclas siguientes y aislar cada uno de sus componentes en forma pura.
- n*-Heptano y di-*n*-propilamina
 - Ácido valeriánico y di-*n*-butilamina
 - Ácido octanoico, *n*-decilamina y ciclodecano
16. Dibujar las estructuras y dar los nombres a los nueve ésteres isómeros de fórmula $C_5H_{10}O_2$.



Espectro de RMN del acetilacetato de etilo del problema 13.

17. Un ester tiene por fórmula $C_4H_6O_2$. ¿Cuáles son las estructuras posibles de este compuesto? El espectro de RMN del compuesto indica que no tiene protones vinílicos ni grupo metilo. ¿Podría identificarlo?
18. El espectro RMN de un ester $C_4H_6Cl_2O_2$, muestra un triplete a δ 1,35, un cuartete a δ 4,35 y un singlete a δ 5,9. ¿Cuál es la estructura del ester?
19. Prediga el aspecto del espectro RMN de la *N,N*-dimetilacetamida registrado a temperatura ambiente (**observación**: Consulte la figura 8.9). ¿En qué diferiría el espectro registrado a temperatura elevada?
20. Todas las amidas primarias, excepto la formamida, son sólidas a temperatura ambiente. ¿Por qué?
21. ¿Cuáles de los compuestos siguientes exhibirán propiedades detergentes?
 - (a) $CH_3(CH_2)_{10}CH_2N^+(CH_3)_3Cl^-$
 - (b) $CH_3(CH_2)_{10}CH_2COOCH_3$
 - (c) $CH_3(CH_2)_{10}CH_2SO_3^-Na^+$
22. Prediga la hibridación de cada uno de los carbonos de la cetena ($CH_2 = C = O$).
23. En ausencia de otras moléculas reactivas, la cetena reacciona consigo misma formando un dímero para el que existen dos estructuras razonables:



Sugiera un método para distinguir las.

CAPÍTULO 9

Espectroscopia infrarroja

9.1 El espectro electromagnético

En los capítulos precedentes se han discutido las estructuras y propiedades de casi todas las clases de compuestos orgánicos conocidos. La utilidad de los espectros RMN en los estudios estructurales se puso de manifiesto en el capítulo 5. Otro grupo de métodos adecuados para tales estudios se basa en el empleo de radiaciones electromagnéticas, y en este capítulo trataremos con detalle del más corriente de ellos.

Cuando una molécula absorbe energía de una radiación electromagnética, puede sufrir varios tipos de *excitación*, como, por ejemplo, excitación electrónica, excitación rotacional, excitación que induzca cambios del spin nuclear, excitación de deformación de enlace, etc.; incluso puede producirse ionización si la energía disponible es del orden del potencial de ionización de la molécula y consigue expulsar un electrón. Todas estas absorciones aparecen en regiones diferentes del espectro electromagnético puesto que cada modo de excitación requiere una cantidad específica de energía (tabla 9.1).

Cuando una molécula absorbe radiación electromagnética y pasa de un estado de baja energía a otro de energía mayor, la frecuencia de la radiación absorbida viene dada por la relación

$$E = h\nu$$

en la que E es la energía absorbida, ν es la frecuencia de la radiación electromagnética, y h es la constante de Planck = $6,624 \times 10^{-27}$ erg s. Como se conoce la relación entre la frecuencia, ν , y la longitud de onda, λ , de la radiación, la energía se puede expresar también en función de esta última:

$$\nu = c/\lambda$$

$$E = h\nu = hc/\lambda$$

Tabla 9.1 El espectro electromagnético.

| Región | Longitud de onda ^a | Energía de excitación (kcal/mol) | Tipo de excitación |
|--|-------------------------------|----------------------------------|--|
| Radiación gamma, rayos X, rayos cósmicos | < 100 nm | > 286 kcal | |
| Ultravioleta | | | |
| Vacío | 100–200 nm | 286–143 kcal | Electrónica |
| Cuarzo | 200–350 nm | 143–82 kcal | Electrónica |
| Visible | 350–800 nm | 82–36 kcal | Electrónica |
| Infrarrojo ^b | | | |
| Infrarrojo próximo | 0,8–2,0 μm | 36–14,3 kcal | Armónicos de deformaciones de enlace |
| Infrarrojo | 2–16 μm | 14,3–1,8 kcal | Deformaciones de enlace |
| Infrarrojo lejano | 16–300 μm | 1,8–0,1 kcal | Deformaciones de enlace |
| Microondas | 1 cm | 10^{-4} kcal | Rotacional |
| Radiofrecuencia | metros | 10^{-6} kcal | Transiciones de spin nuclear y electrónico |

^a Ver tabla 9.2 para correlación de unidades.

^b El espectro Raman se consigue exponiendo una sustancia a una radiación intensa de alta energía, y midiendo las frecuencias de la luz dispersa que sean diferentes de la propia de la radiación incidente. Los espectros Raman proporcionan, en general, información análoga a la de los espectros infrarrojos.

siendo λ la longitud de onda y c la velocidad de la luz = $2,998 \times 10^{10}$ cm/s. El número de onda, n , se define como el recíproco de la longitud de onda en centímetros y se utiliza generalmente para señalar posiciones en el espectro en lugar de la longitud de onda, puesto que sus valores numéricos son de manejo más cómodo.

$$n = 1/\lambda$$

n se expresa en cm^{-1} .

Las regiones ultravioleta e infrarroja están divididas en varias subregiones, como se indica en la tabla 9.1. En la relación $E = hc/\lambda$, la energía de excitación es inversamente proporcional a la longitud de onda, por lo que en dicha tabla las últimas radiaciones reseñadas son las de menor energía ya que son las de mayor longitud de onda. Las radiaciones de energía mayor (longitud de onda más corta) que la ultravioleta pueden ionizar la molécula o incluso producir transformaciones nucleares.

EJERCICIO 9.1

El alargamiento de un enlace C—H de un alcano produce una absorción en el infrarrojo hacia $2\,900\text{ cm}^{-1}$. ¿Qué longitud de onda le corresponde y cuál es la energía implicada?

Los términos *espectrometría* y *espectroscopia* se usan en general indiscriminadamente. Para medir espectros ultravioleta, visible e infrarrojo se utiliza un *espectrofotómetro*, y para obtener espectros de resonancia magnética nuclear o de masas se emplea un *espectrómetro*. En la tabla 9.2 se definen otros símbolos y términos utilizados corrientemente.

Tabla 9.2 Símbolos y definiciones

| Símbolo | Definición |
|------------------|---|
| UV | Ultravioleta |
| IR | Infrarrojo |
| Å | Unidad Angstrom igual a 10^{-8} cm |
| μm^a | Unidad micrómetro igual a 10^{-6} m |
| nm ^a | Unidad nanómetro igual a 10^{-9} m |
| cm^{-1} | Unidad centímetro recíproco (número de onda) igual a 1/cm |

^a Las unidades micra (μ) y milimicra ($m\mu$) se han utilizado en la literatura pero se tiende a eliminarlas. Equivalen a micrómetro y nanómetro respectivamente.

Es importante recordar que cada tipo de excitación requiere una *cantidad de energía discreta*, puesto que todos estos fenómenos están cuantizados. Por lo tanto, para que ocurra una transición determinada se absorbe energía de frecuencia particular y característica. La interpretación de un espectro de absorción se basa en la asignación de energías de absorción a ciertos detalles estructurales de la molécula. Aunque estos datos son valiosos, casi nunca son suficientes para establecer una estructura correcta y completa de la molécula, y se explotan generalmente junto con datos de tipo químico.

9.2 Espectros infrarrojos

La subdivisión de la región infrarroja del espectro electromagnético en tres zonas, infrarrojo próximo, infrarrojo, e infrarrojo lejano, se ha basado arbitrariamente en el diseño y costo de los aparatos. Discutiremos únicamente la región entre 2,5 y 16 μm (4 000 a 625 cm^{-1} si se expresa en número de ondas) porque es la que emplea el químico orgánico en estudios de tipo estructural.

La figura 9.1 representa un diagrama esquemático de un espectrofotómetro. El rayo de referencia tiene la misma intensidad que el incidente lo que nos permite conocer la intensidad de la radiación que entra en el tubo de muestra. La di-

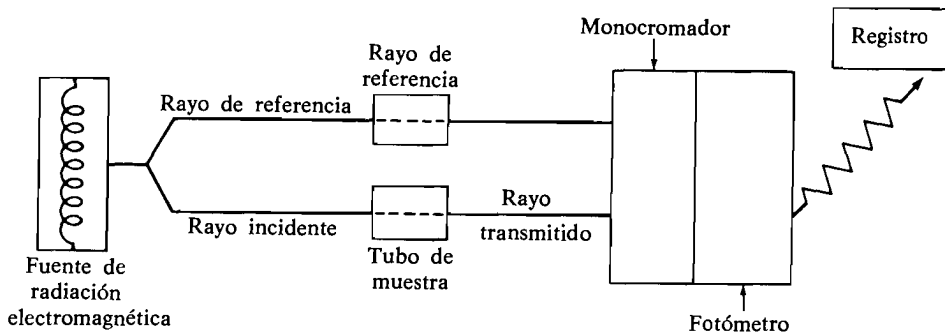


Figura 9.1
Diagrama esquemático de un espectrofotómetro sencillo.

ferencia entre la intensidad del rayo de referencia y la del rayo transmitido mide la cantidad de radiación absorbida. La frecuencia de la radiación se varía automática y continuamente por medio del *monocromador*. Las intensidades relativas de los rayos de referencia y transmitido se comparan en el *fotómetro* y en el registro aparece el porcentaje de transmisión en función del número de onda.

La figura 9.2 reproduce el espectro infrarrojo del *n*-hexano. Obsérvese que en los espectros infrarrojos se da habitualmente el porcentaje de luz transmitida y no el de luz absorbida, por lo que los *máximos* de absorción aparecen como *mínimos* en el registro gráfico. En los espectros RMN, en cambio, se representa la absorción. En muchas partes del espectro la transmitancia es aproximadamente del 100 % indicando que la molécula es transparente a radiaciones de dichas frecuencias. Las fuertes bandas de absorción a 2900 y 1450 cm^{-1} corresponden a variaciones de tensión y deformación de los enlaces C—H. Estas bandas no son líneas agudas porque los niveles de energía vibracional llevan asociados un cierto número de niveles rotacionales, que ensanchan las líneas.

Para obtener espectros infrarrojos pueden emplearse líquidos puros (líquidos homogéneos, sin disolvente), gases, sólidos o disoluciones. En este último caso se puede colocar un tubo de compensación con el *disolvente* en el haz de referencia (fig. 9.1), para que en el registro aparezca únicamente el espectro del soluto.

La energía que absorbe la molécula al pasar a un estado excitado de mayor contenido energético, se desprende en forma de calor, cuando vuelve al estado normal, originando un aumento de la temperatura en el tubo de muestra.

Cada tipo de átomo tiene una masa determinada y cada clase de enlace posee una fuerza propia, que, en primera aproximación, es independiente de la naturaleza de los demás átomos unidos a los que forman el enlace (exceptuando los sistemas conjugados y otros casos especiales). Por todo ello, las diferentes combinaciones de masas atómicas y energías de enlace constituyen sistemas que vibran a diferentes frecuencias cuando la molécula absorbe radiación electromagnética. Por

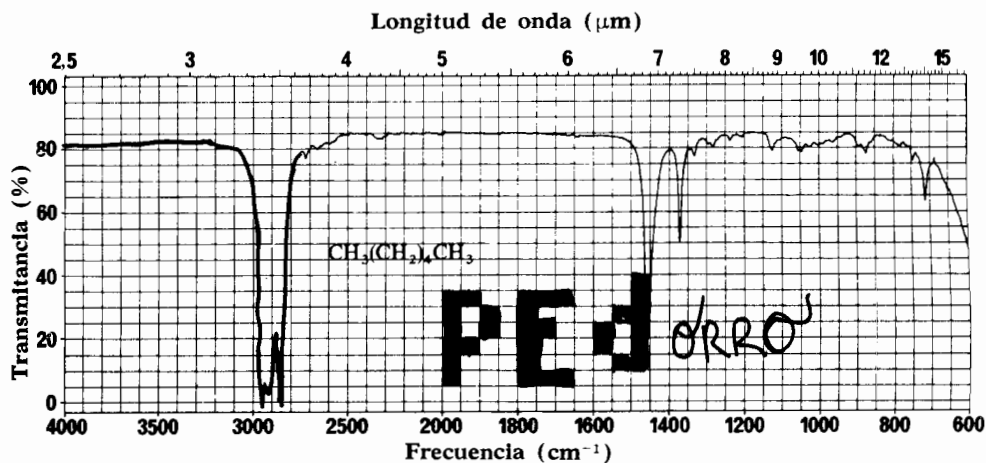
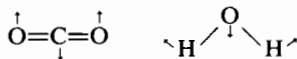


Figura 9.2

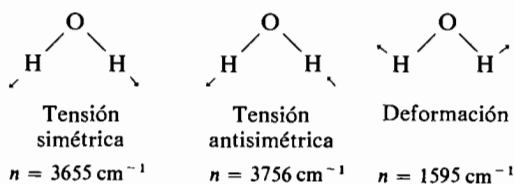
Espectro infrarrojo del *n*-hexano en estado líquido puro.

ejemplo, cuando se deforma el sistema O—C—O del dióxido de carbono absorbe energía a 667 cm^{-1} , mientras que la deformación del sistema H—O—H origina absorción a $1\,595\text{ cm}^{-1}$.



Deformación O—C—O Deformación H—O—H
 $n = 667\text{ cm}^{-1}$ $n = 1595\text{ cm}^{-1}$

Los diferentes movimientos vibracionales del átomo en la misma molécula producen absorción a diferentes números de onda. Consideremos como ejemplo la molécula de agua. Los dos hidrógenos no vibran independientemente, sino con movimientos acoplados como los de dos péndulos que oscilaran sobre la misma varilla. Este acoplamiento produce un movimiento simétrico en el que los dos hidrógenos se acercan o separan del oxígeno al mismo tiempo, y un movimiento antisimétrico en el que un hidrógeno se acerca al oxígeno mientras que el otro se separa. Un enlace O—H, no sujeto a efectos de acoplamiento, posee una vibración de tensión a $3\,700\text{ cm}^{-1}$ (intermedia entre las vibraciones simétrica y antisimétrica). Para producir un cambio en estos movimientos se requiere una absorción de cantidades diferentes de energía, y por ello cada cambio produce absorción en la región infrarroja a frecuencias diferentes y características. La molécula de agua posee en total tres absorciones características a frecuencias diferentes:



Espectros IR de los hidrocarburos

Los acoplamientos entre frecuencias de vibración son más efectivos cuando las frecuencias son similares entre sí. En las moléculas orgánicas existen normalmente muchos enlaces C—C y muchos enlaces C—H, y las frecuencias de sus vibraciones se acoplan originando generalmente espectros muy complicados. No obstante, los espectros de los hidrocarburos presentan ciertos aspectos característicos. En el espectro infrarrojo del *n*-hexano (fig. 9.2) las bandas de absorción más intensas se encuentran a 2 900 y 1 450 cm^{-1} y corresponden a las tensiones y deformaciones de los enlaces C—H. Todas las moléculas que contengan grupos alquilo producen estas bandas de absorción, que se encuentran por ello en casi todos los espectros infrarrojos de los compuestos orgánicos. Como por otra parte la deformación simétrica de un grupo metilo produce absorción hacia 1 380 cm^{-1} , los compuestos que poseen dichos grupos absorben también en esa región.

EJERCICIO 9.2

Un compuesto de fórmula C_5H_{10} no absorbe a 1 380 cm^{-1} en el infrarrojo. ¿Cuál es su estructura?

El triple enlace $\text{C} \equiv \text{C}$ es más fuerte que el doble $\text{C} = \text{C}$, por lo que su tensión requiere más energía; el aumento de tensión $\text{C} \equiv \text{C}$ ocurre a números de onda más altos que la de $\text{C} = \text{C}$, y éste, a su vez, a números de onda más elevados que la de un enlace simple C—C. La región entre 800 y 1 400 cm^{-1} es generalmente muy complicada debido a que existen acoplamientos entre las diferentes frecuencias de tensión carbono-carbono y las de deformación carbono-hidrógeno, que dificultan la asignación de cada banda a enlaces individuales. En otras palabras, toda la región es característica de la molécula en cuestión, por lo que a esta parte del espectro se la denomina *huella digital*.

MATERIA OPTATIVA

Relación entre Frecuencias de vibración y Propiedades de enlace. En primera aproximación todos los enlaces sencillos tienen fuerzas de enlace o *constantes de fuerza*

de tensión similares y la energía requerida para tensar un enlace viene dada por

$$E = \frac{1}{2}k(\delta l)^2$$

La constante k se llama constante de fuerza y mide la solidez del enlace; la cantidad δl es el incremento (o disminución) de la longitud del enlace durante la vibración. Este tipo de relación es la clásica de masas separadas por un resorte (ley de Hooke).

Las constantes de fuerza de enlaces dobles, $X = Y$, son aproximadamente dos veces más grandes que las de enlaces sencillos, y las de los enlaces triples, $X \equiv Y$, tres veces mayores. La frecuencia de vibración en cm^{-1} del enlace $X-Y$, siendo la masa de Y mucho más grande que la de X , viene dada por

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{m_X}}$$

donde k es la constante de fuerza del enlace en tensión, m_X la masa del átomo X , y c es la velocidad de la luz. Para un valor constante de X , las frecuencias de vibración de $X-Y$, $X = Y$, y $X \equiv Y$ son aproximadamente 1, $\sqrt{2}$, y $\sqrt{3}$. Nótese también que cuando m_X aumenta, la frecuencia disminuye, puesto que en este caso ν es proporcional a $1/\sqrt{m_X}$.

Las frecuencias $H-Y$ son excepcionalmente altas por ser la masa del hidrógeno muy pequeña.

EJERCICIO 9.3

Prediga cuál de los enlaces, C-Cl o C-Br, aparece en el infrarrojo con menor frecuencia de tensión.

EJERCICIO 9.4

La frecuencia de tensión C—H de los alcanos es aproximadamente de $2\,900\text{ cm}^{-1}$. Calcular los valores correspondientes para las frecuencias C—D (sustitución del hidrógeno por deuterio).

La figura 9.3 representa un diagrama en el que están representadas las regiones generales de absorción en el infrarrojo de enlaces carbono-carbono y carbono-hidrógeno.

Las absorciones de tensión C—H ocurren hacia $2\,900$ (alquilos), $3\,100$ (vinilos), y $3\,300$ (acetilénicos) cm^{-1} . Los enlaces triples absorben a $2\,100\text{--}2\,300\text{ cm}^{-1}$ y los dobles hacia $1\,650\text{ cm}^{-1}$. Los hidrógenos del grupo vinilo originan fuertes bandas de «deformación fuera del plano» en la región de $700\text{--}1\,000\text{ cm}^{-1}$. El espectro del metilen-ciclohexano (fig. 9.4) presenta muchas de estas absorciones características.

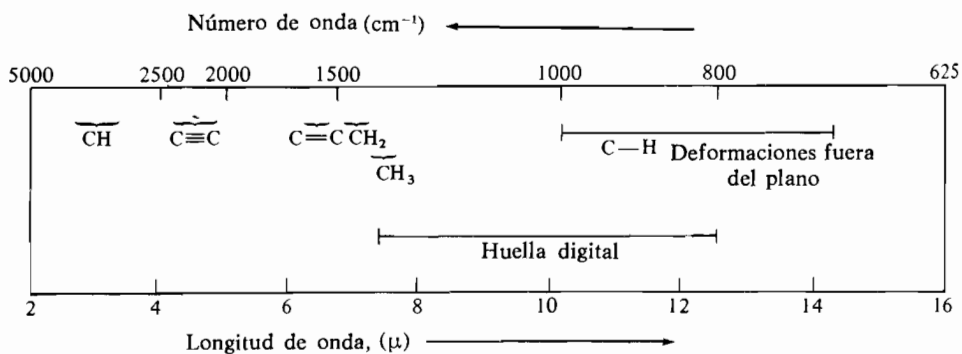


Figura 9.3

Regiones generales de absorción en el infrarrojo de enlaces carbono-carbono y carbono-hidrógeno.

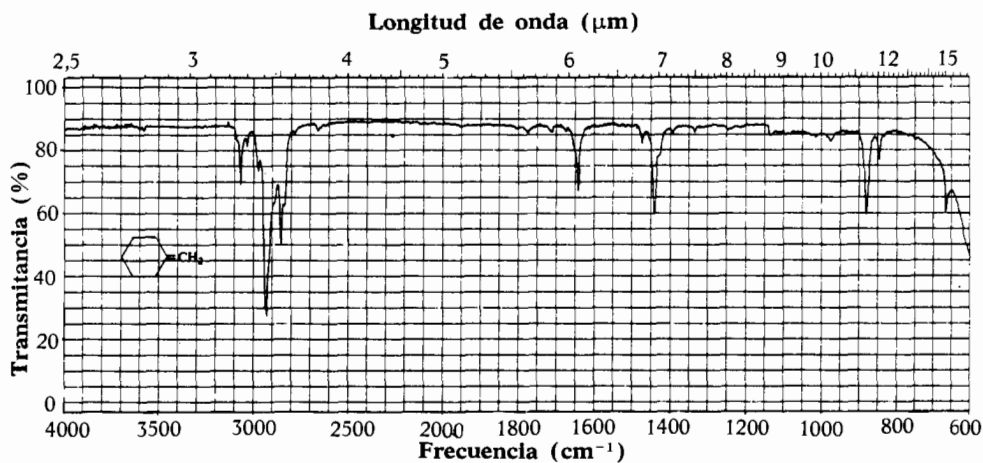


Figura 9.4

Espectro infrarrojo del metileno-ciclohexano en estado líquido puro.

Espectros infrarrojos (IR) de grupos funcionales

Los químicos orgánicos utilizan regularmente los espectros infrarrojos con la esperanza de identificar grupos funcionales. La comparación de los espectros de las figuras 9.4-9.7 indica cómo puede utilizarse la presencia o ausencia de ciertas absorciones específicas para reconocer la presencia o ausencia en una molécula de ciertos grupos funcionales.

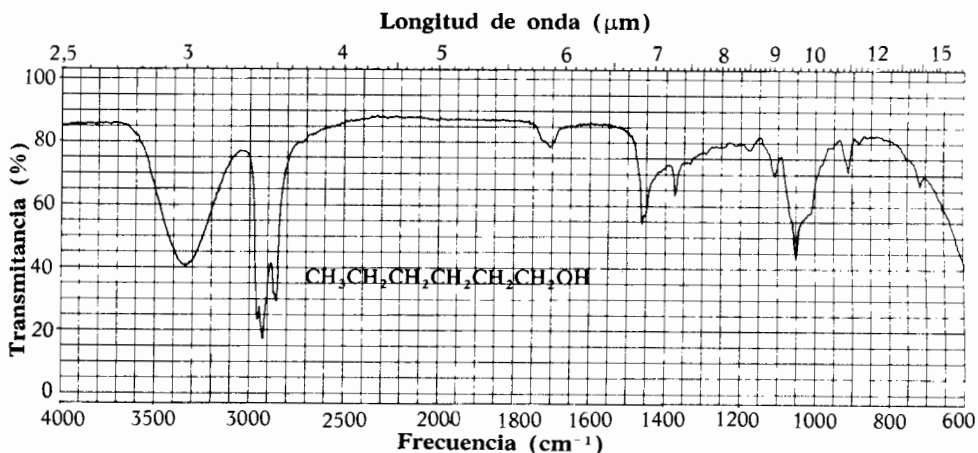


Figura 9.5
Espectro infrarrojo del 1-hexanol en estado líquido puro.

El espectro infrarrojo del 1-hexanol, figura 9.5, ilustra la absorción de tensión característica del O—H asociado mediante puentes de hidrógeno en un alcohol (banda intensa y ancha a $3\,330\text{ cm}^{-1}$), y la absorción del C—O a $1\,060\text{ cm}^{-1}$. En cambio, el espectro del éter etílico, figura 9.6, no presenta la absorción del alcohol a $3\,330\text{ cm}^{-1}$, pero se observa una absorción fuerte a $1\,125\text{ cm}^{-1}$, característica de la vibración de tensión del C—O.

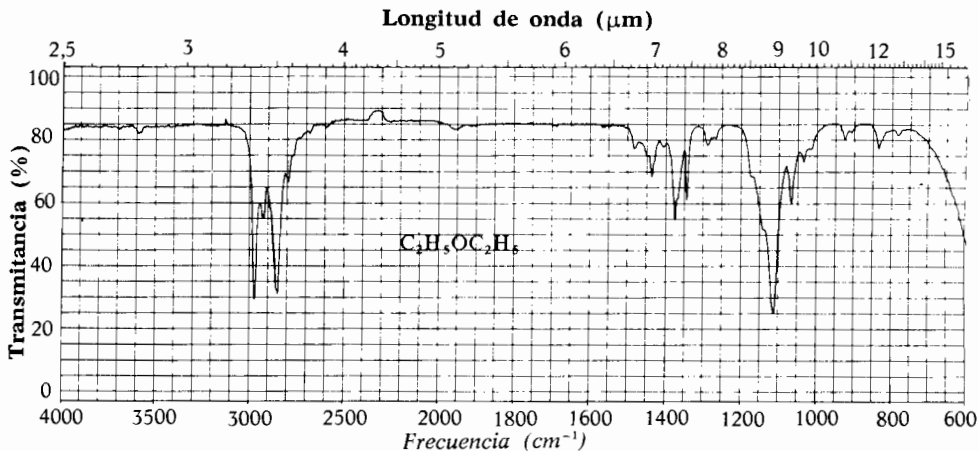


Figura 9.6
Espectro infrarrojo del éter etílico en estado líquido puro.

El espectro infrarrojo del butirato de etilo, figura 9.7, presenta una absorción intensa en la región de 1730 cm^{-1} de la que es responsable la vibración de tensión del enlace $\text{C}=\text{O}$. En la misma figura no se aprecia la banda característica de la tensión $\text{O}-\text{H}$ de los alcoholes asociados (3330 cm^{-1}) (fig. 9.5), pero aparece la de tensión $\text{C}-\text{O}$ a 1180 cm^{-1} (fig. 9.6). En las figuras 9.4-9.6 no aparece ninguna absorción fuerte a 1730 cm^{-1} característica del $\text{C}=\text{O}$ (fig. 9.7). Podemos llegar a las siguientes conclusiones: que el compuesto de la figura 9.7 contiene un grupo carbonilo, inexistente en los compuestos de las figuras 9.4-9.6; que la figura 9.4 representa un compuesto que no tiene ninguno de los grupos funcionales que aparecen en las figuras 9.5-9.7; y que los compuestos de las

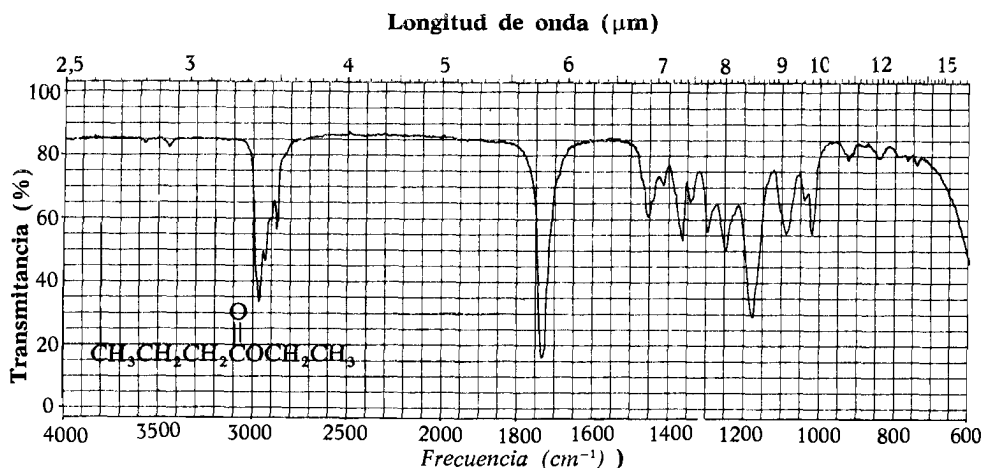


Figura 9.7
Espectro infrarrojo del butirato de etilo en estado líquido puro.

figuras 9.5-9.7 contienen todos enlaces $\text{C}-\text{O}$. Siguiendo este método los químicos pueden comparar los espectros de compuestos conocidos con el de un compuesto desconocido e identificar los grupos funcionales presentes en este último.

En espectroscopia RMN la intensidad de un pico es proporcional al número de protones que lo originan. En los espectros infrarrojos no puede establecerse una relación tan sencilla, pero la intensidad de un pico es proporcional al *cambio de momento dipolar que la absorción causa en la molécula*. El cálculo de esta variación es difícil casi siempre, aunque existen generalizaciones que pueden utilizarse con provecho.

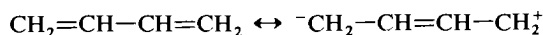
La vibración de un enlace polar ($\text{C}-\text{O}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{Br}$) produce en una molécula cambios más grandes del momento dipolar que la vibración de un enlace de poca polaridad ($\text{C}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$, $\text{C}=\text{N}$), y, en consecuencia, los grupos más polares originan bandas más intensas que los menos polares. Por otra parte las

vibraciones de grupos con un centro de simetría no afectan al momento dipolar y las absorciones correspondientes son débiles o inapreciables por completo. Por esta razón la absorción de tensión $C = C$ hacia 1650 cm^{-1} es muy débil en el etileno y en el tetrametiletileno y mucho más fuerte en el propeno e isobutileno.

EJERCICIO 9.5

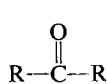
La tensión $-C \equiv C-$ se traduce por una absorción moderada en el 1-butino y por una muy débil en el 2-butino. ¿Por qué?

Los sistemas conjugados absorben, en general, a frecuencias más bajas que los sistemas no conjugados. Por ejemplo, los alquenos absorben entre $1670-1640\text{ cm}^{-1}$, y los alquenos conjugados con un grupo carbonilo, u otro doble enlace, hacia 1600 cm^{-1} . Estos desplazamientos se pueden explicar mediante las formas de resonancia; en el butadieno por ejemplo:

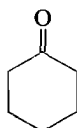


la contribución de la forma iónica debilita los enlaces dobles reforzando el sencillo, pero como estas formas no son predominantes los desplazamientos no son muy grandes.

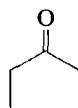
La absorción del grupo carbonilo en el infrarrojo es, en la práctica, de enorme utilidad. Es intensa (¿por qué?) y ocurre en una región que generalmente está libre de otras bandas, por lo que es fácil de localizar e identificar. La frecuencia exacta de la absorción del $C = O$ depende de cierto número de variables ambientales perfectamente conocidas, y si la frecuencia se puede determinar con precisión, proporciona datos valiosos relativos a dicho ambiente. Un éster absorbe a frecuencias más elevadas que una cetona, mientras que una amida lo hace a frecuencias más bajas. Si el grupo cetónico está presente en un sistema cíclico, la frecuencia de absorción es función del tamaño del anillo. La frecuencia varía inversamente al ángulo de $C-C-C$ en el grupo carbonilo. Como regla de fácil empleo cabe recordar que los grupos carbonilos en anillos de seis eslabones presentaban aproximadamente las mismas frecuencias que los correspondientes compuestos de cadena abierta, mientras que *cada disminución en un eslabón, eleva la frecuencia unos 30 cm^{-1}* . Los siguientes ejemplos ilustran esta tendencia:



1715 cm^{-1}



1715 cm^{-1}



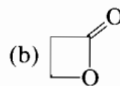
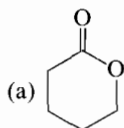
1745 cm^{-1}



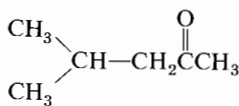
1775 cm^{-1}

EJERCICIO 9.6

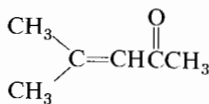
El espectro infrarrojo del butirato de etilo (fig. 9.7) exhibe la banda del carbonilo a 1735 cm^{-1} . Prediga las frecuencias de los carbonilos de los compuestos siguientes:



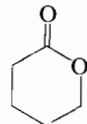
Cuando están conjugados un doble enlace carbono-carbono y un carbonilo, *la conjugación baja unos 30 cm^{-1} la frecuencia observada para el carbonilo con respecto a la de un carbonilo análogo no conjugado*. Este efecto puede verse en los siguientes ejemplos:



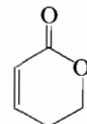
1715 cm^{-1}



1685 cm^{-1}



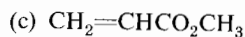
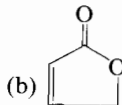
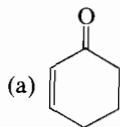
1735 cm^{-1}



1705 cm^{-1}

EJERCICIO 9.7

Calcule las frecuencias carbonílicas de los siguientes compuestos:

**EJERCICIO 9.8**

Un aldehído alifático que contiene un doble enlace sin conjugar presenta las absorciones de tensión de $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{C}$ a 1720 y 1650 cm^{-1} respectivamente. Justifique por qué el aldehído crotónico ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$) absorbe a 1700 y 1630 cm^{-1} .

Hemos visto cómo la frecuencia de un carbonilo en el espectro infrarrojo de un compuesto desconocido puede proporcionarnos información de varias clases: a qué grupo funcional pertenece, si forma parte de un anillo, o si está conjugado.

Muchas bandas de absorción no han podido ser asignadas a vibraciones específicas, pero como se han estudiado aproximadamente 125 000 espectros de productos conocidos, se han deducido muchas correlaciones empíricas, aplicables a los espectros infrarrojos de compuestos de estructura desconocida. Algunas fre-

Tabla 9.3 Frecuencias características de absorción infrarroja de grupos funcionales.

| Grupo | Clase de compuesto | Región, cm^{-1} | Intensidad |
|------------------|--|------------------------------------|---------------------|
| C—H | Alcano | 2965–2850 (tensión) | fuerte |
| | —CH ₃ | 1450 (deformación) | media |
| | | 1380 (deformación) | media |
| | —CH ₂ — | 1465 | media |
| | Alquenos | 3095–3010 (tensión) | media |
| | | 700–1000 (deformación) | fuerte |
| | Alquinos | 3300 (aproximadamente) | fuerte |
| Aldehídos | | 2900–2820 | débil |
| | | 2775–2700 | débil |
| C—C | Alcanos | 700–1200 (sin utilidad) | débil |
| | Alquenos ^a | 1680–1620 | variable |
| | Alquinos ^a | 2260–2100 | variable |
| C=O ^a | Cetonas | 1725–1705 | fuerte |
| | Aldehídos | 1740–1720 | fuerte |
| | Ácidos carboxílicos | 1725–1700 | fuerte |
| | Esteres | 1750–1730 | fuerte |
| | Amidas | 1700–1630 | fuerte |
| | Anhídridos | 1850–1800 | fuerte |
| C—O | Alcoholes, esterres, ácidos carboxílicos, éteres | 300–1000 | fuerte |
| —O—H | Alcoholes | | |
| | Monómero | 3650–3590 | variable y estrecha |
| | Asociado | 3400–3200 | fuerte y ancha |
| | Ác. carboxílico asociado | 3300–2500 | variable y ancha |
| —N—H | Aminas y amidas primarias | 3500 (aprox.) (tens.) ^b | media |
| | Aminas y amidas secundarias | 3500, (tensión) ^b | media |
| C≡N | Nitrilos ^a | 2260–2240 | media |
| C—X | Fluoruros | 1400–1000 | fuerte |
| | Cloruros | 800–600 | fuerte |
| | Brómuros | 600–500 | fuerte |
| | Yoduros | 500 (aprox.) | fuerte |

^a No conjugado. La conjugación de un enlace múltiple disminuye la frecuencia de tensión en unos 30 cm^{-1} .

^b Inferior si existe asociación por puentes de hidrógeno.

cuencias de absorción características de grupos funcionales están reseñadas en la tabla 9.3. (En el Apéndice existe una tabla más completa.)

Comparación de espectros

Los espectros infrarrojos de la mayoría de los compuestos típicos contienen muchas bandas de formas y tamaños variables; éste permite utilizar el espectro infrarrojo como «huella dactilar» de un compuesto. En los casos de compuestos moderadamente complicados, *la superponibilidad del espectro infrarrojo de una sustancia desconocida con el de una muestra conocida, demuestra la identidad de ambas*. Esta comparación está sujeta a dos posibles tipos de error. El primero, que moléculas distintas pero muy parecidas, y con estructuras sencillas, como el pentadecano y el hexadecano, pueden mostrar aspectos cuyas diferencias sean insignificantes e indetectables. El segundo, que moléculas extraordinariamente grandes y complejas, como los polímeros y los péptidos, no pueden identificarse por este método porque no lo permite la habitual resolución con que se registran los espectros infrarrojos.

9.3 Interpretación de espectros

Aunque no hay reglas establecidas para la interpretación de un espectro infrarrojo, sí existen algunas líneas generales que han demostrado su utilidad.

1. *Comience por el lado izquierdo del espectro y haga un examen preliminar de la región entre 1 000 y unos 1 500 cm^{-1} . Pase por alto, de momento, la interpretación detallada de la región próxima a 3 000 cm^{-1} , propia de las tensiones C—H, pero inténtese asignar las bandas restantes. Las típicas vibraciones de tensión de los grupos funcionales más importantes, OH, NH, C = O y C = C, aparecen en esta región. Recuerde que observar la ausencia de absorción en los intervalos asignados es de gran importancia para reducir el número de clases de compuestos que hay que seguir teniendo en cuenta.*

2. *Siempre que sea posible, deberían confirmarse o elaborarse más las asignaciones de bandas hechas en el examen previo, tras observar otras partes del espectro.*

3. Examine la región de tensión C-H, justo por encima de $3\,000\text{ cm}^{-1}$ buscando indicios de hidrógeno enlazado a carbono insaturado. Si se encuentran, trate de establecer el tipo de insaturación mediante lo que indiquen otras partes o zonas del espectro.

4. Examine el espectro desde $1\,500$ hasta 600 cm^{-1} buscando otros grupos funcionales, tales como éteres y halógenos. Esto es muy importante si en la etapa 1 no quedó revelada la existencia de alguno de los grupos funcionales más evidentes.

Como ejemplo de aplicación de estas líneas generales, consideremos el espectro infrarrojo de un compuesto desconocido que aparece en la figura 9.8. Al aplicar la etapa 1 se observa una banda de C = O a $1\,708\text{ cm}^{-1}$ y una de C = C cerca de $1\,625\text{ cm}^{-1}$. La banda C = O a $1\,708\text{ cm}^{-1}$ es compatible con un aldehído, una cetona, un ácido carboxílico o un ester. El examen de otras zonas del espectro (etapa 2) nos permitirá elegir el tipo o clase de carbonilo.

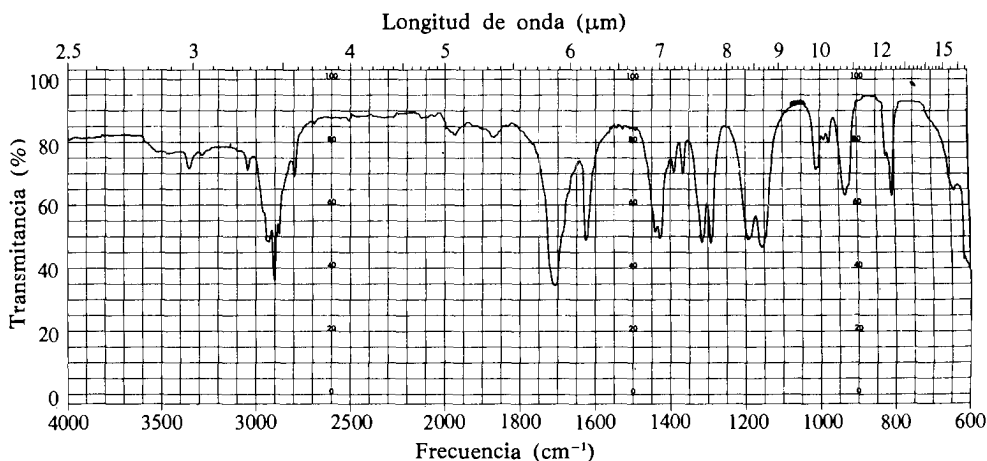


Figura 9.8

Espectro infrarrojo de un compuesto desconocido en estado líquido puro.

La presencia de un aldehído puede confirmarse por la existencia de una banda, o mejor, de un par de bandas, cerca de $2\,700$ y $2\,800\text{ cm}^{-1}$ (véase fig. 9.9). Un ácido carboxílico muestra una banda ancha característica, propia de la absorción del OH a $2\,500\text{--}3\,500\text{ cm}^{-1}$ (véase fig. 9.11) y que ha quedado eliminada

tras el examen previo efectuado en esta región. Un ester siempre muestra una o dos bandas muy intensas en la región 1 000-1 300 cm^{-1} (véase fig. 9.7). Observe en la figura 9.8, dos bandas intensas en las proximidades de 1 200 cm^{-1} que sugieren claramente que nuestra incógnita es un ester. La posición del grupo C = O del ester a 1 708 cm^{-1} sugiere que el C = O está conjugado. Comprobando de nuevo el espectro (etapa 3), encontramos más pruebas de la existencia de los C-H de una olefina justo por encima de 3 000 cm^{-1} , la banda C = C a 1 625 cm^{-1} y quizá la deformación de los C-H olefínicos hacia 930 cm^{-1} . En este momento es lógico concluir que nuestro producto desconocido es un ester α,β -insaturado.

Como segundo ejemplo examine de nuevo el espectro del éter dietílico de la figura 9.6, suponiendo que se desconoce la identidad de este producto. El examen del espectro en el intervalo 4 000-1 500 cm^{-1} sólo muestra las tensiones C-H. Pasando a la etapa 3 se observa la ausencia de C-H olefínicos por encima de 3 000 cm^{-1} . En la etapa 4 se observa la presencia de una banda intensa hacia 1 100 cm^{-1} , que no existe en los espectros de los hidrocarburos sencillos (véase fig. 9.2). Esta banda se encuentra en la región del C—O (tabla 9.3 y apéndice) y dada la ausencia de enlaces C = O y O-H concluiremos que el compuesto es un éter.

9.4 Ejemplos de utilización de la espectroscopia infrarroja

La utilización de la espectroscopia infrarroja en la resolución de problemas típicos de laboratorio queda puesta de manifiesto en los dos ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Se adquirió en el comercio un frasco conteniendo 100 g de butanal de un 99,9 % de pureza. Para su utilización fue necesario purificarlo más, y así se aisló 0,1 g de impurezas. Se tomaron espectros infrarrojos del butanal y de la impureza, aprovechando la existencia de un espectrofotómetro infrarrojo en el laboratorio.

El espectro del butanal puro es el de la figura 9.9. La absorción del carbonilo se halla a 1 730 cm^{-1} , como corresponde a un aldehído alifático saturado. Las dos bandas debidas a la vibración de tensión C—H del grupo aldehído se observan a 2 700 y 2 800 cm^{-1} .

El espectro infrarrojo de la impureza se da en la figura 9.10. Aparece una absorción fuerte de carbonilo a 1 710 cm^{-1} . Esta absorción (y el hecho de no observarse absorciones debidas a otros grupos funcionales como —CHO, —COOH, etc.) sugiere que la impureza es una cetona alifática saturada.

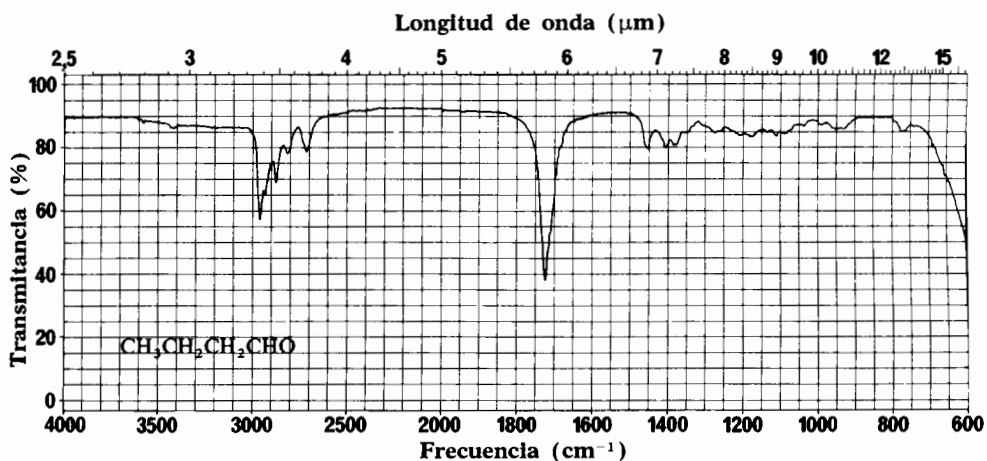


Figura 9.9
Espectro infrarrojo del butanal en estado líquido puro.

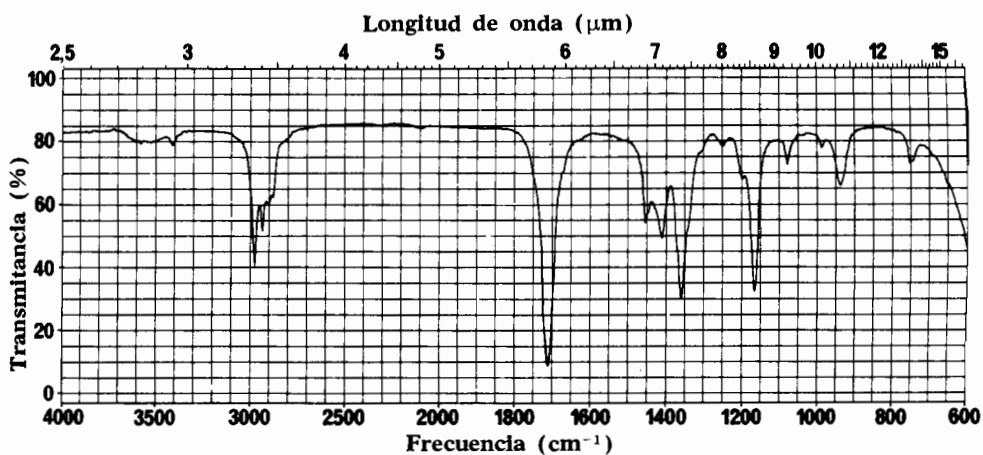


Figura 9.10
Espectro infrarrojo (en estado líquido puro) de la impureza aislada en el butanal comercial e identificada como butanona.

La impureza se sometió a análisis por RMN obteniéndose un espectro análogo al de la figura 8.4. Por lo tanto dicha impureza era butanona, isómero del butanal.

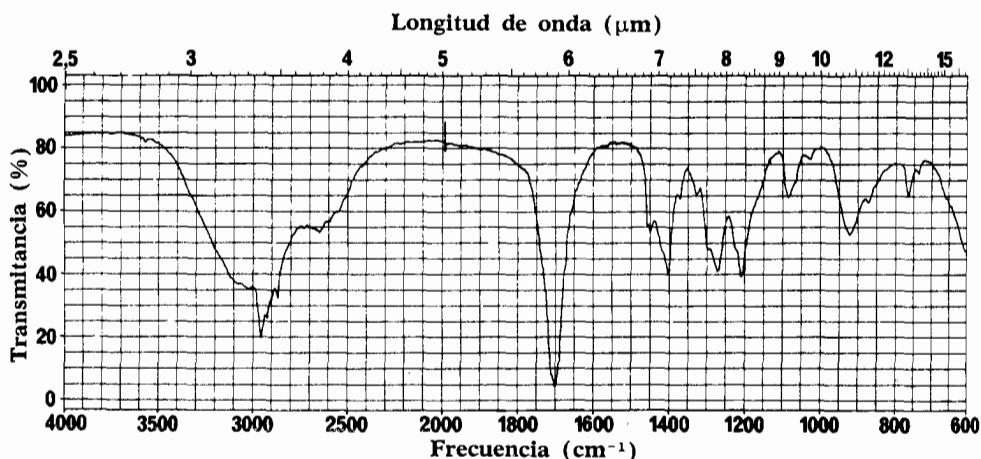


Figura 9.11
Espectro infrarrojo (en estado líquido puro) del compuesto desconocido, identificado como ácido butírico.

Ejemplo 2

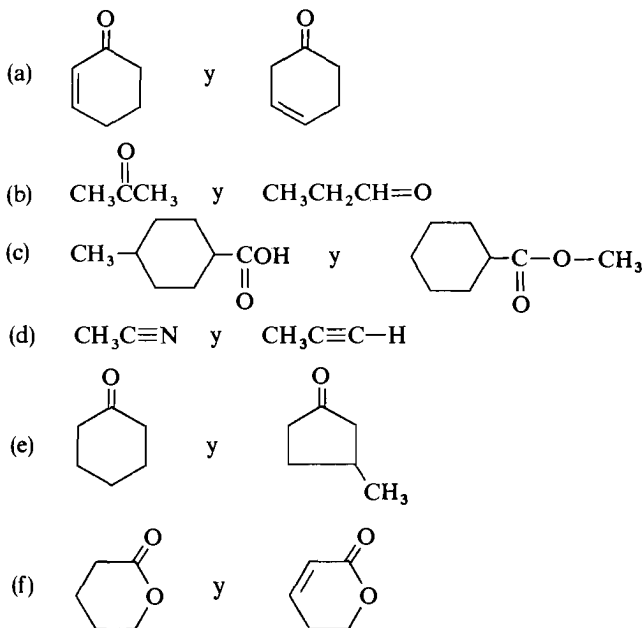
En un laboratorio de química orgánica se entregó a los estudiantes manteca rancia y se les encargó el aislamiento e identificación del ingrediente que produce el característico olor a rancio. Observaron que el tratamiento con base eliminaba el olor, y que la acidificación del extracto básico lo regeneraba. Después de mucho trabajo aislaron el compuesto ácido responsable del olor. Su espectro es el de la figura 9.11. La absorción del carbonilo a 1700 cm^{-1} es característica de los ácidos carboxílicos alifáticos. La región de vibración de tensión del O—H se extiende entre 3600 y 2500 cm^{-1} debido a las asociaciones por puentes de hidrógeno; este tipo de bandas de absorción ancha es característico de los ácidos carboxílicos. Los estudiantes encontraron que el espectro infrarrojo obtenido era superponible al del ácido butírico. La asignación de esta estructura al compuesto problema se confirmó con otros datos químicos y espectroscópicos.

Los espectros infrarrojos proporcionan también información estructural muy útil sobre otras clases de compuestos de los que no se ha tratado aquí, pero que se irán discutiendo en capítulos siguientes. En el Apéndice puede consultarse una tabla de recapitulación.

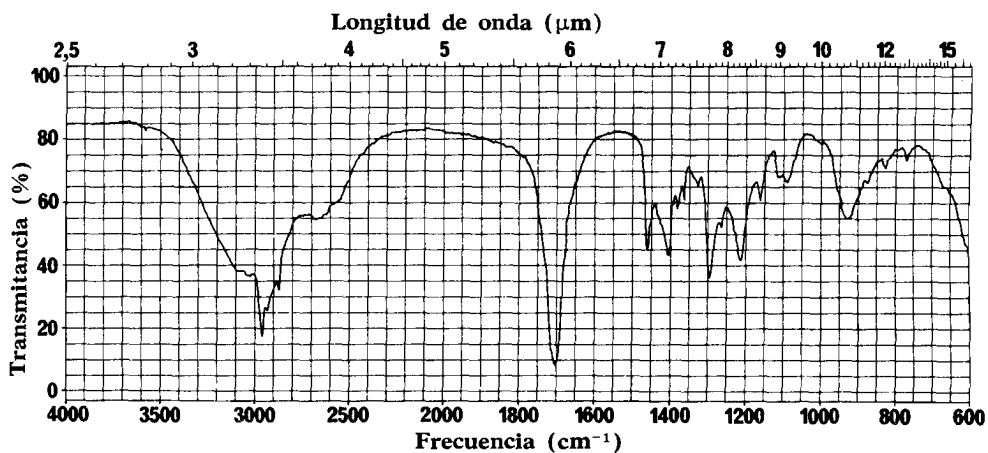
PROBLEMAS

1. ¿Cómo pueden diferenciarse mediante la espectroscopia infrarroja los siguientes compuestos? Cítense las bandas de absorción características pre-

vistas para cada uno de ellos.

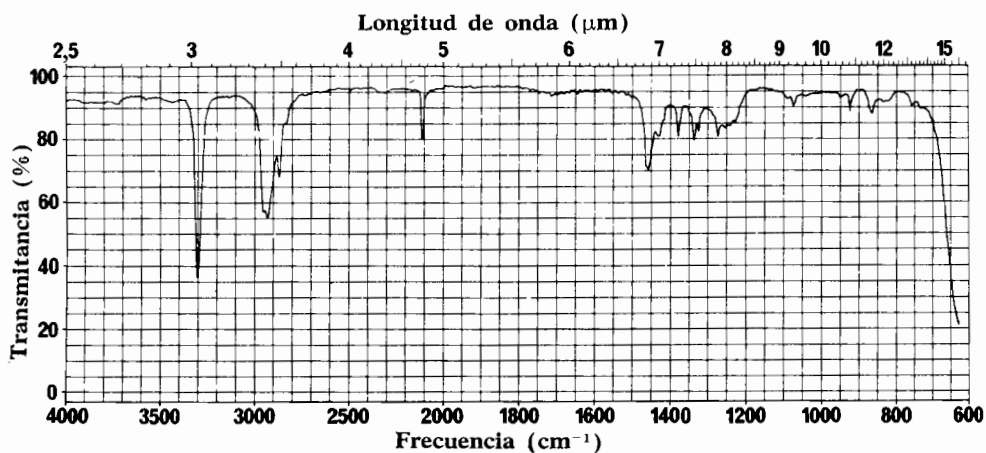


2. Se da al espectro infrarrojo del ácido 3-metilbutanoico. (a) Asignar todas las bandas de absorción que se pueda. (b) ¿Qué espectro RMN se puede prever para este compuesto?

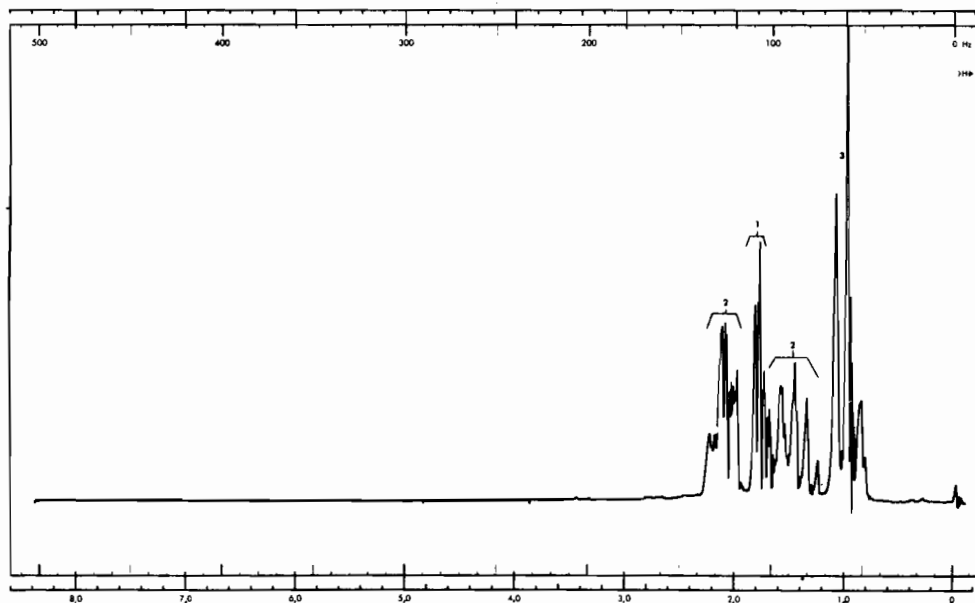


Espectro infrarrojo del ácido 3-metilbutanoico en estado líquido puro. Problema 2.

3. Se dan los espectros infrarrojo y de RMN de un compuesto desconocido. El análisis de combustión da 88,2% de C y 11,8 % de H. Sugerir una estructura para el compuesto. Interpretar completamente el espectro de RMN, y



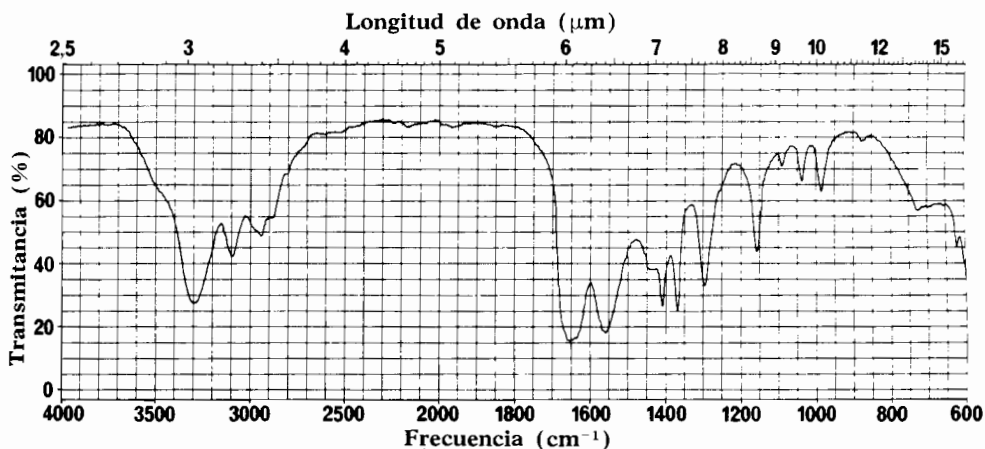
Espectro infrarrojo de un compuesto desconocido en estado líquido puro.
Problema 3.



Espectro RMN del compuesto desconocido del **problema 3.**

asignar todas las bandas de absorción infrarrojas que sea posible. (OBSERVACIÓN: Los espectros RMN pueden revelar valiosas informaciones sobre la estructura a partir de los datos de integración y de desplazamientos químicos, aunque el aspecto de los acoplamientos resulte demasiado complejo para interpretarlo.)

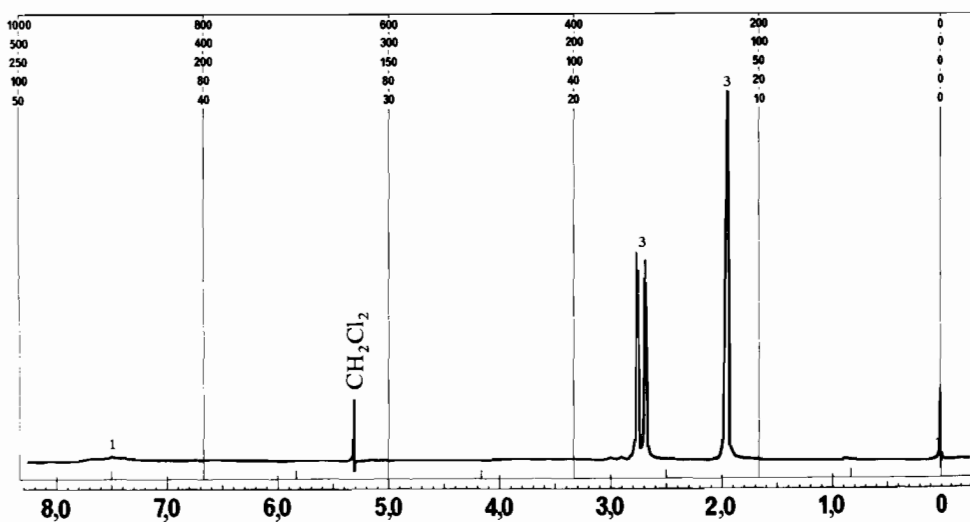
4. Por análisis y determinación del peso molecular de un compuesto desconocido se llegó a la fórmula C_4H_8O . En su espectro infrarrojo existe una absorción fuerte a 1070 cm^{-1} , pero no absorbe en la región $1600\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$. Su espectro RMN consiste en un multiplete centrado a δ 1,8 y otro centrado a δ 3,7 cuyas áreas están en la proporción 1 : 1. ¿De qué compuesto se trata?
5. El avance de la reacción de oxidación del 2-propanol a acetona puede seguirse por espectroscopia infrarroja. Sugiérase cómo.
6. Interpretar los espectros infrarrojos y de RMN de un compuesto desconocido de fórmula C_3H_7NO , y sugerir una estructura acorde con los datos obtenidos.



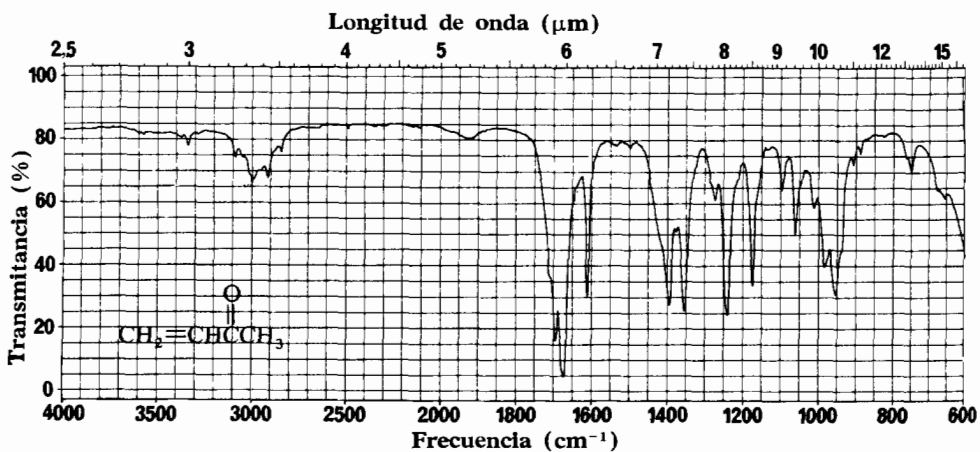
Espectro infrarrojo del **problema 6**. (Estado líquido puro.)

7. Se da el espectro infrarrojo de la butenona. Compárese con los de las figuras 9.4 y 9.10 enumerando e interpretando las diferencias.
8. ¿Por qué las bandas de absorción en el IR. del $C=O$ son siempre intensas y las del $C=C$ presentan intensidades variables?
9. Prediga la frecuencia del carbonilo en el compuesto





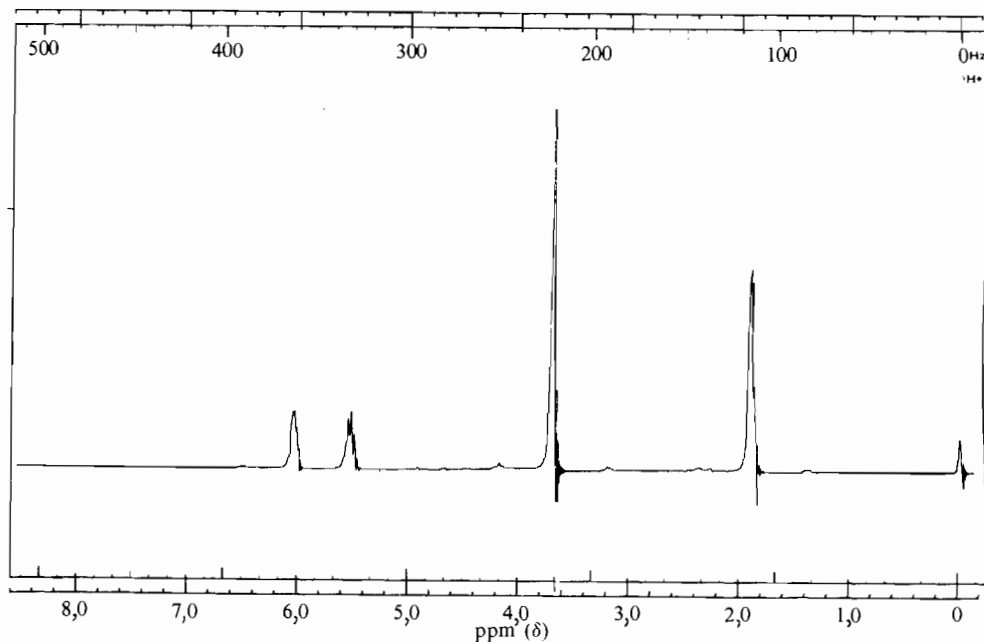
Espectro RMN del problema 6. (Disolución en diclorometano.)

Espectro infrarrojo de la butenona en estado líquido puro. **Problema 7.**

10. Los dos componentes más importantes de la esencia de citronela (que se emplea para velas cuyo olor repele a los insectos y como perfume para el jabón) tienen el mismo esqueleto carbonado. El espectro infrarrojo del compuesto A

($C_{10}H_{18}O$) tiene una banda intensa hacia 1720 cm^{-1} y una débil hacia 1640 cm^{-1} ; la región de los C—H presenta, además de las bandas C—H alifáticas usuales, débiles bandas hacia 3050 , 2800 y 2700 cm^{-1} . El compuesto B exhibe una banda ancha e intensa hacia 3500 cm^{-1} y bandas débiles cerca de 3050 y 1640 cm^{-1} . El compuesto B puede obtenerse por reducción química del compuesto A. ¿Qué puede afirmarse acerca de los grupos funcionales presentes en los compuestos A y B?

11. Un compuesto desconocido de fórmula $C_5H_8O_2$ exhibe el espectro infrarrojo de la figura 9.8 y el espectro RMN reproducido aquí. ¿Cuál es su estructura?



Espectro RMN del compuesto desconocido. **Problema 11**

12. Un compuesto desconocido, de olor dulzón parecido al del tabaco, tiene la fórmula molecular C_5H_8O . Su espectro IR exhibe una banda intensa a 1775 cm^{-1} . Su espectro RMN indica un metilo, en forma de doblete, próximo a δ 1. Sugiera una o varias posibles estructuras del producto desconocido.

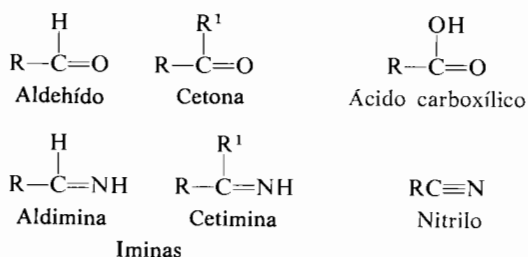
CAPÍTULO 10

Otros grupos funcionales con heteroátomos

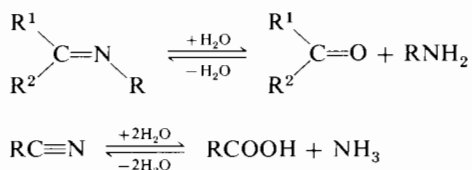
10.1 Iminas y nitrilos

En el Capítulo 8 se inició la descripción de compuestos con enlaces múltiples implicando heteroátomos, concretamente el grupo carbonilo. Hay muchas otras clases de enlaces múltiples, dobles y triples que afectan a otros heteroátomos y que vamos a presentar en este capítulo.

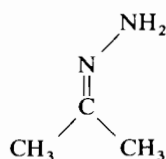
Las dos clases más difundidas de compuestos que contienen enlaces múltiples carbono-nitrógeno son las *iminas* y los *nitrilos*.



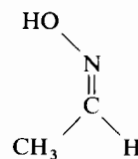
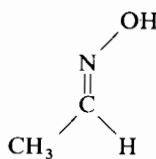
Ambas clases se consideran derivadas de los compuestos carbonílicos; éstos y sus derivados nitrogenados pueden interconvertirse por adición o eliminación de agua.



Las *hidrazonas* y *oximas* ($R_2C = NNH_2$ y $R_2C = NOH$, donde R puede ser alquilo o H) son iminas derivadas de la hidracina (NH_2NH_2) y de la hidroxilamina (NH_2OH), respectivamente; son generalmente materiales cristalinos estables. El nitrógeno de una imina es híbrido sp^2 , y puede existir isomería alrededor del doble enlace carbono-nitrógeno. El nitrógeno imínico no se invierte tan fácilmente como el amínico.



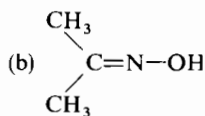
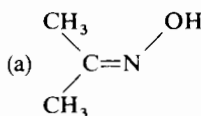
Acetonhidrazona



Oximas isómeras del acetaldehído E y Z

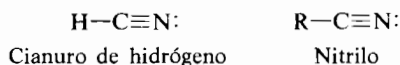
EJERCICIO 10.1

Considere las dos estructuras siguientes de la acetoxima:



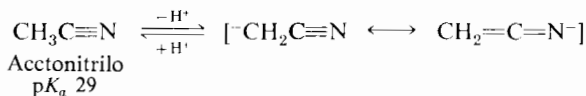
¿Puede deducirse la estructura (b) simplemente sobre la base de la hibridación disponible del átomo de nitrógeno? Explíquese cómo podría usarse un método espectroscópico para demostrar que la estructura (a) es correcta.

Los *nitrilos* contienen el grupo ciano, $-C\equiv N$, y pueden considerarse como derivados orgánicos del cianuro de hidrógeno.



La estructura electrónica de los nitrilos es análoga a la del acetileno (sección 7.16) (tanto el carbono como el nitrógeno son híbridos sp); el par no compartido del nitrógeno está en un orbital sp (fig. 10.1).

El grupo ciano, como el carbonilo, es capaz de estabilizar un *carbanión* contiguo (ver sec. 8.2). (Un átomo de carbono que contiene un par no compartido y lleva una carga negativa se denomina *carbanión*).



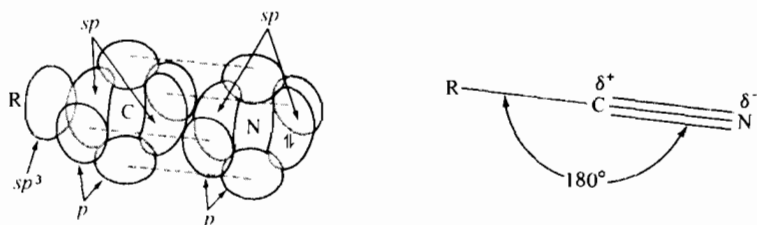
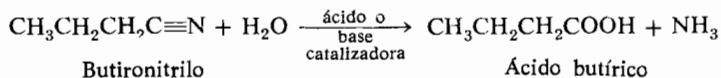


Figura 10.1
Estructura electrónica de un nitrilo.

EJERCICIO 10.2

¿Podría existir teóricamente el propionitrilo, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$, en más de una forma tautómera? Si fuera así, ¿cuántas formas podría tener? Escribirlas.

Los nombres de los nitrilos se derivan de los de los ácidos que pueden dar al hidrolizarse.



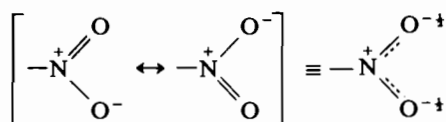
Se sustituye la terminación *-ico* del ácido por el sufijo *-nitrilo*. En los compuestos polifuncionales el grupo *ciano* puede nombrarse como sustituyente.



Los nitrilos tienen momentos dipolares apreciables y están muy asociados en estado líquido. Sus puntos de ebullición son algo superiores a los de los alcoholes de peso molecular comparable. La mayoría de los nitrilos tienen un olor que recuerda el del cianuro de hidrógeno, y son moderadamente tóxicos. El *acetonitrilo* es un excelente disolvente polar, tanto para los materiales covalentes como para los iónicos.

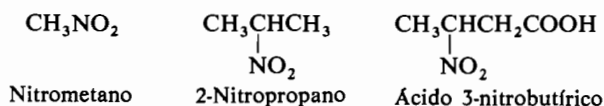
10.2 El grupo nitrilo

El grupo nitrilo ($-\text{NO}_2$) es electrónicamente similar al ion carboxilato ($-\text{CO}_2$) y puede escribirse con dos formas de resonancia equivalentes.

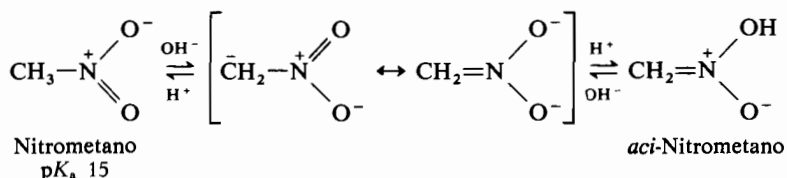


Obsérvese que el nitrógeno tiene una carga positiva completa y cada uno de los oxígenos posee la mitad de una carga negativa. El grupo nitro es muy electro-negativo y los nitroderivados son sustancias polares de puntos de ebullición elevados pero de solubilidad en agua sorprendentemente baja.

El grupo nitro se nombra como sustituyente de un compuesto *fundamental*.

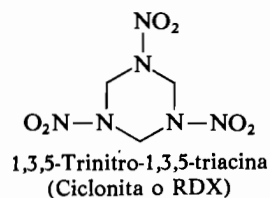
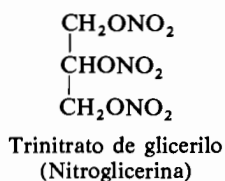
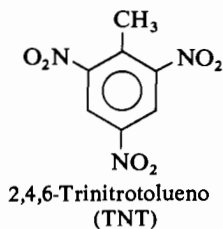


El grupo nitro es capaz de estabilizar extraordinariamente una carga negativa en el átomo de carbono contiguo; así, el nitrometano es lo suficientemente ácido para disolverse en hidróxido sódico acuoso. (El prefijo *aci-* se emplea para distinguir la forma ácida (enol) de un compuesto.)



La reprotonación de la sal tiene lugar en el carbono o en el oxígeno. La protonación inicial se realiza usualmente en el oxígeno dando el tautómero *aci*, fuertemente ácido, que es análogo al enol de una cetona y que revierte lentamente hacia la forma nitro más estable.

EXPLOSIVOS. Algunos de los nitroderivados sencillos se emplean como reactivos y disolventes. Los nitroderivados, nitratos (*esteres del ácido nítrico*) y nitraminas (*N-nitroaminas*) se incluyen entre las clases más importantes de explosivos de percusión.



10.3 Azo- y diazo-compuestos

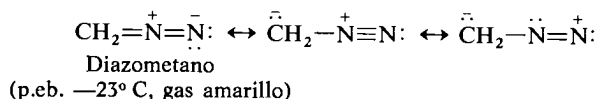
El triple enlace nitrógeno-nitrógeno del N_2 es el enlace covalente más fuerte conocido (226 kcal/mol). No es sorprendente que la mayoría de los compuestos con dobles enlaces nitrógeno-nitrógeno tiendan a descomponerse o a reaccionar de modo que produzcan nitrógeno molecular.

Los *azocompuestos* contienen la agrupación $-\ddot{N}=\ddot{N}-$. Los compuestos del tipo $R-N=N-H$ son muy inestables y se descomponen rápidamente en RH y N_2 . La estabilidad de los compuestos disustituídos, $R-N=N-R$, depende de la naturaleza del grupo R . El azometano ($CH_3-N=N-CH_3$) es un líquido amarillo que es estable hasta unos $400^\circ C$.

EJERCICIO 10.3

¿Sería posible la isomería geométrica en el enlace $-N=N-$?

El *diazocompuesto* más importante, es el primero de ellos, el diazometano.

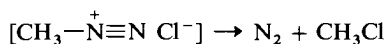


El diazometano es uno de los reactivos orgánicos más interesantes y útiles, a pesar de que es muy explosivo, inestable a la temperatura ambiente, extremadamente tóxico y de que se forma a partir de precursores capaces de producir peligrosas reacciones alérgicas.

EJERCICIO 10.4

Predíggase la hibridación y los ángulos de enlace del diazometano.

La estabilidad de los *iones diazonio* ($R-\overset{+}{N}\equiv N:$) depende de la estructura del grupo R . No se han aislado nunca las sales de alcanodiazonio; las reacciones que podría esperarse que las produjeran, dan en su lugar nitrógeno y un derivado alquílico, tal como un halogenuro.



Cloruro
de
metanodiazonio
(no aislado)

10.4 Propiedades de los orbitales de la tercera capa principal. El enlace múltiple y los elementos del segundo período

Los elementos del segundo período tienen sus electrones de valencia en la tercera capa principal, que difiere de la segunda en tres aspectos principales:

1. En el número de electrones que puede contener, y, en consecuencia, en el número total y el tipo de orbitales de la capa. La segunda capa completa tiene la configuración $2s^2 2p^6$, mientras que la tercera completa es $3s^2 3p^6 3d^{10}$.

2. En el número de nodos de cada orbital. Los orbitales de la segunda capa tienen un nodo, mientras que los de la tercera tienen dos cada uno.

3. En el tamaño relativo de los orbitales. La densidad electrónica está concentrada en posición cada vez más alejada a medida que aumenta el número cuántico. La probabilidad de encontrar el electrón está mucho más allá (más afuera) del nodo en cualquier lóbulo orbital dado.

En la figura 10.2 se comparan los orbitales s y p de la segunda y tercera capa. Los orbitales $3s$ y $3p$ forman híbridos y enlaces análogos a los que forman los orbitales $2s$ y $2p$, excepto en cuanto a los ángulos que tienden a ser algo distintos (secciones 4.13 y 4.15). Una diferencia más importante estriba en que los

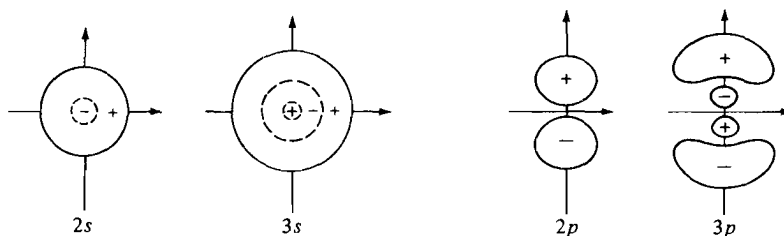


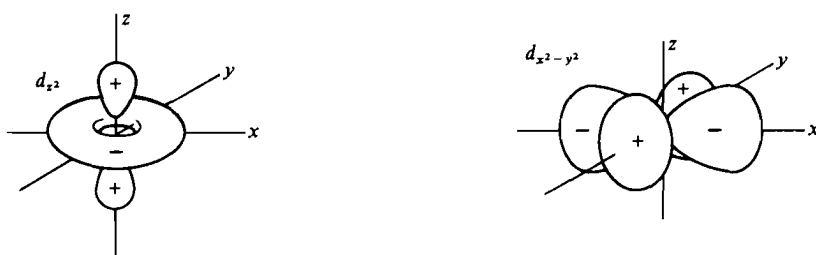
Figura 10,2

Orbitales s y p de la segunda y tercera capa.

enlaces π p - p entre los elementos del segundo período son débiles, y, de hecho, se forman raras veces. Los elementos del segundo período pueden dar esquemas de enlace más complicados mediante el empleo de sus orbitales d . Los cinco orbitales $3d$ que, en oposición a los orbitales p , no tienen todos la misma forma cuando se presentan del modo usual (fig. 10.3), pueden formar enlaces σ con los orbitales s , p , o d o híbridos de ellos, o enlaces π con orbitales p y d .

Los enlaces π que tienen mayor influencia en la química de los elementos del segundo período son los enlaces d - p . Los orbitales (d_{xz} , d_{yz} y d_{xy}) tienen la ventaja de que sus lóbulos están algo dirigidos hacia los orbitales p del segundo átomo y sus signos son correctos para el enlace (ver figura 10.4).

Implicados con más frecuencia en enlaces σ :



Implicados con más frecuencia en enlaces π :

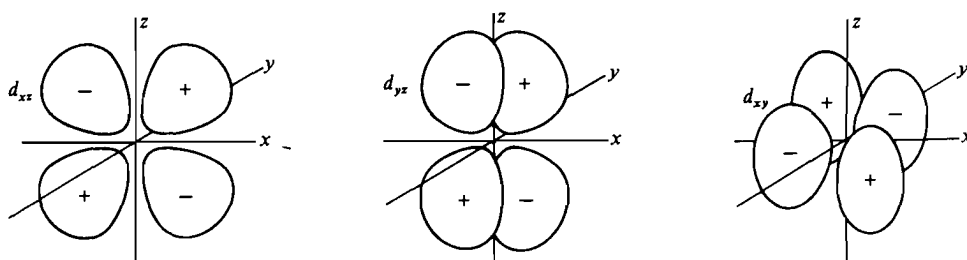


Figura 10.3
Formas de los orbitales 3d.

La naturaleza de los orbitales d es tal que la hibridación con orbitales s y p puede conducir a varias formas geométricas posibles de las que las más importantes en química orgánica son la bipirámide trigonal y el octaedro (fig. 10.5).

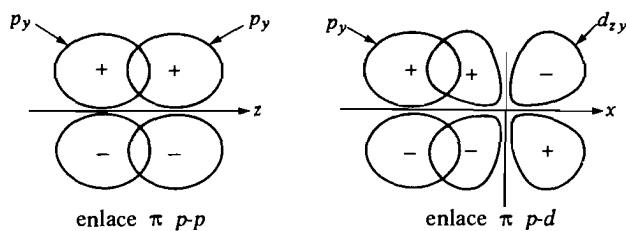


Figura 10.4
Enlaces pi.

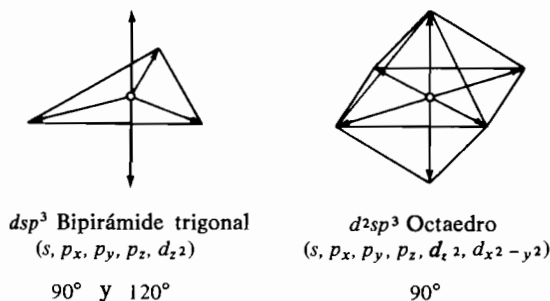


Figura 10.5

Algunos esquemas de hibridación con orbitales d . Las flechas gruesas indican las direcciones de los lóbulos. Se dan los ángulos de enlace.

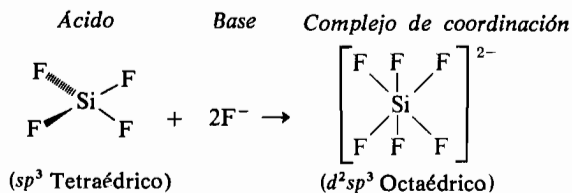
EJERCICIO 10.5

Como se indicó en el capítulo 5, es posible emplear la técnica de resonancia magnética nuclear para examinar núcleos distintos del hidrógeno. En el espectro de resonancia magnética del flúor del SF_4 , se observan dos tripletes distintos de igual intensidad. El flúor tiene un spin de $1/2$. Empleando estos datos ¿puede sugerirse una estructura para el SF_4 ?

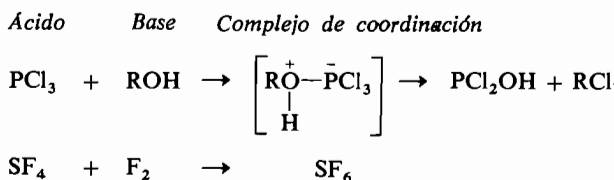
DESAFÍO FUTURO. *La verdadera naturaleza del enlace de los elementos del segundo período no está clara. Las revistas químicas han estado durante medio siglo plagadas de controversias acerca de la importancia de los orbitales d en la formación de enlaces por parte de estos elementos. Lo que se ha descrito líneas arriba, que aparece más elaborado en otros sitios de este capítulo, proporciona una explicación satisfactoria para muchas propiedades típicas de los compuestos del segundo período. Algunos cálculos teóricos recientes han rebajado la importancia de los orbitales d pero la química no está todavía en condiciones de atestiguar la validez de estos cálculos. El único punto sin controversia es que los elementos del segundo período exhiben propiedades de enlace especiales.*

10.5 Más sobre los ácidos Lewis

¿Por qué es tan reactivo el tetrafluoruro de silicio en comparación con el tetrafluoruro de carbono, que es una sustancia muy inerte? La respuesta es que el átomo de silicio del tetrafluoruro de silicio con sus orbitales d de baja energía vacíos puede actuar de ácido de Lewis por expansión de su octeto.



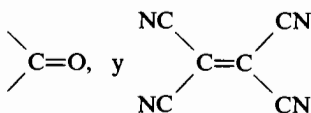
A continuación indicamos otros ejemplos de este tipo de reacción ácido-base.



Es interesante señalar que el SF_6 , que no tiene ya orbitales disponibles para entrar en reacción, es una de las moléculas más estables conocidas; es inerte al oxígeno en el arco eléctrico y puede recuperarse inalterado después de tratarlo con hidróxido potásico fundido.

La lista completa de tipos de ácidos de Lewis importantes en química orgánica incluye:

1. Los cationes sencillos, por ejemplo, H^+ , Li^+ , Ag^+ , Cl^+ , y CH_3^+ .
2. Los compuestos cuyo átomo central tiene un octeto incompleto, por ejemplo, BF_3 , AlCl_3 , FBr_3 , y MgBr_2 .
3. Grupos unidos por enlaces múltiples con un lugar de baja densidad electrónica, por ejemplo,

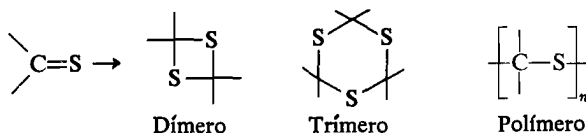


4. Compuestos cuyo átomo central puede sufrir expansión del octeto, por ejemplo, SiF_4 , SbCl_5 , PCl_5 , SO_2 , SO_3 , Br_2 , y I_2 .

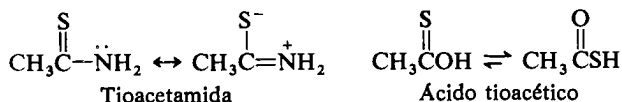
10.6 Compuestos de azufre

El azufre, como los demás elementos del segundo período, forma enlaces π p - p muy débiles. Así, los tiocarbonilderivados en los que el enlace π del grupo $\text{C}=\text{S}$ se forma por recubrimiento de los orbitales $2p$ del carbono y $3p$ del azufre, son mucho menos estables que los compuestos carbonílicos correspondientes y, en consecuencia, muy poco corrientes. Por ejemplo, los tioaldehídos y muchas tioce-

tonas se dimerizan, trimerizan o polimerizan fácilmente dando compuestos que contienen sólo enlaces sigma.

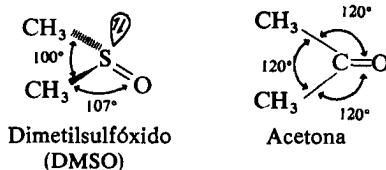


Los compuestos tiocarbonílicos más estables son aquellos que contienen sustituyentes que disminuyen el carácter de doble enlace del grupo tiocarbonilo.



El más corriente de los compuestos orgánicos que contienen la agrupación $\text{C}=\text{S}$ es el disulfuro de carbono (CS_2), que es un disolvente de uso común.

El examen de la estructura del dimetilsulfóxido ilustra el enlace π p - d , tan importante en la química de los elementos del segundo período. La acetona se indica como comparación.



El enlace sigma $\text{S}-\text{O}$ se forma por recubrimiento de un orbital sp^3 del azufre con el orbital $2p_x$ del oxígeno (fig. 10.6 a). Al oxígeno le quedan los orbitales $2p_x$ y $2p_y$ completos. Dos de los orbitales d vacantes del azufre están situados en la orientación adecuada para un recubrimiento π con aquellos orbitales p (fi-

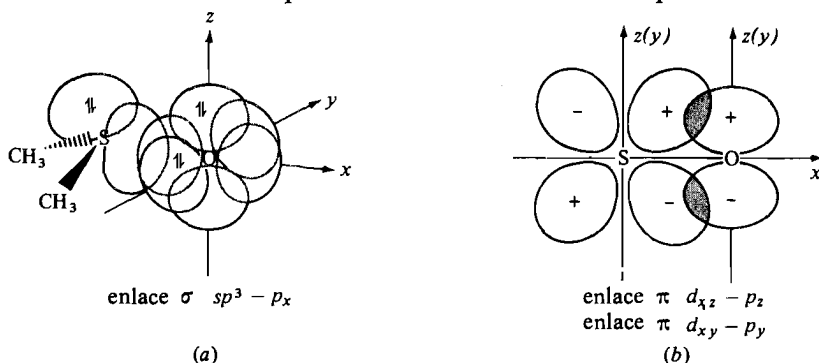
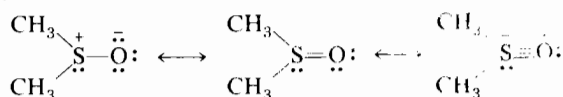


Figura 10.6

Enlaces del dimetilsulfóxido: (a) enlaces σ ; (b) enlaces π (hay dos perpendiculares entre sí, xz y xy).

gura 10.6 b). El enlace que acabamos de exponer, con el oxígeno reintegrando la densidad electrónica a los orbitales vacíos del azufre, se denomina algunas veces *enlace por retrodonación*.

Por consiguiente, el dimetilsulfóxido puede considerarse como un híbrido de resonancia de las siguientes estructuras electrónicas:



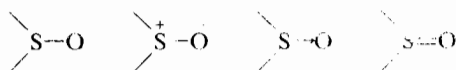
Estos enlaces π p - d no son muy fuertes y los pares de electrones pertenecen principalmente al oxígeno, tal como se comprueba por el hecho de que los sulfóxidos tienen momentos dipolares elevados (~ 5.9 D) y actúan como bases de Lewis principalmente por el átomo de oxígeno.

En los estados superiores de oxidación del azufre el enlace π del oxígeno con el azufre es importante de nuevo, por ejemplo,



En tales casos los orbitales vacantes del azufre interesados pueden ser muy bien híbridos de naturaleza compleja.

EL ENLACE EN LOS COMPUESTOS DE AZUFRE. *La naturaleza de los enlaces del azufre ha sido y sigue siendo motivo de controversia. En la literatura científica corriente, los sulfóxidos se representan por las fórmulas siguientes:*



Emplearemos el símbolo $\text{>S}=\text{O}$, no para representar un doble enlace en sentido clásico, sino para recordarnos que tiene lugar una proporción notable de enlace por retrodonación. El orden de enlace, basado en distancias y energía de enlace, resulta ser ligeramente inferior a 2.

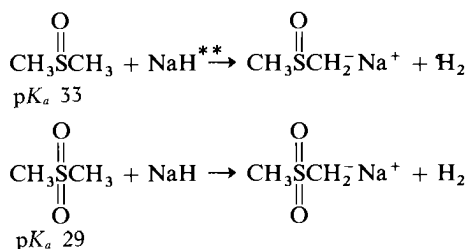
No hay duda de que el azufre es capaz de expansión su octeto. Hemos mencionado ya el SF_4 y SF_6 . Se conocen algunos compuestos orgánicos análogos por ejemplo



* El grupo fenilo (C_6H_5 -) tiene propiedades estructurales especiales. Se comenta con detalle en el capítulo 11.

La combinación de la gran electronegatividad y el pequeño volumen del flúor hace posibles estas estructuras.

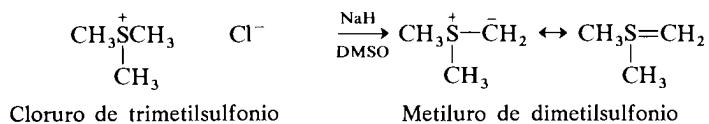
Tanto el grupo sulfóxido como el de sulfona son capaces de estabilizar una carga negativa contigua.



EJERCICIO 10.6

Escribir las fórmulas de resonancia que contribuyen a la estructura del anión de la dimetilsulfona.

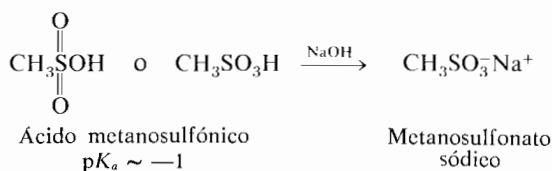
Un *iluro* es una sal interna formada por eliminación de un protón de un átomo de carbono contiguo a un heteroátomo que lleva una carga positiva. Algunos iluros de azufre son reactivos importantes de síntesis.



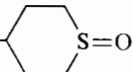
Indudablemente, la participación de los orbitales *d* contribuye a la estabilidad de los iluros y aniones anteriormente descritos.

Los ácidos sulfónicos constituyen una clase o grupo de compuestos de azufre muy importante. Estos ácidos fuertes, comparables en fuerza al ácido sulfúrico, se emplean frecuentemente como catalizadores. Los derivados más importantes de los ácidos sulfónicos son sus halogenuros, conocidos como halogenuros de sulfonilo, los ésteres y, sales llamados sulfonatos y sus amidas, denominadas sulfonamidas.

** El NaH es una base fuerte que reacciona incluso con los compuestos débilmente ácidos para dar la sal sódica del ácido y H₂: por ejemplo NaH + ROH → RONa + H₂.

**EJERCICIO 10.7**

¿Qué tipos de isómeros serían posibles para cada uno de los compuestos siguientes?

- (a) Dimetilsulfona (b) Metil etil sulfóxido (c) CH_3 -

La sulfonamida es el principal grupo funcional existente en las sulfamidas de tan amplio uso. Los sulfonatos sódicos de cadena larga son utilísimos como detergentes domésticos (sección 8.12).

10.7 Análisis espectroscópico*Espectros infrarrojos*

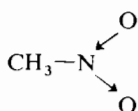
La tabla 10.1 relaciona las frecuencias de vibración características de los grupos

Tabla 10.1 Absorciones infrarrojas características.

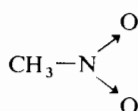
| Grupo funcional | Intervalo de frecuencia cm^{-1} | Intensidad |
|------------------------------|--|------------|
| $>\text{C}=\text{N}$ | 1640–1670 | media |
| $-\text{C}\equiv\text{N}$ | 2210–2260 | débil |
| $-\text{NO}_2$ | 1515–1570 | fuerte |
| | 1320–1390 | fuerte |
| $>\text{S}=\text{O}$ | 1040–1060 | fuerte |
| $>\text{SO}_2$ | 1300–1340 | fuerte |
| | 1135–1160 | fuerte |
| $\geq\text{Si}-\text{C}\leq$ | 690–890 | fuerte |
| $\geq\text{Si}-\text{O}-$ | 1000–1100 | fuerte |

funcionales más importantes expuestos en este capítulo. Es importante observar que las bandas de vibración carbono-nitrógeno son generalmente mucho menos intensas que las bandas carbono-oxígeno correspondientes.

Los grupos nitro y sulfona tienen dos bandas características, que corresponden a la tensión simétrica y antisimétrica (sección 9.2).



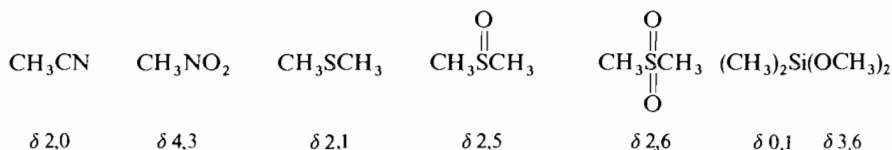
Vibración de tensión
antisimétrica: 1570 cm^{-1}



Vibración de tensión
simétrica: 1380 cm^{-1}

ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Indicamos a continuación los desplazamientos químicos de algunos grupos funcionales seleccionados entre los expuestos en este capítulo.



El desplazamiento químico observado para un compuesto CH_3X depende de la densidad electrónica que rodea al núcleo de hidrógeno. La densidad electrónica, a su vez, es una función de la electronegatividad del grupo X. Si hubiera más de un grupo como en $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{X}$, puede esperarse un efecto aditivo de los dos grupos X e Y sobre los desplazamientos químicos de los núcleos de hidrógeno. Esto es cierto como primera aproximación.

Tábla 10.2 Constantes de apantallamiento de RMN.

| X o Y | Constante de apantallamiento | X o Y | Constante de apantallamiento |
|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| $-\text{CH}_3$ | 0,8 | $-\text{I}$ | 1,8 |
| $\diagdown \text{C}=\text{C} \diagup$ | 1,3 | $-\text{C}_6\text{H}_5^a$ | 1,8 |
| $-\text{C}\equiv\text{C}-$ | 1,4 | $-\text{Br}$ | 2,3 |
| $-\text{COOR}$ | 1,6 | $-\text{OR}$ | 2,4 |
| $-\text{NR}_2$ | 1,6 | $-\text{Cl}$ | 2,5 |
| $-\text{SR}$ | 1,6 | $-\text{OH}$ | 2,6 |
| $-\text{C}\equiv\text{N}$ | 1,7 | $-\text{OCOR}$ | 3,1 |
| $-\text{COR}$ | 1,7 | $-\text{OC}_6\text{H}_5^a$ | 3,2 |

^a La fórmula C_6H_5 representa el grupo fenilo, a explicar en el capítulo 11.

La tabla 10.2 relaciona las *constantes de apantallamiento* para grupos X e Y seleccionados. Para calcular el desplazamiento químico aproximado de un grupo

metileno disustituido, se añade 0,2 (valor de δ para el metano) a la suma de las constantes de apantallamiento de X e Y.

$$\delta = 0,2 + \sum \text{constantes de apantallamiento}$$

Así, el valor para los protones metilénicos de $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CN}$ se obtiene del modo siguiente:

$$\delta = 0,2 + 2,4(\text{OR}) + 1,7(\text{CN}) = 4,3$$

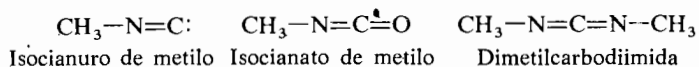
El valor observado es δ 4,2. Los desplazamientos químicos de los compuestos HXYZ, pueden calcularse de la misma manera, pero los valores obtenidos son mucho menos precisos.

10.8 Algunos grupos funcionales menos corrientes que contienen heteroátomos

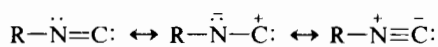
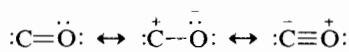
MATERIA OPTATIVA

Ya se han tratado los grupos funcionales más comunes. El lector debe estar preparado, basándose en su conocimiento de la estructura electrónica y del enlace, para predecir la existencia real o potencial de una pléyade de otros grupos funcionales que contengan otras combinaciones distintas con heteroátomos. A continuación se citan algunos de los de mayor interés e importancia.

Entre otros compuestos que contienen enlaces múltiples carbono-nitrógeno, se encuentran los *isocianuros*, *isocianatos* y *carbodiimidas*.

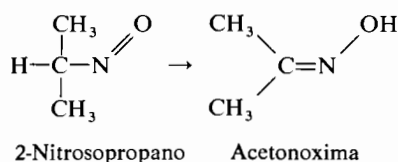


Los isocianuros (también llamados isonitrilos) se caracterizan por sus estructuras poco corrientes y su olor increíblemente desagradable. Junto con el monóxido de carbono, son de los pocos compuestos estables con carbono divalente. Esta estabilidad es debida en parte a la contribución de formas polares en resonancia.

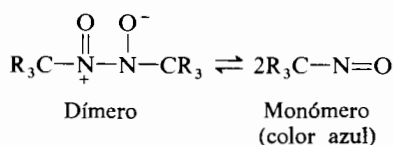


Los isocianatos y las carbodiimidas, son los análogos nitrogenados de las cetenas. Son importantes reactivos de laboratorio y se emplean en las industrias de plásticos y polímeros.

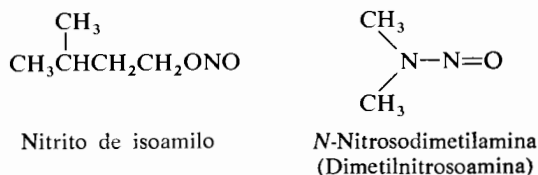
Los compuestos con el grupo *nitroso* ($-\text{N}=\text{O}$) son más bien raros. Los *C*-nitroso-derivados primarios y secundarios, son inestables y se dimerizan o reordenan dando las oximas tautómeras.



Los derivados terciarios existen en forma de monómeros azules en fase gaseosa o disolución diluida, pero generalmente se aíslan en forma de dímeros sólidos o líquidos incoloros o anaranjados.

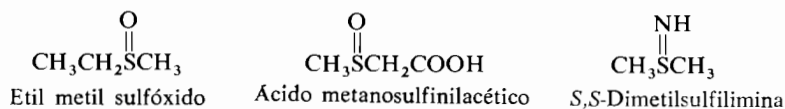


Los compuestos de estructura $\text{R}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$ se denominan *nitritos* y son ésteres del ácido nitroso. Los *N*-nitroso derivados de las aminas secundarias son estables.

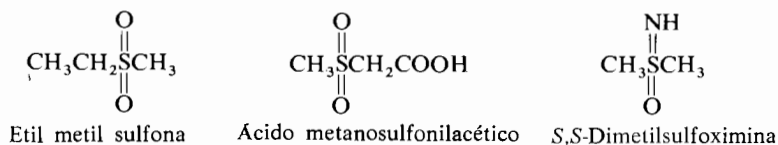


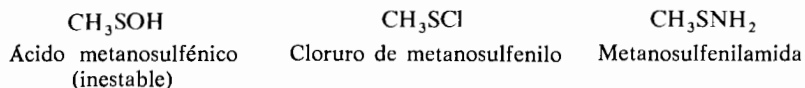
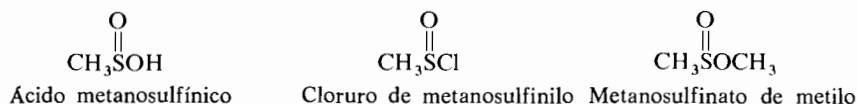
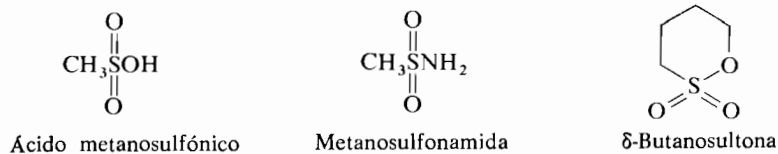
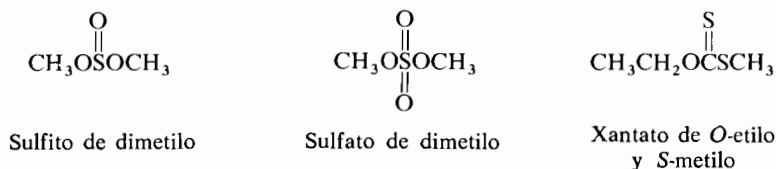
A continuación indicamos una relación de compuestos típicos del azufre, muchos de ellos con enlace múltiple, junto con sus nombres comunes y/o sistemáticos.

Sulfóxidos y compuestos relacionados

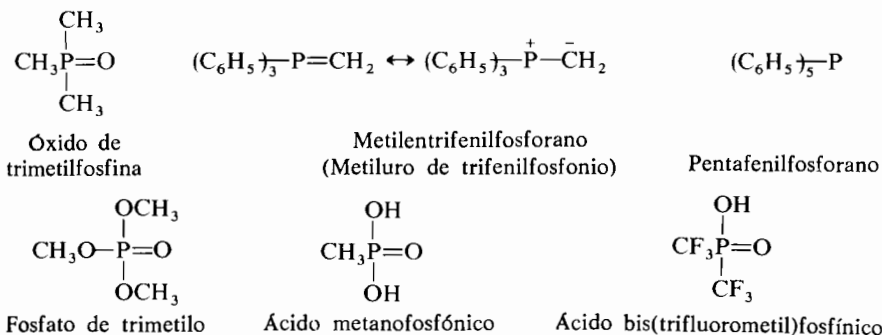


Sulfonas y compuestos relacionados



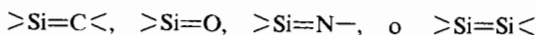
Ácidos sulfénicos y derivados*Ácidos sulfínicos y derivados**Ácidos sulfónicos y derivados**Compuestos varios*

El enlace en los compuestos de fósforo es el característico de los elementos del segundo período que se expuso y del que se dio un análisis más detallado en algunos compuestos representativos del azufre. De nuevo observamos una gran resistencia a dar enlaces π *p-p* y una creciente afinidad para el enlace π *p-d*. El silicio no participa en dobles enlaces formales π *p-p*, pero puede emplear los orbitales *3d* para expandir su octeto. A continuación indicamos los nombres y las estructuras de algunos compuestos de fósforo representativos.

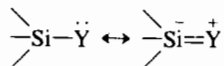


El fósforo y el azufre se distinguen en que el fósforo puede adaptarse mejor a los estados superiores de coordinación. Aunque el SF_4 y SF_6 son compuestos estables y el SCl_4 es un compuesto conocido, pero inestable, no se conocen compuestos del tipo R_4S y $(RO)_4S$. Los compuestos de fósforo del tipo general PCl_5 (que en estado sólido existen en forma de $PCl_4^+PCl_6^-$), R_3P , $(RO)_3P$, R_6P^- , y $(RO)_6P^-$ son sustancias conocidas. Los compuestos pentacoordinados de fósforo tienen estructuras de bipirámide trigonal y los hexacoordinados tienen estructuras octaédricas.

Puesto que el silicio es normalmente tetravalente y se muestra inadecuado para participar en enlaces $\pi p-p$, no se conocen compuestos de los tipos



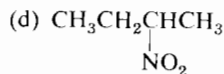
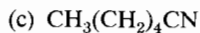
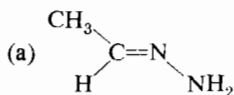
La formación del anión SiF_6^- antes mencionado, indica que el silicio, como los demás elementos del segundo período, puede expansionar su octeto utilizando orbitales $3d$. En realidad, el enlace por retroceso $\pi p-d$ tiene parcialmente carácter de doble enlace en algunos casos



donde Y = halógeno, nitrógeno, oxígeno o un grupo con carbono insaturado. Esta participación del orbital d produce un momento dipolar menor, mayor energía de enlace y menor longitud de enlace que la que cabría esperar de los enlaces sencillos ordinarios.

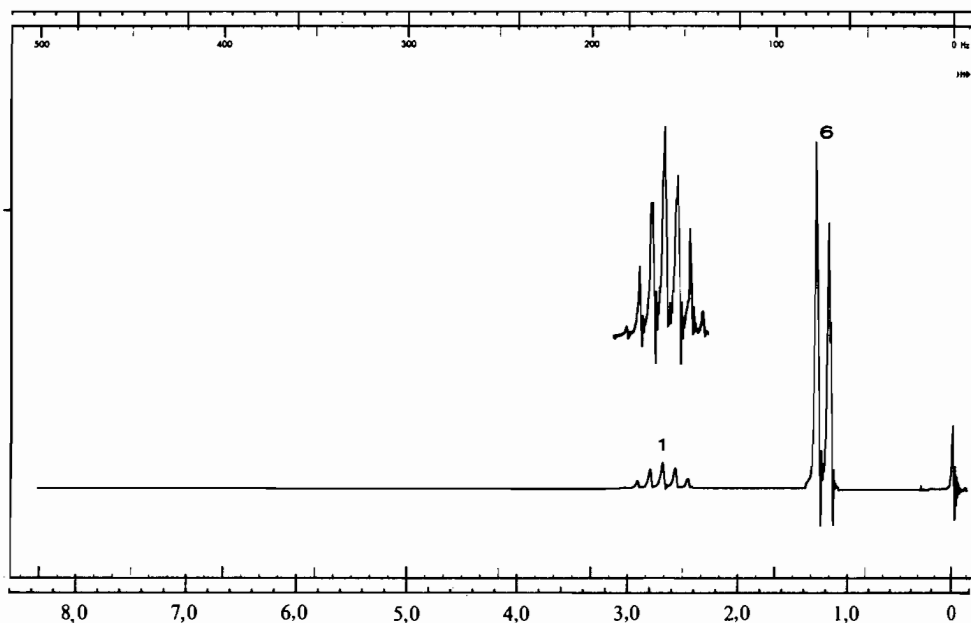
PROBLEMAS

1. Dibujar un modelo orbital de $CH_2 = NCH_3$, expresando todos los orbitales atómicos de valencia.
2. Nombrar los compuestos siguientes:

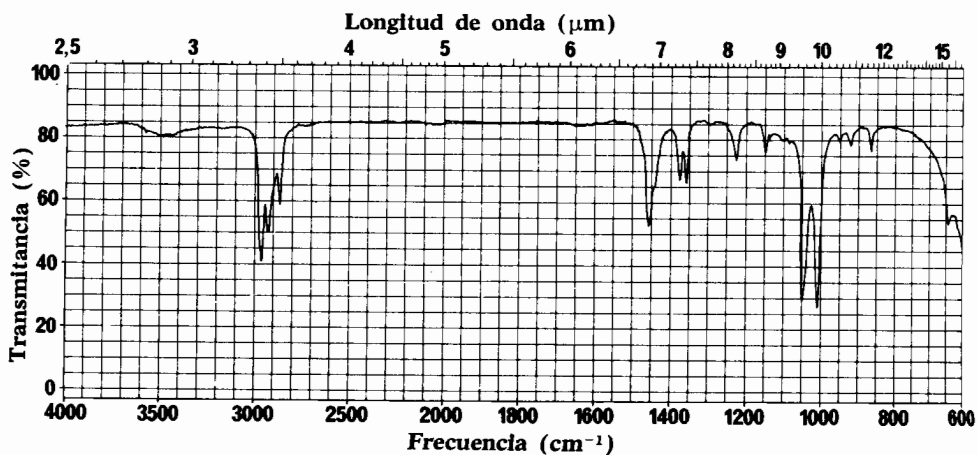


3. El acetato de metilo es relativamente insoluble en hidróxido sódico diluido, mientras que el nitroacetato de metilo ($O_2NCH_2COOCH_3$) se disuelve muy fácilmente en ese medio. ¿Por qué?
4. Dar ejemplos de cuatro tipos distintos de ácidos de Lewis y una reacción de ácido-base característica para cada uno.

5. Dibujar las estructuras de los compuestos siguientes:
- | | |
|---|----------------------------------|
| (a) 3-Metilciclohexanonoxima | (b) 1-Acetoxiciclopentanonitrilo |
| (c) Isovaleronitrilo | (d) 2,5-Dinitrohexano |
| (e) Azoetano | (f) Ciclobutilmetilsulfóxido |
| (g) Etil metil sulfona | (h) Ácido propano-2-sulfónico |
| (i) <i>N,N</i> -Dimetiletanosulfonamida | (j) Sulfato de dietilo |
6. La trimetilfosfina $(\text{CH}_3)_3\text{P}$: reacciona con Cl_2 para dar un aducto 1:1. Sugiera una estructura para el aducto.
7. Dibuje los orbitales atómicos que forman el enlace π del tioformaldehído ($\text{H}_2\text{C} = \text{S}$).
8. El tioformaldehído es bastante inestable y se polimeriza rápidamente. En cambio la tioformamida es un compuesto estable. Explique esta diferencia.
9. Dibuje una proyección de Fischer del (*R*)-etilpropilsulfóxido.
10. Ordene los siguientes compuestos según su acidez creciente:
- | | |
|--------------------------------------|---|
| (a) CH_3COOH | (b) CH_3CH_3 |
| (c) CH_3OH | (d) CH_3NO_2 |
| (e) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ | (f) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{S}\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ |
11. Estímense los desplazamientos químicos de los protones que se señalan en cada uno de los siguientes compuestos:
- | | |
|---|--|
| (a) CH_2Cl_2 | (b) $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$ |
| (c) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ | (d) $\text{CH}_2(\text{COOCH}_2\text{CH}_3)_2$ |
| (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ | (f) CHBr_3 |
12. El espectro infrarrojo del compuesto A, $(\text{C}_4\text{H}_7\text{N})$ presenta una banda media a 2250 cm^{-1} . Su espectro de RMN contiene un doblete a $\delta 1,33$ (6H), y un heptete a $\delta 2,72$ (1H). ¿Cuál es la estructura de A?
13. Las bandas más fuertes del espectro infrarrojo de un compuesto B, $(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S})$ se sitúan a 1150 y a 1330 cm^{-1} . El espectro de RMN de B presenta un triplete a $\delta 1,32$ (3H); y un cuadruplete a $\delta 3,03$ (2H). ¿Cuál es la estructura de B?
14. Los siguientes datos proceden del compuesto C:
 Análisis elemental: C, 29,2%; H, 4,9%; N, 11,3%; Cl, 28,7%
 Espectro de RMN: triplete $\delta 1,10$ (3H)
 multiplete $\delta 2,32$ (2H)
 triplete $\delta 5,80$ (1H)
 Espectro IR: Bandas fuertes a 1383 y 1553 cm^{-1}
 ¿Cuál es la estructura del compuesto C?
15. ¿Por qué la frecuencia de tensión característica de un nitrilo es muy superior a la de una imina?
16. Un compuesto desconocido $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{OS}$ es una sustancia aceitosa con olor parecido a ajos y da los espectros de RMN e IR que indicamos. Sugiérase una estructura para el compuesto.

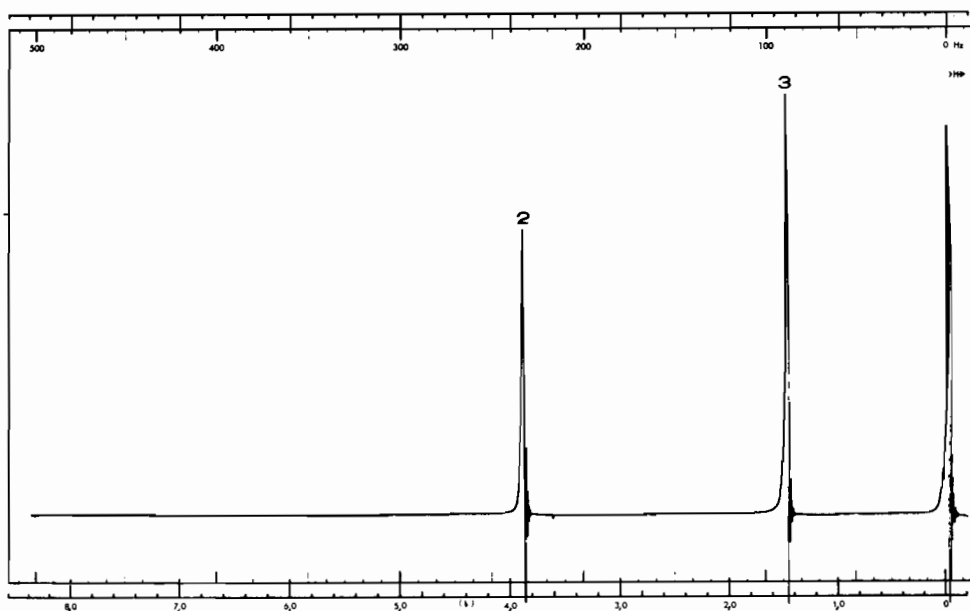


Espectro RMN del compuesto desconocido del problema 16.

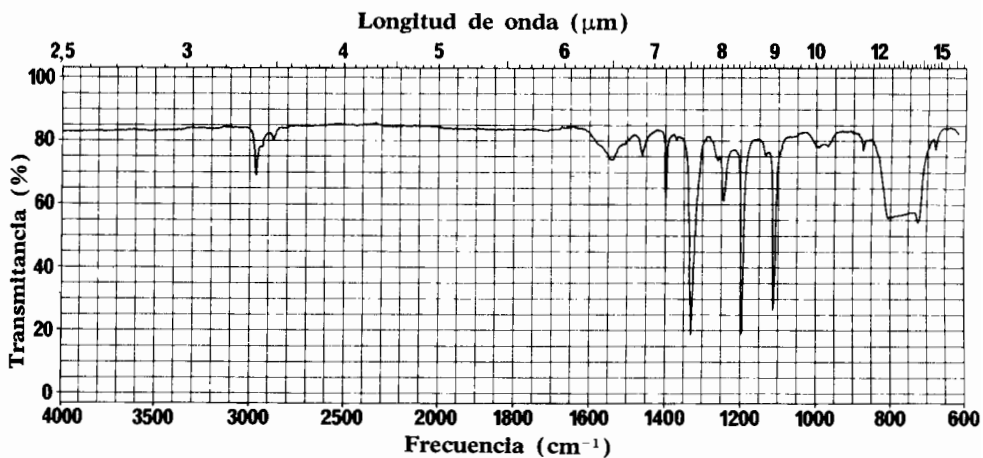


Espectro infrarrojo (en película líquida) del compuesto desconocido del problema 16.

17. Un compuesto $C_5H_{10}O_2S$, dio los espectros de RMN e IR que indicamos. Sobre estos datos, sugiérase una estructura.



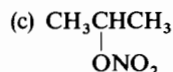
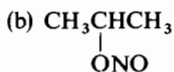
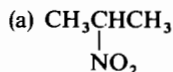
Espectro RMN del compuesto desconocido del problema 17.



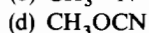
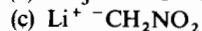
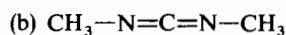
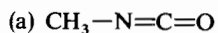
Espectro infrarrojo (en solución clorofórmica) del compuesto desconocido del problema 17.

PROBLEMAS OPTATIVOS

18. Dense nombres aceptables para los compuestos siguientes:



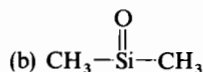
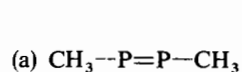
19. Predígame la hibridación de los átomos de carbono y nitrógeno en los compuestos siguientes.



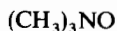
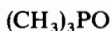
20. Sugieranse estructuras para los compuestos siguientes (indicar la hibridación del átomo central):



21. ¿Es probable que existan los compuestos siguientes? Justifique su respuesta en cada caso.



22. ¿Cuáles de entre los compuestos siguientes es de esperar que tengan mayores momentos dipolares y por qué?



Óxido de
trimetilfosfina

Óxido de
trimetilamina

23. Tanto los sulfóxidos como las oximas son configuracionalmente estables. Las oximas tienen formas cis y trans y los sulfóxidos del tipo $\text{RR}'\text{SO}$ pueden resolverse en enantiómeros. Las aminas $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{N}$, por otra parte, no son configuracionalmente estables y no pueden resolverse. ¿Puede sugerirse una razón para esta diferencia?

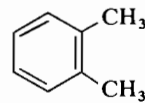
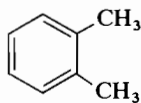
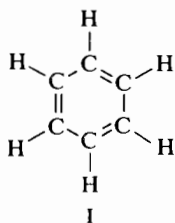
CAPÍTULO 11

Benceno y aromaticidad

11.1 Benceno

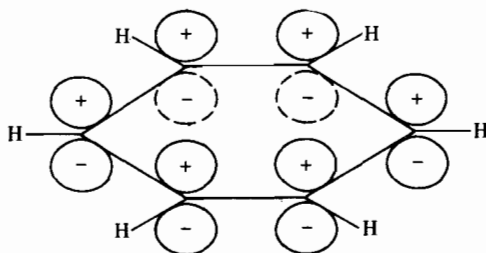
A un amplio grupo de compuestos aislados durante el siglo XIX se les dio el nombre general de «aromáticos», debido a que muchos de ellos tenían olores agradables. Se observó que el compuesto fundamental de esta serie era el hidrocarburo, C_6H_6 , al que se llamó *benceno*. Los primeros experimentos revelaron la propiedad más característica del benceno: aunque la fórmula molecular indicaba un grado de insaturación elevado, el compuesto no presentaba la reactividad típica de los hidrocarburos insaturados. El benceno sufre relativamente pocas reacciones, y éstas proceden lentamente y requieren, con frecuencia, calor y catálisis. Esto es contrario a lo que ocurre con los alquenos ordinarios que reaccionan rápidamente, y con frecuencia casi instantáneamente, con muchos reactivos. La relación entre la estructura de una molécula orgánica y su olor permanece oscura, pero el significado original de la expresión se ha abandonado con el tiempo, y el término *compuestos aromáticos* ha venido a designar los compuestos insaturados que presentan poca reactividad. Hoy se dice que un compuesto es aromático cuando tiene propiedades análogas al benceno.

El problema estructural del benceno interesó a los químicos desde que se descubrió, en 1825, hasta que se determinó finalmente la estructura en 1931. Se propusieron gran número de posibilidades, incluyendo una que era sustancialmente

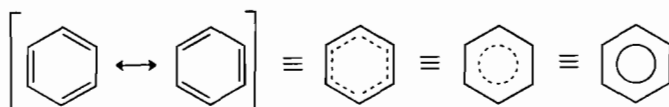


correcta. El ataque de este problema por los químicos antiguos fue en extremo ingenioso y se discutirá en la sección 15.1. Por ahora sólo diremos que cuanto se aproximaba a la estructura correcta lo propuso Kekulé en 1865. Kekulé escribió la estructura indicada en I. Quedaban dos puntos que no se explicaban adecuadamente mediante esta estructura. Primero, no existía ninguna razón inmediata que explicara por qué este compuesto no presenta la reactividad de los demás alquenos. Segundo, se observó que un benceno 1,2-disustituido, tal como el 1,2-dimetilbenceno, no presentaba más que un isómero en lugar de dos (II y III) que parecía exigir la fórmula I. Por consiguiente, Kekulé sugirió que los dobles enlaces no estaban fijos sino que se movían alrededor del anillo; esto explicaría por qué los compuestos 1,2-disustituidos constituían un solo isómero. Los químicos antiguos se vieron obligados a concluir que, por alguna razón que no podían entender en aquel tiempo, tal movimiento de los dobles enlaces alrededor del anillo conducía a una ausencia de reactividad química.

Con el desarrollo de la teoría cuántica, resultó al fin comprensible la estructura del benceno. Hoy escribimos las dos formas de Kekulé separadas por una flecha con dos puntas para indicar que ninguna estructura por separado representa adecuadamente la molécula, sino que debe representarse por ambas a la vez. A este hecho se le llama *resonancia* y ha sido tratado con cierto detalle en la sección 7.12. Cuando se consideran los orbitales atómicos que forman el sistema del benceno,



como haremos con más detalles en las páginas siguientes, resulta evidente que la relación entre cada par de átomos contiguos es la misma, tal como resultaría de la superposición de dos fórmulas de Kekulé. Otra manera de verlo consiste en imaginar que en lugar de haber un doble enlace entre un par de carbonos y un enlace sencillo entre otro par, existe un enlace y medio entre cada par. Con esta idea, los anillos del benceno se representan con frecuencia incluyendo líneas o círculos de puntos en la forma que indicamos a continuación.



El estudiante no debe adquirir la impresión de que el híbrido de resonancia del benceno tiene unas veces una forma de Kekulé y otras veces la otra. El rinoceronte proporciona un símil apropiado. El rinoceronte puede considerarse como un híbrido de un unicornio y un dragón. Lo cual no significa que algunas veces el rinoceronte es unicornio y otras un dragón, sino que siempre es un rinoceronte. Todavía más, el rinoceronte es real, mientras que el unicornio y el dragón son imaginarios. Análogamente, el benceno es siempre una estructura única, relacionada con las formas de Kekulé pero diferente de ellas. Finalmente, el benceno es real, mientras que las formas de Kekulé son imaginarias.

Como compuesto fundamental de una serie, el benceno ha tenido considerable interés teórico. Sin embargo, puesto que la molécula contiene 12 núcleos y 42 electrones, incluso una solución grosera de la ecuación de Schroedinger correspondiente a este sistema es imponente. El sistema σ de la molécula del benceno es relativamente común; es el sistema π el que contiene los aspectos estructurales interesantes de la molécula. Puesto que el sistema π es ortogonal al sistema σ (i.e. no se recubren), puede estudiarse matemáticamente con independencia del sistema σ . Cuando se hace esto, sólo se necesita considerar seis electrones moviéndose en el campo de potencial de sistema σ , y el problema se reduce hasta el punto de hacer posible una solución aproximada, útil, de la ecuación de Schroedinger.

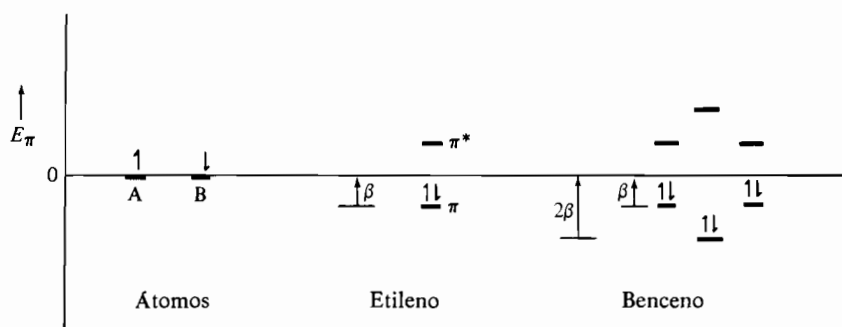


Figura 11.1

Energías de los orbitales de los sistemas π (E_π) del etileno y del benceno.

Como indica la figura 11.1, podemos considerar lo que ocurre cuando se juntan los orbitales p de dos átomos de carbono dando el sistema π del etileno (sección 7.2) y considerar luego lo que sucede cuando se juntan los sistemas π de tres etilenos dando el sistema π del benceno. Cada átomo contribuye con un orbital

y un electrón. Cuando se unen los dos carbonos para formar el etileno, forman un orbital π -enlazante y un orbital π^* -antienlazante. En el estado fundamental el orbital enlazante contiene dos electrones, con una energía de 2β (1β para cada electrón). La magnitud β se denomina *integral de resonancia*, y es un número negativo, de modo que a mayores valores de β corresponden menores energías y sistemas más estables. Los orbitales π enlazantes y antienlazantes del etileno pueden escribirse en forma de funciones de onda atómicas:

$$\psi_{\pi}^* = \psi_A - \psi_B \quad (\text{antienlazante})$$

$$\psi_{\pi} = \psi_A + \psi_B \quad (\text{enlazante})$$

Si reunimos ahora tres sistemas π etilénicos formando el sistema π del benceno, encontramos que las energías orbitales que se obtienen por solución de la ecuación de Schrodinger son las que se indican en la figura 11.1. La energía π total de la molécula del benceno se calcula en 8β , o 2β mayor que la de tres etilenos separados. Esta diferencia de 2β se denomina *energía de conjugación* (sección 7.13) del benceno, y corresponde a la energía de estabilización del benceno, que es mucho mayor que la que tendrían tres etilenos separados. Algunas veces esta energía de resonancia *extra* de 2β se denomina *energía de resonancia* del benceno (que significa superación de una fórmula única de Kekulé). Ya que incluso el etileno tiene una energía de resonancia considerable (tanto π como σ), parece menos ambiguo emplear el término de *energía de conjugación* que es lo que en realidad significa.

MATERIA OPTATIVA

Orbitales π del benceno. El orbital del benceno de más baja energía es perfectamente simétrico; puede escribirse así $\psi_{\pi_1} = \psi_A + \psi_B + \psi_C + \psi_D + \psi_E + \psi_F$. Es muy similar a dos rosquillas, una por encima y otra por debajo del plano de los átomos de carbono (fig. 11.2). Los dos orbitales π siguientes (ψ_{π_2} y ψ_{π_3}) son degenerados (tienen la misma energía) y por consiguiente presentan ciertas peculiaridades matemáticas. Los dos orbitales juntos dan una distribución simétrica para los cuatro electrones parecida a la distribución correspondiente a ψ_{π_1} . Separadamente, estos dos orbitales son tal como se representan en la figura 11.2. En el estado fundamental, cada uno de estos tres orbitales contiene dos electrones.

Como podría esperarse, las longitudes de enlace carbono-carbono en el benceno son todas iguales y tienen un valor (1,40 Å) intermedio entre el de los dobles enlaces ordinarios (1,33 Å) y el de los sencillos (1,53 Å).

El efecto de la energía de conjugación del benceno puede verse quizás mejor mediante un diagrama de energía (fig. 11.3). La hidrogenación del ciclohexeno es

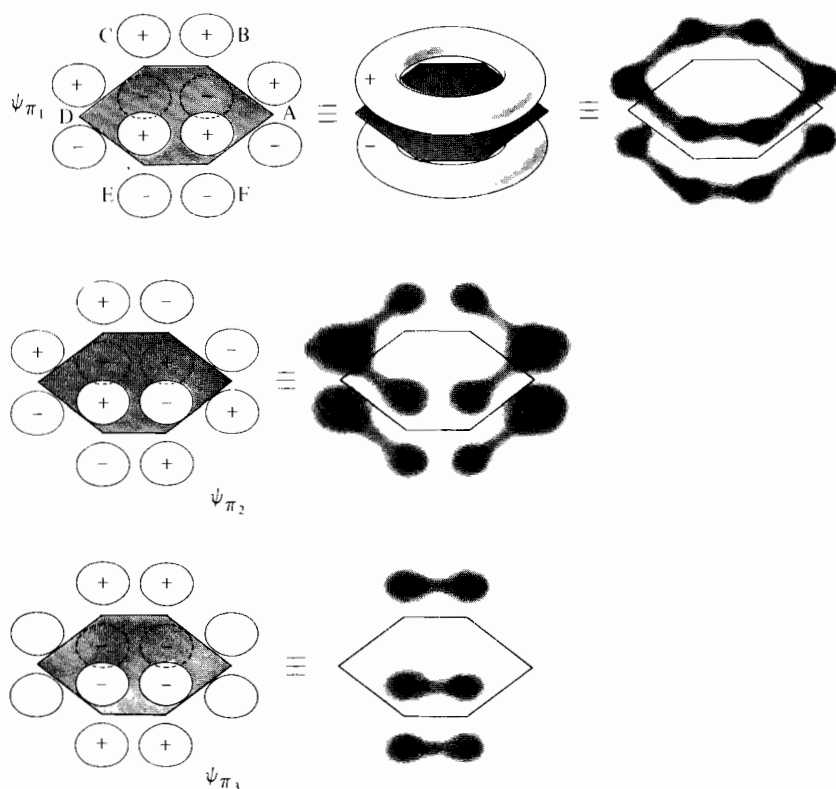


Figura 11.2
Orbitales π del benceno.

exotérmica en 28,6 kcal/mol, tal como se indicó. La hidrogenación del 1,3-ciclohexadieno es exotérmica en 55,4 kcal/mol, que corresponde a 1,8 kcal/mol menos del doble de la del ciclohexeno. El defecto de aditividad indica que el dieno es más estable que si tuviéramos dos dobles enlaces aislados (ciclohexenos). Estas 1,8 kcal/mol corresponden a la energía de conjugación del ciclohexadieno (sección 7.14). Por otra parte, la hidrogenación del benceno es exotérmica en sólo 49,8 kcal/mol; presenta así una gran desviación del valor esperado para un «ciclohexatrieno» sin energía de conjugación ($3 \times 28,6 = 85,8$ kcal/mol). Evidentemente, la molécula de benceno es mucho más estable (36 kcal/mol) que lo sería un «ciclohexatrieno» sencillo. Puesto que la energía de conjugación teórica del benceno es 2β y el valor experimental es 36 kcal/mol, el valor de β en este caso es de 18 kcal/mol.

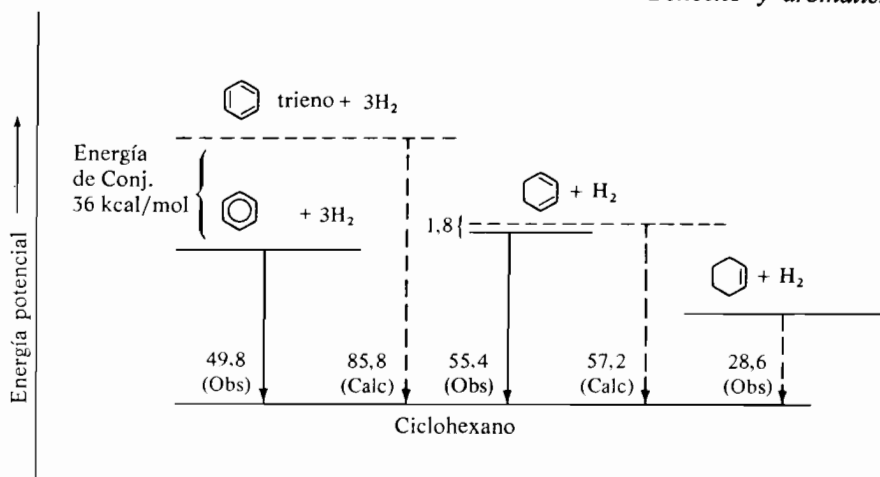
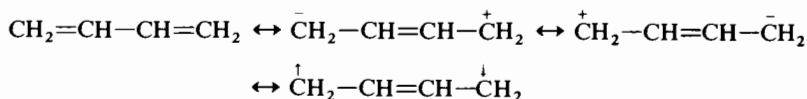


Figura 11.3

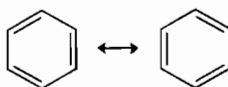
Calores de hidrogenación y estabilidad: benceno, ciclohexadieno y ciclohexeno.

Este gran descenso en el contenido energético en comparación con el que sería de esperar de una fórmula de Kekulé se atribuye a los sistemas aromáticos. Generalmente, un sistema muy estable tiene muy poca reactividad química, pero eso es sólo una regla aproximada que tiene muchas excepciones. Por consiguiente, la definición de «aromaticidad» resulta un poco confusa, porque algunos la han empleado para referirse a sistemas insaturados de estabilidad termodinámica poco corriente, mientras que otros la emplearon para indicar sistemas poco reactivos. Existen algunos compuestos que son aromáticos por una definición y no lo son por la otra, lo cual conduce a confusión.

En la sección 7.14 se discutió la energía de conjugación de los polienos. La energía de conjugación sólo tiene gran importancia cuando dos o más formas de resonancia que contribuyen a la estructura tienen análoga energía. En el butadieno hay cuatro formas principales de resonancia:



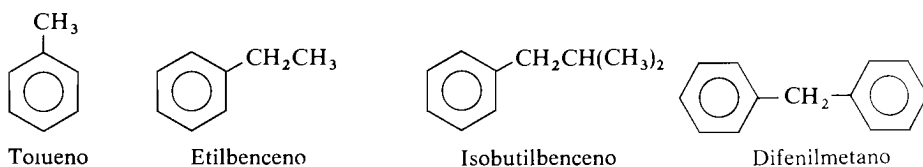
pero la primera forma es mucho más importante que las otras tres. La energía de conjugación de las otras tres formas rebaja la energía total, pero no demasiado (3,5 kcal/mol). En cambio, el benceno presenta dos formas de Kekulé de igual energía




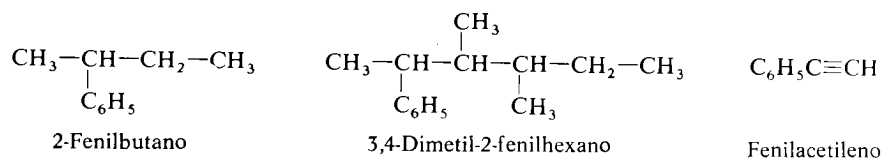
y aquí la conjugación disminuye mucho la energía total (en 36 kcal/mol).

11.2 Derivados del benceno

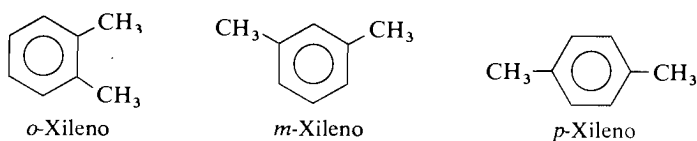
Los alquilbencenos, que se denominan colectivamente *arenos*, son estructuralmente normales y se nombran generalmente de manera sencilla. El metilbenceno tiene el nombre vulgar de *tolueno*.



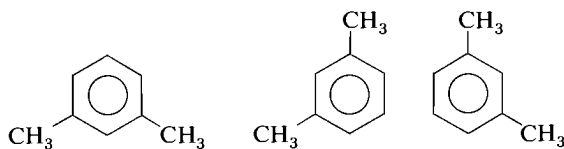
El sustituyente  (que se abrevia con frecuencia con Φ , Ph o C_6H_5-) se denomina grupo *fenilo*. Algunas veces el símbolo Ar se emplea para representar cualquier grupo aromático (arilo), lo mismo que R se emplea para representar un grupo alquilo.



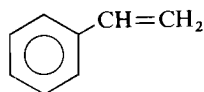
Para otros muchos sustituyentes, la nomenclatura es directa; algunos compuestos tienen nombres vulgares (comunes) que se emplean ampliamente. Si hay dos sustituyentes en el anillo del benceno, se emplean las palabras *orto* (*o*), *meta* (*m*) y *para* (*p*) para expresar su posición relativa, tal como indicamos para los dimetilbencenos, llamados *xilenos*.



El isómero orto tiene los dos sustituyentes unidos a carbonos contiguos; en el isómero meta los carbonos con los sustituyentes están separados por uno no sustituido y en el isómero para por dos. Obsérvese que la molécula puede girarse en la página y dejarse en diferentes posiciones, pero que siempre son válidas las anteriores definiciones. Así el *m*-xileno puede formularse de otras formas, y entre ellas:



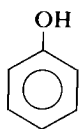
El vinilbenceno tiene el nombre vulgar de *estireno*; es un compuesto muy empleado en la industria de plásticos.



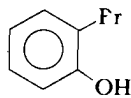
Estireno

El grupo PhCH_2- es muy común y recibe el nombre vulgar de *bencilo*; así, el PhCH_2Cl se llama *cloruro de bencilo*.

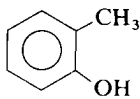
Fenol es el nombre popular del hidroxibenceno, y los monometilfenoles se conocen con el nombre de *cresoles*. El fenol que contiene una pequeña cantidad de agua es líquido a la temperatura ambiente; en esta forma se conoce en farmacia con el nombre de *ácido fénico*. El *lisol* y los productos análogos son poderosos antisépticos y tienen el olor característico del fenol y los cresoles. El fenol fue el primer compuesto que se empleó extensamente como antiséptico en medicina (Lister, 1867). Actualmente el fenol se emplea principalmente como materia prima en la industria de plásticos.



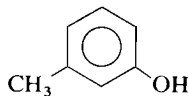
Fenol



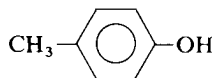
o-Bromofenol



o-Cresol

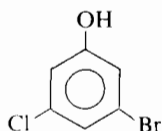


m-Cresol

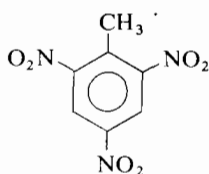


p-Cresol

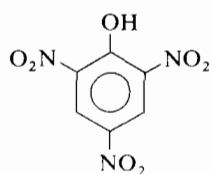
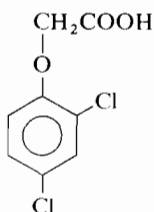
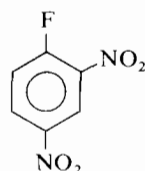
En anillos más sustituidos se emplea un sistema de numeración en el que la función principal ocupa la posición 1 y la numeración prosigue alrededor del anillo en la dirección que da a los demás sustituyentes los números menores posibles. Así, el *meta*-bromofenol podría llamarse 3-bromofenol (no 5-bromofenol), bien entendido que el hidroxilo ocupa la posición 1. Los isómeros orto y para podrían llamarse 2- y 4-sustituidos, respectivamente. A continuación indicamos ejemplos más complicados:



3-Bromo-5-clorofenol



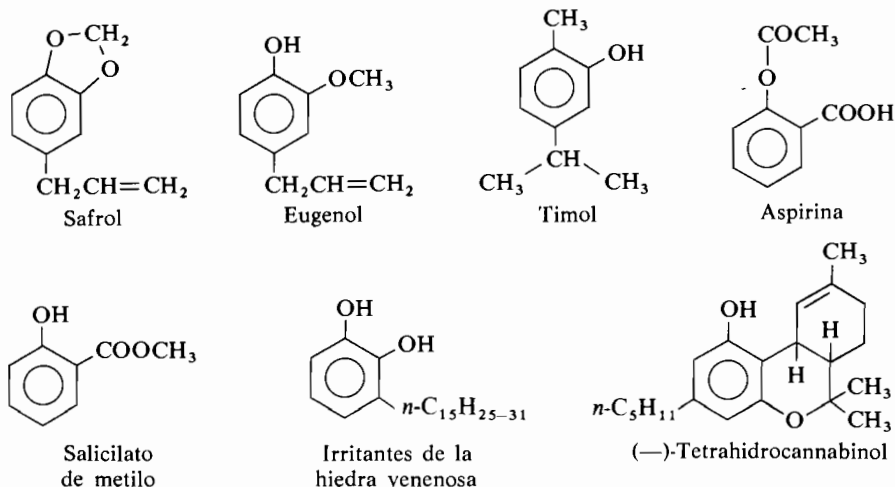
2,4,6-Trinitrotolueno (TNT)

Ácido pícrico
(2,4,6-Trinitrofenol)Ácido 2,4-Diclorofenoxiacético
(El herbicida 2,4-D)2,4-Dinitrofluorobenceno
(1 Flúor-2,4 dinitrobenzeno)

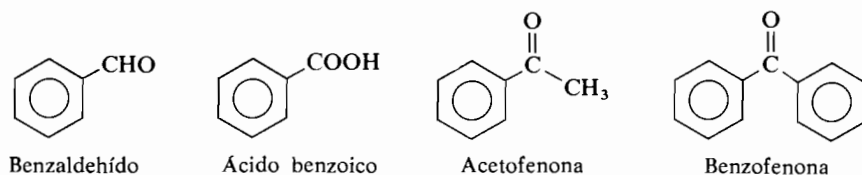
LOS FENOLES EN LA NATURALEZA. *Gran número de fenoles y éteres fenólicos se presentan en la naturaleza. Aquí mencionaremos sólo unos cuantos de interés especial. El ácido o-hidroxibenzoico, conocido con el nombre de ácido salicílico, puede obtenerse del sauce (género Salix). Su ester metílico es el constituyente aromático del aceite de wintergreen y un ingrediente común de los linimentos. Aunque no es un compuesto natural, el ácido acetilsalicílico tiene gran importancia por ser el analgésico corriente denominado aspirina.*

El timol es el componente aromático del tomillo; debido a su olor agradable es el antiséptico favorito para lavados bucales. El eugenol es responsable del olor del clavo. El aceite de clavo se emplea con frecuencia como antiséptico por los dentistas debido a que contiene este fenol. El acetal cíclico safrol está íntimamente relacionado con el eugenol. El safrol es uno de los principales constituyentes del aceite de safrán y tiene un fuerte olor característico del tipo de cerveza conocido en Inglaterra con el nombre de «root beer».

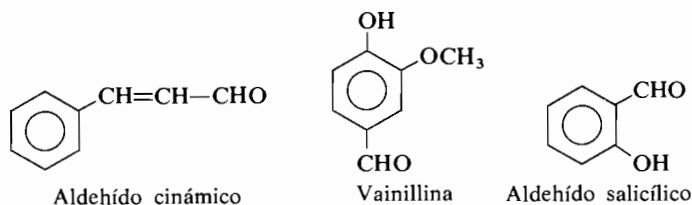
Ciertos fenoles tienen fuertes efectos fisiológicos. Por ejemplo, los constituyentes irritantes del veneno de la hiedra y del veneno del roble contienen el sistema del 1,2-dihidroxibenceno (pirocatequina), sustituido en posición 3 por una cadena alquílica larga de un grado de insaturación variable. Se ha comprobado que el principio activo principal de la marihuana es un fenol complejo denominado (—)-tetrahidrocannabinol.



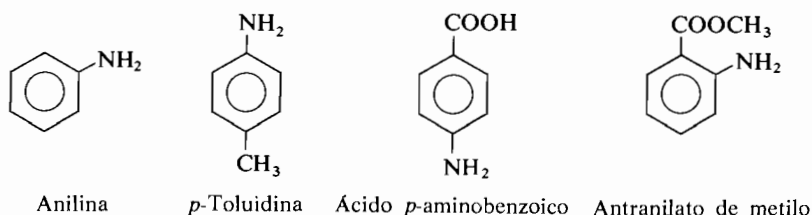
El *benzaldehído*, el *ácido benzoico*, la *acetofenona* y la *benzofenona*, son los compuestos carbonílicos aromáticos más sencillos y fundamentales.



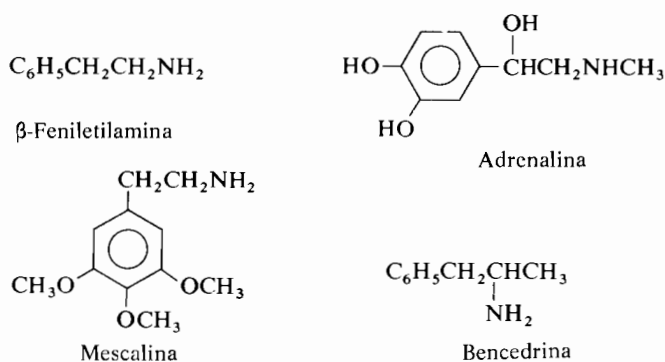
El *benzaldehído*, conocido algunas veces en farmacia con el nombre de aceite de almendras amargas, es el ingrediente activo del aroma de almendra. La β -fenilacroleína se conoce comúnmente con el nombre de *aldehído cinámico* y es responsable del aroma de la canela. El aroma de la vainilla natural se debe principalmente al aldehído fenólico, *vainillina*. Puesto que la vainillina es asequible como un subproducto barato de la industria del papel, se emplea mucho, no sólo como producto aromatizante sino también para fines tales como para encubrir el mal olor de la pintura. El *aldehído salicílico* tiene un olor semejante a las almendras amargas y se emplea en perfumería.



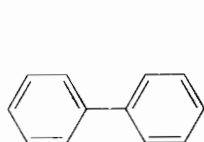
El nombre más usado para la bencenammina es el de *anilina* y los correspondientes aminotoluenos se denominan *toluidinas*. La anilina y las toluidinas son importantes materias primas en la industria de colorantes sintéticos. Tanto el ácido *p*-aminobenzoico como el isómero orto, denominado *ácido antranílico*, son intermediarios bioquímicos de alguna importancia. Además, el antranilato de metilo es un constituyente del aroma de la uva y encuentra aplicación como aroma de uva sintético.



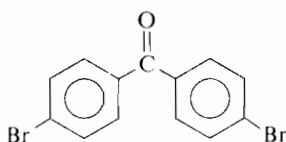
ALGUNAS AMINAS DE IMPORTANCIA FISIOLÓGICA. Muchos derivados de la β-fenil-etilamina son de interés médico considerable, probablemente debido a que la agrupación básica de esta amina forma parte de la estructura de la hormona natural adrenalina (*epinefrina*). La adrenalina interviene en la función del sistema nervioso y produce efectos tales como el incremento de la presión sanguínea y la aceleración del ritmo del corazón. La 1-metil-2-feniletilamina es la droga sintética conocida por el nombre de amfetamina o bencedrina; es un poderoso estimulante del sistema nervioso. La 2-(3,4,5-trimetoxifenil) etilamina, conocida por mescalina, es un ingrediente activo del cactus peyote, que se ha empleado durante siglos por los indios del sudoeste de los Estados Unidos como alucinógeno ceremonial.



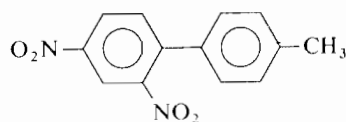
Si en un compuesto existe más de un anillo bencénico, a efectos de nomenclatura se distinguen añadiendo primas a los números del segundo anillo. El compuesto que está formado por dos anillos fenilos unidos se denomina *bifenilo*.



Bifenilo

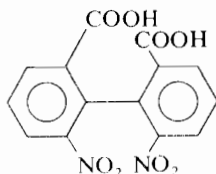


4,4'-Dibromobenzofenona



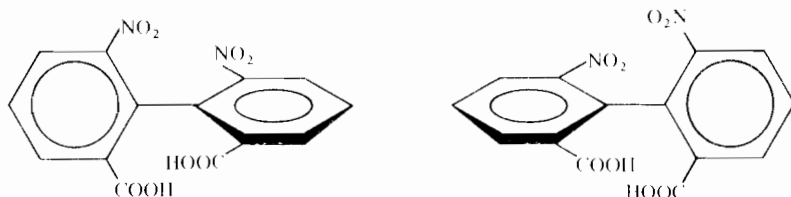
2,4-Dinitro-4'-metilbifenilo

Si el bifenilo contiene sustituyentes voluminosos en orto, los grupos fenilo no pueden girar el uno con respecto al otro. El ácido 6,6'-dinitro-2,2'-bifenil dicarboxílico es un ejemplo de este tipo de molécula:



Ácido 6,6'-dinitro-2,2'-bifenildicarboxílico

Esta molécula es quiral a pesar de no tener ningún tipo de átomo asimétrico; existe en dos formas enantiómeras no interconvertibles, análogas en principio, a las de un aleno ópticamente activo (sec. 7.11).



11.3 Resonancia en los derivados del benceno

Las estructuras y propiedades físicas de muchos derivados bencénicos (tales como los halogenobencenos y los alquilbencenos) son completamente normales. Por el contrario, el fenol, la anilina y los compuestos relacionados presentan algunas propiedades que requieren un comentario especial.

En una molécula tal como el fenol, existe la posibilidad de resonancia entre un par de electrones no compartido del oxígeno y el anillo aromático. Pueden escribirse así varias formas de resonancia para el fenol. Cuando la molécula de fenol se ioniza dando el ion fenóxido, este último tiene varias formas de resonancia, como indica la figura 11.4. Obsérvese que tanto el fenol como su anión tienen dos formas de Kekulé. Además cada uno tiene otras tres formas con la carga negativa en una posición orto o en la para. En el fenol libre estas formas

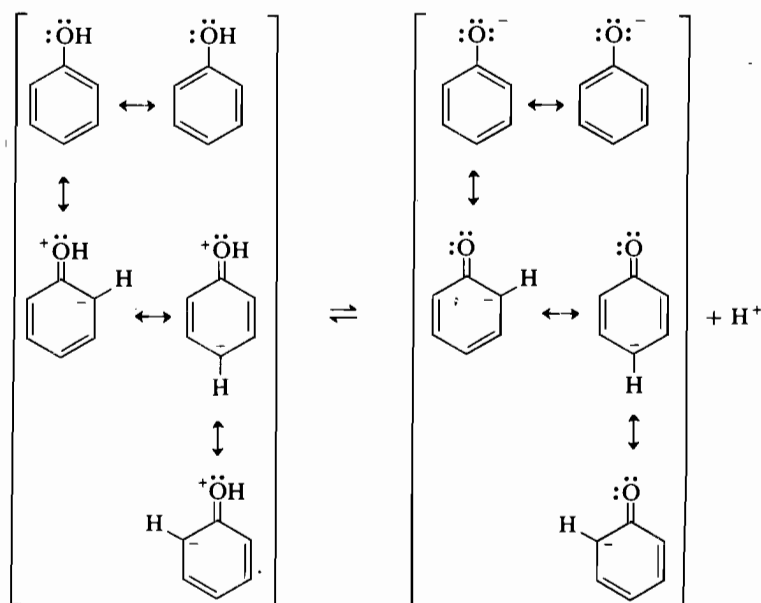


Figura 11.4

Las formas de resonancia del fenol y el ion fenóxido.

cargadas contribuyen mucho menos al híbrido de resonancia que las fórmulas de Kekulé, porque la separación de carga consume energía, y las formas muy energéticas no pueden estabilizar mucho el híbrido. Por otra parte, las formas de resonancia del ion fenóxido con la carga en el anillo no requieren separación de cargas; simplemente se deslocaliza la carga. En consecuencia estas formas estabilizan mucho el anión. Si comparamos la acidez del ciclohexanol con la del fenol, podremos predecir que la resonancia, en el caso del sistema aromático, que está completamente ausente en el ciclohexanol y en su anión, estabilizará más el ion fenóxido que el fenol. Por consiguiente, el fenol será más ácido que el ciclohexanol; lo es en unas 6 unidades de pK (un millón de veces más). Así, mientras los alcoholes son «neutros» en el sentido de que su acidez no es mayor que la del agua, los fenoles son, en efecto, ácidos (son comparables en acidez al cianuro o al sulfuro de hidrógeno y reaccionan completamente con hidróxido sódico dando iones fenóxido).

La anilina presenta también interacción de resonancia entre el par no compartido (en este caso del nitrógeno) y el anillo (fig. 11.5). La anilina y otras aminas son básicas y reaccionan con los ácidos formando sales de tipo amónico. Mientras el fenol es un ácido más fuerte que el ciclohexanol, la anilina es una base más débil que la ciclohexilamina (en unas 5 unidades de pK).

La menor basicidad de la anilina y la mayor acidez del fenol son debidas a la misma causa. La anilina tiene dos formas de Kekulé y tres formas polares en las

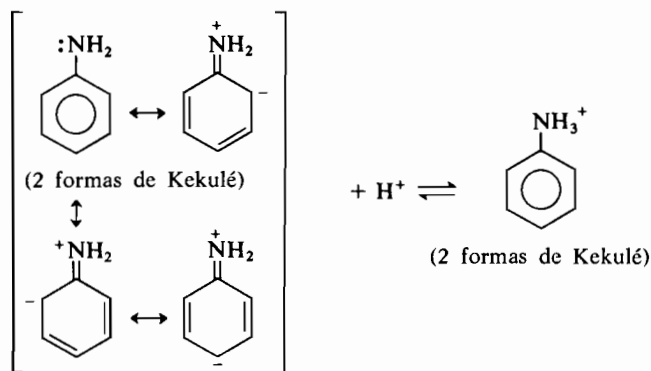
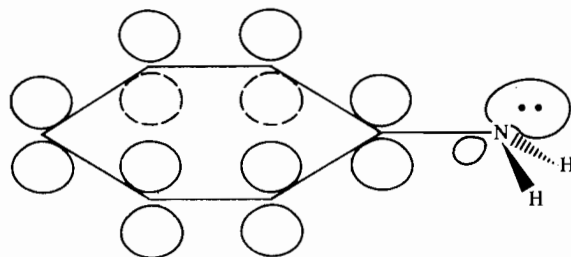


Figura 11.5
Formas de resonancia de la anilina y del ion anilinio.

cuales la carga negativa está en una de las posiciones orto o en la para. En cambio, el ion anilinio tiene solamente las dos formas de Kekulé. El ion anilinio no tiene ningún par de electrones no compartido, porque el par no compartido de la anilina está ocupado en la formación del enlace covalente del ion. En consecuencia, la resonancia estabiliza la base libre, pero no el catión, y desplaza el equilibrio de la figura 11.5 hacia la izquierda.

La geometría de la anilina requiere aquí un comentario. El anillo del benceno y el nitrógeno junto a él, están sobre un plano, mientras que los dos hidrógenos unidos al nitrógeno caen fuera de este plano, de modo que la hibridación en el nitrógeno es aproximadamente sp^3 . El recubrimiento de ese orbital sp^3 con el sistema π del anillo es sólo medianamente efectivo. Si el nitrógeno tuviera hibridación sp^2 , el par no compartido podría ocupar un orbital p y entonces aumentaría la resonancia con el anillo. Sin embargo, tal hibridación requiere deformación



del ángulo de enlace tal como se indicó para las aminas sencillas en la sección 4.15, y el descenso de energía debido a la resonancia, si el nitrógeno llegara a ser plano, no sería suficiente para superar el incremento de energía debido a la deformación angular. Por consiguiente, el nitrógeno permanece piramidal.

Como primera aproximación, un grupo amino unido al anillo del benceno ten-

drá siempre propiedades análogas, independientemente de los demás grupos unidos al anillo. Esto es igualmente cierto para los fenoles o los ácidos carboxílicos; por consiguiente, es conveniente estudiar estos compuestos por clases.

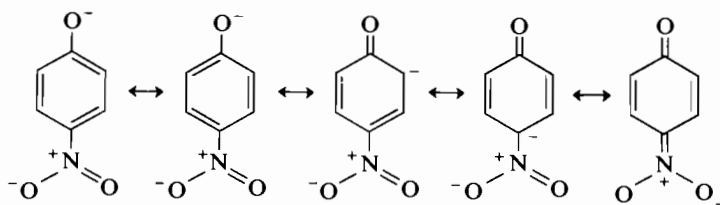
Sin embargo, en una segunda aproximación, encontramos bastantes variaciones dentro de una clase. Por ejemplo, si consideramos los fenoles, observamos que su acidez varía con los sustituyentes que se introducen en el anillo.

Si examinamos la figura 11.4, observamos que la distribución de la carga negativa en el anillo es más importante en el anión que en el propio fenol. Encontramos así, que si se introduce en el anillo un sustituyente que tienda a estabilizar la presencia de una carga negativa, se estabilizará el anión con respecto al fenol y éste será más ácido. Inversamente, si se introduce en el anillo un sustituyente que tienda a estabilizar la carga positiva y desestabilizar la negativa, entonces, el fenol será más débilmente ácido. En la tabla 11.1 se indican los pK_a de algunos fenoles sustituidos.

Tabla 11.1 Acidez de los fenoles sustituidos.

| Fenol | pK_a |
|-----------------------------|--------|
| 2,4,6-Trinitro- | 0,38 |
| 2,4-Dinitro- | 4,00 |
| <i>p</i> -NO ₂ - | 7,14 |
| <i>m</i> -NO ₂ - | 8,35 |
| <i>p</i> -COOEt- | 8,50 |
| <i>m</i> -Br- | 9,11 |
| H- | 9,94 |
| <i>p</i> -CH ₃ - | 10,19 |

La presencia de un grupo dador de electrones (*p*-CH₃) disminuye la acidez del fenol en unas 0,25 unidades de pK o en un factor 2. Los grupos atrayentes de electrones aumentan la acidez. El grupo *p*-nitro aumenta aproximadamente 600 veces la acidez del fenol. Un grupo nitro es un grupo atrayente de electrones poderoso, tanto por inducción como por resonancia. Así, las formas de resonancia de los tipos indicados a continuación, contribuyen a la gran acidez del *p*-nitrofenol.



La presencia de grupos nitro adicionales aumenta todavía más la acidez, hasta que, finalmente, el 2,4,6-trinitrofenol (ácido pícrico) tiene una acidez similar a la de los ácidos minerales. Es más de 3 mil millones de veces más ácido que el fenol. Obsérvese que las formas de resonancia indicadas son sólo efectivas cuando los grupos nitro están en posición orto o para con respecto al hidróxilo. Un grupo *m*-nitro tiene un efecto cualitativamente análogo pero sólo por inducción, así es que aumentará la acidez del fenol pero no mucho (40 veces en lugar de las 600 del para).

Análogamente, el efecto de un grupo nitro en la anilina tiende a disminuir su fortaleza como base y a incrementar la acidez de la sal de anilinio. Así, los pK_a de las sales de anilina y *p*-nitroanilina, son aproximadamente de 5 y 2, respectivamente.*

EJERCICIO 11.1


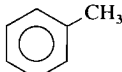
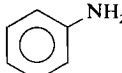
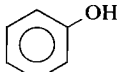
Indicar mediante formas de resonancia por qué un grupo nitro disminuye la fuerza básica de la anilina.

Cuando una molécula presenta resonancia en extensión importante, no será posible representarla adecuadamente con una sola estructura de Kekulé. La inadecuación de tal estructura única de Kekulé, puede comprobarse experimentalmente de muchas maneras; mediante los calores de hidrogenación, por medidas de pK , por RMN, etc.; todos estos métodos resultan útiles. El método más general de determinar la importancia de la resonancia, aunque de exactitud limitada, se basa en medidas del calor de combustión, puesto que la mayoría de los compuestos orgánicos arden. Los demás métodos son limitados, puesto que sólo algunos compuestos pueden hidrogenarse, sólo algunos son ácidos y la RMN no siempre es interpretable, etc. Los compuestos orgánicos típicos tienen calores de combustión del orden de 1 000 kcal/mol. Esto significa que el trabajo muy preciso (hasta un 0,1 % de exactitud) todavía tiene errores del orden de 1 kcal/mol. Para calcular la energía de conjugación de una molécula, se pueden sumar los valores de los calores de combustión conocidos de los enlaces C—C, C = C, C—H, etc., de esta molécula según la forma principal de Kekulé. El valor calculado del calor de combustión se compara entonces con el valor experimental. Puede tenerse en cuenta la energía de tensión, en el caso de que exista (sección 3.5). Si el calor de combustión real es menor que el calculado, el compuesto real es más estable que el que representa la forma de Kekulé, y la diferencia entre los valores calculado y observado es la energía de conjugación.

* La fuerza básica de una amina se indica con frecuencia mediante el pK_b , que está relacionado con el pK_a de la sal amónica del modo siguiente: $pK_a + pK_b = 14$ (en agua), v. pág 84.

En la tabla 11.2 se dan las energías de conjugación de la mayoría de los compuestos que se discuten en este capítulo, tal como se deducen de sus calores de combustión.

Tabla 11.2 Energías de conjugación derivadas de los calores de combustión (kcal/mol).

| Compuesto | Estructura | $-\Delta H_{\text{calc}}^a$ | $-\Delta H_{\text{obs}}$ | Energía de conjugación |
|-------------------------------------|---|-----------------------------|--------------------------|------------------------|
| 1,3-Butadieno | $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | 611,5 | 608 | 3,5 |
| <i>trans</i> -1,3-Pentadieno | $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | 766,1 | 762 | 4,1 |
| 2-Metil-1,3-butadieno (Isopreno) | $\text{CH}_2=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | 765,2 | 762 | 3,2 |
| Benceno |  | 825,1 | 789 | 36,1 |
| Tolueno |  | 979,0 | 944 | 35,0 |
| Anilina |  | 861,7 | 824 | 37,7 |
| Fenol |  | 785,2 | 749 | 36,2 |

^a Los calores de combustión calculados se obtienen en la forma descrita en la sección 13.1.

11.4 Resonancia magnética nuclear y espectros infrarrojos de los derivados del benceno

RMN

El espectro de RMN del benceno presenta sólo un singlete definido a δ 7,37 procedente de los seis hidrógenos equivalentes. Este valor de δ es considerablemente mayor que el observado en los alquenos y la razón de esta gran magnitud es importante. Debido a que el sistema π del benceno es bastante polarizable, un campo magnético induce un flujo de tales electrones alrededor del anillo del mismo modo que este campo produciría un flujo de electrones en una espira de alambre. Esta corriente anular engendra, a su vez, un campo magnético inducido que tiende a reforzar el campo aplicado al que son sensibles los protones, como indica la figura 11.6.

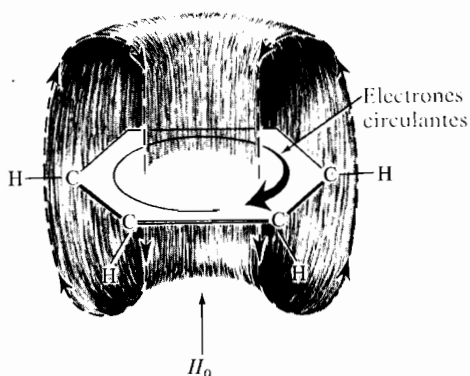
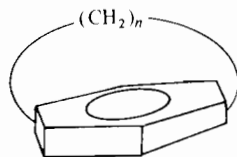


Figura 11.6
Flujo de electrones π y campo inducido resultante al situar el benceno en un campo magnético (H_0).

MATERIA OPTATIVA

Desplazamientos químicos inducidos por corrientes anulares. El efecto de esta corriente anular debe compararse con la observada en el acetileno (sección 7.19). Obsérvese en la figura 11.6 que si los protones se sitúan enfrente del anillo del benceno, en lugar de situarse en el plano del anillo, es predecible un desplazamiento hacia mayores valores del campo. Esto es exactamente lo que se observa en compuestos tales como los paraciclofanos.



n-Paraciclofano

Para $n = 8$, los protones de la cadena lateral que están situados en la nube π del anillo, se encuentran a $\delta -0,3$.

El tolueno presenta un espectro de RMN consistente en dos singletes definidos: δ 7,17 (área = 5) y δ 2,34 (área = 3). Los protones aromáticos son, en principio, no equivalentes, pero en la práctica son equivalentes en la RMN (el mismo desplazamiento químico) y, por consiguiente, no se separan. (Esto se encuentra con frecuencia en el caso de protones aromáticos.) El *p*-xileno tiene también un espectro de RMN que consiste en dos singletes definidos: δ 7,05 (área 2) y δ 2,28 (área 3).

EJERCICIO 11.2

Ofrézcase una explicación para el hecho de que los protones aromáticos de la serie: benceno, tolueno, y *p*-xileno, presenten un desplazamiento hacia valores superiores del campo, pequeño, pero definido.

El espectro de RMN del benzaldehído se indica en la figura 11.7. Obsérvese el complicado esquema aromático. Los protones aromáticos son todos análogos, pero no equivalentes, y el gráfico resultante no puede interpretarse de una manera sencilla.

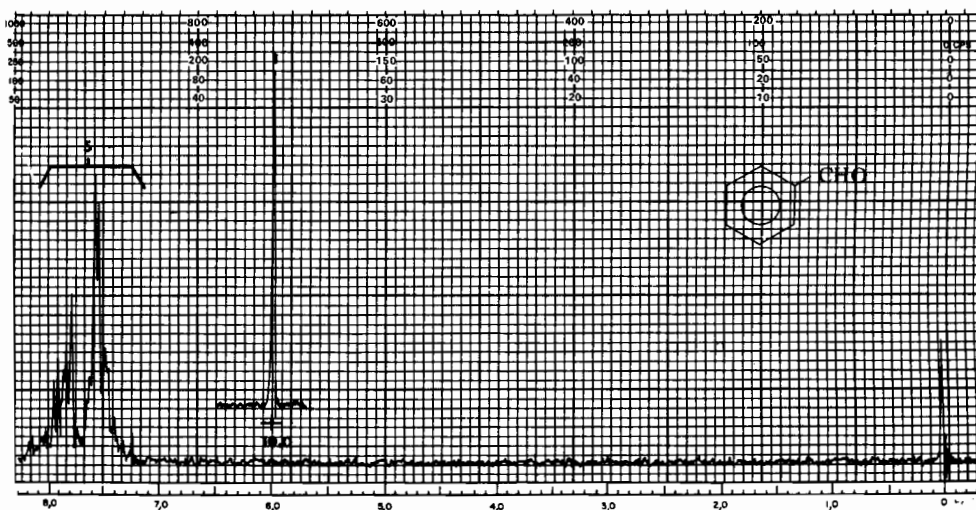


Figura 11.7
Espectro de RMN del benzaldehído.

IR

La frecuencia de tensión C—H es función de la hibridación del carbono y se halla en el intervalo de 3 000-3 100 cm^{-1} , tanto para los anillos aromáticos como para los alquenos. Las frecuencias de tensión C = C son menores en el anillo aromático (1 500-1 600 cm^{-1}) o en las olefinas conjugadas (alrededor de 1 600 cm^{-1}) que en las olefinas no conjugadas (alrededor de 1 650 cm^{-1}), lo que refleja la fortaleza relativa de los distintos enlaces. Estas bandas de absorción no son generalmente muy fuertes.

En la sección 9.2 se discutió el efecto de la conjugación del grupo carbonilo con el doble enlace sobre la frecuencia de tensión del carbonilo. Para el grupo

carbonilo conjugado con un anillo aromático se observa el mismo tipo de desplazamiento hacia menores frecuencias (unos 30 cm^{-1}). ¿Por qué?

MATERIA OPTATIVA

Determinación del esquema de sustitución en los derivados del benceno. En las olefinas sencillas, las bandas muy fuertes de deformación fuera del plano de los C—H, situadas en el intervalo $800\text{-}1\,000\text{ cm}^{-1}$, permiten con frecuencia asignar de un modo positivo la estereoquímica alrededor del doble enlace. En los anillos aromáticos se obtienen bandas de absorción análogas y las frecuencias, determinadas con exactitud, permiten muchas veces designar el esquema de sustitución de que se trata. Para muchos compuestos se observan las siguientes bandas fuertes:

| | |
|--|--|
| Monosustituídos: $690\text{-}710\text{ cm}^{-1}$ | <i>o</i> -Disustituídos: $735\text{-}770\text{ cm}^{-1}$ |
| | <i>p</i> -Disustituídos: $800\text{-}860\text{ cm}^{-1}$ |
| <i>m</i> -Disustituídos: $750\text{-}810\text{ cm}^{-1}$ | |

En moléculas complicadas se observan algunas veces tantas bandas en la región de $700\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ que no es posible ninguna conclusión.

EJERCICIO 11.3

Los espectros infrarrojos del *o*-, *m*-, y *p*-bromotolueno, se indican en la figura 11.8, designándolos por A, B y C. ¿Cuál corresponde a cuál?

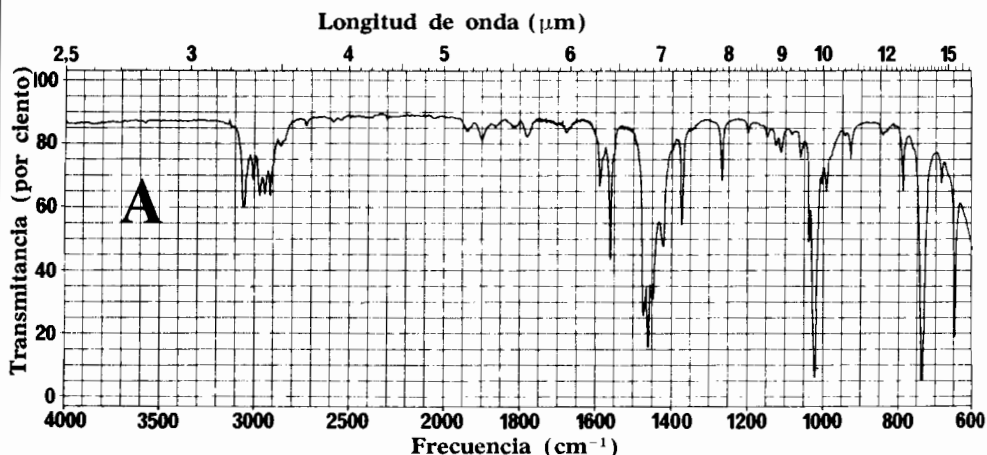


Figura 11.8
Espectros infrarrojos de los isómeros *o*, *m*, y *p* del bromotolueno (ejercicio 11.3).

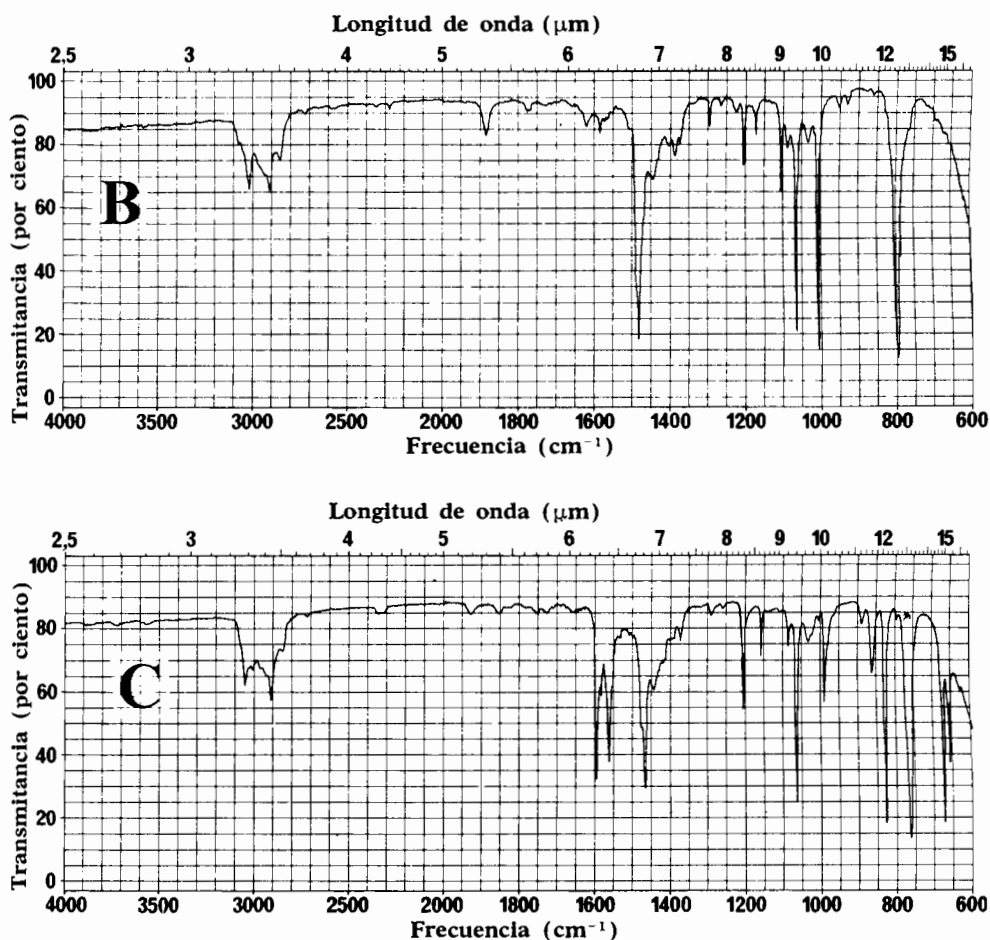


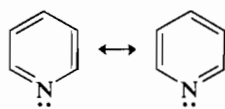
Figura 11.8 (continuación)

Espectros infrarrojos de los isómeros *o*, *m* y *p* del bromotolueno (ejercicio 11.3).

11.5 Compuestos heterocíclicos aromáticos

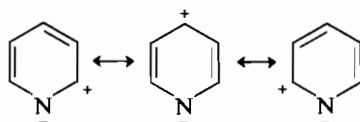
Los heterociclos sencillos corrientes pueden dividirse en dos tipos fundamentalmente distintos, los anillos de cinco miembros y los de seis miembros. No se trata sólo del número de átomos del anillo; también son distintas las estructuras electrónicas de los anillos de distinto tamaño. Como ejemplo de anillo heterocíclico de seis miembros, podemos considerar la *piridina*, en la que hemos sustituido uno

de los átomos de carbono del benceno por un átomo de nitrógeno. Las formas de Kekulé para la piridina son análogas a las del benceno. Además, debido a la gran

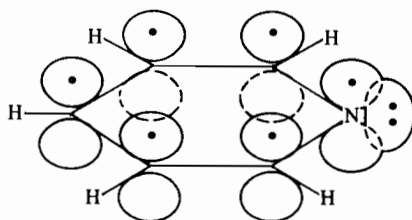


Piridina

electronegatividad del nitrógeno en relación con el carbono, las formas de resonancia con cargas, que dejan la carga negativa en el nitrógeno y la positiva en el carbono, contribuyen mucho más a la estructura de la piridina que lo harían en el benceno. Tenemos así para la piridina formas adicionales de resonancia tan importantes como las siguientes:



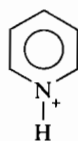
Si examinamos los seis orbitales atómicos que constituyen el sistema π de la piridina, encontramos que son muy análogos a los del benceno. Un factor adicional de la piridina es el par no compartido de electrones del nitrógeno, que debe encontrarse en un orbital de hibridación aproximadamente sp^2 situado en el plano



Piridina

del anillo. Obsérvese que no hay hidrógeno unido al nitrógeno. Los seis orbitales moleculares de la piridina se dividen en tres antienlazantes (vacíos) y tres enlazantes (llenos). Son muy análogos a los del benceno, aunque están algo alterados debido a la electronegatividad del nitrógeno. El compuesto es aromático.

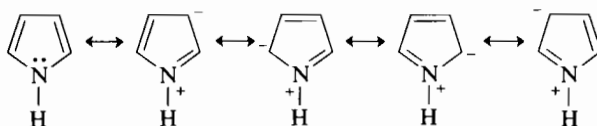
El par electrónico del orbital sp^2 no pertenece al sistema π , sino más bien al sistema σ . Cuando se protona la piridina para formar el ion piridinio, el protón se une a ese par.



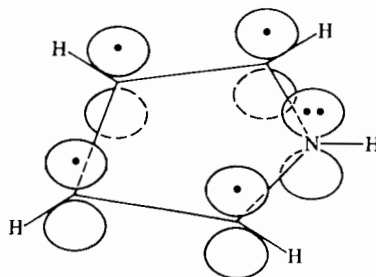
Ion piridinio

El ion es también un sistema aromático. Teniendo en cuenta que el par no compartido del nitrógeno de la piridina ocupa un orbital sp^2 , está menos disponible para el enlace que el de una amina alifática (sp^3). (¿Por qué?) El pK_a de un ion piridinio es 5, frente a unos 10 para un ion amónico alifático. La piridina es así comparable a la anilina en fortaleza básica y es una base 100 000 veces más débil que las aminas alifáticas.

Los anillos heterocíclicos de cinco miembros constituyen un grupo algo más extenso que los de seis miembros. Como ejemplo típico, podemos considerar el *pirrol*. El pirrol tiene una sola fórmula de Kekulé y varias formas con cargas. Aunque las formas cargadas no contribuyen tanto en la del compuesto como lo haría otra de Kekulé, son suficientes para conferir considerable estabilidad al sistema. Mientras los anillos aromáticos de seis miembros tienen energías de conjugación del orden de 20-35 kcal/mol, las cantidades correspondientes para los anillos de cinco miembros son generalmente de 15-30 kcal/mol.



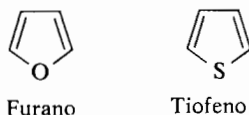
El pirrol, contrariamente a la piridina, tiene un hidrógeno unido al nitrógeno. El par no compartido del nitrógeno está en un orbital p que va a formar parte del sistema π . Esto es necesario para completar los seis electrones del sistema π ,



Pirrol

uno de cada átomo de carbono y dos del nitrógeno. Hay cinco orbitales para contener seis electrones y tenemos un sistema aromático. Obsérvese que los seis electrones (el *sextete aromático*) pueden proceder de seis átomos, que contribuyen con un electrón cada uno (piridina), o de cinco átomos, uno de los cuales contribuye con dos electrones (pirrol).

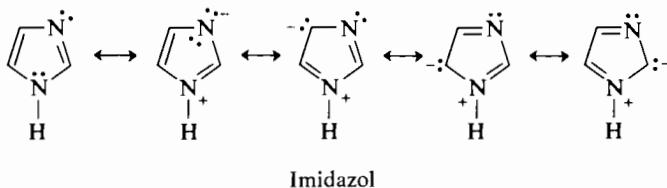
Existen otros anillos heterocíclicos análogos al pirrol en los que el lugar del nitrógeno está ocupado por otro átomo. Sólo se requiere que ese átomo sea capaz de formar enlaces sigma con los carbonos y posea un par de electrones no compartido en un orbital *p* convenientemente orientado para formar un sistema π aromático. El oxígeno y el azufre cubren muy bien estos requisitos y forman los heterociclos correspondientes que se llaman *furano* y *tiofeno*, respectivamente.



La aromaticidad de estos sistemas puede comprenderse teniendo en cuenta la importancia de las formas de resonancia iónicas. Estas formas iónicas son relativamente más importantes en el azufre, y menos en el oxígeno. El orden de electronegatividad es C, S, N, O; el oxígeno es tan electronegativo que el par electrónico está muy localizado sobre él. La energía de conjugación del furano (16 kcal/mol) es, por consiguiente, mucho menor que la del pirrol (21 kcal/mol), que, a su vez, es menor que la del tiofeno (29 kcal/mol)

Algunos heterociclos aromáticos de importancia biológica

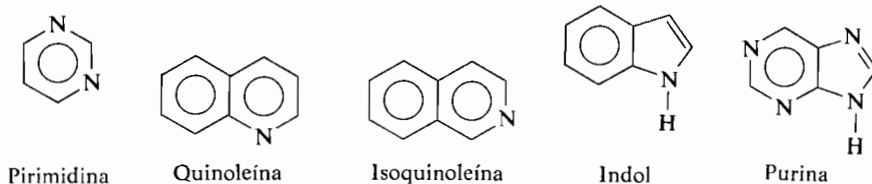
Muchas de las características estructurales expuestas anteriormente pueden darse combinadas en la misma molécula. El imidazol contiene a la vez un nitrógeno de tipo piridínico y otro de tipo pirrólico en su anillo de cinco eslabones:



Obsérvese que en este caso hay un hidrógeno unido a un nitrógeno y no al otro; por consiguiente, las formas de resonancia son las indicadas y los nitrógenos no son equivalentes entre sí. Un nitrógeno es del tipo de la piridina, el otro es del

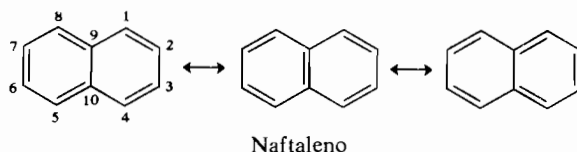
tipo pirrólico. Ambos nitrógenos pueden intercambiarse por transferencias protónicas ácido-base. Este sistema tiene gran importancia biológica (sección 28.8).

Se conoce una gran variedad de compuestos que contienen estas características estructurales de los heterociclos sencillos en diferentes combinaciones. La química de los más importantes se tratará en el capítulo 28. A continuación se indican algunos heterociclos de los más importantes:



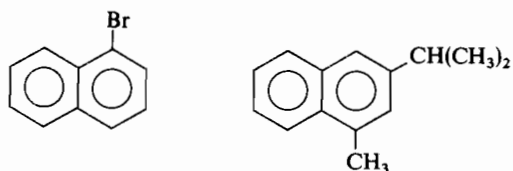
11.6 Sistemas de anillos condensados

El *naftaleno* es el miembro más sencillo de la clase de compuestos de los que se dice que poseen *sistemas de anillos condensados*.

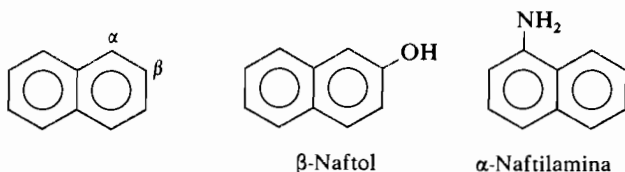


La relación entre el naftaleno y el benceno es claramente evidente. El naftaleno tiene tres formas de Kekulé, tal como se ha indicado, y tiene más estabilización por resonancia que el benceno. Es interesante observar que en dos de las tres formas de Kekulé, los enlaces entre los átomos 1 y 2 son dobles, mientras que los enlaces entre los átomos 2 y 3, 1 y 9 y entre los 9 y 10, son sencillos. Continuando las deducciones sobre las formas de Kekulé, se halla que la longitud de enlace entre los átomos 1 y 2 es relativamente corta, 1,37 Å, mientras que las de los demás enlaces mencionados son relativamente largas, alrededor de 1,42 Å. (Estos números deben compararse con la longitud de enlace del benceno, 1,40 Å.) Así, las formas de Kekulé dan una buena medida aproximada de los órdenes de enlace. Pueden obtenerse órdenes de enlace más exactos por solución directa de la ecuación de Schroedinger.

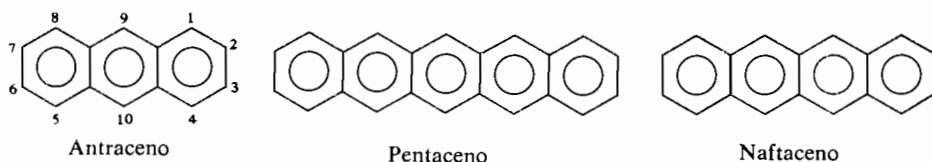
La nomenclatura IUPAC de los derivados del naftaleno puede ilustrarse con el 1-bromonaftaleno y el 1-metil-3-isopropilnaftaleno, que tienen las estructuras:



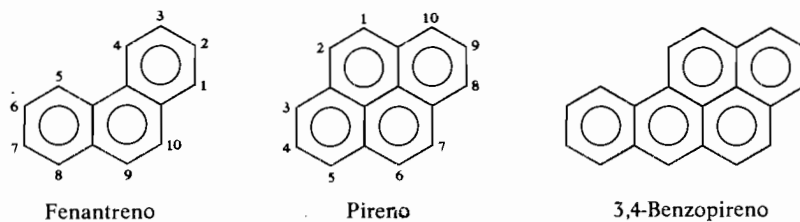
La nomenclatura comúnmente empleada para los derivados sencillos del naftaleno se basa en que sólo hay dos clases de posiciones distintas en el mismo. El carbono 1 se llama carbono α y el carbono 2 es el β . Las demás posiciones son α o β por simetría. Así, al 2-hidroxinaftaleno se le llama algunas veces 2-naftol, y, más corrientemente, β naftol.

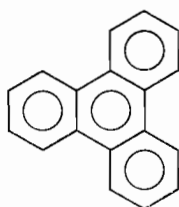


Es posible condensar linealmente anillos adicionales, y de este modo se conocen sustancias aromáticas como el *antraceno*, *naftaceno*, *pentaceno*, *hexaceno*, etc.

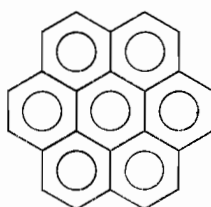


No es necesario que los anillos se condensen linealmente. Por ejemplo, tenemos el *fenantreno*, *pireno*, *benzopireno*, *trifenileno*, *coroneno*, y el *hexaheliceno*.

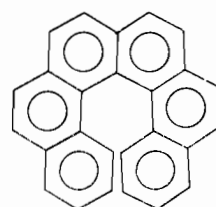




Trifenileno



Coroneno

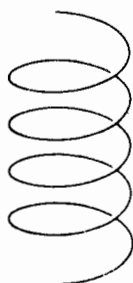


Hexaheliceno

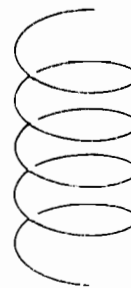
EJERCICIO 11.4

Considerando las cinco formas de Kekulé del fenantreno, decidir cuál será el enlace más corto.

Estos compuestos polianulares son todos estables, y pueden escribirse para ellos varias formas de Kekulé. Para nombrar los derivados de estos compuestos, se han empleado los sistemas de numeración indicados de una manera uniforme. Todos estos compuestos (excepto el hexaheliceno) son planos, y, generalmente, las longitudes de enlace son análogas, aunque no idénticas, a las que indicarían las formas de Kekulé. Quizás la característica más excepcional de los miembros de este grupo de compuestos es el elevado grado de carácter carcinogénico (productor de cáncer) que muestra el benzopireno. Varias moléculas que contienen anillos aromáticos condensados, son carcinógenos poderosos. Tales compuestos resultan con frecuencia, cuando se calientan los materiales orgánicos a alta temperatura, y se



Hélice derecha
(Quiralidad en el sentido del reloj)



Hélice izquierda
(Quiralidad en sentido contrario al del reloj)

Figura 11.9
Hélices de distinta «mano».

creen responsables de la gran coincidencia del cáncer de piel entre los que trabajan con alquitrán, y del cáncer de pulmón entre los fumadores de cigarrillos.

HEXAHELICENO. El hexaheliceno es especialmente interesante debido a que existe en dos formas enantiómeras. No es plano, sino parecido a una hélice (o tornillo) de una sola vuelta. La hélice es disimétrica o quiral, (fig. 11.9).

El hexaheliceno existe en dos formas enantiómeras. Tales compuestos helicoidales poseen rotaciones ópticas enormes. Así, mientras la rotación específica $[\alpha]$ de un compuesto orgánico típico puede ser de 20° a la línea D del sodio, el valor para el hexaheliceno es de 3700° .

Cuando el número de anillos condensados se hace infinito en ambas direcciones, resulta el grafito. Las láminas de grafito son muy fuertes individualmente. Sin embargo, las distintas láminas se unen entre sí sólo mediante fuerzas de van der Waals. Las láminas pueden deslizarse paralelamente con mucha facilidad ya que durante este proceso no se apartan entre sí, e incluso, no es necesario vencer las fuerzas de van der Waals (fig. 11.10). Por consiguiente, el grafito tiene la propiedad excepcional de ser un *lubricante sólido*.

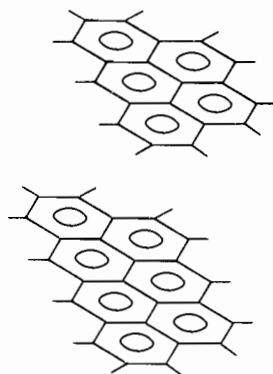


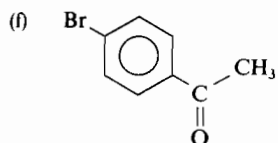
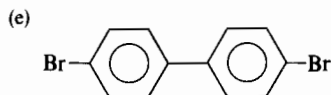
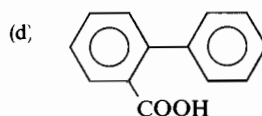
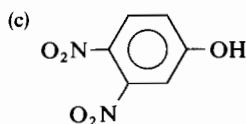
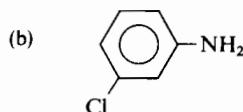
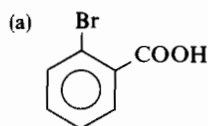
Figura 11.10

Infinito número de anillos condensados del grafito.

PROBLEMAS

1. El benceno tiene dos formas importantes de resonancia, y 18 formas de menor importancia. Dibujarlas. ¿Cómo se llaman las dos primeras?
2. La hidrogenación del estireno es exotérmica en 76,9 kcal/mol.
 - (a) A partir de los datos del texto, calcular la energía de conjugación entre el anillo aromático y el doble enlace olefínico.
 - (b) ¿Qué longitudes de enlace carbono-carbono se podrían prever para esta molécula?

3. Nombrar los compuestos siguientes:



4. Dibujar las estructuras de los compuestos siguientes:

(a) Ácido *p*-isopropilbenzoico

(b) Ácido *p*-toluensulfónico

(c) *o*-Nitroanilina

(d) *m*-(*sec*-butil)fenilacetileno

(e) Benzamida

(f) 2,4-Diclorobenzoato de etilo

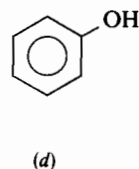
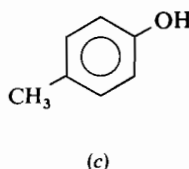
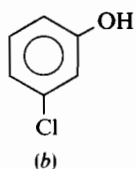
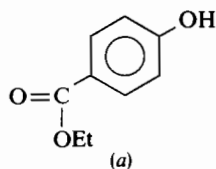
(g) *o*-Xileno

(h) 2,3-Diaminofenol

(i) *p*-Cresol

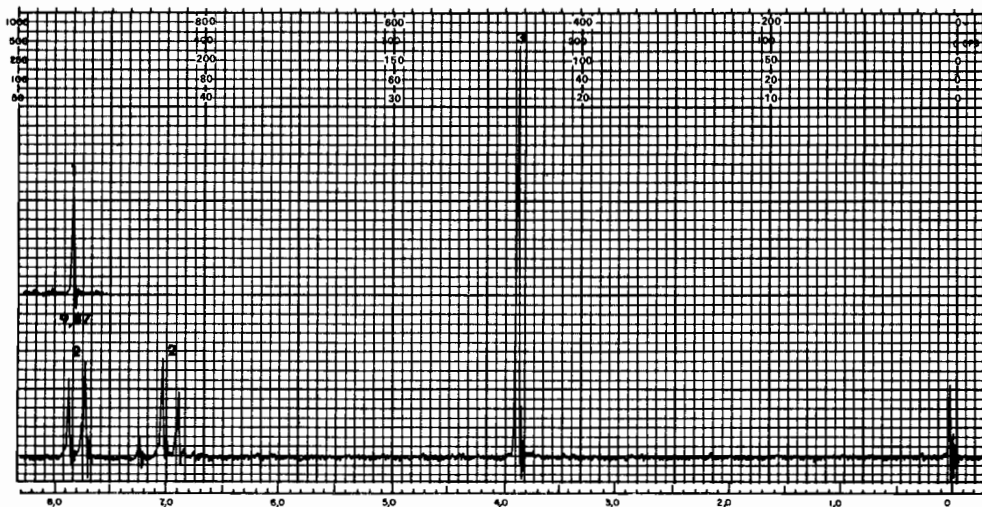
(j) Ácido *p*-aminobenzoico

5. Disponer los fenoles siguientes en orden creciente de acidez. (OBSERVACIÓN: Dibujar las formas de resonancia.)



6. Un compuesto de fórmula molecular C_7H_8O presenta en el infrarrojo una banda ancha intensa a 3300 cm^{-1} y da un espectro de RMN que consiste en tres singletes definidos: δ 3,68 (área = 1), δ 4,43 (área = 2) y δ 7,21 (área = 5). ¿Cuál es su estructura?

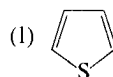
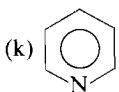
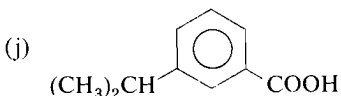
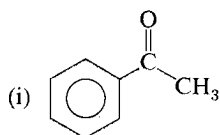
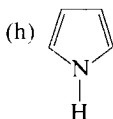
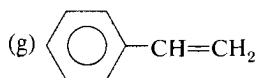
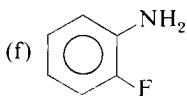
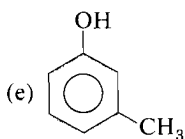
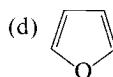
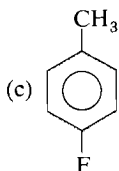
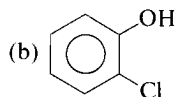
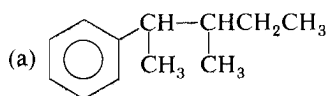
7. Dar una estructura concordante con cada uno de los espectros siguientes:
- (a) C_4H_9Br (i) doblete, 1,04 6H (ii) multiplete, 1,95 1H (iii) doblete, 3,33 2H
- (b) $C_{10}H_{14}$ (i) singlete, 1,30 9H (ii) singlete, 7,28 5H
- (c) $C_9H_{11}Br$ (i) quintete, 2,15 2H (ii) triplete, 2,75 2H (iii) triplete, 3,38 2H (iv) singlete, 7,22 5H
8. El hidrocarburo A, C_6H_6 , daba un espectro de RMN con dos señales, δ 6,55 y δ 3,84, con una relación de áreas de 2 : 1. Cuando se calentó en disolución de piridina durante 3 horas, A se convirtió cuantitativamente en benceno. La hidrogenación suave de A dio B, C_6H_{10} , que no mostraba absorción en la región de 1650 cm^{-1} en el infrarrojo, y presentaba sólo un pico ancho en la RMN (δ 2,34). ¿Cuáles son las estructuras de A y B?
9. El espectro de RMN de un compuesto $C_xH_xO_2$ se indica a continuación. Interpretélo tan completamente como se pueda. ¿Cuál es la estructura del compuesto?



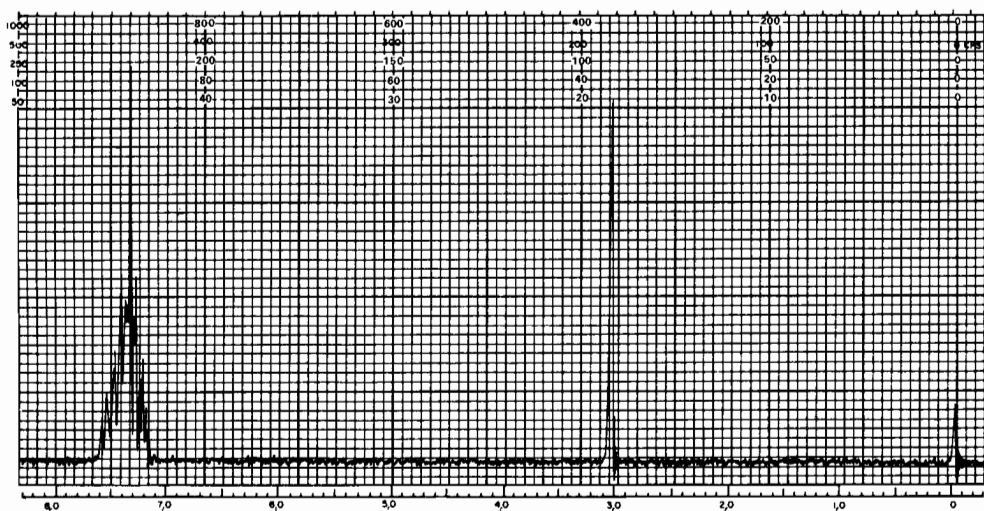
Espectro de RMN del compuesto desconocido del **problema 9** (disolución en deuteriocloroformo).

10. Dibujar un diagrama que exprese todos los orbitales atómicos de valencia del imidazol, indicando la hibridación de cada uno.

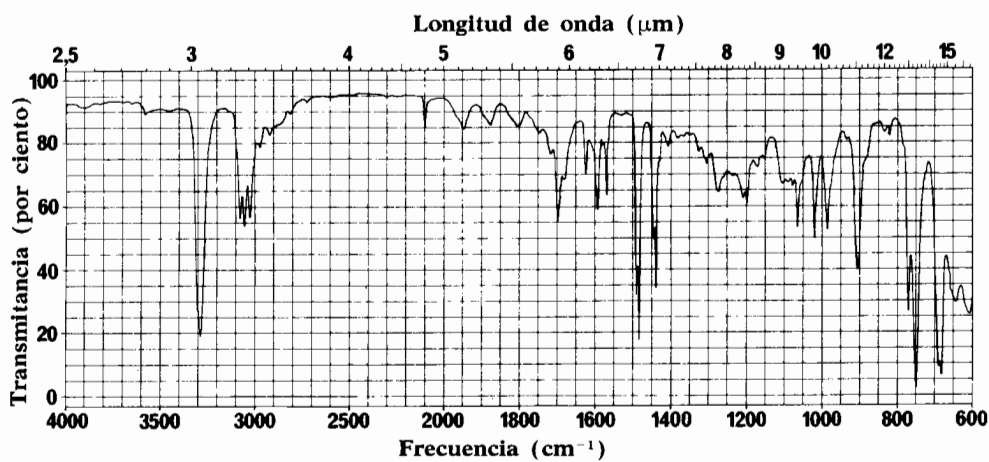
11. El híbrido de resonancia del furano tiene una sola forma de Kekulé, y cuatro estructuras cargadas importantes. Dibujarlas.
12. Nombre los compuestos siguientes:



13. Un hidrocarburo C_9H_{12} exhibe sólo dos líneas en su espectro RMN; ambas son singletes: a δ 6,77 área = 1 y a δ 2,25 área = 3. ¿Cuál es su estructura?
14. Dibuje las estructuras de todos los estereoisómeros del 2,2'-dimetil-6,6'-dinitro-4-bifenilcarboxilato de *sec*-butilo.
15. El fenantreno y el antraceno son isómeros. Dibujar todas las formas de Kekulé de cada uno. A partir de esas formas ¿podría explicarse la diferencia entre las energías de conjugación de los dos compuestos que indica que el fenantreno es 7 kcal/mol más estable? ¿Que puede concluirse respecto a las longitudes de enlace de la molécula de fenantreno a la vista de sus formas resonantes?
16. Se indica el espectro de RMN e infrarrojo de un compuesto C_8H_8 . Interpretarlos tan completamente como sea posible. ¿Cuál es la estructura del compuesto?



Espectro de RMN del compuesto del problema 16



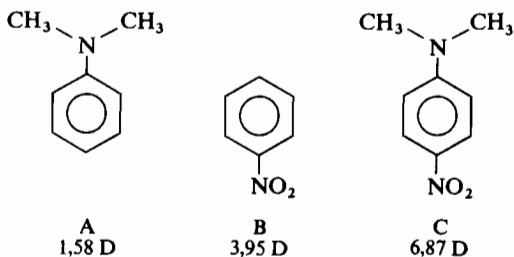
Espectro infrarrojo del compuesto del problema 16

17. Se observa experimentalmente, que en comparación con el benceno que es relativamente inerte, el pirrol es muy reactivo frente a los electrófilos. La piridina reaccionará con una base poderosa como el ion amiduro, mientras que el benceno no. Explicarlo.

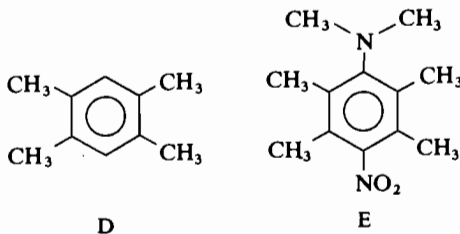
18. Explique por qué la acidez del benceno está comprendida entre las del hexano y el 1-hexino.
19. Utilice las formas resonantes y sus conocimientos sobre el efecto inductivo y el de resonancia para explicar por qué cada compuesto de la tabla 11.1 es un ácido más débil que el que le precede y más fuerte que el que le sigue en dicha tabla.
20. Formule las estructuras de los siguientes compuestos:
 - (a) 4-Clorobifenilo
 - (b) Fenil *o*-tolil éter
 - (c) 3,3'-Dinitrobifenilo
 - (d) β -Naftol
 - (e) 2-Cloroacetofenona
 - (f) 1,8-Dimetilnaftaleno
 - (g) Antraceno
 - (h) 9-Fenilfenantreno
 - (i) 1,4-Difenil-1,3-butadieno
 - (j) Ciclohexilbenceno
21. Emplee formas resonantes para explicar por qué el 5-nitro-1-naftol es más ácido que el 1-naftol.

PROBLEMA OPTATIVO

22. Las siguientes moléculas tienen los momentos dipolares que se indican:



- (a) ¿Qué sentido tienen estos momentos?
 - (b) Explicar el valor del momento de C en relación con A y B.
- (OBSERVACIÓN: Dibujar la forma iónica de resonancia más importante de C.)



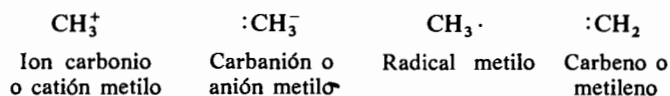
- (c) ¿Cuál es la magnitud del momento de D? Considerando los momentos de C y D, ¿qué momento sería de esperar para E?
- (d) En realidad, el último tiene un momento de sólo 4,11 D. ¿Por qué suponemos que es así?

CAPÍTULO 12

Intermedios de las reacciones químicas

12.1 Tipos fundamentales de intermedios

Existe una gran variedad de moléculas orgánicas que con mucha frecuencia no se presentan como compuestos estables, sino como intermedios transitorios de las reacciones químicas. Algunos intermedios conservan el tipo de enlace convencional en el carbono y se pueden representar por las típicas estructuras de valencia. En otros, el carbono tiene menos de cuatro enlaces covalentes. Tales tipos estructurales son ordinariamente muy inestables y, en consecuencia, tienen sólo una existencia transitoria; pero en ciertas circunstancias tienen suficiente estabilidad para poderse aislar y estudiar. Las cuatro clases más comunes de intermedios con menos de cuatro enlaces covalentes en el carbono están representadas por los siguientes ejemplos concretos referidos al metano:



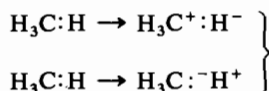
El radical metilo es simplemente el radical del carbono que resulta cuando se rompe el metano dando un átomo de hidrógeno. Este tipo de reacción se denomina *ruptura homolítica*; consiste en la ruptura del par electrónico de un enlace quedando un electrón en cada fragmento.



En la *ruptura heterolítica* los dos electrones del par electrónico de enlace quedan en el mismo fragmento. Cuando el hidrógeno se lleva el par de electrones dando

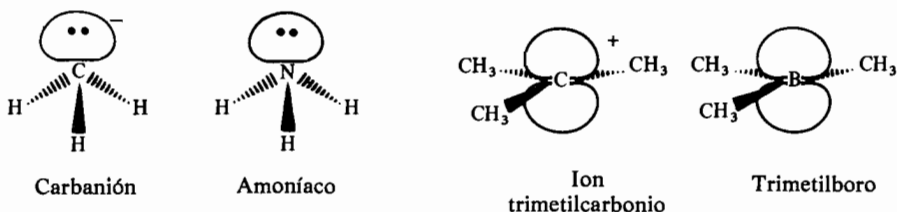
un ion hidruro, queda un *ion carbonio*, el catión metilo. El anión metilo, un *carbanión*, resulta de la ruptura heterolítica que da un protón.

Rupturas heterolíticas



El tipo final de intermedios es el *carbeno* o metileno, que puede derivarse formalmente por pérdida de hidruro del anión metilo, o por pérdida de un protón de un catión metilo, o por pérdida de un átomo de hidrógeno de un radical metilo.

Los cuatro tipos de intermedios indicados, difieren en el número de electrones que rodean el átomo de carbono. Esto conduce, a su vez, a diferencias estructurales. Las estructuras de los iones carbonio y de los carbaniones pueden predecirse fácilmente por analogía con el trimetilboro y el amoníaco, respectivamente. El amoníaco es isoelectrónico con el anión metilo, lo cual significa que las dos moléculas tienen idénticas estructuras electrónicas y, por consiguiente, el mismo tipo fundamental de geometría (hibridación sp^3 piramidal). Análogamente, el ion trimetilcarbonio es isoelectrónico con el trimetilboro; el átomo central de carbono tiene hibridación trigonal (sp^2) en el mismo plano de los tres átomos unidos a él.



El catión metilo debería ser análogo al borano (BH_3), pero este último no existe (sección 4.20). La geometría del radical metilo es más difícil de prever, y está también menos establecida experimentalmente. Parece que los radicales de carbono son planos o, quizás, pirámides fácilmente invertibles, y es probable que puedan existir ambas estructuras, según los sustituyentes unidos al átomo de carbono. En las siguientes secciones se ampliará la discusión de la geometría y demás propiedades de estos intermedios.

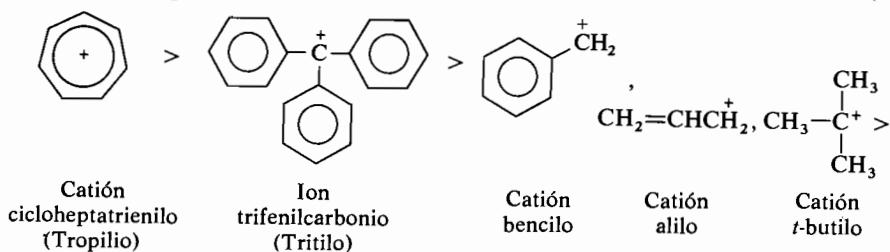
IMPORTANCIA DE LA GEOMETRÍA MOLECULAR. *Las geometrías de los intermedios son químicamente importantes por varias razones. Si durante el curso de una re-*

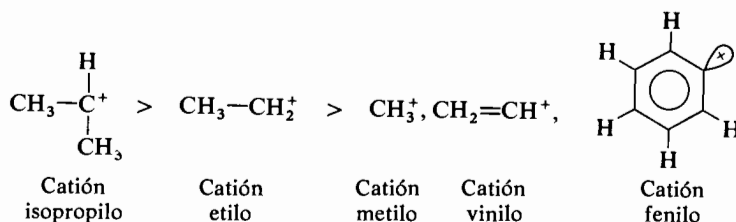
acción química se forma un intermedio plano, tal como un ion carbonio y existe durante un intervalo de tiempo razonable, en el producto formado a partir de tal ion carbonio habrá racemización en el átomo de carbono portador de la carga, durante el curso de la reacción. Un ion carbonio plano $R^1R^2R^3C^+$, posee un plano de simetría y no tiene actividad óptica (mientras los grupos R no sean quirales por sí mismos). Por otra parte, una especie tetraédrica tal como $R^1R^2R^3C^-$ no tiene un plano de simetría cuando $R^1 \neq R^2 \neq R^3$, y, por consiguiente, es quiral en cualquier momento. Así, una materia prima ópticamente activa daría un ion carbonio ópticamente inactivo, que produciría necesariamente productos ópticamente inactivos. En cambio, un intermedio piramidal tal como un carbanión o un radical alquilo podría reaccionar dando un producto ópticamente activo. Sin embargo, si la pirámide existiera durante un intervalo de tiempo relativamente largo, podría invertirse y, en consecuencia, el producto resultante podría estar total o parcialmente racemizado. Estas ideas se ampliarán en los capítulos posteriores.

12.2 Iones carbonio

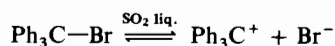
Los iones carbonio intermedios se presentan en gran número de reacciones químicas y están muy bien estudiados. El catión cicloheptatrienilo es un ion carbonio excepcionalmente estable, que puede aislarse y estudiarse. Es un ion carbonio que está muy estabilizado por resonancia. En el otro extremo está el cation metilo, que es tan inestable que no se ha detectado nunca como intermedio de alguna reacción química ordinaria. Entre estos dos extremos existe una variada gama de iones carbonio; algunos pueden aislarse, otros son detectables pero no aislables y otros pueden producirse sólo en condiciones extremas, tales como por bombardeo de una molécula apropiada mediante un haz de electrones de alta energía.

A continuación se indican algunos iones carbonio representativos en orden decreciente de estabilidad relativa (en disolución). Las estabilidades relativas de los cuatro primeros iones se comprenden fácilmente en virtud de la conjugación. El ion cicloheptatrienilo (tropilio) tiene siete formas de Kekulé equivalentes. Los cálculos detallados para este ion predicen una energía de conjugación muy grande, y el grado de estabilidad que se encuentra experimentalmente es exactamente el que era de esperar para esta molécula.

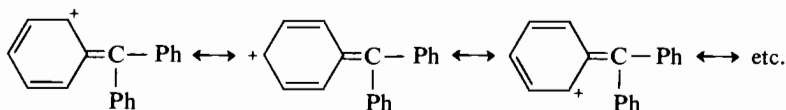




Cuando el bromuro de trifenilmetilo se pone en un disolvente que acepte una carga, tal como el alcohol acuoso, se ioniza rápidamente. Sin embargo, el ion trifenilcarbonio resultante reacciona con el disolvente y no adquiere gran concentración. Si el bromuro de trifenilmetilo se pone en un disolvente capaz de solvatar las especies cargadas, pero incapaz de reaccionar con el ion (e.g., dióxido de azufre líquido), se observa la disociación del compuesto en iones estables en estas condiciones y puede determinarse cuantitativamente midiendo la conductibilidad eléctrica de la disolución.



Para el ion tritilo pueden escribirse ocho formas de Kekulé con la carga positiva en el átomo de carbono central. Las mismas ocho formas de Kekulé pueden escribirse para el compuesto neutro de trifenilmetilo. Puesto que tanto el Ph_3CBr como el Ph_3C^+ se estabilizan igualmente por la resonancia de Kekulé, este tipo de resonancia no tiene influencia sobre el equilibrio de disociación. Sin embargo, el ion está estabilizado adicionalmente por nueve formas de resonancia en las que la carga se dispersa en los anillos.

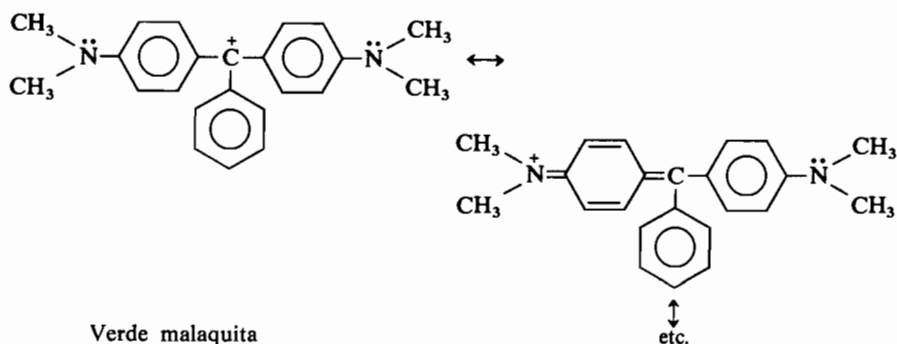


A esta deslocalización de la carga sobre el conjunto de la molécula, que no es posible en la molécula neutra, se debe la estabilidad relativamente grande de este ion.

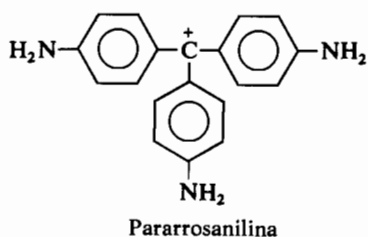
MATERIA OPTATIVA

Colorantes derivados del trifenilmetano. Algunos iones trifenilcarbonio sustituidos son completamente estables. De hecho, muchos de ellos se emplean como colorantes debido

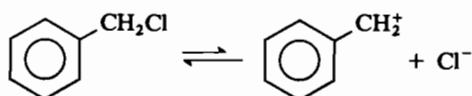
a que sus extensos sistemas conjugados muestran absorción en la parte visible del espectro y, en consecuencia, los compuestos son coloreados.



La *fucsina* o *magenta* es un colorante que se compone principalmente de *pararrosanilina*. El hexametilderivado de la pararrosanilina (en el que todos los hidrógenos del nitrógeno están sustituidos por metilo) es un colorante violeta azulado que se denomina *violeta cristal*.



El término siguiente de la serie es el catión bencilo (ion fenilcarbonio). Evidentemente, existirán también aquí el mismo tipo de formas de resonancia que estabilizan el trifenilcarbonio, pero existen menos que allí y su efecto no es tan pronunciado. Una disolución de cloruro de bencilo en dióxido de azufre líquido, no conduce la electricidad en grado apreciable: en dióxido de azufre líquido, el equilibrio está muy desplazado hacia la izquierda.



Sin embargo, si se añade al halogenuro un ácido de Lewis fuerte, es posible detectar el ion.

La velocidad de reacción de un halogenuro orgánico con ion plata (nitrato de plata en alcohol acuoso) proporciona una medida apreciable de la estabilidad del ion carbonio que se forma por ionización. El bromuro de trifenilmetilo y el bromuro de bencilo dan un precipitado casi instantáneo de bromuro de plata, al disolverse en nitrato de plata alcohólico. De la rapidez de la reacción podemos deducir que el ion es apreciablemente estable (capítulo 13). En efecto, los tiempos que requieren los bromuros correspondientes para reaccionar con el ion plata dando los iones carbonio relacionados al principio de esta sección, son progresivamente mayores a medida que seguimos la serie en el sentido de estabilidad decreciente.

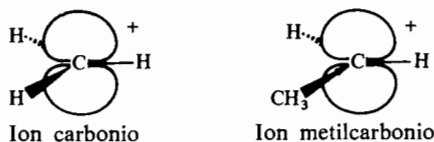
El cation alilo tiene sólo dos formas de resonancia importantes,



pero son equivalentes; este ion tiene una estabilidad análoga a la del cation bencilo. [Algunas veces, el cation alilo se representa por el símbolo $(\text{CH}_2 \equiv \text{CH} \equiv \text{CH}_2)^+$. Este tipo de símbolo es algo confuso y no lo emplearemos en este texto.]

Para los restantes iones carbonio de nuestra lista, la estabilización no se explica tan sencillamente. Los químicos discutieron durante muchos años las razones del orden de estabilidad de los iones alquilcarbonio: terciario > secundario > primario. El cation *t*-butilo, muy estable para ser un ion alquilcarbonio, tiene una estabilidad análoga a la del cation alilo, mientras que los iones carbonio secundarios y primarios metil-sustituidos, son sucesivamente menos estables. La estabilidad de los iones alquilcarbonio se explica ahora por dos efectos, hiperconjugación e inducción, que hemos mencionado en el capítulo 7 como determinantes de las propiedades de las olefinas alquil-sustituidas.

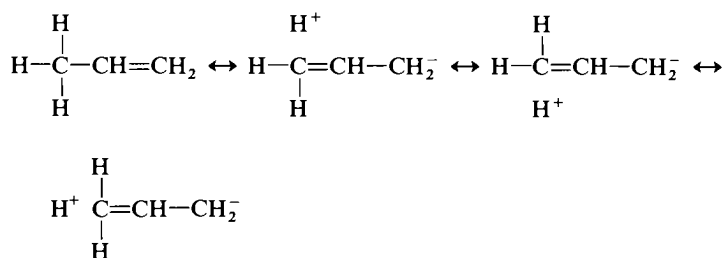
Cuando se unen átomos de distinta electronegatividad, se produce un efecto inductivo. Cuando se une un grupo metilo a un carbono olefínico, como por ejemplo en el propeno, se producirá un desplazamiento de electrones del grupo metilo hacia el carbono unido por doble enlace, debido a que el último es más electronegativo (sección 7.8). Consideremos ahora la consecuencia de sustituir un hidrógeno del ion carbonio por un grupo metilo.



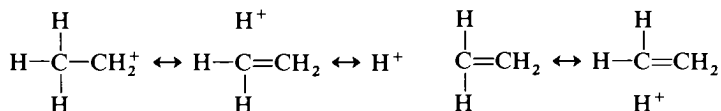
Tenemos aquí un orbital sp^3 del metilo que recubre a un orbital sp^2 del carbono iónico. Esta situación es análoga a la del propeno (sección 7.8). Además, el

carbono iónico lleva una carga positiva que le hace ser todavía más electronegativo. El resultado es como esperábamos, que la presencia de un grupo metilo tiene un efecto estabilizante sustancial del ion carbonio.

El segundo efecto importante por el que un grupo metilo estabiliza a un ion carbonio unido a él, es el denominado *hiperconjugación*. El propeno, por ejemplo, está estabilizado por la siguiente clase de resonancia:



Tal resonancia no es muy efectiva, puesto que las formas iónicas tienen un enlace covalente menos que la forma ordinaria de Kekulé. Esas formas iónicas serían análogas a formas tales como CH_3^-H^+ para el metano, y, evidentemente, tales formas son mucho menos importantes que aquellas que tienen enlaces covalentes. Teniendo en cuenta que las formas iónicas de este tipo sólo pueden escribirse por «pérdida» de un enlace covalente, el tipo de resonancia indicado anteriormente para el propeno, se llama algunas veces *hiperconjugación con pérdida de enlace*. Sin embargo, para un ion carbonio alquil-sustituido pueden escribirse formas de resonancia por hiperconjugación, que tienen el mismo número de enlaces covalentes que la estructura principal:



Este tipo de resonancia se denomina *hiperconjugación isovalente*, y es mucho más importante que la hiperconjugación con pérdida de enlace.

Durante mucho tiempo hubo mucha ambigüedad en la interpretación de los datos experimentales. No había duda de que la sustitución por un metilo estabilizaba un ion carbonio. La cuestión consistía en si la estabilización procedía de la inducción o de la hiperconjugación. La respuesta es que ambas son importantes, y puesto que los dos efectos van en la misma dirección, no es fácil distinguirlos. La teoría indica que deben ser de importancia comparable.

EJERCICIO 12.1

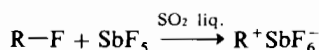
Dibujar las formas de resonancia por hiperconjugación del catión isopropilo.

La estabilidad que comunica a un ion carbonio la acción combinada de los efectos inductivo y de resonancia de un grupo metilo es muy apreciable. Las energías de estabilización procedentes de los sustituyentes unidos a los carbonos cargados positivamente de la tabla 12.1 se han medido por bombardeo electrónico en un espectrómetro de masas (fase gaseosa). Los cálculos teóricos reproducen bastante bien estos números.

Tabla 12.1 Energías de estabilización de los iones carbonio sustituidos.

| Ion | Energía kcal/mol |
|---|---------------------|
| CH ₃ ⁺ | 0 |
| CH ₃ CH ₂ ⁺ | 36 |
| (CH ₃) ₂ CH ⁺ | 66 |
| (CH ₃) ₃ C ⁺ | 84 |
| CH ₂ =CHCH ₂ ⁺ | 58 |

En los años de la década de 1960 fue posible el estudio experimental directo de los iones carbonio gracias a que Olah * probó que es posible preparar algunos de los sencillos en condiciones de estabilidad, y estudiarlos a través de los espectros de RMN. Por ejemplo, los fluoruros de alquilo reaccionan con el poderoso ácido de Lewis, pentafluoruro de antimonio, dando iones carbonio.

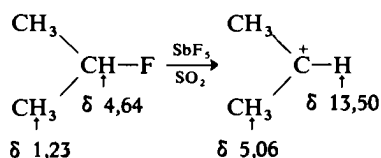


Los nueve protones metílicos del fluoruro de *t*-butilo en dióxido de azufre, se observan por RMN a δ 1,3. Cuando se añade pentafluoruro de antimonio a la disolución, los protones se observan en forma de un singlete definido a δ 4,35. El gran desplazamiento a campo más bajo de los protones metílicos, es de esperar puesto que el carbono cargado positivamente ejerce efectos inductivos y de hiperconjugación fuertes sobre estos protones.

Análogamente, el fluoruro de isopropilo presenta los protones metílicos a

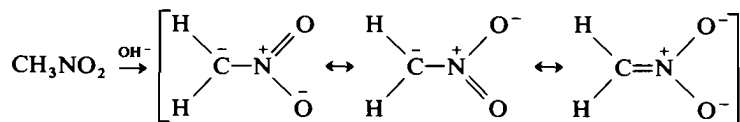
* George Olah. Nacido en 1927, Budapest, Hungría. Universidad Técnica de Budapest. Dow Chemical de Canadá, Universidad de Case Western Reserve.

δ 1,23, mientras que en $\text{SbF}_5\text{—SO}_2$, están, desplazados a δ 5,06. El protón secundario del fluoruro de isopropilo se observa a δ 4,64, ¡y en el ion carbonio está desplazado a δ 13,50!

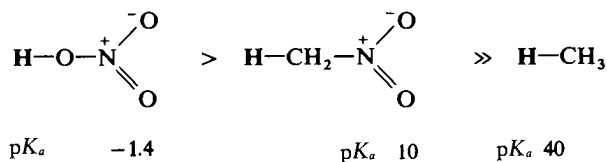


12.3 Carbaniones

Paralelamente a los iones carbonio, los carbaniones presentan una gama completa de estabilidades. Por ejemplo, el nitrometano, es suficientemente ácido para reaccionar con álcali acuoso (sección 10.2) debido a que el anión formado tiene gran estabilidad.

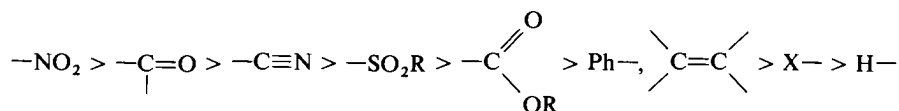


La estabilidad de este ion es en gran parte consecuencia de la electronegatividad de los átomos de oxígeno del grupo nitro. Existe un apreciable efecto inductivo, conjuntamente con un efecto de resonancia poderoso, ambos en el sentido de atraer la carga negativa del carbono hacia el grupo nitro. La acidez del nitrometano está más cercana a la del ácido nítrico que a la del metano, pudiéndose escribir el siguiente orden de acidez:

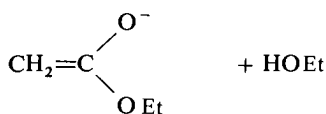
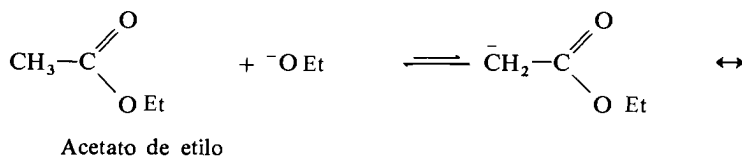


Los átomos o grupos electronegativos darán carbaniones más o menos esta-

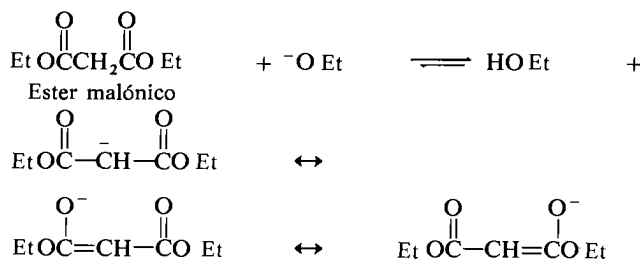
bles, según su capacidad para atraer electrones. A continuación indicamos los grupos más corrientes en orden decreciente de su capacidad atrayente de electrones.



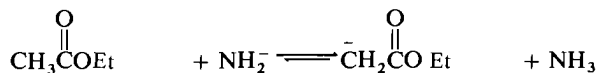
Basta un solo grupo nitro unido al carbono para hacer que el nitrometano sea lo suficientemente ácido para reaccionar con álcali. Un grupo comprendido en el intervalo entre $-\text{SO}_2\text{R}$ y $-\text{CO}_2\text{R}$ no es suficientemente electrogenativo para dar un compuesto con acidez relativa medible con respecto al agua, pero dos de estos grupos unidos al mismo carbono aumentarán apreciablemente la acidez de un enlace C—H. Mientras que el acetato de etilo no reacciona con el etóxido sódico en cantidad apreciable, el ester malónico sí reacciona:



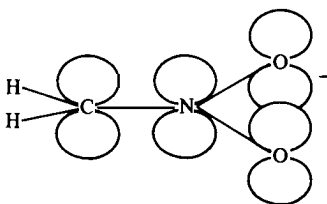
pero



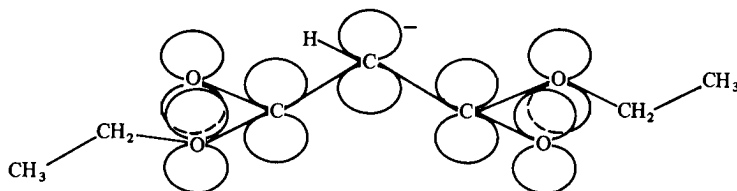
Por otra parte, si se emplea una base suficientemente fuerte, la reacción se producirá incluso con el acetato de etilo.



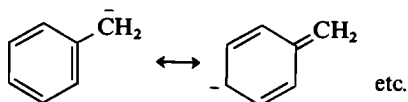
Los carbaniones que están muy estabilizados por resonancia son planos, al menos en cuanto corresponde al sistema electrónico π deslocalizado. Así, el anión nitrometano tiene todos sus átomos en un plano, con hibridación trigonal tanto en el carbono como en el nitrógeno.



El ester malónico es análogo; sólo los hidrógenos de los grupos etilo caen fuera del plano molecular.



A consecuencia de la electronegatividad relativamente baja de los carbonos del anillo, las formas de resonancia del grupo fenilo que indicamos no dan tanta estabilidad al carbanión como se la dan grupos tales como el nitro o ciano.



La geometría del anión bencilo no se ha estudiado directamente todavía. Sin embargo, el ion es isoelectrónico con la anilina y es posible también que sea geoméricamente similar a ella. Recuérdese que la anilina no es una molécula plana [el nitrógeno tiene una geometría prácticamente tetraédrica (sección 11.3)]. A pesar de que la resonancia sería más efectiva con un nitrógeno plano, los demás factores (análogos al amoníaco, sección 4.15) mantienen el nitrógeno piramidal. Análogamente puede suponerse que el carbono metilénico del anión bencilo sea probablemente piramidal.

MATERIA OPTATIVA



Acidez relativa de algunos compuestos comunes. La tabla 12.2 da una lista de compuestos comunes cuya acidez o basicidad es de interés. Un estudio de esta tabla ayudará al estudiante a resumir el material sobre la acidez expuesto en los capítulos anteriores. Debe señalarse el predominio de la *acidez relativa* sobre los valores numéricos de los pK_a . En efecto, para los pK_a que quedan fuera del intervalo 0-16, los valores numéricos son muy parecidos.

Tabla 12.2 Valores de pK_a de diversos tipos de ácidos.

| Acido | Base | pK_a aproximado |
|---|--|-------------------|
| FSO_3H | FSO_3^- | -12 |
| RNO_2H^+ | RNO_2 | -12 |
| ArNO_2H^+ | ArNO_2 | -11 |
| HClO_4 | ClO_4^- | -10 |
| HI | I^- | -10 |
| RCNH^+ | RCN | -10 |
| H_2SO_4 | HSO_4^- | -9 |
| $\text{RCH} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{OH}^+ \end{array}$ | $\text{RCH} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ | -8 |
| ArSO_3H | ArSO_3^- | -7 |
| HCl | Cl^- | -7 |
| ArOH_2^+ | ArOH | -7 |
| RSH_2^+ | RSH | -7 |
| $\text{RCR} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{OH}^+ \end{array}$ | $\text{RCR} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ | -7 |
| $\text{RCOR} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{OH}^+ \end{array}$ | $\text{RCOR} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ | -6,5 |
| $\text{RCOH} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{OH}^+ \end{array}$ | $\text{RCOH} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ | -6 |
| $\text{HCH} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{OH}^+ \end{array}$ | $\text{HCH} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ | -4 |
| $\text{R}_2\text{O}^+ \begin{array}{c} \\ \text{H} \end{array}$ | ROR | -3,5 |
| ROH_2^+ | ROH | -2 |
| H_3O^+ | H_2O | -1,74 |
| HNO_3 | NO_3^- | -1,4 |

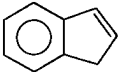
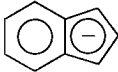
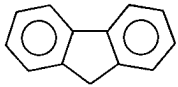
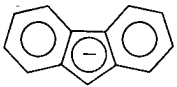
continúa

Tabla 12.2 Valores de pK_a de diversos tipos de ácidos - continuación.

| Acido | Base | pK _a aproximado |
|---|---|----------------------------|
| RCNH ₂ OH ⁺ | RCNH ₂ O | -1 |
| HSO ₄ ⁻ | SO ₄ ²⁻ | 1,99 |
| HF | F ⁻ | 3,17 |
| HONO | NO ₂ ⁻ | 3,29 |
| ArNH ₃ ⁺ | ArNH ₂ | 3-5 |
| RCOOH | RCOO ⁻ | 4-5 |
| H ₂ CO ₃ | HCO ₃ ⁻ | 6,35 ^a |
| H ₂ S | HS ⁻ | 7,00 |
| ArSH | ArS ⁻ | 8 |
| CH ₃ COCH ₂ COCH ₃ | CH ₃ CO ⁻ CHCOCH ₃ | 9 |
| NH ₄ ⁺ | NH ₃ | 9,24 |
| ArOH | ArO ⁻ | 9-11 |
| RCH ₂ NO ₂ | RCHNO ₂ ⁻ | 10 |
| R ₃ NH ⁺ | R ₃ N | 10-11 |
| RNH ₃ ⁺ | RNH ₂ | 10-11 |
| HCO ₃ ⁻ | CO ₃ ²⁻ | 10,33 |
| R ₂ NH ₂ ⁺ | R ₂ NH | 11 |
| CH ₃ COCH ₂ COOEt | CH ₃ CO ⁻ CHCOOEt | 11 |
| RSH | RS ⁻ | 12 |
| NCCH ₂ CN | NC ⁻ CHCN | 12 |
| EtOOCCH ₂ COOEt | EtOOC ⁻ CHCOOEt | 13 |
| MeSO ₂ CH ₂ SO ₂ Me | MeSO ₂ ⁻ CHSO ₂ Me | 14 |
|  |  | 14-15 |
| RCONH ₂ | RCONH ⁻ | 15 |
| H ₂ O | OH ⁻ | 16 |
| CH ₃ OH | CH ₃ O ⁻ | 16 |
| RCH ₂ OH | RCH ₂ O ⁻ | 18 |
| R ₂ CHOH | R ₂ CHO ⁻ | 18 |
| PhC≡CH | PhC≡C ⁻ | 18,5 |
| R ₃ COH | R ₃ CO ⁻ | 19 |
| RCOCH ₂ R | RCO ⁻ CHR | 19-20 |

continúa

Tabla 12.2 Valores de pK_a de diversos tipos de ácidos - continuación.

| Acido | Base | pK_a aproximado |
|---|---|-------------------|
|  |  | 20 |
|  |  | 23 |
| ROOCCH ₂ R | ROOC ⁻ CHR | 24,5 |
| RCH ₂ CN | R ⁻ CHCN | 25 |
| RCONH ₂ | RCONH ⁻ | 25 |
| HC≡CH | HC≡C ⁻ | 25 |
| ArNH ₂ | ArNH ⁻ | 25 |
| Ar ₃ CH | Ar ₃ C ⁻ | 31,5 |
| A ₂ CH ₂ | Ar ₂ CH ⁻ | 33 |
| MeSOCH ₂ R | MeSO ⁻ CHR | 33,5 |
| NH ₃ | NH ₂ ⁻ | 34 |
| ArCH ₃ | ArCH ₂ ⁻ | 35 |
| CH ₂ =CH ₂ | CH ₂ =CH ⁻ | 36,5 |
| PhH | Ph ⁻ | 37 |
| ciclo-C ₃ H ₆ | ciclo-C ₃ H ₅ ⁻ | 39 |
| CH ₄ | CH ₃ ⁻ | 40 |
| C ₂ H ₆ | C ₂ H ₅ ⁻ | 42 |
| (CH ₃) ₂ CH | (CH ₃) ₂ C ⁻ | 44 |
| ciclo-C ₆ H ₁₂ | ciclo-C ₆ H ₁₁ ⁻ | 45 |

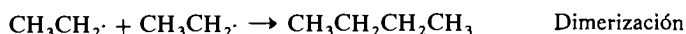
^a El pK_a del H₂CO₃ es en realidad, aproximadamente 4. El valor 6,35 incluye el equilibrio CO₂ + H₂O ⇌ H₂CO₃

EJERCICIO 12.2

Compárese la acidez del NH₃ con la de PhNH₂ y RCONH₂ (tabla 12.2). ¿Pueden explicarse las diferencias? ¿Cómo se estimaría la acidez de la *p*-nitroanilina?

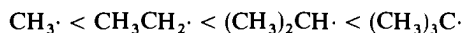
12.4 Radicales de carbono

La mayoría de los radicales de carbono, tales como los de metilo y *t*-butilo, son especies muy reactivas. Incluso si se mantienen fuera del contacto de otras sustancias, no pueden obtenerse en concentración apreciable debido a que reaccionan entre sí por dimerización y desproporción:

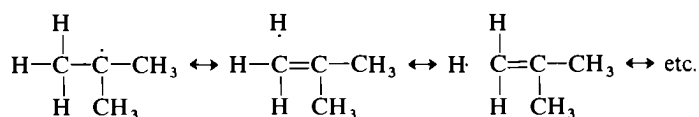


En circunstancias normales las reacciones son casi instantáneas, irreversibles y completas. Para que un radical libre existiera como tal en disolución por tiempo indefinido, parece necesario que la estabilidad del mismo fuera al menos comparable con la del compuesto covalente que formaría por dimerización.

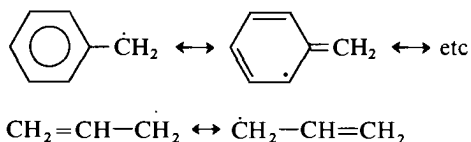
La estabilidad de los radicales alquilo crece en el orden



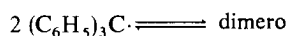
Este hecho puede atribuirse a la hiperconjugación (como en los iones carbonio correspondientes).



Los radicales bencilo y alilo son más estables que los radicales alquilo sencillos.



A pesar de ello, se dimerizan casi instantáneamente. En cambio, el radical trifenílmetilo permanece estable en disolución diluida. A concentraciones mayores, está muy dimerizado, pero la dimerización es reversible.



DESCUBRIMIENTO DE UN RADICAL LIBRE ESTABLE. En el año 1900, apareció un artículo muy interesante en el Journal of the American Chemical Society y también en el Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, firmado por un químico llamado Moses Gomberg.* Gomberg se interesaba por los alcanos completamente fenilados y había preparado anteriormente el tetrafenilmetano, una síntesis en la que habían fracasado varios químicos eminentes, y entonces se impuso la tarea de sintetizar el hexaifeniletano. Comenzó por el trifenilclorometano e intentó unir dos moléculas del mismo mediante la reacción de Wurtz.

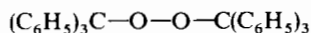


Este método se empleaba algunas veces para sintetizar hidrocarburos. Gomberg aisló de la reacción un sólido cristalino blanco, que fundía a 185° C, y que pensó que sería el hexaifeniletano.

Tal como es costumbre hacer cuando un químico intenta establecer la estructura de un compuesto nuevo, Gomberg analizó su producto para carbono e hidrógeno y se vio sorprendido con que el análisis indicaba el 88 % de carbono y el 6 % de hidrógeno: un total de sólo el 94 %. Repitió 10 análisis con el mismo resultado, y concluyó que la sustancia que había obtenido no era el hexaifeniletano, un hidrocarburo, sino un compuesto con el 6 % de algún otro elemento, probablemente oxígeno.

Pensó primero que el oxígeno podría proceder de los productos de partida impuros, pero cuando se purificaron cuidadosamente y estuvieron totalmente libres de oxígeno, se obtuvieron los mismos resultados. El oxígeno podía proceder del aire, aunque parecía impropio que el oxígeno molecular reaccionara con un hidrocarburo a la temperatura ambiente. Sin embargo, realizó la reacción en atmósfera de dióxido de carbono. En este caso, el compuesto obtenido tenía un punto de fusión de 147° C y no de 185° C. Esta sustancia se purificó y por análisis dio la composición correcta para el hexaifeniletano: 93,8 % de carbono y 6,2 % de hidrógeno. Cuando este material se disolvió en benceno, dio una disolución amarilla y cuando se dejó entrar un poco de aire en el recipiente, desapareció el color amarillo. Después de unos minutos, el color amarillo apareció de nuevo. Cuando se dejaba entrar más oxígeno, ocurría lo mismo: el color desaparecía y lentamente volvía a aparecer. Este cambio podía repetirse muchas veces, pero finalmente el color desaparecía definitivamente y al evaporar el disolvente se obtenía el compuesto de punto de fusión 185° C.

Gomberg concluyó finalmente que el compuesto de punto de fusión 185° era el peróxido



* Moses Gomberg. 1866-1947. Nacido en Elisabetgrad. Rusia. Universidad de Michigan.

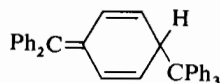
que confirmó preparando una muestra auténtica por un camino distinto.

El hidrocarburo de punto de fusión 147°C sería probablemente el hexafeniletano, pero que se comportaba de una manera extraña. La ruptura espontánea de un enlace carbono-carbono por el oxígeno era una reacción que no se conocía anteriormente. En consecuencia, Gomberg enunció que había preparado un radical libre estable: «La evidencia experimental presentada anteriormente me obliga a concluir que estamos ante un radical libre, el trifenilmetilo $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$ ». La propuesta de Gomberg fue aceptada finalmente y ahora parece claro que eso es lo que ocurre. El metal sustrae un átomo de cloro del trifenilclorometano y forma el radical libre trifenilmetilo. Dos de esos radicales se combinan entonces para formar un dímero. Antes de 1967, se supuso que este dímero era realmente el hexafeniletano. En el hexafeniletano el enlace carbono-carbono sería muy débil debido a las repulsiones estéricas entre los grupos fenilo ya que el radical que se produciría por disociación de la molécula sería suficientemente estable. De esta forma podía existir un equilibrio entre los radicales libres y el hidrocarburo. Realmente el equilibrio tiende a favorecer el hidrocarburo dímero; la parte correspondiente al radical libre representa un 2 % en una disolución 1 molar, el 10 % en una 0,01 molar y casi el 100 % en una disolución muy diluida.

El radical trifenilmetilo es amarillo, mientras que el hidrocarburo dímero y el peróxido son incoloros. La disolución del hidrocarburo dímero es amarilla debido a la presencia del radical en la mezcla en equilibrio. Cuando se deja entrar oxígeno en la disolución, los radicales trifenilmetilo reaccionan rápidamente formando el peróxido (¡recuérdese que el oxígeno molecular es un dirradical!), y el color amarillo desaparece. El equilibrio se establece de nuevo por disociación de más dímero, y el color amarillo vuelve a aparecer. Sólo cuando todo el hidrocarburo dímero se ha convertido en peróxido, cesa de aparecer el color amarillo.

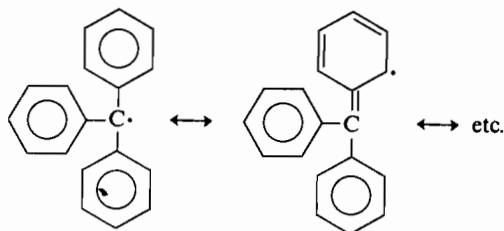
Se prepararon otros muchos hidrocarburos dímeros como supuestos hexariletanos, y se comprobó la existencia de los correspondientes radicales triarilmetilo de varias maneras. La evidencia más convincente de la naturaleza de radical libre de esas sustancias se basa en las propiedades del electrón impar. Cuando dos electrones ocupan el mismo orbital, sus spins y los momentos magnéticos correspondientes, se anulan exactamente entre sí. Sin embargo, un radical libre tiene un momento magnético definido procedente del electrón impar, y es paramagnético. El paramagnetismo de un compuesto puede detectarse en un campo magnético, y además es posible observar un espectro de absorción de resonancia paramagnética, que se desarrolla de una manera análoga a un espectro de RMN. En lugar de alinearse un momento nuclear con o en contra del campo, se alinea el momento magnético del electrón de tal radical.

Considerando que el hexafeniletano sería un compuesto estéricamente apiñado, podría preguntarse por qué los radicales, a pesar de todo, tienden a unirse de esta manera. ¿Por qué no prefieren, en su lugar, unirse de este otro modo?:



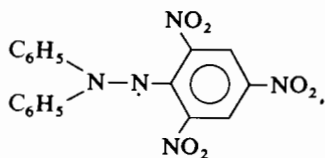
En 1968 apareció en *Tetrahedron Letters* un artículo que describía el espectro de RMN de algunos supuestos hexafeniletanos. Se observó que, en efecto, los dímeros no eran hexafeniletanos, sino que pertenecían más bien al tipo que acabamos de indicar. Tal dímero no es particularmente estable, porque se ha perdido la resonancia de un anillo bencénico. Parece ser que el hexafeniletano es todavía un compuesto desconocido.

¿Por qué es tan estable el radical trifenilmetilo? Existen dos razones importantes. La primera es la resonancia.



Pueden escribirse muchas formas con el electrón impar desplazado del átomo de carbono central hacia los grupos fenilo. Este alto grado de deslocalización hace que el radical sea estable. La segunda razón de la estabilidad es que el dímero es relativamente inestable. Los grupos fenilos son muy voluminosos y sea cual fuere la manera de formarse el dímero, conduce a una estructura bastante inestable. Se ha comprobado que el hexaciclohexiletano no se disocia en radicales, de modo que la resonancia del trifenil radical es *esencial* para su estabilidad. Es indudable que la compresión estérea del dímero contribuye a su fácil disociación, pero en cuanto, es incierto.

La misma gama de estabilidades, desde los muy inestables hasta los completamente estables, indicada para los iones carbonio, es aplicable a los radicales. El extremo estable está representado por el *N,N*-difenilpicrilhidracilo, que es una sustancia asequible comercialmente. Incluso en los estantes de muchos laboratorios puede encontrarse un frasco lleno de radicales libres.



N,N-Difenilpicrilhidracilo

12.5 Carbenos

Existen dos tipos distintos de estructuras electrónicas para los carbenos. Los dos electrones de la capa de valencia que no se emplean en los enlaces podrían estar en el mismo orbital (en cuyo caso quedaría otro orbital vacío y la molécula podría considerarse al mismo tiempo como un carbanión y un ion carbonio).

Alternativamente, los dos electrones podrían estar en orbitales distintos y la molécula podría considerarse como un dirradical. En este caso, los electrones podrían tener sus spines pareados (singlete) o desapareados (triplete); podría esperarse que la última forma fuera la más estable. Las especies singlete con dos orbitales ocupados por un solo electrón, serán normalmente un estado excitado del singlete en el que ambos electrones están en el mismo orbital (a menos que los orbitales fueran degenerados). Tal estado excitado tendría sólo una existencia fugaz puesto que declinaría rápidamente hacia el estado fundamental. Estos estados posibles pueden entenderse mediante el diagrama de energía de la figura 12.1.

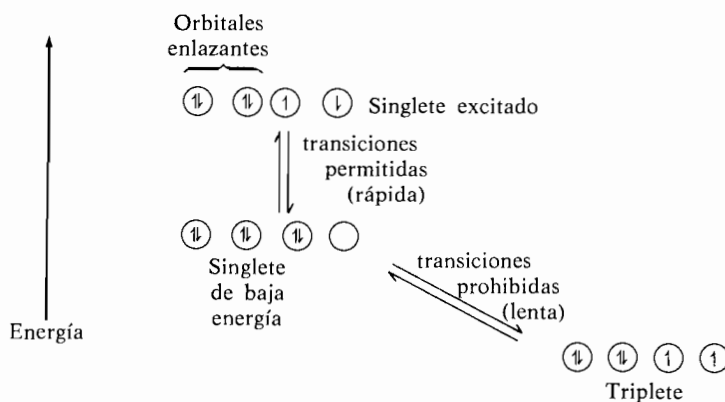


Figura 12.1

Relaciones entre las distintas estructuras electrónicas posibles de un carbeno típico.

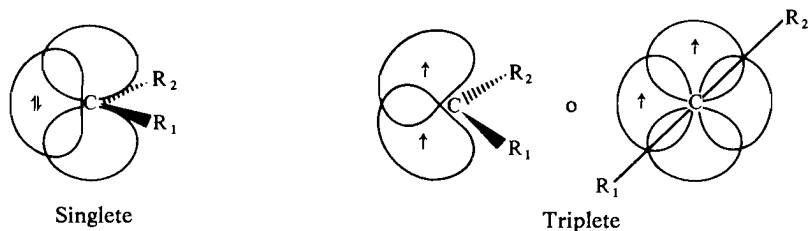
MULTIPLICIDAD DE UNA MOLÉCULA. *Un singlete es una molécula con una sola función de onda y sin electrones desapareados. Un doblete y un triplete tienen funciones de onda que pueden escribirse de dos o tres formas debido a la presencia de uno o dos electrones desapareados, respectivamente. En general, el número de electrones desapareados es inferior en una unidad a la multiplicidad.*

El carbeno triplete y el carbeno singlete con dos electrones pareados en el mismo orbital es de esperar que tengan energías bastante comparables; es posible

que pueda existir una u otra de estas estructuras según las circunstancias. Generalmente el estado fundamental es el de triplete y el singlete constituye un estado excitado, pero se conocen algunos casos (e.g. los dihalogenocarbonos CX_2) en los que el estado fundamental es el singlete. Las transiciones entre los singletes y tripletes son prohibidas y tienen lugar lentamente. Por consiguiente, algunas veces se puede preparar un carbeno singlete y hacerlo reaccionar químicamente antes de que tenga la oportunidad de transformarse en triplete. Alternativamente, puede dejarse que el singlete se transforme en triplete antes de llevar a cabo la reacción. El comportamiento químico del singlete y del triplete será por lo general distinto en cierto grado.

MATERIA OPTATIVA

La hibridación en un carbeno. El carbeno que tiene ambos electrones en el mismo orbital tendrá un estado fundamental de singlete, y el orbital vacío sería un orbital p . El orbital que contuviera el par electrónico tendría una gran concentración de carácter s , y los orbitales enlazantes con los hidrógenos tendrían un carácter muy próximo a sp^2 . Así, el ángulo de enlace $R-C-R$ sería de unos 120° más o menos.

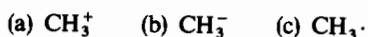


En el caso de que los dos electrones de valencia del carbeno que no se emplean en la formación de enlaces, ocupen orbitales distintos, el orbital s se empleará exclusivamente para el enlace; en este caso se tendría una molécula lineal que habría formado sus enlaces con híbridos sp . Los electrones sobrantes estarán en orbitales p puros. Los dos últimos orbitales son degenerados y, aplicando la regla de Hund, los dos electrones tendrán sus spines paralelos. Puede también suponerse que existe cierto carácter s en los orbitales no enlazantes dando una molécula angular en lugar de lineal. Existe evidencia de la existencia de tales tripletes angulares en ciertas moléculas complejas. Aun cuando se han detectado intermedios de carbeno triplete en las reacciones químicas y se han estudiado en alguna extensión, se conoce poco experimentalmente acerca de sus propiedades físicas.

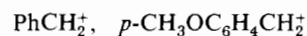
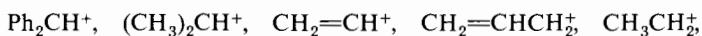
Un carbeno puede reaccionar de diferentes maneras, según esté en estado singlete o triplete. En el estado singlete, un carbeno es esencialmente un ion carbonio y un carbanión; generalmente reaccionará primero como si fuera un ion carbonio y luego como si fuera un carbanión. Si la molécula está en estado triplete se comporta de modo más parecido a un radical libre. Evidentemente, la marcha de la reacción es de esperar que sea distinta en ambos casos y así es en efecto.

PROBLEMAS

1. Dibujar los orbitales atómicos de las especies siguientes, indicando cuántos electrones hay en cada uno. Indicar también la hibridación y los ángulos de enlace.



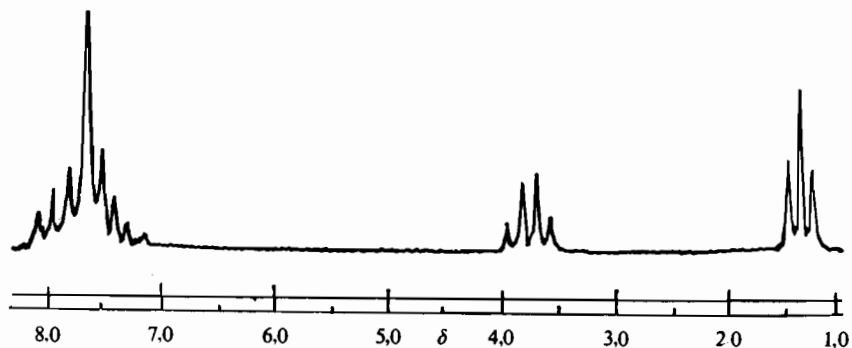
2. Definir: homolítico, isoelectrónico, carbeno e hiperconjugación con pérdida de enlace.
3. ¿Por qué el catión metilo es plano mientras que el carbanión metilo es piramidal?
4. ¿Quedará estabilizado o desestabilizado el catión bencilo si se le une un grupo metoxilo en para?
5. Poner los siguientes compuestos en orden creciente de estabilidad:



6. ¿Cuántas formas de resonancia de hiperconjugación isovalente tiene el ion trimetilcarbonio? Dibujarlas.
7. Escriba y ajuste la reacción de la sodamida con el acetato de metilo. El equilibrio está desplazado hacia la derecha en esta ecuación. Utilice formas resonantes para explicar este hecho.

8. Cuando $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, se disuelve en $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2$, el espectro

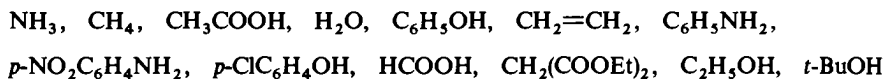
de RMN de la disolución es el indicado.



Espectro de RMN del compuesto desconocido del problema 8.

¿Cuál es la estructura del compuesto?

9. Dibujar un esquema del catión bencilo indicando los ángulos de enlace y la hibridación de los orbitales de valencia del carbono bencílico. Repítase para el *p*-nitroderivado, indicando esta vez, además, el sistema π del anillo y los orbitales del grupo nitro.
10. El ester acetilacético ($\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_2\text{H}_5$) reacciona con EtO^- formando un anión estable. Dibujar las formas principales de resonancia (3) de este ion. Dibujar los orbitales atómicos que forman el sistema deslocalizado de este anión.
11. Relacionar los siguientes compuestos por orden de acidez, comenzando por el ácido más fuerte:

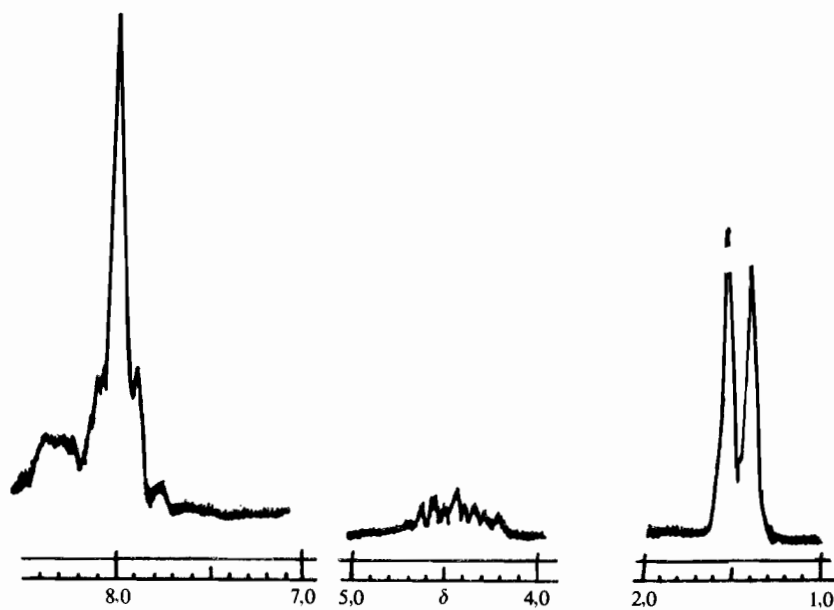


12. Repetir el problema 9 con el anión bencilo.
13. Explicar por qué la hiperconjugación es poco importante en el tolueno, pero más importante en el catión *p*-metilbencilo.
14. Dibujar las formas de resonancia del *N,N*-difenilpicrilhidracilo (sec. 2.4, final) e indicar por qué es tan estable.
15. ¿Podría esperarse que el ion trifenilcarbonio tuviera todos los átomos de carbono en el mismo plano? Explicarlo.

PROBLEMA OPTATIVO

16. Cuando $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{-}\overset{\text{OH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{-CH}_3$, se disuelve en $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5\text{-SO}_2$ se obtie-

ne el siguiente espectro de RMN de la disolución.



Espectro de RMN del compuesto desconocido del problema optativo 16

Interpretar los hechos anteriores.

CAPÍTULO 13

Aplicaciones de la termodinámica

13.1 Termodinámica

Gran parte de la química orgánica consiste en la transformación de unos compuestos en otros por medio de *reacciones químicas*. Los once primeros capítulos de este texto tratan de los materiales de partida y de los productos finales de las reacciones orgánicas más corrientes. En el capítulo 12 se discutieron los intermedios transitorios que se producen en el curso de tales reacciones. Este capítulo se refiere a la *energética* (realmente, *termodinámica*) de estas reacciones. Aquí expondremos los principios que rigen las posiciones de equilibrio y las ideas básicas en las que cimentaremos las condiciones de factibilidad de las distintas reacciones.

La *termodinámica* es el estudio del flujo de *energía* en un sistema. Es un objeto básico aplicable por igual a los problemas de ingeniería, a los sistemas vivos y al comportamiento de las moléculas orgánicas. Willard Gibbs * fue el primero en comprender la importancia de la termodinámica como determinante del comportamiento de un sistema químico, y desarrolló en gran medida los métodos y las aplicaciones. El calor puede considerarse como la forma más elemental de energía, puesto que cualquier clase de energía, sea eléctrica, mecánica o la que fuere, puede convertirse cuantitativamente en calor, mientras que no todas las demás clases de energía pueden interconvertirse cuantitativamente entre sí. Por ejemplo, la energía eléctrica puede transformarse cuantitativamente en calor, pero no en energía mecánica, debido a la fricción. Por consiguiente, la energética de un sistema puede tratarse con exactitud en términos de *contenido calorífico* del sistema, mientras que otras clases equivalentes de energía, tales como el trabajo mecánico, son mucho más complicadas.

Los científicos antiguos conocían lo que ha sido llamado *conservación de la energía*, que se llama algunas veces con más elegancia *primer principio de termodinámica*: La energía (incluyendo su equivalente en masa) no puede crearse ni

* Willard J. Gibbs. 1839-1903. Nacido en New Haven, Connecticut. Universidad de Yale.

destruirse, sino que la cantidad contenida en un sistema *aislado*, permanece siempre constante. La primera ley puede expresarse como sigue:

$$\Delta E = q - W$$

donde ΔE es la variación de energía interna del sistema, q es el calor suministrado al mismo, y W es el trabajo realizado por el sistema.

La primera ley es un hecho experimental. No puede derivarse o deducirse de algo más fundamental. Simplemente, es. Tiene validez porque se ha ensayado en miles de experimentos separados y se ha comprobado que es cierta sin excepción.

Consideremos el proceso de calentar un litro de oxígeno desde 25° a 30° C en un recipiente cerrado. Puesto que el proceso se lleva a cabo a volumen constante, el sistema no trabaja frente al ambiente, por consiguiente $W = 0$, y $\Delta E = q$; esto es, el cambio de energía del sistema es exactamente igual al calor absorbido. Si conocemos el calor suministrado al oxígeno, podemos decir exactamente el cambio de energía interna que sufre el oxígeno al calentarle desde el estado inicial al estado final.

En los procesos que se llevan a cabo ordinariamente en el planeta Tierra (que son aquellos por los que se interesa más el químico orgánico), si el sistema está abierto al aire, el proceso no ocurrirá a volumen constante, sino a presión constante. Consideremos la repetición del experimento anterior con el oxígeno en un recipiente de volumen variable (tal como un cilindro con un pistón) de modo que la presión del sistema sea exactamente de una atmósfera durante todo el experimento. En este caso, el oxígeno se expansionará al calentar, y ocupará mayor volumen en el estado final que en el inicial. El oxígeno, al expansionarse, ha realizado un trabajo contra la atmósfera (se ha expansionado en contra de la resistencia de la presión de la atmósfera). En este caso, el incremento de energía del oxígeno es igual al calor introducido, menos el trabajo realizado por el sistema al expansionarse, $p\Delta v$, donde p es la presión del sistema y v el volumen del mismo.

En este caso, $q = \Delta E + p\Delta v$. Conviene ahora definir una cantidad denominada *entalpía*, que se representa por el símbolo H , tal que para esta última experiencia sería $\Delta H = q$. Algunas veces la entalpía recibe el nombre *contenido calorífico*, y para los sistemas a *presión constante*, H resulta de más utilidad que E , puesto que mide la cantidad de calor que podemos realmente introducir en un sistema para alcanzar un determinado resultado. La entalpía y la energía están relacionadas por la ecuación $\Delta H = \Delta E + \Delta(pv)$, o, teniendo en cuenta que, en este caso, p es constante, $\Delta H = \Delta E + p\Delta v$. Cuando damos valores a esta ecuación, encontramos que para los gases, el término $p\Delta v$ contribuye en cantidad apreciable a ΔH , pero para los líquidos, sólidos y disoluciones, $p\Delta v$ es insignificante en relación con ΔE . Esto es debido a que los gases se expansionan mucho

al calentar, pero los líquidos y sólidos no. En consecuencia, para los sólidos, líquidos y disoluciones (que abarcan la mayoría de los casos que interesan al químico orgánico) $E = H$, con mucha aproximación. De aquí en adelante se empleará esta aproximación sin comentario, pero debe recordarse que es una aproximación y que *no* es buena para los gases.

Los científicos antiguos, después de mucha discusión y experimentación, encontraron que en la termodinámica había algo más que la primera ley. Este «más» tiene que ver con el hecho antes mencionado, que mientras se pueden convertir cuantitativamente varias formas de energía en calor, no se puede convertir cuantitativamente el calor en trabajo mecánico. A partir de este hecho se desarrollaron eventualmente el segundo y tercer principio de termodinámica. Trataremos brevemente de estos dos principios porque son menos importantes que el primero para nuestros fines.

Nuestro objetivo consiste en estar en condiciones de predecir las entalpías relativas de los distintos estados con el fin de predecir cuándo una reacción química determinada será o no posible. Cualquier reacción química puede escribirse como un equilibrio (las reacciones que no tienen lugar o las que son completas, son, simplemente, reacciones en las que la constante de equilibrio tiene un valor cercano a cero o próximo a infinito, respectivamente).

Se ha hallado que la constante de equilibrio de una reacción depende del cambio de entalpía (ΔH) y de otra cantidad denominada cambio de *entropía* (ΔS). Esas cantidades, junto con la temperatura absoluta, dan el cambio de *energía libre* (ΔG) según la relación $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, donde T es la temperatura absoluta. Es la energía libre la que está relacionada con la constante de equilibrio.

Algunas veces se desea intentar llevar a cabo una reacción en el laboratorio sin saber con certeza si se verificará o no. Quizá no hay nadie que la haya hecho antes o al menos no se realizó en las condiciones que ahora se creen interesantes. Si se puede predecir ΔG para la reacción podremos animarnos a realizarla. Si ΔG es grande y positivo es mejor que busquemos otra forma de lograr nuestro objetivo, porque la reacción no tendrá lugar. Por consiguiente tienen gran importancia práctica los métodos para calcular los valores de ΔG .

El estudiante debe recordar que para un cambio determinado si ΔG es igual a cero, el sistema está en equilibrio, mientras que si ΔG es negativo, el proceso tiende a producirse. Un valor positivo de ΔG significa que la reacción tiende a retroceder desde el estado final hacia el inicial.

Puesto que las energías son siempre términos relativos, debe de haber unas condiciones relativas fijas para medirlas. Es conveniente definir el *estado normal de la sustancia* como el estado (sólido, líquido o gas) que tiene la sustancia a 25°C y $1 \text{ atmósfera de presión}$. Por definición, las entalpías de todos los elementos en

sus estados normales son iguales a cero. Las entalpías de los compuestos se determinan midiendo el calor desprendido (o absorbido) cuando el compuesto se forma a partir de sus elementos, estando todas las sustancias en sus estados normales. El índice cero se emplea para indicar que la reacción se refiere al número de moles de producto que indica la ecuación ajustada, formados en su estado normal. Así, la ecuación $C(s) + O_2(g) = CO_2(g)$, $\Delta H^\circ = -94,05$ kcal/mol, significa que cuando 1 mol de carbono sólido reacciona con 1 mol de oxígeno gas para dar un mol de dióxido de carbono gas (a $25^\circ C$ y 1 atm), el contenido calorífico del sistema disminuye en 94,05 kcal/mol. Por consiguiente, se desprenden 94,05 kcal/mol. (El signo negativo del ΔH° significa que el cambio de entalpía es una fuerza motriz que tiende a llevar la reacción hacia adelante, mientras que el positivo significa lo contrario.) El *calor de formación* del CO_2 es de $-94,05$ kcal/mol. Existen muchas tablas de calores de formación de los compuestos químicos que son muy útiles para predecir la posibilidad o imposibilidad de las reacciones químicas.

Entonces, para las sustancias en sus estados normales.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

y la relación entre ΔG° y la constante de equilibrios K , es

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

donde $\ln K$ significa el logaritmo natural de K , R es la constante de los gases, necesaria para dar a la parte derecha de la ecuación las mismas dimensiones que a la izquierda (su valor numérico es 0,00199 kcal/mol K si ΔG tiene que venir dado en kcal por mol), y T es la temperatura absoluta (K). De este modo, a partir de los datos del calor de formación de las tablas podemos calcular constantes de equilibrio, a falta de la cantidad ΔS° , es decir, de la variación de entropía. Ahora bien, con frecuencia, esta variación es pequeña y podemos despreciarla. Sin embargo, esto no es siempre cierto, por lo que expondremos algo sobre esta magnitud.

La entropía es una medida de la probabilidad; cuanto más probable sea un estado, más positiva es la entropía. Consideremos como ejemplo la ionización de un ácido monobásico $RCOOH$ y comparémosla con la de un ácido dibásico $R(COOH)_2$.

La K_a de un ácido viene dada por

$$K_a = \frac{[H^+][R-COO^-]}{[R-COOH]}$$

Un ácido monobásico, RCOOH, tiene una constante K_a definida anteriormente que tiene un valor numérico que puede medirse. En el ácido dibásico hay el doble de grupos carboxilo por mol que en el monobásico; si todo lo demás permanece igual, hay doble probabilidad de que se ionice un carboxilo. En el equilibrio la concentración de H^+ será el doble que en el ácido monobásico, y K_a será el doble. Evidentemente esto es un factor de la entropía, ya que se ha supuesto que el cambio de entalpía en la ionización es el mismo en los ácidos monobásicos que en los dibásicos.

La entropía de un sistema viene dada por

$$S = R \ln P$$

donde P es el número total de estados posibles para el mismo. Así, un sistema perfectamente ordenado, tiene $P = 1$, y en consecuencia, $S = 0$. Si el sistema se vuelve más desordenado, se le puede suponer más posibilidades, y P (y en consecuencia S) aumenta. En general, el desorden y la entropía tienden a aumentar, y sólo podemos ordenar gastando energía. Ésta es la razón por la que deben considerarse juntamente la entropía y la entalpía en el cálculo de una constante de equilibrio.

El *tercer principio de la termodinámica* establece que un cristal perfecto a 0 K tiene entropía cero. Un cristal perfecto está ordenado en tres direcciones, y a 0 K, las moléculas están todas en sus estados cuánticos de menor energía, por consiguiente $P = 1$, y para la anterior ecuación, $S = 0$.

El *segundo principio de termodinámica* establece que cualquier proceso que ocurra en un sistema cerrado tenderá a $\Delta S \geq 0$ para el sistema en conjunto. Si se considera la entropía como desorden, significa que el universo en conjunto tiende al desorden. Se puede ordenar parte del universo, pero sólo a expensas de mayor desorden en otro lugar.

El segundo y tercer principio de la termodinámica son importantes para nuestro conocimiento básico del universo en que vivimos, pero son bastante abstractas en la forma en que se han enunciado y no es obvio el modo de aplicarlos al objeto que tratamos. Tenemos que considerar algunos ejemplos cotidianos de utilidad de la entropía para el químico.

Se encuentra corrientemente que para las reacciones orgánicas del tipo



donde A, B, C y D son relativamente no polares y están en disolventes relativamente no polares, el cambio de entropía es pequeño, y es posible hacer predicciones válidas basándose solamente en las entalpías. Sin embargo, existen excepciones, de modo que tales predicciones deben considerarse sólo como primeras aproximaciones.

Para una reacción de los tipos



o

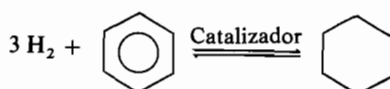


en los que existe una diferencia en el número de moléculas entre los dos miembros de la ecuación, la variación de entropía es generalmente grande y favorece el miembro de la ecuación que tiene mayor número de partículas; así, ΔS° en la ecuación (1) es prácticamente cero, en (2) es positivo y en (3) es negativo. La razón de los signos de estas variaciones de entropía puede explicarse en términos de desorden. Supóngase que A, B, C y D sean, respectivamente, bolas rojas, negras, blancas y verdes. La ecuación (1) indica que un mol (es decir una medida completa) de bolas rojas y negras (juntas) se convierten en otra medida completa de blancas y verdes también juntas. Evidentemente, en el proceso no ha habido ordenación ni desorden. Por otra parte, la ecuación (2) corresponde a la transformación de un sistema ordenado (todo rojo) en otro desordenado, negro y blanco. Análogamente, la ecuación (3) expresa la ordenación de un sistema desordenado; así, a (2) le corresponde un ΔS positivo, mientras que en (3) ΔS es negativo. Un valor negativo de la entropía (aumento del orden) para una reacción *tiende* a impedirlo, pero no basta por sí solo para hacerlo.

Un valor negativo de ΔS tiende a impedir una reacción, pero si ΔH es negativo y suficientemente grande para hacer negativo ΔG , la reacción tiene lugar. El universo en conjunto estará todavía más desordenado de lo que requiere la segunda ley, porque el calor desprendido elevará las moléculas de los alrededores a un estado cuántico superior y producirá, en conjunto, más desorden.

Si aplicamos estas ideas a los sistemas químicos, las reacciones que tienden a aumentar el número total de moléculas tienen entropías favorables, mientras que si el número de moléculas disminuye, la entropía es desfavorable. La entropía de B + C en los casos típicos puede exceder de la de A en unas 20 cal/grado mol más o menos, cantidad muy respetable, y $T\Delta S$ puede así ascender a varias kilocalorías por mol. Una unidad de entropía (ue) viene determinada por la unidad caloría por grado y por mol (cal/grado mol). Obsérvese que se trata de calorías, no de kilocalorías.

Ordinariamente ΔH° de una reacción química es independiente de la temperatura. En cambio, ΔG° contiene también el término $T\Delta S^\circ$, y con frecuencia depende de la temperatura. La variación de $T\Delta S^\circ$ con la temperatura tiene un efecto predecible sobre ΔG° cuando pueden estimarse ΔS° o, por lo menos, su signo. Si consideramos la siguiente reacción concreta (hidrogenación del benceno a ciclohexano)



tiene claramente una gran entropía negativa.

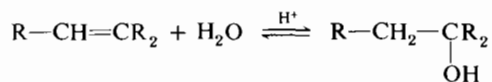
$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

Puesto que la entropía es negativa, el término $(-T\Delta S^\circ)$ da una contribución positiva a ΔG° . A pesar de esto, la reacción tiene lugar hasta completarse a la temperatura ambiente, porque el valor de ΔH° es negativo y abrumadoramente grande. Supongamos, en cambio, que calentamos la mezcla de reacción a temperatura elevada. Puesto que T es mayor, el término $(-T\Delta S^\circ)$ se hace más importante y tiende a dirigir la reacción hacia la izquierda. Por encima de 300°C podemos completar esencialmente la reacción hacia la izquierda.

Tenemos aquí, entonces, una reacción que puede dirigirse en una u otra dirección cambiando la temperatura, y el sentido es perfectamente predecible termodinámicamente. En efecto, es generalmente cierto que si una reacción reduce el número de moléculas, la constante de equilibrio será mayor a baja temperatura que a temperaturas superiores, mientras que la constante de equilibrio de la reacción que tienda a aumentar el número de moléculas, aumentará con la temperatura. Este análisis es más aplicable, desde luego, a los sistemas no polares. En las reacciones con materiales iónicos, o en agua como disolvente, el fenómeno de solvatación puede alterar completamente estas predicciones sencillas.

EJERCICIO 13.1

Es posible hidratar un alqueno para dar un alcohol, bajo las adecuadas condiciones experimentales, según la reacción



Esta reacción es reversible en determinadas condiciones. ¿Qué condiciones experimentales elegiría para que la reacción transcurra en el sentido de dar alcohol? ¿Y cuáles para que transcurriese en sentido inverso, dando alqueno?

Es deseable con frecuencia conocer el calor de formación de una sustancia cuando no ha sido determinado experimentalmente. Por ejemplo, cuando se desee predecir el curso de una reacción, uno de cuyos productos es un compuesto que no se ha preparado nunca. En tales casos sería conveniente saber calcular el calor de formación de un compuesto. Para este fin se dispone de tablas de las llamadas

energías de enlace. Estas tablas se basan en la idea sencilla de que la energía de una molécula puede expresarse por la suma de las energías de cada uno de los enlaces de la misma. Ésta es una primera aproximación. Una segunda aproximación nos permitirá hacer las correcciones necesarias para el ligero cambio de la energía de un enlace en función de los alrededores de la posición del mismo. El estudiante debe conocer la existencia de tales tablas y técnicas, aunque no tengamos mucha ocasión de hacer uso de ellas en este texto.

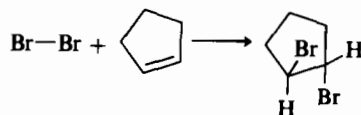
13.2 Mecanismos de reacción

El estudio de la termodinámica (sección 13.1) nos permite predecir si una reacción puede ser o no posible. La termodinámica se refiere a las entalpías y entropías relativas de los reactivos y de los productos de un equilibrio químico; a partir de esas cantidades y de la temperatura absoluta podemos calcular la energía libre de la reacción, ΔG° . Un valor negativo de ΔG° indica que la termodinámica favorece el curso de la reacción en ese sentido. Sin embargo, esto no asegura necesariamente que la reacción pueda ocurrir. La termodinámica sólo puede decirnos la posición del equilibrio entre los reactivos y los productos; no puede indicarnos nada sobre el modo de ir desde los unos a los otros. La velocidad con que la reacción transcurre hacia el equilibrio puede ser extraordinariamente grande o prácticamente nula, y desde el punto de vista práctico, una reacción que tiene lugar a una velocidad cercana a cero, no marcha, a pesar de lo que la termodinámica nos diga sobre el equilibrio. Si la termodinámica nos dice que una reacción no tiene lugar en ciertas condiciones, es inútil probarlo en el laboratorio (simplemente no marcha). Sin embargo, si la termodinámica nos dice que una reacción puede ocurrir, queda todavía la cuestión de si tendrá o no una velocidad suficiente para ser de utilidad. Para entender la velocidad de una reacción tenemos que conocer las etapas que se suceden desde los materiales de partida hasta los productos finales y la clase de intermedios que se forman durante la reacción. El *mecanismo* de una reacción química describe el esquema detallado de las etapas por las que tiene lugar la reacción. El conocimiento del mecanismo de una reacción nos ayudará a escoger las condiciones adecuadas para producir una reacción termodinámicamente favorable, dando los productos deseados con buen rendimiento.

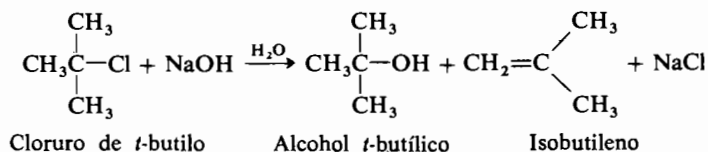
Idealmente, el conocimiento de un mecanismo de reacción implica el conocimiento exacto de las posiciones de todos los átomos en las moléculas, incluyendo las del disolvente, en cada momento de la reacción. Además tendríamos que conocer la naturaleza de las interacciones y/o enlaces entre estos átomos, la energía del sistema en todos los pasos y la velocidad a la que tienen lugar todos los cambios. Desde luego, esto nos enfrenta con un problema muy complicado y, excepto para los casos más sencillos de las reacciones en fase gaseosa, no podemos esperar por ahora ser capaces de determinar todas estas cosas; por consiguiente, nos conten-

taremos con decir que tenemos un conocimiento básico del mecanismo de una reacción química si conocemos las estructuras de todos los intermedios que se han formado, y si podemos describir, en términos generales, la forma en que ha tenido lugar cada etapa de la reacción. Es necesario conocer qué enlaces se rompen y qué enlaces se forman, qué átomos atacan a otros y cómo tiene lugar este ataque con facilidad.

Los mecanismos de reacción no han de comprobarse necesariamente, sino que el mecanismo preferido para cualquier reacción dada es el que resulta después de excluir las demás alternativas razonables y resiste el ensayo científico. El mecanismo no sólo debe explicar los productos de reacción, sino también la estereoquímica observada. Por ejemplo, cuando el bromo se adiciona al ciclopenteno se produce *trans*-1,2-dibromociclopentano, y el mecanismo de esta reacción debe aplicar la adición exclusiva en *trans*.



Si en un mecanismo se postulan *intermedios* debe hacerse lo posible para detectarlos por métodos químicos o físicos. En muchos casos esto no es posible pero podemos con frecuencia rechazar posibles intermedios preparándolos separadamente, introduciéndolos en la reacción y probando que no se forman los mismos productos. Por ejemplo, cuando se hace reaccionar el cloruro de *t*-butilo con disolución acuosa diluida de hidróxido sódico, se obtiene una mezcla de alcohol *t*-butílico e isobutileno.



¿Consiste el mecanismo de la reacción en que primero se convierte el cloruro de *t*-butilo en alcohol *t*-butílico y luego éste en isobutileno? Si se introduce alcohol *t*-butílico en este mismo medio de reacción, no da isobutileno. Podemos concluir, entonces, que el alcohol *t*-butílico no es un intermedio de la conversión del cloruro de *t*-butilo en isobutileno en esas condiciones.

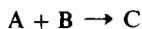
El mecanismo propuesto para una reacción debe explicar los cambios en los productos y/o en las velocidades de reacción producidos por la variación del medio, de la temperatura o por la adición de catalizadores. Finalmente, el mecanismo debe estar de acuerdo con la *cinética* de la reacción.

13.3 Cinética química

La cinética se refiere al movimiento. En química, la cinética trata de la velocidad de una reacción, de los factores que influyen sobre ella y de la explicación de la velocidad mediante un mecanismo de reacción. La cinética es distinta de la termodinámica: mientras el *tiempo* es la variable fundamental de la cinética, no es una de las variables de la termodinámica. La termodinámica trata los equilibrios mientras que la cinetoquímica considera los procesos para llegar al equilibrio.

El estudio de la cinética de reacción es uno de los métodos más importantes de obtener información acerca del mecanismo de la reacción. Además, una molécula orgánica típica puede reaccionar de varias maneras, y el camino que sigue la reacción viene determinado por las *velocidades relativas* de los distintos procesos que compiten. Conociendo los efectos que tienen las variables de la reacción (concentración, temperatura, disolvente, etc.) sobre las distintas velocidades, el químico puede elegir las condiciones apropiadas para que predomine la reacción que prefiera.

Consideremos en primer lugar la hipotética reacción entre A y B para dar C:



Supongamos que la velocidad de esta reacción depende de las concentraciones de A y B. En otras palabras, si se duplica cada una de las concentraciones, la velocidad se duplica; o, si se duplican ambas concentraciones la velocidad se cuadruplica. La velocidad de reacción puede medirse observando la aparición del producto C con el tiempo, o la desaparición de los reactivos A o B con el tiempo. Una *ecuación de velocidad* sencilla puede expresarse así

$$\text{Velocidad} = \frac{d[C]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = k[A][B]$$

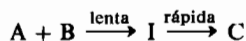
La expresión diferencial $d[C]/dt$ se refiere al incremento del producto C producido durante un incremento de tiempo (t). Así, la velocidad es igual a la aparición del producto ($d[C]$) frente al tiempo (dt), o a la desaparición del reactivo ($-d[A]$) frente al tiempo (dt). Obsérvese también que $-d[B]/dt$ es igual a la velocidad de reacción. La constante de proporcionalidad k se denomina *constante de velocidad*. La expresión de la velocidad es una cantidad que se determina experimentalmente y determina el orden cinético de una reacción. La reacción que acabamos de indicar es una reacción de *segundo orden*, porque el término de la derecha de la ecuación de velocidad es el producto de dos concentraciones. Una reacción de este tipo puede ser también bimolecular, que significa que una colisión entre dos moléculas A y B dará lugar a la reacción. La *molecularidad* significa el nú-

mero de moléculas o partículas implicadas en una colisión, mientras que el *orden de reacción* es la suma de los exponentes de los términos de la concentración en la ecuación de velocidad. La molecularidad es un concepto teórico y el orden de reacción es algo que debe determinarse experimentalmente.

Para cualquier ecuación de velocidad tal como

$$\text{Velocidad} = k[\text{A}]^a[\text{B}]^b[\text{C}]^c$$

el orden de reacción, n , es igual a $a + b + c$, y cada exponente en sí, es el orden con respecto al componente que le corresponde. La reacción $\text{A} + \text{B} \rightarrow \text{C}$, expuesta anteriormente, es, en conjunto, de segundo orden, de primer orden respecto a A y de primer orden respecto a B. Para esta reacción, la cinética de segundo orden observada supone un mecanismo bimolecular sencillo. Sin embargo, pueden estar implicados otros mecanismos. Consideremos la misma reacción, pero supongamos ahora que tiene lugar en dos etapas, en las que I es algún intermedio:



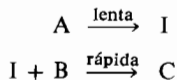
$$\text{Velocidad} = k[\text{A}][\text{B}]$$

Teniendo en cuenta que la segunda etapa es rápida, la primera es la llave y se denomina *etapa determinante de la velocidad*. La primera etapa es bimolecular y tiene una cinética de segundo orden. *La cinética de la reacción global es idéntica a la cinética de la etapa determinante de la reacción*, porque la velocidad de la reacción es igual a la velocidad de la etapa más lenta.

La observación de una cinética de segundo orden en la reacción en cuestión, no nos permite distinguir entre ambos mecanismos: una colisión bimolecular entre A y B para dar directamente C, o una colisión bimolecular *lenta* entre A y B para dar un intermedio I que se descompone a continuación en una etapa rápida, dando C. Se requiere más información para decidir entre ambas alternativas. Por ejemplo, si se detecta I es que el mecanismo por el que transcurre la reacción es el de dos etapas y no el de una. Si fallamos al tratar de detectar I no queda probado nada ni a favor ni en contra (tal vez su concentración fuese bajísima).

EJERCICIO 13.2

¿Es posible el mecanismo indicado a continuación para la reacción de A con B dando C, que acabamos de discutir, si sigue la cinética de segundo orden dada?



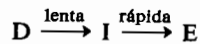
La siguiente reacción puede ser de primer orden:



$$\text{Velocidad} = \frac{d[E]}{dt} = -\frac{d[D]}{dt} = k[D]$$

La velocidad de esta reacción es sólo proporcional a la concentración (a la primera potencia) de D. Esta reacción podría tener un mecanismo que implicara simplemente la descomposición unimolecular de D en E.

Consideremos también otro mecanismo de conversión de D en E:



La ecuación de velocidad de este mecanismo en dos etapas, tiene también la forma

$$\text{Velocidad} = k[D]$$

porque la reacción unimolecular de D (la primera etapa) es la etapa lenta de todo el proceso. Existe un medio de poder distinguir entre los mecanismos de primer orden en una etapa y en dos etapas, para convertir D en E. Consistiría, como antes, en detectar la presencia del intermedio I.

13.4 Teoría del estado de transición

El tratamiento habitual de las velocidades de reacción, que es aplicable a las reacciones en disolución, es la *teoría del estado de transición* (llamada algunas veces *teoría de la velocidad absoluta*). El objeto de esta teoría consiste en incorporar los principios más salientes de la termodinámica al problema de los mecanismos de reacción. Utiliza la idea de la existencia de una configuración de elevada energía (una barrera energética) a través de la cual han de pasar las sustancias de partida para llegar a los productos, durante el transcurso de la reacción. La teoría del estado de transición nos dice que la velocidad de una reacción viene determinada por el paso o tránsito del sistema a través de esta configuración de elevada energía, que se denomina *estado de transición*, y que se simboliza por una doble cruz (\ddagger).

Esta *velocidad de tránsito* es proporcional a la concentración de la especie en el estado de transición, y ésta viene determinada por una constante de equilibrio, porque la especie en el estado de transición está en equilibrio con las sustancias

iniciales. Según la teoría del estado de transición, la constante de velocidad (k) de una reacción viene dada por la ecuación

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

que se llama normalmente *ecuación de Eyring*.^{*} Los símbolos tienen los significados siguientes: k_B , es la constante de Boltzmann, h es la constante de Planck, T es la temperatura absoluta, R es la constante de los gases y ΔG^\ddagger es la energía libre de activación, que está relacionada con la entalpía y la entropía de activación de la manera usual ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$). [El símbolo $\exp(x)$ se emplea con frecuencia en lugar de e^x para significar e elevado al exponente x .]

MATERIA OPTATIVA

Origen de la ecuación de Eyring. Podemos bosquejar aquí el origen de la ecuación de Eyring. Cuando se establece el equilibrio entre los materiales de partida y el estado de transición, existe una constante de equilibrio que se expresa por K^\ddagger y se define como las demás constantes de equilibrio.

$$K^\ddagger = \frac{[\text{estado de transición}]}{[\text{reactivos iniciales}]}$$

La mecánica estadística ha probado que *todos* los estados de transición se transforman en sus productos respectivos con la misma velocidad; esta constante universal de velocidad es $k_B T/h$. A 25° C, $k_B T/h = 6 \times 10^{12} \text{ s}^{-1}$. De este modo las velocidades de todas las reacciones químicas pueden expresarse así:

$$\text{Velocidad} = \frac{k_B T}{h} [\text{estado de transición}]$$

Y de acuerdo con la expresión que define K^\ddagger , podemos escribir

$$\text{Velocidad} = \frac{k_B T}{h} K^\ddagger [\text{reactivos iniciales}]$$

La constante de velocidad k de cualquier reacción sería igual a $K^\ddagger k_B T/h$. La constante de velocidad a cualquier temperatura dada es por consiguiente proporcional a la constante de equilibrio K^\ddagger . Aplicando los principios de la termodinámica (sección 13.1), vemos que

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger = -2,303RT \log K^\ddagger$$

y por consiguiente,

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

* Henry Eyring. Nacido en 1901, Colonia Juárez, Chihuahua, México. Universidad de Utah.

El estudiante debería tener presente siempre que ΔG^\ddagger será un número positivo (o a veces 0), porque generalmente debe suministrarse energía para iniciar la reacción. Para una reacción determinada, ΔG^\ddagger , puede obtenerse midiendo la constante de velocidad a una temperatura dada y, tanto ΔH^\ddagger como ΔS^\ddagger pueden obtenerse determinando la variación de la velocidad con respecto a T .

Los diagramas de energía para las reacciones orgánicas pueden resultar muy instructivos. La figura 13.1 representa el caso de nuestro reactivo (R) avanzando a lo largo de la *coordenada de reacción* a través del estado de transición (\ddagger) para dar el producto (P). La coordenada de reacción expresa el grado de avance de la reacción (desde 0 a 100 %).

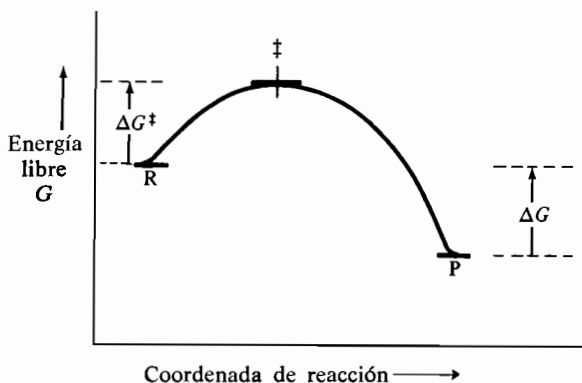
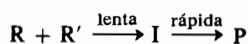


Figura 13.1

Diagrama de energía libre según la teoría del estado de transición.

La diferencia entre las energías libres medias normales de los reactivos y la energía del estado de transición es ΔG^\ddagger , que es la energía libre de activación de la reacción. En el diagrama se indica también la diferencia entre la energía libre media normal de los reactivos y la de los productos, ΔG . Obsérvese que ΔG es una magnitud termodinámica; sólo nos indica la clase de flujo de energía que es de esperar si la reacción puede iniciarse, y no tiene nada que ver con la velocidad de reacción. La velocidad de la reacción viene determinada por ΔG^\ddagger .

El diagrama de la figura 13.1 se refiere a una reacción de una etapa. Existe sólo un estado de transición y no tiene compuestos intermedios. En la figura 13.2 se indica un diagrama de energía libre del estado de transición que corresponde a una reacción de dos etapas



en la que la primera etapa es la etapa determinante de la velocidad. Teniendo en cuenta que la primera etapa es la determinante de la velocidad, el primer estado de transición es el de mayor energía. El intermedio I es un verdadero compuesto; se produce en un mínimo de energía del camino de reacción. Una reacción en dos etapas tiene dos estados de transición y un intermedio entre los reactivos y los productos. El estudiante debe observar también el hecho importante de que ΔG^\ddagger para la reacción directa es la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición de mayor energía, y que ΔG^\ddagger para la reacción inversa sería la diferencia de energía libre entre P y el mismo estado de transición de mayor energía. Si \ddagger_1 es el estado de transición de mayor energía para la reacción directa, es también el estado de transición de mayor energía para la reacción inversa.

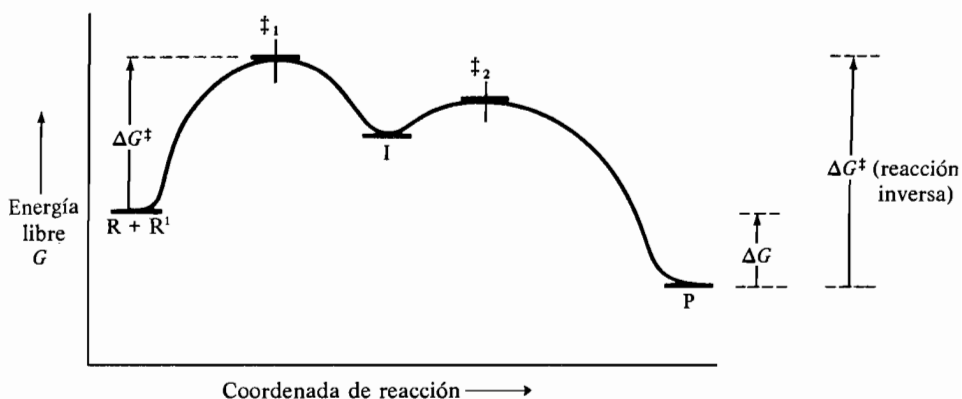


Figura 13.2
Diagrama de energía para una reacción en dos etapas.

En una reacción en varias etapas, el número de estados de transición será igual al número de etapas, y el número de intermedios será uno menos que el número de etapas.

Debemos hacer constar aquí la relación general entre la fortaleza de enlace y la reactividad química; a saber, no hay ninguna. Las fuerzas de enlace son magnitudes termodinámicas, mientras que la reactividad química es un fenómeno cinético. El estudiante puede estar inclinado a pensar que los enlaces fuertes significan reactividad baja, pero hay tantos casos en que esto no es verdad que es mejor considerar aquí que las fuerzas de enlace y las reactividades químicas son cantidades independientes.

13.5 Catálisis

Un *catalizador* es una sustancia que acelera una reacción química pero que no se altera en el conjunto del proceso. Por ejemplo, si tenemos la reacción

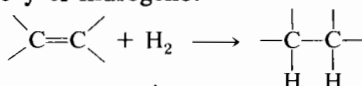
cuya velocidad es



$$\frac{d(C)}{dt} = k [A][B][P]$$

tenemos que P es un catalizador de la reacción. Por tanto se ve que P no es ni una sustancia reaccionante ni un producto y sin embargo la velocidad es proporcional a la concentración de P presente.

Debido a que la velocidad de la reacción viene determinada por la energía de activación, las funciones del catalizador consisten en determinar un nuevo camino de reacción que tenga una energía de activación menor. El ejemplo que se emplea corrientemente para ilustrar la acción de un catalizador es el de la reacción entre un alqueno y el hidrógeno.



En la sección 7.9 aprendimos que cuando un alqueno se hidrogena para dar un alcano, se desprende calor (i.e., la reacción es exotérmica). Sin embargo, a pesar de las condiciones termodinámicas favorables, no existe reacción cuando se mezclan simplemente el alqueno y el hidrógeno. Esto es debido a que la energía de activación de esta reacción es demasiado grande. Cuando se añade un metal en

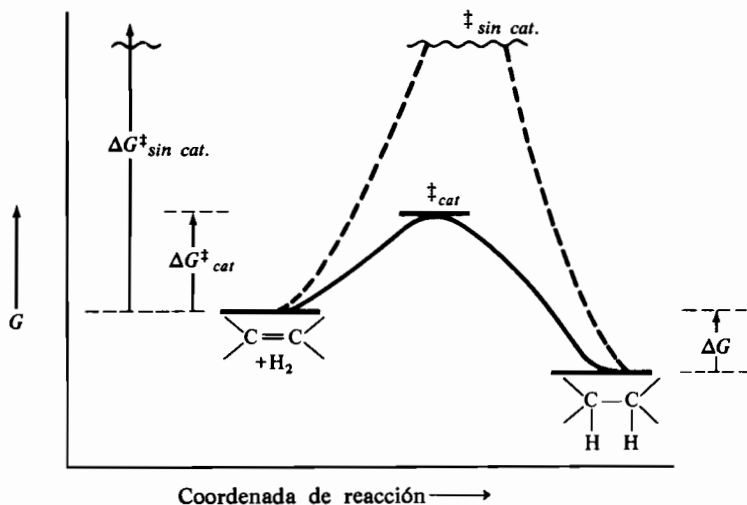


Figura 13.3

Diagrama de energía libre de la hidrogenación de un alqueno con y sin catalizador.

dispersión, tal como el paladio o el platino, el hidrógeno se absorbe rápida y cuantitativamente. El catalizador metálico sirve para rebajar la energía de activación de la reacción global. Este efecto se indica gráficamente en la figura 13.3 mediante un diagrama de energía. Obsérvese que la ΔG de la reacción no se altera por adición del catalizador pero sí disminuye ΔG^\ddagger . El catalizador no se consume en la reacción total por lo que no aparece en la ecuación estequiométrica. Los metales en dispersión tales como el paladio o platino, son catalizadores *heterogéneos* típicos; son insolubles y proporcionan una superficie para que sobre ella pueda tener lugar la reacción. Una de las áreas más activas de la investigación actual se ocupa del estudio de los compuestos metálicos solubles en disolventes orgánicos que pueden actuar de *catalizadores homogéneos*.

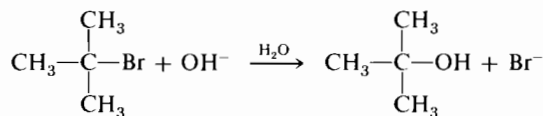
Las *enzimas* son catalizadores que existen en la Naturaleza, de gran importancia para los seres vivos. Son moléculas orgánicas muy complejas (proteínas, sección 26.7) y constituyentes esenciales de todas las plantas y animales. Entran en acción en las células vivientes cuando hacen falta y se desactivan cuando no son necesarias. Su presencia o ausencia controla el delicado equilibrio entre la multitud de reacciones que tienen lugar en las células vivas. La vida no sería posible sin estos catalizadores singulares.

13.6 Reacciones competitivas. Velocidades relativas

Cuando se intenta llevar a cabo en el laboratorio una reacción orgánica típica, se mezclan dos, tres o más sustancias de partida para que reaccionen dando el producto deseado. Generalmente estas sustancias iniciales también pueden reaccionar de otras maneras originando productos que no se deseaban. Las reacciones orgánicas no suelen ser «limpias» a diferencia, como el lector conocerá, con la mayoría de las inorgánicas. En consecuencia uno se encuentra con el problema de ajustar las condiciones de reacción (temperatura, disolvente, catalizador, etc.) de manera que la reacción deseada predomine sobre las reacciones que conducen a los productos no deseados.

En cierto sentido es posible clasificar las reacciones orgánicas en dos grupos: las que están sujetas al *control termodinámico* y las que lo están al *control cinético*. La comprensión de la diferencia entre ambos grupos y el saber cómo manipular las condiciones de reacción para pasar una reacción de una a otra categoría, pueden ser de gran importancia práctica en el laboratorio.

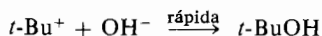
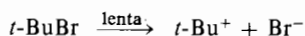
Empecemos por el grupo más sencillo; *el control termodinámico de una reacción* significa simplemente que uno obtiene los productos que son más estables. Si una reacción obedece al control termodinámico quiere decirse que podemos predecir su resultado con ayuda de la termodinámica. Para ilustrar el razonamiento y los principios implicados, consideremos la reacción siguiente:



Se ha hallado que la ecuación de la velocidad de esta reacción es:

$$\text{velocidad} = k[t\text{-BuBr}]$$

Se sabe que su mecanismo es:



Observe que como la base no actúa hasta después de la etapa lenta de la reacción, no aparece en la expresión de la velocidad. La primera etapa de la reacción es bastante endotérmica porque vamos de un bromuro de alquilo estable a un ion carbonio relativamente inestable.

Consideremos ahora una serie de compuestos análogos que experimenten la reacción anterior y preguntémosnos cuáles serán las velocidades relativas de reacción en la serie. Un caso concreto podría ser el examen del bromuro de metilo (MeBr), el bromuro de isopropilo (*i*-PrBr) y el bromuro de *t*-butilo (*t*-BuBr). Dado el mecanismo que se ha indicado sólo tenemos que considerar aquí la primera etapa, puesto que es la etapa determinante. Tenemos que suponer, además, que las energías libres medias de los tres bromuros de partida son casi las mismas. Para predecir las velocidades relativas tenemos que ser capaces de apreciar las

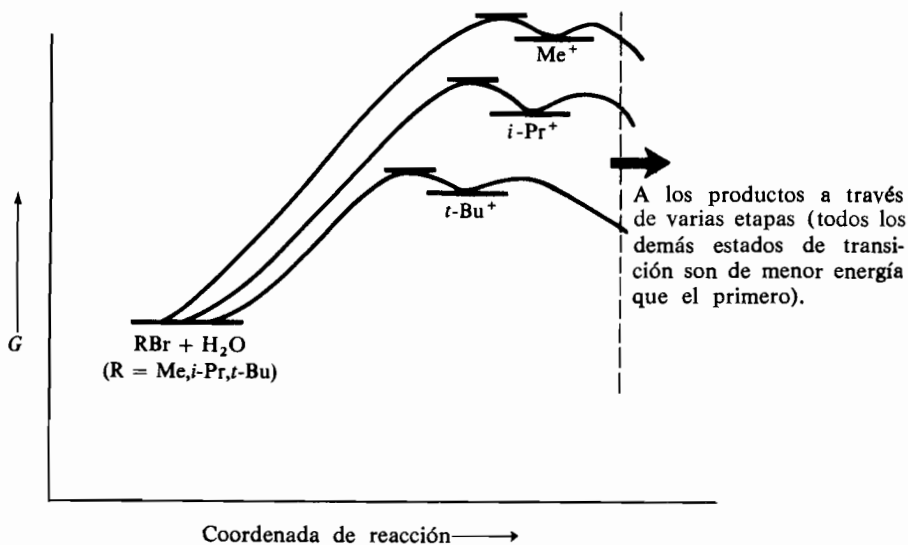


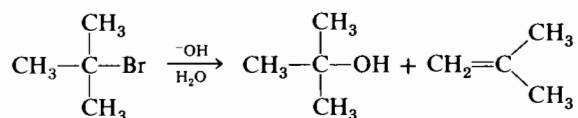
Figura 13.4

Diagrama de energía para las etapas determinantes de la velocidad en las hidrólisis de los bromuros de metilo, isopropilo y *t*-butilo.

diferencias de energía libre entre los reactivos y sus respectivos estados de transición. Puesto que los materiales de partida tienen aproximadamente la misma energía libre, lo que debe valorarse son las energías del estado de transición. No conocemos las estructuras detalladas de los estados de transición; pero debido a que la reacción de ionización que da un ion carbonio es claramente endotérmica, podemos predecir que las estabilidades relativas de los iones carbonio se reflejan en las energías relativas de los estados de transición que los producen. En la sección 12.2 se puso de manifiesto que el orden de las estabilidades de los iones carbonio es terciario > secundario > primario. Por consiguiente, el bromuro terciario debe ionizarse más fácilmente, dando un ion carbonio, que los otros bromuros. La idea de que la energía del estado de transición y, en consecuencia, la velocidad de la reacción, se refleja en la energía del ion carbonio, es un ejemplo del *principio de Evans-Polanyi*, que resulta útil para predecir las velocidades relativas de reacciones muy similares. En la figura 13.4 se ve claramente que las velocidades relativas de hidrólisis de estos bromuros es $t\text{-BuBr} > i\text{-PrBr} > \text{MeBr}$.

Nótese que las líneas que conectan los estados iniciales y los estados de transición no se cortan. Cuanto mayor es la energía del ion carbonio, mayor es la energía del estado de transición y más lentamente transcurre la reacción. En este caso, tomado como ejemplo, la termodinámica de los iones carbonio nos permite predecir las velocidades relativas de formación.

Aunque puede utilizarse la termodinámica para predecir las velocidades relativas de reacciones *estrechamente relacionadas*, no es ella sino la cinética quien suele gobernar los resultados de cualquier conjunto arbitrario de reacciones. Como ejemplo consideremos de nuevo la reacción del bromuro de *t*-butilo con el ion hidróxido. En realidad lo que se ha encontrado es, que según las condiciones, más o menos bromuro de *t*-butilo se convierte en alcohol *t*-butílico, pero parte del halogenuro se transforma en isobutileno.



En ciertas condiciones incluso puede predominar el isobutileno sobre el alcohol *t*-butílico. Como el isobutileno más agua es más estable que el alcohol *t*-butílico, esto no es más que el control termodinámico de la reacción. En cambio en otras condiciones es posible lograr que el alcohol *t*-butílico predomine sobre el isobutileno, situación que viene ilustrada en la figura 13.5 donde A representa el bromuro de *t*-butilo, B, el alcohol *t*-butílico y C el isobutileno más agua. Aunque el alcohol *t*-butílico (B) no es termodinámicamente estable respecto al isobutileno más el agua (C), en ciertas condiciones el estado de transición a él conducente tiene menor energía. Como las reacciones son irreversibles, el bromuro se convierte en el alcohol y no tienen lugar más transformaciones. Si la reacción pudiera

efectuarse en condiciones reversibles, el alcohol formado volvería a dar bromuro y tras varias idas y venidas el sistema alcanzaría el equilibrio. El producto de la reacción reversible sería principalmente el alqueno ya que en general las reacciones reversibles obedecen al control termodinámico.

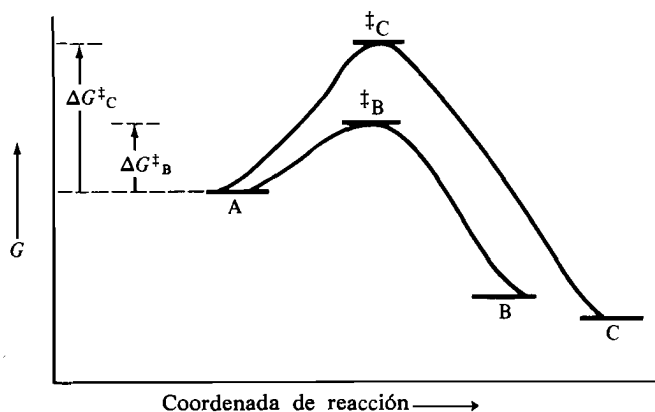


Figura 13.5
Diagrama de energía libre para las reacciones competitivas de A.

Resumiendo, tenemos el principio de Evans-Polanyi que nos ayuda a decidir cuál de dos reacciones íntimamente relacionadas será más rápida. Además disponemos de la norma general que nos dice que unas reacciones están controladas termodinámicamente mientras que otras lo están cinéticamente. Eligiendo juiciosamente las condiciones experimentales cabe esperar que seamos capaces de obtener el producto deseado en una reacción determinada.

13.7 Efectos isotópicos sobre las velocidades de reacción

Cuando en una molécula se sustituye un átomo por un isótopo suyo, las propiedades químicas de la sustancia no se alteran cualitativamente. Sin embargo, con frecuencia las velocidades de las reacciones químicas difieren de una especie isotópica a la otra. Las diferencias de velocidad producidas por la mera sustitución isotópica se llaman *efectos isotópicos cinéticos* y generalmente son pequeños.

Existen tres clases fundamentales de efectos isotópicos cinéticos, denominados efectos isotópicos primario, secundario y del disolvente. Los *efectos isotópicos primarios* son debidos a que el enlace de un átomo determinado sustituido por su isótopo es el que se rompe durante la etapa determinante de la reacción. En el *efecto isotópico secundario* no se rompe el enlace con el isótopo, pero la sustitución isotópica está suficientemente cercana al centro de reacción para que los

cambios de las frecuencias vibracionales de los enlaces que no reaccionan puedan influir en la velocidad. El *efecto isotópico del disolvente* puede observarse debido a que el cambio del disolvente que contiene el isótopo ligero por el del isótopo pesado (por ejemplo, H_2O frente a D_2O) altera las propiedades físicas del disolvente y las propiedades del disolvente suelen influir sobre las velocidades de reacción en disolución. No consideraremos con más extensión en este texto los dos últimos efectos isotópicos aunque se han probado de evidente valor en ciertos estudios mecanísticos.

Los *efectos isotópicos cinéticos primarios* pueden ser relativamente grandes y se expresan siempre en términos de la relación de velocidad $k_{\text{isótopo ligero}} / k_{\text{isótopo pesado}}$. El valor de esta relación es siempre mayor que 1; esto es, el compuesto que contiene el isótopo ligero reacciona algo más rápidamente que el que contiene el isótopo pesado y las relaciones más típicas varían entre 2-5. *Cuanto menor* sea la relación de los pesos atómicos de los dos isótopos, mayor será el efecto isotópico primario. Desde luego, esto significa que los efectos isotópicos que implican la sustitución de hidrógeno por deuterio ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$, con relación de masas 1 : 2) e hidrógeno por tritio ($k_{\text{H}}/k_{\text{T}}$, relación de masas 1 : 3) serán los mayores observables. La gran mayoría de los estudios sobre efecto isotópico se han realizado empleando el deuterio relativamente barato y asequible para sustituir al hidrógeno.

EJERCICIO 13.3

El agua pesada (D_2O) se emplea frecuentemente para el estudio de efectos isotópicos del disolvente. El H_2^{18}O es tan pesada y no tan cara, pero casi nunca se ha empleado para tales estudios. ¿Puede sugerirse alguna razón para esta preferencia por el D_2O ?

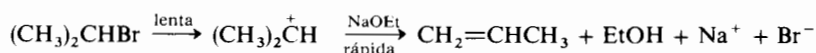
El efecto isotópico cinético primario puede ser una herramienta poderosa para la elucidación de los mecanismos de reacción. La detección de un efecto isotópico primario tal como $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ no sólo nos dice que el enlace con el hidrógeno se rompe en la etapa determinante sino que su magnitud y su dependencia con la temperatura puede darnos información sobre la estructura del estado de transición.

En las siguientes reacciones se da un ejemplo del empleo del efecto isotópico primario del deuterio:



$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 6,9 \text{ a } 25^\circ\text{C}$$

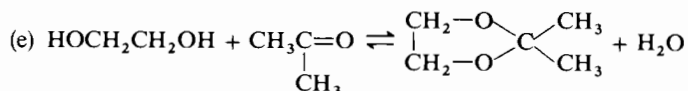
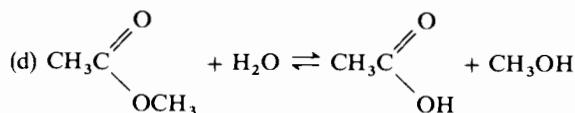
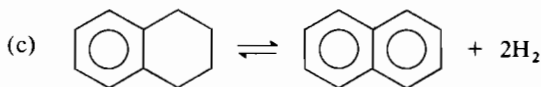
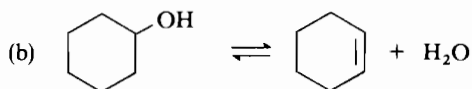
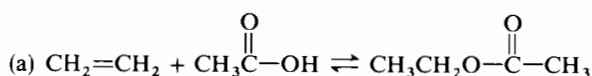
La detección de un efecto isotópico cinético primario sustancial indica definitivamente que en la etapa determinante se rompe un enlace C—H. Esta observación excluye muchas posibilidades mecanísticas para esta reacción de eliminación. Así el mecanismo



no tendría tal efecto isotópico, puesto que no se rompe el enlace C—H en la etapa determinante. La observación de un efecto isotópico cinético tan grande excluye, por consiguiente, este mecanismo como uno de los posibles para la reacción. (El mecanismo correcto de esta reacción se discutirá en la sección 16.5.)

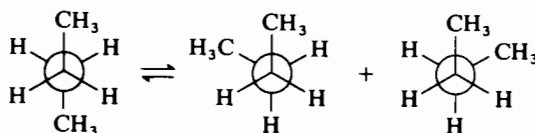
PROBLEMAS

- Definir y dar un símbolo (si lo hubiere) a los siguientes conceptos: termodinámica, primer principio, energía, entalpía, energía libre, entropía y calor de formación.
- Predecir la dirección del desplazamiento del equilibrio de las siguientes reacciones al aumentar la temperatura.



- Para la reacción $\text{A} + \text{B} \rightleftharpoons \text{C} + \text{D}$, $\Delta H^\circ = -2,40 \text{ kcal/mol}$, $\Delta S^\circ = -1,0 \text{ ue}$:
(a) Calcular ΔG° de la reacción a 25°C .

- (b) Calcular la constante de equilibrio (K) de la reacción.
 - (c) Calcular K de la reacción a 100°C .
 - (d) Para desplazar la reacción lo más posible hacia la derecha, ¿qué es más favorable, temperatura elevada o temperatura baja? ¿Por qué?
4. Los radicales trifenilmetilo son estables en disolución diluida, pero se dimerizan considerablemente en disolución concentrada.
- (a) A partir de los datos de la sección 12.4, calcular la K de la siguiente reacción a 25°C
 $2(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}\cdot \rightleftharpoons \text{dímero}$
 - (b) Calcular ΔG° para la reacción anterior.
 - (c) El valor absoluto de ΔS° de la anterior reacción es de unas 20 ue. ¿Es número positivo o negativo?
 - (d) Calcular ΔH° de la reacción.
 - (e) ¿En qué sentido se desplazará el equilibrio si aumenta la temperatura? ¿Por qué?
5. En la sección 3.4 se estableció que la conformación del ciclohexano en forma de silla, **es más de un 99 % a la temperatura ambiente**. Si la forma de silla tiene una energía libre inferior en 5 kcal/mol a la de forma de bote torcida, ¿cuál es el valor de la constante del equilibrio $\text{bote} \rightleftharpoons^K \text{silla}$?
6. Considérese el equilibrio entre las conformaciones anti y sesgada del *n*-butano (sección 3.3).

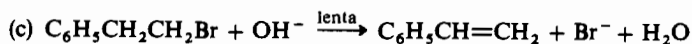
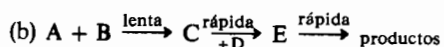
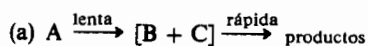


En la reacción indicada, $\Delta H^\circ = 0,8$ kcal/mol. Sólo hay una forma o estado para la conformación anti, pero hay dos formas (*d* y *l*) para la sesgada. (El estudiante debería repasar los detalles de este ejemplo particular, que se discutió en la sección 6.8, especialmente la figura 6.12.) Para la forma anti la entropía es 0, y $R \ln 2 = 1,4$ ue. para la forma sesgada. Así, para la reacción anterior, $\Delta S^\circ = +1,4$ ue.

- (a) Calcular el porcentaje de *n*-butano sesgado a 25°C .
 - (b) Repetir el cálculo para una temperatura de 500°C .
 - (c) Del anterior conjunto de cálculos ¿puede sacarse alguna conclusión sobre el efecto de la entropía en el equilibrio?
 - (d) ¿Cuál sería la composición de una mezcla en equilibrio a 0°K ? ¿Puede sacarse una conclusión general sobre el equilibrio a temperaturas muy bajas?
7. Definir y dar un símbolo (si hubiere alguno):
- (a) Energía libre de activación
 - (b) Constante de velocidad
 - (c) Mecanismo
 - (d) Intermedio
 - (e) Catalizador
 - (f) Reacción controlada cinéticamente

- (g) Reacción controlada termodinámicamente (h) Efecto isotópico cinético primario
 (i) Orden de reacción

8. Deduzca las ecuaciones de la velocidad de las siguientes reacciones. (Las expresiones de la velocidad se dan corrientemente en función de los reactivos, y no en función de los intermedios que se producen durante la reacción, y aquí debe seguirse este sistema.)

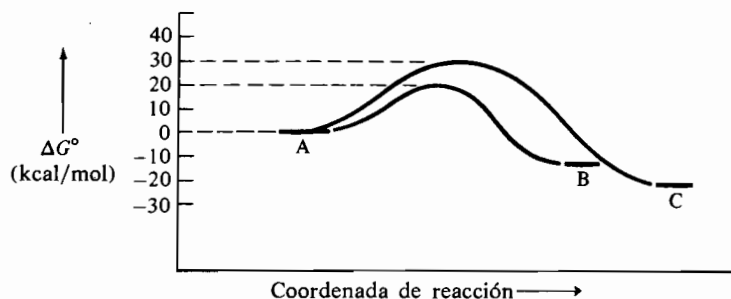


9. Una reacción tiene la siguiente estequiometría



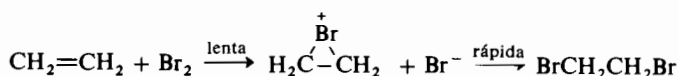
Cuando las concentraciones de A, B y C son 0,1 molares, la velocidad inicial ($d[D]/dt$) es de 0,002 moles litro⁻¹ s⁻¹. Cuando se duplica la concentración de A, la velocidad es de 0,004, al duplicar la concentración de B, la velocidad es 0,002 moles litro⁻¹ s⁻¹, y al duplicar la concentración de C la velocidad es de 0,008 moles litro⁻¹ s⁻¹. Suponiendo que la expresión de la velocidad es de la forma: velocidad = $k[A]^a[B]^b[C]^c$, deducir la ecuación y calcular la constante de la velocidad k .

10. Considérense las siguientes reacciones competitivas: $C \rightleftharpoons A \rightleftharpoons B$, cuyo diagrama de energía libre frente a la coordenada de reacción es el siguiente:

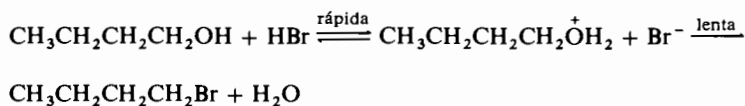


- (a) Si la reacción se llevara a cabo durante un corto período de tiempo a temperatura baja, ¿qué producto predominaría? ¿Por qué?
 (b) ¿Qué producto predominaría por control termodinámico?
 (c) ¿Cuál es ΔG^\ddagger para la reacción $A \rightarrow C$?
 (d) ¿Cuál es ΔG^\ddagger para la reacción $B \rightarrow A$?
 (e) ¿Cuál es ΔG^0 para la reacción $A \rightarrow B$?

- (f) Calcular las cantidades de B y C que quedan después de completarse el equilibrio a 25° C.
11. Dibujar un diagrama aproximado de la energía libre con relación a la coordenada de reacción para la reacción que representa el siguiente mecanismo:



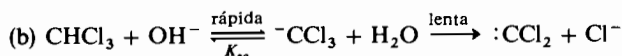
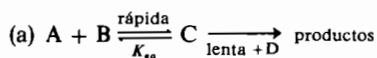
12. Repetir el problema 11 con la reacción



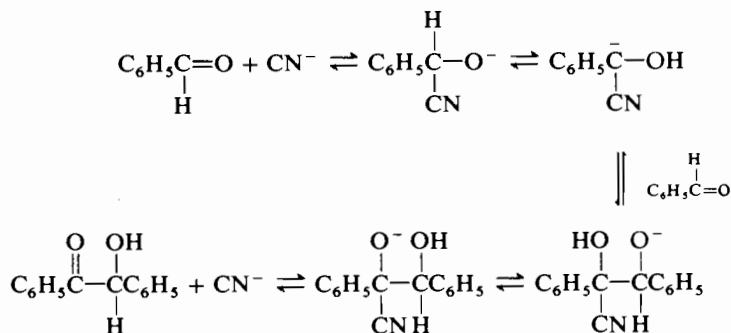
13. La velocidad de reacción del 3-bromopentano con tiocianato sódico (NaSCN) es de segundo orden. Si la velocidad es de 3×10^{-6} moles por litro por segundo en una disolución 0,1 M de RBr y 0,1 M de NaSCN, ¿cuál sería la velocidad en una disolución 0,2 M de RBr y 0,2 M de NaSCN?

PROBLEMAS OPTATIVOS

14. Deducir las ecuaciones de la velocidad de las siguientes reacciones



15. La dimerización del benzaldehído en presencia de ion cianuro como catalizador (*condensación benzoinica*) sigue la siguiente ley de velocidad: Velocidad = $k[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}]^2[\text{CN}^-]$. El mecanismo propuesto es



¿Cuál es la etapa determinante de la velocidad?

CAPÍTULO 16

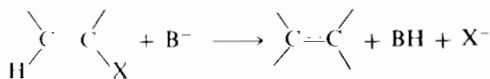
Reacciones de los compuestos orgánicos halogenados

Los halogenuros orgánicos son los compuestos que uno se encuentra con mayor frecuencia como intermedios para las síntesis. Rara vez se los necesita por sí mismos, pero pueden convertirse en una gran variedad de otros compuestos y resultan accesibles a través de numerosos caminos. Por consiguiente son de gran importancia práctica y en este capítulo vamos a estudiar sus reacciones químicas.

Gran parte de sus reacciones pueden clasificarse en dos grupos: reacciones de sustitución y reacciones de eliminación. En las de sustitución el halógeno (X) de una molécula orgánica es sustituido por algún otro grupo (Z).



Una reacción de eliminación supone la pérdida de los elementos HX y origina un alqueno.



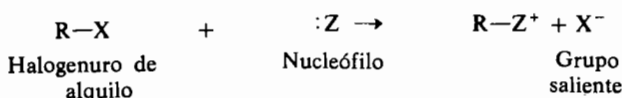
Hay muchísimas variantes de estas reacciones, según los reactivos utilizados (Z^- o B^- en las ecuaciones precedentes). En las siguientes secciones consideraremos algunos detalles de estas reacciones así como su mejor empleo para obtener los resultados apetecidos. Los halogenuros orgánicos también experimentan reacciones de otros tipos, además de los dos mencionados, de algunos de los cuales trataremos también.

16.1 Sustitución nucleófila

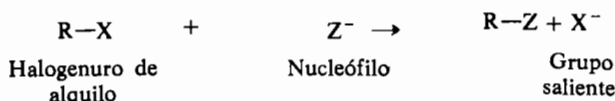
Una de las clases de reacciones más frecuente en química orgánica es la de *reacciones de sustitución* en las que un átomo o grupo concreto de una molécula es

sustituido por otro átomo o grupo. Las sustituciones aromáticas electrófilas implican la sustitución de un hidrógeno enlazado al anillo aromático por un electrófilo y se trataron en el capítulo 15. Los halogenuros son desplazados con facilidad a menudo y las reacciones de sustitución de los compuestos orgánicos halogenados han sido explorados a fondo. En concreto, estas reacciones son muy útiles para sintetizar muchas clases de moléculas orgánicas tales como alcoholes, aminas, alquinos, ésteres, éteres y nitrilos. Los procesos de sustitución pueden dividirse en clases que dependen de las características de las moléculas implicadas. Ahora nos ocuparemos de la *sustitución nucleófila en un carbono saturado*.

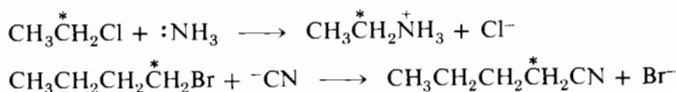
Es fácil entender esta reacción. Un nucleófilo (Z:) ataca a un halogenuro de alquilo en el átomo de carbono de hibridación sp^3 que lleva el halógeno (X), lo que produce la sustitución del átomo del halógeno por el citado nucleófilo. El halógeno desplazado se llama *grupo saliente*, término elegido porque hay otros grupos, además de los halógenos, que también actúan abandonando la molécula. En la reacción global el nucleófilo, que contiene un par de electrones no compartidos, los utiliza para formar un nuevo enlace con el carbono. Esto permite que el grupo saliente se marche con el par de electrones que constituía el enlace mediante el que estaba previamente unido al carbono. Se pueden formular dos ecuaciones generales: una con un nucleófilo sin carga (neutro); la otra, más frecuente, muestra un nucleófilo con carga negativa (un anión).



o



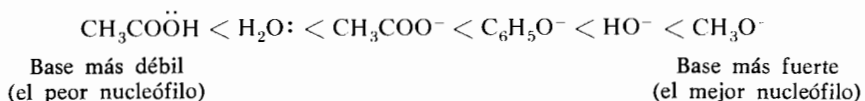
A continuación citamos un ejemplo concreto de cada clase:



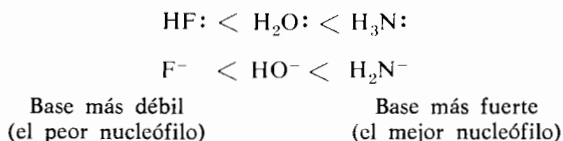
Los nucleófilos amoníaco y cianuro han atacado los carbonos con asterisco desplazando al cloruro y al bromuro, respectivamente. Los anillos aromáticos y los dobles enlaces no suelen ser atacados por los nucleófilos; así el cloruro de alilo puede convertirse en yoduro de alilo con elevado rendimiento.



Puesto que los nucleófilos tienen un par de electrones no compartidos, también son bases de Lewis (sección 4.1). Podríamos esperar que la reactividad nucleófila y la fuerza básica fuesen paralelas y ésta es, a menudo, la situación. Sin embargo, la basicidad es un fenómeno de equilibrio que suele medirse con respecto al hidrógeno. Por el contrario, la nucleofilia de los reactivos se obtiene a partir de las velocidades relativas de reacción en el carbono; la nucleofilia es un fenómeno cinético. Examinemos brevemente estas propiedades así como las variables de una reacción que determinan el que un nucleófilo sea mejor o peor para una reacción de desplazamiento. Hay tres factores que juegan papeles clave en la reactividad nucleófila de diversos reactivos: la *basicidad relativa* de un determinado átomo atacante, la *polarizabilidad* y la *solvatación*. Se ha encontrado la siguiente serie de reactividad creciente para los nucleófilos con oxígeno:



Análogamente, para átomos nucleófilos del mismo período el orden es:



Sin embargo, cuando comparamos iones y moléculas de la misma familia del sistema periódico, encontramos que la reactividad nucleófila aumenta significativamente al aumentar el número atómico, por lo menos en disolventes como el agua y los alcoholes. Así el tiofenóxido ($\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$) es mejor nucleófilo que el fenóxido ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$) aunque este orden es el inverso de sus basicidades (sección 8.2). Y análogamente para los iones halogenuro, yoduro (I^-) > bromuro (Br^-) > cloruro (Cl^-) > fluoruro (F^-). Estos órdenes se justifican razonablemente por el hecho de que las nubes electrónicas externas de los átomos más pesados están unidas menos fuertemente al núcleo y son capaces de distorsionarse mejor en el estado de transición de la reacción. Dicho en otras palabras, son más polarizables los átomos más pesados (ver sección 4.18).

El disolvente afecta de varias formas a las reactividades nucleófilas. Los disolventes que forman enlaces de hidrógeno tienden a desactivar el par de electrones del atacante por unirse a él precisamente mediante puente de hidrógeno; este efecto es tanto más pronunciado cuanto menor es el número atómico del átomo. Sin embargo, si el nucleófilo es un anión, va siempre acompañado de un catión, y un disolvente buen ionizante promociona la nucleofilia porque permite la libre disociación de estos iones. Un disolvente aprótico, polar, tal como la dimetil-

formamida, es extraordinariamente bueno para las reacciones de los nucleófilos porque permite la disociación y, sin embargo, no desactiva el par electrónico por no formar enlace de hidrógeno. Por ejemplo, la reacción del 1-bromobutano con el ion cianuro es mucho más rápida en dimetilformamida que en agua o en etanol.

La estructura del halogenuro y la naturaleza del grupo saliente también influyen la reactividad relativa en las reacciones de sustitución nucleófila, y de ellas trataremos en secciones posteriores.

Si consideramos la reacción



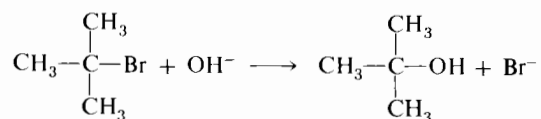
como ejemplo típico de sustitución nucleófila en un carbono saturado, podemos preguntarnos cómo transcurre. La cinética es una de las herramientas más útiles para el estudio del mecanismo de una reacción (sección 13.3). Así pues podríamos estudiar la forma, o ecuación, de la cinética de la reacción bajo distintas condiciones y con diferentes grupos R. Cuando se hace esto se encuentra algo que a primera vista es sorprendente. Si R es metilo y la reacción, por tanto, es



se encuentra que la ecuación de la velocidad es

$$\text{velocidad} = k_2[\text{CH}_3\text{Br}][\text{OH}^-]$$

Así pues tanto el ion hidróxido como el bromuro de metilo están implicados en la etapa determinante de la velocidad de la reacción. Si estudiamos la reacción



encontraremos que la ecuación de la velocidad de la reacción, en este caso, es

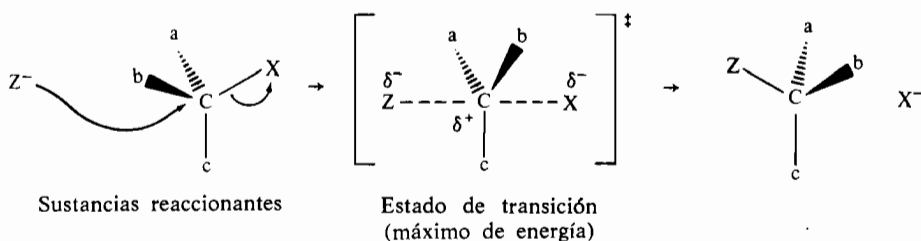
$$\text{velocidad} = k_1[t\text{-BuBr}]$$

En otras palabras, en esta reacción el ion hidróxido *no* interviene en la etapa determinante de la velocidad. Así pues tenemos dos reacciones que parecen iguales superficialmente, pero que de hecho deben ser muy distintas puesto que obedecen expresiones cinéticas tan diferentes. Estos ejemplos representan a dos clases de reacciones que se designan S_N2 y S_N1 respectivamente. Los símbolos significan sustitución nucleófila de segundo o de primer orden, según cada caso.

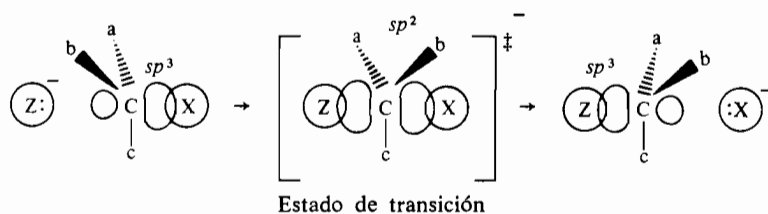
16.2 El mecanismo S_N2

Las reacciones S_N1 y S_N2 difieren en los tiempos relativos para construir el nuevo enlace y romper el primitivo. Las reacciones S_N2 son más útiles para las síntesis y las discutiremos primero, dejando para la próxima sección las S_N1.

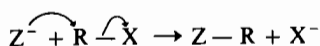
Puesto que la reacción del bromuro de metilo con el ion hidróxido es de primer orden en cada reactivo, podrá acelerarse aumentando la concentración de cualquiera de ellos o de ambos. Por consiguiente el estado de transición contiene ambas especies. La forma más sencilla de representarlo es



Según el punto de vista de los orbitales moleculares, el carbono en el que tiene lugar la sustitución cambia su hibridación de sp^3 en el halogenuro inicial a sp^2 en el estado de transición. En este estado de transición los grupos saliente y atacante solapan simultáneamente con el orbital p , que es perpendicular al plano que contiene a los otros tres orbitales del carbono.



Los grupos X y Z, más electronegativos, soportan la mayor parte de la carga negativa (si el nucleófilo es un anión) a través de todas las etapas de la reacción. La sustitución nucleófila se representa abreviadamente empleando flechas que indiquen el movimiento de los pares de electrones durante el ataque:



Se dice que la reacción es *concertada* porque la ruptura y formación de enlaces transcurren simultáneamente. En la figura 16.1 se ha representado el diagrama de entalpía libre para esta reacción. El estado de transición corresponde al má-

ximo de energía, que ha de sobrepasarse en la colisión bimolecular de RX y Z⁻ si ha de tener lugar la reacción.

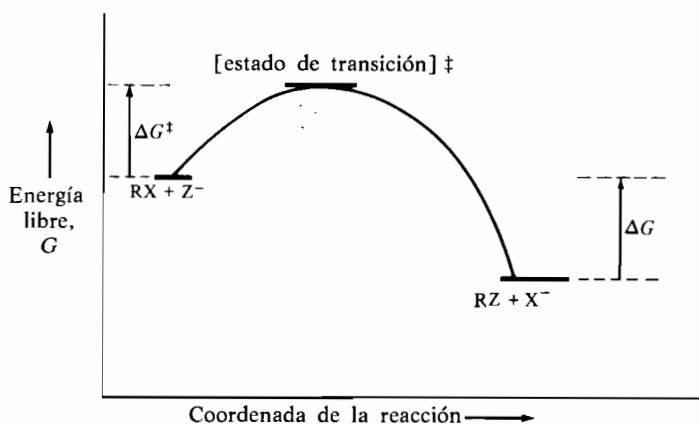
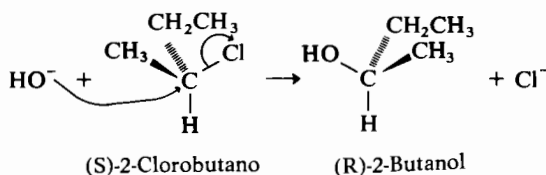


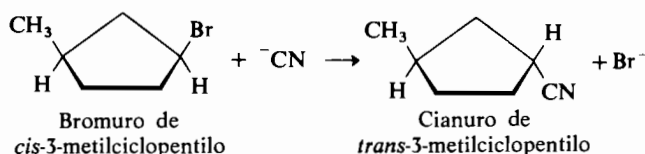
Figura 16.1

Diagrama de energía libre para una reacción S_N2 típica.

Si este mecanismo es correcto, debe tener una importante consecuencia de tipo estereoquímico: *el carbono en el que ocurre la sustitución ha de experimentar la inversión de su configuración*. Evidentemente esta afirmación necesita ser comprobada experimentalmente, y en efecto, se ha hallado que la reacción S_N2 *siempre* transcurre con inversión. Por ejemplo, el desplazamiento S_N2 en uno de los enantiómeros del 2-clorobutano mediante el hidróxido produce el 2-butanol quiral de configuración opuesta (inversa).



Una segunda manera de demostrar este proceso de inversión consiste en examinar la reacción de un compuesto que contenga dos centros asimétricos y observar su conversión en un diastereómero:

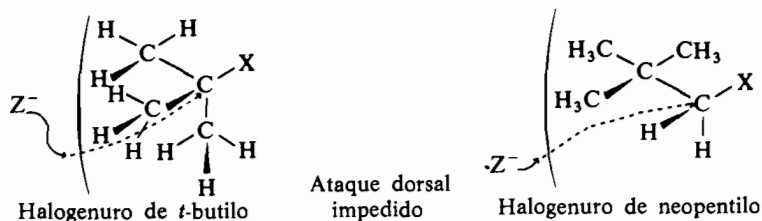


Esta inversión de la configuración se denomina frecuentemente *inversión de Walden* * debido a su descubridor.

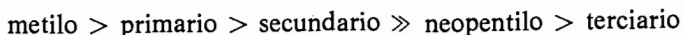
EJERCICIO 16.1

¿Cómo puede explicar la racemización del (+)-2-yodobutano cuando se le deja reaccionar con ion yoduro (sección 6.10)?

Se ha encontrado que la velocidad de una reacción S_N2 depende mucho de la estructura del halogenuro de alquilo, porque el nucleófilo entrante debe empujar al carbono desde el lado opuesto al halogenuro saliente y encuentra en su camino sustituyentes tal vez grandes; cuanto más sustituido esté el átomo de carbono, más lenta será la reacción. Esto se llama *impedimento estéreo* al desplazamiento S_N2 . Los halogenuros de metilo deben ser los más reactivos frente a los desplazamientos S_N2 porque sólo hay tres hidrógenos dirigidos hacia el nucleófilo que se acerca. Los halogenuros de alquilo primarios no presentan ningún grave problema porque una sola cadena carbonada no ramificada en el carbono en el que ocurre la inversión, puede orientarse sin estorbar. El impedimento estéreo para el ataque nucleófilo es mayor en los halogenuros secundarios pero la reacción todavía transcurre a velocidades razonables. Con los halogenuros terciarios y con los que estén muy ramificados en el átomo de carbono en β , el factor estéreo es muy importante, como se indica gráficamente para los halogenuros de *t*-butilo y de neopentilo:



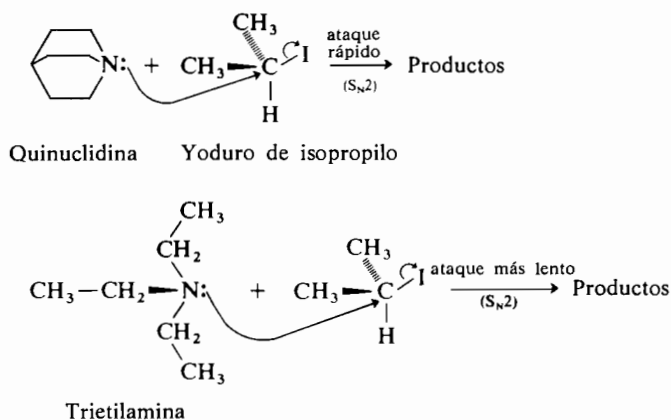
Aunque los halogenuros de neopentilo son halogenuros primarios, reaccionan unas 100 000 veces más despacio que los halogenuros de metilo. Resulta razonable la conclusión de que los halogenuros terciarios reaccionarán más lentamente, si es que reaccionan, según el mecanismo S_N2 . El orden de reactividad en las reacciones S_N2 es por tanto:



* Paul von Walden. 1863-1957. Nacido en Letonia. Universidades de Riga (Letonia), Rostock y Tübingen.

Los halogenuros alílicos primarios y los halogenuros bencílicos también primarios son muy reactivos frente a las sustituciones S_N2 . De hecho reaccionan más deprisa que los halogenuros primarios corrientes. Los halogenuros de arilo y los de vinilo *no* experimentan la reacción S_N2 en su sentido habitual. El proceso normal de inversión no tiene lugar en el átomo de carbono con hibridación sp^2 de estos sustratos.

También se han estudiado los factores estéreos de los nucleófilos atacantes. El yoduro de isopropilo disuelto en nitrobenzeno es atacado por la quinuclidina 700 veces más deprisa que por la trietilamina. Los sustituyentes de la quinuclidina están rígidamente ligados hacia atrás mientras que en la trietilamina poseen libertad de giro y durante cierta fracción de tiempo evitan la aproximación al nitrógeno:



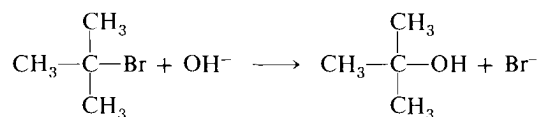
EJERCICIO 16.2

Formular las estructuras de los productos de sustitución de las dos reacciones anteriores.

En resumen, las características del mecanismo S_N2 son: (1) la reacción exhibe una típica cinética de segundo orden; (2) tiene lugar una inversión de la configuración en el carbono donde ocurre la sustitución; (3) la reacción es muy sensible al impedimento estéreo; y (4) la reacción es más bien insensible frente a la polaridad del disolvente (a menos que se formen o destruyan cargas eléctricas al acercarse al estado de transición).

16.3 El mecanismo S_N1

En la sección anterior se mencionó que existen dos mecanismos para las reacciones de sustitución nucleófila que experimentan los halogenuros de alquilo y se discutió el mecanismo S_N2 . Aquí vamos a tratar el S_N1 , símbolo que representa a una sustitución nucleófila de primer orden. Ya se dio anteriormente como ejemplo de esta reacción la del bromuro de *t*-butilo con el ion hidróxido.



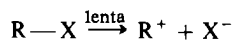
La ecuación de la velocidad no contiene el ion hidróxido y es así:

$$\text{velocidad} = k_1[t\text{-BuBr}]$$

Es evidente que el mecanismo de esta reacción es diferente del de la S_N2 . El ion hidróxido no interviene en la etapa determinante de la velocidad de forma que tenemos una reacción que transcurre a través de un estado de transición para llegar a un intermedio que reacciona posteriormente con el ion hidróxido. Por ello el ion hidróxido interviene formando el producto de la reacción pero no está implicado en el estado de transición.

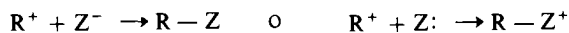
La explicación más fácil de estos datos admite una primera etapa, determinante de la velocidad, en la que el halogenuro de alquilo se ioniza transformándose en un ion carbonio y en un ion halogenuro, teniendo lugar a continuación el ataque del nucleófilo al ion carbonio:

Etapla determinante de la velocidad



En esta etapa no reacciona el nucleófilo.

Etapla posterior, rápida



El hecho de que la etapa propuesta como determinante de la velocidad no implique la presencia del nucleófilo explica las cinéticas de primer orden y también el que la velocidad inicial sea siempre la misma independientemente de cuál sea el nucleófilo atacante.

El diagrama energético de una reacción que transcurra según el mecanismo S_N1 aparece en la figura 16.2; el ion carbonio intermedio, R^+ , corresponde

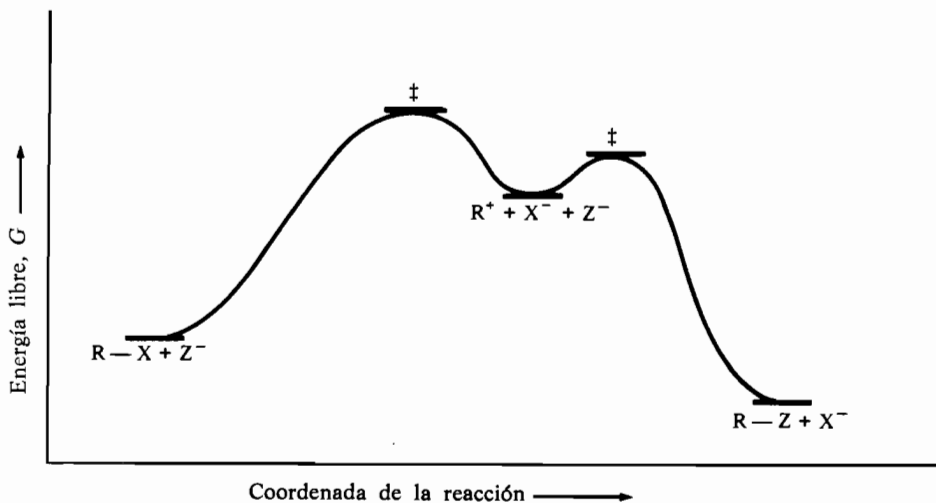
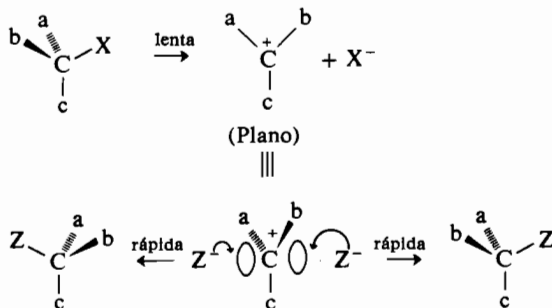
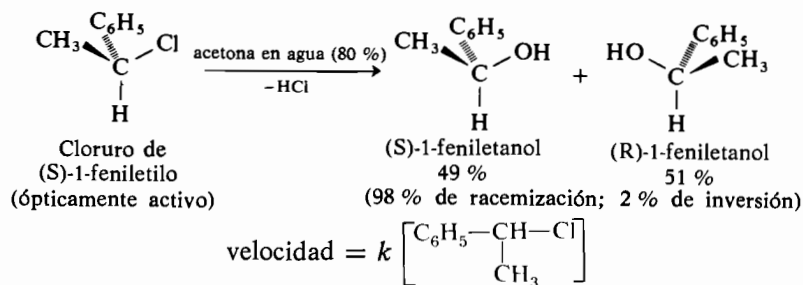


Figura 16.2
Diagrama de energía libre para una reacción S_N1 típica.

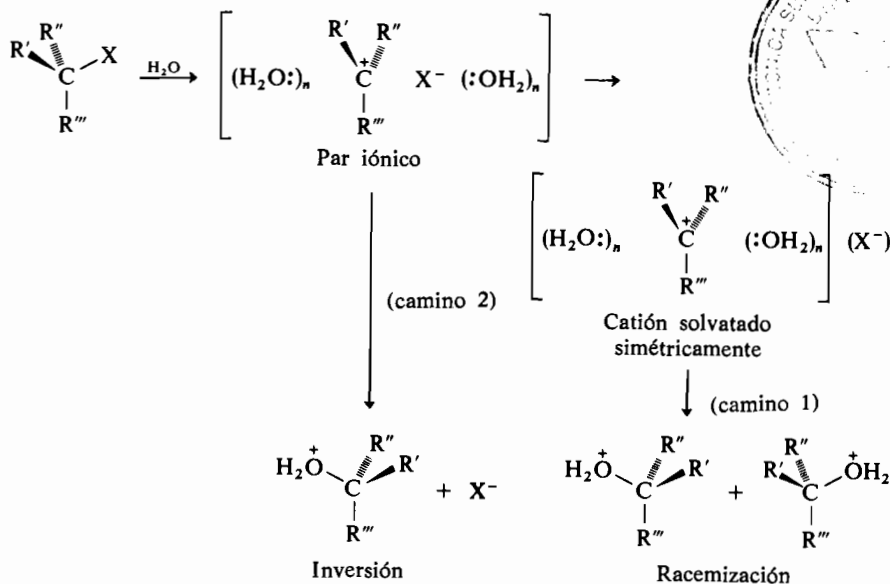
a un mínimo de energía. Si este mecanismo es correcto, la estereoquímica de una reacción S_N1 ha de ser acusadamente distinta de la observada para las sustituciones S_N2 . Así pues cuando se deja que los halogenuros de alquilo ópticamente activos reaccionen en condiciones S_N1 , se observa la racemización prácticamente completa de los productos. La formación de un ion carbonio plano, con hibridación sp^2 , que puede ser atacado con igual probabilidad por cada lado, explica la racemización observada:



Un ejemplo concreto lo tenemos en la solvólisis del cloruro de (S)-1-feniletilo en acetona acuosa al 80 %, que produce 1-feniletanol casi totalmente racemizado.

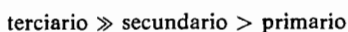


Esta descripción de la reacción está algo simplificada. Cuando muchos compuestos reaccionan en condiciones S_N1 lo hacen con cantidades más significativas de inversión neta de la configuración y, correspondientemente menor racemización. Sin embargo, esto puede explicarse cuando reconocemos que los iones no están libres en una solución sino asociados con los de carga opuesta y con las moléculas de disolvente. Este fenómeno se denomina *solvatación*. Cuando un halogenuro de alquilo se ioniza en solución, el ion carbonio se forma inicialmente cuando el halogenuro (el ion contrario) está todavía muy próximo al lado del que sale. Este primer intermedio se llama *par iónico* y está rodeado por moléculas del disolvente. Si la parte ion carbonio del par tiene una vida relativamente larga en el medio, el ion halogenuro se alejará por difusión y el catión estará *simétricamente solvatado* (solvatado por igual en ambas caras de su plano). Tales iones carbonio solvatados simétricamente reaccionarán entonces con el disolvente nucleófilo para dar un producto totalmente racemizado (camino 1 en el esquema siguiente).

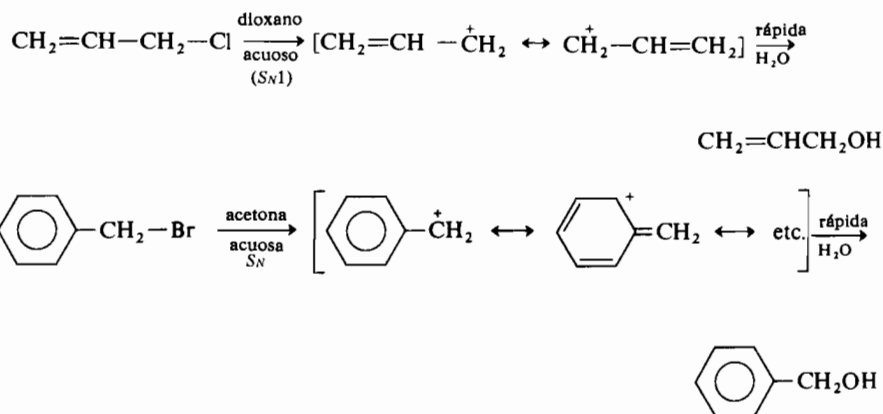


Sin embargo la mayoría de los cationes no son lo suficientemente estables para existir en disolución durante un tiempo lo bastante grande que les permita solvatare simétricamente. Antes de que el ion halogenuro se aleje, reaccionarán en cierta extensión con el nucleófilo. Así pues compite otra alternativa (el camino 2) que lleva al producto con la configuración invertida. Cuanto menos estable sea el ion carbonio, mayor será el porcentaje de inversión que se observe. En el caso del cloruro de 1-feniletilo quiral, citado antes, el catión 1-feniletilo intermedio es bencílico, secundario y relativamente estable. En consecuencia sólo se observa un 2 % de inversión neta.

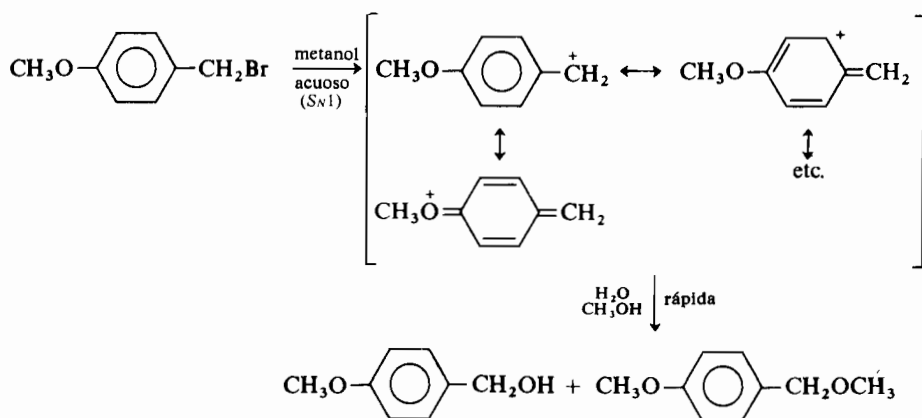
Examinemos ahora los efectos de la estructura del grupo R en las velocidades relativas de las reacciones S_N1 . Puesto que al alcanzar el estado de transición se forma un ion carbonio, los halogenuros de alquilo que originen los iones carbonio más estables serán los que reaccionen más deprisa (véase sección 13.6). Por lo tanto para los halogenuros alifáticos sencillos, el orden será:



Los halogenuros alílico y bencílico reaccionan tan deprisa como los halogenuros terciarios sencillos, lo cual se debe a que el catión formado en la etapa determinante de la velocidad está estabilizado por resonancia:



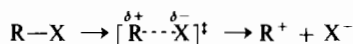
Los halogenuros alílicos o bencílicos terciarios reaccionarían según el mecanismo S_N1 más deprisa, naturalmente, de lo que lo harán los halogenuros terciarios alifáticos. Y avanzando un paso más, podemos predecir que un halogenuro de bencilo con un sustituyente dador de electrones (+R o +I) en las posiciones orto o para del anillo deberá reaccionar más deprisa que uno no sustituido. El bromuro de *p*-metoxibencilo constituye un ejemplo:



Aquí el grupo *p*-metoxi ayuda notablemente a la estabilización del catión benílico por resonancia.

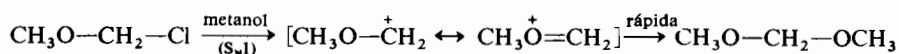
EJERCICIO 16.3

En el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad en la reacción S_N1 , el enlace C—X se alarga y se produce una separación de carga:




Prediga el efecto que tendrá el aumento de la polaridad del disolvente sobre la velocidad de la reacción.

Las halogenuros del tipo YCH_2X deben experimentar bastante fácilmente las reacciones S_N1 , si Y es un grupo tal como $\text{R}\ddot{\text{O}}-$, $\text{R}_2\ddot{\text{N}}-$, ó $\text{R}\ddot{\text{S}}-$. Estos grupos Y poseen al menos un par de electrones no compartido en el átomo unido directamente al carbono que va a quedar cargado positivamente. Así el ion carbonio estará muy estabilizado por resonancia:



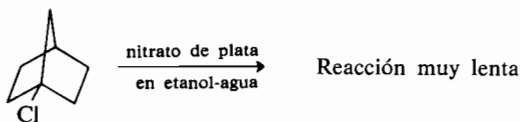
Los halogenuros de vinilo o de arilo *no* reaccionan fácilmente en las condiciones S_N1 lo cual se debe a que los cationes vinílicos ($\text{C}=\text{C}^+$) o arílicos

() son relativamente inestables y por tanto muy difíciles de formar en condiciones ionizantes.

EJERCICIO 16.4

¿Por qué es menos estable el catión vinilo que el catión etilo?

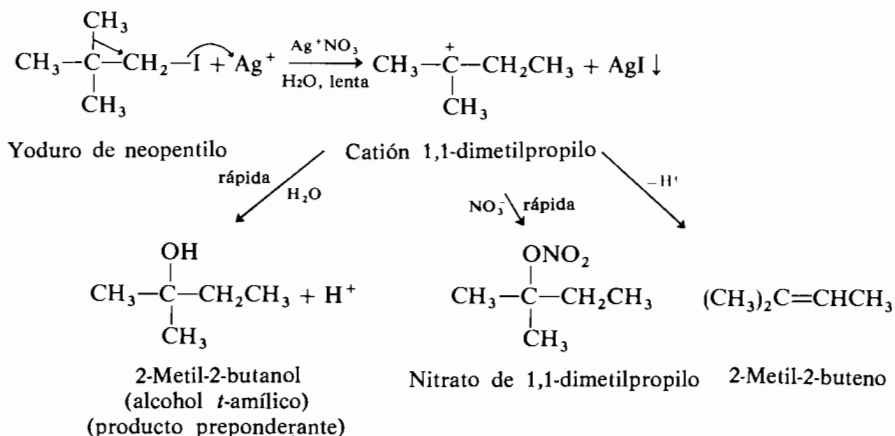
Los iones carbonio prefieren la hibridación sp^2 , trigonal y plana (sección 12.1). Un halogenuro (incluso uno terciario) que tenga que ionizarse para dar un ion carbonio que no pueda lograr la coplanaridad, deberá reaccionar lentamente, si es que reacciona, en la sustitución S_N1 . El 1-cloronorbornano es un ejemplo:



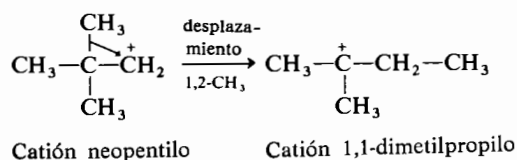
1-Cloronorbornano

La rigidez de este sistema impide que el ion carbonio en la cabeza de puente sea plano (y también evita la solvatación desde la parte dorsal del ion carbonio) de forma que la reacción no tiene lugar.

La observación de que pueden ocurrir transposiciones proporciona más pruebas de que la reacción S_N1 transcurre por un mecanismo a través de un ion carbonio. Por ejemplo, el yoduro de neopentilo reacciona con el agua en presencia de nitrato de plata transponiéndose a un 1,1-dimetilpropil derivado. Esto es un ejemplo de una transposición en la cadena, vía ion carbonio, cuyo nombre general es *transposición de Wagner-Meerwein*.

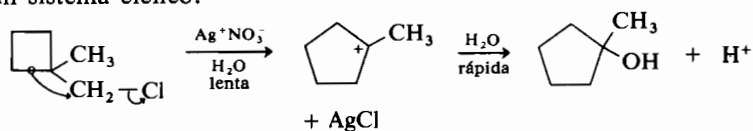


Una manera de explicar los productos consiste en suponer que se forma primero un ion carbonio primario a partir del yoduro de neopentilo; este ion se transpone rápidamente al catión 1,1-dimetilpropilo, terciario, mediante un desplazamiento 1,2 de un metilo:

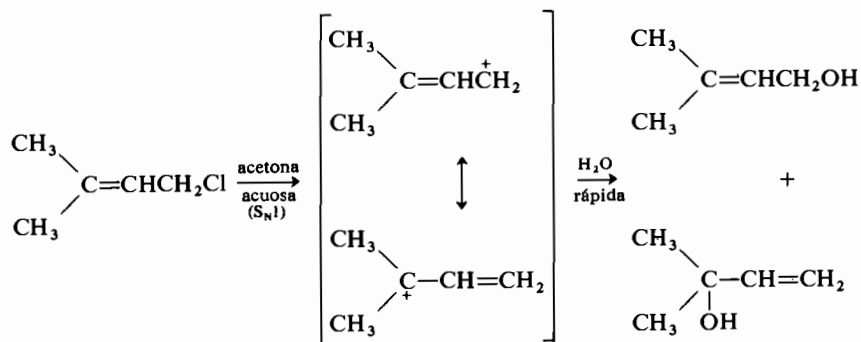


Como quiera que sea, la migración del metilo parece estar concertada con la ionización y el catión neopentilo no se forma en realidad nunca; en lugar de formarse, el grupo metilo emigra hacia la carga positiva que está apareciendo en el carbono donde estaba el yoduro a medida que progresa la ionización. Este grupo metilo contiguo emigra con sus pares de electrones, y en el estado de transición está unido simultáneamente, aunque de manera parcial, a los dos carbonos. No se caracteriza ningún producto derivado del catión neopentilo. La velocidad de la hidrólisis S_N1 del bromuro de neopentilo en ácido fórmico no anhidro viene a ser la misma que la del bromuro de *n*-propilo. (Compárese con la diferencia de velocidades entre un halogenuro de neopentilo y un halogenuro primario sencillo en la reacción S_N2 , sección 16.2.) Es típico de las reacciones S_N1 el no verse retardadas por el impedimento estéreo. Nótese que el grupo metilo tampoco acelera la reacción en un valor detectable.

El ejemplo siguiente muestra la migración de un grupo metilo que forma parte de un sistema cíclico:



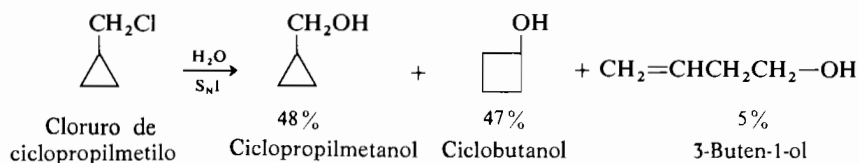
Otro ejemplo de una clase de transposición que ocurre durante las reacciones S_N1 es la *transposición alílica*. Por ejemplo:



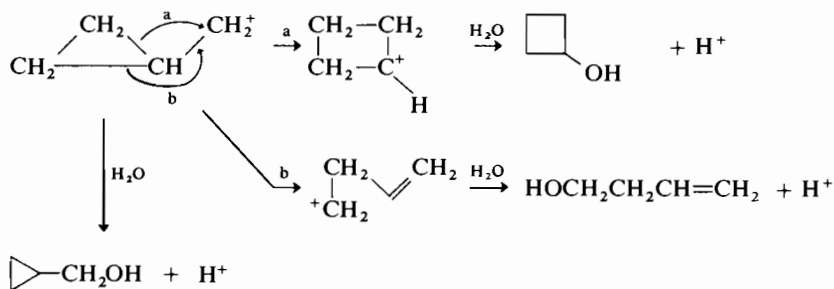
El catión alílico, estabilizado por resonancia, puede ser atacado por el nucleófilo en dos posiciones, obteniéndose una mezcla de productos.

MATERIA OPTATIVA

El catión ciclopropilmetilo. En la reacción del cloruro de ciclopropilcarbinilo con el agua se forman tres productos, dos de los cuales proceden de transposiciones:



Los productos de transposición pueden explicarse por migración de los enlaces σ del anillo de ciclopropilo:



Se obtiene la misma distribución de productos si el cloruro de ciclobutilo o el 4-cloro-1-buteno sufren solvólisis en agua. Apparently los tres cloruros se ionizan formando un ion carbonio intermedio idéntico.

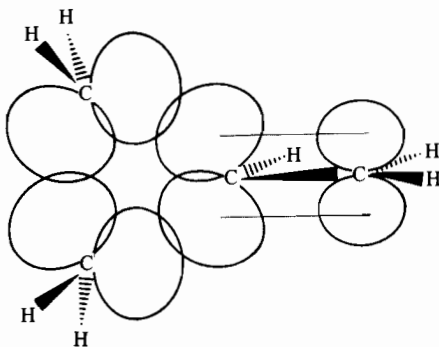
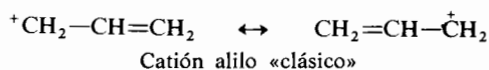


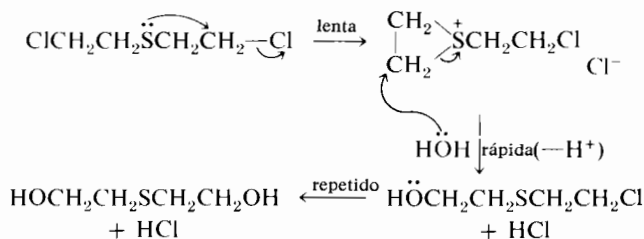
Figura 16.3 Representación orbital del catión ciclopropilmetilo «no clásico».

Un centro catiónico contiguo a un anillo de ciclopropano aparece dotado de una estabilidad poco corriente. Esto requiere una estructura del ion carbonio en la que la carga esté deslocalizada sobre más de un átomo de carbono. Este tipo especial de deslocalización de electrones σ es diferente del tipo clásico de deslocalización de electrones π visto en los sistemas alílico y bencílico. Como consecuencia el catión ciclopropilmetilo ha sido descrito como un *ion carbonio no clásico* (fig. 16.3), para distinguirlo de los iones estabilizados de la forma clásica:



16.4 Participación de los grupos vecinos

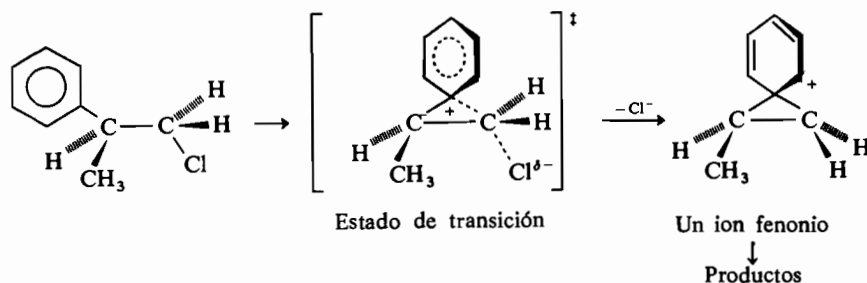
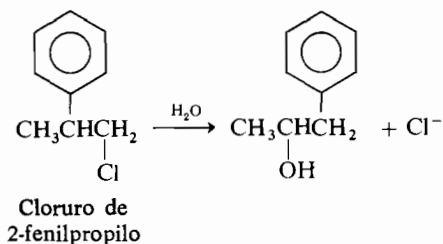
Si una misma molécula contiene un grupo nucleófilo y un grupo saliente bueno, es posible que ocurra una sustitución nucleófila *intramolecular*. Esto se denomina *participación de un grupo vecino*. Uno de los primeros casos de este tipo de reacciones de sustitución fue descubierto al observar que el sulfuro de bis-2-cloroetil (ClCH₂CH₂SCH₂CH₂Cl, o gas mostaza) se hidrolizaba rapidísimamente en medios acuosos. Puesto que la velocidad dependía sólo de la concentración del clorosulfuro, pareció raro ya que no era normal que un halogenuro primario experimentase la ionización S_N1 tan fácilmente. El mecanismo aceptado consiste en admitir que el átomo de azufre, que posee un par de electrones no compartido, y que se encuentra localizado en el átomo de carbono contiguo al que lleva el cloro, ayuda a la ionización del enlace carbono-cloro. Esto implica una etapa cíclica, determinante de la velocidad, en la que se forma un ion etilensulfonio intermedio. Este ion no puede aislarse; rápidamente reacciona con el nucleófilo disponible que en este caso es el agua.



Hay muchos otros ejemplos de grupos o átomos que poseen pares de electrones que pueden participar como nucleófilos internos en estas reacciones. El tamaño del anillo intermedio es muy importante para este tipo de fenómeno; los más favorables son los anillos de tres, cinco o seis eslabones, justo en el orden citado. La participación de grupos vecinos puede ocurrir en la etapa determinante de la

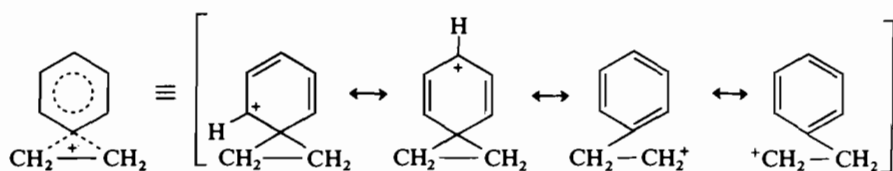
velocidad, como en el ejemplo indicado, y se denomina *ayuda anquimérica* a la ionización, o en algunos casos puede intervenir el nucleófilo interno *después* de la etapa determinante de la velocidad, no pudiendo detectarse aceleración alguna.

No es necesario que el grupo vecino tenga un par de electrones no compartido. Por ejemplo el cloruro de 2-fenilpropilo sufre una solvolisis S_N1 acompañada de transposición, mucho más rápidamente que su análogo, el cloruro de neopentilo. La diferencia en las velocidades de los dos cloruros se ha explicado postulando que el grupo fenilo y su par de electrones emigran a la vez que tiene lugar la ionización, a la que ayudan anquiméricamente, evitándose la formación de un ion carbonio primario intermedio de elevada energía:



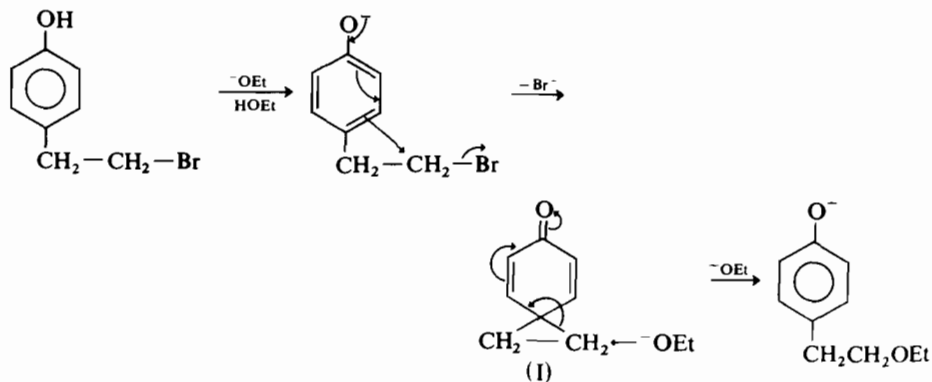
El estado de transición para la emigración del grupo fenilo está estabilizado por la deslocalización electrónica del anillo. En el estado de transición para la emigración de un grupo metilo del cloruro de neopentilo no hay ninguna estabilización de este tipo lo cual explica la diferencia de velocidad. Los *iones fenonio* pueden tener existencia discreta; se ha demostrado su existencia por medio de estudios estereoquímicos.

Los iones fenonio son estructuralmente análogos a los intermedios de Wheland implicados en la sustitución aromática electrófila de la que son un caso especial. A continuación se indican las estructuras resonantes para el ion fenonio procedente de la solvolisis del bromuro de 2-feniletilo:

**EJERCICIO 16.5**

Dibujar un diagrama para la coordenada de la reacción de solvólisis del cloruro de 2,2,2-trifeniletilo en ácido acético, concediendo una atención especial al ion fenonio intermedio. ¿Cuál sería la diferencia gráfica si el ion fenonio fuese un estado de transición en vez de un intermedio?

El desplazamiento del halogenuro del bromuro de 2-(*p*-hidroxifenil)etilo en presencia del etóxido es 10^6 veces más rápido que el del bromuro de 2-(*p*-metoxifenil)etilo lo cual puede explicarse por la estabilización del intermedio debida a los electrones del oxígeno y constituye otro ejemplo de la participación de un grupo vecino:



(El intermedio I ha sido preparado independientemente y experimenta la reacción indicada.) La estereoquímica del carbono que experimenta la sustitución proporciona otro método para detectar la participación de un grupo vecino; será considerada en el capítulo 17.

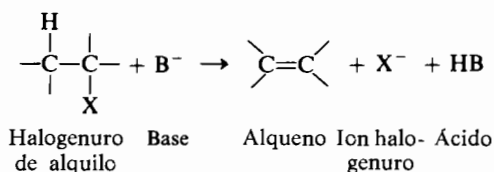
16.5 Reacciones de β -eliminación: el mecanismo E2

Cuando se deja que los halogenuros de alquilo, que tienen un átomo de hidrógeno en β (o sea enlazado al carbono contiguo al que lleva el halógeno), reaccionen

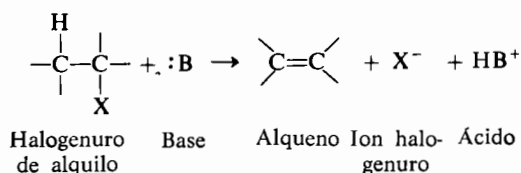
con una base fuerte, puede tener lugar una reacción de eliminación que origina un alqueno.

Reacciones de eliminación

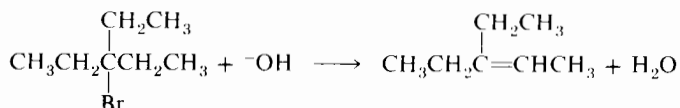
La ecuación general para las reacciones de eliminación muestra la pérdida neta de H—X en el halogenuro al formarse el alqueno:



o



Esta reacción se denomina *eliminación-β* por perderse el protón del átomo de carbono que está en *beta* respecto al halógeno. A partir de esas ecuaciones puede verse que la eliminación-β es la reacción inversa de la adición a un alqueno estudiado en el capítulo 14. Cuando X es un átomo de halógeno, el proceso se llama *deshidrohalogenación*. En realidad la eliminación también ocurre cuando —X es cualquier grupo saliente bueno, como —OSO₂R¹. Un ejemplo típico de eliminación lo constituye la reacción del 3-bromo-3-etilpentano con hidróxido potásico para dar 3-etil-2-penteno.



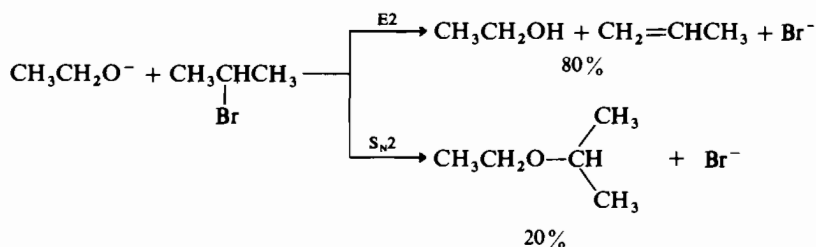
La velocidad de esta reacción depende de las concentraciones del halogenuro y del hidróxido, o sea es de segundo orden:

$$\text{velocidad} = k[\text{halogenuro}][\text{OH}^-]$$

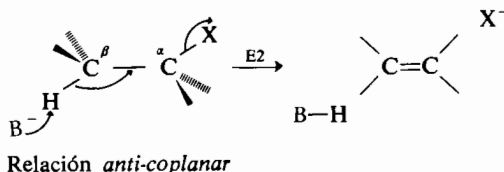
Este tipo de eliminación se simboliza E2: la (E) por eliminación y el (2) por ser de segundo orden. La expresión de la velocidad requiere que la fórmula del esta-

do de transición contenga simultáneamente los elementos constituyentes del halogenuro y de la base; el camino más sencillo es una reacción concertada, en una sola etapa. El diagrama de energía libre de la eliminación E2 sería muy parecido al de la reacción S_N2 (fig. 16.1). Al ser una reacción concertada, no se forman intermedios y no hay transposiciones en el esqueleto carbonado.

Puesto que las bases necesarias para desencadenar las reacciones E2 son a la vez nucleófilos, podremos esperar que los productos procedentes de las reacciones S_N2 acompañarán a los alquenos formados por eliminación. Esto no es un problema con los halogenuros terciarios porque las reacciones S_N2 son muy lentas y la eliminación predomina. También es posible conseguir que las reacciones E2 transcurran con preferencia a las S_N2 en los halogenuros primarios y secundarios utilizando una *base fuerte*, a *elevada temperatura*, y en un *disolvente que no sea muy polar* (por ejemplo un alcohol). Así cuando el ion etóxido ataca al bromuro de isopropilo en etanol a reflujo como disolvente, tenemos un ejemplo de formación del propeno con mayor rendimiento que el etil isopropil éter:

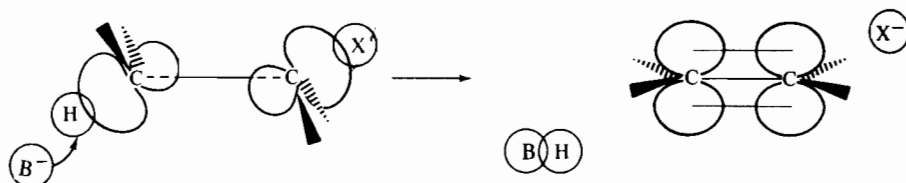


La observación de la estereoquímica de los productos procedentes de las eliminaciones E2 condujo a la conclusión de que la reacción es estereoespecífica, teniendo lugar una eliminación en trans. Se puede representar una eliminación en trans con el hidrógeno en β , el átomo de halógeno y los dos átomos de carbono a ellos unidos, en un mismo plano, estando el hidrógeno y el halógeno lo más alejados posible; este tipo de relación espacial está mejor denominada con el término *anti-coplanar*:



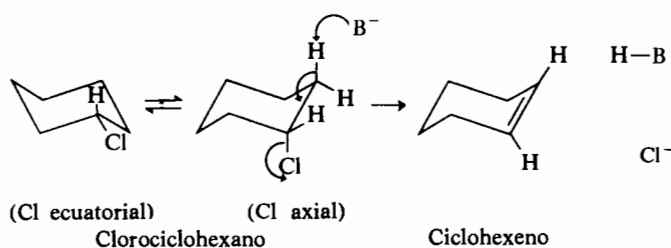
Este mecanismo es análogo a la reacción S_N2 en cuanto que puede considerarse que el par de electrones del enlace C—H desplaza al ion haluro por un ataque dorsal. Los átomos prefieren la relación coplanar para que los orbitales

de los carbonos puedan recubrirse y formar el enlace π a medida que transcurre la eliminación:



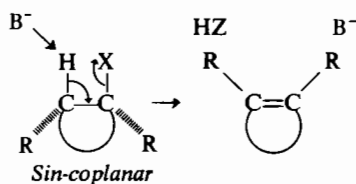
La relación anti permite que B^- ataque al hidrógeno desde una posición lo más distante posible del electronegativo X , análogamente a la preferencia estereoquímica observada en la reacción S_N2 .

Una relación trans y diaxial del H y del grupo saliente X es la preferida en el sistema del ciclohexano porque es la única posibilidad de que dicho sistema adquiera una geometría anti-coplanar:



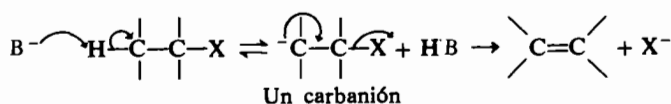
La reacción $E2$ sólo tiene lugar en la conformación axial aunque la conformación ecuatorial es más estable y está presente en mayor cantidad.

Si el hidrógeno en β y el halogeno saliente no pueden adquirir una relación anti-coplanar debido a la rigidez exigida por un sistema σ si no hay ningún hidrógeno disponible que sea anti-coplanar, puede tener lugar una eliminación en cis a través de una relación sin-coplanar:



Mecanismo de eliminación a través de un carbanión

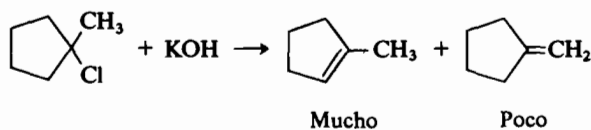
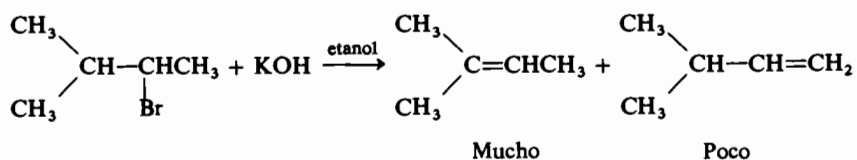
El mecanismo E2 requiere la ruptura concertada de los enlaces C—H y C—X y la formación del enlace doble carbono-carbono. En el mecanismo E1, que se discutirá en la sección 16.7, el enlace C—X se ioniza a un ion carbonio del cual se elimina posteriormente un protón. En otras reacciones se elimina el protón *antes* de la etapa en la que se marcha el anión halogenuro:



Este *mecanismo de eliminación a través de un carbanión*, sólo tiene importancia cuando se forma un carbanión muy estabilizado.

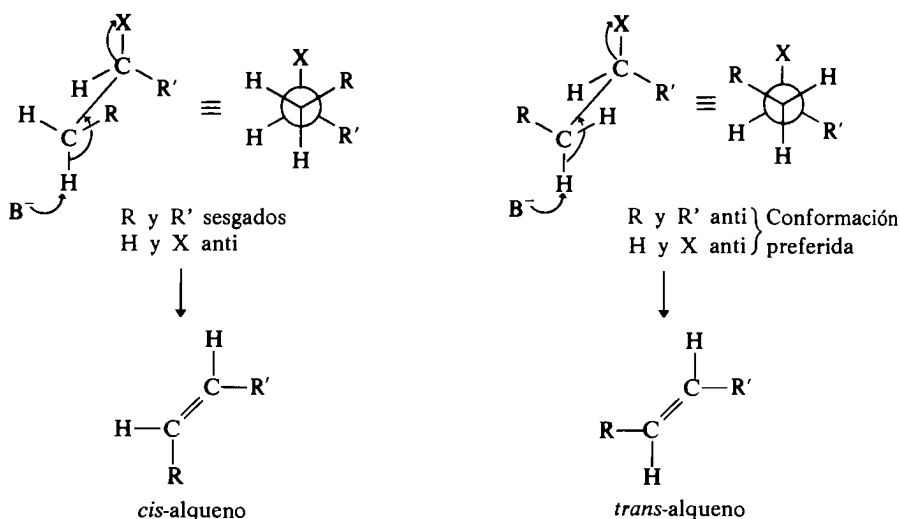
16.6 Regioselectividad (dirección de la eliminación) en las reacciones E2

Hemos aprendido en la sección anterior que las reacciones de eliminación-β de segundo orden suelen seguir un camino esteroquímico anti-coplanar. Sin embargo, hay muchos halogenuros y sulfonatos que tienen más de un átomo de hidrógeno en β por lo que pueden producirse varios alquenos diferentes por medio de la geometría anti-coplanar preferida. En esos compuestos la reacción E2 dará con preferencia el alqueno más sustituido. Este tipo de regioselectividad se denomina *eliminación Saytzev*, ofreciendo a continuación dos ejemplos:



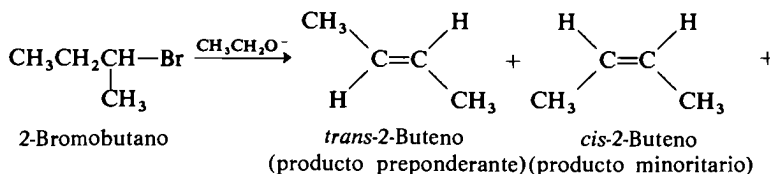
La situación que se presenta con un típico halogenuro alifático secundario que tenga por lo menos cuatro carbonos, es muy interesante. Por ejemplo, la interacción estérea es menor en la conformación del butano en la que los grupos metilo sean recíprocamente anti, que cuando estén en conformación sesgada (sección 3.3). Si examinamos las conformaciones del halogenuro de alquilo RCH₂CHR'X ve-

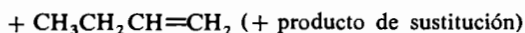
remos que la necesidad de lograr una geometría anti-coplanar y la menor energía que resultaría de tener R y R' anti en vez de sesgados, consideradas conjuntamente, explican la formación predominante de los *trans*-alquenos sobre los isómeros *cis* en las reacciones E2:



El estudiante será capaz ahora de ver por qué los términos *sin-coplanar* y *anti-coplanar* describen mejor al mecanismo E2 que los términos *cis* y *trans*. El proceso *anti-coplanar* puede dar un alqueno *cis* o un alqueno *trans* (véase el ejemplo anterior). Además en los compuestos cíclicos aunque los términos *cis* y *trans* resulten útiles al aplicarlos a la eliminación, pueden inducir a error. La causa de que los halogenuros cíclicos pequeños (C_4 a C_7) prefieran la eliminación en *trans* radica en que la geometría *anti-coplanar* sólo puede alcanzarse si los grupos salientes (H y X) están en *trans*.

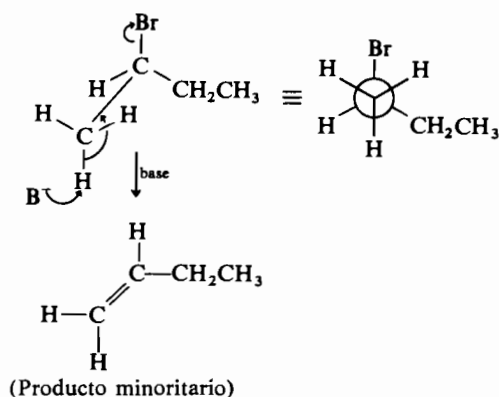
La deshidrobromación del 2-bromobutano, en el que R y R' son CH_3 , constituye un ejemplo. El *trans*-2-buteno predomina intensamente sobre el *cis*-2-buteno en los productos. Puesto que el doble enlace más altamente sustituido es el más estable, también hay un fuerte predominio del 2-buteno sobre el 1-buteno.





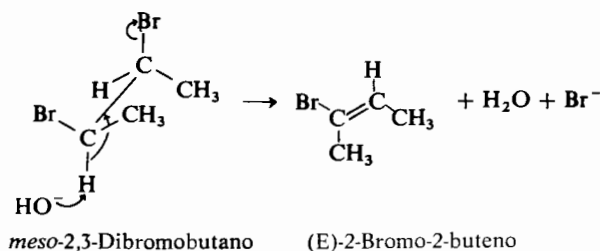
1-Buteno
(producto minoritario)

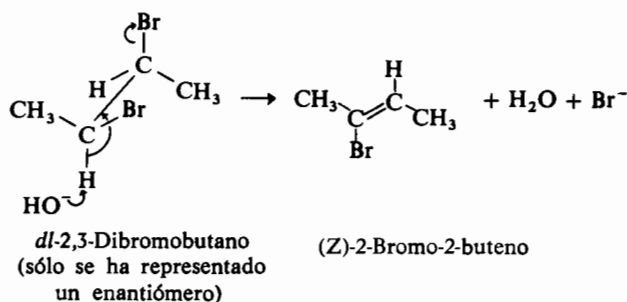
El 1-buteno se forma a partir de esta conformación:



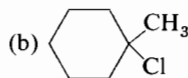
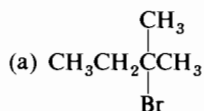
Tanto la dirección de la eliminación (*regioselectividad*) como la estereoquímica del alqueno resultante (cis o trans) en las reacciones E2 de los halogenuros o de los sulfonatos, son muy sensibles a las condiciones de la reacción. Los efectos aludidos pueden ser debidos al tamaño estereo de la base atacante, o al del sustrato, a la fuerza de la base y al disolvente; todos ellos pueden alterar la relación de productos observada. No entraremos aquí en detalles.

La relación anti-coplanar existente en el estado de transición de las reacciones ordinarias E2 exige que los compuestos diastereómeros den alquenos diferentes. El *meso*-2,3-dibromobutano da (E)-2-bromo-2-buteno mientras que el *dl*-dibromuro forma, por eliminación, el isómero (Z).

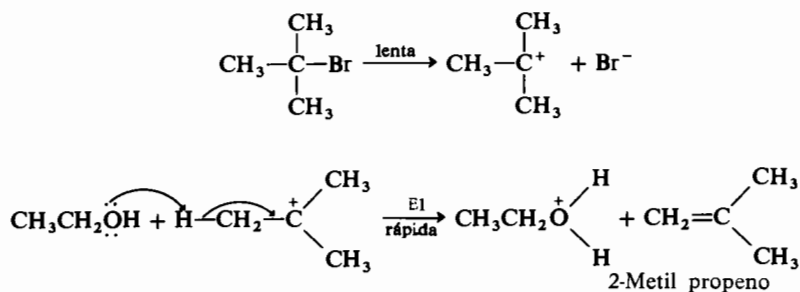


**EJERCICIO 16.6**

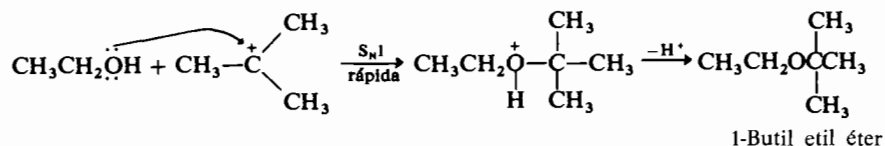
Prediga la estructura del alqueno más abundante formado en las reacciones *E2* a partir de los siguientes halogenuros:

**16.7 El mecanismo E1**

Así como las reacciones de sustitución nucleófila pueden ser de primer o de segundo orden, también las β -eliminaciones presentan dos mecanismos diferentes. La reacción *E1* de un halogenuro o un sulfonato de alquilo es aquella en la que la velocidad depende únicamente de la concentración del sustrato, siendo independiente de la concentración de la base. Ahora bien, éste es el mismo resultado cinético observado para las reacciones S_N1 , de manera que estas sustituciones suelen ir acompañadas de las eliminaciones *E1*. Por ejemplo, el bromuro de *t*-butilo reacciona en etanol para dar 81 % de *t*-butil etil éter (S_N1) y 19 % de isobutileno (*E1*).



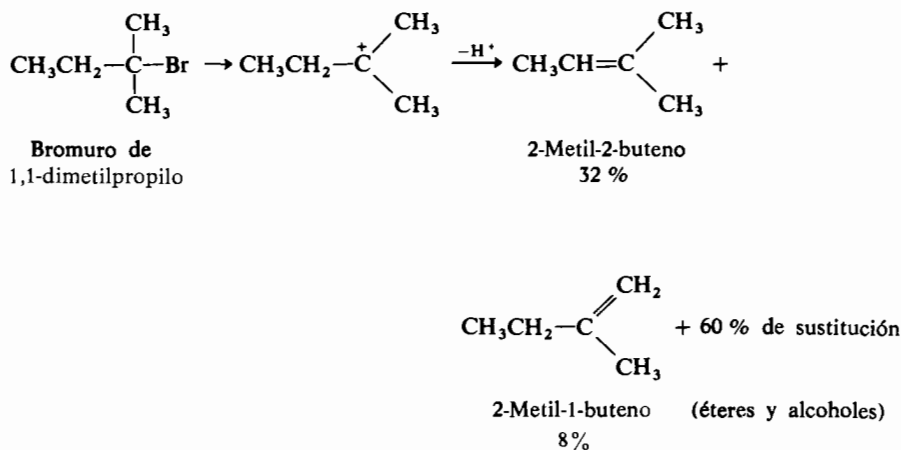
y



La etapa determinante de la velocidad en ambas es la ionización del bromuro de *t*-butilo para formar el catión *t*-butilo. El etanol puede actuar como nucleófilo y como base; en las rápidas etapas segundas (1) ataca al ion carbonio y (2) elimina un átomo de hidrógeno en β para formar el alqueno.

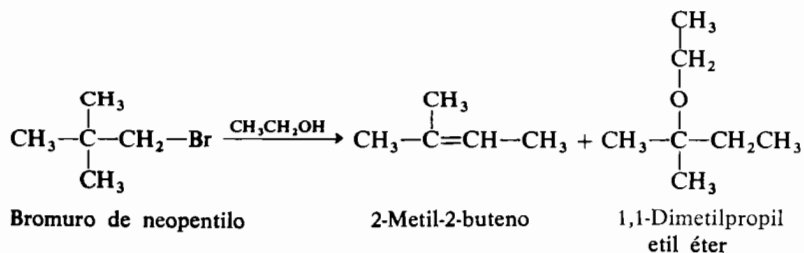
Puesto que las reacciones E1 y S_N1 tienen lugar a partir del mismo ion carbonio, las E1 sufren la misma influencia de la estructura en la reactividad que las reacciones S_N1. El grupo saliente no suele influir en las cantidades relativas de reacción E1 o S_N1 puesto que ambas ocurren cuando ha partido. La temperatura es el factor más importante para determinar la proporción de productos de eliminación o de sustitución. En general el aumento de temperatura favorece la eliminación. Generalmente la eliminación E1 prevalece más en los halogenuros terciarios que en los secundarios porque se puede obtener un alqueno muy sustituido, y más estable, a partir del ion carbonio intermedio. Sin embargo, un disolvente polar nucleófilo, y la ausencia de bases fuertes favorecen la formación de los productos de sustitución en vez de los de eliminación.

Si la base puede atacar a dos hidrógenos en β no equivalentes, se pierde preferentemente el que da lugar al alqueno más sustituido que es el más estable. Así el bromuro de 1,1-dimetilpropilo en la mezcla 80 % etanol - 20 % agua produce un rendimiento del 60 % en productos S_N1, del 32 % para el 2-metil-2-buteno y sólo del 8 % para el alqueno menos estable, el 2-metil-1-buteno:



Esta tendencia de un halogenuro o de un alcohol a formar preferentemente la olefina más sustituida en las reacciones de eliminación, se conoce como *regla de Saytzev* (sección 16.6) y aparece tanto en las reacciones $E1$ como en las $E2$.

El bromuro de neopentilo produce con el etanol el 2-metil-2-buteno así como el producto S_N1 , el 1,1-dimetilpropil etil éter; cada uno de esos productos proviene de variación en la cadena (sección 16.3).



16.8 Resumen de las reactividades en la sustitución nucleófila y en la eliminación

Hemos visto en las secciones anteriores que los halogenuros de alquilo pueden reaccionar con los nucleófilos para dar productos de sustitución o de eliminación o ambos, dependiendo de si el mecanismo operante es S_N2 , $E2$, S_N1 o $E1$. ¿Es esto complicado e ininteligible o podemos predecir qué camino de reacción seguirá un halogenuro bajo ciertas condiciones experimentales? ¿Podemos alterar las condiciones de la reacción para favorecer un mecanismo concreto? El resumen siguiente es muy útil:

1. Para favorecer la S_N2 frente a la $E2$ y las $S_N1/E1$: utilice el mejor nucleófilo posible; elija la menor temperatura que resulte práctica (útil); emplee un disolvente relativamente apolar y que no solvate eficazmente los iones carbonio (por ejemplo un alcohol, una cetona o la dimetilformamida).

2. Para favorecer la $E2$ frente a la S_N2 y las $S_N1/E1$: utilice una base fuerte, a temperatura elevada y en un disolvente no acuoso. El hidróxido potásico en metanol, el hidróxido sódico en dietilenglicol, el *t*-butóxido potásico en alcohol *t*-butílico y el amiduro sódico son reactivos muy útiles para la eliminación $E2$.

3. Para favorecer las $S_N1/E1$ frente a la $E2$ y la S_N2 : utilice un nucleófilo débil en un disolvente muy polar. Frecuentemente el disolvente es a la vez el nucleófilo, por ejemplo medios acuosos, alcoholes o ácidos carboxílicos. Apenas puede hacerse algo para variar la relación $S_N1/E1$ en los productos ya que depende de la estructura del ion carbonio intermedio.

No todos los halogenuros experimentan todos estos tipos de reacción por lo que hay que tomar en consideración el sustrato. Así en las siguientes reacciones:

4. S_N2 : son muy rápidas con los halogenuros de metilo y con todos los halogenuros primarios, excepto los muy impedidos; son más lentas las de los halogenuros secundarios alifáticos o alicíclicos; los halogenuros terciarios de todo tipo así como los halogenuros de vinilo o de arilo *no reaccionan* según este mecanismo.

5. $E2$: todos los halogenuros que posean un átomo de hidrógeno en β enlazado a un carbono con hibridación sp^3 , dan alquenos en condiciones $E2$.

6. $S_N1/E1$: son muy rápidas con casi todos los halogenuros terciarios; los halogenuros secundarios las dan más lentas, pero reaccionan si las condiciones favorecen el mecanismo S_N1 ; los halogenuros de metilo o los alifáticos primarios *no reaccionan* salvo en condiciones extraordinariamente enérgicas; los halogenuros de vinilo o de arilo son *inertes*, careciendo de reactividad.

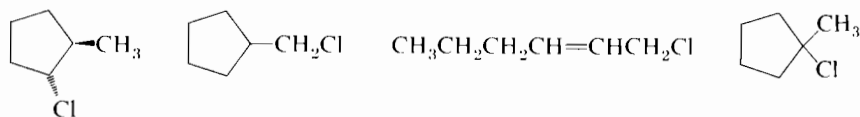
Las reacciones de sustitución nucleófila se utilizan como ayuda para esclarecer la estructura de los halogenuros. Por ejemplo, si un compuesto desconocido contiene un halogenuro y se le deja reaccionar con un reactivo que favorezca la sustitución S_N2 , la velocidad de reacción será grande si el halogenuro es primario, y no habrá reacción si es terciario. Lo contrario ocurrirá si se ha elegido un reactivo que promueva la reacción S_N1 . Hay ejemplos de ensayos cualitativos para sustancias desconocidas y tan sólo hace falta conocer el orden de reactividad en las condiciones empleadas.

El *yoduro sódico en acetona* es un reactivo muy utilizado para ensayar la reactividad S_N2 de los bromuros y cloruros. La rápida precipitación de bromuro o cloruro sódicos (que son insolubles en acetona) al añadir una gota del halogenuro a la solución del reactivo indica que es primario. La precipitación más lenta significa que el halogenuro es secundario y si no precipita es que se trata de un halogenuro terciario (o tal vez de vinilo o arilo). De los bromuros de butilo el más rápido reaccionando es el 1-bromobutano (primario), es algo más lento el 1-bromo-2-metilpropano (primario pero más impedido), todavía más lento el 2-bromobutano (secundario) y no reacciona el 2-bromo-2-metilpropano (terciario).

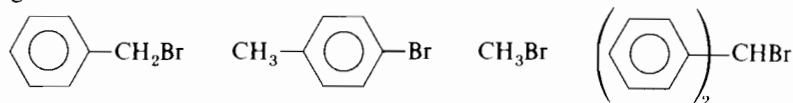
Para ensayar la reactividad de los halogenuros en condiciones S_N1 se añade el halogenuro a una solución de *nitrato de plata en alcohol acuoso*. El halogenuro de plata precipita instantáneamente con los halogenuros iónicos o con los covalentes que se ionizan fácilmente. Cuanto más tarde en precipitar, menos reactivo es el halogenuro a través del mecanismo S_N1 . Por consiguiente los bromuros de cadenas C_4 reaccionan en el orden inverso al dado líneas arriba.

EJERCICIO 16.7

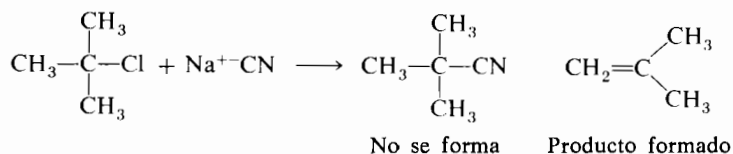
Prediga el orden de reactividad de los siguientes halogenuros con:
(a) yoduro sódico en acetona; (b) nitrato de plata en alcohol acuoso.

**EJERCICIO 16.8**

Proceda como en el ejercicio anterior, (a) ioduro de sodio en acetona; (b) solución alcohólica acuosa de nitrato de plata con los halogenuros siguientes:

**16.9 Las reacciones S_N2 y $E2$ en las síntesis**

Gran parte de la química orgánica consiste en las síntesis, esto es, las secuencias de pasos que llevan al compuesto deseado desde la sustancia inicial disponible. Los esquemas de síntesis comprenden una serie de reacciones planificadas donde cada paso de la secuencia consiste en la conversión de una sustancia intermedia en otra. El éxito de una síntesis en varios pasos requiere que conozcamos el alcance y las limitaciones de cada reacción empleada. Por ejemplo, para obtener el 2,2-dimetilpropionitrilo podría considerarse la reacción del cloruro de *t*-butilo con el cianuro sódico. Sin embargo no tiene lugar la reacción S_N2 del halogenuro terciario; en cambio, el ion cianuro es una base lo suficientemente fuerte para producir la eliminación que origina isobutileno.

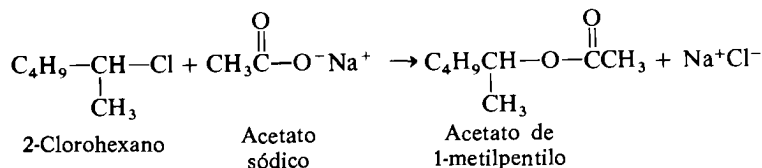
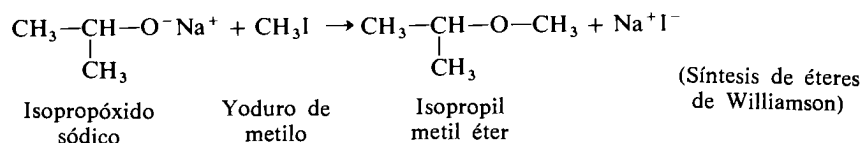


No es ésta, entonces, una síntesis útil del nitrilo deseado; hay que idear otra ruta.

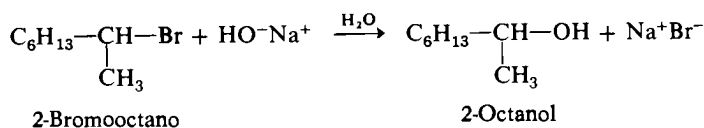
Los halogenuros de alquilo son sustancias iniciales y/o intermedios muy útiles para sintetizar muchas clases de compuestos orgánicos. En esta sección examinaremos brevemente el empleo en síntesis de las reacciones S_N2 y $E2$. Algunas de ellas se tratarán más detalladamente en capítulos posteriores.

Obtención de éteres, esterres y alcoholes (S_N2)

Las reacciones S_N2 de los halogenuros de alquilo con los alcóxidos o con los carboxilatos constituyen métodos corrientes para obtener éteres o ésteres, respectivamente. He aquí dos ejemplos:

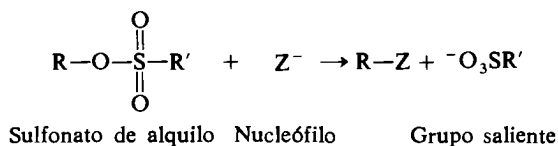


La reacción de un halogenuro de alquilo con el ion hidróxido también puede emplearse como método de obtención de alcoholes. La importancia práctica de este método es mínima puesto que se suelen obtener los derivados halogenados partiendo de un alcohol.

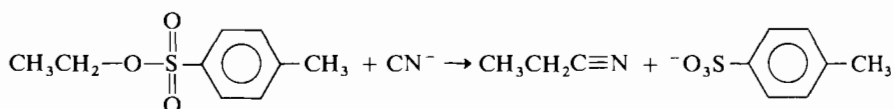
**EJERCICIO 16.9**

Explique por qué se prefiere sintetizar el isopropil metil éter por reacción entre el isopropóxido sódico y el yoduro de metilo, en vez de emplear metóxido sódico y bromuro de isopropilo.

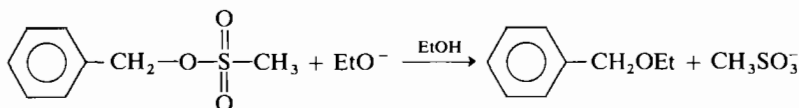
Las reacciones de sustitución nucleófila no están limitadas a los halogenuros sino que transcurren fácilmente con otros compuestos que puedan suministrar grupos salientes excelentes; un ejemplo encontrado muy frecuentemente es la reacción de un sulfonato de alquilo con un nucleófilo, en la cual se desplaza el ion sulfonato:



Entre los ésteres sulfónicos, los utilizados más corrientemente son los *p*-toluensulfonatos (tosilatos) y los metanosulfonatos (mesilatos). Las reactividades de estos compuestos frente a los nucleófilos, lo mismo en la reacción de sustitución que en la de eliminación, son similares a las de los correspondientes bromuros.



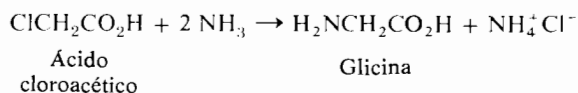
Tosilato de etilo



Mesilato de bencilo

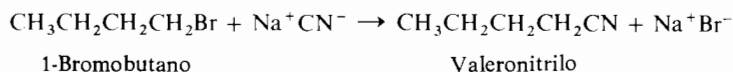
Obtención de aminas (S_N2)

El amoníaco y las aminas (capítulo 20) también reaccionan con los halogenuros, reacción que a veces es útil para obtener nuevas aminas.

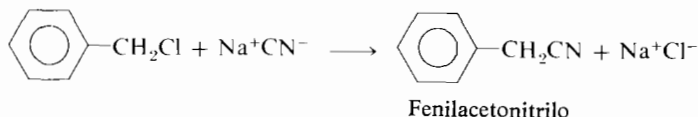


Obtención de nitrilos (S_N2)

Un tipo de reacción extraordinariamente útil es la que tiene lugar entre un halogenuro y un anión carbono; los carbaniones alquilo sencillos no son satisfactorios en este caso, pero pueden emplearse muchas clases de carbaniones relativamente estables. El cianuro es un ejemplo adecuado.

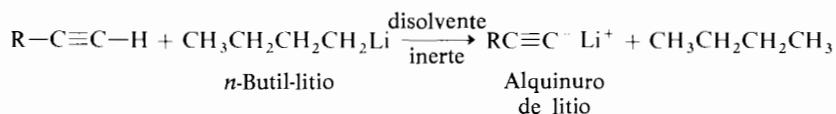
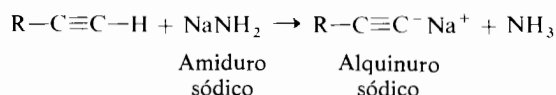


Esta reacción brinda un método fácil para alargar una cadena carbonada un átomo más y se emplea ampliamente como procedimiento de síntesis. Va muy bien para casi todos los halogenuros primarios y para muchos secundarios pero *jamás para los halogenuros terciarios*.



Obtención de alquinos (S_N2)

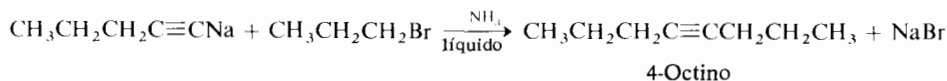
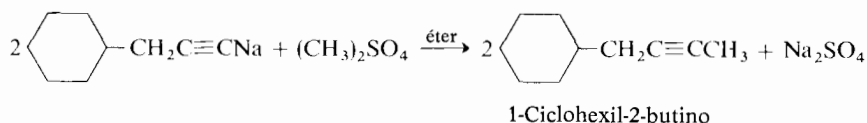
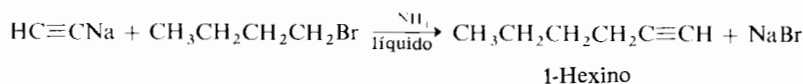
En la sección 7.18 se señaló que los 1-alquinos, $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$, mostraban una acidez exaltada con respecto a otros hidrocarburos. La reacción ácido-base entre un 1-alquino y una base fuerte conduce a una sal.



Varios alquinos de este tipo son ya productos comerciales, por ejemplo el propinilsodio ($\text{CN}_3-\text{C}\equiv\text{CNa}$) y el propinil-litio ($\text{CN}_3-\text{C}\equiv\text{CLi}$). Los alquinos son reactivos nucleófilos y dan sustituciones nucleófilas atacando al átomo de carbono del agente alquilante y desplazando al grupo saliente. El balance total es la alquilación del alquino para dar un nuevo alquino.

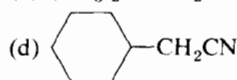
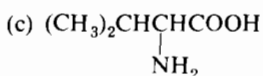
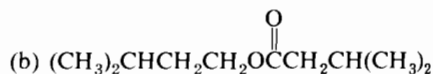


En general esta reacción se limita a los casos en los que el agente alquilante (el bromuro o el sulfonato de alquilo) es primario y no ramificado en el átomo de carbono en β . A pesar de esta limitación, el método es muy útil para obtener muchos alquinos, como puede verse en los ejemplos siguientes.

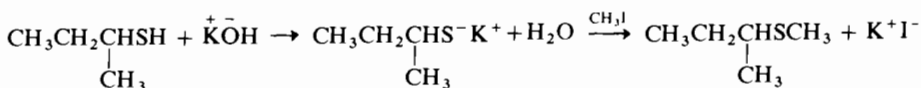
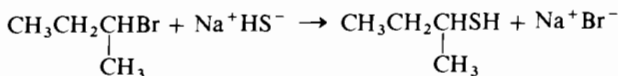


EJERCICIO 16.10

Esquematice la síntesis para los compuestos siguientes partiendo de un halogenuro o un sulfonato y utilizando nucleófilos adecuados:

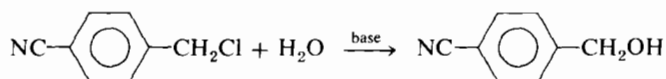
**Obtención de tioles y sulfuros (S_N2)**

Los átomos de azufre o de fósforo que no vayan enlazados a átomos electronegativos, son nucleófilos excelentes. Las reacciones son análogas a las de los correspondientes compuestos del oxígeno o nitrógeno.

**Límites de las reacciones S_N1 y S_N2**

Todas las reacciones de sustitución nucleófila estudiadas hasta este momento, transcurren muy bien con los halogenuros primarios y aceptablemente bien con los secundarios, aunque la eliminación tiende a ser un serio competidor, en estos últimos, como reacción colateral. En cambio los halogenuros terciarios dan poquísimos rendimientos en productos de sustitución, nulos a menudo; siempre predomina en ellos la eliminación.

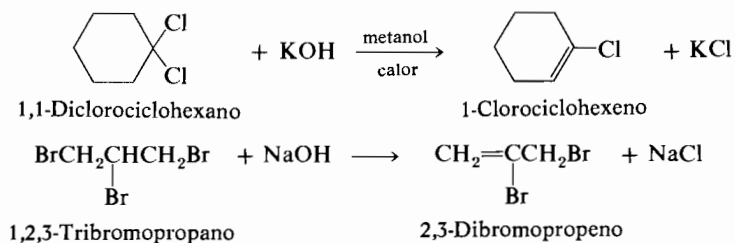
Las reacciones S_N1 se emplean en síntesis sólo con los halogenuros muy reactivos (terciarios, alílicos y bencílicos) y concretamente cuando no hay átomos de hidrógeno en β que pudiesen conducir a los productos de la competitiva eliminación ($E1$).



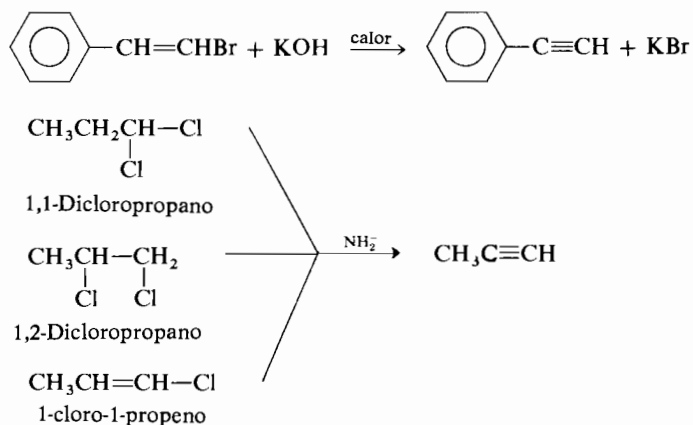
Obtención de alquenos ($E2$)

Las reacciones bimoleculares de eliminación- β constituyen un importantísimo método de obtención de alquenos y de alquinos. Al planificar una síntesis de éstas lo más práctico es elegir un halogenuro o un sulfonato que den lugar sólo a un alqueno mejor que a una mezcla.

La monodeshidrohalogenación de los 1,1-dihaloalcanos o de los 1,2-dihaloalcanos en condiciones suaves, da halogenuros de vinilo:

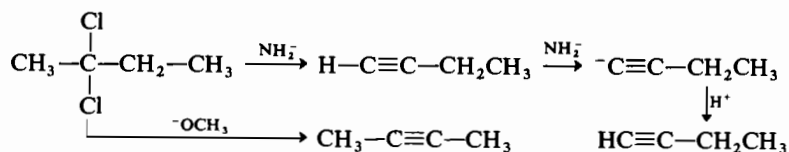
**Obtención de alquinos ($E2$)**

Cuando se tratan los halogenuros de vinilo con bases *muy fuertes*, se forman alquinos. También se obtienen alquinos, análogamente, eliminando 2 moles de halogenuro de hidrógeno a partir de los 1,1- ó 1,2-dihaloalcanos.



El enlace triple, como el doble, es termodinámicamente más estable en la posición 2,3 que en la 1,2. Si tratamos un compuesto como el 2,2-diclorobutano con el ion hidróxido, o con un ion alcóxido, obtendremos predominantemente el 2-bu-

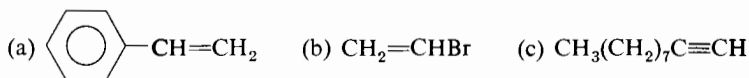
tino. Ahora bien, la sodamida (o amiduro sódico) es una base tan enérgica que reacciona con el protón ácido de un 1-alquino para dar su sal sódica; ni el hidróxido ni el metóxido son iones tan básicos como para lograrlo. Si hacemos reaccionar 2,2-diclorobutano con sodamida, obtendremos el alquinuro que, tras la acidificación, dará el 1-alquino.



El triple enlace de un acetileno puede emigrar en presencia de sodamida. Así la mayoría de los acetilenos se transponen para dar las sales sódicas de los correspondientes 1-alquinos, en presencia de sodamida. Por ejemplo, el 3-hexino da 1-hexino por tratamiento con sodamida, seguido de acidificación.

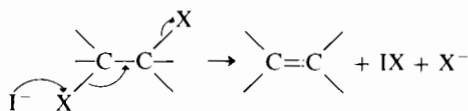
EJERCICIO 16.11

Esquematice las obtenciones de los siguientes compuestos mediante reacciones de deshidrohalogenación:



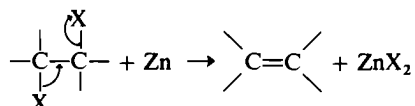
16.10 Otras reacciones de β -eliminación

Mientras que una base suele eliminar $\text{H}-\text{X}$ de un halogenuro, también es posible la eliminación de otro tipo de fragmentos bajo ciertas condiciones. Un 1,2-dihalogenuro tratado con ion yoduro elimina suavemente el halógeno, por ejemplo:

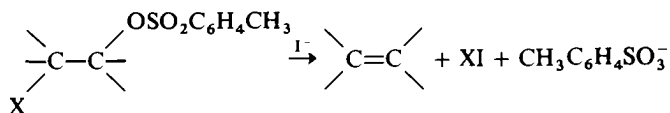
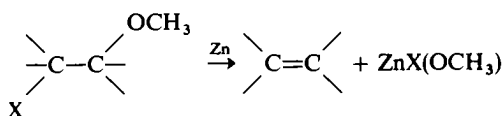


Obsérvese que uno de los halógenos se separa sin el par de electrones del enlace (en forma de ion positivo) mientras que el otro lo hace como halogenuro. Está favorecida la orientación anti-coplanar de los dos halógenos.

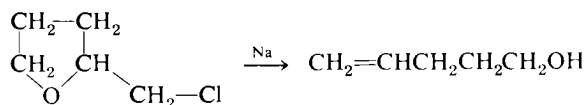
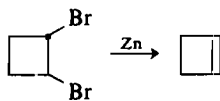
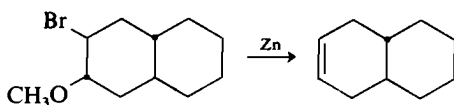
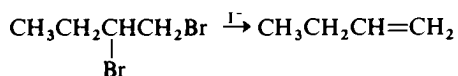
Los metales activos ocasionan una reacción análoga:



Cualquier grupo saliente bueno puede comportarse como el ion halogenuro:



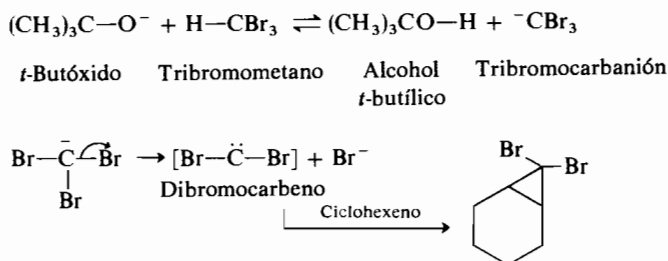
Como ejemplos concretos se pueden citar:



16.11 Eliminación en alfa

La *eliminación en α* es una clase especial de eliminación en la cual los dos grupos que se separan lo hacen del mismo átomo de carbono. Por ejemplo, el ion *t*-butóxido quita un protón del tribromometano en un equilibrio ácido-base. En el paso siguiente, el tribromocarbanión pierde un ion bromuro del mismo car-

bono donde estaba el protón originando dibromocarbeno, un intermedio muy reactivo que puede capturarse si está presente en la mezcla de reacción un alqueno (por ejemplo el ciclohexeno) (sección 14.12):



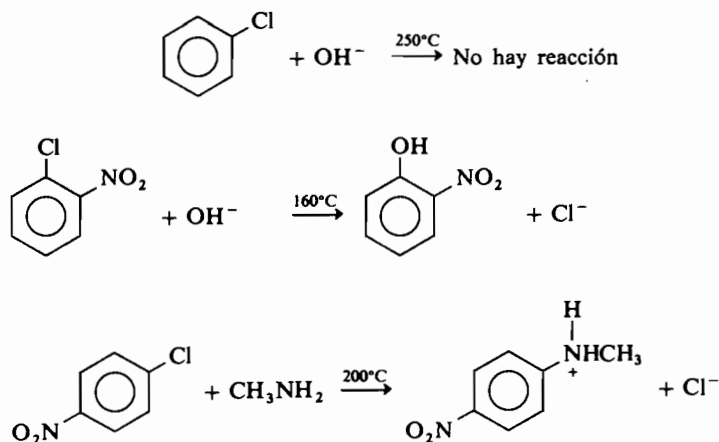
A través de todo el capítulo ha podido verse que el ataque de los nucleófilos a los halogenuros de alquilo es muy complicado, coexistiendo las reacciones S_N1 o S_N2 con las correspondientes $E1$ o $E2$, y siendo también posibles la eliminación en α y los mecanismos a través de carbaniones. Es fundamental entender todos los mecanismos anteriores y los factores que influyen en ellos si se quiere predecir cómo reaccionarán un nucleófilo y un halogenuro de alquilo concretos. Así pues debe tenerse una base firme en cinética, teoría del estado de transición, estereoquímica, estabilidad de iones carbonio y de carbaniones, factores estéreos y efecto de la polaridad del disolvente.

16.12 Sustitución aromática nucleofila

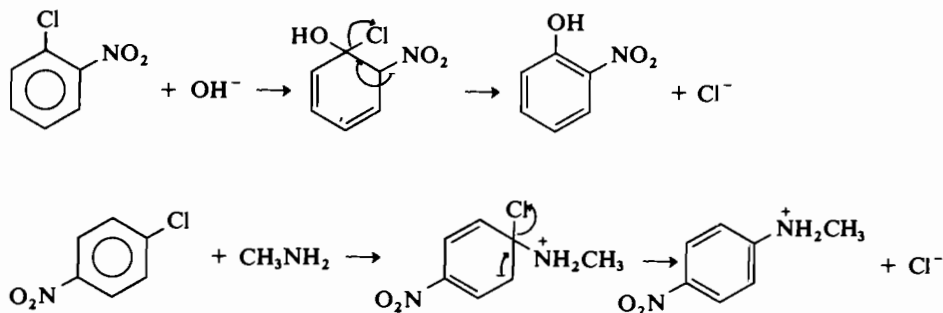
Los alquenos, debido a sus electrones π , exhiben reacciones que son, predominantemente, las de las bases de Lewis; están sujetos al ataque de los reactivos electrófilos (sección 14.3). Los compuestos aromáticos se comportan de una manera análoga y por la misma razón. La situación más frecuente (el que un alqueno o un compuesto aromático actúe como base de Lewis y experimente el ataque de un electrófilo) puede invertirse en determinadas circunstancias. Si el sistema insaturado lleva uno o más grupos que atraigan fuertemente a los electrones, es posible que el doble enlace no actúe como una base de Lewis (con un par de electrones de fácil acceso) sino que se comporte como un ácido de Lewis, como un aceptor de electrones. En este caso el doble enlace estará sujeto al ataque de especies nucleófilas (bases de Lewis). Como podría anticiparse a partir de lo estudiado previamente, los alquenos deficientes en electrones tenderán a dar reacciones de *adición* nucleófila mientras que los compuestos aromáticos también deficientes en electrones tenderán a dar reacciones de *sustitución* nucleófila.

Un halógeno unido a un átomo de carbono saturado suele ser desplazado fá-

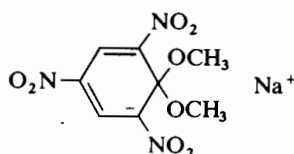
cilmente por un nucleófilo adecuado a temperaturas menores de 100° C, según se ha discutido en secciones anteriores. Por el contrario, el clorobenceno y el bromobenceno son totalmente inertes a esta reacción en esas condiciones. Reaccionan con el hidróxido sódico en agua, por ejemplo, sólo a temperaturas superiores a los 300° C. Por tanto un átomo de halógeno unido a un anillo aromático (o a un doble enlace olefínico, por ejemplo el bromuro de vinilo) es, en general, razonablemente inerte frente a la sustitución por nucleófilos (en cualquiera de sus mecanismos, S_N2 o S_N1). Sin embargo, la sustitución puede ocurrir muy fácilmente si existe un grupo fuertemente aceptor de electrones unido al anillo aromático en posición orto o para con respecto al átomo de halógeno:



Se trata de *reacciones de sustitución nucleófila bimolecular*; el mecanismo implica la formación de un carbanión intermedio análogo al que se forma en las sustituciones aromáticas electrófilas:

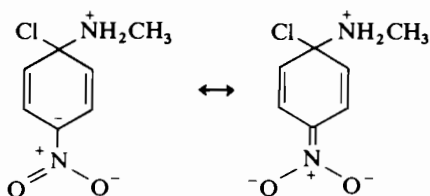


Estos intermedios aniónicos se denominan a veces complejos de Meisenheimer y han sido aislados varios de ellos, por ejemplo:

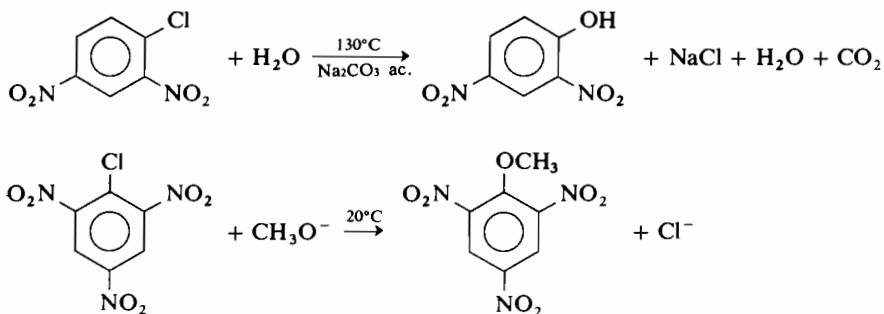


El proceso de adición, al igual que en la sustitución electrófila de un anillo aromático, no concluye sino que en vez de ello queda desplazado el halógeno, regenerando el sistema aromático. Así que el mecanismo de sustitución nucleófila aromática puede describirse como un proceso de adición-eliminación.

Los grupos que atraen electrones (los grupos de nitro de los ejemplos citados y de la mayoría de los otros casos importantes) estabilizan el intermedio por efecto inductivo y simultáneamente por deslocalización de la carga negativa:



Si hay dos o más grupos aceptores de electrones en las posiciones orto y para del anillo aromático, el intermedio es todavía más estable y la reacción de sustitución transcurre aún más fácilmente:

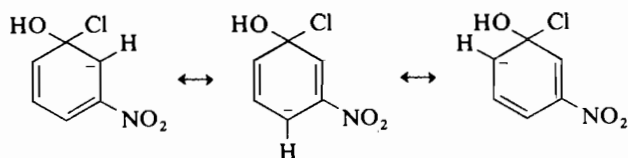


Así pues cualquier compuesto aromático que contenga un buen grupo saliente, tal como un halogenuro y un «grupo activante» moderadamente fuerte (o mejor

varios) en las posiciones orto o para, estará expuesto a la sustitución por un nucleófilo aceptablemente eficaz.

Obsérvese que el grupo activante de la sustitución nucleófila es un grupo con características —I y —R. Esto es lo contrario de lo que se requiere para un grupo activante de la sustitución aromática electrófila (sección 15.6).

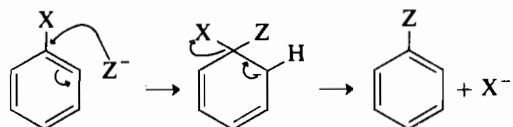
El grupo activante debe estar en las posiciones orto o para; si está en la posición meta, posee muy poco efecto activante. El examen de las estructuras resonantes del intermedio explica el por qué:



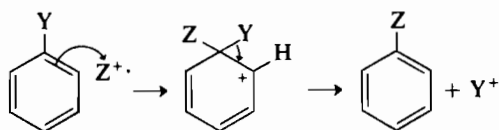
La carga negativa no está deslocalizada en el átomo de carbono que lleva el grupo nitro en ninguna de las estructuras contribuyentes al híbrido de resonancia. Por tanto el *m*-nitro no ocupa una posición en la que pueda estabilizar la carga negativa del intermedio ni por inducción ni por resonancia.

Las sustituciones aromáticas nucleófilas tienen mucho en común con las sustituciones aromáticas electrófilas.

Sustitución aromática nucleófila



Sustitución aromática electrófila



Sin embargo, el efecto de un sustituyente, la naturaleza del grupo saliente y la del grupo atacante son totalmente opuestos en ambas sustituciones. En el primer caso Z^- debe ser un nucleófilo y X^- un excelente grupo saliente (uno que acepte gustoso la carga negativa). En el segundo caso, Z^+ e Y^+ tienen que ser electrófilos e Y^+ debe tener mayor tendencia a llevar carga positiva si la fuerza termodinámica que impulsa la reacción ha de actuar en la dirección apropiada. Los efectos activantes y orientadores de un sustituyente son opuestos en ambos casos. La sustitución nucleófila requiere un intermedio dotado de una carga negativa. Un grupo con efectos $-I$ y $-R$ (como el $-\text{NO}_2$) situado en orto o para con respecto a la posición atacada, estabilizará el intermedio y el anión a él conducente, por lo que tal grupo acelerará la reacción. En el caso electrófilo, la presencia de un grupo con efectos $-I$ y $-R$ (como el $-\text{NO}_2$) desestabiliza el intermedio y su correspondiente estado de transición y retarda la reacción. La pérdida de estabilidad es más importante cuando el grupo está en orto o en para con respecto a la posición atacada. Si el grupo saliente es un protón, la sustitución electrófila ocurrirá, como es típico, en la posición meta (véase sección 15.7).

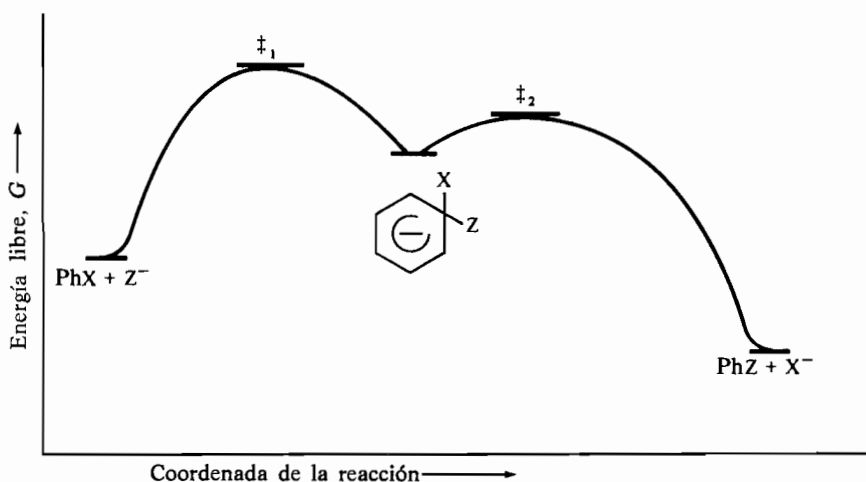
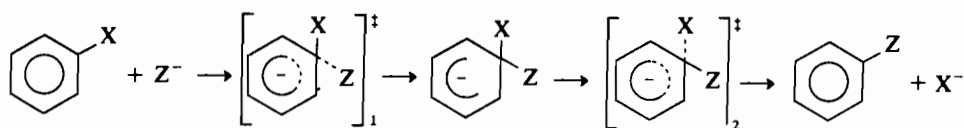


Figura 16.4

Diagrama de energía libre para una reacción típica de sustitución aromática nucleófila.

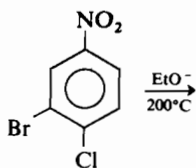
También podemos comparar y contrastar las reacciones de sustitución nucleófila aromática y alifática. Esta última no implica un intermedio (S_N2) sino simplemente un estado de transición como el dibujado en la figura 16.1. La sustitución nucleófila aromática, por el contrario, presenta un intermedio y dos estados

de transición (véase figura 16.4) de los cuales el primero suele ser el de energía más elevada:



EJERCICIO 16.12

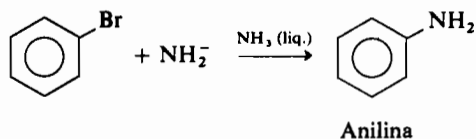
Predecir el producto de esta reacción:



Dibujar el diagrama energía libre-coordenada de la reacción.

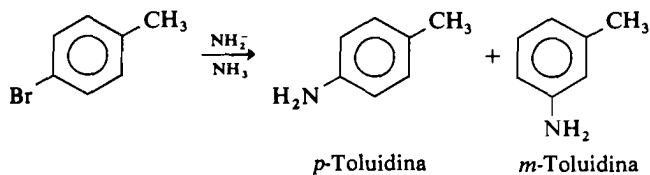
16.13 Reacciones con bencenos como intermedios

Durante la década de 1950, J. D. Roberts * y su grupo del Instituto Tecnológico de California encontraron (al seguir una sugerencia anterior de Georg Wittig ** y sus colaboradores, en Heidelberg) que es posible conseguir lo que parece una sustitución nucleofílica incluso con compuestos aromáticos normalmente poco reactivos (como el bromobenceno), cuando se utiliza como nucleófilo una base suficientemente enérgica. El amoníaco no desplaza al bromo del bromobenceno ni tras prolongada calefacción en tubo cerrado. El ion amiduro, que puede obtenerse dejando que el amoníaco *reaccione* con sodio, sí reacciona fácilmente con el bromobenceno (incluso a temperaturas muy bajas). La anilina es el producto de esta reacción y podría parecer a primera vista que se ha obtenido a través de una reacción ordinaria de sustitución aromática nucleofílica.

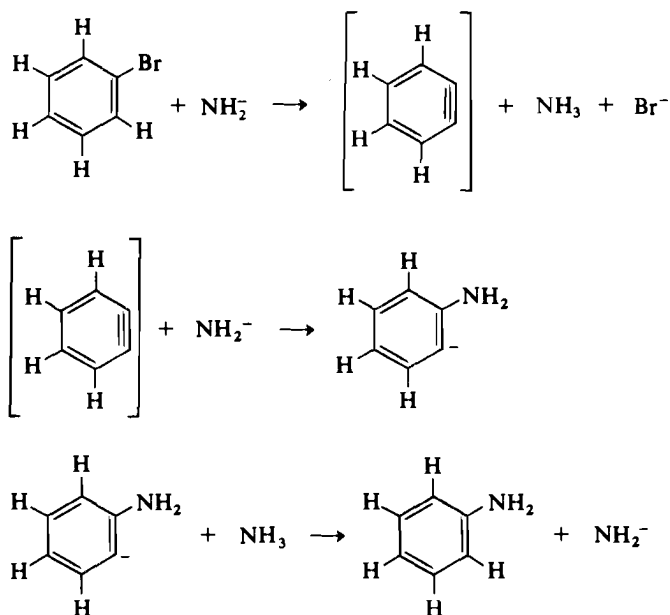


* John D. Roberts. Nacido en 1918, en Los Angeles. Institutos Tecnológicos de Massachusetts y de California.
 ** Georg Wittig. Nacido en 1897 en Berlín. Universidades de Friburgo, Tübingen y Heidelberg.

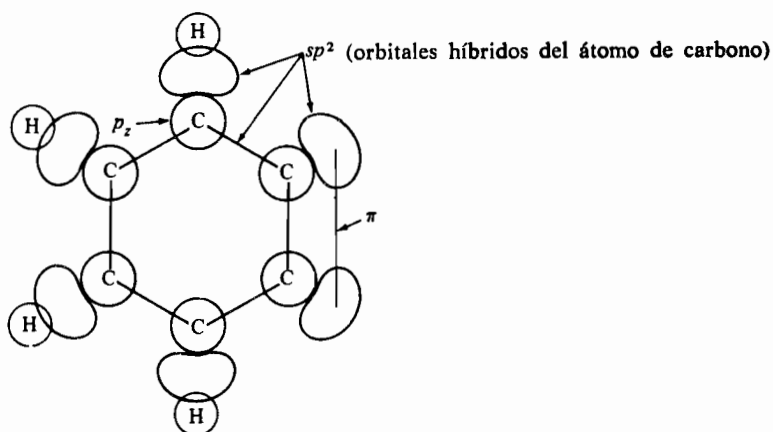
De hecho las cosas no son tan sencillas. Si tratamos el *p*-bromotolueno con sodamida nos encontramos con que el producto no es exactamente la *p*-toluidina sino una mezcla de los isómeros meta y para.



La formación del isómero meta requiere algún mecanismo de reacción *diferente* de un simple proceso de sustitución. Se dedujo que la reacción de un halogenuro aromático sencillo con una base fuerte transcurre, en realidad, en varios pasos. En el primero de ellos, el bromobenceno, por ejemplo, experimenta una reacción de eliminación para dar un alquino sometido a una tensión elevada, el cual adiciona los elementos del amoníaco para dar anilina. Se cree que el proceso de adición transcurre en dos etapas. Primero el anión amiduro ataca al triple enlace para dar un carbanión, el cual a su vez extrae un protón del amoníaco originando anilina y regenerando el anión amiduro:



Cuando se aplica este esquema a la reacción del *p*-bromotolueno, el triple enlace se forma en la posición 3,4. El ion amiduro se puede adicionar al C-3 ó al C-4, lo que resultará, respectivamente, en la formación de *m*- o de *p*-toluidina. Este proceso es bastante análogo a la formación de un alquino a partir de un halogenuro de vinilo (sección 16.9) y a la adición de un nucleófilo a un alquino. El alquino intermedio, muy reactivo, que se obtiene en este caso, recibe el nombre de *bencino* y debe tener una estructura en verdad poco frecuente:

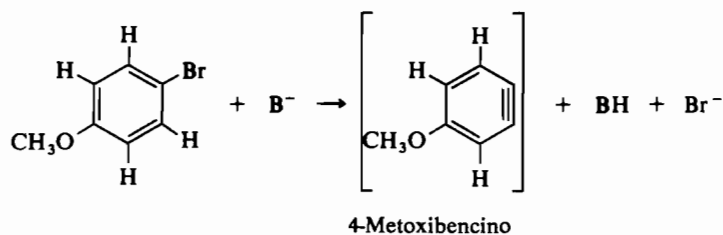


En la sección 7.16 se discutió que un alquino, si no está sometido a tensión, tiene geometría lineal con una hibridación sp para los dos átomos de carbono. El bencino *no puede* tener esta geometría porque el anillo obliga a los ángulos de enlace a adoptar un valor próximo a 120° en vez del valor que prefieren, 180° . Los carbonos acetilénicos deben tener una hibridación aproximadamente sp^2 . El enlace π , que está en el mismo plano, es muy débil, inestable y extraordinariamente reactivo debido a la pésima interpretación de los orbitales híbridos sp^2 . No resulta entonces sorprendente que semejante molécula reaccione muy rápidamente con cualquier nucleófilo disponible y que nunca haya sido aislado el bencino, a temperatura ambiente. Sin embargo, es estable en una matriz de argón sólido a 8°K .

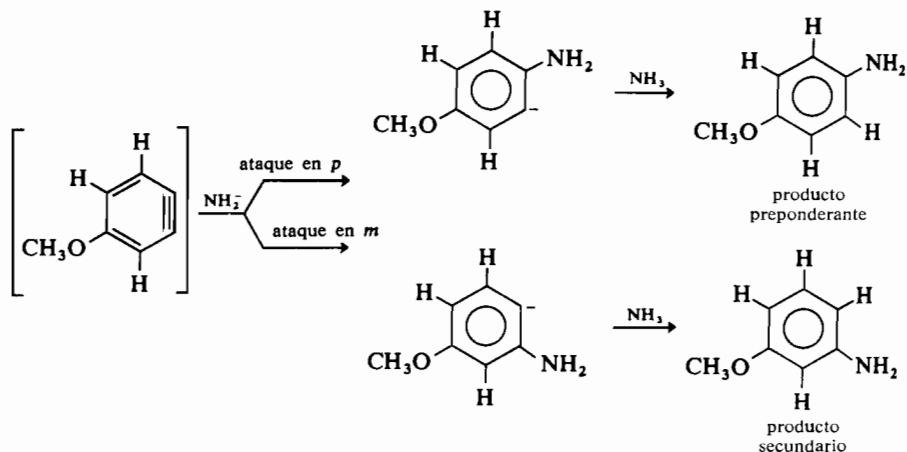
MATERIA OPTATIVA

Orientación en las reacciones que transcurren a través de un bencino intermedio. Si existen sustituyentes en el anillo, sólo pueden actuar sobre el triple enlace por inducción. El efecto de resonancia sólo entra en acción para lo que afecta al sistema de electrones π del anillo del bencino, que es perpendicular al débil enlace π . Así si tratamos el *p*-bromoanisol con ion amiduro, el producto principal de la reacción es

p-metoxianilina. El ion amiduro fuertemente básico convierte al *p*-bromoanisol en 4-metoxibenceno:



El ion amiduro puede atacar ahora la posición para o la meta. Se producirán dos carbaniones diferentes que se protonarán a continuación:



El efecto inductivo del grupo metoxilo estabiliza el ion correspondiente al ataque en para más que al del ataque en meta, de aquí que el producto más abundante sea la *p*-metoxianilina.

EJERCICIO 16.13

Predecir el producto de la reacción de la *p*-bromodimetilanilina con sodamida en amoníaco líquido. Explicarlo.

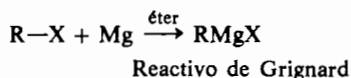
16.14 Preparación de compuestos organometálicos a partir de halogenuros

En la sección 4.21 se discutieron los reactivos organometálicos que contienen enlaces carbono-metal. Estos compuestos son intermedios muy útiles en las síntesis

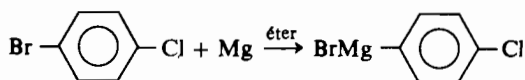
de sustancias orgánicas. De hecho los reactivos de Grignard (o compuestos organomagnésicos, preparados a partir de halogenuros orgánicos y de magnesio) figuran entre los reactivos más útiles de los que dispone el químico orgánico. En esta sección discutiremos la preparación de los compuestos organometálicos y en la próxima sus reacciones con los halogenuros orgánicos.

El método común de preparación de un compuesto organometálico consiste en hacer reaccionar un halogenuro orgánico con un metal. La reactividad de los halogenuros frente a los metales aumenta al variar el átomo de halógeno desde el F hasta el I. La reactividad del compuesto organometálico resultante aumenta al hacerlo el porcentaje de carácter iónico del enlace carbono-metal. En la tabla 4.10 puede verse que el enlace C—Na posee un 47 % de carácter iónico mientras que el C—Hg tiene mucho menos (9 %); el enlace C—Mg es intermedio, con un 35 % de carácter iónico. En todos los casos la polarización del enlace carbono-metal tiene el mismo sentido: el metal presenta un exceso de carga positiva mientras que el fragmento orgánico soporta una carga negativa parcial. Generalmente ayuda mucho el recordar que esta carga negativa está en el carbono y que las reacciones químicas que experimentan los compuestos organometálicos son las típicas de los carbaniones y de los nucleófilos.

El sodio reacciona fácilmente con la mayoría de los halogenuros y los compuestos organosódicos resultantes son tan activos que atacan frecuentemente al halogenuro de partida o al disolvente tan pronto como se forman. El magnesio reacciona con un halogenuro orgánico en éter para formar un reactivo de Grignard que representamos como RMgX, que es de reactividad intermedia.



En la sección 4.21 se mencionó que la estructura de un reactivo de Grignard es más complicada de lo que indica la fórmula RMgX porque el éter se coordina con el magnesio; esta interacción con el disolvente impide que el reactivo ataque el halogenuro que no ha reaccionado todavía. Los fluoruros no reaccionan con el magnesio en éter. Los cloruros de alquilo tienden a reaccionar lentamente y los cloruros de arilo no reaccionan. Tanto los bromuros como los yoduros reaccionan prontamente con el magnesio pero en la práctica se suelen utilizar los bromuros con mayor frecuencia porque son más baratos y más fácilmente accesibles:

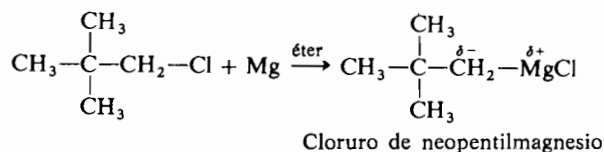


Por la obtención y manejo de los reactivos compuestos organometálicos, tales como los reactivos de Grignard, ha de evitarse el contacto con el aire o con los disol-

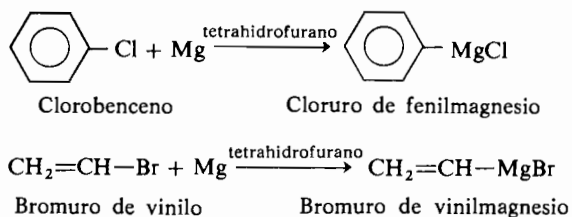
ventes próticos. Para trabajar con estas sustancias es imprescindible emplear disolventes rigurosamente anhidros y atmósferas inertes. Por ejemplo, el agua hidroliza los compuestos de Grignard dando alcanos.



Como el enlace carbono-magnesio está polarizado con la carga negativa parcial en el carbono y la positiva sobre el magnesio, no van unidos los reactivos de Grignard y las transposiciones del tipo del ion carbonio. Por ejemplo, se puede preparar el reactivo de Grignard del cloruro de neopentilo sin ninguna transposición:



El tetrahidrofurano es el disolvente más utilizado para preparar reactivos de Grignard a partir de los halogenuros de vinilo o de los cloruros de arilo, por ser menos reactivos:



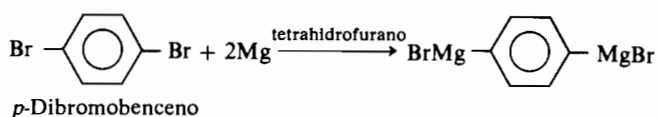
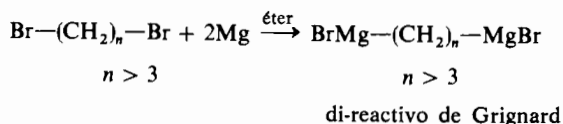
A menudo se añade un iniciador que suele ser una traza de yodo, yoduro de metilo o 1,2-dibromoetano. Se cree que los iniciadores actúan reaccionando rápidamente con el metal, limpiando su superficie y acelerando la reacción entre el metal y el halogenuro.

No pueden prepararse reactivos de Grignard a partir de halogenuros de estos tipos:

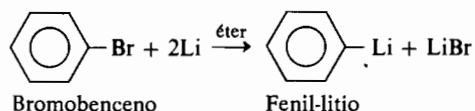
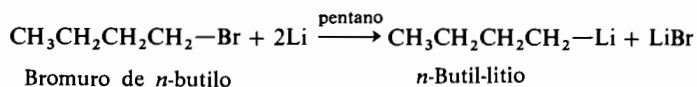


Estos 1,2-dihalogenuros (dihalogenuros vecinales) así como los β -halo-éteres o β -halo-ésteres reaccionan con el magnesio o con otros metales activos dando alque-

nos (sección 16.10). Si los átomos de halógeno en los dihalogenoalcanos están más alejados, o si están en un anillo aromático (pero no en posición orto), tiene lugar la formación del mono- o del di-reactivo de Grignard en vez de la eliminación:

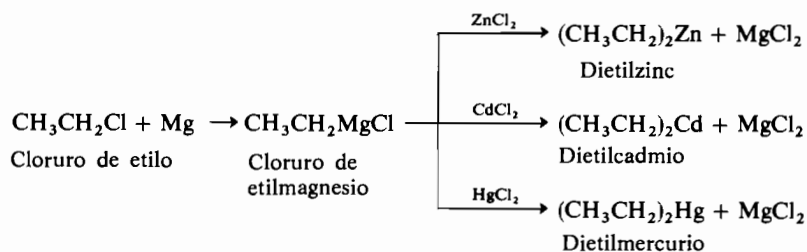


Aunque los compuestos organosódicos son tan reactivos que pueden atacar al disolvente, los correspondientes organolíticos pueden prepararse sin que se presente este problema; se utilizan mucho. Por ejemplo, el bromuro de *n*-butilo reacciona con el litio en pentano como disolvente, para dar *n*-butil-litio con rendimiento elevado. Los halogenuros de arilo, como el bromobenceno y el clorobenceno, son también muy reactivos frente al litio metálico:

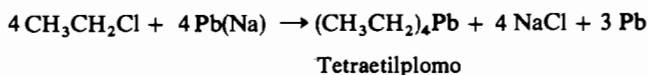


MATERIA OPTATIVA

Otros compuestos organometálicos. Los compuestos de tipo dialquilzinc, dialquilmagnesio y dialquilmagnesio se preparan adecuadamente a partir de los halogenuros de alquilo comenzando por obtener el reactivo de Grignard y añadiendo posteriormente cloruro de zinc, de cadmio o mercurio:

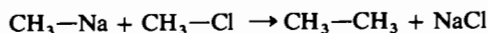


La reacción del cloruro de etilo con el plomo (en forma de aleación plomo-sodio) es de importancia industrial para preparar el tetraetilplomo (sección 4.21):

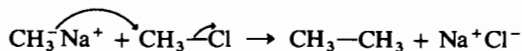


16.15 Reacciones de los halogenuros con los compuestos organometálicos

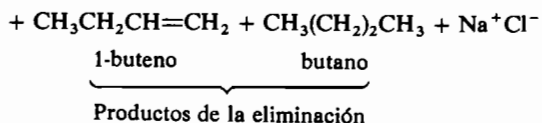
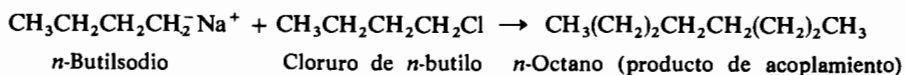
Se ha mencionado en la sección precedente que la preparación de un compuesto organosódico a partir del sodio y de un halogenuro orgánico se complica debido a que el organosódico, muy reactivo, ataca al halogenuro que todavía no ha reaccionado. El resultado de este ataque es el acoplamiento de los dos halogenuros de alquilo para producir un alcano:



Puesto que el enlace C—Na tiene un carácter iónico considerable (sección 4.21), el carbono del metilsodio actúa como un carbanión nucleófilo y puede desplazar un ión cloruro del cloruro de metilo en una reacción de tipo S_N2 :



Esta reacción de acoplamiento se conoce como *reacción de Wurtz* * y tiene una utilidad muy limitada para síntesis.

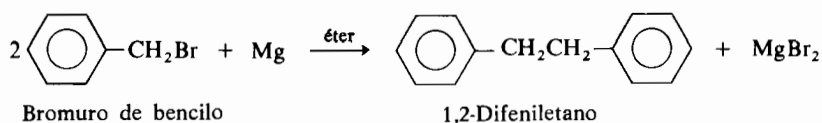
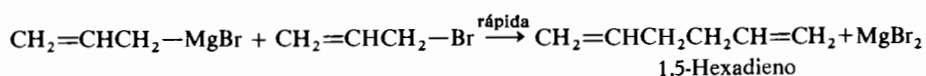
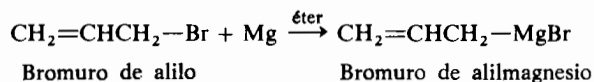


EJERCICIO 17.17

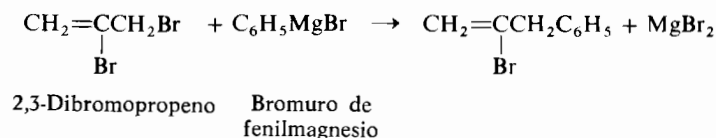
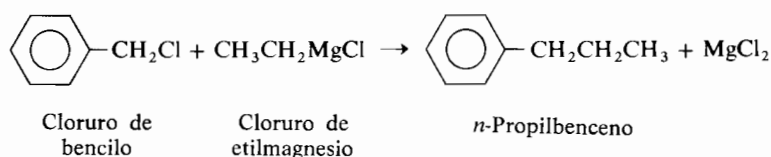
Formular un mecanismo lógico para la reacción del magnesio con el 1,3-dibromopropano en la que se forma ciclopropano.

* Adolphe Wurtz. 1817-1884. Nacido en Estrasburgo. Universidad de París.

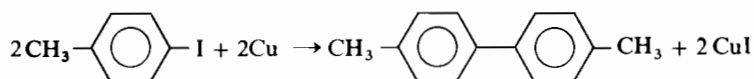
Frecuentemente el acoplamiento de Wurtz es una reacción secundaria indeseable al preparar reactivos de Grignard. La reacción de acoplamiento es especialmente rápida al obtener reactivos de Grignard alílicos o bencílicos.

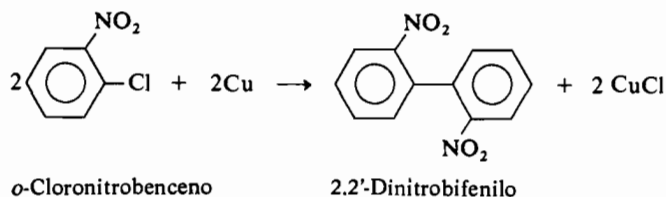


En cambio es posible emplear esta reacción ventajosamente, para ciertas síntesis. Un reactivo de Grignard tiene cierto carácter de carbanión y aunque no reacciona con la mayoría de los halogenuros de alquilo, sí lo hace con los más «activos» como los de alilo o de bencilo.



Una reacción de acoplamiento de halogenuro de arilo que encuentra utilidad es la que se denomina *reacción de Ullmann* y consiste en calentar halogenuros de arilo con cobre, formándose biarilos:

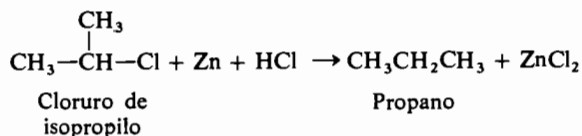




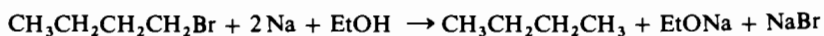
Los inestables compuestos orgánicos del cobre actúan como compuestos intermedios en esta reacción.

16.16 Reducción de los halogenuros orgánicos

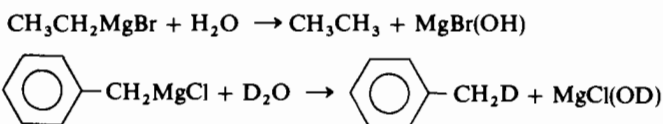
Los halogenuros de alquilo pueden reducirse a alcanos por la acción de un metal activo, como el zinc, y un ácido:



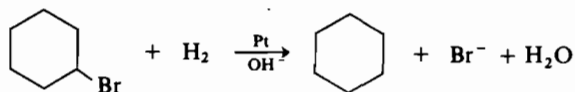
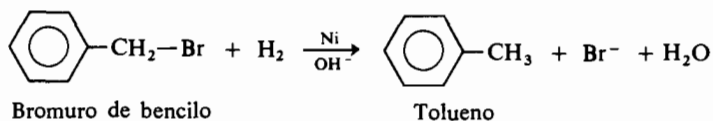
Un metal más activo dará un resultado análogo con un ácido más débil:



La reducción indirecta de un halogenuro al hidrocarburo correspondiente tiene lugar si se pone en contacto un reactivo de Grignard (u otro reactivo organometálico) con la humedad:



Los halogenuros se pueden reducir también mediante la hidrogenación catalítica:

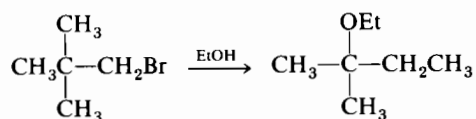


16.17 Resumen de las reacciones de los compuestos orgánicos halogenados

Muchas reacciones de los halogenuros pueden clasificarse como sustituciones o como eliminaciones. Estos dos tipos de reacción suelen ir unidos, actuando uno de ellos como indeseable reacción secundaria de la intentada. Es conveniente dividirlos en las parejas $E1/S_N1$ y $E2/S_N2$. Los compuestos que pueden liberar iones carbonio estables (halogenuros terciarios, de bencilo, o análogos) suelen dar las reacciones $E1/S_N1$. Las $E2/S_N2$ son las típicas de los compuestos reacios a formar iones carbonio y relativamente libres de impedimentos (tal como los halogenuros primarios). Los halogenuros secundarios son un caso intermedio en el que uno encuentra ambas parejas de reacciones transcurriendo simultáneamente. Es posible cambiar el predominio de uno de los pares de reacciones sobre el otro, cambiando las condiciones de reacción, y alterando por tanto, las proporciones de los productos obtenidos. Los detalles experimentales necesarios para conseguir que una pareja predomine sobre la otra se han resumido en la sección 16.8.

Transposiciones

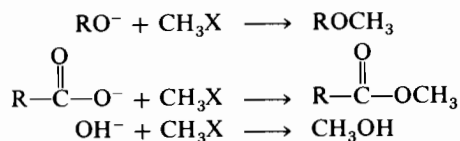
Las reacciones que transcurren a través de iones carbonio suelen dar productos transpuestos, por ejemplo,



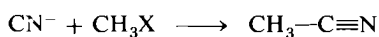
La participación de un grupo vecino también puede llevar a transposiciones en las reacciones donde intervengan iones carbonio como intermedios.

Reacciones de sustitución

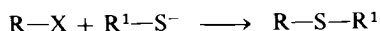
En general los halogenuros reaccionan con los nucleófilos. Los éteres, los esteres y los alcoholes pueden obtenerse por reacción con alcóxidos, carboxilatos o hidróxidos, respectivamente.



El amoníaco es un nucleófilo excelente y reacciona con los halogenuros dando aminas. Análogamente el ion cianuro produce nitrilos y la sal de un alquino primario da un acetileno disustituido.

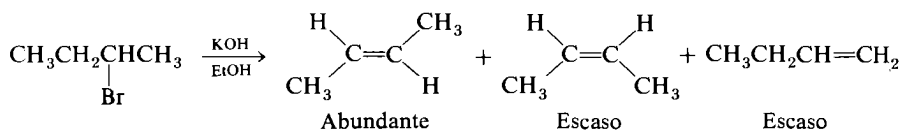


Los sulfuros y los tioles pueden obtenerse por reacción de un halogenuro con el anión adecuado.

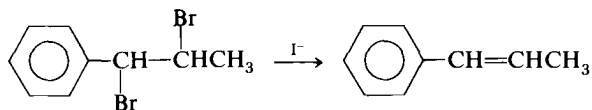


Reacciones de eliminación

Las reacciones de eliminación se suelen efectuar con una base fuerte, en disolvente que no sea muy polar (normalmente un alcohol) y a alta temperatura. La eliminación de HX de un halogenuro de alquilo en esas condiciones da una mezcla termodinámica de olefinas; así el 2-bromobutano da principalmente el *trans*-2-buteno, con algo del isómero *cis* y de 1-buteno. Esta eliminación transcurre en anti.



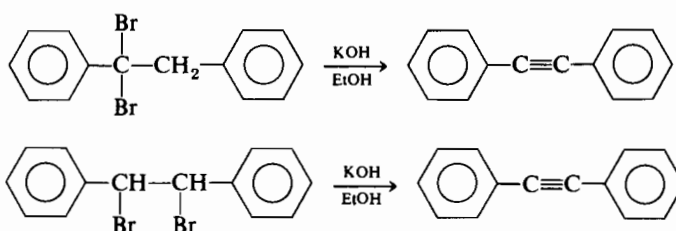
Un 1,2-dihalogenuro se convierte en alqueno al ser tratado con el ion yoduro o con un metal como el zinc o el sodio.



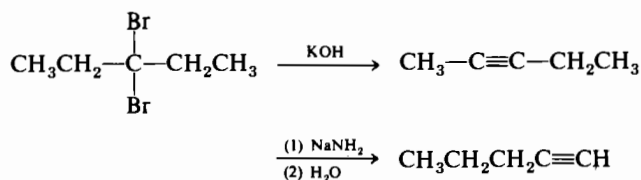
La reacción con el yoduro es una eliminación en anti de forma que la estereoquímica del producto depende de la sustancia de partida. Las reacciones con zinc o sodio no son estereoespecíficas y conducen a los productos termodinámicamente previsibles.

Eliminaciones que originan alquinos (acetilenos)

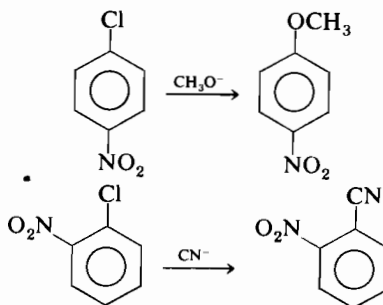
Cuando se efectúa una reacción de eliminación en un dihalogenuro de estructura conveniente se obtienen acetilenos (alquinos) sustituidos.

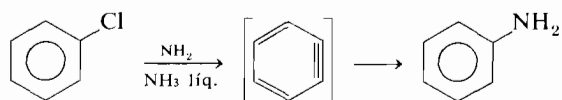


Los dihalogenuros sencillos experimentan la reacción de eliminación al tratarlos con KOH y dan el alquino esperado. Con una base tan fuerte como la sodamida, si es posible la molécula tipo acetileno terminal, el triple enlace emigra al extremo de la cadena.

**Sustituciones aromáticas nucleófilas**

Si hay grupos que atraigan fuertemente electrones en las posiciones orto o para al halogeno de un compuesto aromático, puede tener lugar una sustitución nucleófila del citado halógeno.

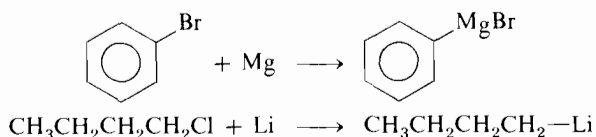


Reacciones a través del bencino

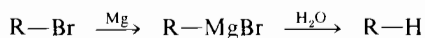
Con bases suficientemente enérgicas, como la sodamida, los halogenuros aromáticos corrientes reaccionan a través de un bencino intermedio.

Formación de reactivos de Grignard

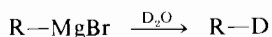
Los halogenuros de alquilo o de arilo corrientes pueden convertirse en reactivos de Grignard al tratarlos con magnesio, o en los correspondientes compuestos de litio por tratamiento con este metal. Como los compuestos organomagnésicos u organolíticos son muy útiles como pasos intermedios en las síntesis, ambas reacciones son muy importantes.



Estos compuestos organometálicos reaccionan con el agua dando hidrocarburos. Así pues la formación de un reactivo de Grignard a partir de un halogenuro, seguida de la reacción de éste con agua, es un método para reducir un halogenuro a hidrocarburo.



El empleo de agua pesada es el último paso, abre un camino para sintetizar compuestos deuterados.



En los capítulos siguientes se discutirán otros usos de los reactivos de Grignard.

16.18 Resumen de métodos de síntesis para halogenuros orgánicos

En esta sección se resumen los métodos de síntesis para halogenuros orgánicos que tienen utilidad general. Continuando lo que se practicó anteriormente (capítu-

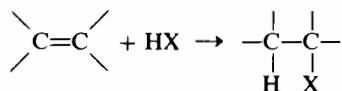
lo 14), se incluyen aquí todos los métodos de síntesis de halogenuros buscando su total agrupación y su revisión posterior. El estudiante debe aprender ahora aquellos métodos que se basen en reacciones estudiadas en éste y en anteriores capítulos, especialmente los comprendidos en los apartados 1a, 2a,b y 3b.

Se aconseja que repase ahora los métodos para sintetizar alquenos que se dieron en la sección 14.17 y que hayan sido explicados desde entonces; se trata de los métodos 1a,c,h y 2a,b de la sección 14.17. Algunos de los problemas de la próxima sección pondrán a prueba los conocimientos del estudiante respecto a estas reacciones de síntesis. Si el estudiante es incapaz de resolver un problema de síntesis debe buscar auxilio en la última sección de cada capítulo (excepto el 15) donde se discute la síntesis buscada para un cierto tipo de compuesto, por ejemplo el capítulo 14 para compuestos insaturados, el 16 para los halogenuros y así sucesivamente. Esta costumbre se seguirá en los próximos capítulos.

1. Halogenuros de alquilo

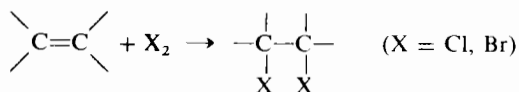
a. Adición a alquenos (secciones 14.3 y 14.4):

(1) de HX



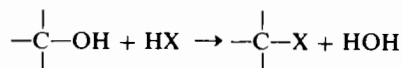
(Mecanismo a través de iones carbonio, excepto para el HBr en presencia de peróxidos en cuyo caso los productos son distintos).

(2) de X₂

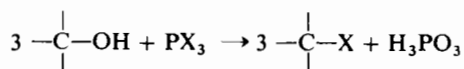


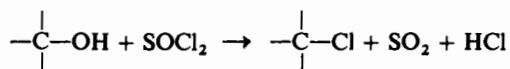
b. A partir de alcoholes (sección 17.3):

(1) y HX; X = Br, I y en algunos casos Cl

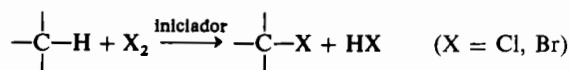


(2) y PX₃; X = Br, I y en algunos casos Cl



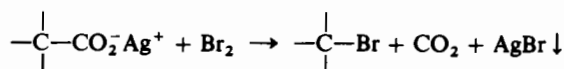
(3) y SOCl_2 

c. A partir de alcanos (sección 21.2)

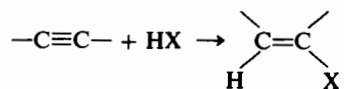


(El mecanismo a través de radicales libres produce normalmente una mezcla de productos muy difícil de separar.)

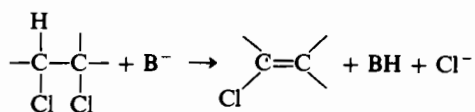
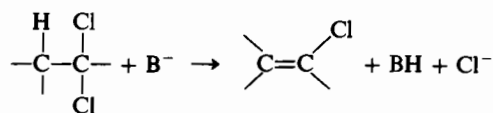
d. Reacción de Hunsdiecker (sección 23.2)



2. Halogenuros de vinilo

a. Por adición de HX a alquinos (sección 14.15)

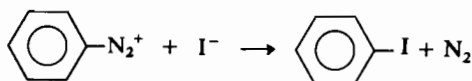
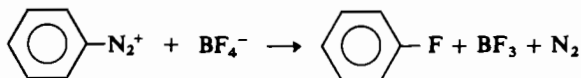
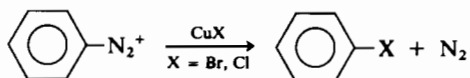
b. A partir de dihalogenoalcanos (sección 16.9)



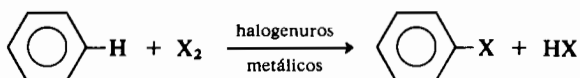
3. Halogenuros de arilo

a. A partir de aminas vía sales de diazonio (sección 20.9)





b. A partir de hidrocarburos aromáticos (sección 15.2)



(El halogenuro metálico que actúa como catalizador puede ser AlCl_3 , FeCl_3 , etc.)

PROBLEMAS

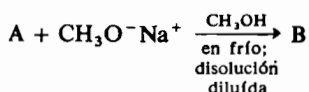
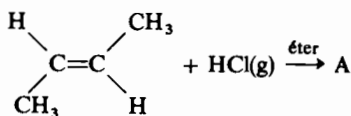
- ¿Cómo sintetizaría $\text{CH}_3\text{—C}\equiv\text{C—CD}_3$ a partir de $\text{CH}_3\text{—CH=CH}_2$ y CD_3Cl ?
- (a) Dar una estructura que sea concordante con estos datos del espectro de RMN para un compuesto de fórmula $\text{C}_4\text{H}_8\text{Br}$:

δ 1,9 singlete integración: 3
 δ 3,9 singlete integración: 1

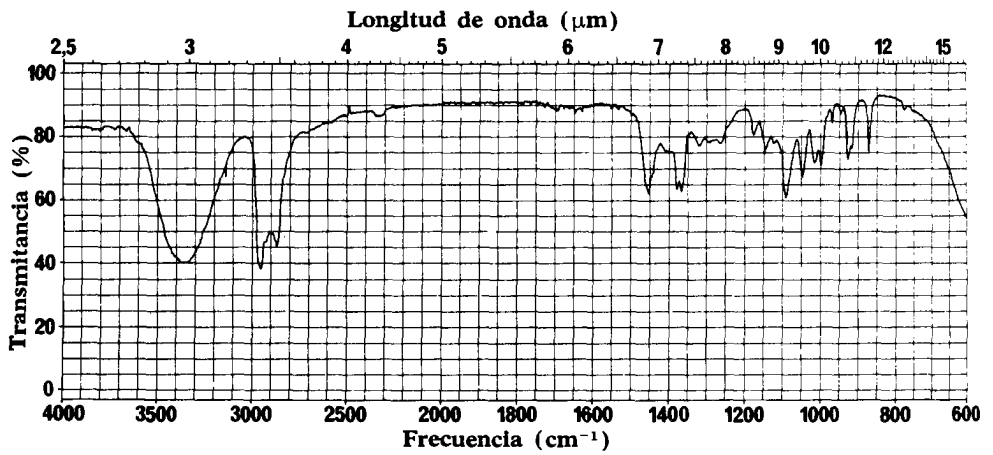
(b) Dar una estructura que sea concordante con estos datos del espectro de RMN para un compuesto de fórmula $\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}$:

δ 2,0 doblete integración: 3
 δ 5,15 cuadruplete integración: 1
 δ 7,35 multiplete integración: 5

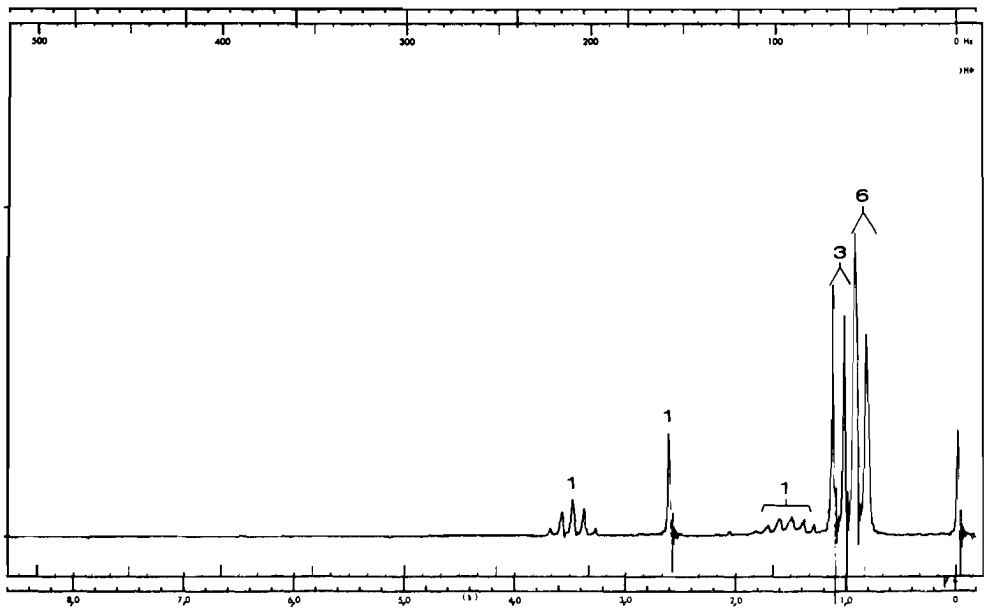
- A es un compuesto intermedio en la síntesis de B a partir de *trans*-2-buteno. ¿Cuáles son las estructuras de A y de B?



4. Cuando se calienta el 2-bromo-3-metilbutano con acetona no anhidra, se forma un compuesto del que se dan sus espectros infrarrojo y de RMN. Identificar ese producto e interpretar los espectros al dar la respuesta.

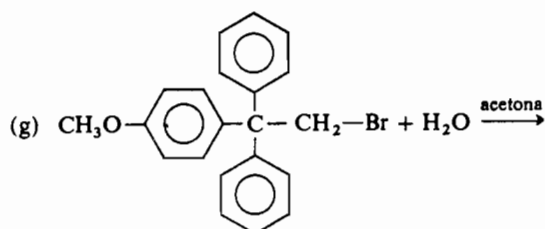
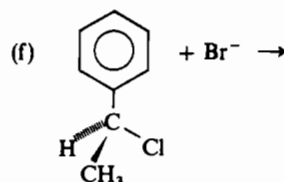
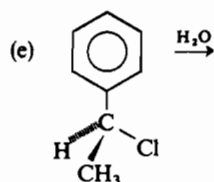
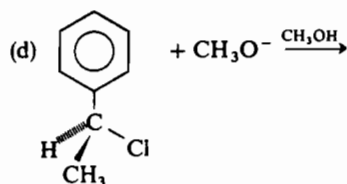
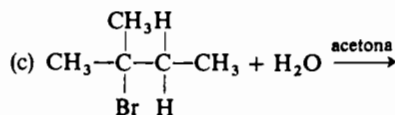
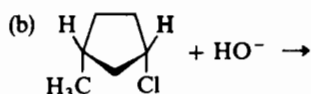
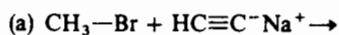


Espectro infrarrojo (en estado líquido puro) del producto incógnito del problema 4.

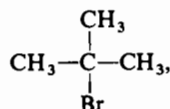
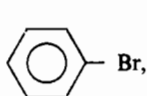


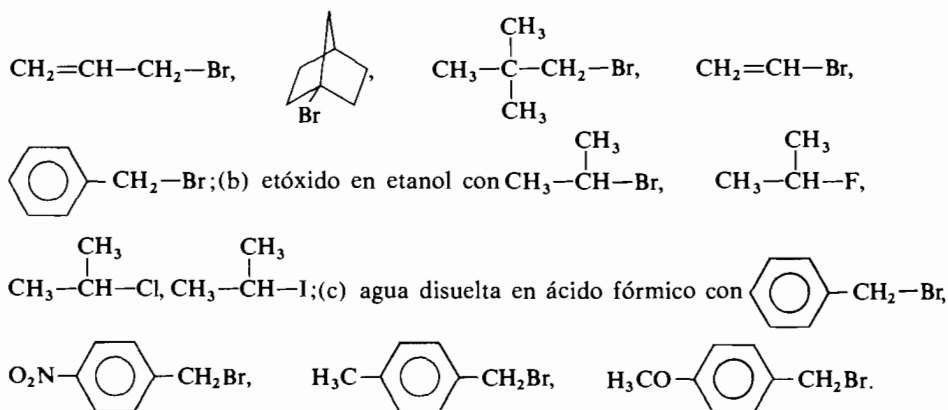
Espectro de RMN del producto incógnito del problema 4.

5. Predecir cuáles serán los productos de *sustitución* de las reacciones:

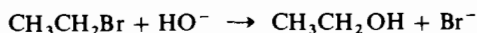


6. Cuando se disuelve el cloruro de trifenilmetilo, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CCl}$, en benceno que lleva disuelto $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}^+ \text{Cl}^-$ (con cloro radiactivo), tiene lugar el intercambio de cloro a una velocidad que es independiente de la concentración del cloruro de amonio cuaternario. Explicarlo.
7. Predecir las velocidades relativas de las siguientes reacciones de sustitución nucleófila: (a) etóxido en etanol con CH_3Br ,

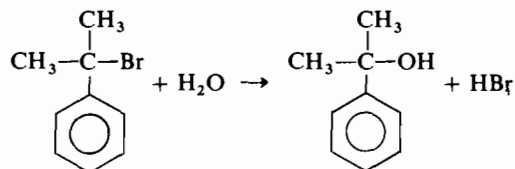




8. Examinar la reacción:

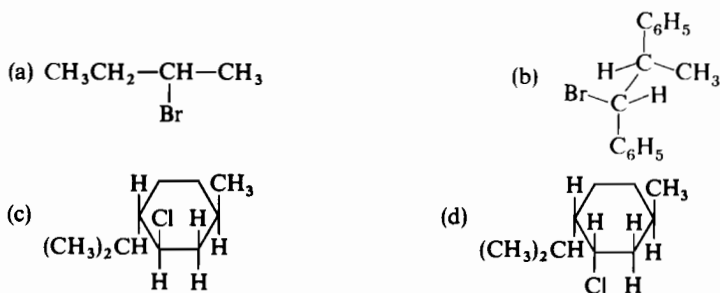


- (a) ¿Qué le ocurrirá a la velocidad de reacción si se duplica la concentración del bromuro de etilo? ¿Y si se duplica la del hidróxido? ¿Y si se triplican ambas?
- (b) ¿Y si se aumenta la temperatura?
- (c) Dibujar un esquema del estado de transición en la etapa determinante de la velocidad.
- (d) Bosquejar un diagrama energético de la reacción poniendo cuidadosamente los nombres pertinentes.
9. Contestar las mismas preguntas a-d del problema 8 para la reacción siguiente:

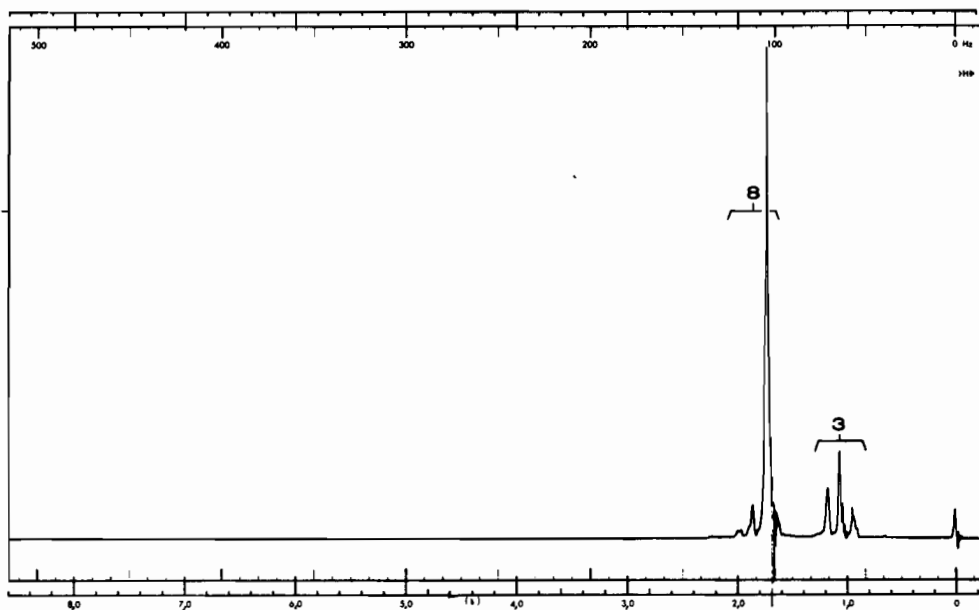


10. Definir: (a) par iónico; (b) deslocalización electrónica no clásica; (c) sustitución nucleófila intramolecular; (d) ayuda anquimérica.
11. (a) Exponer los factores que favorecen la eliminación en α . (b) Discutir brevemente los factores que influyen en que una eliminación en β transcurra por un mecanismo $E1$, por un mecanismo $E2$ o por un mecanismo a través de un carbanión.

12. Prediga los productos procedentes de la eliminación E1 y E2 (según las condiciones) para:



13. Cuando se calienta el 2-bromo-3-metilbutano con HBr, se forma un compuesto cuyo espectro de RMN se indica a continuación. ¿Cuál es el producto obtenido? Interpretar totalmente el espectro de RMN.

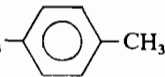


Espectro de RMN del producto desconocido del problema 13.

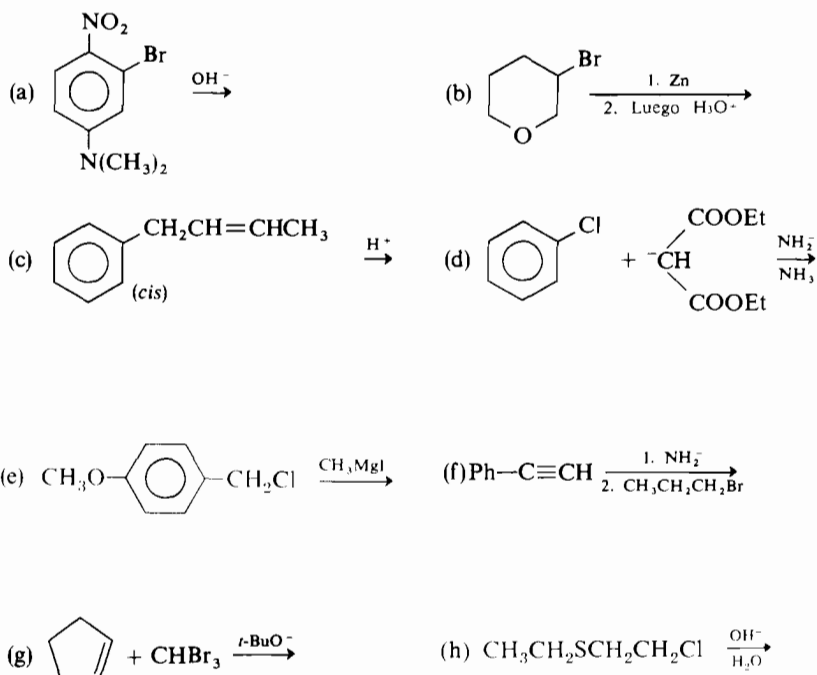
14. ¿Cómo sintetizaría el *meso*-2,3-butanodiol a partir del 2-bromobutano? ¿Cómo sintetizaría el *dl*-2,3-butanodiol partiendo de la misma sustancia inicial?

15. Proponer una síntesis de la *p*-nitroanilina a partir del clorobenceno.
 16. Predecir los productos de las dos reacciones siguientes:



17. Proponer un esquema de síntesis para obtener: (a) 
 a partir de $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{Br}$; (b) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ a partir de cloruro de alilo y de bromuro de metilo; (c) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{D})\text{CH}_3$ a partir de propeno y de D_2O .

18. Predecir los productos más abundantes que resulten de las reacciones siguientes:

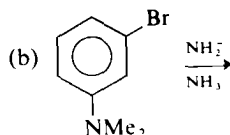
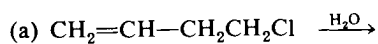


19. Proyéctense síntesis de laboratorio lógicas que partiendo del acetileno y de cualquier halogenuro de alquilo que haga falta permitan obtener los compuestos siguientes:
- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$
 (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 (c) *cis*- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 (d) *meso*- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{HO}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{CH}\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
- (e) Un único isómero óptico del *dl*-4,5-octanodiol
20. Indicar cómo sintetizaría, a partir del bromuro de *n*-butilo, los compuestos siguientes:
- (a) 1-buteno
 (b) *trans*-2-buteno
 (c) *cis*-2-buteno
 (d) 1-butino
 (e) 2-butino
 (f) 2-bromobutano
 (g) valeritrilo
 (h) sulfuro de di-*n*-butilo
 (i) éter fenil *n*-butílico
 (j) yoduro de *n*-butilo
21. Al hervir un líquido de fórmula $\text{C}_3\text{H}_7\text{I}$ con una disolución de hidróxido potásico en alcohol etílico, se desprendió un gas. Cuando el gas se pasó a través de HI concentrado, se formó un líquido que resultó tener la fórmula $\text{C}_3\text{H}_7\text{I}$ pero cuyo punto de ebullición no era el mismo que el de la sustancia inicial. Identificar cada uno de los tres compuestos de este problema.
22. Un líquido incoloro de punto de ebullición menor de 50°C cae al fondo cuando se añade sobre agua, no siendo miscible con ella. Cuando se le agita y calienta suavemente con hidróxido sódico diluido, se va disolviendo lentamente; la disolución resultante produce un precipitado amarillo pálido con nitrato de plata. Cuando la sustancia inicial se hierve con hidróxido potásico disuelto en alcohol, se desprende un gas que decolora la disolución de bromo en tetracloruro de carbono al burbujear a través de ella. ¿Qué clase de sustancia es el producto de la primera reacción? ¿Cuál es la estructura más probable de la sustancia inicial?
23. Teniendo presentes las características de los desplazamientos nucleófilos, ¿cuáles de las sustancias siguientes reaccionarán con el amoníaco para dar una amina primaria?:
- (a) bromuro de isopropilo
 (b) 1-bromo-2-metil-2-fenilpropano
 (c) acetal dietílico del propionaldehído
 (d) 3-clorotolueno
 (e) cloruro de 1-*p*-tolilciclohexilo
 (f) 2,4,6-trinitroclorobenceno
 (g) butirato de *n*-propilo
24. Dar los principales productos orgánicos que cabe esperar de la reacción del bromuro de *n*-butilo con cada uno de los reactivos siguientes:
- (a) NaOH acuosa caliente
 (b) H_2SO_4 concentrado y frío
 (c) yoduro sódico en acetona
 (d) benceno y AlCl_3
 (e) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{CNa}$
 (f) Mg en éter y luego agua
25. Indicar cómo se realizarían en la práctica las transformaciones siguientes, escribiendo las correspondientes ecuaciones y especificando los reactivos necesarios y las condiciones experimentales:

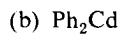
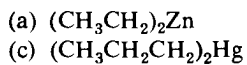
- (a) 2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno a di-*t*-butilacetileno
 (b) 2-buteno a 2-cloro-2-buteno

PROBLEMAS OPTATIVOS

26. Prediga los productos de las reacciones siguientes y sugiera mecanismos lógicos para su formación.



27. Esquematice síntesis para los compuestos siguientes, partiendo de cualesquiera hidrocarburos.

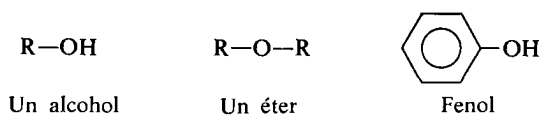


CAPÍTULO 17

Reacciones de los alcoholes, fenoles y éteres

17.1 Introducción

La estructura, las propiedades y la nomenclatura de los alcoholes y de los éteres, se estudiaron en las secciones 4.8 a 4.12, mientras que los fenoles se discutieron en las secciones 11.2 y 11.3.



Deben repasarse esas secciones puesto que en ellas se encuentran los fundamentos sobre los que ha de basarse la comprensión de las reacciones de estos compuestos.

Los alcoholes se suelen caracterizar espectroscópicamente. En los espectros de RMN, la electronegatividad del oxígeno desplaza hacia campos más bajos a los protones del átomo de carbono contiguo (sección 5.4). El mismo protón hidroxílico tiene un desplazamiento químico que es función de la concentración (sección 5.4). Las vibraciones de tensión del O—H y del C—O en el infrarrojo son muy características (sección 9.2). Los fenoles exhiben las tensiones O—H y C—O en el infrarrojo además de las bandas características de los anillos aromáticos. También es muy útil una prueba coloreada muy sencilla para los fenoles. Una gota de una disolución diluida de $FeCl_3$ añadida a unas gotas de un fenol en disolución (normalmente en alcohol etílico) produce una coloración intensa, generalmente azul, verde o púrpura. La prueba es característica de los fenoles y de enoles estables. Por ejemplo, los β -cetoesteres dan positiva esta prueba pero en cambio las cetonas y los ésteres sencillos, al igual que los alcoholes, no.

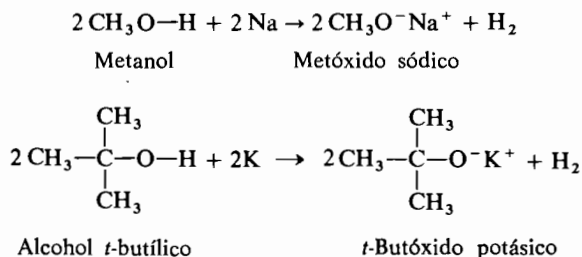
Los alcoholes y los éteres son compuestos extraordinariamente importantes tanto en la industria como en el laboratorio. En secciones anteriores se han ci-

tado algunas de sus aplicaciones industriales. En este capítulo se discuten las reacciones de estos compuestos dando un énfasis especial a su utilidad para sintetizar otras clases de compuestos orgánicos.

Las reacciones de los alcoholes pueden dividirse en cuatro clases: (1) aquellas en las que se rompe el enlace O—H; (2) aquellas en las que se rompe el enlace C—O; (3) aquellas en las que el oxígeno actúa como una base; y (4) las de oxidación. Las reacciones más importantes de los fenoles comprenden la sustitución en el anillo aromático (estudiada en las secciones 15.6 y 15.7), la oxidación a quinonas (sección 15.9) y la ruptura del enlace O—H (que se trata en este capítulo). Los éteres son compuestos relativamente inertes; la reacción más importante que experimentan es la ruptura del enlace C—O.

17.2 Alcóxidos y fenóxidos. Formación de éteres

En la sección 4.8 se citó que los alcoholes eran ácidos débiles que reaccionan con los metales activos formando alcóxidos:

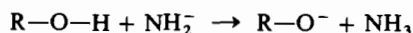
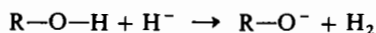


La acidez relativa de los alcoholes sigue el orden terciario < secundario < < primario < metanol. Por tanto el alcohol *t*-butílico es menos ácido que el metanol y consecuentemente el *t*-butóxido es una base más fuerte que el metóxido. El factor más importante para determinar la acidez de los alcóxidos es la solvatación; los grupos alquilo voluminosos de los alcóxidos terciarios y secundarios impiden que se solvaten tan bien como los primarios o el metóxido haciéndolos así más reactivos frente a los dadores de protones.

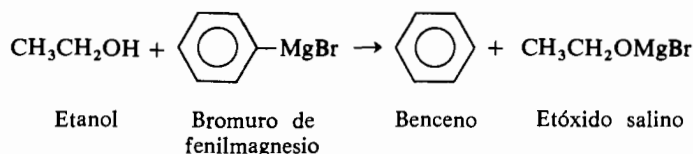
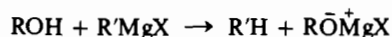
ACIDEZ RELATIVA DE LOS ALCOHOLES. *Los libros más antiguos afirman que el efecto inductivo es el responsable de la mayor acidez del metanol comparado con el alcohol *t*-butílico. Sin embargo no puede anticiparse ningún efecto inductivo en el enlace de un átomo de carbono saturado con otro también saturado. El que la explicación basada en la solvatación sea correcta viene comprobado por el hecho de que la diferencia de acidez de los alcoholes desaparece virtualmente cuando las medidas se llevan a cabo en dimetil sulfoxido que es un agente*

solvatante pésimo para los aniones. Medidas muy recientes han indicado que el alcohol t-butílico es más ácido que el metanol en fase gaseosa.

Otras bases fuertes como el H^- o el NH_2^- también producen alcóxidos a partir de los alcoholes:

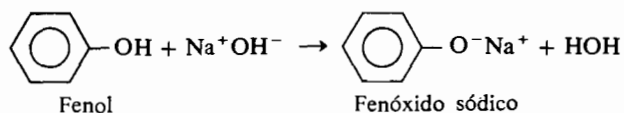


Los alcoholes destruyen los reactivos de Grignard mediante un proceso ácido-base formando sales de tipo alcóxido:



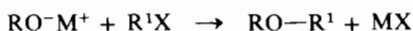
Los reactivos de Grignard se comportan como carbaniones debido a la naturaleza polar del enlace C—Mg. Es comprensible que sean bases más fuertes que los alcóxidos puesto que un átomo más electronegativo soporta mejor una carga negativa.

Los fenoles son considerablemente más ácidos que los alcoholes. De hecho el anión fenóxido puede prepararse sencillamente por reacción del fenol con una disolución acuosa de hidróxido sódico. La mayor acidez de un fenol, comparado con un alcohol, se atribuye (sección 11.3) a que el ion fenóxido está más estabilizado por resonancia que el fenol. Los fenoles sustituidos pueden ser más o menos ácidos que el fenol mismo. El grupo metilo del *p*-cresol desestabiliza el anión debido a su efecto inductivo ocasionando que el *p*-cresol sea menos ácido que el fenol (0,7:1) (sección 11.3). Un grupo *p*-nitro estabiliza al anión por efectos inductivo y de resonancia haciendo que el *p*-nitrofenol sea más ácido que el fenol (630:1) (sección 11.3):

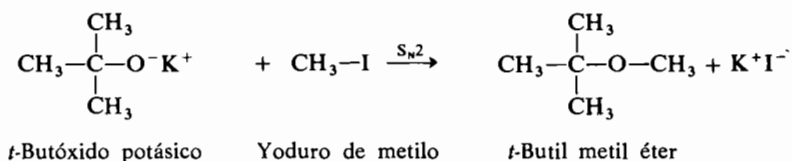


Los alcóxidos y los fenóxidos se emplean mucho para preparar éteres según

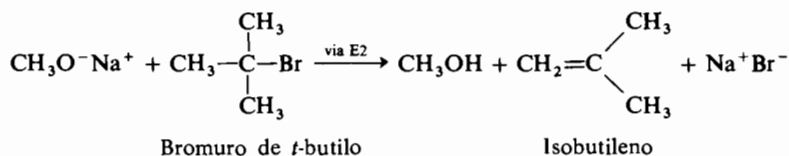
una reacción conocida como *síntesis de Williamson* (sección 16.9). Los éteres se forman por un desplazamiento S_N2 de los alcóxidos sobre los halogenuros de alquilo:



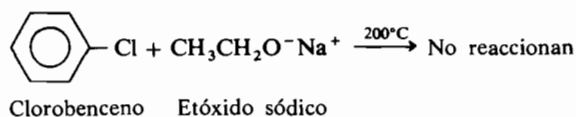
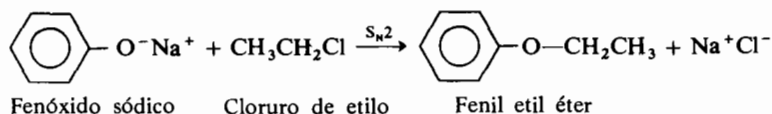
donde R^1 es un alquilo primario o secundario; X es I, Br o Cl. Por ejemplo:



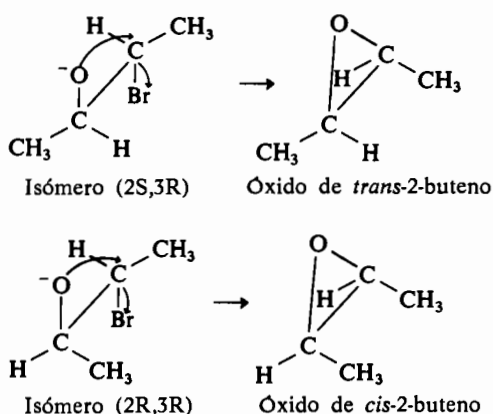
Al planificar una de estas síntesis deben recordarse cuidadosamente el alcance y las limitaciones de las reacciones S_N2 (discutidas en las secciones 16.2, 16.8 y 16.9). Por ejemplo, el *t*-butil metil éter puede prepararse muy fácilmente a partir del yoduro de metilo y del *t*-butóxido potásico (véase arriba). *No puede* prepararse a partir del metóxido sódico y de bromuro de *t*-butilo porque la eliminación es la reacción preponderante con los halogenuros de alquilo terciarios:



Como segundo ejemplo, obsérvese que el fenil etil éter puede prepararse a partir del fenóxido y del cloruro de etilo pero no a partir del etóxido y del clorobenceno. En este caso el fallo se debe a la inercia del clorobenceno frente al desplazamiento nucleófilo (sección 16.12):



Si el halogenuro, denominado *grupo saliente*, y el alcóxido están en la misma molécula, puede ocurrir el desplazamiento intramolecular por un ataque de tipo S_N2 realizado por el alcóxido sobre la parte dorsal del carbono que lleva el halógeno. De esta manera se puede formar el óxido de *trans*-2-buteno por reacción del (2S,3R)-3-bromo-2-butanol con una base; análogamente puede obtenerse el óxido *cis* a partir de la halohidrina (2R,3R) (¿Qué puede predecirse acerca de la actividad óptica de estos productos?):



Este método es el segundo por su importancia para la preparación de epóxidos, siendo el primero la epoxidación de alquenos con perácidos (sección 14.9).

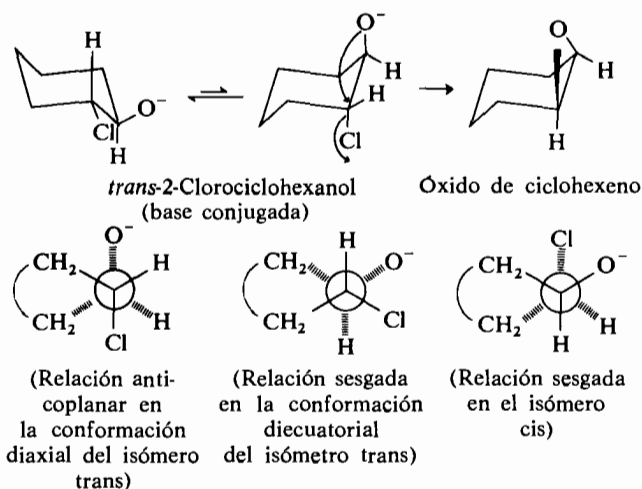
EJERCICIO 17.1

Sugerir una secuencia de reacciones que permitan obtener óxido de *trans*-2-buteno a partir del 2-butino. Hacer lo mismo para sintetizar el óxido *cis*.

Obsérvese que en una reacción S_N2 el grupo entrante desplaza al saliente mediante un ataque dorsal. Cuando una halohidrina reacciona con una base para dar un epóxido, hace falta que el halógeno y el oxígeno presenten una relación anticoplanar como demanda el proceso. Puede haber, por tanto, inconvenientes o limitaciones de tipo estereoquímico que perturben o impidan esta reacción en moléculas más complejas. Por ejemplo, consideremos los estereoisómeros del 2-clorociclohexanol. El isómero *trans* existe, preferentemente, con los sustituyentes en conformación ecuatorial, en la cual no se da la reacción por no ser anticoplanares ambos grupos. En la conformación diaxial, a pesar de existir en pequeñísima concentración, la reacción es rápida. Puesto que ambas conformaciones están en equi-

libro, el *trans*-2-clorociclohexanol reacciona fácilmente con una base, a través de la conformación diaxial, dando el óxido de *cis*-ciclohexeno.

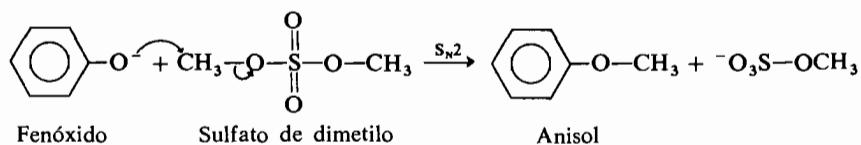
En cambio ninguna de las conformaciones del *cis*-2-clorociclohexanol presenta el oxígeno anticoplanar respecto al cloro, y la formación del epóxido no tiene lugar.



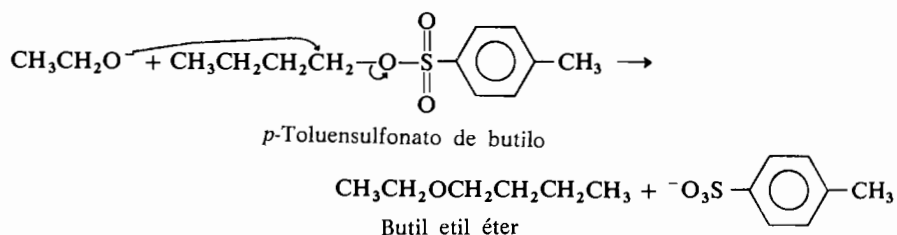
EJERCICIO 17.2

Cuando se trata el *cis*-2-clorociclohexanol con una base, se obtiene ciclohexanona como producto de la reacción. Proponer un mecanismo para esta reacción.

Los alcóxidos y los fenóxidos también son capaces de desplazar a otros grupos salientes distintos de los halogenuros. Por ejemplo, el fenil metil éter (anisol) puede prepararse a partir del sulfato de dimetilo y del fenóxido:

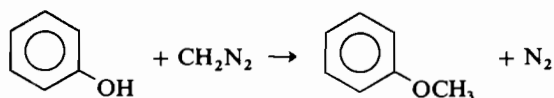


Análogamente, el *n*-butil etil éter puede prepararse a partir del *p*-toluensulfonato de *n*-butilo y del etóxido (véase también la sección 16.9):

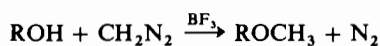


Otras reacciones importantes de los fenóxidos implican la sustitución en el anillo aromático; se discutieron en el capítulo 15.

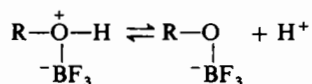
Los ácidos reaccionan con el diazometano reemplazando el hidrógeno ácido por un grupo metilo (sección 20.10). Los fenoles, siendo algo ácidos, pueden metilarse con diazometano:



Los alcoholes no son lo suficientemente ácidos para dar una reacción análoga en ausencia de un catalizador. Sin embargo si se añade un ácido de Lewis, como el BF_3 , tiene lugar la metilación.



La misión del BF_3 es incrementar la acidez del alcohol:



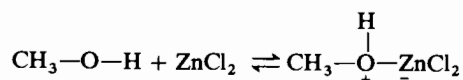
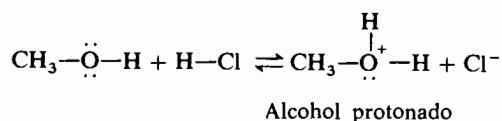
EJERCICIO 17.3

Si se utiliza un exceso de HCl como catalizador de la reacción anterior (en vez de BF_3), se obtiene un producto diferente. Explicarlo.

17.3 Conversión de los alcoholes en halogenuros de alquilo

En la sección anterior se han discutido las reacciones de los alcoholes y de los fenoles que dependen de su acidez. Un alcohol es también una base de Lewis,

esto es, puede ofrecer un par de electrones del oxígeno para formar un enlace con un ácido de Lewis. Los ejemplos siguientes muestran reacciones en las que el metanol actúa como una base:

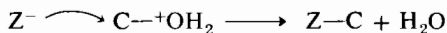


Los fenoles son mucho menos básicos que los alcoholes porque los efectos inductivo y de resonancia del anillo disminuyen la disponibilidad de los pares de electrones del oxígeno para reaccionar con un ácido. (Recuérdese que los fenoles son más ácidos que los alcoholes por la misma razón; sección 11.3.)

A menudo aprovechamos los complejos que se forman entre los alcoholes y los protones u otros ácidos de Lewis. Por ejemplo, el enlace C—O de un alcohol es bastante inerte en las reacciones de sustitución nucleófila en las que el grupo hidroxilo haya de ser reemplazado por un nucleófilo. Esto se debe a que la ruptura del enlace C—O requeriría que el grupo —OH, fuertemente básico, fuese desplazado. Aunque es muy difícil desplazar un OH⁻ (pésimo grupo saliente), es muy fácil desplazar agua (excelente grupo saliente). Si en vez de atacar el C—OH con un nucleófilo para desplazar al OH⁻,



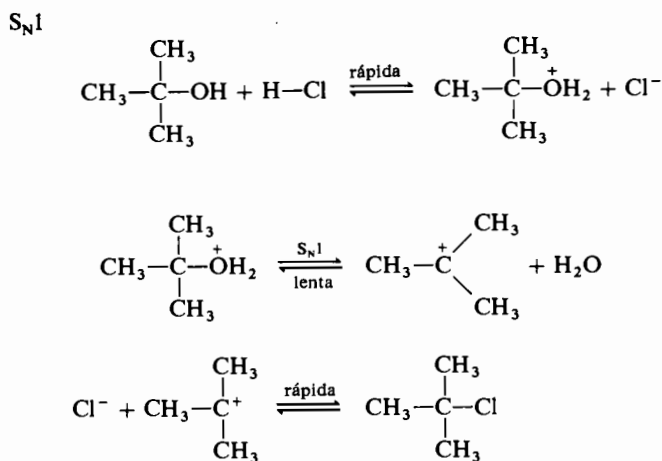
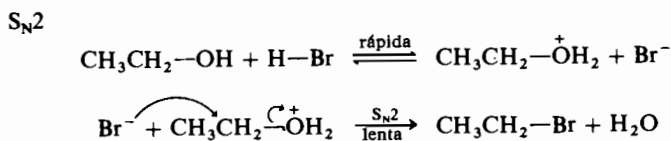
atacamos al alcohol protonado C—OH₂⁺ para desplazar al agua,



nos encontraremos frente a un sistema en el que la termodinámica de la reacción es mucho más favorable. En general, cuando hay que desplazar a un grupo hidroxilo de un alcohol, la catálisis ácida ayuda mucho y suele ser esencial.

Como se ha indicado con anterioridad, los halogenuros de alquilo son intermedios muy útiles para obtener otras clases de compuestos. El método más corriente para preparar un halogenuro de alquilo es la reacción de un alcohol con un halogenuro de hidrógeno. El mecanismo de la reacción es el siguiente. Se establece un equilibrio inicial al formarse el alcohol protonado. Éste puede sufrir un desplazamiento S_N2 por un X⁻ o bien una reacción S_N1 que originará un ion carbenio que será atacado posteriormente por X⁻. El agua del C—⁺OH₂ es el grupo saliente. El camino (S_N2 o S_N1) seguido por un alcohol concreto, depende de las

condiciones de reacción, de la estabilidad del ion carbonio, de factores estéreos y de otras condiciones como se discutió en general para las reacciones S_N2 y S_N1 en las secciones 16.2 y 16.3. Los mecanismos aceptados para la formación del bromuro de etilo o del cloruro de *t*-butilo constituyen ejemplos típicos de las reacciones S_N2 y S_N1 , como puede verse a continuación:



Si se utiliza un alcohol ópticamente activo, puede ocurrir o una racemización o una inversión de la configuración, dependiendo de si la estructura del alcohol y las condiciones favorecen, respectivamente, al mecanismo S_N1 o al S_N2 .

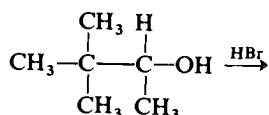
EJERCICIO 17.4

¿Cómo espera que reaccione el 1-deuterioetanol ópticamente activo con el HBr para dar bromuro de 1-deuterioetilo, con inversión de la configuración o con racemización? Explicar su respuesta.

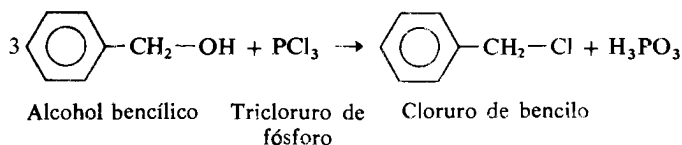
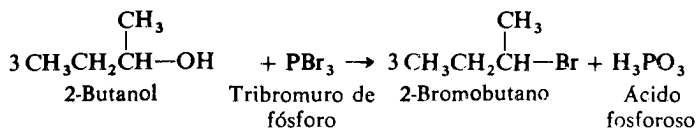
Los alcoholes terciarios reaccionan, en general, muy deprisa con los halogenuros de hidrógeno; los secundarios más despacio y los primarios aún con mayor lentitud. Los fenoles no dan reacción en absoluto. Desde un punto de vista prác-

EJERCICIO 17.6

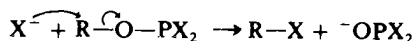
Predecir el producto de la reacción siguiente:



Los cloruros y los bromuros se preparan a partir de halogenuros de ácidos inorgánicos tales como PCl_3 , PBr_3 . Los rendimientos más altos corresponden a los alcoholes primarios y las transposiciones son menos probables que cuando se utilizan halogenuros de hidrógeno:

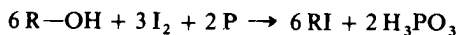


La misión del halogenuro de fósforo es convertir el hidróxido en un buen grupo saliente, en este caso un éster (un fosfito) $\text{R}-\text{OPX}_2$.



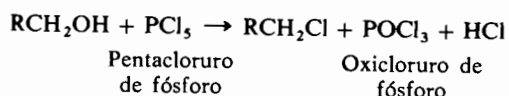
Cada halógeno unido al fósforo va reaccionando sucesivamente llegándose finalmente al ácido fosforoso $[\text{P}(\text{OH})_3]$.

Los yoduros de alquilo pueden prepararse por reacción de los alcoholes con fósforo y yodo (o sea PI_3 obtenido *in situ*):



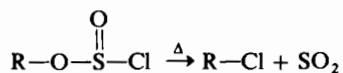
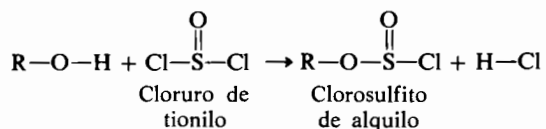
EJERCICIO 17.7

Aunque se utiliza poco debido al bajo aprovechamiento del cloro y al elevado precio del PCl_5 , la reacción siguiente transcurre con muy buen rendimiento:

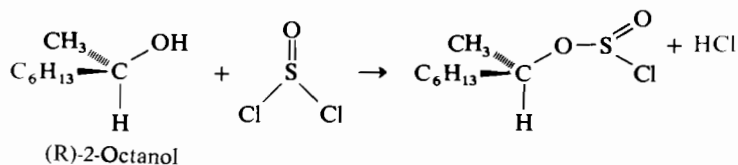


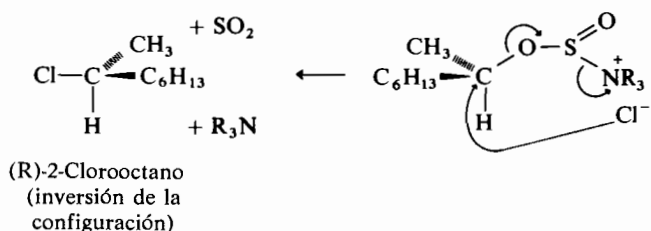
Sugerir un mecanismo para esta reacción.

Un reactivo muy útil para convertir los alcoholes en cloruros de alquilo es el *cloruro de tionilo*, SOCl_2 . Se forma un clorosulfito de alquilo intermedio que concluye la reacción por eliminación espontánea, o provocada por el calor, de SO_2 :



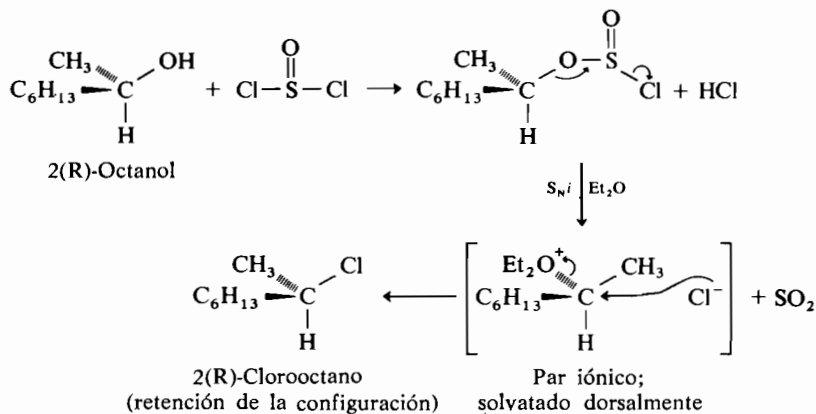
Si se añade una amina para producir el ion cloruro a partir del clorosulfito, predomina la inversión de la configuración. En este caso el ion cloruro desplaza al grupo clorosulfito en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$:





MATERIA OPTATIVA

El mecanismo S_Ni . Si un alcohol ópticamente activo reacciona con cloruro de tionilo en solución etérea, se forma predominantemente el producto que presenta *retención* de la configuración. Este resultado se explica por la formación de un par iónico tras la expulsión de SO_2 del clorosulfito de alquilo. Como el ion cloruro está en la parte frontal, el par iónico se destruye con retención de la configuración:

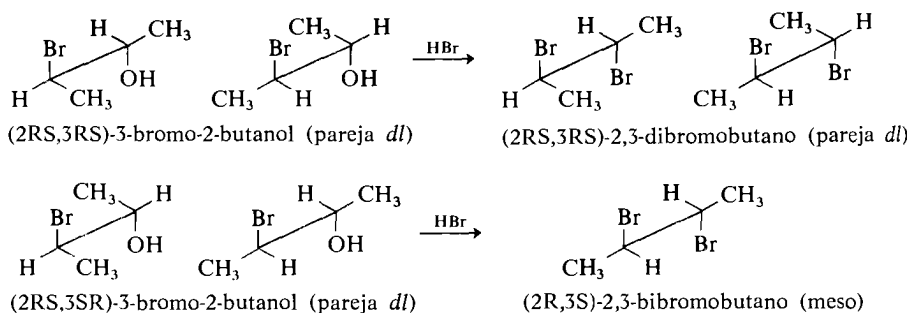


Este mecanismo es una sustitución (S), nucleófila (N) e interna (i), de ahí que se simbolice S_Ni . Tiene que haber un éter presente para conseguir una reacción S_Ni a partir de un clorosulfito de alquilo sencillo. Su misión consiste en estabilizar la carga positiva aparecida en el par iónico. En ausencia de éter la reacción S_Ni es tan lenta que la S_N2 predomina y el producto tiene en su mayoría la configuración invertida. Un clorosulfito que origine un ion carbonio suficientemente estable, como el catión α -feniletilo ($\text{Ph}-\overset{+}{\text{C}}\text{HCH}_3$), dará la reacción S_Ni en ausencia de éter pero no si existe un exceso de ion cloruro.

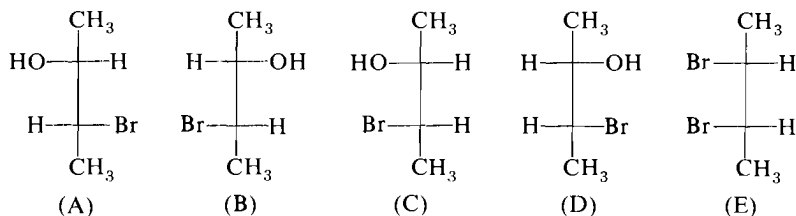
Así pues es posible ejercer un alto grado de control estereoquímico en la conversión de un alcohol en un cloruro mediante la selección de los reactivos y condiciones adecuados.

17.4 Participación de grupos vecinos

Se observa algunas veces la participación de grupos vecinos (sección 16.4) en las reacciones de los alcoholes de estructura conveniente. La retención de configuración observada cuando se obtiene 2,3-dibromobutano por reacción del HBr con el 3-bromo-2-butanol, es un ejemplo de la participación de un grupo vecino detectada estereoquímicamente:



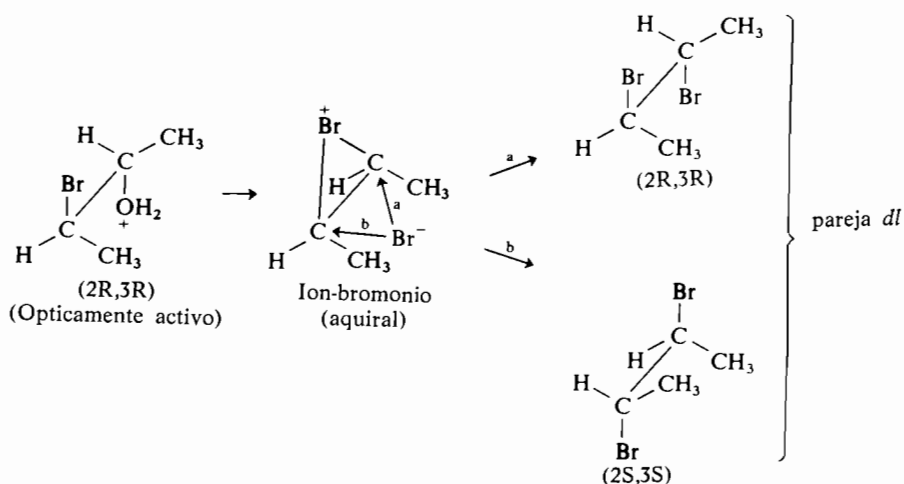
Antes de exponer la participación de un grupo vecino, será útil examinar con mayor detalle los métodos para nombrar estereoisómeros con múltiples centros quirales (sección 6.7). Un racemato, o pareja *dl*, que contenga un único centro quiral se designa (RS). Si hay más de un centro quiral, el primero se designa (RS) y los otros (RS) o (SR) según que sean R ó S cuando el primero es R. Por ejemplo, consideremos los 3-bromo-2-butanoles que se indican a continuación (A-D) en proyecciones de Fischer:



El compuesto quiral (A) es el (2R,3R)-3-bromo-2-butanol. El compuesto quiral (B) es el (2S,3S)-3-bromo-2-butanol. La pareja *dl* formada por (A) y (B) se nombra (2RS,3RS)-3-bromo-2-butanol. El compuesto quiral (C) es el (2R,3S)-3-bromo-2-butanol. ¿Cuáles serán los nombres de (D) y de la pareja *dl* formada por (C) y (D)? El compuesto (E) es meso y puede nombrarse (2R,3S)-2,3-dibromobutano. (También podría emplearse para (E) la notación (2S,3R) pero en la práctica, cuando la asignación es arbitraria, se suele citar la R primero.) Los compuestos que tienen dos centros quirales contiguos se designan a veces haciendo referencia a los azúcares eritosa y treosa (sección 25.1); en este sistema los compuestos (A) y (B) se llaman *treo*-3-bromo-2-butanoles y (C) y (D) *eritro*-3-bromo-2-butanoles.

En el caso citado al comienzo de esta sección, el (2RS,3RS) bromoalcohol da el (2RS,3RS) dibromuro y el (2RS,3SR) bromoalcohol el dibromuro meso (2R,3S). A primera vista esto parece simplemente una reacción que transcurre con retención de la configuración, lo cual es sorprendente porque lo que esperaríamos en realidad para esta reacción concreta es la inversión de la configuración si se trata de S_N2 o la racemización si fuese S_N1 . Que las cosas son más complicadas de lo que parece a primera vista se confirma cuando se consideran los productos obtenidos a partir de sustancias iniciales ópticamente activas. El bromoalcohol racémico (2RS,3RS) da el dibromuro racémico (2RS,3RS). Sin embargo el (2R,3R) bromoalcohol ópticamente puro también da el dibromuro racémico (2RS,3RS). El isómero (2S,3S) puro origina el mismo producto racémico (2RS,3RS). Todos estos resultados no pueden obtenerse de ninguna clase de reacción que afecte sólo a la función alcohol. Si el carbono del bromoalcohol donde está el halógeno no estuviera implicado de alguna manera en la reacción sería ópticamente puro en el producto puesto que era ópticamente puro en la sustancia de partida, independientemente de lo que ocurriese en el carbono con el hidroxilo. Nótese que si se retiene la configuración del carbono que llevaba inicialmente el bromo y tiene lugar la racemización en el carbono hidroxílico, el producto del bromoalcohol (2R,3R) ópticamente puro no sería el dibromuro racémico (2RS,3RS) sino una mezcla 1:1 del dibromuro meso (2R,3S) y del isómero ópticamente activo (2R,3R). Si la racemización ocurriese sólo en el carbono del hidroxilo el bromoalcohol (2S,3S) ópticamente puro, también daría una mezcla de dos productos, el inactivo y uno activo. ¿Qué es lo que pasa?

La única interpretación posible de estos hechos requiere que tenga lugar la participación del grupo vecino durante el transcurso de la reacción. Esta reacción se lleva a cabo en condiciones S_N1 y tenemos esta situación:



Cuando sale la molécula de agua, el bromo vecino se acerca por el lado opuesto y forma un ion bromonio cíclico. Este ion posee un plano de simetría, de aquí que comprendamos que nunca podrá dar productos ópticamente activos. Ahora será igualmente probable el ataque del ion bromuro a cada carbono, de forma que obtenemos las moléculas indicadas en cantidades iguales. Su examen indicará que se trata de enantiómeros y su conjunto constituye el dibromuro racémico (2RS,3RS) que es el producto real.

EJERCICIO 17.8

(a) El *meso*-2,3-dibromobutano es el producto de la reacción del (2R,3S)-o del (2S,3R)-3-bromo-2-butanol con HBr. Indicar cómo se forma este producto. ¿Es quiral el ion bromonio intermedio?

(b) Compare, contrastándolas, la reacción del (2R,3S)-3-bromo-2-butanol con HBr y la del mismo sustrato con etóxido sódico.

Nótese que la primera observación era la aparente reacción de estos compuestos con retención de la configuración. Recuértese que dos inversiones dan un resultado estereoquímico indistinguible de la retención (sección 6.2). En la participación de un grupo vecino hay, en general, una inversión cuando el grupo vecino ataca a la vez que parte el grupo saliente, seguida de una segunda inversión cuando un nucleófilo ataca el centro de reacción desplazando al grupo vecino. Las dos inversiones dan en total una retención. En el caso de los bromoalcoholes recién discutido se complica la situación por el hecho de que el primitivo centro de reacción y aquel donde estaba unido originalmente el grupo vecino se convierten en equivalentes durante la reacción.

Estos estudios sobre el 3-bromo-2-butanol fueron descritos e interpretados por H. J. Lucas* y por S. Winstein,** en 1938, quienes por primera vez dirigieron la atención a lo que hoy denominamos *participación de grupos vecinos*.

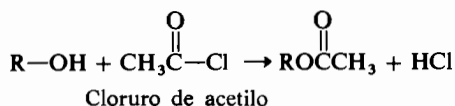
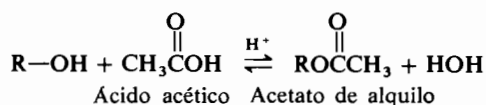
En la sección 16.4 se citaron dos factores que son consistentes con la participación de un grupo vecino: (1) la ausencia de un nucleófilo externo en la etapa determinante de la velocidad; y (2) una velocidad de reacción anormalmente elevada. Ahora podemos añadir otro: (3) un resultado estereoquímico que no se obtendría para el tipo de reacción estudiada, en ausencia del grupo vecino. Estas tres pistas consideradas conjuntamente constituyen la base para inferir la presencia o ausencia en un caso determinado de la participación del grupo vecino.

* Howard J. Lucas. 1885-1963. Nacido en Marietta, Ohio. Instituto de Tecnología de California.

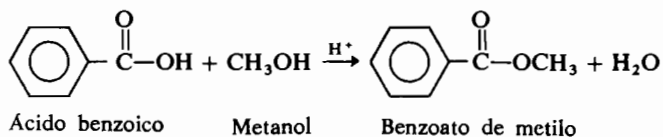
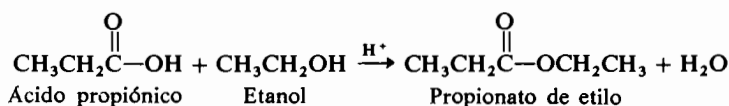
** Sam Winstein. 1912-1969. Nacido en Montreal. Universidad de California, Los Angeles.

17.5 Conversión de los alcoholes en ésteres

Los alcoholes se convierten en ésteres por reacción con los ácidos carboxílicos o con los cloruros de ácido:

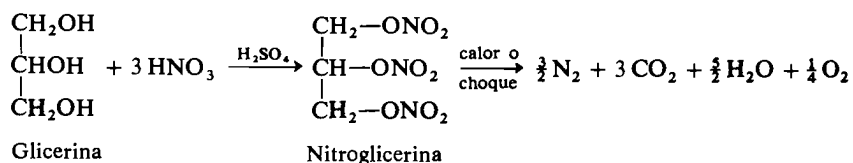


Estas reacciones se discutirán detalladamente en la sección 19.5; a continuación se dan dos ejemplos concretos:

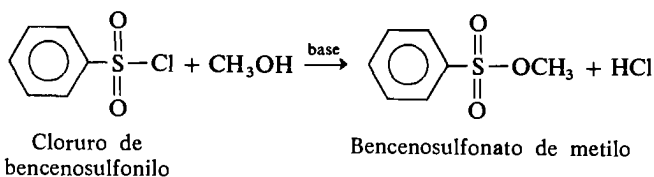


Si un alcohol reacciona con ácido nítrico, se puede formar un éster nítrico; sin embargo la oxidación del alcohol (sección 17.7) constituye una reacción secundaria importante. Los nitratos de alquilo son compuestos muy peligrosos que no suelen utilizarse en los laboratorios porque pueden explotar al calentarlos. Por ejemplo el trinitrato de glicerilo (nitroglicerina) se emplea como *dinamita*, un explosivo relativamente seguro obtenido fundamentalmente por impregnación de serrín con nitroglicerina.

Nobel, el químico industrial sueco que inventó la dinamita, empleó los recursos económicos de las patentes de la dinamita para capital de la fundación que lleva su nombre. Los intereses constituyen los cimientos de los premios Nobel que han sido otorgados anualmente desde 1900.



Los ésteres sulfónicos se preparan fácilmente a partir de los alcoholes o de los fenoles por tratamiento con cloruros de sulfonilo en presencia de una base. Los bencenosulfonatos y los *p*-toluensulfonatos de alquilo se emplean frecuentemente como agentes alquilantes, uno de cuyos ejemplos se dio en la sección 17.2.



En esa misma sección se discutió el empleo del sulfato de dimetilo como agente metilante.

MATERIA OPTATIVA

Ésteres de algunos ácidos inorgánicos. Los fosfatos de trialquilo, $(\text{RO})_3\text{P} = \text{O}$, y los fosfitos, $(\text{RO})_3\text{P}$, son los ésteres de los ácidos fosfórico y fosforoso, respectivamente. No se obtienen a partir de los ácidos directamente sino de los cloruros de los ácidos en presencia de una amina. La sustancia más importante de las de este tipo es el fosfato de tricresilo (TCP, *tricresyl phosphate*) que se emplea corrientemente como aditivo para la gasolina y como uno de los componentes de los fluidos hidráulicos. El producto industrial se obtiene a partir de la mezcla de cresoles isómeros que es muy económica.

Los sulfatos de dialquilo y los sulfatos de hidrógeno y de alquilo son los ésteres di- o mono-alquílicos del ácido sulfúrico respectivamente. Pueden prepararse por reacción del alcohol con ácido sulfúrico.

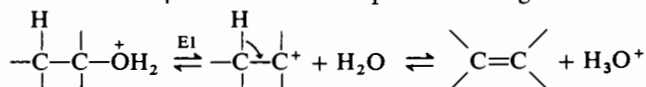
17.6 Deshidratación. Conversión de los alcoholes en alquenos y en éteres

Cuando se trata un alcohol con ácido sulfúrico pueden ocurrir alguna o todas las posibilidades de una compleja serie de reacciones. Inicialmente el ácido protona al alcohol dando ROH_2^+ el cual puede convertirse, reversiblemente, en un sulfato de alquilo. Sin embargo los productos habituales de esta reacción son los

alquenos o los éteres. Además se obtienen polímeros en algunos casos. La composición de los productos depende de la naturaleza del alcohol de partida, de la concentración del ácido sulfúrico y de la temperatura. A continuación se exponen los detalles respectivos.

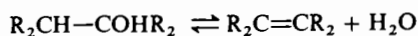
Formación de alquenos y transposición pinacólica

Los alquenos se forman a partir del alcohol protonado según una eliminación E1:

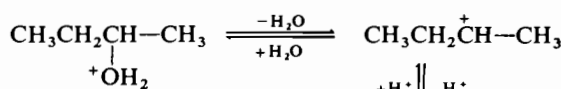
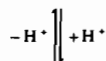
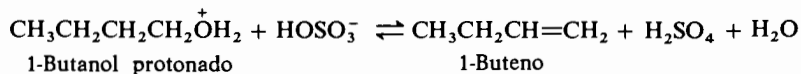


Los alcoholes terciarios se deshidratan fácilmente a alquenos según el mecanismo E1. Los secundarios, y sobre todo los primarios, requieren temperaturas de reacción mucho más altas puesto que todos éstos forman iones carbonio con creciente dificultad.

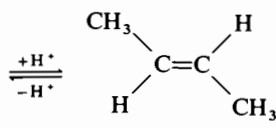
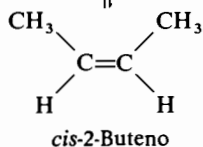
El mecanismo a través de un ion carbonio para la deshidratación de un alcohol a alqueno consta de una secuencia de equilibrios y es lo inverso de la hidratación de un alqueno a un alcohol catalizada por ácidos (sección 14.3):



El equilibrio puede desplazarse en la dirección que convenga por medio de condiciones adecuadas. Los ácidos fuertes favorecen al alqueno; los diluidos al alcohol. Sin embargo, la temperatura es el factor de control más importante. Las temperaturas bajas favorecen al alcohol mientras que las elevadas favorecen al alqueno, a causa del gran aumento de entropía en la deshidratación. (¿Por qué?) Puesto que los iones carbonio y los alquenos están en equilibrio, se formará en mayor cantidad el alqueno más estable (sección 7.9), siendo frecuentes las transposiciones. Tanto el 1-butanol como el 2-butanol, por ejemplo, producen *trans*-2-buteno como sustancia más abundante tras su deshidratación:

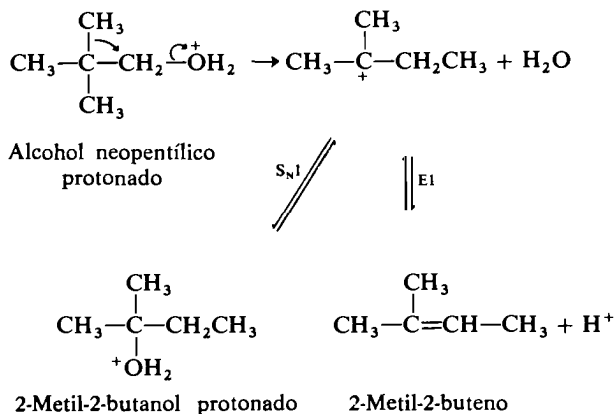


2-Butanol protonado

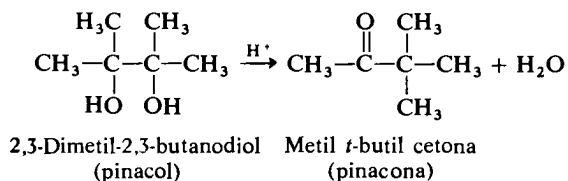


trans-2-Buteno
(producto preponderante)

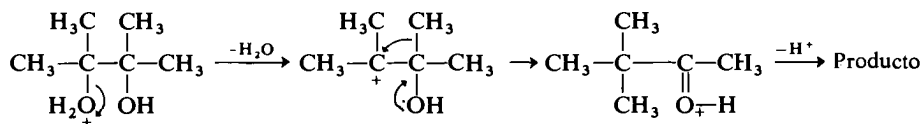
En general, y dado que estas deshidrataciones implican iones carbonio y éstos a su vez experimentan múltiples reacciones, no hay que extrañarse porque se obtengan otros tipos de productos en ciertas ocasiones. Vimos anteriormente (sección 16.3) que algunos iones carbonio son muy propensos a transponerse. Aquí vamos a ofrecer dos ejemplos de transposiciones. Primero consideraremos la deshidratación del alcohol neopentílico para el que no es posible una deshidratación sencilla puesto que no tiene protones en el carbono en β . Si se trata alcohol neopentílico con ácido sulfúrico se obtiene como producto 2-metil-2-buteno. Este mismo producto se forma en la deshidratación del 2-metil-2-butanol.



Los 1,2-dioles (glicoles) pueden experimentar transposiciones durante la deshidratación con ácido. La reacción se denomina *transposición pinacolínica*:



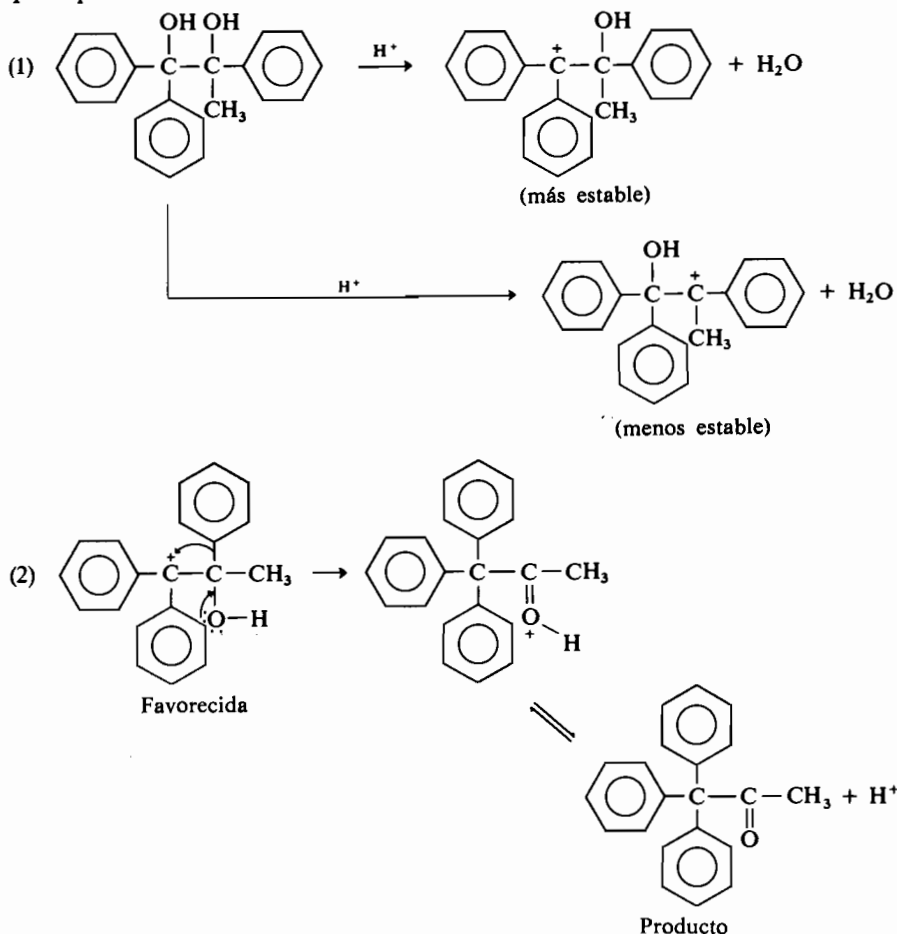
El ion carbonio se forma a partir del diol protonado, sufriendo seguidamente el desplazamiento 1,2 de un grupo metilo para dar un ion carbonio más estable:



La fuerza impulsora de esta reacción es la conversión de un ion carbonio con un sexteto de electrones en el ácido conjugado de una cetona, un catión en el que cada átomo posee un octeto completo. La transposición pinacolínica es un caso especial de las transposiciones de esqueleto a través de iones carbonio cuya denominación general es *transposiciones de Wagner-Meerwein* (sección 16.3).

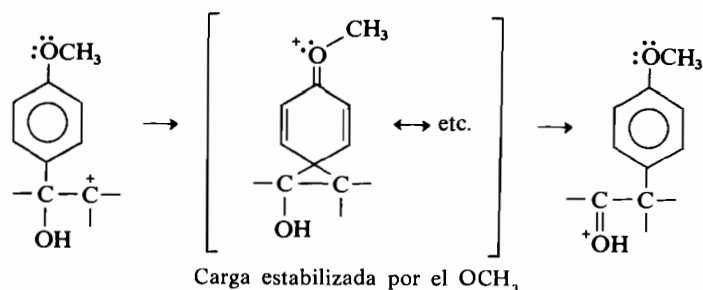
MATERIA OPTATIVA

Aptitudes migratorias. Se pueden establecer dos generalizaciones al intentar deducir la naturaleza del producto predominante en la reacción para el caso de pinacoles asimétricos: (1) el ion carbonio más estable se forma más deprisa; y (2) la emigración de un grupo arilo (con su par de electrones) está favorecida con respecto a la emigración de un anión hidruro y ésta a su vez con respecto a la emigración de un grupo alquilo. Así:



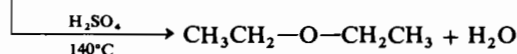
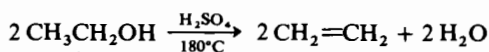
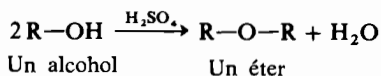
No se puede confiar siempre en estas generalizaciones. La «aptitud migratoria» de un grupo depende algo de sus alrededores, de la molécula en sí y de la estereoquímica en la vecindad del centro reactivo. La aptitud migratoria puede cambiar al hacerlo las condiciones de la reacción.

Los grupos arilo con sustituyentes que puedan estabilizar la carga positiva por efectos inductivo o de resonancia, por ejemplo CH_3- y $p\text{-CH}_3\text{O}-$, emigran con preferencia a los grupos arilo que contengan sustituyentes que atraigan electrones, por ejemplo $-\text{X}$ y $-\text{NO}_2$. Esto se debe a la dispersión de la carga positiva en el grupo fenilo y en su sustituyente cuando emigra con su par de electrones:

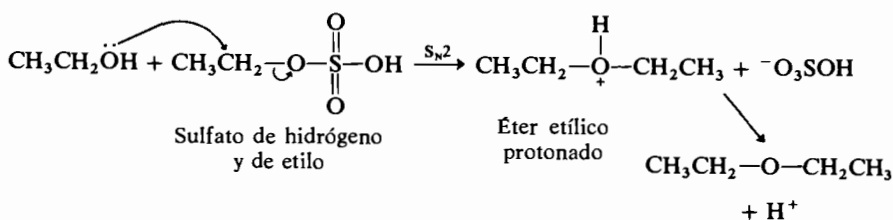


Formación de éteres

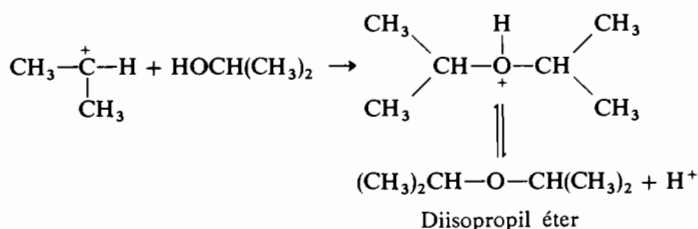
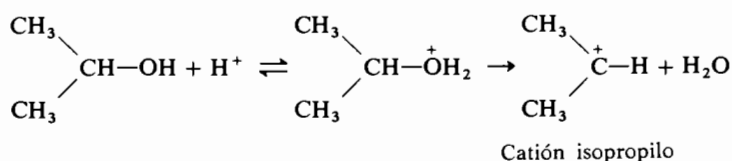
Si se trata un alcohol con ácido sulfúrico a una temperatura *más baja* que la requerida para deshidratar el alcohol a alqueno, y si existe un exceso de alcohol, tiene lugar la deshidratación a éter.



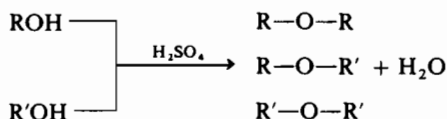
Los alcoholes primarios reaccionan por un camino $\text{S}_\text{N}2$:



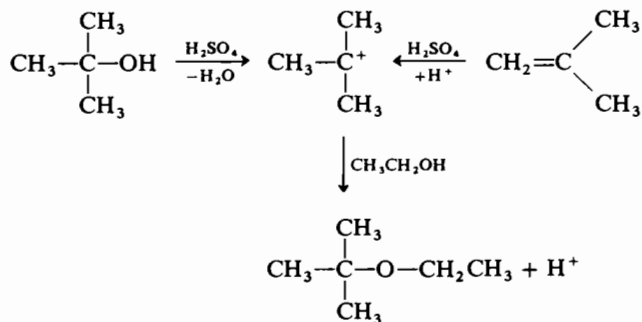
Los éteres ditiéricos son inestables debido al apiñamiento de grupos voluminosos alrededor del oxígeno; por lo tanto, no se forman a partir de los alcoholes terciarios. Los alcoholes secundarios pueden reaccionar según el mecanismo S_N1 para dar los éteres correspondientes como se indica para la formación del diisopropil éter a partir del 2-propanol:



Si se mezclan dos alcoholes parecidos con ácido sulfúrico, se pueden formar tres éteres:

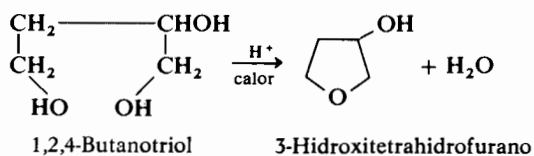


Sin embargo, cuando uno de los alcoholes es el *t*-butílico, sólo se forman los *t*-butil alquil éteres debido a la rápida formación del catión *t*-butilo. Puede utilizarse 2-metilpropeno en vez del alcohol *t*-butílico:

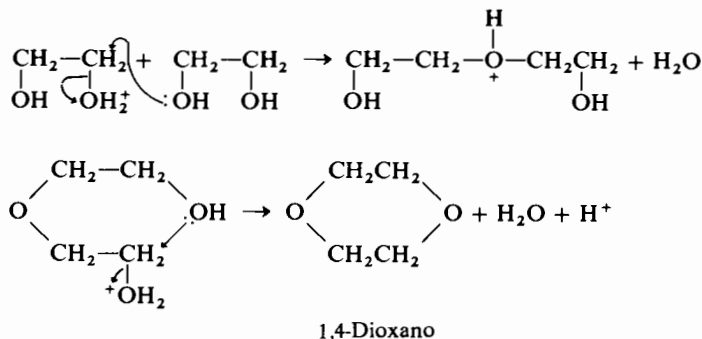


MATERIA OPTATIVA

Deshidratación cíclica de los dioles. Algunos dioles pueden deshidratarse dando éteres cíclicos. Por ejemplo, el 1,2,4-butanotriol se deshidrata intramolecularmente para dar 3-hidroxitetrahydrofurano:



Se puede preparar 1,4-dioxano controlando cuidadosamente las condiciones y las concentraciones de la condensación bimolecular del 1,2-etanodiol y su posterior ciclación:

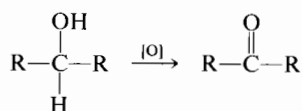


Se pueden utilizar otros ácidos diferentes del sulfúrico como catalizadores de la deshidratación de alcoholes. Se emplean frecuentemente los ácidos fosfórico o *p*-toluensulfónico o catalizadores sólidos como la gel de sílice o el óxido de aluminio. También otros ácidos de Lewis, como $\text{B}(\text{OH})_3$, ZnCl_2 o BF_3 , catalizan la deshidratación. El I_2 es un ácido de Lewis muy suave que es de especial utilidad para deshidratar alcoholes terciarios. Conviene insistir en que el papel desempeñado por el ácido es puramente catalítico, es decir que no se consume durante la deshidratación.

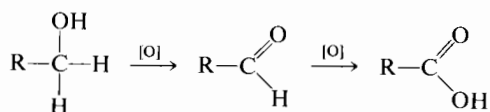
17.7 Oxidación

Los químicos orgánicos asocian la *oxidación* con la *separación de hidrógeno* y con la formación de un nuevo enlace, bien entre dos átomos ya presentes, bien entre un átomo inicial y un oxígeno. En la oxidación de los alcoholes se separa

hidrógeno del carbono que lleva el grupo —OH (hidrógeno en α) y del oxígeno formándose el nuevo enlace al aparecer el grupo carbonilo:



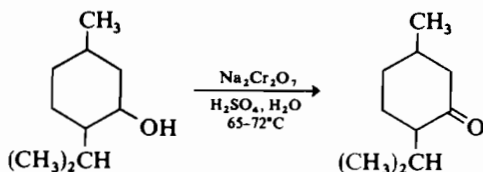
Si el alcohol es primario, el compuesto carbonílico es un aldehído. Los aldehídos pueden oxidarse más originando ácidos carboxílicos.



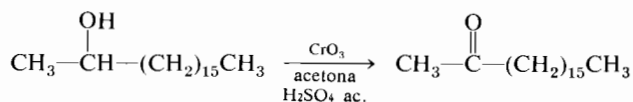
Es mucho más difícil de lo que el estudiante pueda imaginar en este momento ajustar reacciones orgánicas de oxidación-reducción, y aplazaremos este problema hasta la sección 21.6.

Oxidación de alcoholes con ácido crómico

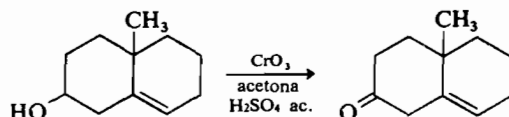
En la práctica la oxidación de un alcohol a cetona, aldehído o ácido carboxílico suele efectuarse con cromo, en estado de oxidación + 6, como oxidante. Si el compuesto es soluble en agua, el oxidante utilizado es dicromato sódico disuelto en ácido sulfúrico acuoso.



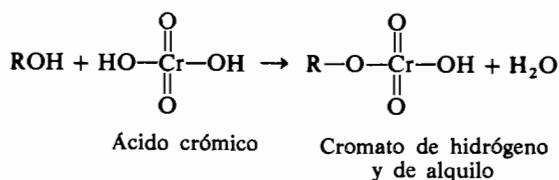
Para los compuestos de baja solubilidad en agua se emplea frecuentemente anhídrido crómico (CrO_3) disuelto en una mezcla de acetona, agua y ácido sulfúrico (denominada *reactivo de Jones*). También se utiliza a veces el *reactivo de Sarett* (CrO_3 en piridina).



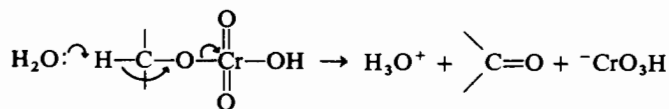
El reactivo de Jones y el de Sarett son especialmente valiosos para la oxidación de alcoholes sin afectar a los dobles enlaces que estén presentes en la misma molécula:



El mecanismo de la oxidación de un alcohol con ácido crómico para dar un compuesto carbonílico tiene como primera etapa la formación de un ester crómico:

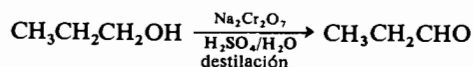


Si el ester posee un átomo de hidrógeno en α , puede ocurrir una eliminación:



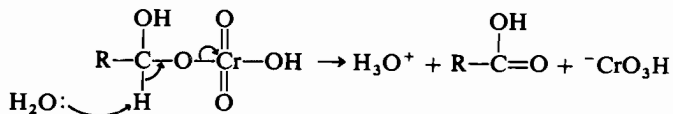
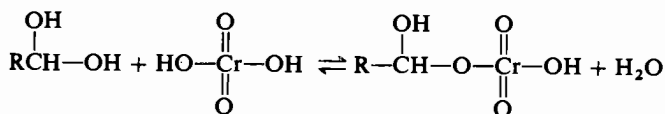
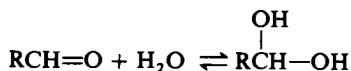
El cromo se ha reducido desde un número de oxidación + 6 a + 4. Las etapas siguientes son muy complejas y no se conocen bien. Sin embargo sí está claro que el Cr^{4+} no es estable y se reduce a Cr^{3+} ; en este paso se oxidan nuevas porciones del alcohol.

Si se desea oxidar un alcohol primario a aldehído, ha de evitarse la posterior oxidación del aldehído a ácido carboxílico. Si el aldehído es volátil, puede ser posible destilarlo de la mezcla reaccionante antes de que se oxide a ácido carboxílico; de esta manera puede prepararse el propionaldehído a partir del alcohol *n*-propílico:



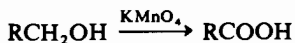
Sin embargo este método queda restringido a los aldehídos que contengan cuatro o menos átomos de carbono. Para obtener un aldehído no volátil se utiliza la oxidación de alcoholes primarios con CrO_3 en piridina que conduce a rendimien-

tos muy aceptables. Se ha atribuido el éxito de este método al hecho de que en esas condiciones la concentración de agua permanece muy baja, reduciéndose así la conversión del aldehído en su hidrato. Es este hidrato de aldehído (un *gem*-diol) el que a continuación se oxida a ácido a través del ester crómico.

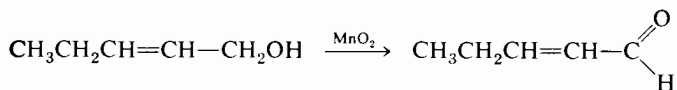
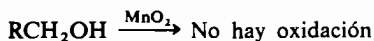
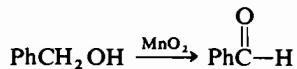


Oxidaciones empleando compuestos de manganeso

El permanganato potásico oxida los alcoholes primarios saturados a ácidos carboxílicos. Como también ataca a los dobles enlaces, no resulta útil para oxidar un alcohol insaturado. El reactivo tiene una menor utilidad para los alcoholes secundarios porque las cetonas producidas pueden oxidarse más rompiéndose algunos enlaces carbono-carbono.

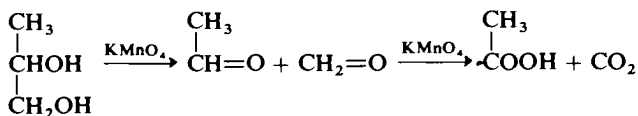


El dióxido de manganeso oxida los alcoholes alílico y bencílico a sus correspondientes aldehídos mientras que los alcoholes saturados no resultan atacados en las mismas condiciones:



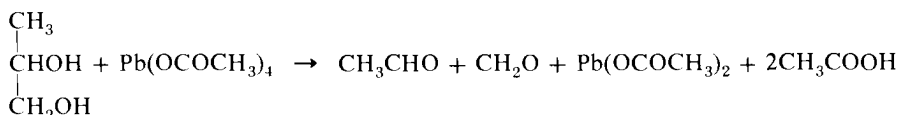
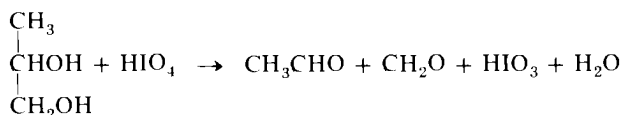
Propiedades especiales de los 1,2-dioles

Si hay dos grupos hidroxilo en carbonos contiguos, muestran propiedades diferentes de las de dos hidroxilos aislados. En concreto el enlace entre los átomos de carbono que llevan los grupos hidroxilo de un 1,2-diol se rompe fácilmente con los agentes oxidantes. El ácido crómico y el permanganato oxidan estos carbonos a sus números de oxidación máximos, razón por la que la hidroxilación de alquenos (sección 14.9) no es una reacción útil para las síntesis.



1,2-Propanodiol Acetaldehído Formaldehído Ácido acético

En cambio el ácido peryódico y el tetraacetato de plomo rompen el enlace C—C pero no continúan la oxidación del acetaldehído y del formaldehído producidos inicialmente:



Puesto que es fácil el aislamiento y la caracterización de los compuestos carbonílicos, se ha utilizado ampliamente la oxidación con ácido peryódico para determinar las estructuras de los glicoles y de los polioles, sobre todo las de los compuestos naturales y complicados que conocemos por *azúcares* (sección 25.6).

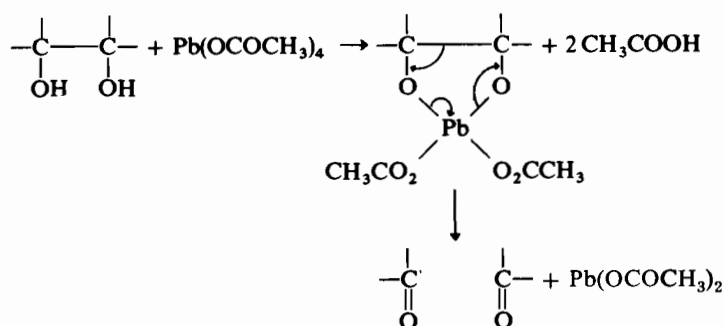
EJERCICIO 17.9

Exponer las conclusiones que pueden extraerse del transcurso de la oxidación peryódica de un diol si se obtienen: (a) sólo un único compuesto carbonílico $\text{RR}^1\text{C}=\text{O}$; (b) dos aldehídos, RCHO y R^1CHO ; (c) formaldehído y una cetona, $\text{R}_2\text{C}=\text{O}$; (d) sólo un único compuesto

que contenga dos grupos carbonilo (dar también un ejemplo de un glicol que corresponda a este último resultado).

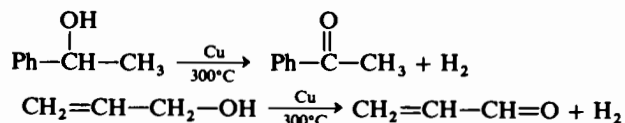
MATERIA OPTATIVA

Mecanismo de la ruptura de un glicol. Un 1,2-diol forma con el tetraacetato de plomo un ester cíclico intermedio que experimenta luego un proceso de oxidación-reducción:



Se cree que se forman, y posteriormente se rompen, esteres cíclicos análogos con el ácido peryódico y con el permanganato potásico (sección 14.9)..

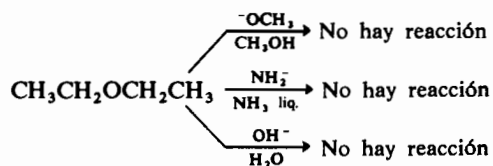
Deshidrogenación de alcoholes. Los alcoholes primarios y secundarios se oxidan industrialmente por la acción catalítica del cobre:



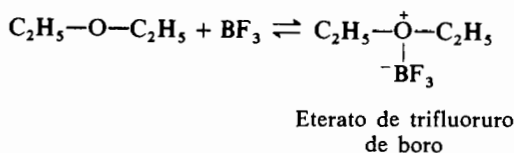
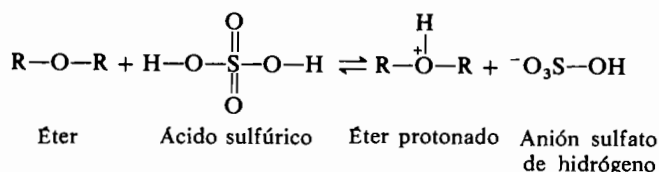
Este tipo de reacción se denomina *deshidrogenación*.

17.8 Reacciones de los éteres

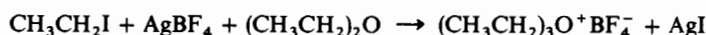
Los éteres sencillos son compuestos muy poco reactivos; por esta razón se utilizan frecuentemente como disolventes para llevar a cabo reacciones orgánicas. Son inertes frente a las bases:



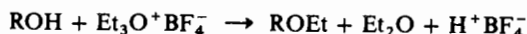
Los éteres sí dan algunas reacciones en presencia de ácidos, las más de ellas en condiciones bastante drásticas. Los éteres son bases que pueden intervenir en equilibrios con ácidos como sulfúrico, trifluoruro de boro y reactivos de Grignard (sección 4.21):



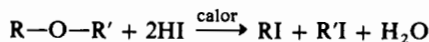
Han podido prepararse y aislarse algunas sales de trialquioxonio tales como el flúorborato de trietiloxonio:



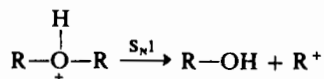
Estas sales de oxonio son agentes alquilantes muy útiles por su extraordinaria reactividad. Por ejemplo:



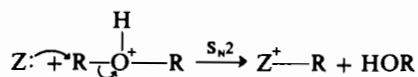
La reacción más corriente de los éteres es su *disociación*:

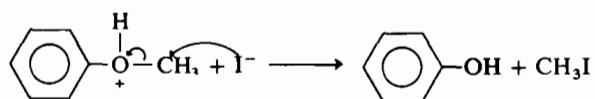


La ruptura del enlace C—O, catalizada por ácidos, transcurre a través de la protonación inicial del éter. Según la naturaleza de los grupos R, el ion oxonio puede emprender una ruptura S_N1 dando un alcohol y un ion carbonio:



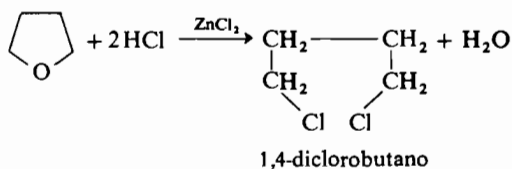
o sufrir un ataque nucleófilo S_N2 actuando como grupo saliente HOR:





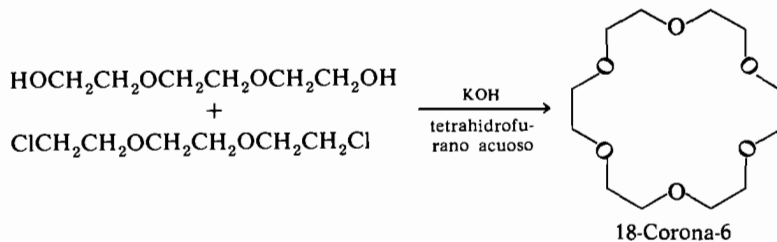
La ruptura de los éteres también ocurre con el HBr o el HCl; para que sean eficaces se requieren concentraciones y temperaturas más altas ya que estos ácidos son relativamente menos reactivos que el HI (debido a que el Cl^- y el Br^- son peores nucleófilos que el I^-).

El éter cíclico *tetrahidrofurano* se rompe por la acción del ácido clorhídrico en presencia de cloruro de zinc dando 1,4-diclorobutano, valiosa sustancia intermedia para la fabricación del nylon:

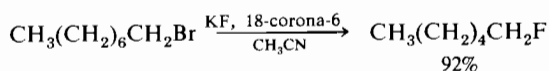
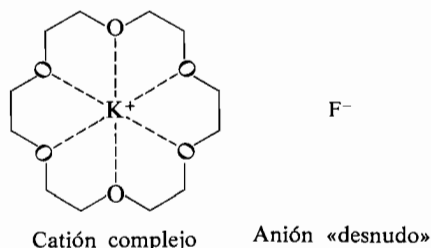


Éteres en corona

Se ha descubierto que ciertos poliéteres en forma de anillos grandes, denominados *éteres en corona*, poseen notable capacidad para solubilizar sales de metales alcalinos en disolventes orgánicos. Estos éteres en corona forman complejos específicos con los cationes de los metales alcalinos; la especificidad respecto a un catión dado depende del tamaño del «agujero» en el centro del éter en corona. El poliéter cíclico de 18 eslabones con 6 átomos de oxígeno (que se nombra 18-corona-6) acoge muy bien al catión potasio. La síntesis del 18-corona-6 es extraordinariamente sencilla (atendiendo al tamaño del ciclo) porque puede emplearse el ion potasio como «patrón» para lograr la colocación adecuada de los reactivos alrededor de dicho ion y superar así los desfavorables factores entrópicos.



El fluoruro potásico es realmente insoluble en acetonitrilo pero se disuelve fácilmente si el acetonitrilo contiene una pequeña cantidad del 18-corona-6. La formación del ion complejo con el potasio deja un ion fluoruro sin solvatar («desnudo»), altamente reactivo, que actúa como potente nucleófilo capaz de convertir los halogenuros de alquilo en sus correspondientes fluoruros.



El permanganato potásico se disuelve en benceno que contenga 18-corona-6; la solución púrpura resultante oxida alcoholes, alquenos y alquilbencenos en medio neutro, con rendimientos excelentes. Ciertos antibióticos son compuestos cíclicos grandes que contienen muchos grupos funcionales con oxígeno; su acción biológica tal vez se deba, en parte, a su capacidad para formar complejos específicos con iones metálicos, influyendo de ese modo en el transporte de iones a través de las membranas.

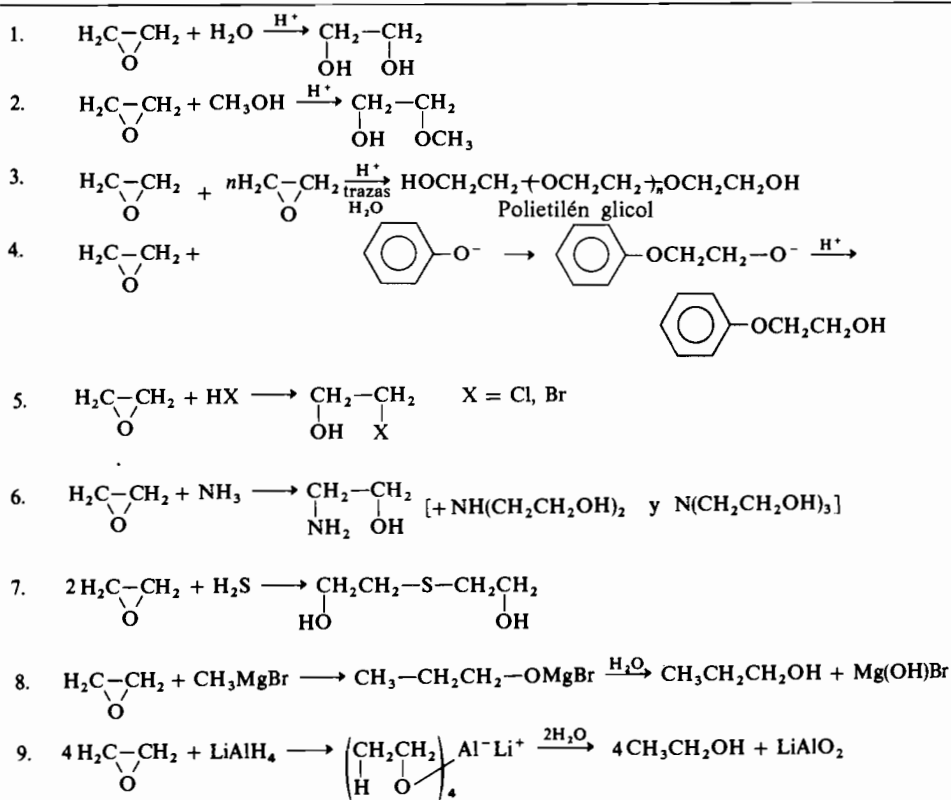
17.9 Reacciones de los epóxidos

Mientras que los éteres suelen ser bastante poco reactivos, los epóxidos (conocidos también por *oxiranos* o por *óxidos de alquenos*, sección 14.9) presentan un comportamiento químico muy diferente. Reaccionan rápidamente con los ácidos, e incluso con muchas bases, debido a la tensión existente en su anillo. Las reacciones de ruptura (apertura del ciclo) de los epóxidos son muy útiles en síntesis, como puede verse en la tabla 17.1.

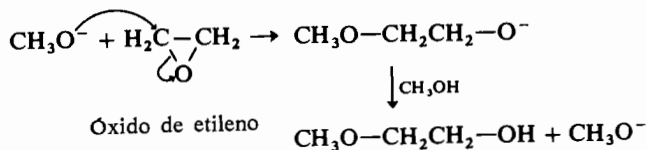
EJERCICIO 17.10

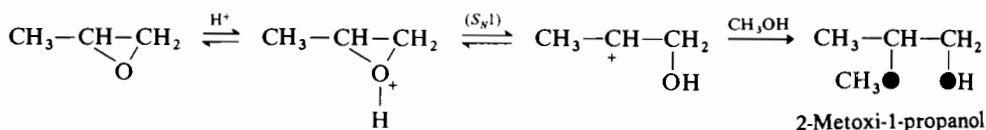
Sugerir un mecanismo para la reacción del óxido de etileno con H_3O^+ [reacción (1) de la tabla 17.1].

Tabla 17.1 Reacciones de apertura del anillo del óxido de etilo.

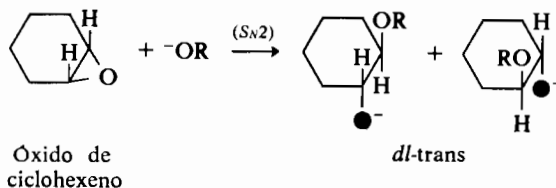


Un ciclo de tres eslabones posee una tensión muy alta y se abre en condiciones suaves liberando una cantidad considerable de energía debida a la tensión. La mayor reactividad de los epóxidos comparada con la de los éteres acíclicos se ve claramente en sus reacciones con nucleófilos. Por ejemplo, el óxido de etileno se rompe fácilmente con metóxido en una reacción S_N2 , mientras que el dietil éter no reacciona.



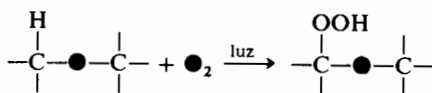


La inversión de la configuración en el carbono atacado queda patente en la apertura $\text{S}_\text{N}2$ del óxido de ciclohexeno con un alcóxido, formándose exclusivamente el producto *trans* racémico:

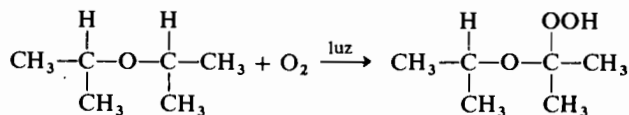


17.10 Otras reacciones que afectan al enlace carbono-hidrógeno en alfa

Las radicales libres atacan fácilmente a los hidrógenos en α de los éteres alifáticos. Por ejemplo, los éteres reaccionan con el oxígeno según una reacción de radicales libres catalizada por la luz, para formar hidroperóxidos.

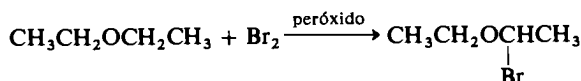


Estos compuestos son inestables y pueden explotar espontáneamente. Por este motivo deben destruirse los peróxidos antes de poder manejar con seguridad los éteres al concentrarlos o calentarlos. El diisopropil éter reacciona con el oxígeno de manera especialmente rápida:

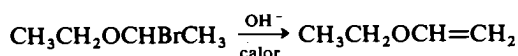


El dietil éter y el tetrahydrofurano, disolventes muy utilizados en los laboratorios, también pueden formar peróxidos peligrosos durante almacenamientos prolongados. Esta reacción será tratada más a fondo en la sección 21.1.

Los éteres pueden halogenarse en el carbono en α por tratamiento con cloro o bromo, en presencia de un iniciador:



Estos α -halogenoéteres pueden deshidrohalogenarse con lo que se obtienen éteres vinílicos:



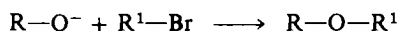
17.11 Resumen de las reacciones de los alcoholes, fenoles y éteres

Los alcoholes experimentan muchas reacciones, la mayoría de las cuales rompen el enlace O—H aunque muchas también rompen el enlace C—O. Los fenoles, en general, dan las mismas reacciones que los alcoholes, respecto al enlace O—H, pero el enlace C—O de un fenol es muy reactivo a romperse. Los éteres, que sólo poseen enlaces C—O, que puedan romperse, son muy inertes excepto en el caso especial de los epóxidos en los que el enlace C—O se rompe fácilmente debido a la tensión del anillo.

Los alcoholes son ácidos muy débiles ($\text{p}K_a$ aproximadamente 16); los fenoles son más fuertes ($\text{p}K_a$ aproximadamente 10). Por consiguiente los alcoholes reaccionan con metales como el sodio formando alcóxidos, pero reaccionan de forma incompleta con el ion hidróxido. Por el contrario, los fenoles sí reaccionan totalmente con el citado ion hidróxido.

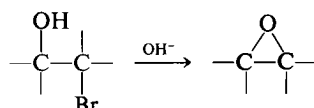
Conversión de un alcohol en un éter o en un epóxido

La síntesis de Williamson para éteres consiste en la reacción de un alcóxido con un halogenuro.



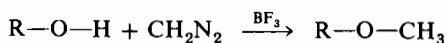
R^1 tiene que ser un grupo que permita que el halogenuro experimente una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, generalmente primario, o secundario. No importa la naturaleza de R.

Los epóxidos se forman cuando se trata una halohidrina con una base lo que constituye una síntesis de Williamson intramolecular.



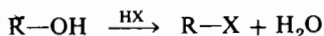
La reacción es estereoespecífica y el bromo parte del lado de la molécula opuesta al punto donde el alcóxido la ataca.

Los éteres también se obtienen por reacción de un alcohol o un fenol con diazometano, requiriéndose en el primer caso un ácido de Lewis como catalizador.

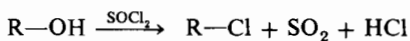
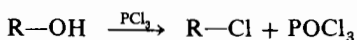
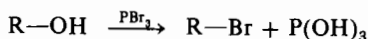


Conversión de un alcohol en halogenuro de alquilo

Los alcoholes se transforman en halogenuros de alquilo mediante los halogenuros de hidrógeno. La reacción es S_N1 con los alcoholes terciarios y S_N2 con los primarios. Si actúa el mecanismo S_N1 la reacción puede transcurrir con transposiciones.

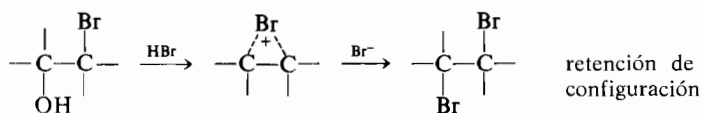


También se obtienen los halogenuros tratando los alcoholes con otros reactivos tales como los halogenuros de fósforo.



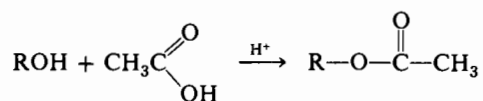
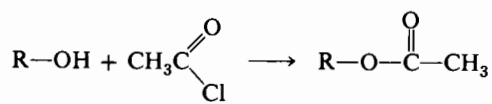
Estas reacciones, salvo en ciertas condiciones, son S_N2 y transcurren con inversión de la configuración.

La génesis de un ion carbonio en un átomo contiguo a otro que lleve grupos ricos en electrones, tales como el azufre o los halógenos, puede llevar a la participación de grupos vecinos. El producto suele ser el esperado en lo referente a su constitución, pero puede tener la configuración opuesta a la prevista en ausencia de la participación de un grupo vecino.



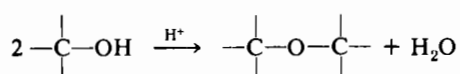
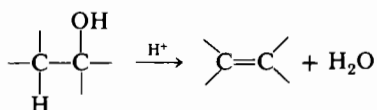
Conversión de un alcohol en un éster

Los alcoholes pueden convertirse en ésteres por reacción con cloruros de ácido o con ácidos carboxílicos en condiciones adecuadas.

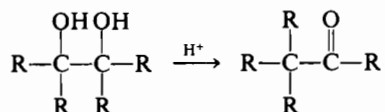


Deshidratación de alcoholes

Por tratamiento con un agente deshidratante, por ejemplo el ácido sulfúrico, un alcohol puede deshidratarse dando un alqueno o un éter, según las condiciones. Cuanto mayor sea la temperatura y más fuerte el ácido, más favorecido resulta el alqueno.

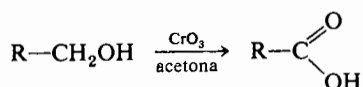
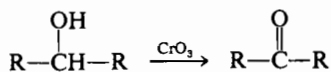


El alqueno obtenido en estas condiciones es el producto resultante del control termodinámico. Los 1,2-dioles experimentan la transposición *pinacólica* cuando se les deshidrata.

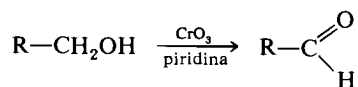


Oxidación de alcoholes

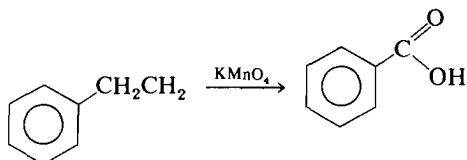
Los alcoholes secundarios se oxidan fácilmente a cetonas mientras que los primarios lo hacen a ácidos carboxílicos.



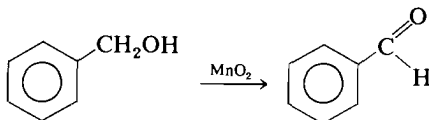
Es posible detener la última reacción en la etapa aldehído utilizando ciertas condiciones para la reacción.



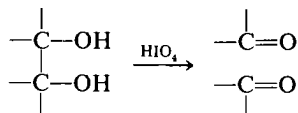
Puede emplearse permanganato potásico para efectuar las oxidaciones de los alcoholes a compuestos carbonílicos pero los resultados no suelen ser tan sencillos. El permanganato es útil para oxidar un areno a un ácido carboxílico aromático.



El dióxido de manganeso no ataca a los alcoholes corrientes pero oxida los alcoholes bencílicos y alílicos a aldehídos.

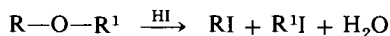


El ácido peryódico disocia los 1,2-dioles dando compuestos carbonílicos. Tiene lugar la misma reacción cuando el agente oxidante es el permanganato potásico o el tetraacetato de plomo pero en estos casos la reacción es menos limpia (origina más productos) que cuando se utiliza el ácido peryódico.

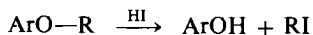


Disociación de éteres

Los éteres son relativamente inertes pero llegan a reaccionar con los ácidos en condiciones suficientemente enérgicas dando reacciones S_N2 o S_N1 según su estructura.

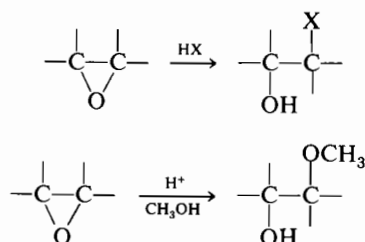


El enlace C—O, si el carbono es de un arilo, no se rompe en estas condiciones.

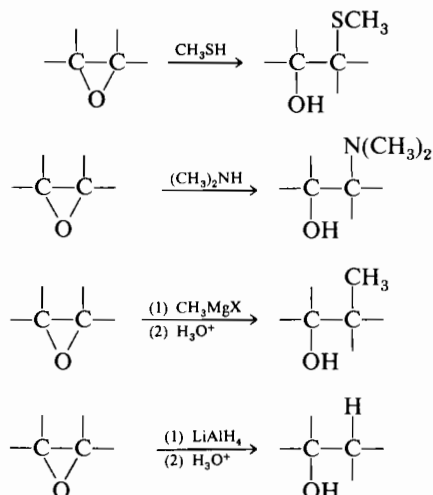


Reacciones de los epóxidos

Los epóxidos reaccionan con multitud de reactivos. Con los halogenuros de hidrógeno se abren formando halohidrinas. Con el ácido sulfúrico en agua, o en un alcohol como disolvente, se abren dando glicoles o monoéteres glicólicos.



También se abren con bases o con nucleófilos, incluyendo reactivos de Grignard e hidruro de litio y aluminio.



Todas estas aperturas del ciclo tienen una esteoquímica trans.

17.12 Resumen de métodos de síntesis para alcoholes, fenoles y éteres

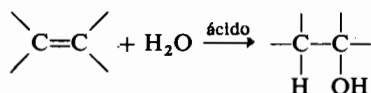
Continuando nuestra costumbre, resumiremos aquí todos los métodos de síntesis que tienen utilidad general al preparar las clases de compuestos que se han discutido en este capítulo: alcoholes, éteres y epóxidos. Varias de estas reacciones se han incluido aquí para posteriores referencias y no es necesario estudiarlas en este momento; por ejemplo, las reacciones de los apartados 1c, (1)-(4), 1d (1)-(4) y el método 1e en el caso de los alcoholes; para los fenoles se pueden saltar ahora los métodos 2a y 2d, y para los epóxidos los del apartado 4b.

Las demás reacciones de esta sección deben estudiarse ahora. Además conviene estudiar también las reacciones del apartado 1b en la sección 14.17 y las del 1b en la sección 16.18. La práctica en idear síntesis es el mejor camino para aprender estas reacciones, y con este propósito se han elegido algunos de los problemas que hay después de esta sección.

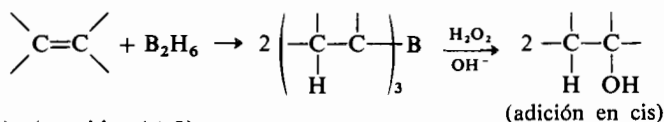
1. Alcoholes

a. A partir de alquenos

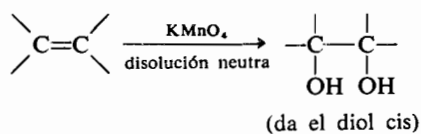
(1) (sección 14.3) (hidratación)



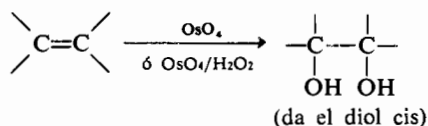
(2) (sección 14.8) (hidroboración)



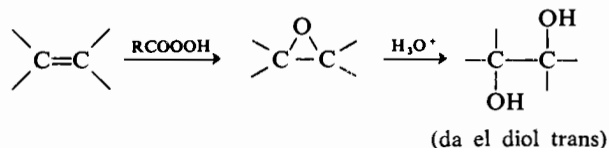
(3) (sección 14.9)



(4) (sección 14.9)

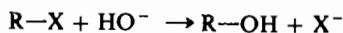


(5) (sección 14.9)



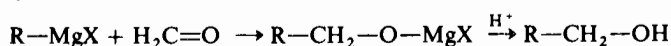
b. A partir de halenuros de alquilo

(1) (Sección 16.8)

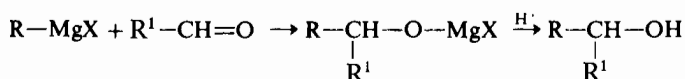


c. A partir de reactivos de Grignard

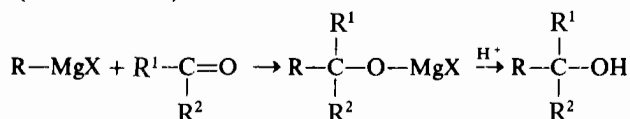
(1) (sección 18.8)



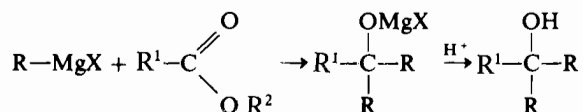
(2) (sección 18.8)



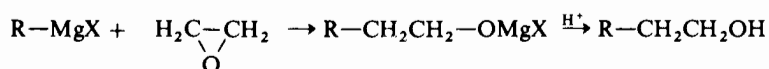
(3) (sección 18.8)



(4) (Sección 19.10)



(5) (Sección 17.9)

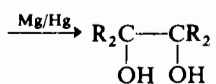
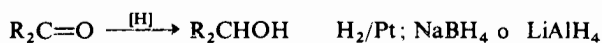


d. Por reducción:

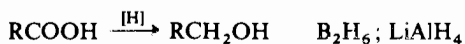
(1) de aldehídos (sección 18.10)



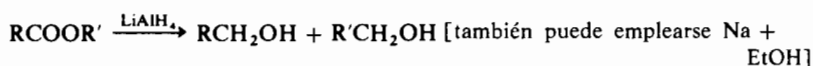
(2) de cetonas (sección 18.10)



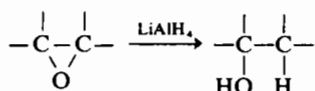
(3) de ácidos carboxílicos (sección 19.9)



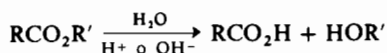
(4) de esteres carboxílicos (sección 19.9)



(5) de ciclos epóxido (sección 17.9)

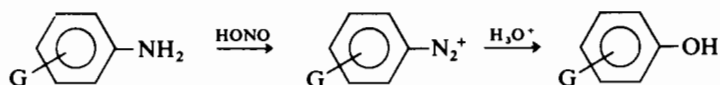


e. Por hidrólisis de esteres carboxílicos (secciones 19.7 y 19.8)

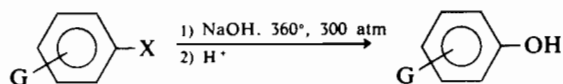


2. Fenoles *

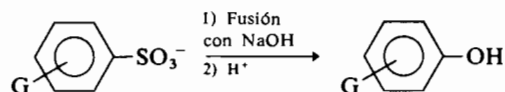
a. A partir de arilaminas (sección 20.9)



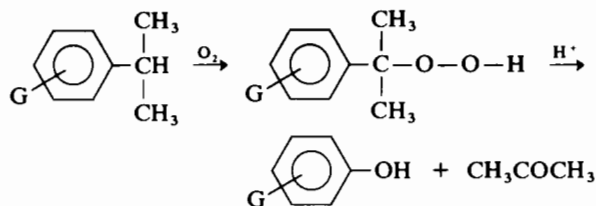
b. A partir de halogenuros de arilo (método exclusivamente industrial, sección 36.11)



c. A partir de arenosulfonatos (sección 15.8)



d. A partir de hidroperóxidos (sección 21.1)

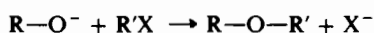


* G puede ser un sustituyente, por ejemplo Br, R, o H.

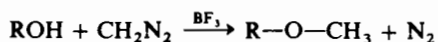
3. Éteres

a. A partir de alcoholes:

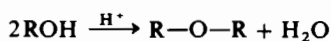
(1) con halogenuros de alquilo (secciones 16.2, 16.8 y 17.2)



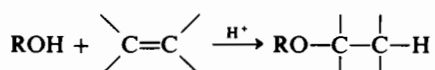
(2) y diazometano (sección 17.2)



(3) por deshidratación bimolecular (sección 17.6)



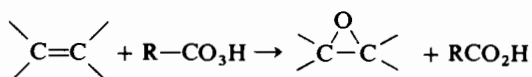
(4) por adición a alquenos (sección 14.3)



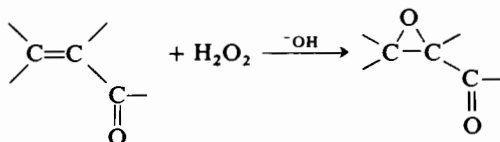
4. Epóxidos

a. A partir de alquenos:

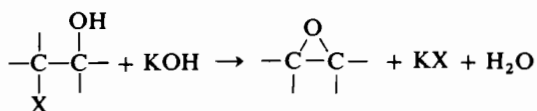
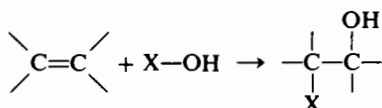
(1) y perácidos orgánicos (sección 14.9)



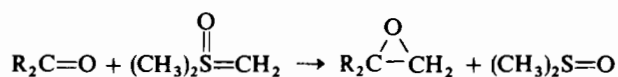
(2) y peróxido de hidrógeno en medio alcalino (sección 23.5)



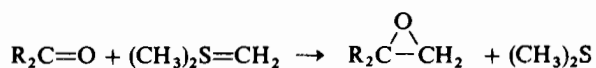
(3) por acción de un álcali sobre la halohidrina correspondiente (secciones 14.5 y 17.2)



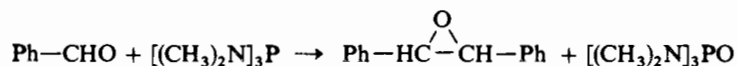
- b. A partir de aldehídos o de cetonas (sección 18.9):
(1) y metiluro de dimetiloxosulfonio



- (2) y metiluro de dimetilsulfonio

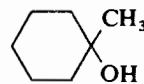
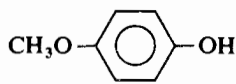
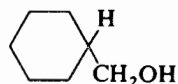
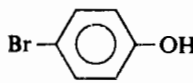
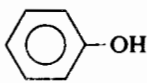
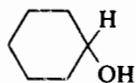


- (3) y hexametiltriámina de fósforo

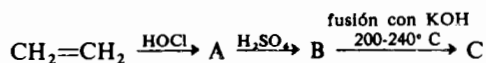


PROBLEMAS

1. Ordenar los compuestos siguientes según su acidez creciente:

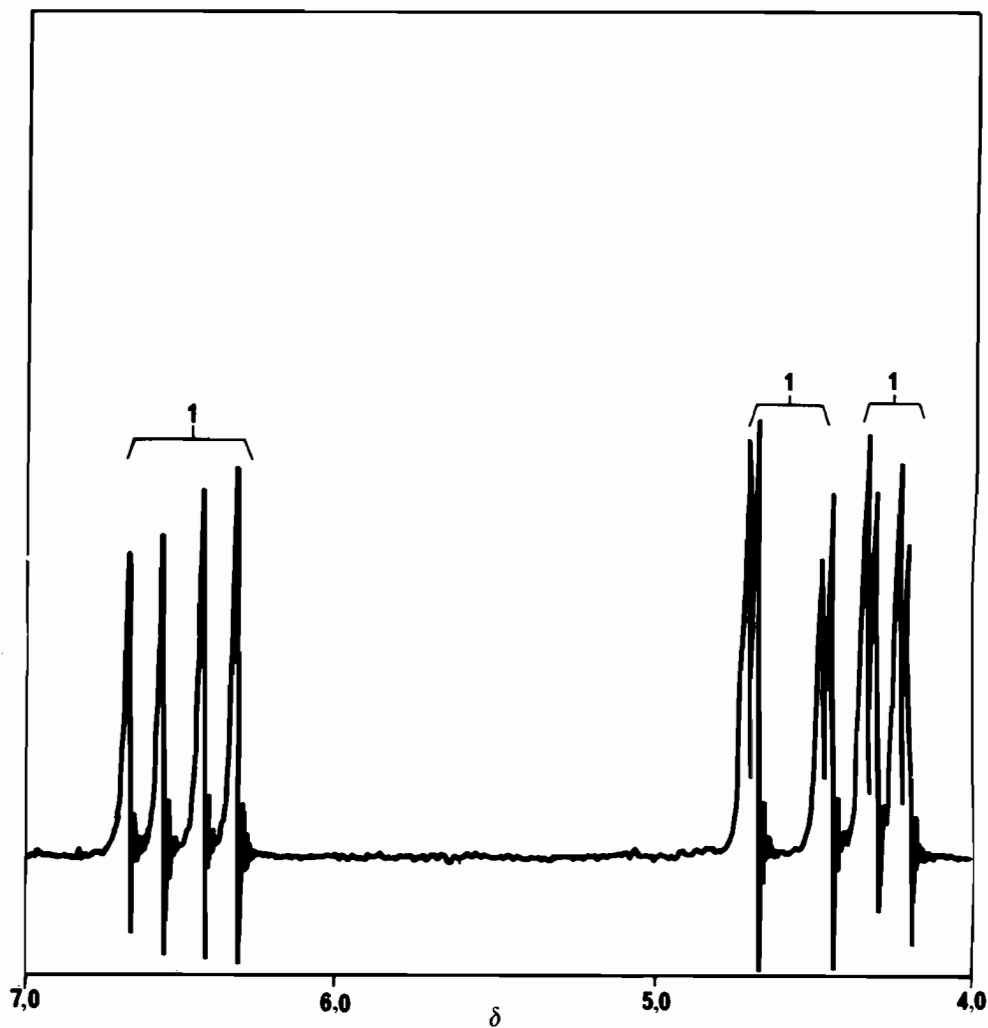


2. Dar una estructura de acuerdo con los siguientes datos del espectro de RMN
La fórmula molecular es C_7H_8O .
 δ 3,7 singlete, $A = 1$; δ 4,45 singlete, $A = 2$; δ 7,25 singlete, $A = 5$.
3. El compuesto C que es un anestésico siete veces más fuerte que el éter, se sintetiza a partir del etileno mediante esta serie de reacciones:



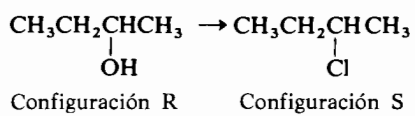
La fórmula molecular de C es C_4H_8O .

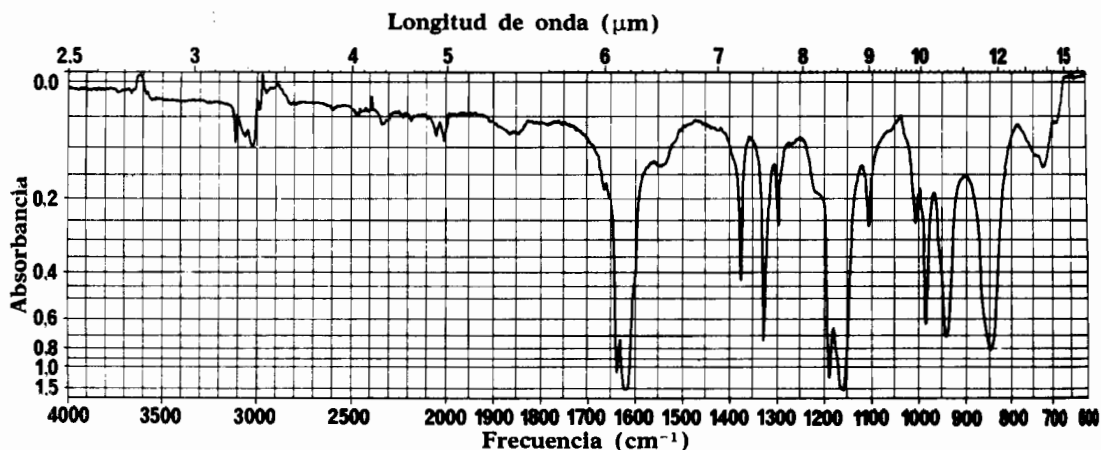
Se dan los espectros infrarrojo y de RMN de C. ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C?



Espectro de RMN del compuesto C. Problema 3.

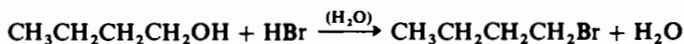
4. Indicar cómo llevaría a cabo la reacción siguiente:



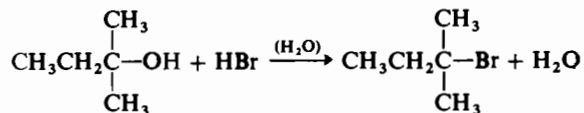


Espectro infrarrojo del compuesto C. Problema 3.

5. ¿Cuál será el producto principal de la reacción del ciclohexanol con los siguientes reactivos?:
- | | |
|------------------------------|---|
| (a) CH_3MgBr | (b) NaH |
| (c) Fenóxido sódico | (d) $\text{CH}_2\text{N}_2 + \text{BF}_3$ |
| (e) PCl_5 | (f) Cloruro de bencenosulfonilo |
6. Ponga un ejemplo de síntesis de Williamson.
7. (a) Bosquejar el mecanismo de esta reacción:



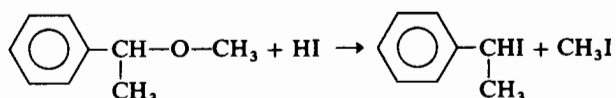
- (b) Dibujar el diagrama de la coordenada de reacción.
 (c) ¿Qué expresión de la velocidad exigen las partes (a) y (b)?
 (d) Repetir (a)-(c) para la reacción siguiente:



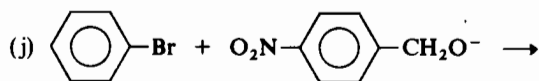
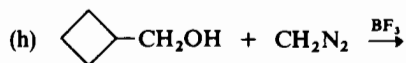
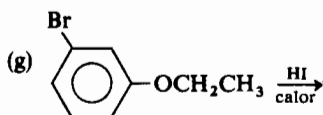
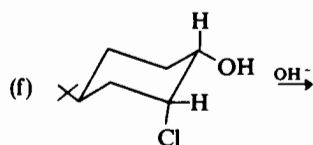
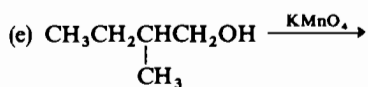
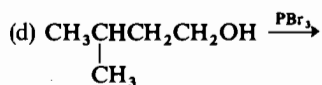
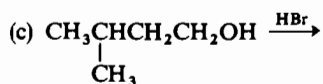
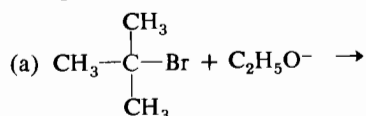
8. Idear una síntesis para el tosilato de etilo utilizando como compuestos de partida etanol, benceno y reactivos inorgánicos.
9. El compuesto A reaccionó con HIO_4 para dar un único compuesto B. Este último presenta una fuerte absorción a 1720 cm^{-1} . El compuesto A, tratado con ácido sulfúrico concentrado, dio otro compuesto (C) que fue analizado y resultó tener la fórmula $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$. El espectro de RMN de C presenta

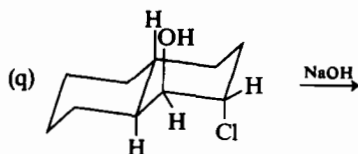
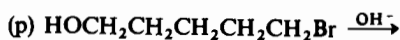
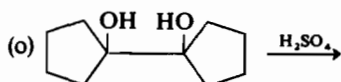
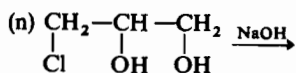
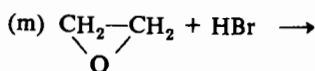
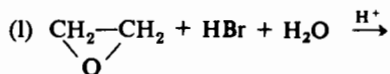
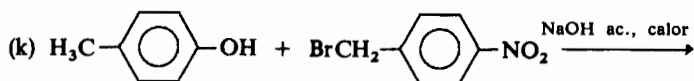
únicamente dos singletes: δ 1,10, $A = 3$ y δ 2,05, $A = 1$.
 ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C?

10. Escribir un mecanismo razonable para esta reacción:

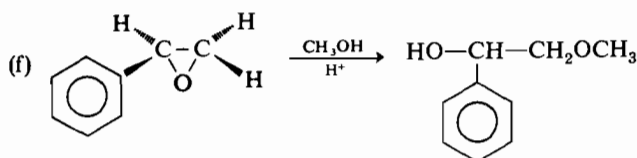
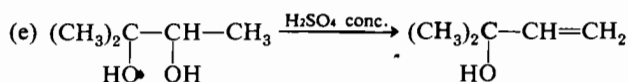
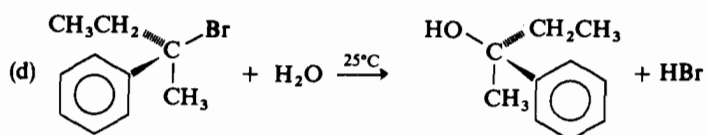
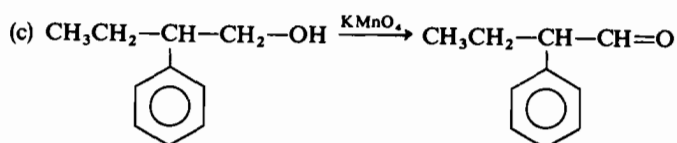
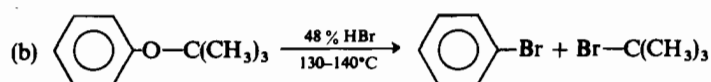
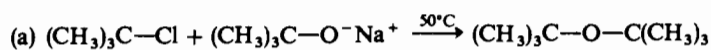


11. Completar las siguientes reacciones:

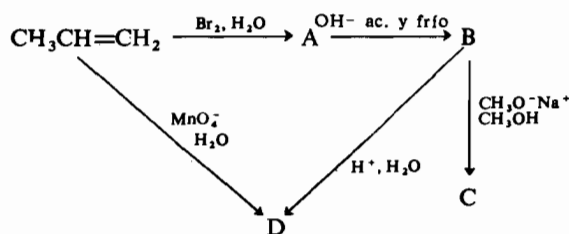




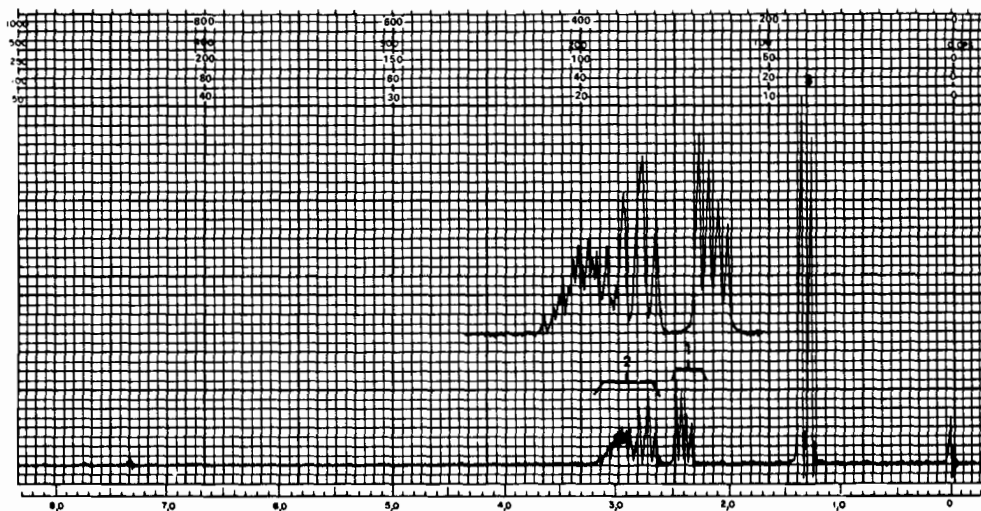
12. Un compuesto desconocido (A) decolora la disolución de bromo en tetracloruro de carbono y decolora también una disolución neutra y diluida de permanganato potásico, en frío. Cuando se trata A con ácido perbenzoico, o con Cl_2 , H_2O y OH^- concentrado, se forma el compuesto B. El compuesto B tratado con agua en presencia de ácido se transforma en C. Cuando se trata C con ácido peryódico (HIO_4) se aíslan benzaldehído y acetaldehído. (a) ¿Cuáles son las estructuras de los compuestos A a C?
13. Sugerir procedimientos de laboratorio razonables para sintetizar 1-butanol a partir de reactivos inorgánicos y de:
- 1-buteno
 - bromuro de *n*-butilo
 - óxido de etileno y bromuro de etilo
 - etileno
14. Calificar como *buenas*, *regulares* o *malas* las rutas de síntesis para la preparación de los productos indicados en las reacciones siguientes, utilizando las condiciones citadas. Si la síntesis es regular o mala, indicar qué producto se formará en la reacción que compite con la indicada. Dar un mecanismo para la formación del producto más importante en cada caso.



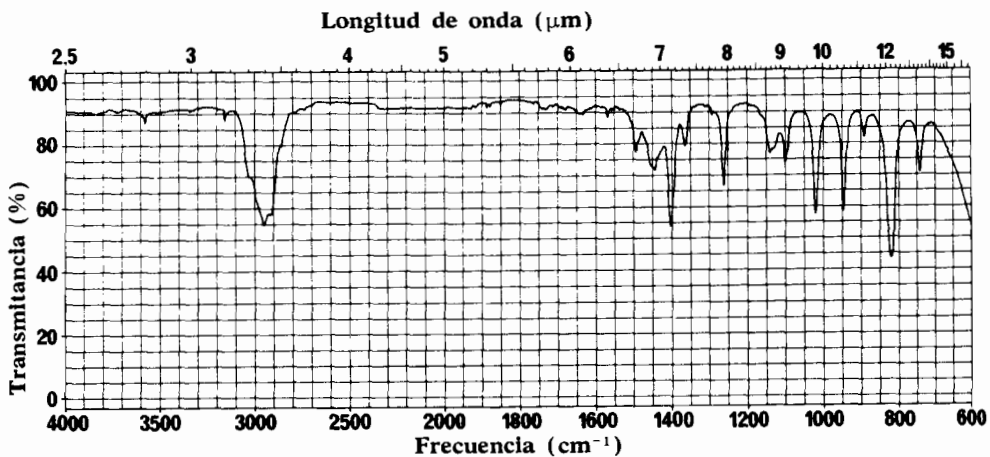
15. ¿Cuáles son las estructuras de A, B, C y D en el esquema dado a continuación? Dar un mecanismo para la formación de D a partir de B.



16. A continuación se dan los espectros infrarrojo y de RMN de un compuesto desconocido de p.e.b. 35° C. El análisis del compuesto dio 62,0 % de C, 10,4 % de H. ¿Cuál es su estructura?

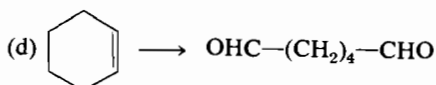
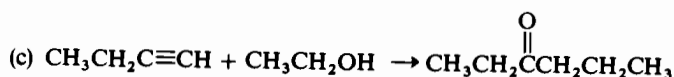
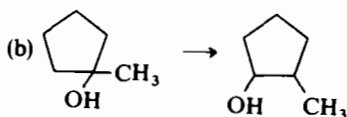
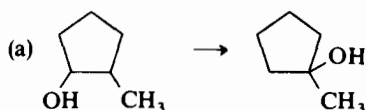


Espectro de RMN del compuesto desconocido. **Problema 16.**

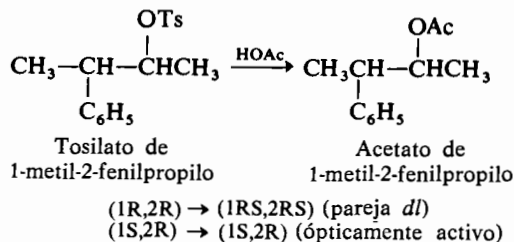


Espectro infrarrojo del compuesto desconocido. **Problema 16.**

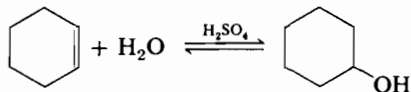
17. ¿Cómo llevaría a cabo las transformaciones siguientes? (Pueden ser necesarios varios pasos.)



18. Explicar los siguientes hechos de índole estereoquímica:



19. Considere la siguiente reacción:

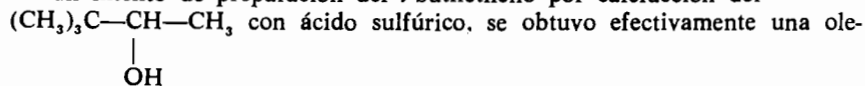


¿Qué condiciones experimentales han de emplearse para desplazarla a la derecha? ¿Y para la izquierda? Explíquelo.

20. Citar una prueba química sencilla para distinguir los compuestos de los pares siguientes, e indicar qué reactivo emplearía y qué observaciones realizaría:

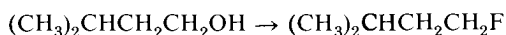
- (a) diisopropil éter y dialil éter
- (b) dietil éter y yoduro de metilo
- (c) dibutil éter y alcohol *n*-butílico
- (d) 1-metoxi-2-propanol y 1,2-butanodiol

21. En un intento de preparación del *t*-butiletileno por calefacción del



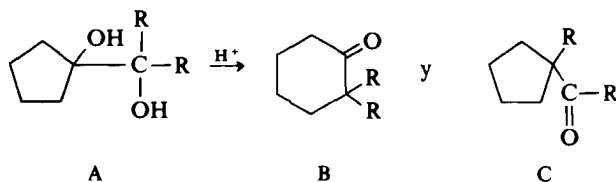
fina con la fórmula prevista, C_6H_{12} , pero cuyas propiedades (físicas, espectroscópicas) eran diferentes de las esperadas para el *t*-butiletileno. Explicar qué es lo que sucedió.

22. ¿Cuáles de las sustancias siguientes reaccionan con etóxido sódico?:
 (a) agua (b) ácido propiónico
 (c) acetileno (d) carburo cálcico
 (e) amoníaco (f) dietiléter
 (g) bromuro de etilo (h) acetato potásico
23. Exponer métodos de síntesis satisfactorios que permitan obtener:
 (a) etil neopentil éter a partir del alcohol o de la olefina convenientes
 (b) alcohol isopropílico a partir de una olefina; a partir de un halogenuro de alquilo; a partir de un reactivo de Grignard.
24. Indicar cuál es el producto que resulta al tratar el 2-pentanol con cada uno de los reactivos siguientes (si no hay reacción apreciable, indicarlo):
 (a) CrO_3 y H_2SO_4 en agua, en caliente (b) NaOH en agua
 (c) H_2SO_4 conc. a unos $150^\circ C$ (d) H_2 , Ni
 (e) KBr en caliente (f) K metálico
 (g) PI_3 (h) $SOCl_2$
25. (a) ¿Por qué el ion fluoruro es un nucleófilo pésimo en disolventes próticos?
 (b) Sugiera una manera de lograr la transformación siguiente empleando fluoruro potásico para suministrar el ion fluoruro.

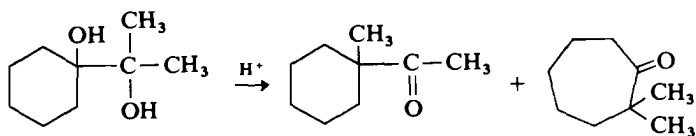


PROBLEMA OPTATIVO

26. (a) El compuesto A (donde $R = C_2H_5$) se transforma en B y C por tratamiento con un ácido. Escribir todos los pasos de esta transformación:



- (b) Explicar el hecho de que si $R = C_6H_5$ sólo se obtiene B a partir de A.
 (c) Indicar cuáles serán los pasos más lógicos para la transformación siguiente:



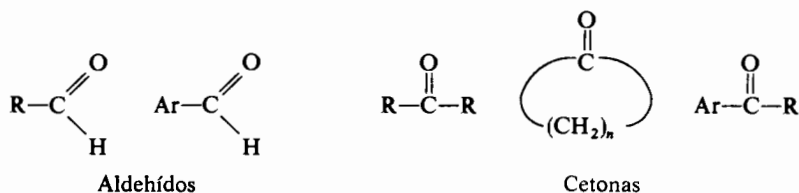
- (d) Predecir los productos de la transposición pinacolínica del 2,3-difenil-2,3-butanodiol; y del 1,3-difenil-1,2-propanodiol.

CAPÍTULO 18

Reacciones de los aldehídos y de las cetonas

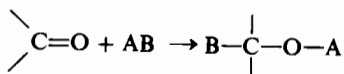
La química de los aldehídos y de las cetonas, aunque diversa, se caracteriza por ser pronosticable en alto grado. Estas sustancias poseen una importancia excepcional en síntesis orgánicas debido a sus grandes variaciones estructurales y su elevada reaccionabilidad. Casi todas las reacciones de los aldehídos y de las cetonas encajan en estos grupos: (1) reacciones de adición al carbonilo; (2) reacciones de los enoles o de los enolatos, y (3) reacciones de oxidación-reducción.

Se recomienda al estudiante que repase en este momento, con brevedad, las secciones 8.1 y 8.6 referentes al enlace, estructura y nomenclatura de los compuestos carbonílicos.



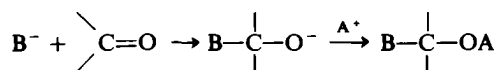
18.1 Reacciones de adición al carbonilo. Adición de agua

Las reacciones más características de los compuestos carbonílicos son las adiciones al doble enlace carbono-oxígeno:



En su forma más sencilla, estas reacciones suponen el ataque de una especie nucleófila al carbono carbonílico para dar un intermedio tetraédrico en el que

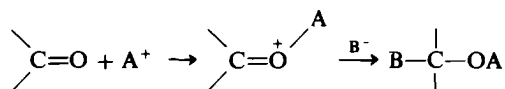
el oxígeno soporta una carga negativa. Esta especie se protona a continuación o se asocia a un ácido de Lewis para dar el producto.



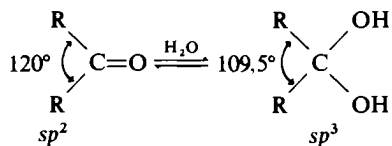
EJERCICIO 18.1

El ataque del nucleófilo siempre tiene lugar en el carbono en vez de en el oxígeno; esto es cierto tanto si la reacción está controlada cinéticamente como si lo está termodinámicamente. Explicarlo.

Hay otra alternativa en las reacciones de adición catalizadas por ácidos: un electrófilo se adiciona asociándose al oxígeno carbonílico lo que provoca la activación del carbono carbonílico frente al ataque nucleófilo subsiguiente.

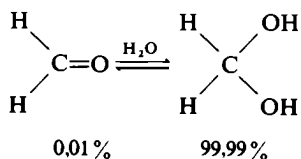


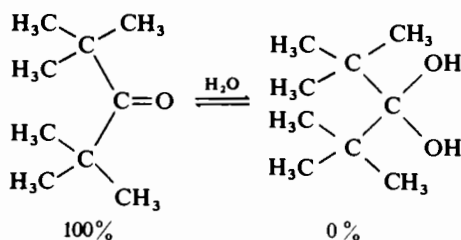
Para aclarar los factores que rigen las reacciones de adición al grupo carbonilo, vamos a considerar detalladamente la adición de agua a aldehídos y cetonas:



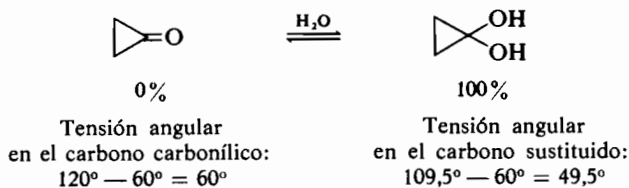
La posición de equilibrio de estas reacciones depende del tamaño y de la naturaleza eléctrica de los grupos sustituyentes.

Obsérvese que en el hidrato los grupos sustituyentes están más próximos (ángulo de los enlaces $109,5^\circ$) que en el compuesto carbonílico inicial (ángulo de los enlaces 120°). Así pues cabe esperar que los grupos R muy voluminosos impidan la formación del producto:

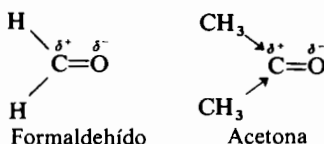




En el caso de cetonas cíclicas de pequeño tamaño, la reacción de adición produce un cierto alivio en la tensión del anillo. Por ejemplo, el compuesto *ciclopropanona*, que es muy lábil, adiciona agua para dar un hidrato estable:



Los factores eléctricos actúan también para favorecer o dificultar la formación de productos de adición. Los factores que estabilicen al compuesto carbonílico frente al producto de adición tenderán, naturalmente, a aumentar el porcentaje de compuesto carbonílico presente en el equilibrio y viceversa. El formaldehído está hidratado casi totalmente en la posición de equilibrio mientras que la acetona lo está en cantidad indetectable. Éste es el resultado del efecto estabilizador de los grupos metilo, suministradores de electrones, sobre el doble enlace carbonílico (de la misma manera que la sustitución de alquilo estabilizan los dobles enlaces carbono-carbono; secciones 7.8 y 7.9). Nótese que los grupos alquilo aumentan la estabilidad de la forma carbonílica con respecto al producto de adición por efectos eléctricos y de tamaño, a la vez.



En el benzaldehído y en compuestos análogos, los grupos carbonilo están estabilizados por deslocalización electrónica la cual no es posible en los productos

de adición; para estos compuestos sólo existen trazas de la forma hidratada en la posición de equilibrio (tabla 18.1).

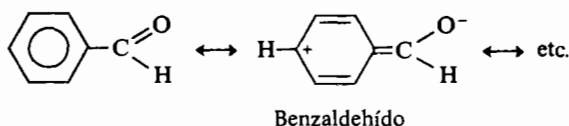
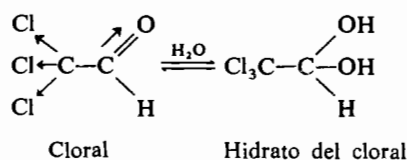


Tabla 18.1 Formación de hidratos

| Compuesto carbonílico | Porcentaje aproximado del hidrato en el equilibrio, a pH 7 y a 25° C |
|-----------------------------------|--|
| CH ₂ O | 100 |
| CH ₃ CHO | 58 |
| CCl ₃ CHO | 100 |
| CH ₃ COCH ₃ | 0 |
| CF ₃ COCF ₃ | 100 |
| -CHO | 0 |

En compuestos como el cloral (tricloroacetaldehído), la forma carbonílica está desestabilizada por la elevada electronegatividad de los halógenos:

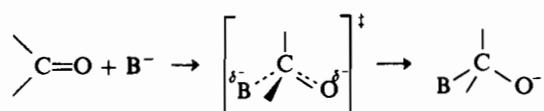


Los hidratos de cloral y de la hexacloroacetona figuran, en realidad, entre los escasos ejemplos de *gem*-dioles aislables.

El hidrato de cloral es una droga somnifera de rápido efecto, denominada vulgarmente «gotas noqueadoras». La peligrosa y potente combinación de alcohol e hidrato de cloral es el legendario «Mickey Finn».

Los factores eléctricos y estéreos no sólo influyen en la posición de equilibrio de una sencilla reacción de adición al grupo carbonilo sino que también in-

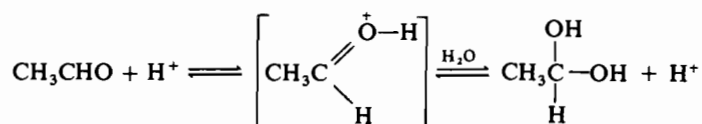
fluyen en la velocidad con que transcurren las reacciones de adición. El estado de transición conducente a la formación del producto debe tener algún carácter tetraédrico y un enlace parcial del nucleófilo al carbono. Los factores que estabilicen o desestabilicen el producto de adición con respecto a las sustancias iniciales tendrán un efecto análogo sobre la energía relativa del estado de transición que conduzca al producto.



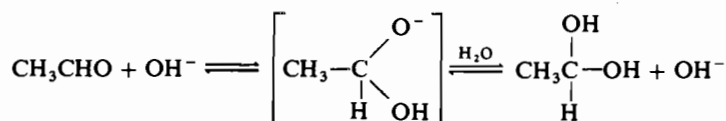
En las reacciones de adición sencillas, el formaldehído, la ciclopropanona o la hexafluoracetona, por ejemplo, deberán ser más reactivos (reaccionarán más deprisa) que la acetona, mientras que compuestos como la di-*t*-butil cetona y la acetofenona reaccionarán más despacio.

La velocidad de la adición de cualquier molécula AB a un compuesto carbonílico dependerá, no sólo de la estructura del compuesto carbonílico sino también de las condiciones bajo las que se lleve a cabo la reacción. En el caso de la hidratación del acetaldehído, la reacción es muy lenta a pH 7 pero progresa más deprisa al disminuir el pH (aumento de la velocidad según el mecanismo A) o al aumentar (aumento de la velocidad según el mecanismo B):

Mecanismo A



Mecanismo B

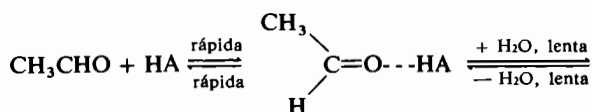


MATERIA OPTATIVA

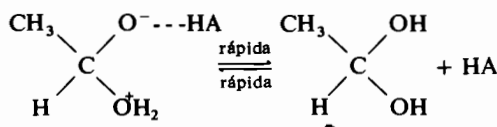
Catálisis general ácido-base. Un estudio cuidadoso de la hidratación del acetaldehído indicó que tanto la reacción directa como la inversa están catalizadas no sólo por $[\text{H}^+]$ o por $[\text{OH}^-]$ sino también por los ácidos protónicos en forma no ionizada o

por las bases débiles, en condiciones de pH, $[H^+]$ y $[OH^-]$ constantes. Estas observaciones indican la catálisis a través de complejos con enlaces de hidrógeno que se denomina *catálisis general ácida* o *catálisis general básica*.

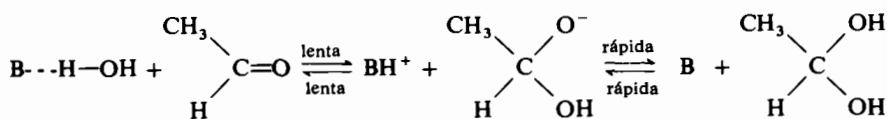
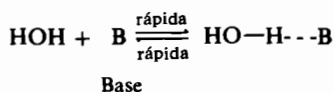
La catálisis general ácida se debe al aumento de reactividad, frente a la adición nucleófila, experimentada por el grupo carbonilo libre, $>C=O$, al convertirse en el complejo unido por enlace de hidrógeno, $>C=O \cdots HA$.



Un ácido en Complejo con enlace de hidrógeno general

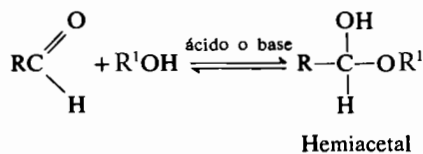


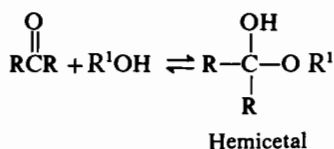
En la catálisis general básica, el reactivo atacante se hace más nucleófilo al formarse un complejo unido por enlace de hidrógeno, $HO-H \cdots B$.



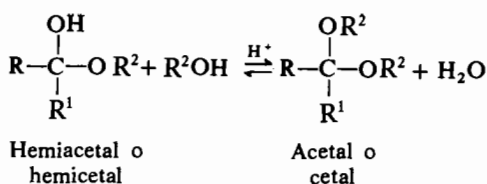
18.2 Adición de alcoholes y de tioles

Los alcoholes se adicionan a los grupos carbonilo de los aldehidos y de las cetonas.

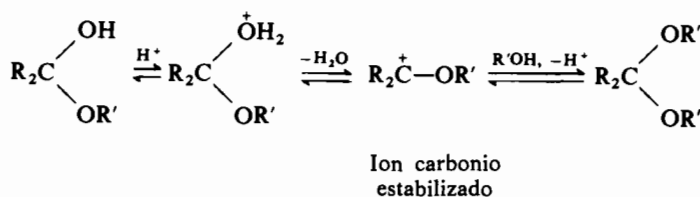




La formación de los hemiacetales o de los hemicetales sencillos viene ayudada por la catálisis ácida o la catálisis básica pero en general ambos tipos de compuestos son tan inestables que no pueden aislarse. En presencia de un ácido mineral, un hemiacetal o un hemicetal pueden reaccionar con otra molécula más del alcohol y formar un acetal o un cetal:



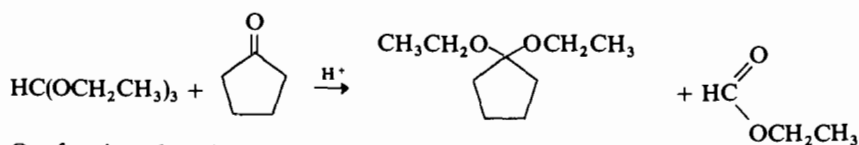
La conversión de un hemiacetal en un acetal o la de un hemicetal en un cetal, es una reacción similar a la formación de éteres a través de un mecanismo S_N1 :



EJERCICIO 18.2

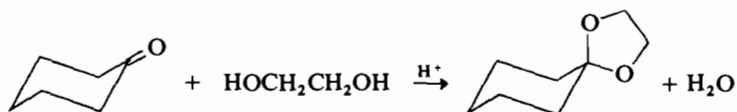
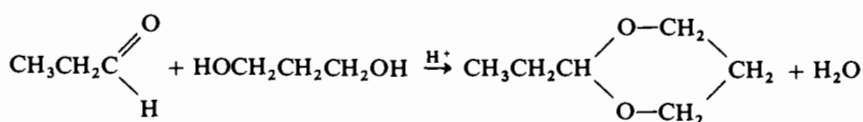
¿Por qué calificamos de estabilizado a ese ion carbonio intermedio?

La formación de acetales a partir de aldehídos y de los alcoholes más sencillos, como el etanol, puede favorecerse eliminando el agua del sistema reaccionante. Esto se lleva a cabo por destilación azeotrópica con benceno (la mezcla de 7 % de agua, 74 % de benceno y 19 % de alcohol etílico tiene un punto de ebullición constante de 64,6° C). Los cetales sencillos no pueden prepararse por este método directo debido a la posición desfavorable del equilibrio. Los cetales dietílicos se obtienen frecuentemente mediante una reacción de intercambio con ortoformiato de etilo; obsérvese que en esta reacción no se forma agua:



Ortoformiato de etilo

Los acetales o los cetales cíclicos se preparan fácilmente con etilenglicol o con 1,3-propanodiol.



EJERCICIO 18.3

¿Por qué es más favorable el equilibrio entre una cetona, el etilenglicol y el cetal correspondiente que el equilibrio de esa misma cetona con etanol y el cetal respectivo?

Los acetales y los cetales se hidrolizan fácilmente a los compuestos carbonílicos y a alcoholes, de los que derivan, por medio de ácidos acuosos. El mecanismo es el inverso del de su formación.

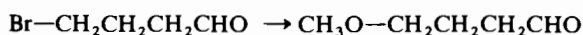
EJERCICIO 18.4

Formular el mecanismo de la hidrólisis del acetal dimetilico de la acetona mediante un ácido en agua.

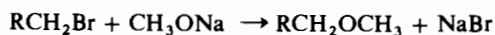
Sin embargo los acetales y los cetales son muy estables frente a las bases. Esta labilidad frente a los ácidos combinada con la estabilidad frente a las bases, hace que los acetales y los cetales sean muy útiles como «grupos protectores», es decir protegiendo al carbonilo aldehídico o cetónico mientras se llevan a cabo transformaciones en otros lugares de sus moléculas.

Ejemplo

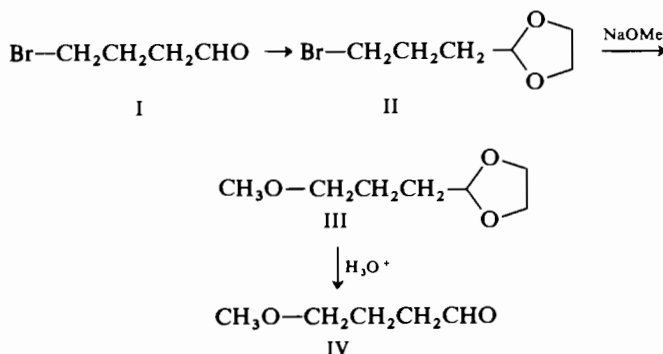
Consideremos la conversión del 4-bromobutanal en 4-metoxibutanal.



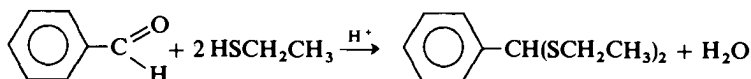
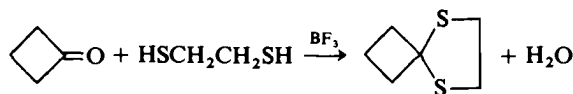
El camino más claro para convertir un halogenuro alifático primario en el correspondiente derivado metoxilado consiste en llevar a cabo un desplazamiento directo del halógeno por medio del ion metóxido.



En el caso que estamos considerando, no puede utilizarse esta introducción directa del grupo alcoxi puesto que el ion metóxido ocasionaría una rápida reacción llamada *condensación aldólica* que afectaría a la porción $-\text{CH}_2\text{CHO}$ de la molécula, como veremos en la sección 18.14. Esta complicación se evita convirtiendo el bromoaldehído (I) en un acetal (II) antes de tratarlo con metóxido sódico. El acetal es bastante estable frente al metóxido por lo que podemos transformar II en III sin dificultad. El metoxiacetal resultante (III) puede tratarse con un ácido diluido para liberar el metoxialdehído buscando (IV). Debe notarse que la función éter normal presente en (IV) es bastante estable en condiciones ácidas suaves (sección 17.8).

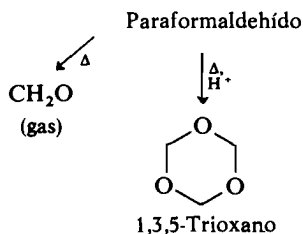
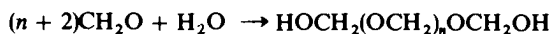


Los tioles (que se tratarán detalladamente en la sección 30.2) se adicionan a los compuestos carbonílicos para formar tioacetales y tiocetales de una manera análoga a la formación de acetales y cetales. Los ácidos de Lewis, especialmente el trifluoruro de boro, catalizan eficazmente estas adiciones. Los equilibrios de formación de tioacetales y tiocetales suelen ser muy favorables y estas sustancias no se hidrolizan con facilidad para dar los compuestos carbonílicos de partida, pero la hidrólisis puede conseguirse utilizando cloruro mercúrico.



18.3 Polimerización

Los aldehídos de menor tamaño (pero no las cetonas) experimentan reacciones de polimerización en presencia de trazas de agua, y catalizadas por ácidos, que están relacionadas con la formación de acetales. El formaldehído disuelto en agua se polimeriza dando un polímero sólido de cadena muy larga que se denomina *paraformaldehído*. Cuando se calienta este sólido revierte a formaldehído gaseoso, de aquí que sea una fuente muy cómoda de formaldehído puro y anhidro. Cuando el formaldehído o el paraformaldehído se calientan con un ácido mineral diluido, se forma un trímero cíclico, el 1,3,5-trioxano:



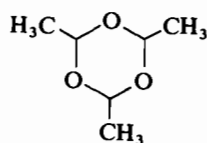
EJERCICIO 18.5

Sugerir un mecanismo para la reacción de polimerización del formaldehído a paraformaldehído.

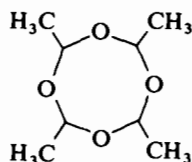
POLÍMEROS DE ALDEHÍDOS. El formaldehído muy puro puede polimerizarse en presencia de trazas de agua para dar un polioximetileno lineal de fórmula $\text{HO}-(\text{—CH}_2\text{O—})_n\text{—CH}_2\text{OH}$ con valores de n hasta 6000. La despolimerización puede evitarse reemplazando los hidrógenos terminales por otros grupos, como el

acetilo («acabar las puntas»). El Delrin de la firma Du Pont es un polímero de formaldehído, estabilizado de esa forma, que es termoplástico, muy resistente y de elevado punto de fusión.

El acetaldehído se polimeriza en presencia de un ácido para dar un trímero cíclico, el paraldehído, o un tetrámero también cíclico, el metaldehído. El primero de ellos se emplea a veces como un hipnótico, es decir como medicamento productor de sueño, y el último se utiliza en agricultura como veneno contra los caracoles.



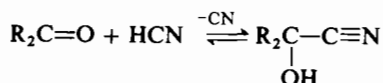
Paraldehído



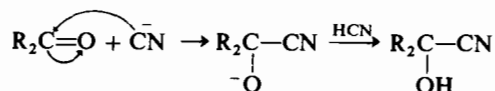
Metaldehído

18.4 Adición de cianuro de hidrógeno y condensación benzoínica

El cianuro de hidrógeno se adiciona a los compuestos carbonílicos, excepto a los que están muy impedidos, para dar un aducto que se denomina *cianhidrina*. El anión cianuro es el catalizador esencial para esta reacción:



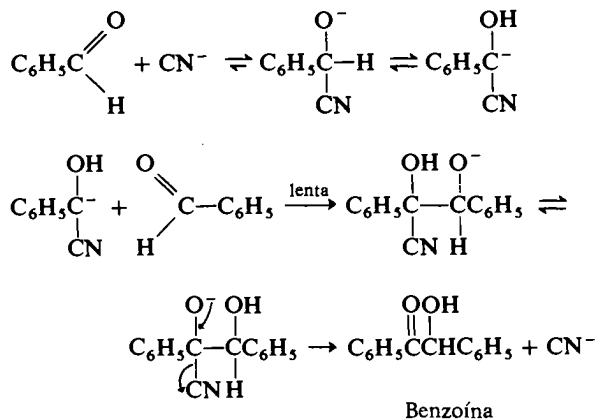
La estequiometría exige la adición de HCN pero en realidad es el ion cianuro quien actúa como nucleófilo atacante en el mecanismo de la reacción:



En la práctica, y dado que el HCN resulta peligroso para manejarlo, la reacción se lleva a cabo mezclando el compuesto carbonílico con iones cianuro y acidificando lentamente la solución.

El equilibrio suele ser muy favorable para la formación de la cianhidrina. Si se desea invertir la reacción transformando la cianhidrina en el compuesto carbonílico, se puede conseguir tratándola con una base disuelta en agua. La concentración de HCN existente en el equilibrio se convierte entonces en CN^- liberándose así el compuesto carbonílico.

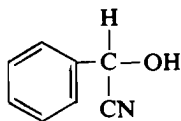
Existe una reacción relacionada con ésta en la cual el benzaldehído y otros aldehídos no enolizables experimentan una reacción bimolecular que produce α -hidroxicetonas. La reacción está catalizada específicamente por los iones cianuro y se conoce como *condensación benzoínica*. El ion cianuro transforma el aldehído en cianhidrina la cual se convierte, en las condiciones básicas de la reacción, en un carbanión estabilizado por conjugación con el grupo ciano. Las ecuaciones siguientes ilustran los diferentes pasos:



EJERCICIO 18.6

¿Por qué puede suponerse que el EtO^- no actuará como catalizador en la condensación benzoínica?

LAS CIANHIDRINAS EN LA NATURALEZA. *Los productos de adición de HCN tienen algunas aplicaciones naturales muy interesantes. El benzaldehído adiciona cianuro de hidrógeno para dar la cianhidrina conocida por mandelonitrilo:*



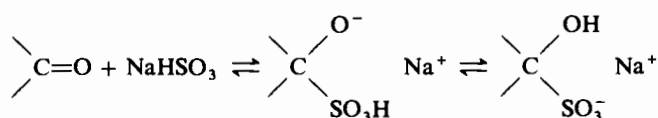
Este nitrilo, bien sea en forma libre, bien con el grupo hidroxilo adicionado al carbonilo de un azúcar para formar un acetal (un glucósido), proporciona un ca-

mino para que un organismo almacene cianuro de hidrógeno en una forma no tóxica. Las almendras amargas contienen amígdalina (un glucósido del mandelonitrilo) lo que las hace muy poco atractivas como alimentos por ser altamente venenosas.

Algunos animales utilizan cianhidrinas como arma defensiva. El miriápodo de brillantes manchas *Apheloria corrigata* almacena mandelonitrilo en sus glándulas defensivas. Cuando se le molesta, mezcla el nitrilo con una enzima que produce su rápida disociación. De esta forma el miriápodo es capaz de producir una mezcla de benzaldehído y cianuro de hidrógeno muy repulsiva con la que responder al ataque voraz de un perseguidor.

18.5 Adición del sulfito de hidrógeno y sodio

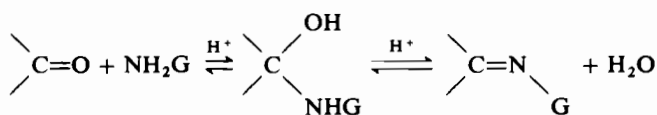
El sulfito de hidrógeno y sodio (bisulfito sódico) en disolución acuosa se une rápidamente a la mayoría de aldehídos, metilcetonas y cetonas cíclicas no impedidas:



Los productos cristalinos de la adición («combinaciones bisulfíticas») suelen ser insolubles en el reactivo acuoso concentrado y precipitan. La reacción encuentra utilidad en la separación y/o purificación de compuestos carbonílicos a partir de mezclas. Lavando una mezcla donde haya un compuesto carbonílico con sulfito de hidrógeno y sodio en disolución acuosa diluida, se consigue extraerlo pasando a la fase acuosa en forma del producto de la adición bisulfítica. La adición de un ácido o de una base disueltos en agua destruye el ion bisulfito y regenera el compuesto carbonílico.

18.6 Condensación con amoníaco y sus derivados

El amoníaco y una gran variedad de derivados suyos se condensan con los compuestos carbonílicos bajo la influencia de catalizadores ácidos, eliminándose agua:



La velocidad de una reacción de este tipo es muy sensible al pH (fig. 18.1); la posición exacta de la máxima velocidad depende de la naturaleza del grupo G.

Las dos sustancias reaccionantes conducen, en presencia de un ácido, a los equilibrios siguientes:

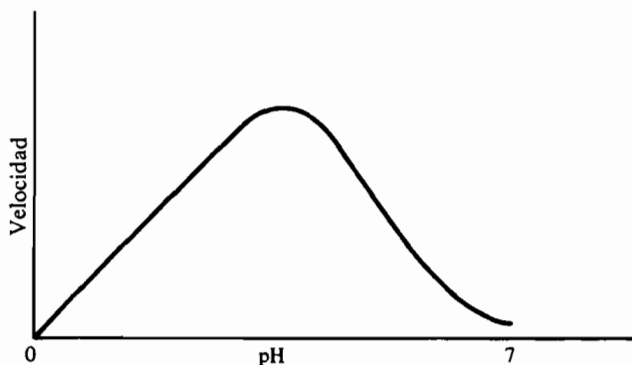
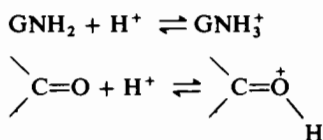


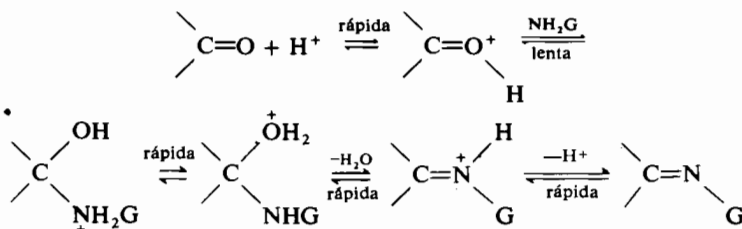
Figura 18.1

Velocidad de condensación de derivados amoniacales con compuestos carbonílicos, en función del pH.

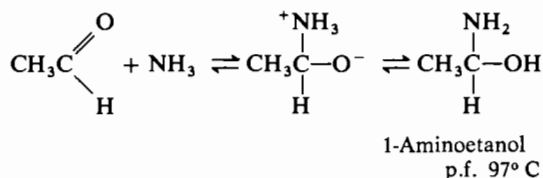
Las especies eficaces en la reacción de adición son GNH_2 y $\text{>C=O}^+\text{H}$. La velocidad de formación del aducto alcanza un máximo para el valor del pH en el que el producto de las concentraciones de ambas especies es máximo.

$$\text{Velocidad de formación del aducto} = k[\text{GNH}_2][\text{>C=O}^+\text{H}]$$

En muchos casos las etapas posteriores a la formación del aducto inicial son rápidas en las condiciones empleadas para la condensación, de manera que la etapa de la adición es la que determina la velocidad del proceso total:

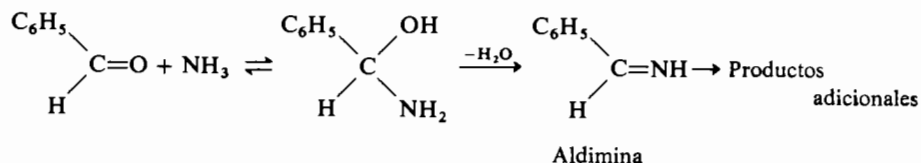


En cierto número de casos la formación del aducto es la etapa rápida y la deshidratación se convierte en la etapa determinante de la velocidad. Se conocen algunos casos muy poco frecuentes en los que se puede parar la reacción después de la adición si se controlan cuidadosamente las condiciones. Por ejemplo, puede aislarse el producto de la adición del amoníaco al acetaldehído:



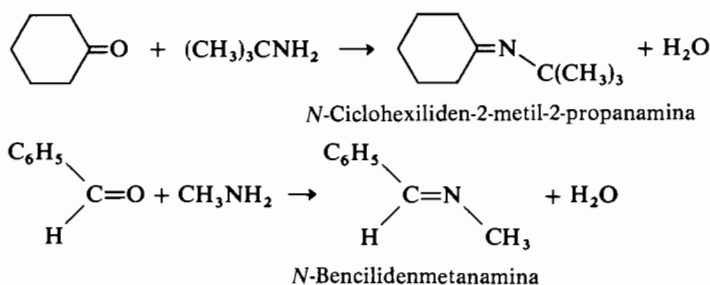
Amoníaco

La reacción de condensación del amoníaco con el grupo carbonilo de un aldehído o de una cetona es muy reversible. Los equilibrios implicados en la formación de los aductos iniciales son muy desfavorables para la mayoría de las cetonas. Aunque se conocen algunos aductos de aldehídos y amoníaco estables, lo normal es que se deshidraten dando iminas, las cuales son muy reactivas y suelen continuar reaccionando:

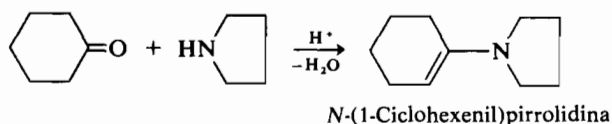


Aminas primarias y secundarias

Las aminas primarias reaccionan con los aldehídos y con las cetonas para dar iminas *N*-sustituidas. A diferencia de las iminas sin sustituir, los derivados *N*-sustituidos suelen ser aislables.

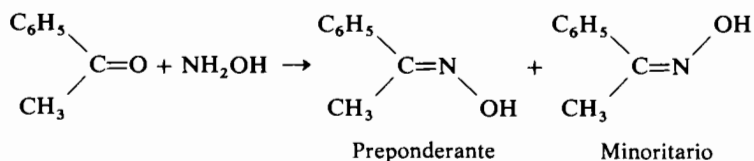


Las aminas secundarias reaccionan con los aldehídos o con las cetonas para dar *enaminas*. Estas sustancias son compuestos intermedios sintéticos muy versátiles (sección 20.3):



Hidroxilamina

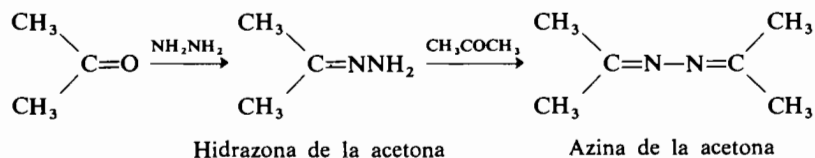
Los aldehídos y las cetonas se condensan con la hidroxilamina, generalmente al utilizar como medio de reacción el ácido acético y el acetato sódico, dando unos productos conocidos como *oximas*:



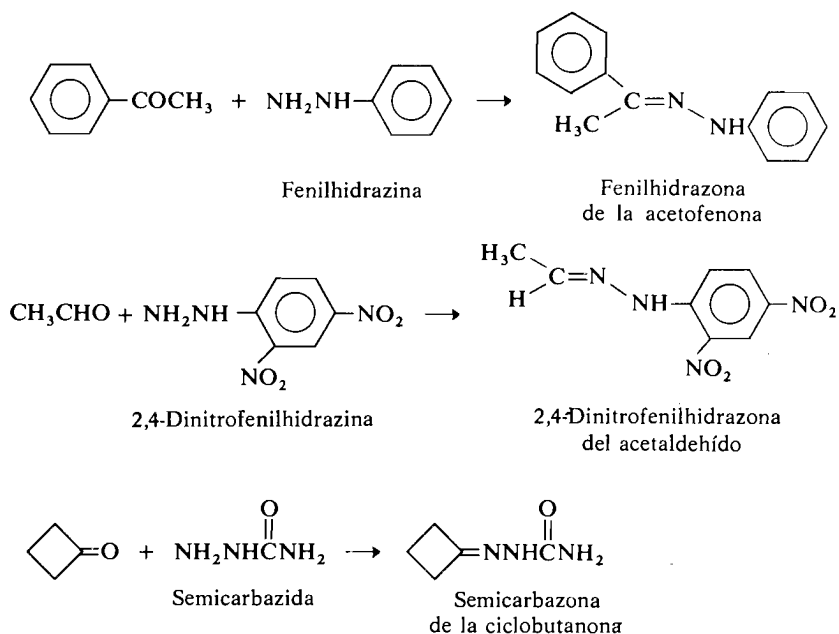
Es evidente que el grupo hidroxilo de la oxima puede estar en *cis* o en *trans* con respecto al grupo fenilo del ejemplo anterior. Los isómeros de este tipo se denominan *syn* y *anti*, en vez de *cis* y *trans*, por razones históricas. Las iminas *N*-sustituidas pueden presentar una isomería geométrica análoga.

Hidrazina y sus derivados

La hidrazina puede experimentar una mono- o una di-condensación con los aldehídos o con las cetonas debido a sus dos grupos amino.



Las hidrazinas sustituidas se comportan de una manera análoga a la hidroxilamina:



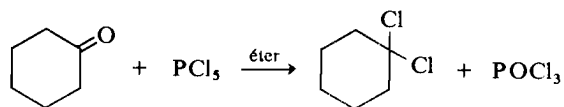
Las oximas, las fenilhidrazonas, las semicarbazonas y sobre todo las 2,4-dinitrofenilhidrazonas, son frecuentemente sólidos cristalinos de puntos de fusión muy nítidos que resultan muy útiles para aislar e identificar aldehídos y cetonas.

18.7 Transformación de compuestos carbonílicos en halogenuros

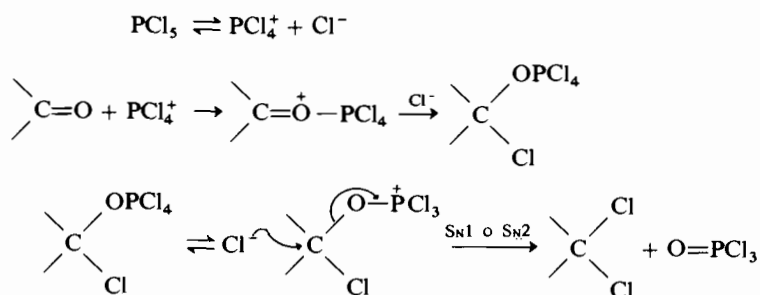
MATERIA OPTATIVA

Se pueden emplear varios reactivos para convertir un aldehído o una cetona en un derivado *gem*-dihalogenado. Estos reactivos suelen ser derivados polihalogenados del azufre o del fósforo que reaccionan en virtud de la capacidad de esos no metales para actuar como ácidos de Lewis por expansión de sus octetos.

El pentacloruro de fósforo, que en estado cristalino existe como $\text{PCl}_4^+ \text{PCl}_6^-$, reacciona con aldehídos y cetonas en solución etérea dando *gem*-dicloruros:



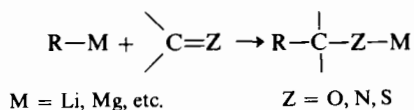
En el mecanismo esquematizado que se da a continuación, aparece como especie nucleófila el cloruro pero en la realidad puede ser el PCl_6^- :



No tiene lugar una reacción análoga con el PBr_5 pues se disocia fácilmente en $\text{PBr}_3 + \text{Br}_2$. Este Br_2 resultante es el que halogena al compuesto carbonílico.

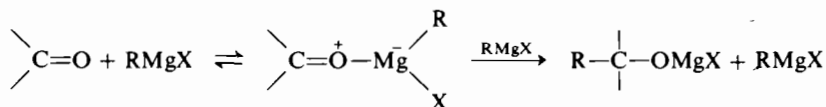
18.8 Adición de compuestos organometálicos

Uno de los métodos de síntesis más importantes para formar nuevos enlaces carbono-carbono consiste en adicionar un reactivo organometálico a un enlace múltiple entre un carbono y un heteroátomo:

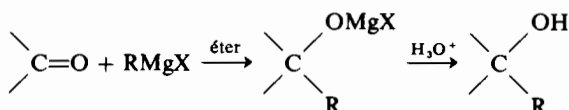


Estudiaremos aquí algunas reacciones de este tipo que son importantes para la síntesis de los alcoholes; otras muchas serán tratadas al estudiar la química de los ácidos y de sus derivados (capítulo 19).

Para mayor sencillez en la exposición, consideraremos que el reactivo de Grignard (secciones 4.21 y 16.14) obtenido en disolución en éter o en tetrahydrofurano (THF), posee la estructura RMgX y nos limitaremos a recordar que el magnesio (un ácido de Lewis) está coordinado con moléculas del disolvente. La adición del reactivo de Grignard al grupo carbonilo supone la coordinación inicial con el magnesio seguida de una etapa de adición lenta, para dar un alcóxido magnésico complejo.

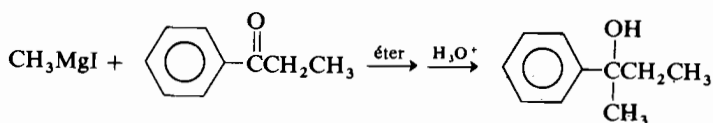
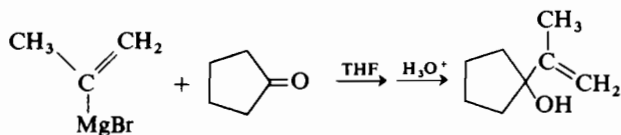
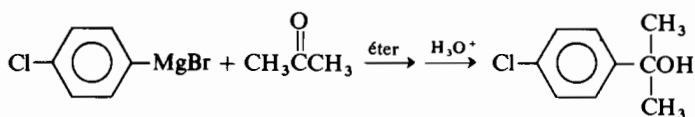
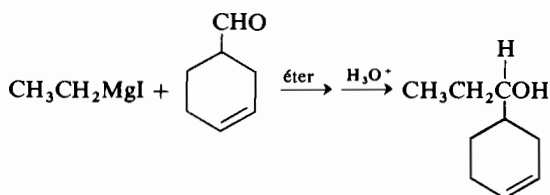
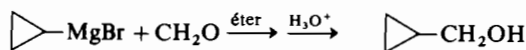


El producto inicial de la adición de un reactivo de Grignard a un aldehído o a una cetona es un alcóxido de magnesio complejo, del que puede liberarse el alcohol por adición de un ácido diluido:



Si el alcohol obtenido como producto fuese sensible a los ácidos fuertes, puede efectuarse la hidrólisis con una disolución de cloruro amónico.

La adición de un reactivo de Grignard al formaldehído produce un alcohol primario. Todos los demás aldehídos adicionan reactivos de Grignard para dar alcoholes secundarios mientras que las cetonas producen alcoholes terciarios. Tales reacciones poseen una importancia del más alto grado al sintetizar un alcohol complicado, puesto que eligiendo adecuadamente el compuesto carbonílico y el reactivo de Grignard, puede prepararse prácticamente cualquier alcohol:

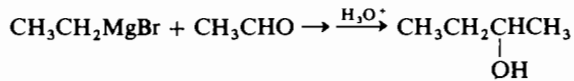


Transformando un alcohol en un bromuro mediante el HBr, formando luego un reactivo de Grignard y adicionando éste a un compuesto carbonílico, se logra convertir un alcohol sencillo en otro alcohol de mayor complejidad. Cuando se emplean estas reacciones combinándolas con las oxidaciones de alcoholes a compuestos carbonílicos, se logran secuencias de reacciones que permiten llegar a alcoholes de razonable complejidad. Los ejemplos siguientes aclararán estos tipos de síntesis.

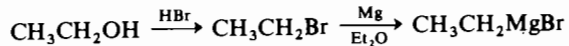
Ejemplo 1

Preparar $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$ a partir de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

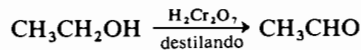
El producto contiene cuatro carbonos y la sustancia de partida sólo dos. Parece evidente que hay que unir dos moléculas de la sustancia inicial; esa unión se logra fácilmente por adición de un reactivo de Grignard a un aldehído.



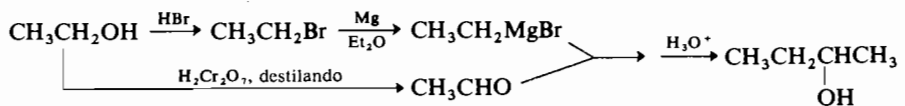
El reactivo de Grignard y el acetaldehído deben prepararse a partir del etanol:



y



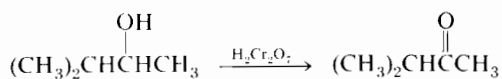
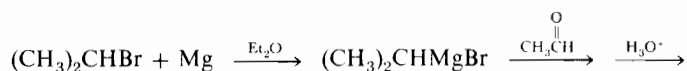
Aunque es frecuente resolver los problemas de síntesis del final hacia el principio, justo como se acaba de hacer, los escribiremos hacia adelante, así:



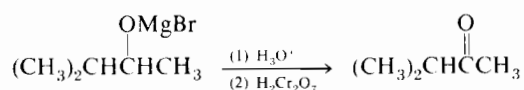
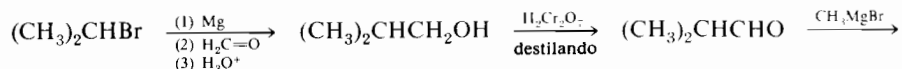
Ejemplo 2

Esquematizar una síntesis de $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_3$ a partir de compuestos que no tengan más de tres carbonos.

La adición de $(\text{CH}_3)_2\text{CHMgBr}$ al $\text{HC}(\text{O})\text{CH}_3$ nos dará el esqueleto carbonado que deseamos. (También lo daría la adición de CH_3MgBr al $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$, pero este último contiene más de tres carbonos; sin embargo, véase unas líneas más abajo.) Así pues, podemos escribir:



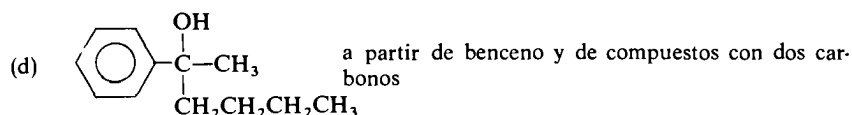
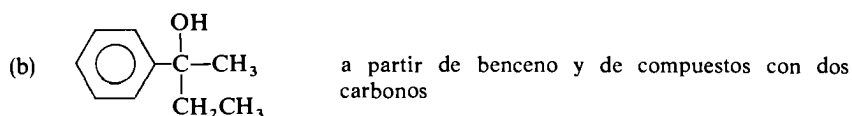
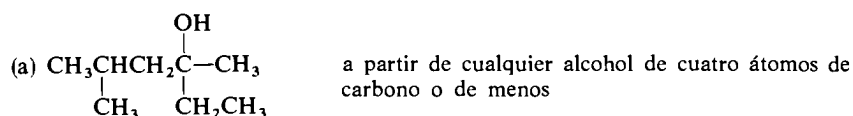
Otra alternativa, si estamos decididos a utilizar el $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ como compuesto intermedio, sería:



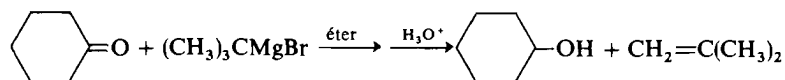
Esta segunda síntesis es más larga y menos práctica que la primera, pero es lógica.

EJERCICIO 18.7

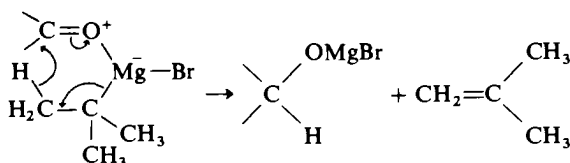
Esquematizar síntesis de laboratorio prácticas para obtener los alcoholes siguientes a partir de las sustancias iniciales citadas:



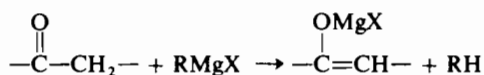
Se suelen obtener elevados rendimientos de los productos al utilizar compuestos carbonílicos sencillos frente a los reactivos de Grignard. La gran ramificación de los grupos alquilo del compuesto carbonílico o del reactivo de Grignard produce, frecuentemente, reacciones secundarias que llegan a ser muy importantes o incluso totales. Las principales reacciones secundarias son la reducción y la enolización.

Reducción

Obsérvese que el resultado total es la reducción de la cetona a un alcohol. El mecanismo de la reacción es el siguiente:

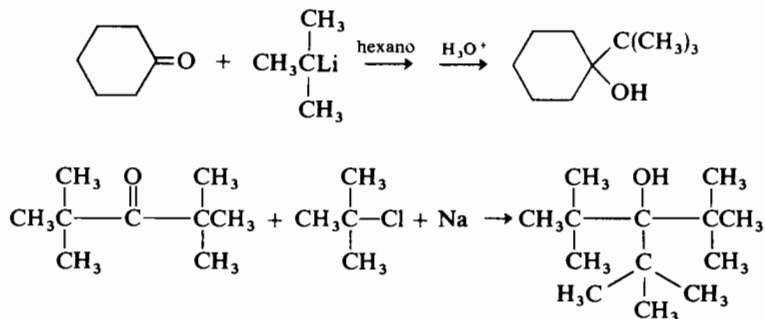


Enolización



En este caso la cetona se ha convertido en la sal de su enol, la cual revierte a la cetona de partida por hidrólisis.

Los reactivos organosódicos, y sobre todo los organolíticos, se comportan en sus adiciones a los aldehídos y a las cetonas de una manera similar a cómo lo hacen los reactivos de Grignard. Sin embargo son mucho más reactivos y debe ponerse mucho más cuidado en su manipulación y empleo. Para el trabajo de rutina siempre es más conveniente emplear reactivos de Grignard. Los reactivos con sodio o con litio muestran menor tendencia a la reducción o a la enolización de la que corresponde a los reactivos de Grignard lo cual permite sintetizar alcoholes muy impedidos:

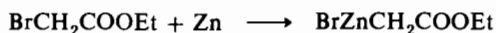


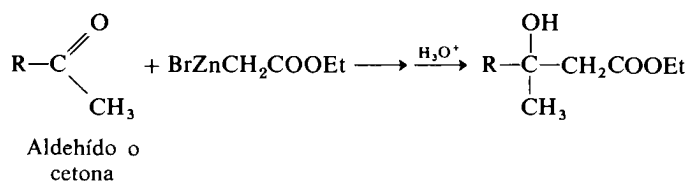
EJERCICIO 18.8

La reducción del grupo carbonilo mediante un reactivo de Grignard es una reacción secundaria importante o no según las circunstancias. Esta reacción secundaria nunca es un problema con compuestos de Grignard metílicos o fenílicos. ¿Por qué?

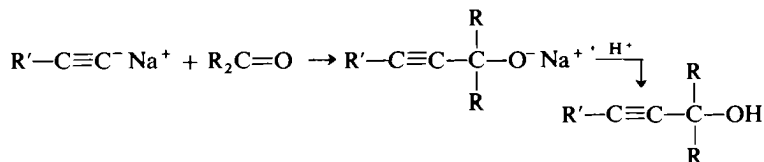
MATERIA OPTATIVA

Adición de otros compuestos organometálicos. La reacción de Reformatsky constituye un ejemplo del empleo en síntesis de los reactivos organozíncicos. El reactivo de zinc ha de obtenerse con un α -haloéster. Es mucho más reactivo frente al grupo carbonílico de aldehídos y cetonas que frente al de los ésteres.





Los aniones formados a partir de los 1-alquinos también se adicionan a los grupos carbonilo como cabía esperar:

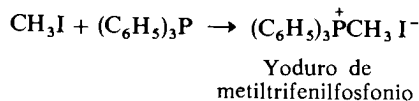


Como esta reacción forma un nuevo enlace carbono-carbono y conduce a un alcohol acetilénico, que es capaz de experimentar una gran variedad de transformaciones posteriores, es muy útil para trabajos de síntesis.

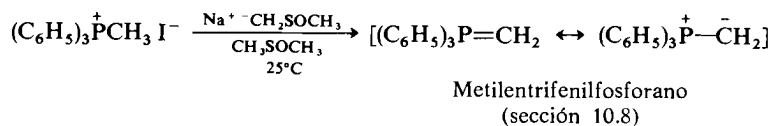
18.9 Adición de iluros

Los iluros de fósforo o de azufre (secciones 10.6 y 10.8), que se obtienen por reacción de las sales apropiadas con bases fuertes, se condensan fácilmente con los aldehídos o con las cetonas. Los iluros de fósforo, conocidos como *reactivos de Wittig*, son el fundamento de un elegante método de síntesis para preparar alquenos. La gran ventaja de este método radica en el hecho de que no hay ambigüedad respecto a la localización del doble enlace en el producto:

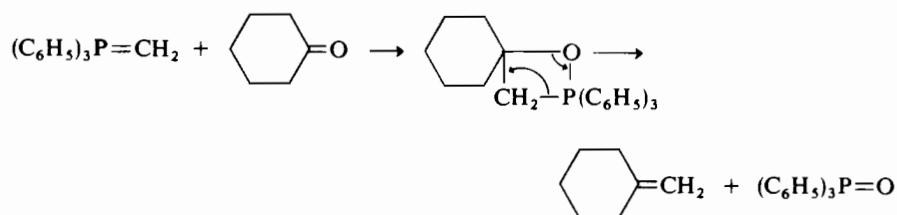
Etapa 1: formación de la sal



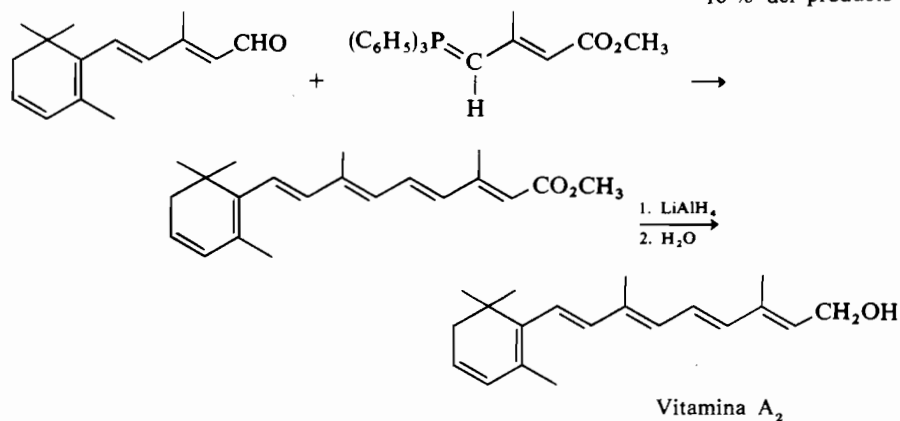
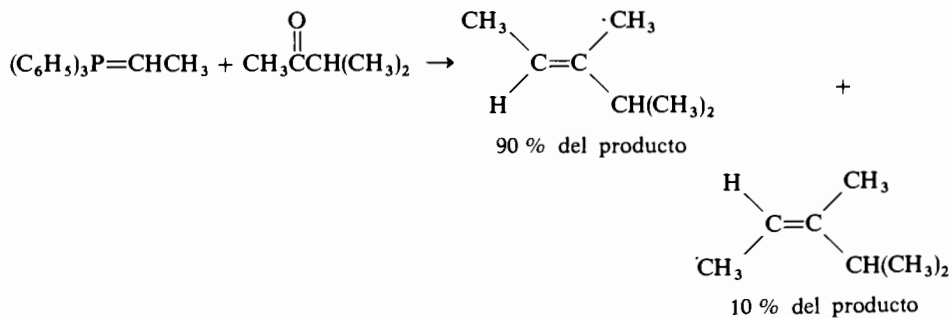
Etapa 2: formación del iluro



Etapa 3: condensación con el compuesto carbonílico

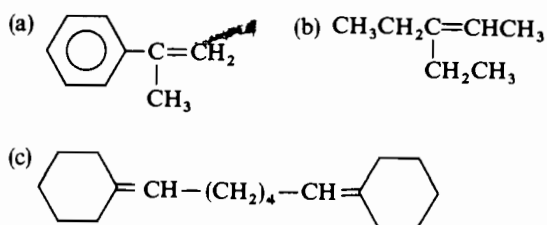


Se han utilizado una gran variedad de disolventes y de bases. Los más corrientes son el metanosulfonilcarbanión (obtenido por reacción del hidruro sódico con el dimetilsulfóxido) en dimetilsulfóxido, el *n*-butil-litio en éter o en tetrahidrofurano, y los alcóxidos en alcoholes. No se suelen aislar los iluros; inmediatamente después de su formación se les hace reaccionar con los compuestos carbonílicos en el mismo matraz de reacción. La reacción se aplica en la mayoría de los casos al reactivo metilénico. Resultan igualmente asequibles otros reactivos pero con frecuencia dan lugar a mezclas de *cis*- y *trans*-alquenos:

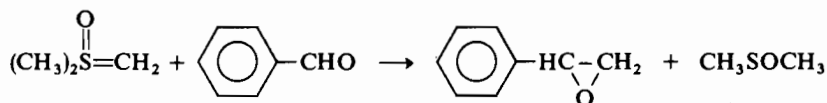
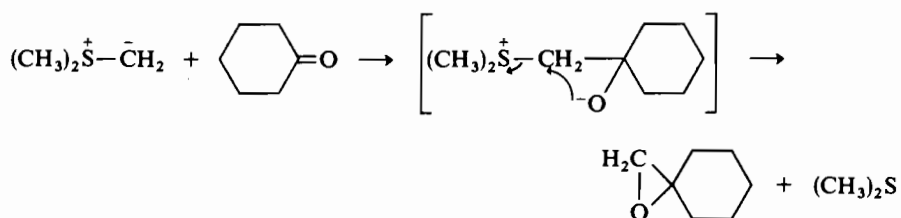
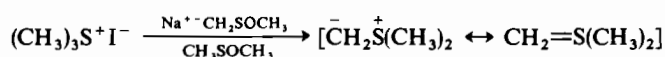


EJERCICIO 18.9

Esquematizar síntesis para los alquenos que se indican, utilizando como sustancias de partida para cada caso un halogenuro de alquilo, un compuesto carbonílico y trifenilfosfina:

**MATERIA OPTATIVA**

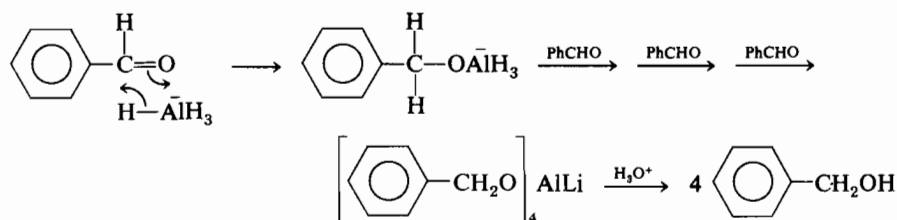
Aplicaciones de los iluros del azufre. Los iluros de azufre reaccionan con los aldehídos y con las cetonas sencillas para dar oxiranos (epóxidos). (Véase también sección 30.6.)

**18.10 Reducción a alcoholes****Mediante hidruros metálicos complejos**

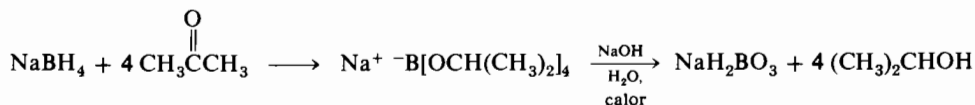
Los hidruros metálicos complejos ofrecen el camino más conveniente para la reducción de aldehídos y de cetonas a los correspondientes alcoholes en las opera-

ciones corrientes a escala de laboratorio. El hidruro de litio y de aluminio (LiAlH_4) y el borohidruro sódico (NaBH_4) son los más importantes de estos reactivos que actúan como fuente del agente reductor ion hidruro. Lo costoso de estos reactivos prohíbe su empleo a escala mayor.

El hidruro de litio y de aluminio es un agente reductor fuerte y muy reactivo que reduce rápida y eficazmente al grupo carbonilo de los aldehídos, cetonas, ácidos, y derivados de ácidos lo mismo que a otros numerosos grupos funcionales polares. Es muy sensible frente a la humedad y se emplea en disolución etérea siguiendo los procedimientos convencionales para la utilización de los reactivos de Grignard. Al igual que en las síntesis de Grignard, la reducción de los compuestos carbonílicos da lugar a alcóxidos metálicos intermedios de los que se liberan los productos deseados mediante una hidrólisis suave. Todos los hidrógenos unidos al aluminio se utilizan para la reducción.



El borohidruro sódico, agente reductor mucho más suave, se emplea frecuentemente en etanol o en etanol acuoso. En estas condiciones reduce rápidamente a los aldehídos y a las cetonas pero es inerte frente a la mayoría de los restantes grupos funcionales: ácidos, ésteres, amidas, nitrilos y grupos nitro. Los ésteres bóricos (sección 4.20) que aparecen como productos intermedios se hidrolizan al calentarlos con agua; cualquier posible exceso de borohidruro queda también destruido en el proceso de calentamiento. Todos los hidrógenos unidos al boro resultan eficaces para la reducción; la reacción transcurre de una manera muy similar a la reducción con hidruro de litio y aluminio.



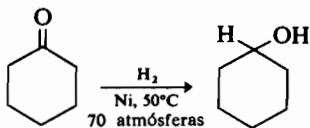
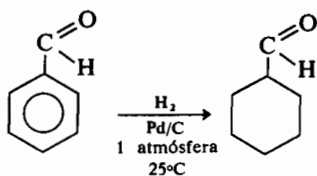
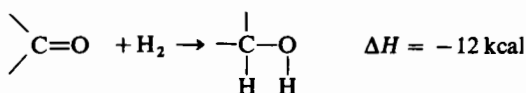
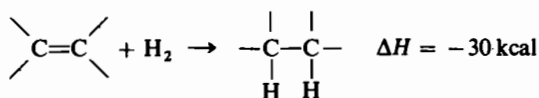
Los hidruros metálicos sencillos, como el hidruro sódico o el de litio, son agentes reductores muy pobres ya que el anión hidruro es una base muy fuerte pero es un nucleófilo muy poco eficaz.

El diborano (B_2H_6), que se emplea en la hidroboreación de alquenos (sección 14.8), reduce al grupo carbonilo y a una gran variedad de grupos funcionales polares. Sin embargo la reacción frente a otros grupos funcionales no suele

ser tan rápida como la adición al doble enlace carbono-carbono; se puede conseguir que esta última adición transcurra de una manera selectiva.

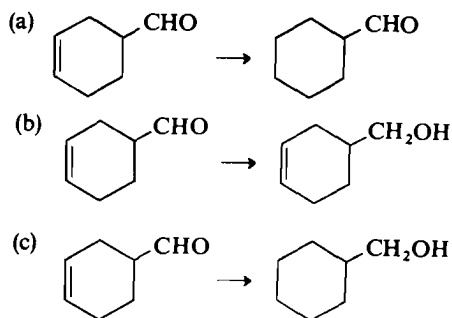
Mediante hidrogenación catalítica

La hidrogenación catalítica proporciona el método más práctico para reducir aldehídos y cetonas a alcoholes en operaciones a gran escala. Estas reducciones se llevan a cabo en disolventes inertes o sobre líquidos puros, empleando catalizadores de Ni, Pd o Pt finamente divididos. El último es, normalmente, el mejor catalizador para la adición de hidrógeno a un doble enlace carbono-heteroátomo. En ciertos casos pueden utilizarse ventajosamente como catalizadores los compuestos solubles del metal noble formando un complejo coordinado. La hidrogenación del grupo carbonilo de un aldehído o de una cetona es mucho más lenta que la de un doble enlace carbono-carbono; no suele ser posible reducir catalíticamente un grupo carbonilo en presencia de un doble enlace sin que éste se sature simultáneamente.



EJERCICIO 18.10

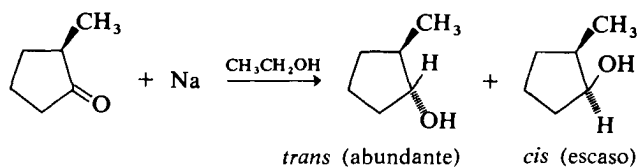
¿Cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones?:



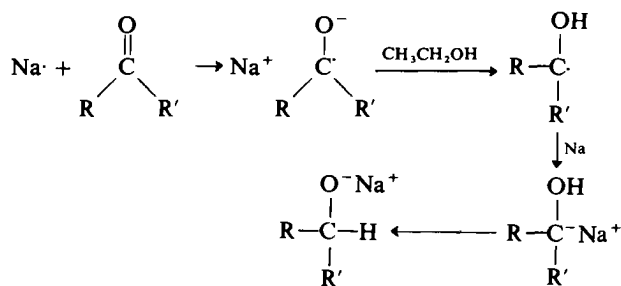
Reducciones mediante la disolución de metales

Consúltese la sección 15.10 como discusión previa de las reducciones mediante la disolución de metales.

Las cetonas pueden reducirse con excelente rendimiento mediante el sodio en alcohol, método predilecto de los químicos antiguos. Aunque tales reducciones se han visto reemplazadas ahora por las que utilizan hidruros metálicos o métodos catalíticos, el procedimiento clásico ofrece a veces ventajas de índole estereoquímica ya que el alcohol más estable suele ser el producto más abundante:



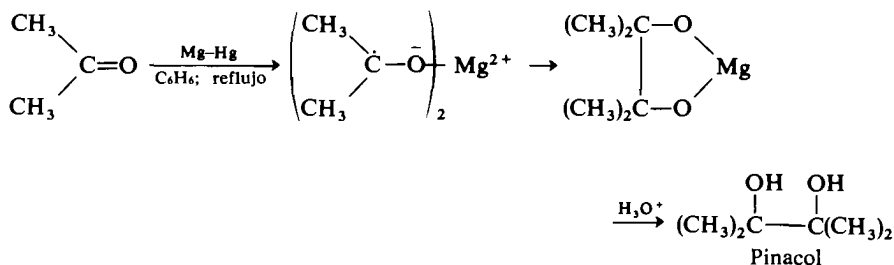
Se cree que esas reducciones siguen este curso:



El anión radical es un intermedio que existe en disolución durante un tiempo suficiente para detectarlo. Las sales metálicas de estos aniones radicales se llaman *cetilos*. Suelen tener color. Por ejemplo si se convierte la benzofenona en un cetilo por tratamiento con sodio, la concentración del cetilo es suficiente para comunicar un bonito color azul a la disolución.

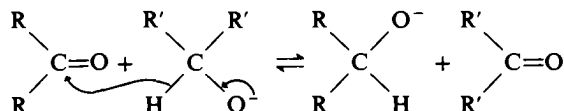
El sodio, en alcohol o en amoníaco líquido, es capaz también de reducir a los ésteres, a los acetileno y a las olefinas conjugadas. Los alquenos sencillos son inertes en estas condiciones. La reducción de los aldehídos alifáticos sencillos en estas condiciones transcurre frecuentemente con rendimientos muy bajos debido a que compiten con ella las reacciones de condensación (sección 18.14).

La reducción de cetonas con metales en ausencia de disolventes próticos conduce al acoplamiento de los aniones radicales intermedios. Este proceso (conocido como *reducción bimolecular*) es muy eficaz cuando se emplea amalgama de magnesio:

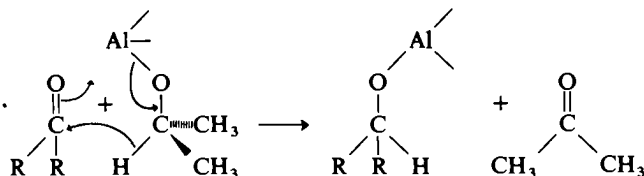


MATERIA OPTATIVA

Transferencia de hidruro desde un alcóxido. La transferencia de un hidruro puede ocurrir desde un alcóxido primario o secundario a un compuesto carbonílico dando otro alcóxido y otro compuesto carbonílico. El proceso es reversible.

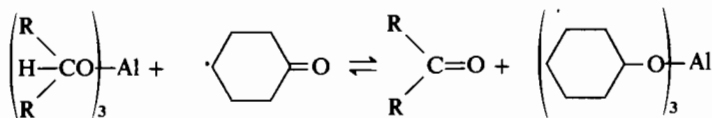
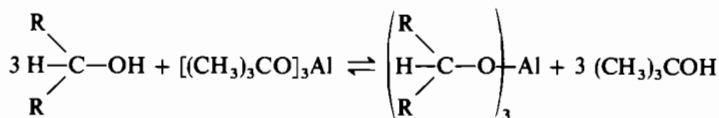


La reacción con alcóxidos de aluminio es la que mejor se lleva a cabo. Al parecer, el átomo de aluminio, actuando como un ácido de Lewis, puede coordinarse con el carbonilo aceptor y ayudar a fomentar la transferencia del hidruro.



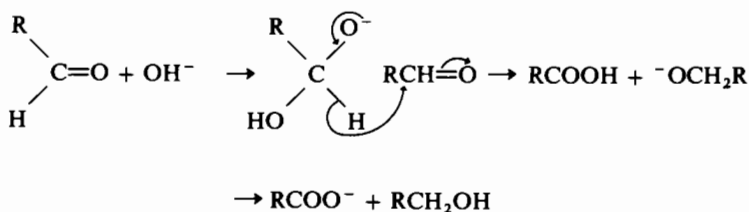
El *isopropóxido de aluminio* es un reactivo comercial de gran utilidad práctica para efectuar estas reducciones que se conocen como *reducciones de Meerwein-Ponndorf-Verley*. Con ese reactivo se puede lograr completar una reducción destilando la acetona a medida que se vaya formando. Como estas reacciones son reversibles, suele predominar el producto más estable termodinámicamente en los casos donde sea posible la formación de isómeros geométricos.

Utilizando un gran exceso del aceptor del hidruro, por ejemplo acetona, y un alcóxido de aluminio, puede resultar útil esta reacción como método suave y selectivo para oxidar alcoholes primarios y secundarios a aldehídos y cetonas, respectivamente (*oxidación de Oppenauer*). Suele emplearse frecuentemente como catalizador el *t*-butoxido de aluminio, que es un producto comercial. La ciclohexanona es un agente oxidante mejor que la acetona para esta finalidad, de aquí que sea el compuesto que más se emplea.



Gran exceso

Desde un punto de vista mecanístico, las reacciones anteriores están íntimamente relacionadas con la *reacción de Cannizzaro* en la cual los aldehídos que no poseen hidrógenos en α experimentan una autooxidación-reducción en presencia de álcalis fuertes:

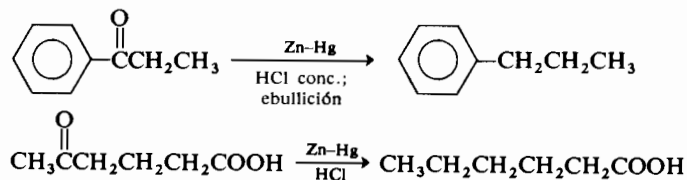


R = C₆H₅, (CH₃)₃C, H, etc., pero no CH₃, CH₃CH₂, (CH₃)₂CH, etc. Los aldehídos que tienen hidrógenos en α no experimentan esta reacción porque la condensación aldólica, catalizada por bases, tiene lugar mucho más fácilmente (sección 18.14).

18.11 Reducción a hidrocarburos

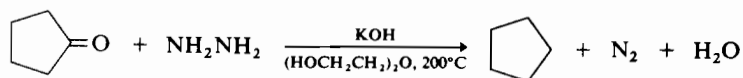
Reducción de Clemmensen

El grupo carbonilo de una cetona puede reducirse a un grupo metileno con amalgama de zinc y ácido clorhídrico:

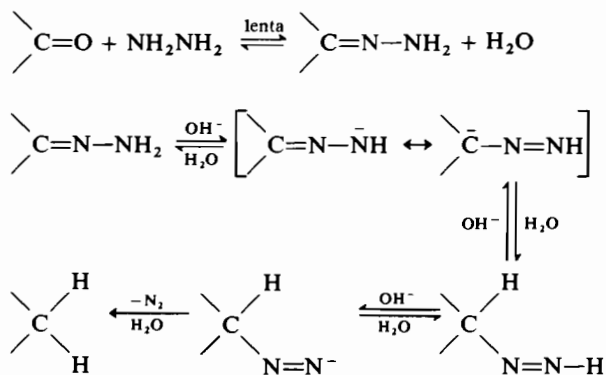


Reducción de Wolff-Kishner

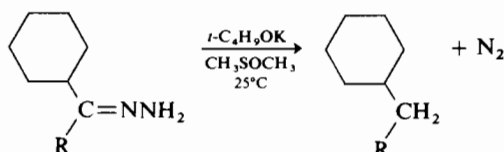
Los aldehídos y las cetonas se reducen a hidrocarburos en presencia de un exceso de hidrazina y de base fuerte a temperaturas elevadas. El dietilén glicol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, p.eb. 245°C) es un disolvente muy adecuado para esta reacción. El agua que se forma durante la reacción hace bajar el punto de ebullición de la mezcla; se consigue completar la reacción destilando el agua.



La etapa inicial de la reacción consiste en la formación de la hidrazona, la cual se transpone y descompone en presencia de la base fuerte. El mecanismo habitual es el siguiente:

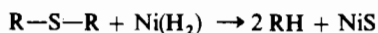


La reacción puede efectuarse a temperaturas más bajas en presencia de una base suficientemente fuerte. Por ejemplo, si se añade la hidrazona obtenida previamente a una suspensión de *t*-butóxido potásico en dimetil sulfóxido, la reacción transcurre rápidamente a temperatura ambiente. Como el dimetil sulfóxido no puede tener enlaces hidrógeno con el alcóxido, el *t*-butóxido es una base mucho más fuerte en este disolvente que en un disolvente prótico, como el dietilenglicol.

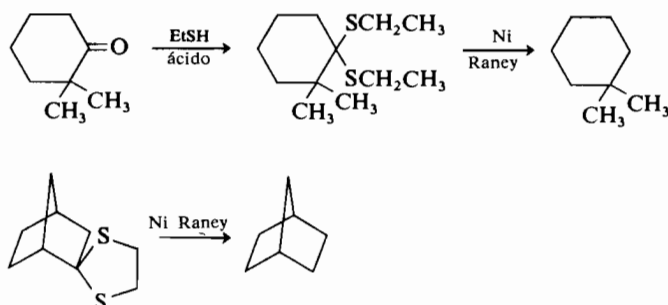


Métodos diversos

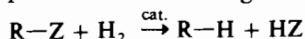
Un gran número de catalizadores metálicos finamente divididos (del tipo de los utilizados para las hidrogenaciones catalíticas) son capaces, cuando están saturados de hidrógeno, de arrancar el azufre de las moléculas orgánicas formando hidrocarburos y sulfuros metálicos. Este tipo de reacción es a menudo perturbador de las hidrogenaciones catalíticas; incluso trazas de un compuesto orgánico con azufre pueden envenenar (convirtiéndolo en inactivo) el catalizador metálico. A veces estas reacciones de *desulfuración* pueden utilizarse ventajosamente para síntesis:



Los aldehídos y las cetonas se condensan rápidamente con los tioles para formar tioacetales y tiocetales (sec. 18.2). La desulfuración de estos compuestos convierte la posición primitivamente carbonílica en un grupo metileno. El níquel Raney (con hidrógeno adsorbido), debido a su eficacia y bajo coste, es el que se utiliza casi siempre para las desulfuraciones:

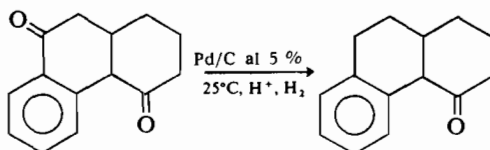


La ruptura de un enlace por medio del hidrógeno se denomina *hidrogenolisis*.



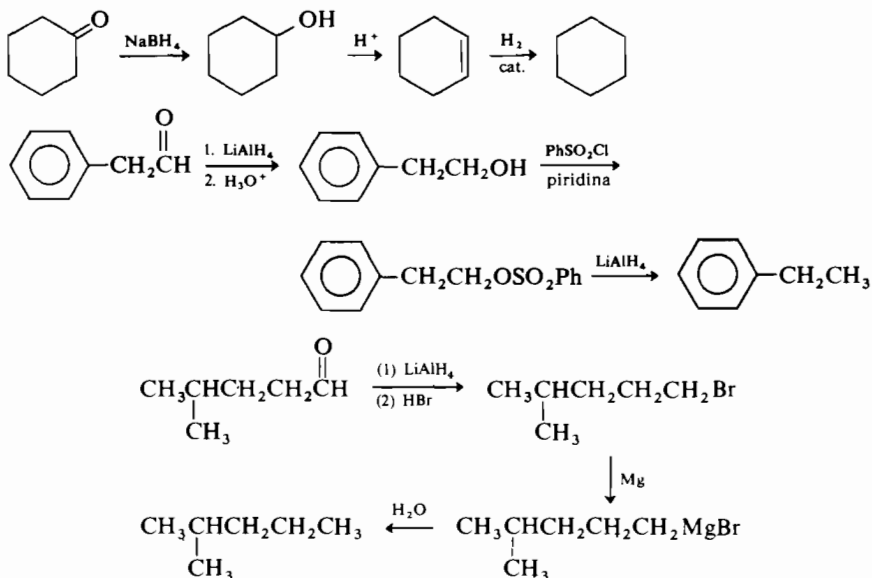
La hidrogenolisis del enlace C—S ocurre en todas las reacciones anteriores.

Los grupos carbonilo contiguos a los anillos aromáticos pueden reducirse directamente a grupos metileno por hidrogenolisis en presencia de un ácido fuerte. El anillo aromático es fundamental; si no existe, la reducción produce un alcohol (sección 8.10). Es preferible este método para reducir los carbonilos aromáticos a metilenos a las reacciones de Wolff-Kishner o de Clemmensen. Con catalizadores de paladio puede reducirse selectivamente un grupo carbonilo de un aldehído o de una cetona aromáticos a grupo metileno sin que se reduzca un grupo carbonilo alifático:



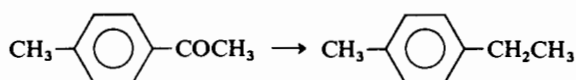
Estas reacciones dependen, probablemente, de la formación de un ion carbonio a partir de un alcohol bencílico intermedio.

La reducción de un grupo carbonilo a grupo metileno puede lograrse también en varios pasos utilizando los métodos convencionales que se han discutido anteriormente:

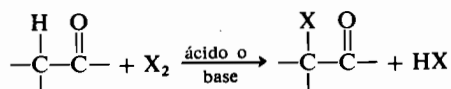


EJERCICIO 18.11

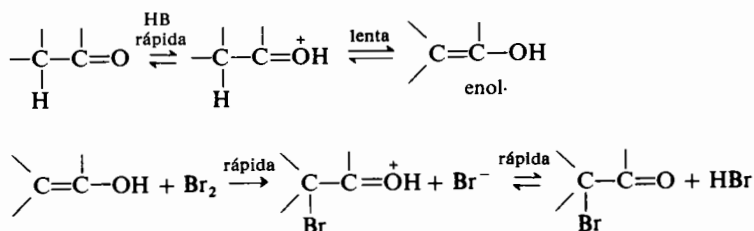
Hacer una lista con cinco diferentes secuencias de reacciones que permitirían efectuar con buen rendimiento la transformación siguiente:

**18.12 Halogenación**

La halogenación de aldehídos, que se oxidarían por la acción de los halógenos, se suele efectuar indirectamente o mediante reactivos especiales. De aquí que nuestra discusión se enfoque hacia la halogenación de cetonas enolizables que transcurre de acuerdo con este esquema:

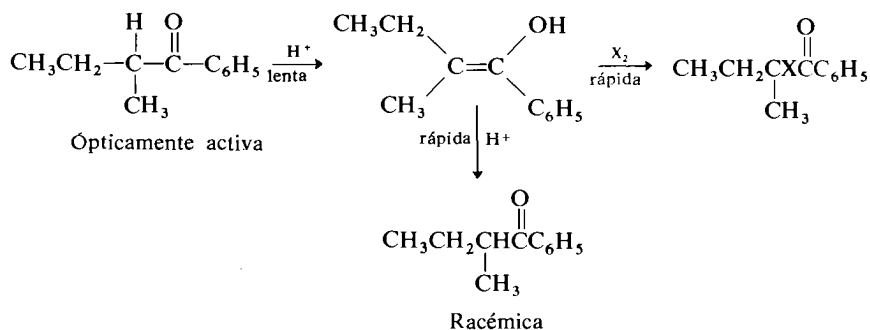


La adición de ácidos o de bases acelera la reacción. Efectivamente, se ha encontrado que la velocidad de halogenación de una cetona es proporcional a las concentraciones de cetona y del ácido añadido (catálisis ácida general: véase sección 18.1) pero no depende de la concentración ni de la identidad del halógeno (cloro, bromo o yodo). Es evidente entonces que el estado de transición para la etapa determinante de la velocidad no contiene al halógeno. Puesto que este tipo de reacción transcurre en disolución ácida supondremos que el intermedio implicado no es un anión enolato sino la forma enólica de la cetona. (Puede que en este momento el estudiante desee reparar la Sección 8.3 referente a la tautomería ceto-enólica). La etapa lenta de la reacción tiene que ser la formación del enol puesto que no afecta al halógeno. Entonces el mecanismo debe ser el siguiente:

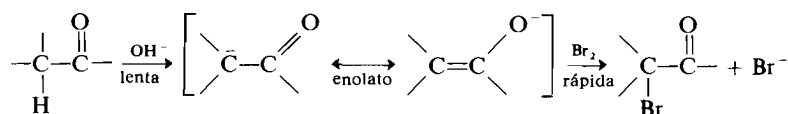


Si tal mecanismo es correcto, entonces la halogenación de una cetona ópticamente activa debe proceder con una velocidad idéntica a la velocidad de racemi-

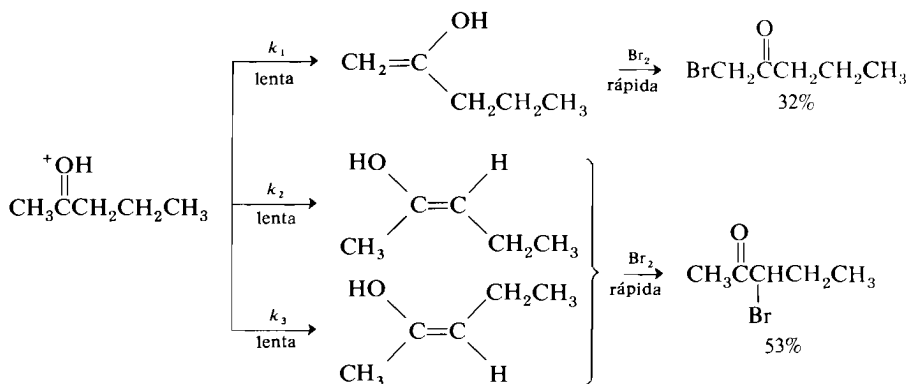
zación catalizada por ácidos en condiciones idénticas puesto que la formación del enol es también la etapa que destruye la asimetría del carbono α . Se ha encontrado que las velocidades de bromación, yodación y racemización de la fenil *sec*-butil cetona son idénticas dentro del error experimental.



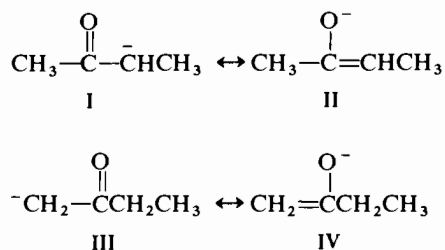
En la halogenación de cetonas provocada por bases, se encuentra de nuevo que las velocidades son totalmente independientes de la concentración y de la identidad del halógeno. (Utilizamos el término *provocadas* mejor que el de *catalizadas* porque la base se consume estequiométricamente en la reacción total.) En tales reacciones la primera etapa es la que determina la velocidad y consiste en la eliminación de un protón del carbono α para dar el anion enolato que se consume velozmente en las rápidas etapas subsiguientes:



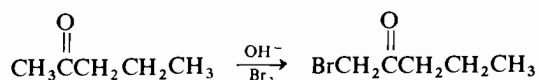
Volviendo a la reacción catalizada por ácidos, vamos a considerar la orientación del halógeno en el producto obtenido tras la halogenación de una cetona no simétrica como la metil propil cetona. Encontraremos que la halogenación tiene lugar casi exclusivamente en el carbono más sustituido. Parece razonable que el enol que contenga el doble enlace carbono-carbono más sustituido sea el más estable (sección 7.9) y se formará preferentemente.



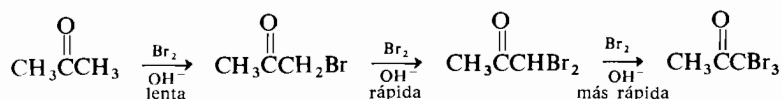
El panorama cambia cuando examinamos las reacciones catalizadas por bases. Las principales formas resonantes para los dos enolatos que derivan de la metil etil cetona son las que se indican a continuación:



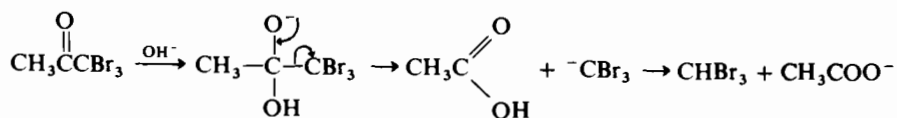
La estructura I debe ser menos estable que la III dada la capacidad del grupo metilo para suministrar densidad electrónica (recuérdese que un carbanión primario es más estable que uno secundario). Por otra parte, cabe anticipar que la estructura II que contiene el doble enlace más sustituido será más estable que la IV. La situación parece estar equilibrada sutilmente. En general se encuentra que el enolato menos sustituido se forma más rápidamente pero puede o no predominar en el equilibrio. En las reacciones de halogenación no se alcanza nunca el equilibrio entre los enolatos debido a su rápida destrucción por el halógeno. En la halogenación provocada por bases siempre transcurre la sustitución en el carbono en α menos sustituido, justo lo contrario de lo que se observa en la halogenación catalizada por ácidos:



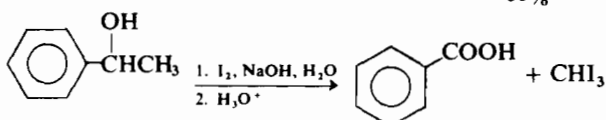
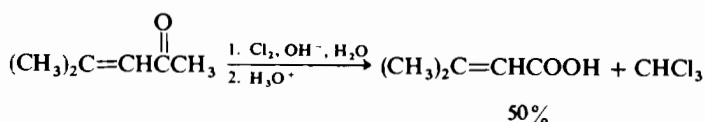
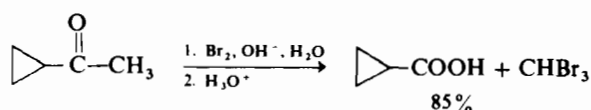
La introducción de un halógeno como sustituyente en la posición α produce, por su fuerte efecto aceptor de electrones, un aumento en la estabilidad y en la velocidad de formación del enolato. Así, el producto de la bromación de la acetona provocada por bases, incluso en presencia de un gran exceso de acetona, es el compuesto tribromado asimétrico. La bromoacetona formada inicialmente se bromo más deprisa que la acetona, y el derivado dibromado todavía más deprisa.



En presencia del ion hidróxido, estas trihalogenometil cetonas suelen romperse para formar ácidos y trihalogenometanos (haloformos):

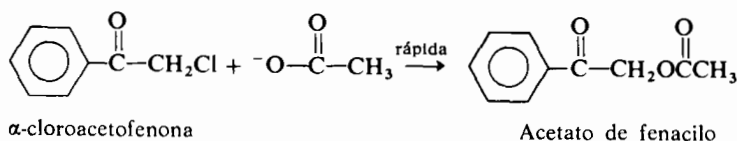


Esta reacción, conocida como *reacción del haloformo*, depende de la estabilidad de los aniones trihalogenometilo. La reacción es útil a veces para preparar un ácido a partir de la metil cetona correspondiente o a partir de un alcohol que pueda oxidarse a metil cetona por la combinación de la base y el halógeno:



El hipoclorito sódico (NaOCl) es el reactivo habitual para llevar a cabo la reacción del haloformo a escala de síntesis ya que es barato y resulta fácil eliminar el cloroformo del producto obtenido. El hipoyodito sódico es el reactivo preferido cuando la finalidad es analítica; el yodoformo es un sólido amarillo fácil de identificar y como el peso atómico del yodo es tan alto se obtiene una gran cantidad de yodoformo a partir de una pequeña cantidad de metil cetona.

Las cetonas sustituidas con halógeno en la posición α respecto al grupo carbonilo son altamente reactivas frente a la sustitución nucleófila bimolecular. Tales sustancias reaccionan muy deprisa incluso con nucleófilos mediocres, como el ion acetato; por ejemplo:



LACRIMÓGENOS. La cloración de la acetofenona produce α -cloroacetofenona, conocida también como cloruro de fenacilo. Esta sustancia es un lacrimógeno muy fuerte y relativamente inocuo que se emplea ampliamente para restablecer el orden público. Es también un componente del arma química conocida por MACE. Al parecer la irritación causada por estas sustancias se debe a la alquilación de las porciones nucleófilas de las membranas celulares y, en parte, al halogenuro de hidrógeno liberado por su hidrólisis. La mayoría de los compuestos halogenados volátiles que son muy reactivos frente a la sustitución nucleófila, son fuertemente lacrimógenos. Entre los ejemplos están la α -bromoacetofenona, la cloroacetona, la 1,3-dicloroacetona, el cloruro de bencilo y el bromuro de alilo.

18.13 Alquilación de enolatos

Las cetonas con hidrógenos enolizables pueden ser convertidas cuantitativamente en enolatos por tratamiento con bases muy fuertes en disolventes apróticos (tabla 18.2). En esas condiciones los aldehídos que contienen el hidrógeno en α tienden a polimerizarse.

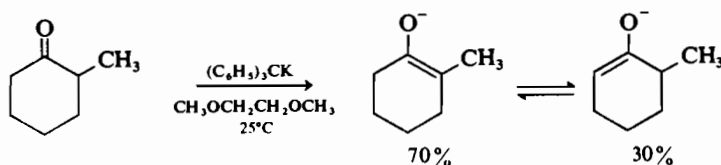
Tabla 18.2 Disolventes y bases fuertes empleados corrientemente

| | |
|-------------|--|
| Bases | NaNH_2 , KNH_2 , NaH , LiH , $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NLi}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNa}$, $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ |
| Disolventes | Éter, benceno, tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano |

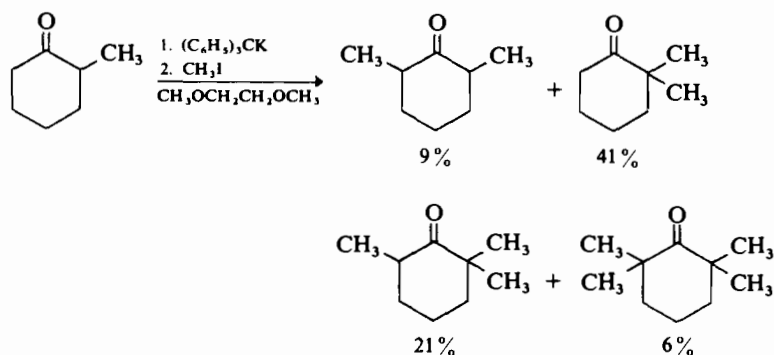
Los enolatos son muy eficaces como nucleófilos en las reacciones S_N2 pero tienen muy limitada su utilidad en síntesis debido a las complicaciones que surgen en esas reacciones. Una de las complicaciones es la obtención de mezclas de productos C-alkilados. Examinemos la metilación de la 2-metilciclohexanona. La composición en el estado de equilibrio para las disoluciones de los enolatos potásicos de la 2-metilciclohexanona en 1,2-dimetoxietano es, aproximadamente, 70:30 como se muestra en el ejercicio siguiente.

EJERCICIO 18.12

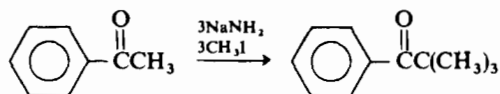
Sugerir una explicación para las estabilidades observadas en los dos enolatos de la 2-metilciclohexanona.



Aunque sólo se emplee 1 mol de base, un producto metilado inicial puede convertirse en enolato mediante una reacción de intercambio con otro enolato; el resultado es la formación de mezclas complejas:

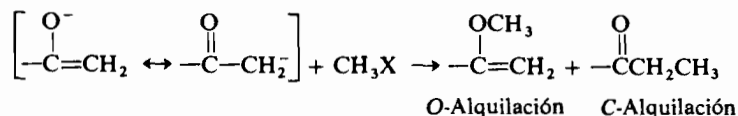


En general, las reacciones sencillas de alquilación sólo son útiles en síntesis cuando se desea la alquilación de todas las posiciones disponibles.



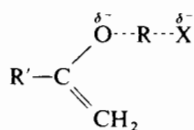
Se han desarrollado métodos útiles para el control de las alquilaciones de las cetonas pero son algo complicados y se discutirán en capítulos posteriores.

Los enolatos son *nucleófilos ambidentados*: en las reacciones de alquilación pueden obtenerse productos *O*- o *C*-alquilados (ambidentado deriva de las palabras latinas que significan «ambos dientes» y alude a dos puntos de ataque):

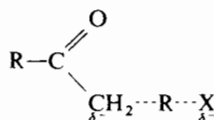


La *O*-alquilación no es fácilmente reversible si bien está menos favorecida que la alquilación en el carbono. (Nótese que la *C*-alquilación da un compuesto que contiene un doble enlace carbono-oxígeno mientras que la *O*-alquilación origina un producto con un doble enlace carbono-carbono.) El enlace C = O es extraordinariamente fuerte y su formación es muy favorable termodinámicamente. La *O*-alquilación transcurrirá en una extensión que depende de la reactividad del agente alquilante (control cinético). Con agentes alquilantes muy reactivos (como

ROCH₂Cl, α -halogenocetonas, o cloruros de ácidos), el estado de transición se parece a las sustancias reaccionantes estando la carga de la parte enolato más concentrada en el oxígeno que en el carbono. Con agentes alquilantes menos reactivos (como RCH₂Br), el estado de transición tiende a parecerse a los productos, correspondiendo la C-alquilación al producto más estable.



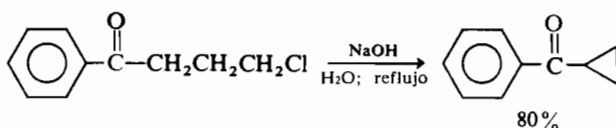
Estado de transición
para la O-alquilación



Estado de transición
para la C-alquilación

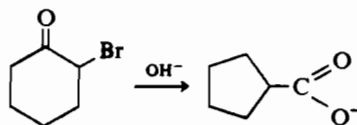
La O-alquilación no es un problema serio en el caso de los carbonilos sencillos; sí es un problema importante con las β -dicetonas o compuestos con ellas relacionados que forman enoles estables.

Las alquilaciones intramoleculares transcurren frecuentemente con buen rendimiento, especialmente cuando la entropía para el cierre de un ciclo es favorable (cuando la cadena no es demasiado larga):

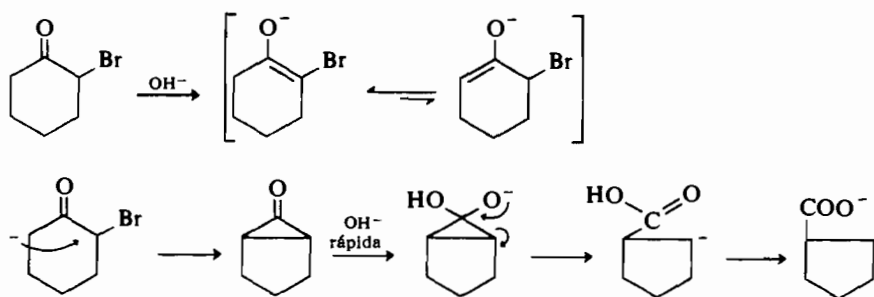


MATERIA OPTATIVA

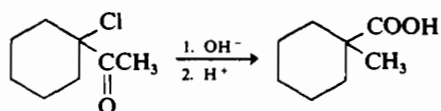
La transposición de Favorskii. La transposición de Favorskii constituye un curioso ejemplo de alquilación intramolecular. El tratamiento de un α -halogenocetona con ion hidróxido ocasiona una transposición del esqueleto carbonado que proporciona una sal carboxílica:



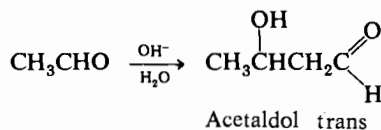
La reacción transcurre a través de una ciclopropanona transitoria que se rompe fácilmente con una base:

**EJERCICIO 18.13**

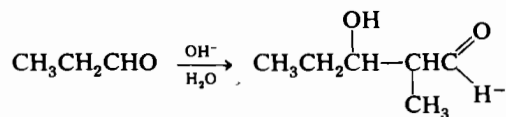
Formular el mecanismo de la reacción:

**18.14 Condensaciones aldólicas**

Cuando se trata un aldehído sencillo con una base en solución acuosa diluida suele experimentar una reacción denominada *condensación aldólica* de la que sirve de ejemplo la reacción del acetaldehído dando acetaldol (3-hidroxiбутanal):



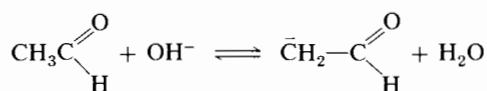
Cuando se estudian aldehídos más complejos se observa que, en todos los casos, es el carbono en α de una molécula quien se une al carbono carbonílico de la segunda. Por ejemplo el propionaldehído reacciona así:



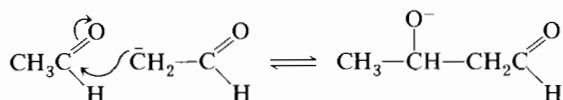
El mecanismo de esta reacción implica la formación de un ion enolato seguida luego del ataque de este ion enolato, actuando como nucleófilo, al grupo carbonilo

de otra molécula y la subsiguiente transferencia de un protón. Emplearemos como ejemplo el acetaldehído y formularemos así las etapas citadas:

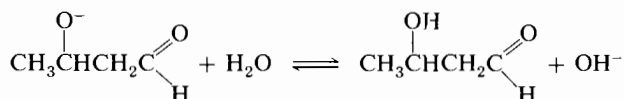
Etapas 1: Formación de ion enolato



Etapas 2: Adición nucleofila



Etapas 3: Transferencia protónica

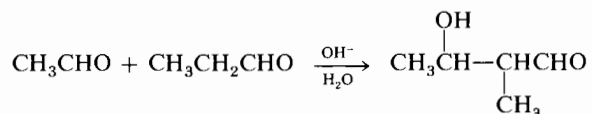


(Obsérvese que el ion hidróxido es un catalizador. Se consume en la primera etapa y se regenera en la última.)

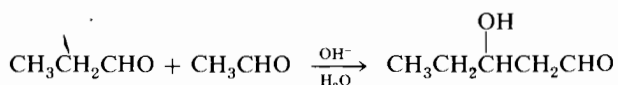
EJERCICIO 18.14

Formule el mecanismo de la condensación aldólica para el propionaldehído de la que se dió el balance total líneas arriba.

Aunque es posible una condensación aldólica mixta (entre dos aldehídos distintos), no suele ser práctica. Por ejemplo, supongamos que queremos condensar el acetaldehído con el propionaldehído de la siguiente manera:

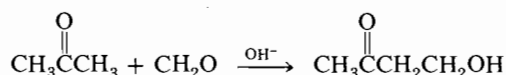


La reacción transcurrirá efectivamente, pero ambas moléculas también reaccionarán de la otra forma posible:

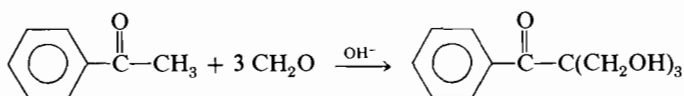


Además, cada uno de los compuestos iniciales puede autocondensarse, obteniéndose también el dímero del acetaldehído y el dímero del propionaldehído. Así pues son cuatro los productos de una condensación aldólica mixta. Es obvio que una reacción que conduce a semejante mezcla de productos tendrá una utilidad muy limitada.

Sin embargo, hay casos en los que sí es muy útil la condensación aldólica mixta. Si uno de los compuestos carbonílicos no posee hidrógenos en α , y no puede formar enolato, y si el otro compuesto carbonílico es bastante inerte frente a las adiciones al carbonilo (lo que evita la autocondensación), la condensación aldólica mixta transcurrirá francamente bien. El benzaldehído y el formaldehído, que no tienen hidrógenos en α , son muy adecuados para emplearlos como componente carboxílico en estas condensaciones aldólicas mixtas. Las cetonas, que poseen un grupo carbonilo mucho menos reactivo que el de los aldehídos, van muy bien como componente suministrador del enolato.

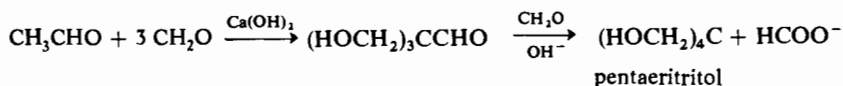


Las adiciones aldólicas mixtas con formaldehído deben efectuarse controlando cuidadosamente las condiciones para evitar que ocurra la poliadición y que todos los hidrógenos queden sustituidos:



MATERIA OPTATIVA

La reacción de Cannizzaro cruzada. La condensación del formaldehído con el acetaldehído en presencia de hidróxido cálcico produce un tris(hidroximetil)acetaldehído intermedio que, en las condiciones de la reacción, sufre una reacción de Cannizzaro «cruzada» (véase página 691) con el formaldehído para dar *pentaeritritol*. El pentaeritritol es importantísimo en las industrias de plásticos y polímeros. Su tetranitrato es muy útil como potente explosivo (PETN, *pentaerythritol tetranitrate*).

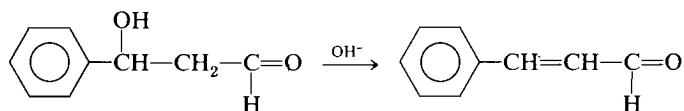


EJERCICIO 18.15

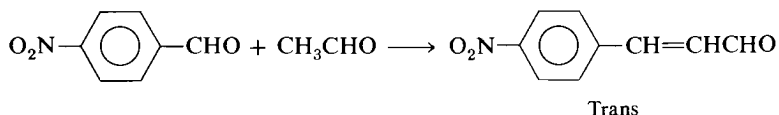
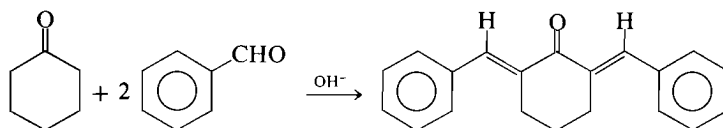
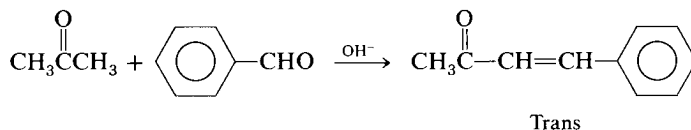
Escribir un mecanismo para la reacción del acetaldehído con el formaldehído que produce el pentaeritritol.

Mientras los aldoles sencillos, como los expuestos hasta ahora, son estables en medios básicos y pueden aislarse sin dificultad, los aldoles aromáticos que pue-

dan dar un sistema conjugado más extenso al deshidratarse, no suelen ser aislables, sino que en las condiciones de reacción en las que se forman, se deshidratan a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

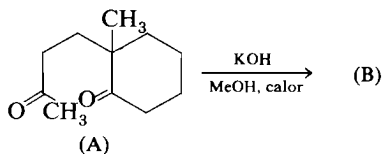


Las reacciones aldólicas del benzaldehído sólo suelen tener éxito en condiciones en las que se efectúa la deshidratación del aldol formado inicialmente. Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados que se obtienen en las reacciones sencillas de condensación del benzaldehído o de sustancias análogas, suelen poseer la estereoquímica termodinámicamente más estable. Las condensaciones pueden ocurrir en todas las posiciones α -metilénicas disponibles:



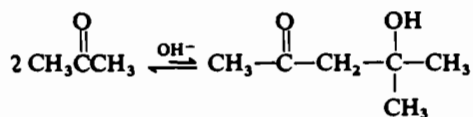
EJERCICIO 18.16

La reacción del compuesto (A) con una disolución diluida de hidróxido potásico en metanol produce el compuesto (B) con rendimiento elevado. El espectro infrarrojo de (B) muestra una banda intensa a 1685 cm^{-1} . ¿Cuál es la estructura de (B)?



La mayoría de las cetonas experimentan la condensación aldólica al ser tratadas con una base, pero en estos casos la posición de equilibrio está desplazada hacia la cetona en vez de hacia el aldol.

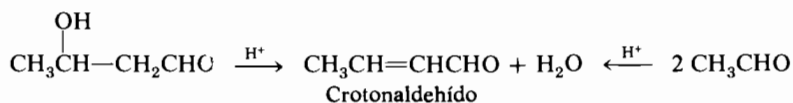
Por ejemplo, la mezcla en equilibrio, cuando se parte de la acetona, sólo contiene aproximadamente un 5 % de diacetonalcohol.



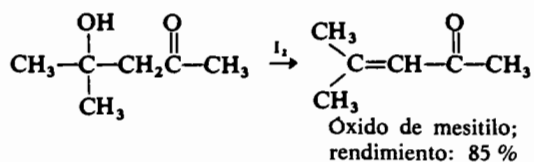
Diacetonalcohol

Sin embargo puede prepararse con buen rendimiento el diacetonalcohol partiendo de la acetona si se deja que se alcance el equilibrio y se elimina entonces el catalizador básico; en ese momento puede destilarse la acetona separándola, por su menor punto de ebullición, del diacetonalcohol. El mal rendimiento que se obtendría en esta reacción se supera reciclando automáticamente la acetona destilada con ayuda del dispositivo denominado *extractor Soxhlet*.

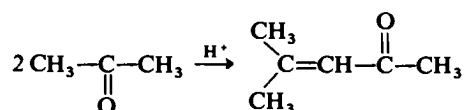
Las condensaciones aldólicas pueden catalizarse empleando ácidos en vez de bases, lo que acarrea un resultado algo diferente si se piensa que los aldoles se deshidratan fácilmente por acción de un ácido. Así el aldol del acetaldehído, tratado con un ácido diluido, se deshidrata rindiendo crotonaldehído. Sin embargo, el procedimiento más eficaz para preparar crotonaldehído partiendo del acetaldehído, no es el preparar primero el acetaldol por condensación básica del acetaldehído, seguida de deshidratación, sino tratar el acetaldehído directamente con ácido.



El diacetonalcohol se deshidrata fácilmente mediante un ácido moderado dando una cetona α,β -insaturada que tiene el irregular nombre de óxido de mesitilo:



A pesar de que el equilibrio entre una cetona y su aldol es desfavorable, puede obtenerse una cetona α,β -insaturada directamente y con buen rendimiento si la condensación se lleva a cabo en medio ácido:



Un diagrama energético ayuda a comprender mejor la razón de las diferencias entre estas reacciones catalizadas por un ácido o por una base. El aldol se encuentra en un nivel energético más alto que la cetona de partida, de aquí que no se forme en gran proporción. En cambio la cetona insaturada está a un nivel energético más bajo que el de la cetona inicial y el del aldol. Por consiguiente la cetona insaturada es el producto termodinámicamente más estable. En solución ácida la barrera frente a la deshidratación del aldol es bastante pequeña y es muy fácil sobrepasarla. De aquí que se obtenga el producto termodinámicamente estable, la cetona α,β -insaturada. Sin embargo, en solución básica, la barrera frente a la deshidratación del aldol es muy elevada y no se suele vencer casi nunca. La reacción queda confinada en el lado izquierdo de la barrera elevada como puede verse en la figura 18.2. En estas condiciones la mayor parte de la cetona permanece sin reaccionar y sólo se forma un poco del aldol. El mecanismo de reacción de la condensación aldólica catalizada por ácidos es similar al de la reacción catalizada por bases excepto en que las especies reaccionantes son el enol y el carbonilo protonado en vez de serlo el enolato y el carbonilo libre.

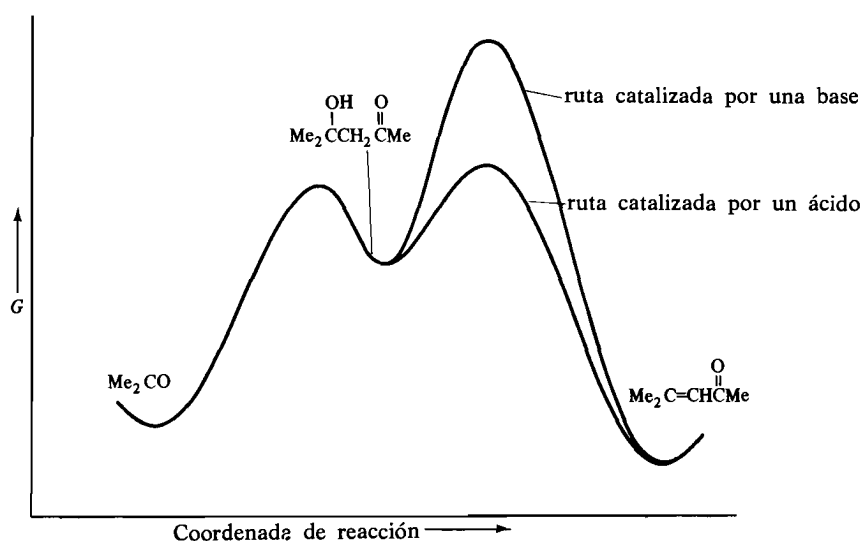
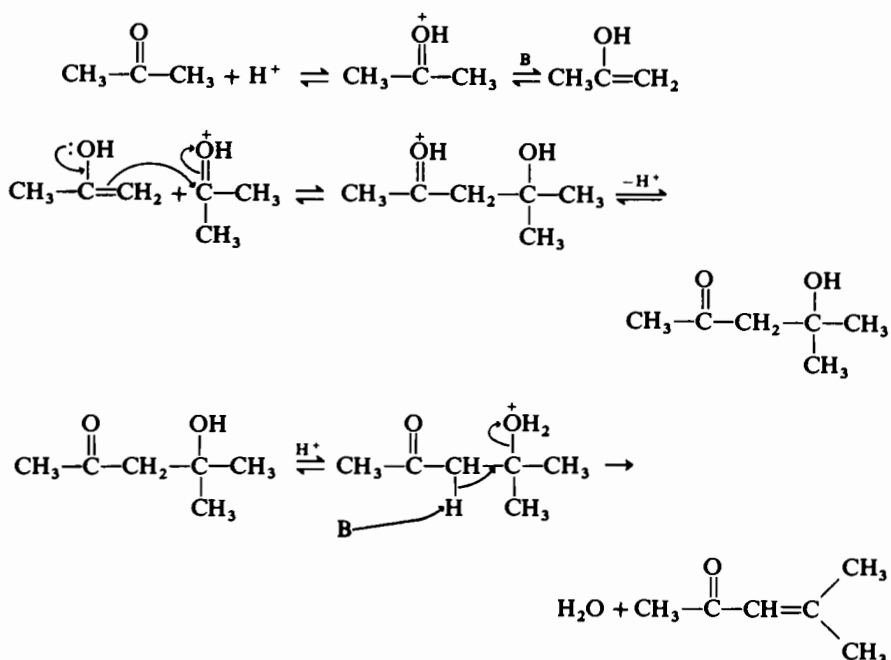


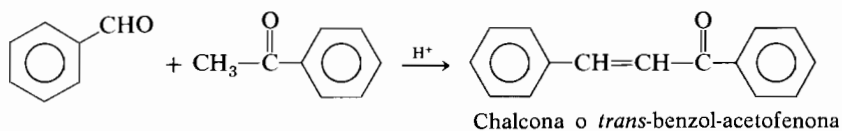
Figura 18.2
Diagrama de la coordenada de reacción para la condensación aldólica de la acetona.



El estudiante debe comparar cuidadosamente las condensaciones aldólicas catalizadas por bases o por ácidos porque (como se verá posteriormente) este paralelismo es una propiedad fundamental de los compuestos carbonílicos que encontraremos repetidas veces.

EJERCICIO 18.17

Formule un mecanismo lógico para la siguiente reacción:

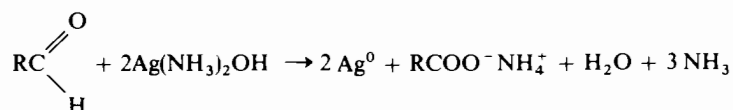


18.15 Oxidación de los aldehídos y de las cetonas

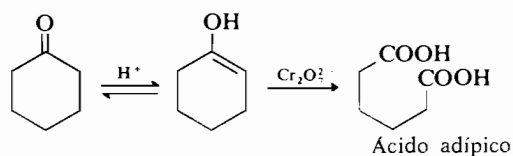
Los aldehídos figuran entre las clases de compuestos orgánicos más fácilmente oxidables. Numerosos agentes oxidantes los convierten en ácidos carboxílicos; no

sólo los oxidantes habituales, permanganatos y dicromatos, sino otros relativamente débiles, como los iones plata o cúpricos.

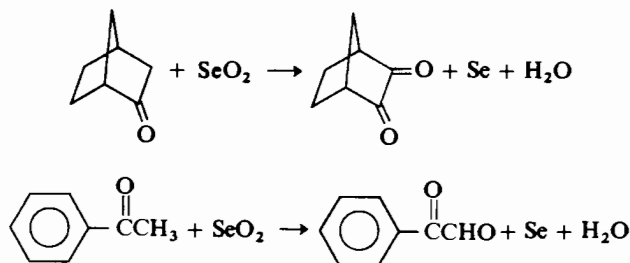
La oxidación de los aldehídos mediante el nitrato de plata amoniacal (reactivo de Tollens) va acompañada por la producción de plata metálica que se deposita en forma de espejo en condiciones adecuadas. Los espejos corrientes se fabrican de esta forma, utilizando formaldehído.



La oxidación de las cetonas mediante reactivos como el permanganato o el dicromato transcurre a través de la forma enol, lo cual requiere forzar las condiciones, obteniéndose normalmente mezclas de productos. La reacción tiene muy poco interés en síntesis con la única excepción de las cetonas cíclicas que se oxidan a ácidos dicarboxílicos:



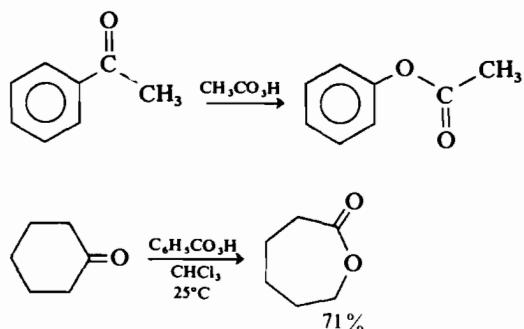
Los aldehídos y las cetonas que poseen un grupo metileno contiguo al carbonilo pueden oxidarse a compuestos dicarbonílicos mediante el dióxido de selenio. El reactivo es a la vez caro y tóxico.



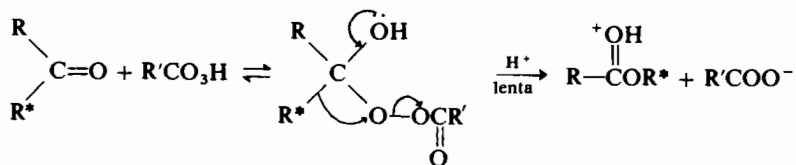
Las cetonas pueden convertirse en ésteres por reacción con los perácidos en una reacción que se conoce como *oxidación de Baeyer* - Villiger*. Las cetonas cí-

* Adolph von Baeyer. 1835-1917. Nacido en Berlín. Universidades de Estrasburgo y de Munich. Premio Nobel 1905.

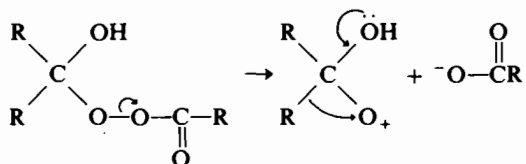
clicas producen lactonas. Los perácidos que más se emplean para estas oxidaciones son el perbenzoico, el *m*-cloroperbenzoico, el peracético y el trifluorperacético.



La reacción está catalizada por ácidos e implica la adición del perácido al grupo carbonilo de la cetona:

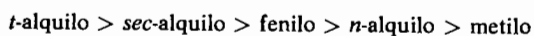


Mientras se cree que la etapa de la reacción donde ocurre la transposición es un proceso concertado, como se ha representado, si la examinamos según los casos en que ocurre, quedará claro que el oxígeno al que emigra el grupo R (*término* o *fin de la migración*) presenta deficiencia electrónica en el estado de transición, estando el proceso íntimamente relacionado en su aspecto electrónico tanto con las transposiciones de los iones carbonio (por ejemplo las observadas con los compuestos de neopentilo, sección 16.3) como con la transposición pinacolínica (sección 17.6):

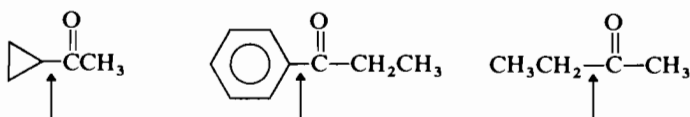


El grupo que emigra en la reacción de Baeyer-Villiger lo hace reteniendo su

configuración. Se han observado las siguientes «aptitudes migratorias» en las cetonas asimétricas:

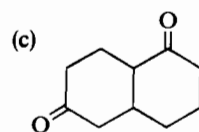
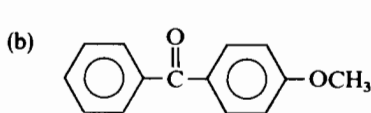
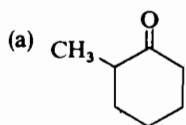


Así, en la reacción total, el oxígeno se insertará en las cetonas siguientes donde indica la flecha:



EJERCICIO 18.18

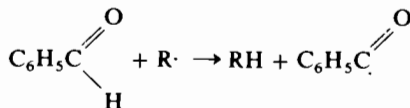
Predecir los productos de las reacciones entre el ácido perbenzoico y las cetonas siguientes:



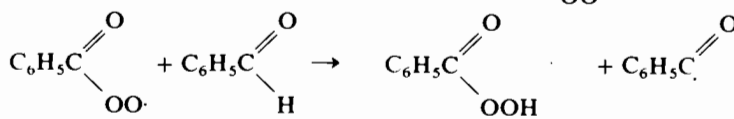
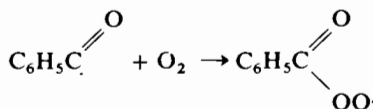
MATERIA OPTATIVA

Reacción de los aldehídos con el oxígeno. En presencia de un iniciador de radicales tiene lugar fácilmente la oxidación de los aldehídos por medio del oxígeno, incluso a temperatura ambiente. Se obtienen ácidos o perácidos dependiendo de las condiciones de reacción:

Iniciación



Propagación



Ácido perbenzoico

El ácido perbenzoico puede reaccionar con el benzaldehído para dar dos moléculas de ácido benzoico (véase líneas arriba la discusión de la oxidación de Baeyer-Villiger).

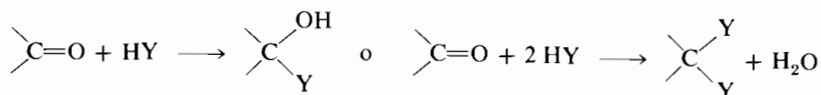


18.16 Resumen de las reacciones de los aldehídos y de las cetonas

Los aldehídos y las cetonas experimentan un gran número de reacciones muy importantes en síntesis. La mayoría de ellas consisten en una adición nucleófila al grupo carbonilo catalizada por ácidos o bases, o en la intervención del enol o del ion enolato. Esta sección resume las reacciones más importantes.

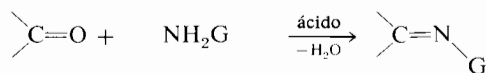
Adiciones nucleófilas de reactivos H—Y al grupo carbonilo

Estas reacciones, que suelen estar catalizadas por ácidos o bases, comprenden los siguientes tipos de transformaciones:



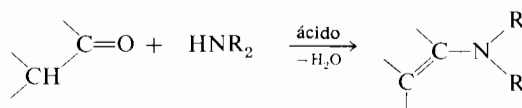
Adiciones nucleófilas a los carbonilos

| Reactivo | Catalizador | Producto |
|--------------------|-----------------|--|
| ROH | H ⁺ | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OR} \end{array}$ |
| ROH | H ⁺ | $\begin{array}{c} \text{OR} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OR} \end{array}$ |
| RSH | Ácidos de Lewis | $\begin{array}{c} \text{SR} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{SR} \end{array}$ |
| HCN | NaCN | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CN} \end{array}$ |
| NaHSO ₃ | — | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$ |

X Adición nucleófila de derivados del amoníaco

Aminas primarias
Hidroxilamina
Hidrazinas

Iminas
Oximas
Hidrazonas

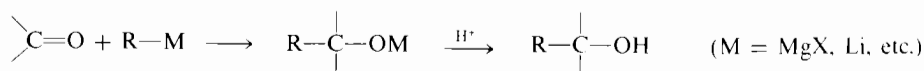


Amina
secundaria

Enamina

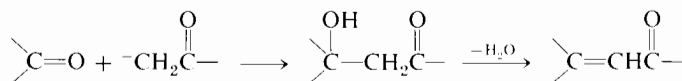
**Adición nucleófila de reactivos «carbaniónicos»
que forman nuevos enlaces C—C***Reacción con compuestos organometálicos*

Estas reacciones son muy importantes como fuente de alcoholes.

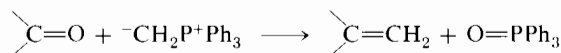


Formaldehído
Otros aldehídos
Cetonas

Alcoholes primarios
Alcoholes secundarios
Alcoholes terciarios

Condensación aldólica (Catálisis ácida o básica)*Reacciones con iluros*

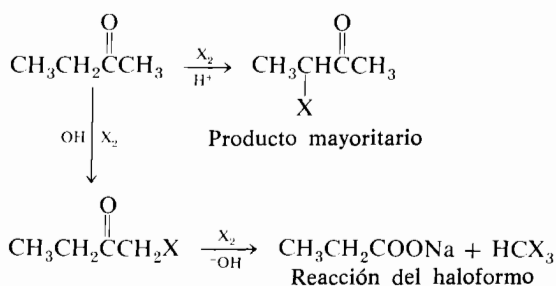
La reacción de Wittig constituye un importante método para la síntesis de alquenos; no hay ambigüedad concerniente a la localización del enlace doble.

**Reacciones de electrófilos con los enoles o los enolatos**

La química de los enoles y de los enolatos es importante siempre que un aldehído o una cetona contengan hidrógenos en α . Los enoles se forman en medios ácidos

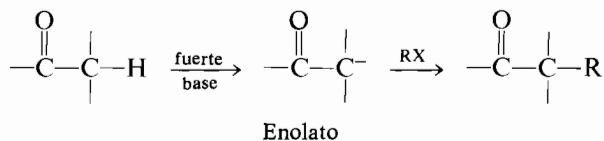
y los enolatos en medios básicos. Los aldehídos con hidrógenos en α experimentan la condensación aldólica, catalizada por ácidos o bases, con notable facilidad, lo cual limita la utilidad de muchas reacciones de estos aldehídos que impliquen condiciones ácidas o básicas.

Halogenación



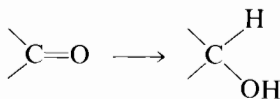
Alquilación de enolatos

Suelen obtenerse mezclas de productos mono- o poli-alquilados en el carbono (C-) y en el oxígeno (O-).



Condensación aldólica (véase apartado anterior)

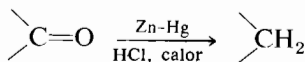
Reducción a alcoholes



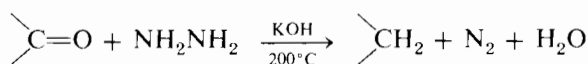
Los diferentes reactivos comprenden NaBH_4 , LiAlH_4 , H_2 (con catalizador) y Na , ROH .

Reducciones a hidrocarburo

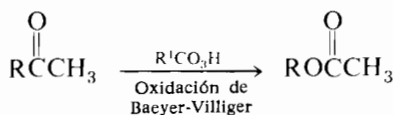
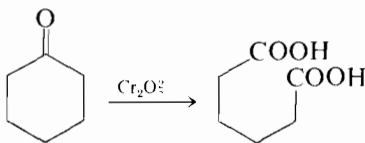
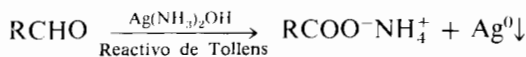
Reducción de Clemmensen



Reducción de Wolff-Kishner

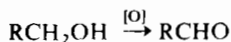


X Oxidaciones



Métodos generales

- X 1. Oxidación de alcoholes primarios (sección 17.7).



- a. Con Cr(VI).
- b. Con MnO₂ «activo»; sólo para alcoholes alílicos o benéficos.

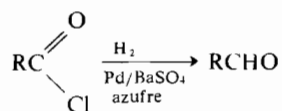
- X 2. Reducción parcial de derivados de ácidos (sección 19.9).

18.17 Resumen de métodos de síntesis para aldehídos

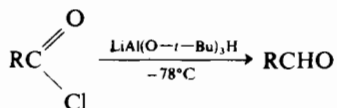
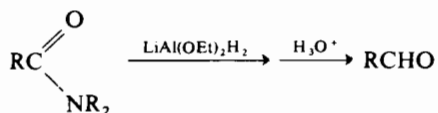
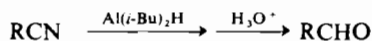
Continuando nuestra práctica habitual, resumiremos en esta sección los métodos útiles de los que disponemos para sintetizar aldehídos para que puedan repasarse. La sección 18.18 suministra una información análoga para las cetonas.

La mayoría de los métodos para sintetizar aldehídos han sido descritos en los capítulos precedentes. Los que no han sido citados todavía (métodos 2 y 3) emplean como sustancias de partida ácidos carboxílicos o sus derivados, los cuales se tratarán en el capítulo 19. El estudio de estas reacciones concretas debe aplazarse hasta haber concluido ese capítulo.

- a. Reducción de Rosenmund en cloruros de ácidos.



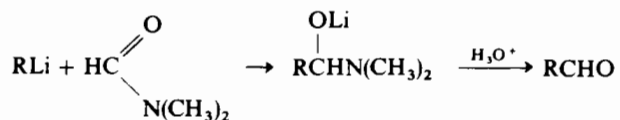
- b. Reducciones con hidruros.



3. Reacciones con reactivos organometálicos (sección 19.10).
a. Reactivos de Grignard y ortoformiato de etilo (sección 20.4).

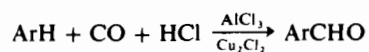


- b. Adición de compuestos organometálicos a la dimetilformamida.

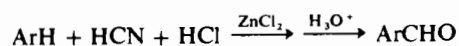


MATERIA OPTATIVA

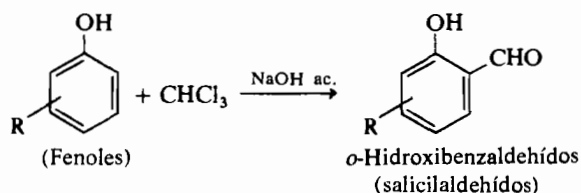
4. Formulación de compuestos aromáticos. (Estas reacciones son, en su mayor parte, de tipo Friedel-Crafts y resultan de empleo muy limitado.)
a. Reacción de Gattermann-Koch.



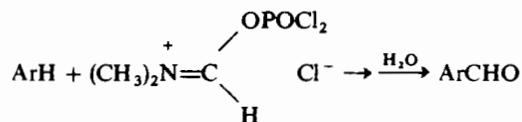
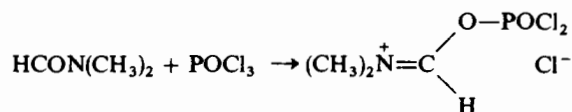
b. Reacción de Gattermann.



c. Reacción de Reimer-Tiemann.

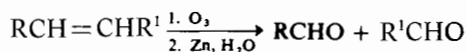


d. Con el reactivo oxiclورو de fósforo-dimetilformamida (reactivo de Vilsmeier).

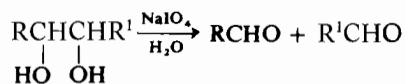


Métodos ocasionales

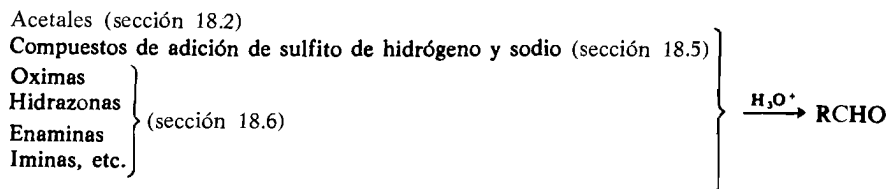
1. Ozonólisis de alquenos (sección 14.9).



2. Ruptura oxidativa de glicoles (sección 17.7).



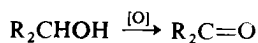
3. Hidrólisis de derivados de aldehídos:



18.18 Resumen de métodos de síntesis para cetonas

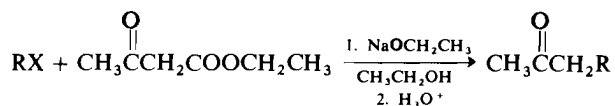
Como de costumbre, el estudiante encontrará provechoso repasar ahora cada uno de los métodos citados a continuación que ya haya sido tratado en los capítulos 14-17. Los métodos para los que se dan referencias de capítulos posteriores no necesitan ser estudiados ahora; se incluyen para que los repasen más adelante.

1. Oxidación de alcoholes secundarios (sección 17.7).

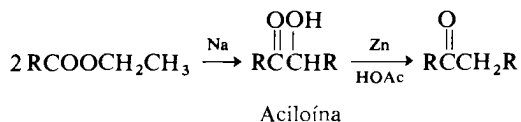


- $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$.
- CrO_3 , piridina.
- MnO_2 activo; sólo para alcoholes alílicos y bencílicos.
- Con CH_3SOCH_3 , dicitohexilcarbodiimida y H_3PO_4 (sección 30.6).

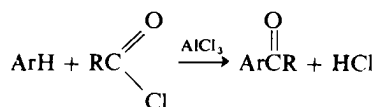
2. Síntesis con el éster acetoacético (sección 23.3).



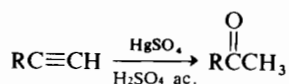
3. Reducción de aciloínas (sección 23.6).



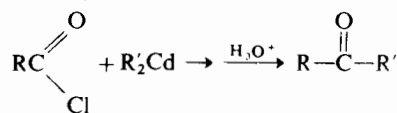
4. Acilación de Friedel-Crafts (secciones 15.5 y 19.11).



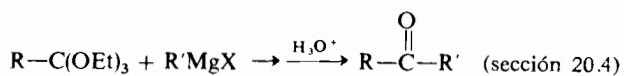
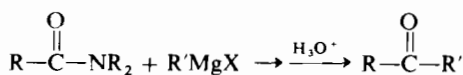
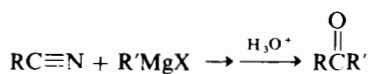
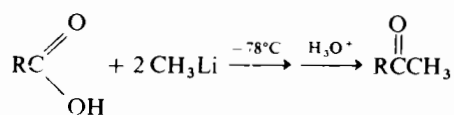
5. Hidratación de acetilenos sustituidos (sección 14.15).



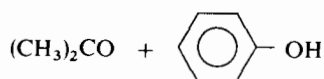
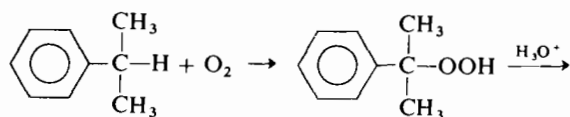
6. Adición de reactivos organometálicos a los ácidos o a sus derivados (sección 19.10).



R' = arilo o alquilo primario, exclusivamente

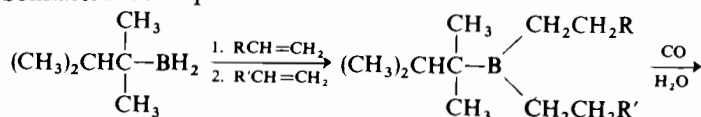


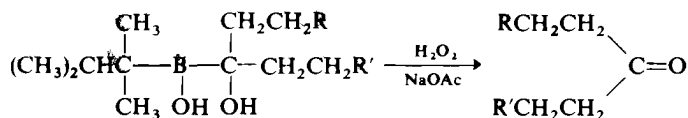
7. Transposición de hidroperóxidos (sección 21.1).



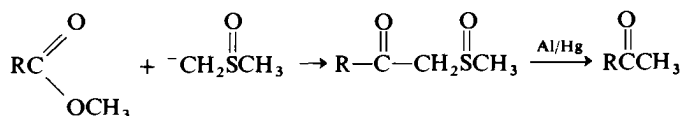
MATERIA OPTATIVA

8. Carbonilación de alquiboranos



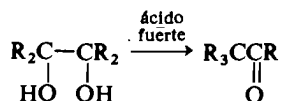


9. Condensación de ésteres con el carbanión metanosulfónico (sección 30.6).

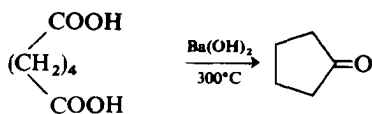


Métodos ocasionales

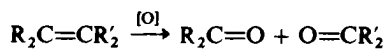
1. Transposición de 1,2-glicoles (transposición pinacolínica) (sección 17.6).



2. Descarboxilación térmica de sales carboxílicas (sección 23.6).



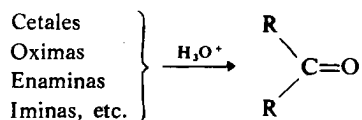
3. Ozonólisis de alquenos (sección 14.9).



4. Ruptura oxidativa de los glicoles (sección 17.7).

- NaIO_4 y cantidades catalíticas de KMnO_4 .
- NaIO_4 y cantidades catalíticas de OsO_4 .

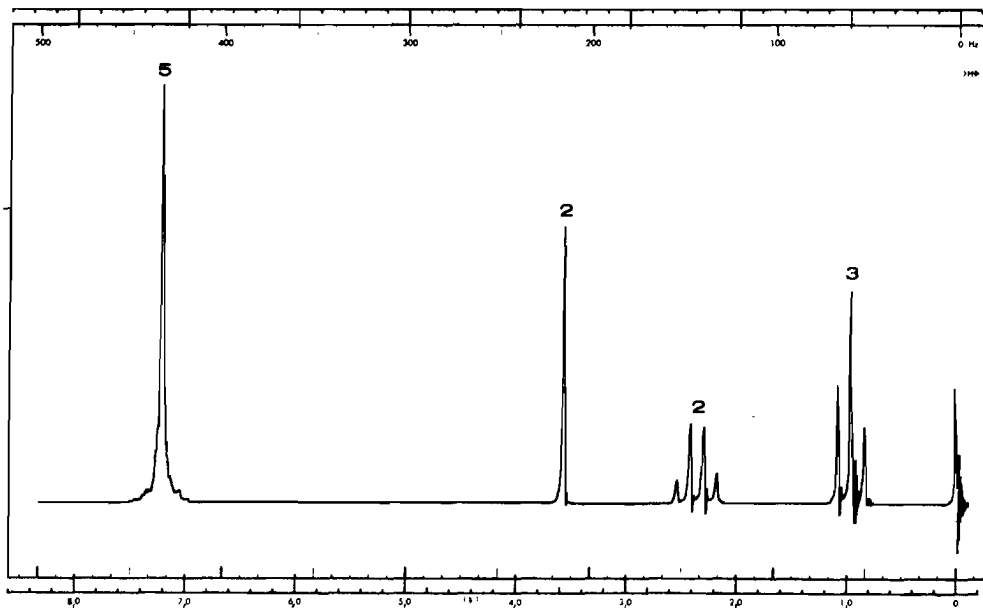
5. Hidrólisis de derivados de las cetonas (secciones 18.2, 18.5 y 18.6).



PROBLEMAS

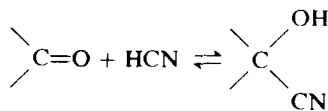
1. Formular las estructuras de los compuestos siguientes:

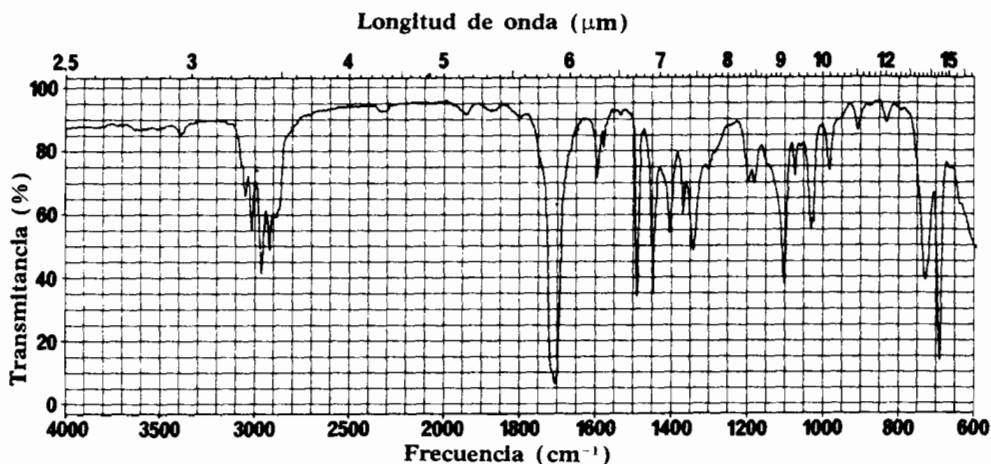
| | |
|---------------------------|----------------------------------|
| (a) Isobutiraldehído | (b) <i>p</i> -Cloroacetofenona |
| (c) 2-Hexanona | (d) 2,2,6-Trimetilciclohexanona |
| (e) Etil isopropil cetona | (f) 4-Metoxibenzaldehído |
| (g) Metil vinil cetona | (h) <i>trans</i> -3-Penten-2-ona |
2. Se dan aquí los espectros infrarrojo y de RMN del compuesto A, el cual tiene la fórmula $C_{10}H_{12}O$. Sugerir una estructura para el compuesto A.



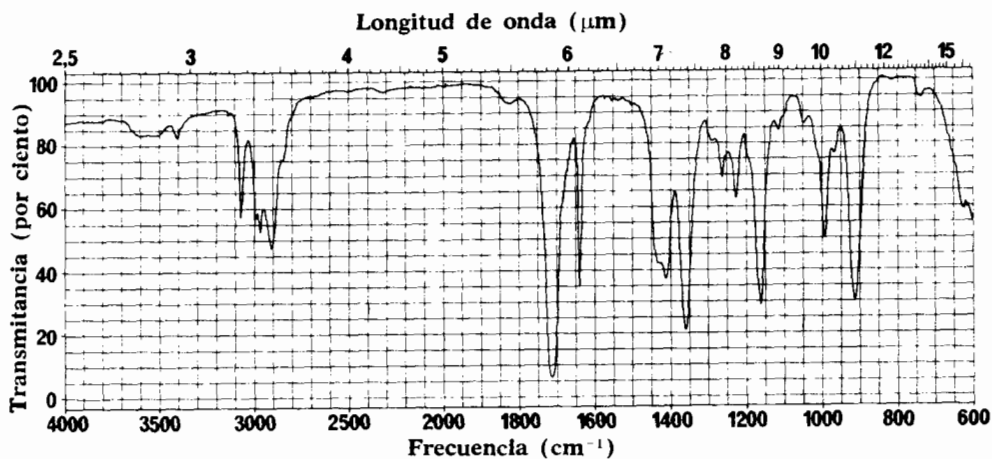
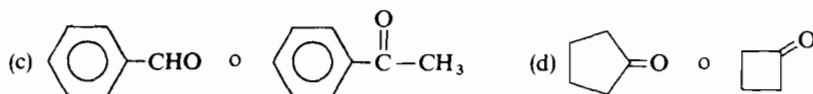
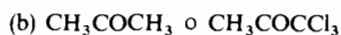
Espectro de RMN del compuesto A. Problema 2.

3. La adición de cianuro de hidrógeno a los compuestos carbonílicos es una reacción fácilmente reversible:

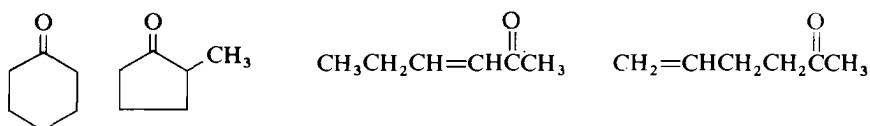


Espectro infrarrojo del compuesto A. **Problema 2.**

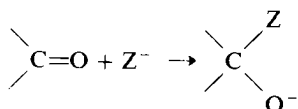
Indicar, para cada uno de los casos siguientes, un razonamiento que permita ordenarlos de acuerdo con el que presente un mayor porcentaje de cianhidrina en el equilibrio:

Espectro infrarrojo del compuesto B. **Problema 4.**

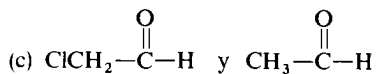
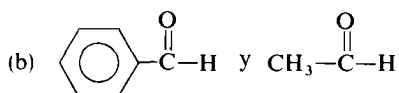
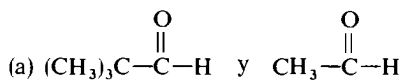
4. Se ha reproducido aquí el espectro infrarrojo del compuesto B, $C_6H_{10}O$. Basándose en el espectro elegir la estructura correcta entre las siguientes posibilidades:



5. (a) Pronosticar la expresión para la velocidad de esta reacción:

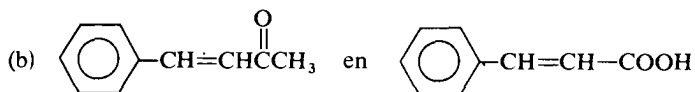
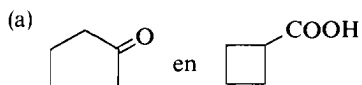


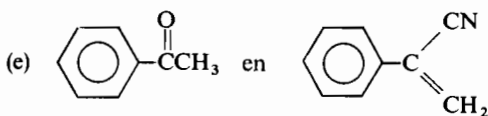
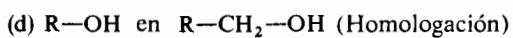
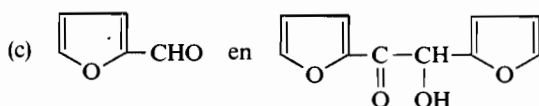
- (b) Ordenar los dos compuestos de cada pareja según la *reactividad previsible* frente a Z^- y explicarlo:



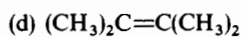
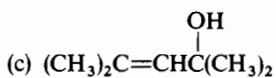
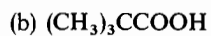
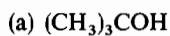
6. Indicar con qué reactivos convertiría la 3-pentanona en:
- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| (a) Trietilmetanol | (b) 2,3-Pentanodiona |
| (c) 3,4-Dietil-3,4-hexanodiol | (d) Cetal dimetílico |
| (e) 3-Pentanol | (f) Pentano |
| (g) 2,2-Dietil-1,3-dioxano | (h) 3,4-Dietil-2-hexeno |
| (i) 2,2-Dietiloxirano | (j) 2,2-Dibromo-3-pentanona |

7. Sugerir un método para convertir:

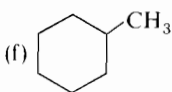
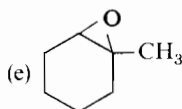
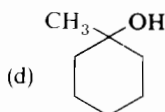
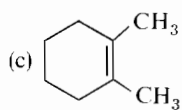
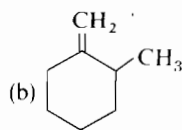
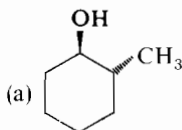




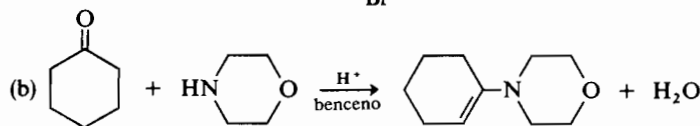
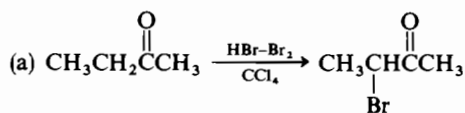
8. Proyectar una síntesis para cada uno de los compuestos siguientes, utilizando acetona y yoduro de metilo como únicos compuestos carbonados:

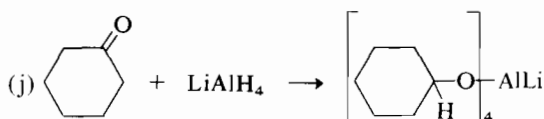
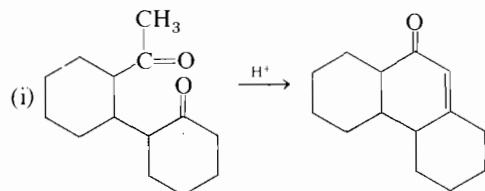
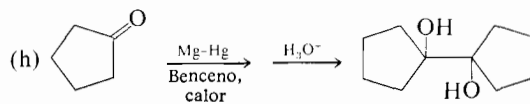
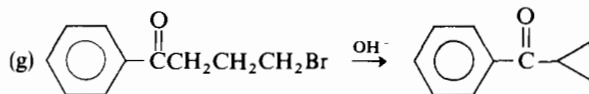
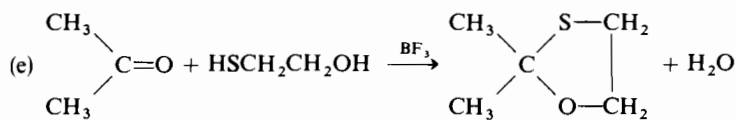
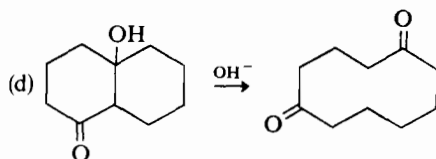
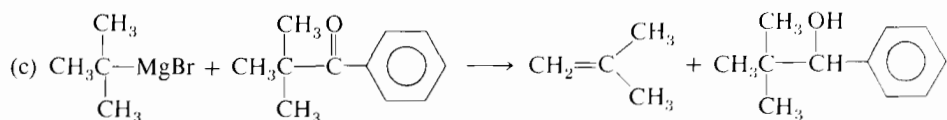


9. ¿Cómo convertiría la 2-metilciclohexanona en los siguientes compuestos?

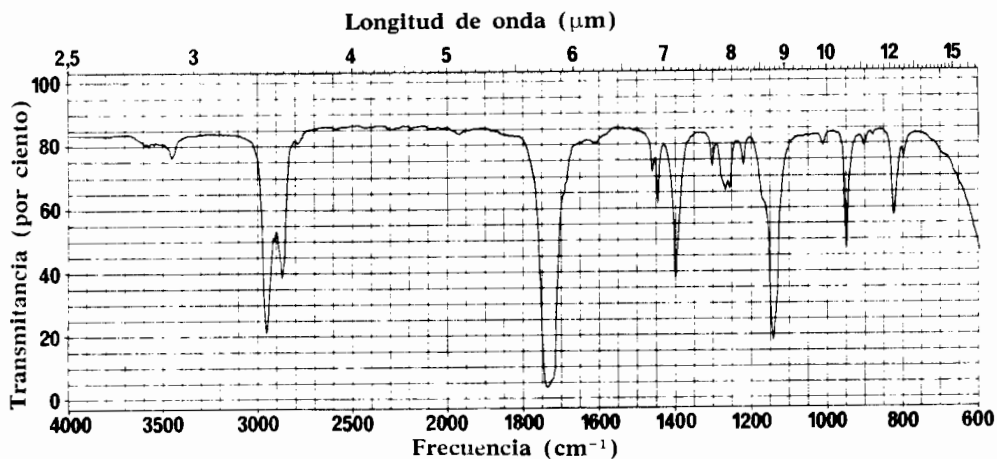


10. Sugerir un mecanismo para cada una de las reacciones siguientes:



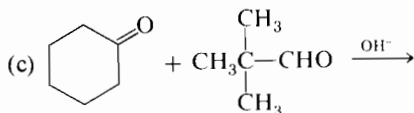
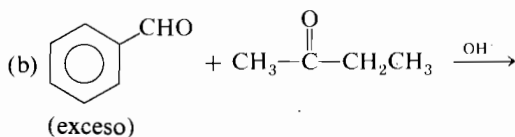
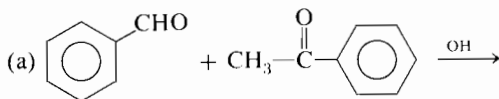


11. El compuesto C se transformó en un nuevo compuesto D por tratamiento con el reactivo formado por anhídrido crómico y piridina. El espectro infrarrojo de D se reproduce a continuación. El compuesto D revierte al C cuando se le trata con borohidruro sódico. La 2,4-dinitrofenil-hidrazina reacciona con el compuesto D dando un compuesto cristalino amarillo E cuyo punto de fusión es 142°C y para el cual el análisis conduce a la fórmula $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Escribir las estructuras de los compuestos C, D y E.

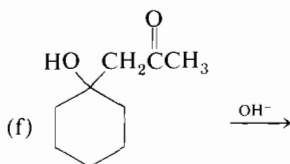
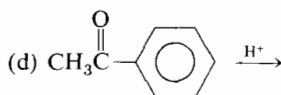


Espectro infrarrojo del compuesto D. Problema 11.

12. Complete las siguientes reacciones:



Problemas



13. Formular las ecuaciones correspondientes a las reacciones de la ciclopentanonona con:

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| (a) $H_2^{18}O, H^+$ | (b) $HOCH_2CH_2SH, H^+$ |
| (c) $NaBH_4$ | (d) C_6H_5MgBr , luego H_3O^+ |
| (e) $PhCOOOH$ | (f) NH_2OH |
| (g) $Cl_2 + HCl$ | (h) $NH_2NHCONH_2$ |
| (i) CH_3Li , luego NH_4Cl | (j) $(CH_3)_3CMgCl$ |
| (k) $(C_6H_5)_3P=CH_2$ | (l) $Zn(Hg)/HCl$ |
| (m) CrO_4^{2-}, H^+ , calor | |

14. Formular la estructura del producto principal que se obtiene en la reacción, si es que la hay, del propionaldehído con:

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| (a) Alcohol absoluto y HCl anhidro | (b) Fenilhidrazina |
| (c) Reactivo de Tollens | (d) $HCN + CN^-$ |
| (e) Butadieno | (f) Hidruro de litio y aluminio |

15. Escribir todos los pasos reactivos necesarios y condiciones que permitan convertir la acetofenona en:

- | | |
|-----------------|-----------------------|
| (a) Etilbenceno | (b) 1,1-Difeniletano |
| (c) Estireno | (d) Acetato de fenilo |

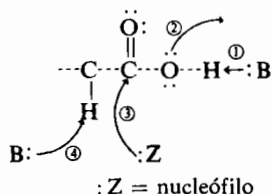
16. Un líquido soluble en agua, de punto de ebullición alrededor de $60^\circ C$, presenta una fuerte absorción en el infrarrojo a 1720 cm^{-1} . Su espectro RMN presenta un doblete a δ 9,5 (un H), un multiplete complejo a δ 2,6 (un H) y un doblete a δ 1,1 (seis H). Formular una estructura que esté de acuerdo con esos datos.

17. Un líquido soluble en agua no reacciona con el reactivo de Tollens pero sí con hidroxilamina. Pudo ser identificado por dos observaciones: (1) el tratamiento con yodo y disolución de $NaOH$ produjo un precipitado amarillo de yodoformo; (2) el tratamiento con hidrógeno y un catalizador dio un alcohol que no pudo resolverse en antípodas ópticas por ningún procedimiento. ¿Qué era dicho líquido?

CAPÍTULO 19

Reacciones de los ácidos carboxílicos y de sus derivados

El grupo carboxilo es uno de los grupos funcionales más corrientes. La química del grupo carboxilo incluye las reacciones que implican: (1) separación del protón ácido por medio de una base; (2) ataque del grupo carboxilo o del ion carboxilato, actuando como nucleófilos, sobre otros sustratos; (3) ataque de otro nucleófilo sobre la porción carbonílica del grupo carboxilo; y (4) ataque de una base a un hidrógeno del carbono en α , activado por el grupo carbonilo del ácido carboxílico o de un derivado. Además de éstas, es frecuente encontrar combinaciones de esos tipos de reacción.

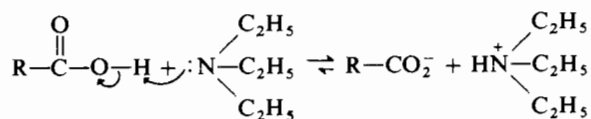


Los cloruros de ácido, los anhídridos, las cetonas, los ésteres y las amidas se denominan frecuentemente *derivados de los ácidos* porque se preparan muy fácilmente a partir de los ácidos y porque se pueden convertir en ácidos también muy fácilmente. Los nitrilos también se consideran a veces como derivados de los ácidos; su química se tratará principalmente en el próximo capítulo (sección 20.4).

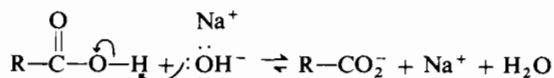
19.1 Reacciones sencillas ácido-base

Una reacción sencilla ácido-base, con formación de una sal, ocurre cuando se ponen en contacto un ácido carboxílico y una base orgánica o inorgánica. La trietil-

amina, base orgánica, reaccionará con un ácido carboxílico para dar la sal trietilamónica del ácido. La reacción es reversible:



El hidróxido sódico, base inorgánica fuerte, también reacciona dando una sal:



El equilibrio está más desplazado hacia la sal en este caso porque el hidróxido sódico es una base más fuerte que la trietilamina. Cuanto más fuerte sea el ácido o la base tanto más favorecida estará la sal en el equilibrio. Un método muy útil y cómodo para medir la fuerza de un ácido consiste en utilizar el ion hidróxido como una base común para la comparación de ácidos y hacer una determinación del pH al que son exactamente iguales las concentraciones del ácido y de su anión. Esto se hace valorando el ácido con NaOH hasta conseguir exactamente el 50 % de neutralización y midiendo el pH a continuación con un pHmetro. Este pH es el pK_a del ácido; cuanto menor sea el pK_a , más fuerte es el ácido (sección 4.1).

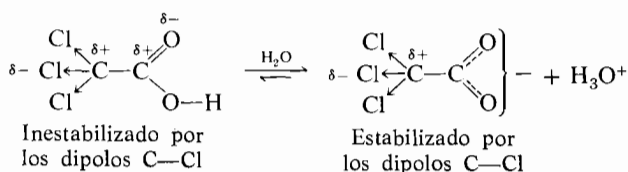
19.2 Efecto inductivo y fuerza ácida

En la Tabla 19.1 se dan los pK_a de un grupo representativo de ácidos carboxílicos. Recuerde que se trata de funciones logarítmicas, de forma que una variación de 1,0 en el pK_a representa un cambio o variación de la acidez por un factor igual a 10. El que los cambios estructurales en cualquier parte de la molécula afectan enormemente a la acidez del grupo $-\text{COOH}$ puede verse reflejado por el hecho de que la fortaleza de los ácidos de la tabla varía en un factor de 300.000.

El ácido tricloroacético es unas 15 000 veces más ácido que el acético. El efecto inductivo del enlace cloro-carbono $\text{C} \rightarrow \text{Cl}$ (sección 18.1) es el responsable de la diferencia. Produce una pequeña carga positiva en el carbono al que están unidos los cloros, el cual a su vez induce otra carga positiva menor en el carbono contiguo. Este efecto inductivo estabiliza el ion carboxilato del ácido tricloroacético con respecto al del ácido acético disminuyendo la carga negativa que tiene que acumularse en el grupo carboxilato:

Tabla 19.1 Los pK_a de los ácidos carboxílicos

| Nombre | Estructura | pK_a (en H_2O a $25^\circ C$) |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Ácido trifluoroacético | CF_3COOH | 0.2 |
| Ácido tricloroacético | CCl_3COOH | 0.6 |
| Ácido malónico | $HOOCCH_2COOH$ (pK_1) | 1.9 |
| Ácido cloroacético | $ClCH_2COOH$ | 2.8 |
| Ácido <i>p</i> -nitrobenzoico | <i>p</i> - $NO_2C_6H_4COOH$ | 3.4 |
| Ácido <i>m</i> -nitrobenzoico | <i>m</i> - $NO_2C_6H_4COOH$ | 3.5 |
| Ácido fórmico | $HCOOH$ | 3.8 |
| Ácido 2-clorobutírico | $CH_3CH_2CHClCOOH$ | 3.8 |
| Ácido 3-clorobutírico | $CH_3CHClCH_2COOH$ | 4.1 |
| Ácido benzoico | C_6H_5COOH | 4.2 |
| Ácido <i>p</i> -toluoico | <i>p</i> - $CH_3C_6H_4COOH$ | 4.4 |
| Ácido <i>p</i> -metoxibenzoico | <i>p</i> - $CH_3OC_6H_4COOH$ | 4.5 |
| Ácido 4-clorobutírico | $ClCH_2CH_2CH_2COOH$ | 4.5 |
| Ácido acético | CH_3COOH | 4.8 |
| Ácido butírico | $CH_3CH_2CH_2COOH$ | 4.9 |
| Malonato de hidrógeno y sodio | Na^+OOCCH_2COOH (pK_2) | 5.7 |



El efecto inductivo disminuye rápidamente con la distancia como lo indica la comparación de los ácidos 2-, 3- y 4- clorobutíricos con el ácido butírico (tabla 19.1). Un cloro en la posición 2 aumenta la acidez más de diez veces. En la posición 3 se reduce el efecto del cloro siendo la acidez seis veces mayor y en la posición 4 un cloro sólo es capaz de doblar la fuerza del ácido.

EJERCICIO 19.1

¿Por qué el ácido acético es más débil que el fórmico?

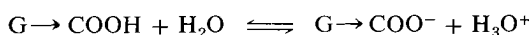
EJERCICIO 19.2

Explique la diferencia entre el pK_1 y el pK_2 del ácido malónico (tabla 19.1).

En la Sección 11.3 vimos que la resonancia era extraordinariamente importante para determinar la fuerza ácida de los fenoles; el *p*-nitrofenol (pK_a 7,14) es unas 600 veces más ácido que el fenol (pK_a 9,94). En cambio el ácido *p*-nitrobenzoico sólo es seis veces más fuerte que el benzoico. La causa de este pequeño factor de 6 puede verse razonando sobre las formas resonantes. No puede escribirse una forma resonante en la que los electrones estén deslocalizados desde el grupo carboxilato al grupo nitro. En los ácidos carboxílicos la fuerza como ácidos viene determinada grandemente por el efecto inductivo del grupo G enlazado al carboxilo. Los grupos electrón-atrayentes favorecen la ionización (aumentan la fuerza del ácido):

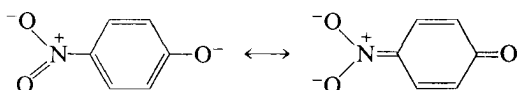


mientras que los dadores de electrones se oponen a la ionización (disminuyen la fuerza del ácido):

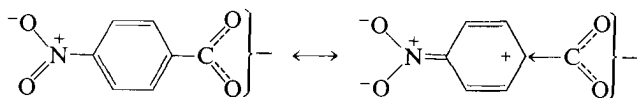


Sin embargo, los efectos resonantes en el interior del grupo G influyen en su efecto inductivo total.

La resonancia influye directamente en la estabilidad del fenóxido:



Pero esta resonancia sólo influye indirectamente en la estabilidad del ion carboxilato, a través de la inducción:



EJERCICIO 19.3

¿Por qué el ácido *p*-metoxibenzoico es más débil que el benzoico?

EJERCICIO 19.4

La acidez del *p*-nitrofenol es unas 16 veces mayor que la del *m*-nitrofenol mientras que la acidez del ácido *p*-nitrobenzoico sólo es 1,25 veces mayor que la del *m*-nitrobenzoico. Ofrezca una explicación.

19.3 Generalidades sobre los mecanismos de reacción de los derivados carboxílicos

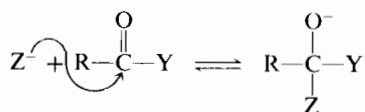
La mayoría de las reacciones de los ácidos carboxílicos y de sus derivados consisten en una sustitución en el carbono carbonílico.



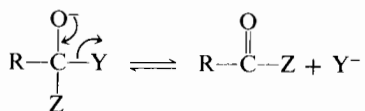
Recuerde que las reacciones más importantes de los aldehídos y las cetonas consisten en la adición nucleófila, directa o catalizada por ácidos, al grupo carbonilo; esto es también válido para las reacciones de sustitución simbolizadas por la ecuación anterior. Si el lector se toma el tiempo necesario para comprender los mecanismos de reacción expuestos a continuación para casos generales, podrá «refutar» a sus compañeros cuando digan que encuentran difícil o complicado el resto del capítulo.

Sustitución nucleófila

Etapa 1: Adición del nucleófilo



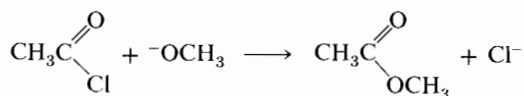
Etapa 2: Expulsión del grupo saliente

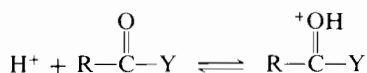


En la etapa 1 el nucleófilo Z^- se adiciona al grupo carbonilo para formar un aducto tetraédrico; en la formación del aducto el carbono carbonílico cambia su hibridación de sp^2 a sp^3 . La etapa 2 supone el colapso del aducto tetraédrico con expulsión del grupo saliente Y^- . El proceso total equivale a sustituir Y por Z.

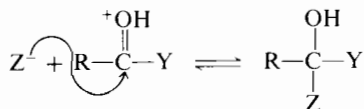
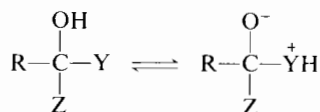
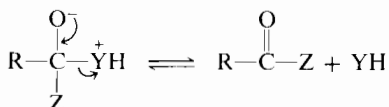
EJERCICIO 19.5

Formule un mecanismo para la reacción:



Sustitución nucleófila catalizada por ácidos*Etapa 1: Activación del carbonilo por el ácido**Etapa 2: Adición del nucleófilo*

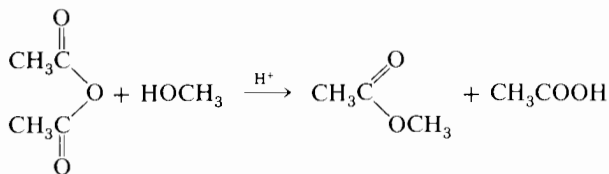
La activación por el ácido (etapa 1) es importantísima si el nucleófilo es débil.

*Etapa 3: Transferencia de un protón**Etapa 4: Expulsión del grupo saliente*

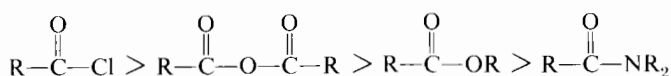
Todas las reacciones de sustitución, catalizadas por ácidos, en los derivados de los ácidos carboxílicos, siguen el esquema mecanístico anterior con ligeras variaciones en los detalles y en la extensión de la transferencia protónica. El protón se transfiere entre átomos electronegativos con enorme rapidez por lo que esta etapa jamás es determinante de la velocidad en estas reacciones.

EJERCICIO 19.6

Formule un mecanismo para la reacción siguiente:

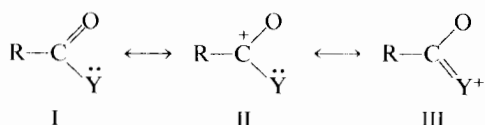


Toda la discusión precedente, en esta sección, ha versado, de forma general, sobre los derivados de los ácidos de fórmula RCOY. Podemos preguntarnos ahora ¿cómo influye la naturaleza de Y en estas reacciones? Tomemos como ejemplo la reacción de los derivados de los ácidos con el agua. Se comprueba experimentalmente que los cloruros de ácido y los anhídridos son muy reactivos frente al agua, los ésteres menos y las amidas aún menos. Podemos por tanto escribir el orden siguiente de reactividad:



Las diferencias de reactividad son bastante grandes. Por ejemplo, cuando se vierte cloruro de acetilo en agua, reacciona tan rápidamente y desprende tanto calor que la mezcla prácticamente explota. En cambio el anhídrido acético reacciona lentamente con el agua invirtiendo horas. Un éster sencillo, como el acetato de metilo, requiere días para reaccionar con el agua a temperatura ambiente si bien el tiempo puede acortarse a unas horas elevando la temperatura. Las amidas reaccionan lentísimamente, incluso a temperaturas elevadas.

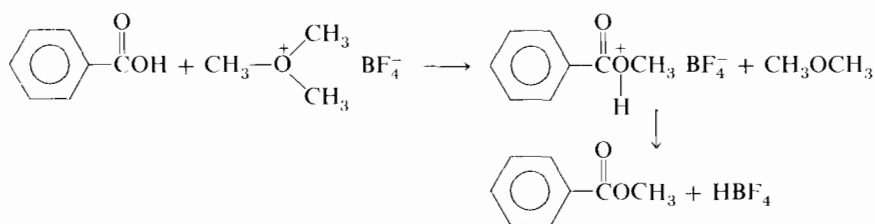
Si examinamos las reacciones de estos compuestos con otros nucleófilos, encontraremos, en general, el mismo orden de reactividad; los cloruros de ácido son muy reactivos, los anhídridos menos y los ésteres y las amidas suelen ser inertes, o muy inertes, respectivamente. Estas reactividades relativas pueden entenderse mejor con las siguientes formas resonantes:



El par de electrones sobre Y en I está en realidad deslocalizado parcialmente en el grupo carbonilo, como se ve en III. Tal como vimos con los aldehídos y las cetonas, la adición de un nucleófilo al carbonilo ocurre más deprisa y en mayor extensión cuando hay mucha carga positiva en el carbono carbonílico. La posibilidad de resonancia como en III disminuye la importancia de II y tiende a eliminar carga del carbono carbonílico. En consecuencia, cuanto mayor sea la importancia de III tanto menos reactivo tenderá a ser el compuesto. Un elemento menos electronegativo (N) está más dispuesto que otro más electronegativo (O) a compartir sus electrones. Por consiguiente la forma resonante III es más importante en una amida que en un éster; esta resonancia sustrae carga positiva del carbono carbonílico pasándola a Y y disminuyendo la reactividad de una amida con respecto a la de un éster. El oxígeno central de un anhídrido tiene que compartir sus electrones con dos carbonilos, de manera que contribuye con una cesión de den-

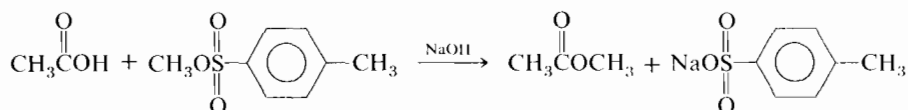
sidad electrónica a cada uno de ellos menor que la del oxígeno de un éster. El carbono carbonílico es así más positivo en el anhídrido que en el éster haciendo a aquél más reactivo que a éste. El cloro al combinar su alta electronegatividad con el hecho de ser un elemento del segundo período e interpenetrarse muy mal con el orbital $2p$ del carbono (sección 10.4), comparte sus electrones aún menos de lo que lo hace el anhídrido. Por consiguiente un cloruro de ácido es más reactivo que cualquier otro derivado de los ácidos. Así pues podemos entender y explicar las reactividades de los derivados de los ácidos carboxílicos frente a los nucleófilos.

Una última generalización, que será útil tenerla presente al estudiar la química de los derivados carboxílicos, radica en recordar que tanto el grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) como el grupo carboxilato ($-\text{RCOO}^-$) pueden actuar como nucleófilos. Ninguno es poderoso como tal pero el último es mucho mejor que el primero. El ejemplo citado a continuación muestra la reacción del ácido benzoico, un nucleófilo relativamente pésimo, con el electrófilo fluorborato de trimetiloxonio, que es muy reactivo. La reacción es un proceso S_N2 en un metilo del electrófilo.



EJERCICIO 19.7

Formule un mecanismo para la siguiente reacción:

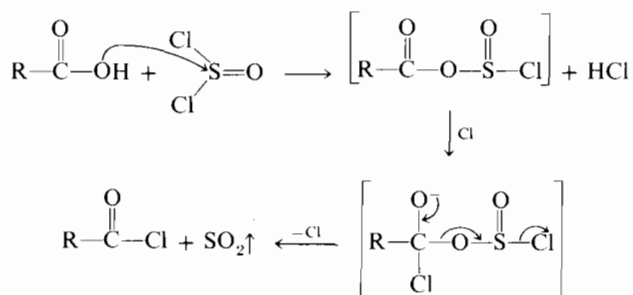


En las secciones inmediatas examinaremos en primer lugar los métodos de obtención de los diferentes derivados de los ácidos y después los métodos para reconvertirlos en ácidos carboxílicos.

19.4 Obtención de haluros de ácidos y anhídridos

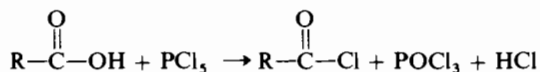
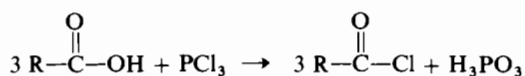
La reacción de un ácido carboxílico con el cloruro de tionilo produce un cloruro de ácido, dióxido de azufre y cloruro de hidrógeno. La reacción transcurre me-

diante el ataque inicial de ácido carboxílico sobre el átomo de azufre con eliminación de cloruro de hidrógeno. El intermedio que resulta no es estable y pierde dióxido de azufre para dar el cloruro del ácido:



Esta reacción se utiliza ampliamente si bien pueden interferir otros grupos funcionales en la misma molécula que pudieran reaccionar con el cloruro de hidrógeno.

El tricloruro y el pentacloruro de fósforo constituyen otros reactivos capaces de convertir un ácido carboxílico en el correspondiente cloruro de ácido. En el caso del cloruro de tionilo ambos subproductos son gaseosos. Con los halogenuros de fósforo los subproductos son, o bien el ácido fosforoso que no es volátil, o bien el oxiclорuro de fósforo que es un líquido volátil (punto de ebullición 105° C). Este último puede resultar difícil de separar del cloruro de ácido si los puntos de ebullición de los dos son similares.



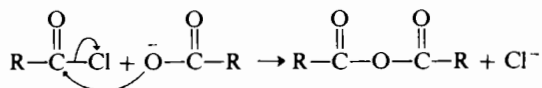
EJERCICIO 19.8

Proponer un mecanismo para la reacción del ácido acético con el pentacloruro de fósforo.

También se conocen otros halogenuros de ácido distintos de los cloruros pero tienen muy poca importancia.

Los anhídros de ácido más utilizados por los químicos orgánicos son el acético, el trifluoroacético, el benzoico, el succínico, el maleico y el ftálico. Todos ellos son

productos comerciales que suelen comprarse cuando se los necesita en el laboratorio. El anhídrido de un ácido puede obtenerse por reacción de un cloruro de ácido con un ion carboxilato:

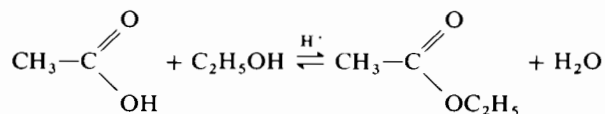


La reacción transcurre suavemente bajo condiciones moderadas y pone de manifiesto la capacidad de ataque como nucleófilo del ion carboxilato así como la reactividad del grupo carbonilo de un cloruro de ácido. La reacción presenta una extensión muy amplia e incluye a los ácidos alifáticos y a los aromáticos. Los rendimientos son excelentes y la única limitación sería deriva del hecho de que los anhídridos asimétricos son inestables y se desproporcionan fácilmente.

19.5 Obtención de esteres

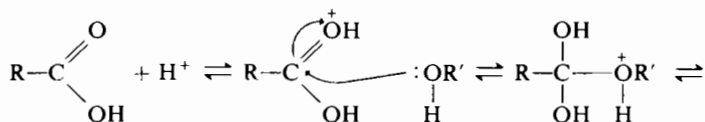
Esterificación de Fischer

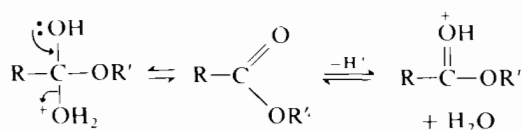
Los esteres sencillos se suelen preparar en el laboratorio dejando que reaccione una mezcla de un ácido carboxílico y un alcohol en presencia de un ácido mineral como catalizador. La reacción se denomina frecuentemente *esterificación de Fischer*:



La reacción alcanza el equilibrio cuando quedan cantidades apreciables de las sustancias iniciales. A menudo el ácido carboxílico es la sustancia de partida más costosa y el alcohol metílico o el etílico es el otro componente. En ese caso se emplea un gran exceso de alcohol para desplazar el equilibrio hacia la derecha. En muchos otros casos puede separarse el agua de la reacción mediante destilación azeotrópica con un disolvente adecuado, como el benceno, lo que lleva la reacción a completarse.

El mecanismo de la esterificación de Fischer implica numerosas etapas:

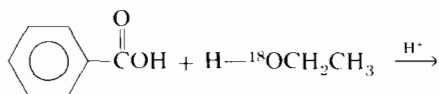




La reacción está catalizada por ácidos, siendo la misión del ácido fuerte el convertir al ácido carboxílico en su ácido conjugado. El grupo carbonilo de éste experimenta un ataque nucleófilo por parte del oxígeno del alcohol, lo que produce la especie protonada indicada. La transferencia de protones entre átomos de oxígeno es muy rápida y la especie siguiente, de las indicadas, se forma por eliminación de un protón del oxígeno próximo a R' y por adición de otro protón al otro oxígeno. Los electrones pueden desplazarse como se ha indicado, expulsándose una molécula de agua y dando el ácido conjugado del ester, que pierde un protón para dar el ester.

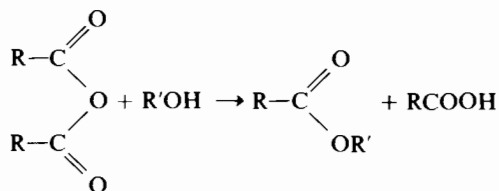
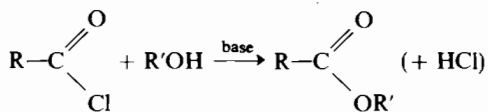
EJERCICIO 19.9

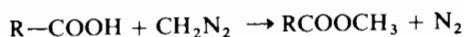
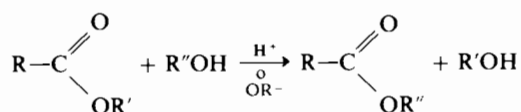
Complete esta reacción:



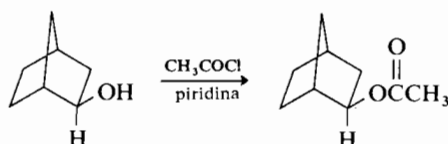
Otros métodos

Hay otros muchos métodos para preparar esteres, cada uno de los cuales es útil en ciertas circunstancias; los métodos más utilizados se resumen a continuación:



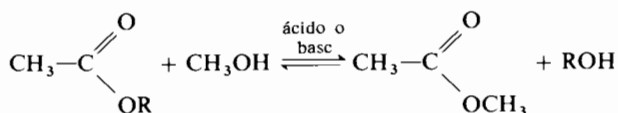


La reacción de un cloruro de ácido con un alcohol es satisfactoria. Esta reacción se emplea cuando se desea convertir un alcohol valioso en un éster, generalmente en su acetato.



La reacción se lleva a cabo frecuentemente en piridina, la cual forma una sal con el HCl liberado y evita que la disolución se vuelva ácida. Se puede emplear un anhídrido en lugar de un cloruro de ácido según un procedimiento similar.

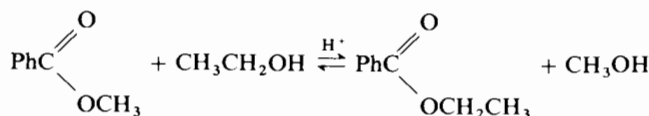
La *transesterificación* es el término que se aplica a la reacción de un éster con un alcohol para dar un éster diferente:



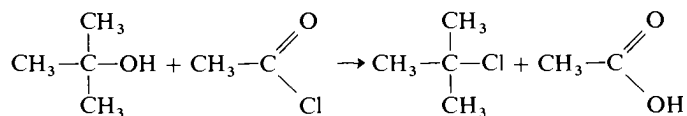
La transesterificación está catalizada por los ácidos y también por las bases. El mecanismo de la transesterificación catalizada por ácidos es muy parecido al de la esterificación de Fischer. Los titanatos de alquilo, (RO)₄Ti, son catalizadores de la transesterificación extraordinariamente enérgicos y se emplean industrialmente.

EJERCICIO 19.10

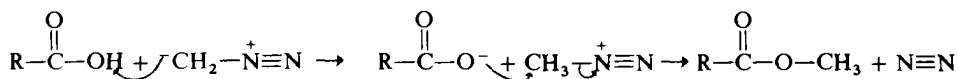
Proponer un mecanismo para la siguiente reacción:



Salvo raras excepciones, los ácidos alifáticos o aromáticos pueden convertirse en ésteres por todos los métodos expuestos anteriormente. Sin embargo existen limitaciones respecto a los alcoholes que se comportan satisfactoriamente en estas reacciones. Los alcoholes primarios y secundarios pueden emplearse de una manera general en todos los tipos de esterificación. Los alcoholes terciarios no pueden esterificarse en presencia de ácidos porque se convierten facilísimamente en iones carbonio los cuales experimentan eliminación u otros tipos de reacciones:



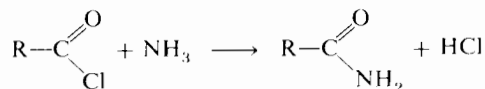
La reacción de los ácidos con diazometano es un método excelente para obtener ésteres metílicos pero es muy peligroso excepto en trabajo a escala muy pequeña. Aunque el diazometano es un gas amarillo venenoso y explosivo, puede obtenerse en disolución etérea sin dificultad. La reacción con un ácido carboxílico transcurre en dos etapas. La primera es la transferencia de un protón ácido a una base:



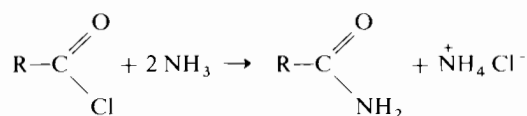
Sin embargo esta reacción ácido-base produce un buen nucleófilo (el ion carboxilato) y un sustrato al que está unido el mejor grupo saliente de todos los conocidos, el nitrógeno (N_2). La segunda etapa de la reacción consiste en la formación de un nuevo enlace carbono-oxígeno a la vez que el único subproducto, el nitrógeno. La reacción transcurre en condiciones suaves con rendimiento excelente y es especialmente útil para convertir un ácido caro en su éster metílico. La amplitud de la reacción de los ácidos orgánicos con los diazocompuestos es grande: casi cualquier ácido, sea alifático o aromático, reaccionará suavemente en condiciones moderadas para dar un rendimiento de éster excelente. El hecho de que el único subproducto sea el nitrógeno hace que esta reacción sea una de las más limpias en síntesis orgánica.

19.6 Obtención de amidas y nitrilos

Los cloruros de ácido y los anhídridos reaccionan con el amoníaco, las aminas primarias y las aminas secundarias, dando amidas. Por ejemplo, la reacción entre un cloruro de ácido y el amoníaco puede formularse así:

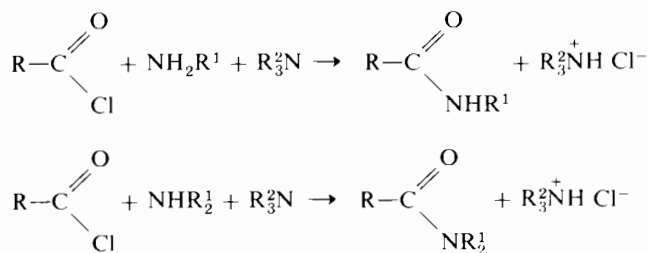


Claro está que el HCl producido reaccionará con el amoníaco presente de forma que la reacción total que ocurre realmente es:

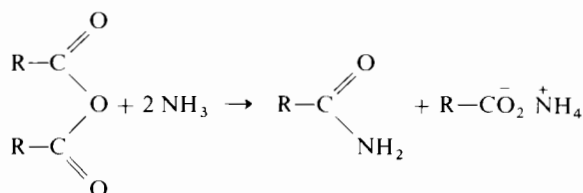


Por lo tanto siempre se emplea exceso de amoníaco.

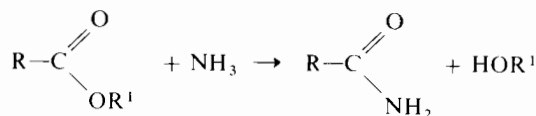
Si se desea obtener la amida de una amina primaria o secundaria, se utiliza un exceso de ésta con análoga finalidad; es frecuente añadir a la reacción una amina terciaria comercial y barata (como la piridina) para neutralizar el ácido clorhídrico formado.



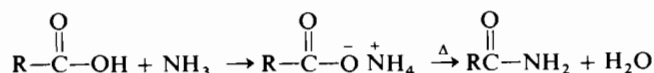
Pueden aplicarse análogas consideraciones a la reacción entre el anhídrido de un ácido y el amoníaco o una amina para dar una amida.



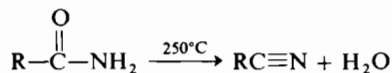
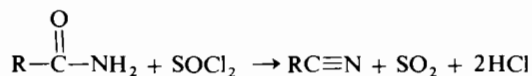
En contraste con la reacción de un cloruro de ácido con el amoníaco, que es rápida y completa, la reacción entre un ester y el amoníaco es bastante lenta, rara vez completa y de escaso valor preparativo.



Con el ácido progenitor la primera reacción del amoníaco es la formación de una sal que es estable a temperatura ambiente. Si se aísla la sal y se la calienta bastante por encima de 100° C, se desprende vapor de agua y se forma la amida:



La deshidratación posterior de una de esas amidas no sustituidas da un nitrilo (un cianuro orgánico). Generalmente se emplea un agente químico deshidratante tal como el oxiclورو o el pentóxido de fósforo o el cloruro de tionilo, pero en los procesos industriales a gran escala se emplea la pirólisis a temperaturas de unos 250° C.

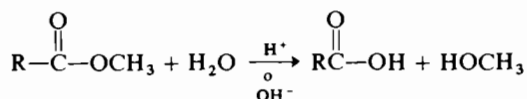
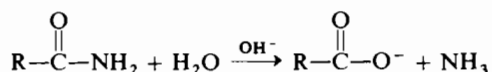
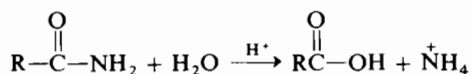


Las reacciones de las amidas se tratarán en la sección 20.5.

19.7 Hidrólisis de los derivados de los ácidos.

Se puede forzar a todos los derivados de los ácidos para que reaccionen con el agua regenerando el ácido progenitor. La escala de reactividad frente al agua se discutió en la sección 19.3.

Los anhídridos reaccionan suavemente con el agua en condiciones muy moderadas para dar el ácido progenitor y ningún subproducto. Los cloruros de ácidos también reaccionan suavemente pero originan un mol de cloruro de hidrógeno. Los ésteres y las amidas reaccionan con agua para dar el ácido progenitor sólo en presencia de un ácido o de una base fuerte (o, biológicamente, en presencia de enzimas):



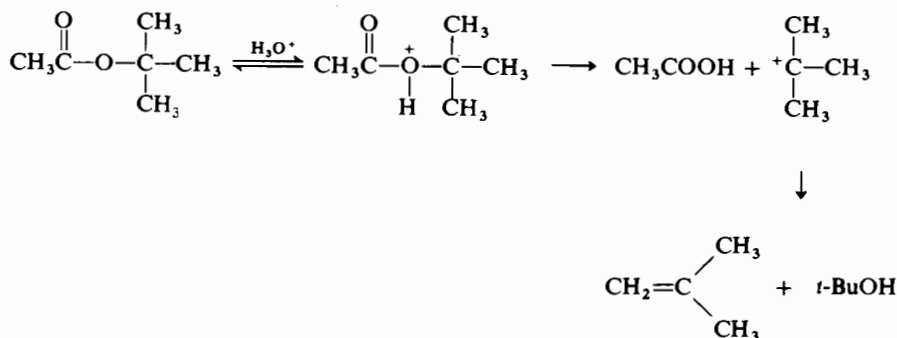
El ácido fuerte se emplea en cantidades catalíticas para la hidrólisis de esteres pero se requiere un equivalente y además una cantidad catalítica para las amidas porque el subproducto amoníaco destruye 1 mol del ácido por formación de la sal. La base fuerte nunca puede emplearse en cantidades catalíticas puesto que en todos los casos el ácido carboxílico resultante destruye 1 mol de la base al formar la sal.

La hidrólisis de esteres, catalizada por ácidos, es la reacción inversa de la esterificación de Fischer (sección 19.5). Como todos los pasos son reversibles, se favorece la hidrólisis utilizando exceso de agua.

EJERCICIO 19.11

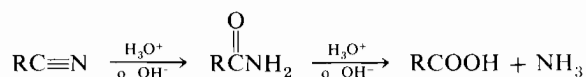
Formular detalladamente el mecanismo de la hidrólisis de un ester en disolución ácida.

Los esteres con ciertas características estructurales experimentan la hidrólisis catalizada por ácidos según mecanismos especiales. Si la parte alcohol del ester forma un ion carbonio de cierta estabilidad, la hidrólisis transcurre mediante un mecanismo relacionado con las reacciones S_N1 y $E1$.



En la hidrólisis ácida, como en la básica, la reacción puede transcurrir por otro camino si el carbonilo está impedido frente a la aproximación del débil nucleófilo que es el agua y si es desfavorable la transición al intermedio tetraédrico más voluminoso. Por ejemplo la hidrólisis ácida del ester metílico del ácido mesoico exige un ácido muy fuerte y sigue otro camino a través de un ion acilio intermedio (sección 15.5).

Es algo más difícil hidrolizar un nitrilo, tanto con un ácido como con una base. Puede detenerse la hidrólisis en la etapa intermedia de amida según cuáles sean la estructura y las condiciones de reacción.



19.8 Saponificación: investigación de un mecanismo de reacción

La reacción de los ésteres con una base fuerte, denominada *saponificación*, está implicada en la preparación del jabón y es una de las reacciones orgánicas más antiguas que se conocen. El mecanismo de la reacción ha sido investigado detalladamente.

EJERCICIO 19.12

Formule una ecuación que muestre cómo se obtiene un jabón a partir de una grasa.

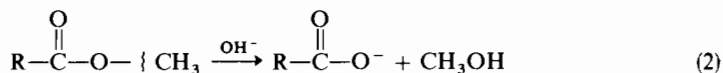
En los primeros tiempos de la química orgánica los esfuerzos de los químicos se dirigían a conocer qué productos podían obtenerse en las reacciones químicas. Los primeros estudios dirigidos a encontrar qué sucedía durante el transcurso de una reacción fueron llevados a cabo por Wilhelm Ostwald. Él midió las velocidades de hidrólisis de ésteres nada menos que en 1883.*

La inspección de las sustancias iniciales y de los productos sugiere que hay dos clases de mecanismos fundamentalmente diferentes a través de los cuales pudiera transcurrir la saponificación; uno supone la ruptura del enlace acilo C—O y el otro la ruptura del enlace alquilo O—C.

Ruptura del enlace acilo

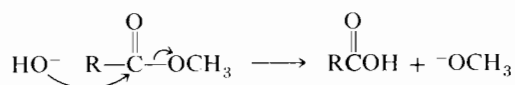
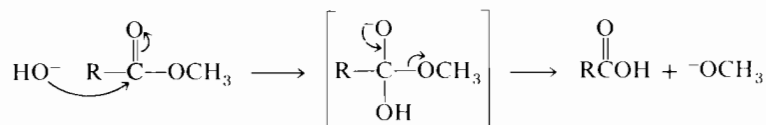


* Wilhelm Ostwald. 1853-1932. Nació en Riga, Letonia. Universidades de Riga y de Leipzig. Premio Nobel 1909.

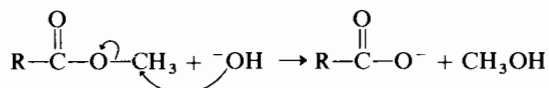
Ruptura del enlace alquilo

Con objeto de tratar de decidir cuál de estos mecanismos es el correcto, podríamos examinar las cinéticas de la reacción. La expresión de la velocidad para la saponificación es $-d[\text{éster}]/dt = k[\text{éster}][\text{OH}^-]$. Esto significa que el estado de transición correspondiente a la reacción contiene los elementos de una molécula de éster y de un ion hidróxido. La etapa determinante de la velocidad podría ser un ataque del ion hidróxido al éster o bien una etapa de equilibrio en la que el éster y el ion hidróxido reaccionasen para dar un complejo cuya descomposición podría determinar la velocidad total. La reacción es totalmente irreversible porque vaya a través del mecanismo (1) o a través del (2), siempre se obtienen sales carboxílicas como productos: directamente si el mecanismo (2) es correcto o en una reacción ácido-base subsiguiente si es el mecanismo (1) el correcto. El ion carboxilato es muy estable y no reacciona con el alcohol para regenerar el éster.

Observando con más detalle los mecanismos (1) y (2) puede pensarse que la ruptura oxígeno-acilo transcurrirá por uno de los siguientes mecanismos:

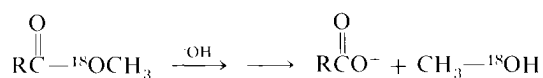
Sustitución nucleófila directa*Adición nucleófila seguida de eliminación*

La ruptura oxígeno-alquilo también puede ocurrir por sustitución nucleófila (S_N2).

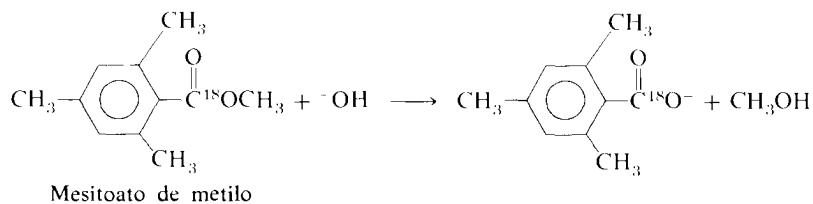


Todas estas reacciones seguirán la cinética observada, luego dicha cinética no nos informa acerca de cuál es el mecanismo correcto.

Sin embargo cuando se marca con ^{18}O el oxígeno alquílico de un éster, este isótopo aparece en el alcohol y no en la sal del ácido demostrándose que se rompe el enlace carbono-oxígeno carbonílico, es decir, que tiene lugar la ruptura oxígeno-acilo.



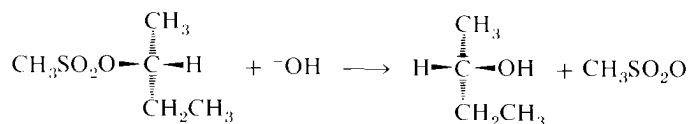
Mientras el mecanismo de ruptura oxígeno-acilo es el válido en los casos sencillos, existen algunas reacciones importantes en las que el mecanismo de la hidrólisis consiste en el ataque sobre el oxígeno del alcoxilo. Por ejemplo, el grupo carbonilo del éster metílico del *ácido mesitoico* es inerte en las condiciones habituales de saponificación debido al impedimento existente. Cuando se fuerza la reacción tiene lugar el ataque en el carbono metílico (mecanismo 2, ruptura oxígeno-alquilo):



EJERCICIO 19.13

El mesitoato de metilo no reacciona con el etóxido sódico en etanol pero sí lo hace tras prolongado reflujo. ¿Cuáles son los productos?

Este cambio de mecanismo desde el ataque sobre el carbono carbonílico al desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ en el carbono alcohílico puede verse facilitado por el aumento de la capacitación de actuar el anión del grupo carboxilo como un grupo saliente. Este mecanismo de reacción es raro en los ésteres carboxílicos pero ocurre fácilmente en los ésteres sulfónicos.



Cuando puede observarse la estereoquímica de esta ruptura oxígeno-alquilo, se detecta inversión.

Todavía queda por contestar la pregunta de si la ruptura oxígeno-acilo tiene lugar por desplazamiento directo o por adición seguida de eliminación. Esta pregunta respecto al mecanismo aparece en forma de diagramas de la coordenada de reacción en la figura 19.1. Si es correcto el mecanismo por desplazamiento directo, la reacción es, simplemente, S_N2 como muestra el primer diagrama. Si el correcto es el mecanismo de adición-eliminación, habrá un intermedio discreto, donde la energía es mínima, a lo largo del camino de reacción. ¿Cómo podemos saber qué alternativa es la correcta?

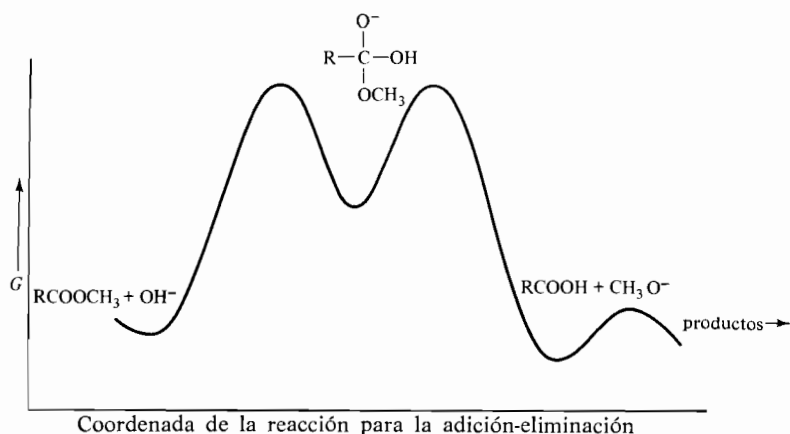
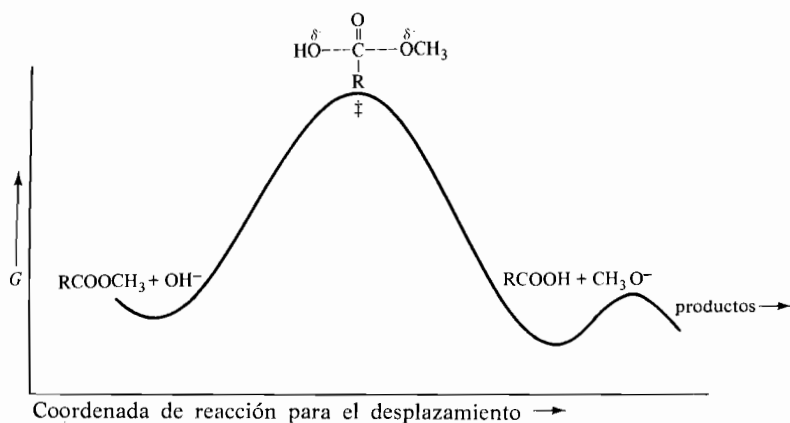
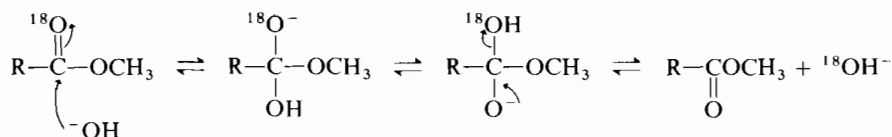


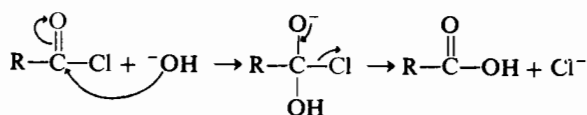
Figura 19.1
Diagramas posibles para la hidrólisis de un éster.

Cuando se marcó con ^{18}O el oxígeno carbonílico de un ester tuvo lugar un intercambio con ^{16}O en el disolvente acuoso lo que constituye una prueba excelente de que la reacción *no* es un desplazamiento directo. Este experimento fue efectuado por M. Bender * quien trató el ester marcado con una base y dejó que la reacción sólo avanzase parcialmente hacia su término. Recuperó el ester que aún no se había saponificado y midió el contenido en ^{18}O . Si la saponificación fuese una simple reacción de desplazamiento, el ester que no había reaccionado contendría la misma concentración de ^{18}O que antes de la reacción. De hecho se encontró una concentración de ^{18}O mucho menor; el mecanismo en dos etapas, adición-eliminación, explica elegantemente el intercambio de ^{18}O :

Mecanismo de adición-eliminación



El mecanismo de adición-eliminación se utiliza comúnmente en vez del mecanismo de desplazamiento directo para explicar reacciones análogas con otros derivados de ácidos tales como los cloruros, los anhídridos, los nitrilos y las amidas:



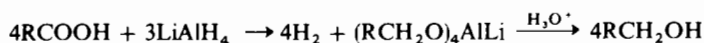
19.9 Reducción

Entre las reacciones de los ácidos y de sus derivados que tienen lugar por medio de un ataque nucleófilo sobre el carbonilo, hay dos clases de reactivos diferentes de los que contienen heteroátomos como nitrógeno u oxígeno, que se utilizan ampliamente. Los hidruros metálicos convenientes reaccionan con formación de enlaces hidrógeno-carbono dando productos de reducción. Los compuestos organometálicos reaccionan formando nuevos enlaces carbono-carbono.

El grupo carboxilo se reduce normalmente mediante el hidruro de litio y aluminio. Primero reacciona el hidrógeno ácido liberándose hidrógeno gaseoso. En-

* Myron L. Bender. Nacido en 1924 en St. Louis, Missouri. Illinois Institute of Technology y Northwestern University.

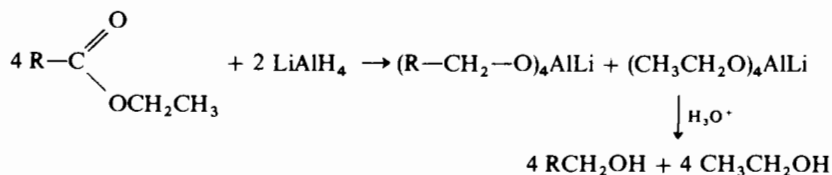
tonces el carbonilo del ion carboxilato es atacado por el ion AlH_4^- y el grupo se reduce totalmente hasta dar el alcóxido primario. La reacción total es:



EJERCICIO 19.14

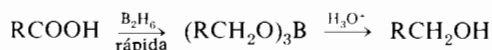
Formule un mecanismo detallado para la reducción del ácido acético a etanol mediante el LiAlH_4 .

En algunos casos la sal del ácido que se forma inicialmente (RCOOLiAlH_3^-) es insoluble y precipita impidiéndose así la reducción. En tales casos puede convertirse el ácido en un éster que es reducido fácilmente por el LiAlH_4 :

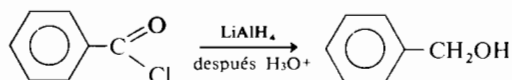


Se suele utilizar un exceso de hidruro de litio y aluminio aunque los cuatro hidrógenos son potencialmente útiles como aniones hidruro. Este exceso se descompone al final de la reacción, normalmente mediante la adición de alcohol o de acetato de etilo; el alcóxido salino se acidifica antes de aislar el producto de la reacción.

El diborano reacciona rápidamente con los ácidos carboxílicos reduciéndolos a alcoholes primarios. La reducción de otras funciones carbonílicas con diborano es mucho más lenta.

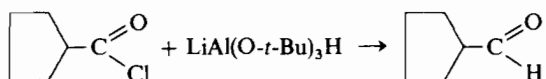


Los cloruros de ácido y los anhídridos reaccionan suavemente con el LiAlH_4 para dar los correspondientes alcoholes primarios.

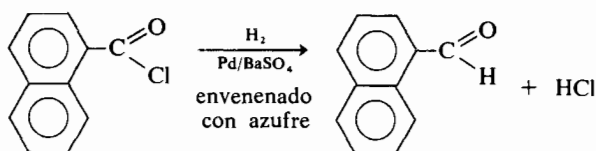


Los intentos para parar la reacción en el estado intermedio de aldehído no tienen éxito cuando se emplea el LiAlH_4 . La búsqueda de un hidruro menos

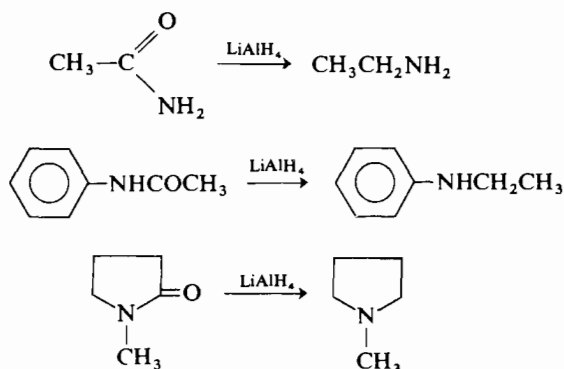
activo condujo al descubrimiento de que el hidruro de tri-*t*-butoxialuminio suele permitir específicamente el detener la reducción en la etapa aldehído si la reacción se lleva a cabo a la temperatura del hielo seco (nieve carbónica), -78°C .



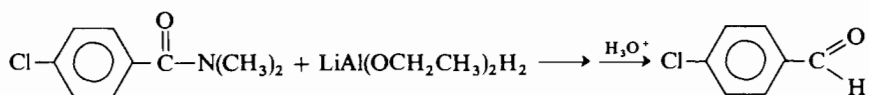
Un método más antiguo para conseguir la misma transformación consiste en la reducción catalítica del cloruro de ácido empleando un catalizador parcialmente envenenado (*reducción de Rosenmund*):



Las amidas derivadas del amoníaco dan aminas primarias. Las amidas que derivan de aminas primarias o secundarias dan, respectivamente, aminas secundarias o terciarias.

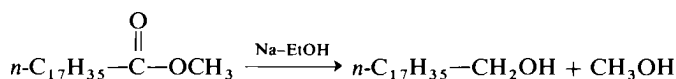


La reducción de una *N,N*-dialquilamida puede detenerse algunas veces en la etapa aldehído si se utilizan reactivos específicos del tipo hidruros de aluminio:

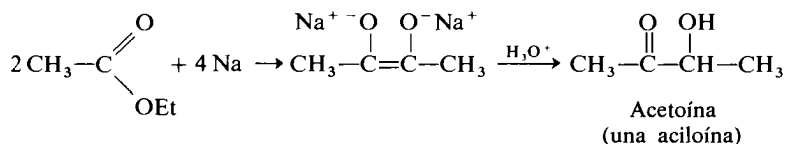


La disolución de sodio en alcohol constituye un reactivo que reduce los ésteres alifáticos a alcoholes y se ha empleado para obtener alcoholes de cadena larga

a partir de aceites vegetales en la industria de detergentes. Esta clase de reacción falla con los ésteres de ácidos aromáticos.



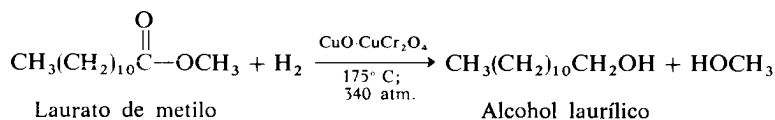
Los ésteres reaccionan con el sodio metálico en ausencia de una fuente de protones para dar productos de reducción bimolecular denominados *aciloínas*:



La reacción tiene lugar en la superficie del metal y es muy parecida a la reducción bimolecular de cetonas a pinacoles (sección 18.10). La reacción se utiliza poco con moléculas sencillas pero ha sido una etapa clave y muy importante en la síntesis de muchos compuestos cíclicos con anillos muy grandes (secciones 23.6 y 33.3).

MATERIA OPTATIVA

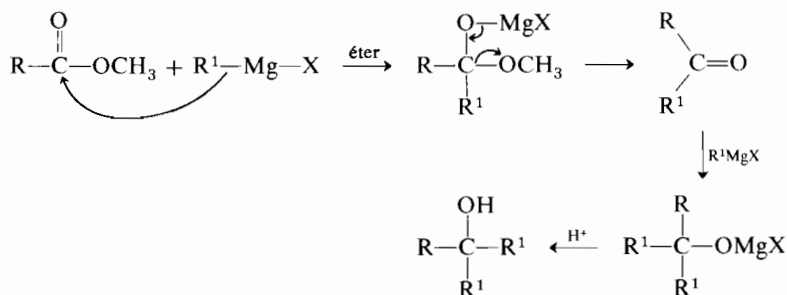
Reducción catalítica de ésteres. Puesto que el hidruro de litio y aluminio es caro, las reacciones industriales a gran escala utilizan habitualmente otros reactivos. Se pueden hidrogenar los ésteres a alcoholes primarios pero sólo a temperaturas altas y presiones de hidrógeno elevadas y en presencia de cromito cúprico como catalizador:



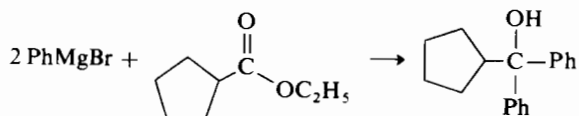
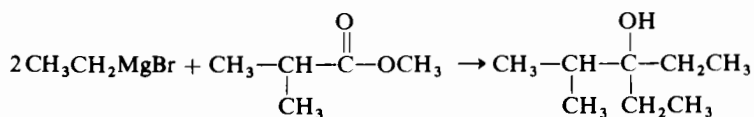
19.10 Reacciones con compuestos organometálicos

Ciertos reactivos organometálicos reaccionan con los derivados de los ácidos mediante ataque al grupo carbonilo para formar enlaces carbono-carbono de una forma análoga a la observada en los aldehídos y cetonas (sección 18.8). Los reactivos de Grignard son los más utilizados aunque los compuestos alquil o aril-litio van teniendo un empleo cada vez más amplio. Los compuestos de Grignard reac-

cionan con los ésteres para dar alcoholes terciarios. Para atacar al carbonilo hay disponible lo equivalente a un carbanión R^- :



El primer intermedio no es estable y elimina los iones CH_3O^- y MgX^+ . La cetona resultante reacciona más deprisa que el éster inicial con el reactivo de Grignard y por lo tanto el producto siempre es un alcohol terciario en el que dos grupos R son idénticos:



EJERCICIO 19.15

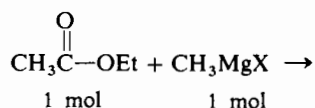
¿Cuál es el producto obtenido cuando se añade un exceso del reactivo de Grignard RMgX al carbonato de dietilo?

EJERCICIO 19.16

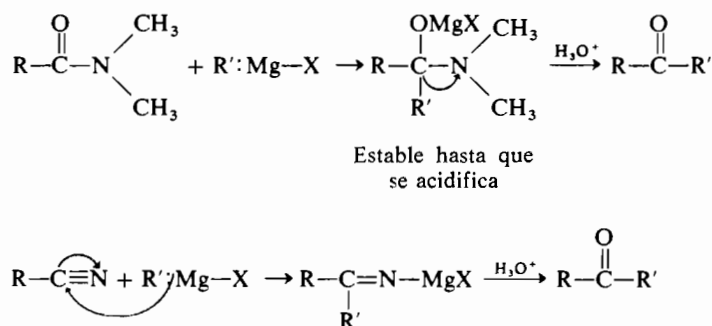
¿Cuál es el producto cuando se añade un exceso de un reactivo de Grignard al formiato de etilo?

EJERCICIO 19.17

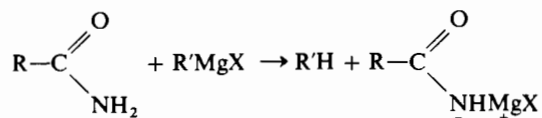
Completar la siguiente ecuación:



Un método excelente para preparar cetonas consiste en la reacción de un nitrilo o una *N,N*-dialquilamida con un reactivo de Grignard. En contraste con la reacción con ésteres el primer intermedio de la adición es estable a la temperatura de reflujo del éter. La adición de un ácido mineral forma a continuación la cetona (véase también el método 3b, sección 18.17):

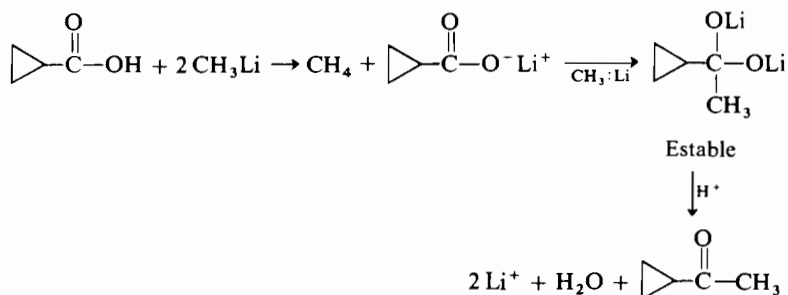


Una *N,N*-dialquilamida es la única opción para esta síntesis de cetonas; las amidas que poseen al menos un hidrógeno relativamente ácido en el átomo de nitrógeno forman una sal insoluble con el reactivo de Grignard que ya no continúa reaccionando:

**MATERIA OPTATIVA**

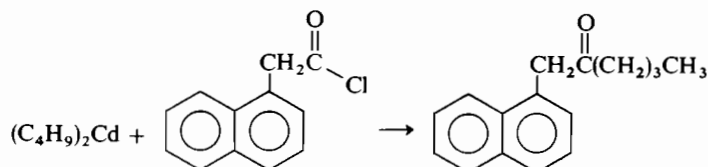
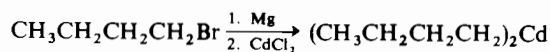
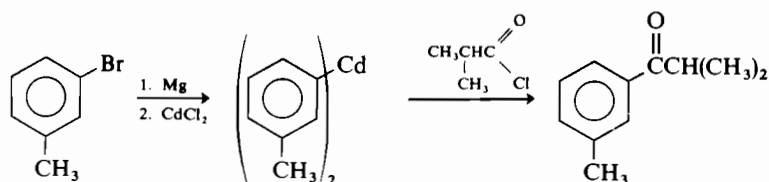
Los ácidos reaccionan con los compuestos de Grignard de una forma rapidísima para dar el hidrocarburo y la sal magnésica del ácido y del halogenuro. Esta última es insoluble casi siempre y precipita, lo cual impide que la reacción continúe. En cam-

bio un alquil-litio se adiciona al grupo carbonilo de un ácido carboxílico. La característica más importante de esta reacción es que el intermedio formado tras una adición del reactivo a la sal carboxilica es razonablemente estable y después del tratamiento con un ácido se suele obtener con rendimiento excelente la cetona:



Como la conversión de los ácidos o de sus derivados en cetonas es un procedimiento de síntesis muy importante, la reacción anterior resulta utilísima.

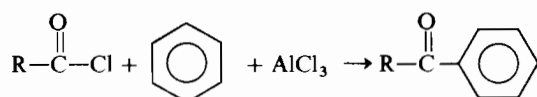
Los dialquil o diarilcadmios reaccionan con los cloruros de ácido para dar cetonas. Éste es otro camino práctico para obtener una cetona a partir de un ácido:



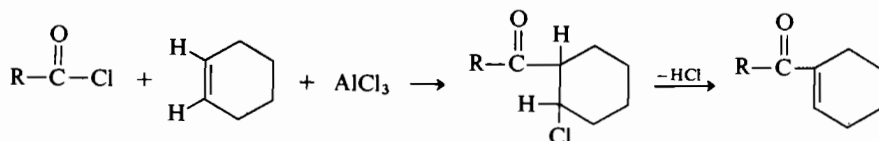
El inconveniente es que sólo pueden emplearse reactivos alquil o arilcadmicos primarios. Los compuestos alquilcadmicos secundarios o terciarios se descomponen espontáneamente dando radicales libres que sufren otras reacciones diferentes.

19.11 Acilación de Friedel-Crafts

Los cloruros de ácido reaccionan con los dobles enlaces carbono-carbono en presencia del cloruro de aluminio, un ácido de Lewis fuerte. La reacción con los compuestos aromáticos proporciona una excelente síntesis de cetonas aromáticas:

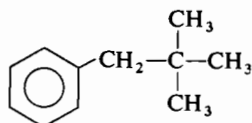


El mecanismo implica la formación de un ion acilio que ataca entonces al anillo aromático según una sustitución aromática electrófila (sección 15.5). Empleando una olefina en vez de un areno se suele poder aislar una clorocetona inicial pero ésta pierde fácilmente cloruro de hidrógeno:



EJERCICIO 19.18

Esquematizar una síntesis de



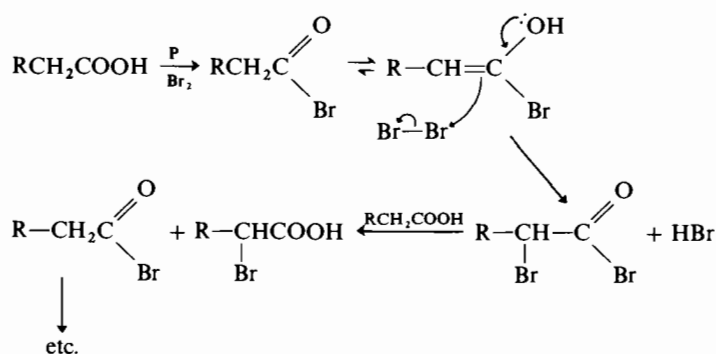
a partir de sustancias asequibles.

19.12 α -Haloácidos. La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky

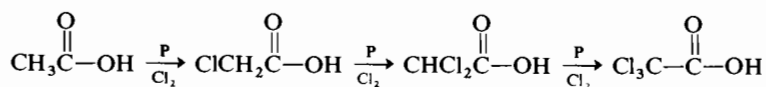
Las reacciones de los derivados de los ácidos pueden ocurrir en el carbono en α . Tales reacciones pueden estar catalizadas por bases y transcurrir a través del ion enolato (que serán tratadas más adelante) o pueden estar catalizadas por ácidos y transcurrir a través del enol. Una de esas reacciones es la sustitución de un hidrógeno del carbono en α por el cloro o por el bromo, utilizando como catalizador el fósforo o el halogenuro de fósforo (reacción de Hell-Volhard-Zelinsky).

Los ácidos carboxílicos poseen un porcentaje indetectable de enol y no reaccionan con un halógeno como lo hacen las cetonas ni siquiera en pre-

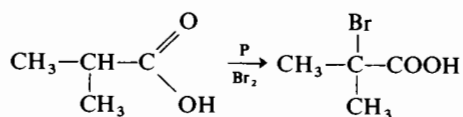
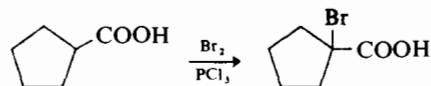
sencia de un ácido. Los halogenuros de ácido, por el contrario, son débilmente enólicos; un poco de fósforo cataliza la halogenación en α de un ácido porque reacciona con el halógeno para dar pentahalogenuro de fósforo que convierte algo del ácido en el halogenuro de ácido correspondiente. El enol de este último experimenta la halogenación. Mediante reacciones de intercambio, el halogenuro del ácido halogenado da el ácido halogenado regenerándose así más halogenuro de ácido. El proceso continúa hasta que se halogena todo el ácido:



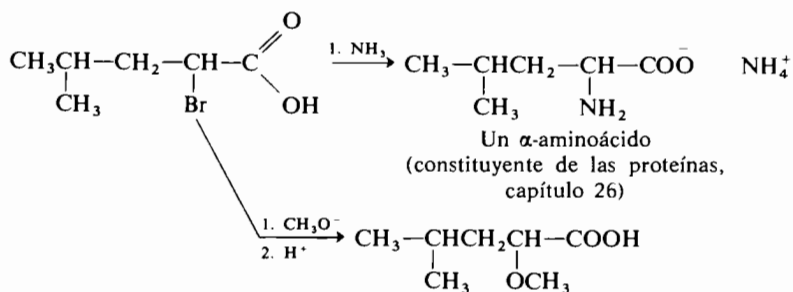
Se pueden sustituir todos los hidrógenos en α selectivamente, de uno en uno.



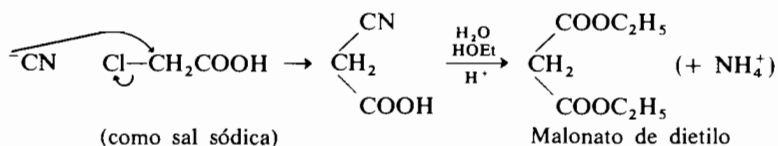
La reacción puede detenerse en la etapa mono-, di- o tri-sustituída empleando la cantidad adecuada de halógeno.



Los ácidos α -halogenados son unos excelentes compuestos intermedios para síntesis. Se puede lograr la sustitución del halógeno por reacción con una gran variedad de reactivos tales como los hidróxidos, los alcóxidos, el amoníaco y las aminas.



Uno de los nucleófilos más importantes para sustituir al halógeno del carbono en α es el ion cianuro:



El malonato de dietilo es un intermedio muy útil para síntesis y será tratado en el capítulo 23.

EJERCICIO 19.19

El aminoácido *alanina* (ácido α -aminopropiónico) es una de las piezas básicas de los sistemas vivientes. ¿Cómo sintetizaríamos *dl*-alanina a partir del ácido propiónico?

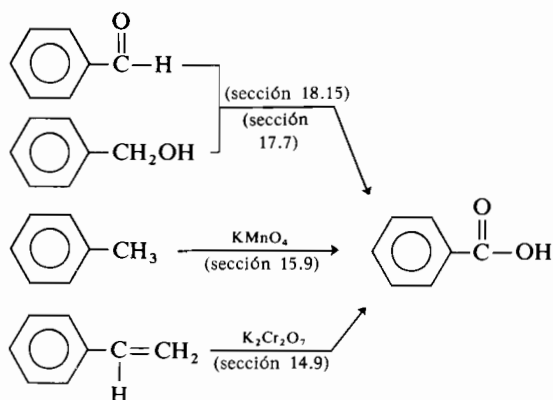
19.13 Métodos para preparar ácidos carboxílicos

El hecho de que el grupo carboxilo sea uno de los más frecuentes, de los más estables y de los más estudiados grupos funcionales se refleja en los numerosos métodos de obtención, la mayoría de los cuales han quedado descritos en los capítulos precedentes. Procede efectuar una revisión de los métodos para preparar ácidos carboxílicos.

Oxidación

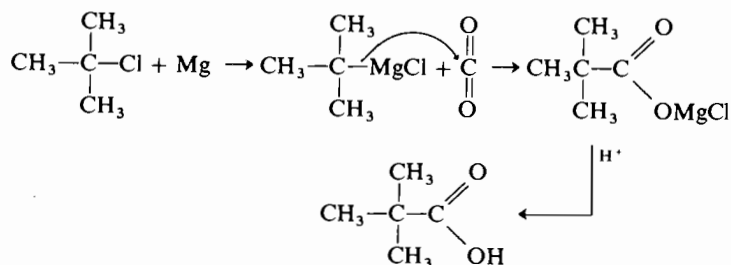
Un ácido carboxílico suele ser el primer producto francamente estable en una reacción de oxidación. Los alcoholes primarios, los aldehídos, los alquilbencenos y

las olefinas que tengan por lo menos un hidrógeno en el enlace doble se oxidan a ácidos carboxílicos:

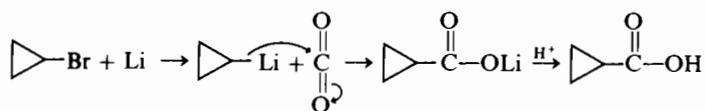


Carbonatación de un reactivo organometálico

Un método importante para preparar ácidos carboxílicos consiste en tratar un compuesto organometálico con dióxido de carbono. Los reactivos de Grignard pueden prepararse a partir de halogenuros primarios, secundarios o terciarios y, a su vez, pueden carbonatarse con rendimientos excelentes:

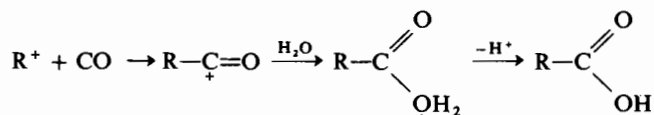


También se carbonatan fácilmente los compuestos organolíticos:

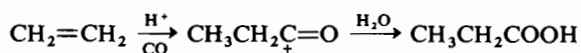


Carbonilación de iones carbonio estables

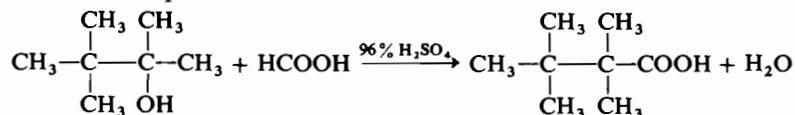
Los iones carbonio estables, producidos en condiciones reversibles, pueden ser «capturados» por el monóxido de carbono para dar iones acilio, $R-C^+ = O$. La reacción con agua suministrará un ácido carboxílico:



Los iones carbonio pueden producirse a partir de diferentes precursores: alquenos, alcoholes e incluso hidrocarburos que contengan un hidrógeno terciario (sección 36.2). En algunos casos se trata un alqueno con un catalizador ácido (normalmente el H_2SO_4) y con monóxido de carbono a presión y a temperaturas moderadas, y después se añade agua:



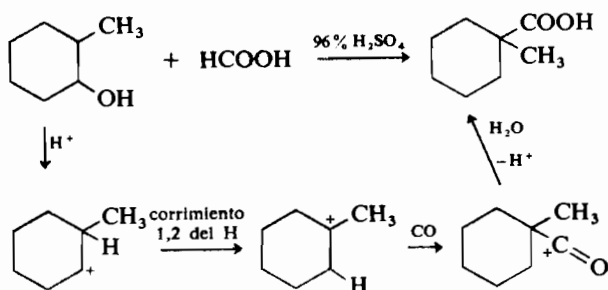
La carbonilación mediante el ácido fórmico es un método sencillo y rápido para preparar ácidos carboxílicos. El ácido fórmico en presencia de ácido sulfúrico concentrado se deshidrata a monóxido de carbono y agua, proporcionando así los dos reactivos para la síntesis:



EJERCICIO 19.20

Escribir un mecanismo para la reacción anterior.

Suele tener lugar una transposición cuando se emplean alcoholes primarios o secundarios como precursores de iones carbonio:



Hidrólisis de derivados de ácidos

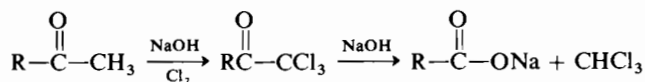
Todos los derivados de los ácidos, excepto los nitrilos, se suelen preparar a partir del ácido de manera que la hidrólisis de un derivado no suele ser un método práctico para preparar un ácido. Los nitrilos pueden obtenerse por deshidratación de una amida (sección 19.6) o por desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente mediante un ion cianuro (secciones 16.2 y 16.9). Una limitación de la utilidad en síntesis de este desplazamiento resulta del hecho de que el cianuro es una base fuerte y la reacción secundaria de formación de olefina puede ser importante. Los halogenuros primarios reaccionan bien, los secundarios de mal a regular y los terciarios se deshidrohalogenan dando sólo la olefina.

Síntesis con ester acetilacético, malónico y cianacético

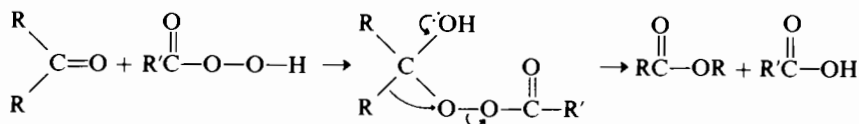
Todas estas síntesis, que requieren varios pasos, serán expuestas y discutidas en el capítulo 23.

Otros métodos

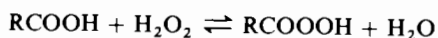
Las metilcetonas se oxidan a ácidos y haloformo mediante un halógeno e hidróxido sódico (*reacción del haloformo*, sección 18.12):



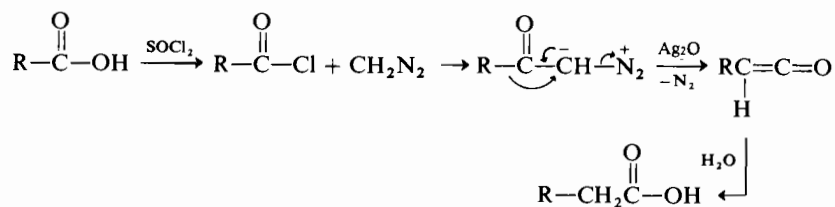
Los perácidos orgánicos reaccionan con las cetonas dando ésteres según la *oxidación de Baeyer-Villiger* (sección 18.15):



Los perácidos suelen prepararse por reacción del ácido carboxílico o de su anhídrido con una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (al 30 o al 90 %), aprovechando el equilibrio siguiente:

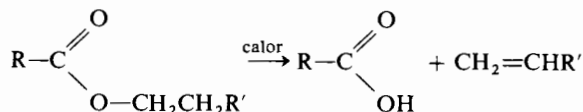


La longitud de la cadena de un ácido puede incrementarse en un átomo de carbono utilizando la *reacción de Arndt-Eistert* (que será tratada en la sección 20.10):



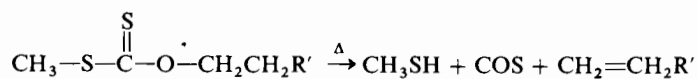
MATERIA OPTATIVA

Pirólisis de ésteres. Reacción de Tschugaev. Los ésteres experimentan una reacción de pirólisis a temperaturas muy altas (400-500° C) dando lugar al ácido correspondiente y a un alqueno:

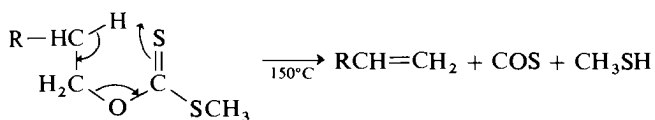


Aunque en un sentido formal se trata de la preparación de un ácido, en la práctica esta reacción es una parte de la secuencia de reacciones para convertir un alcohol en una olefina. Tales reacciones transcurren con elevados rendimientos y se llevan a cabo vertiendo el éster en un tubo relleno con perlas de vidrio y calentado a la temperatura deseada. El éster se volatiliza inmediatamente y los productos gaseosos se expulsan por el otro extremo del tubo. Los ésteres de ácidos muy fuertes (como los del tricloro acético) se rompen a temperaturas mucho más bajas.

Si en vez de emplear un éster carboxílico se utiliza un xantato (sección 30.8), tiene lugar una reacción similar, a unos 150° C (*reacción de Tschugaev*):

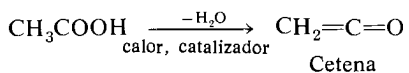


Puesto que los alcoholes se esterifican muy fácilmente a xantatos (sección 30.8), la secuencia esterificación-pirólisis resulta ser un método para la conversión de un alcohol en una olefina. Al contrario que la mayoría de las eliminaciones, estas pirólisis de ésteres son eliminaciones en cis y transcurren a través de estados de transición cíclicos:

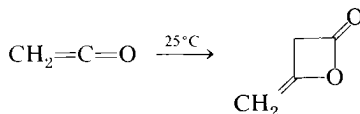


19.14 Cetenas

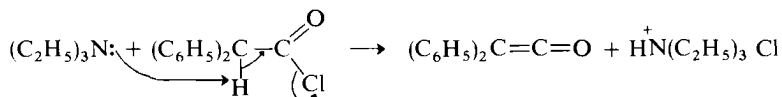
Un anhídrido deriva de dos moléculas de ácido mediante la pérdida de una molécula de agua. Una *cetena*, el más reactivo de los derivados de los ácidos, deriva análogamente de una molécula de ácido por pérdida de una molécula de agua.



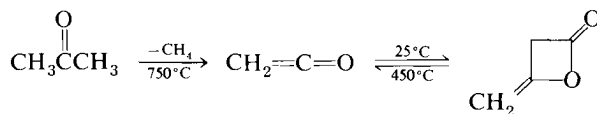
Las cetenas son compuestos muy reactivos que suelen obtenerse para utilizarlas inmediatamente. Si se las deja estar, aunque sea brevísimamente, reaccionan consigo mismas dando dímeros de estructura poco común.



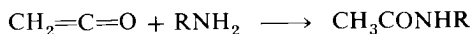
Una síntesis general de cetenas consiste en dejar que una amina terciaria, normalmente la trietilamina, reaccione con un cloruro de ácido que contenga por lo menos un hidrógeno en el átomo de carbono en α .



La cetena misma se suele obtener en el laboratorio por pirólisis de la acetona. También puede pirolizarse su dímero para convertirlo en el monómero.

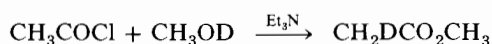


Las cetenas reaccionan con los ácidos carboxílicos, los alcoholes, y las aminas, dando anhídridos, ésteres y amidas, respectivamente.



EJERCICIO 19.21

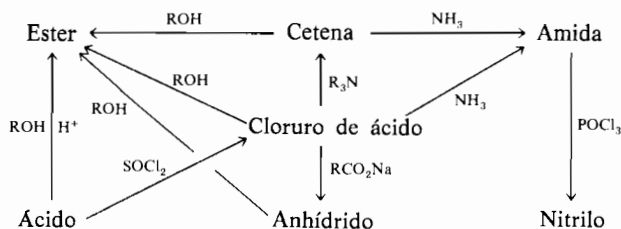
Explique el resultado de esta reacción:



19.15 Resumen de las reacciones de los ácidos carboxílicos y de sus derivados

Interconversión de los derivados de los ácidos

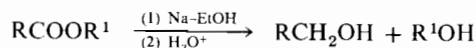
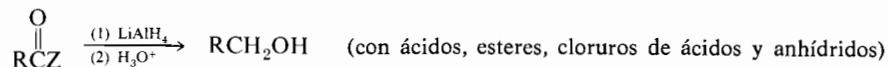
Gran parte de este capítulo ha versado sobre la interconversión de varios derivados de los ácidos carboxílicos. Las interconversiones más importantes se resumen en este esquema:



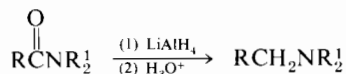
Todos los derivados indicados pueden hidrolizarse al ácido respectivo.

Reacciones de reducción

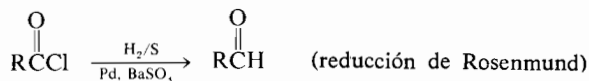
a. A alcoholes primarios:



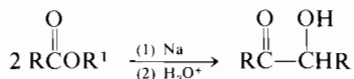
b. A aminas:



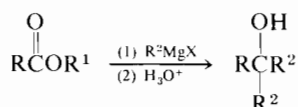
c. A aldehídos:



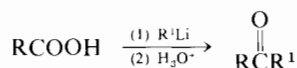
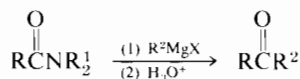
d. A aciloínas:



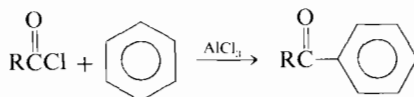
Reacciones con compuestos organometálicos



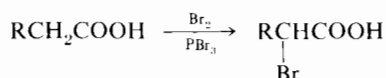
Obsérvese que este método nos permite obtener en un solo paso un alcohol terciario que tenga iguales dos de sus grupos R.



Acilación de Friedel-Crafts



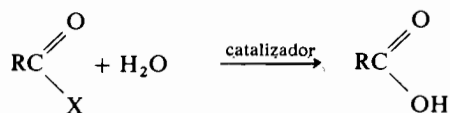
Obtención de α -haloácidos



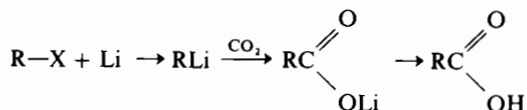
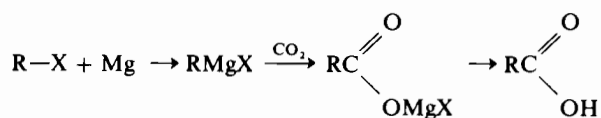
19.16 Resumen de métodos de síntesis para ácidos

Al igual que en los capítulos anteriores se resumen aquí los métodos útiles para preparar los compuestos de este capítulo. Los métodos 1 a 10 deben resultar ya familiares y bastará con repasarlos. No es necesario estudiar ahora los otros métodos que se incluyen aquí para su posterior referencia.

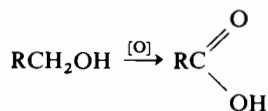
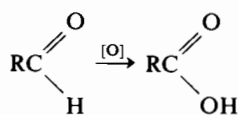
1. Hidrólisis de cloruros de ácido, anhídridos, ésteres, amidas, etc. (sección 19.7).



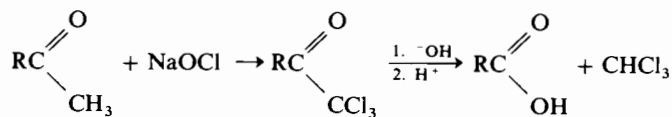
2. Carbonatación de los derivados organometálicos de los cloruros, bromuros o yoduros aromáticos o alifáticos (primarios, secundarios o terciarios) (sección 19.13).



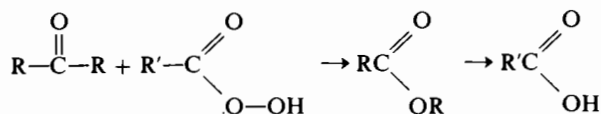
3. Oxidación de alcoholes primarios o de aldehídos (secciones 17.7 y 18.15).



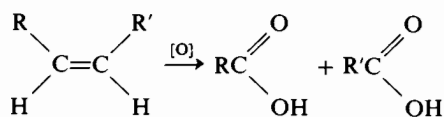
4. Reacción del haloformo con metilcetonas (secciones 18.12 y 19.13).



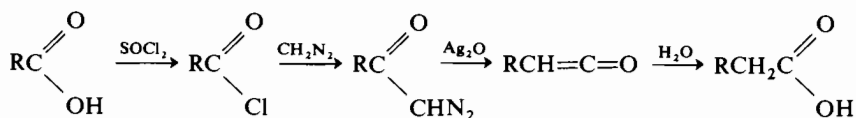
5. Oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas (sección 18.15).



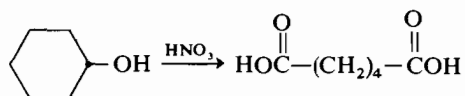
6. Oxidación de olefinas (sección 14.9).



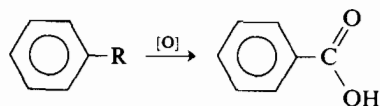
7. Alargamiento de la cadena mediante la reacción de Arndt-Eistert (secciones 19.13 y 20.10).



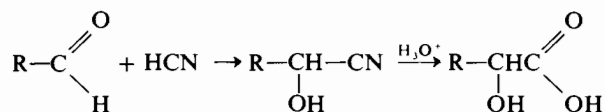
8. Oxidación de ciertos alcoholes secundarios o de cetonas (sección 18.15).



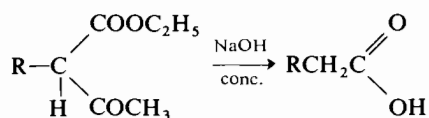
9. Oxidación de la cadena lateral de hidrocarburos aromáticos (sección 15.9).



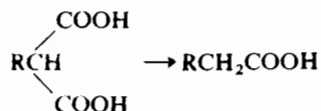
10. Síntesis a través de cianhidrinas de aldehídos o de metilcetonas (sección 18.4).



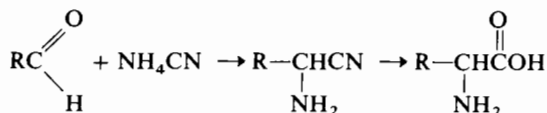
11. Ruptura del acilo en la síntesis con ester acetoacético (sección 23.3).



12. Descarboxilación de un ácido malónico sustituido (sección 23.4).

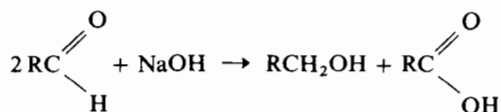


13. Síntesis de aminoácidos, de Strecker, a partir de aldehídos o de metilcetonas.

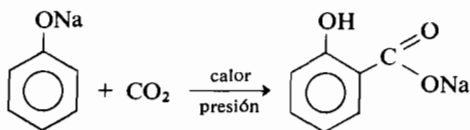


MATERIA OPTATIVA

14. Reacción de Cannizzaro sobre aldehídos aromáticos y formaldehído (sección 18.10)



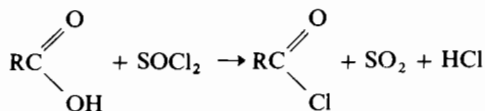
15. Reacción de Kolbe



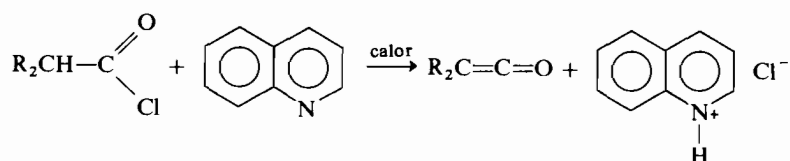
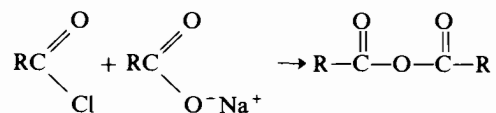
19.17 Resumen de métodos de síntesis para derivados de ácidos

En esta sección se resumen los métodos para preparar derivados de ácidos, todos los cuales deben estudiarse ahora.

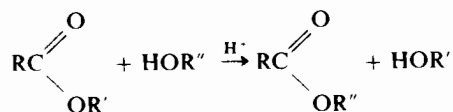
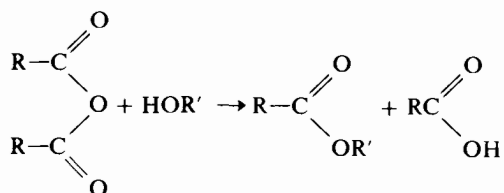
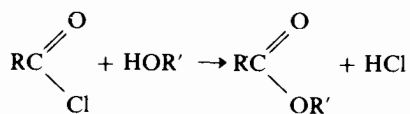
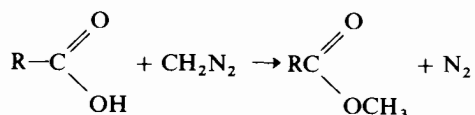
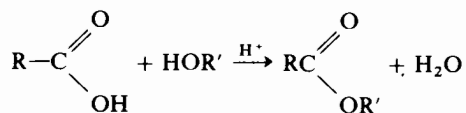
1. Halogenuros de ácido (sección 19.4).



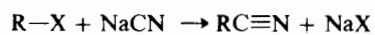
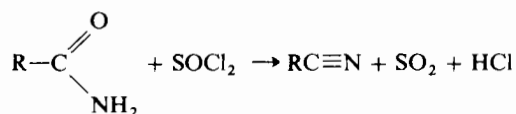
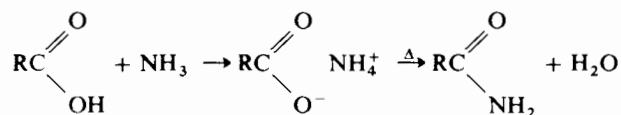
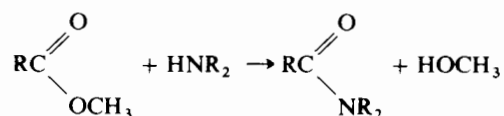
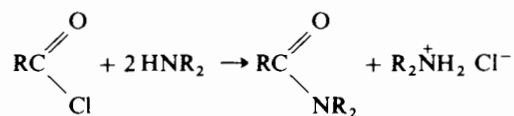
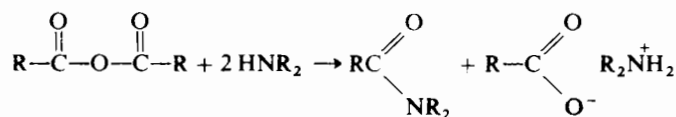
2. Anhídridos de ácido y cetenas (secciones 19.4 y 19.14).



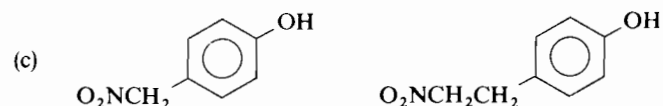
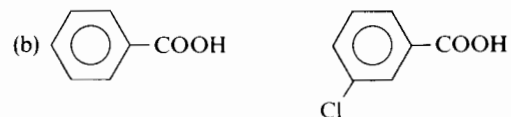
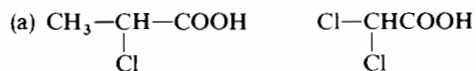
3. Esteres (sección 19.5).



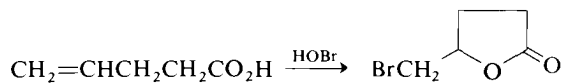
4. Amidas y nitrilos (sección 19.6).

**PROBLEMAS**

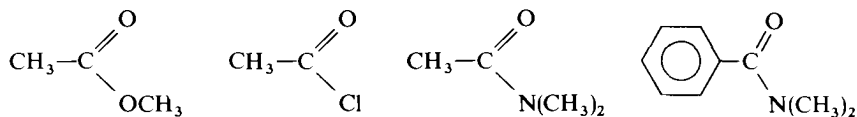
1. ¿Cuál es el ácido más fuerte en cada una de las parejas de compuestos siguientes? ¿Por qué?



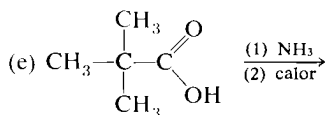
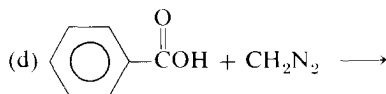
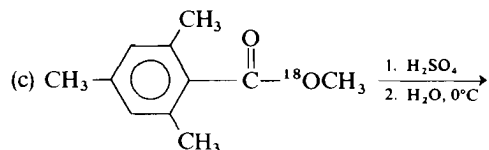
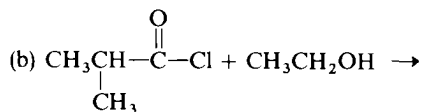
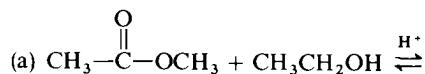
2. Sugiera un mecanismo para la siguiente reacción:



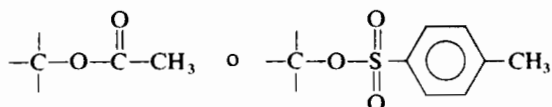
3. Ordenar los compuestos siguientes según su reactividad creciente frente al etanol y explicarlo.



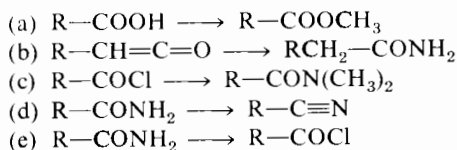
4. Indicar dos ejemplos de reacciones en las que intervenga como nucleófilo el ion carboxilato.
5. Escribir las ecuaciones y los reactivos para la conversión del ácido benzoico en: (a) el cloruro de ácido; (b) el anhídrido; (c) la amida; (d) el éster metílico; y (e) el nitrilo.
6. Pronosticar los productos e indicar un mecanismo lógico para las reacciones:



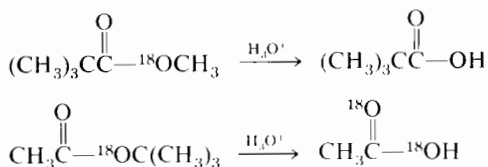
7. Explicar la diferencia en los mecanismos de reacción y en los productos obtenidos cuando el ion hidróxido ataca a un ester acético o a un tosilato:

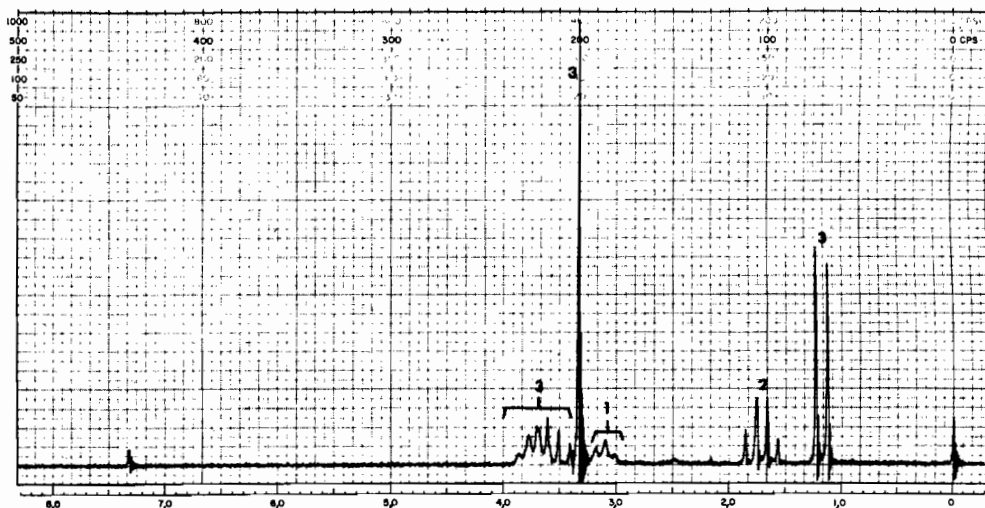


8. ¿Cómo llevaría a cabo las siguientes interconversiones de los derivados de ácidos?

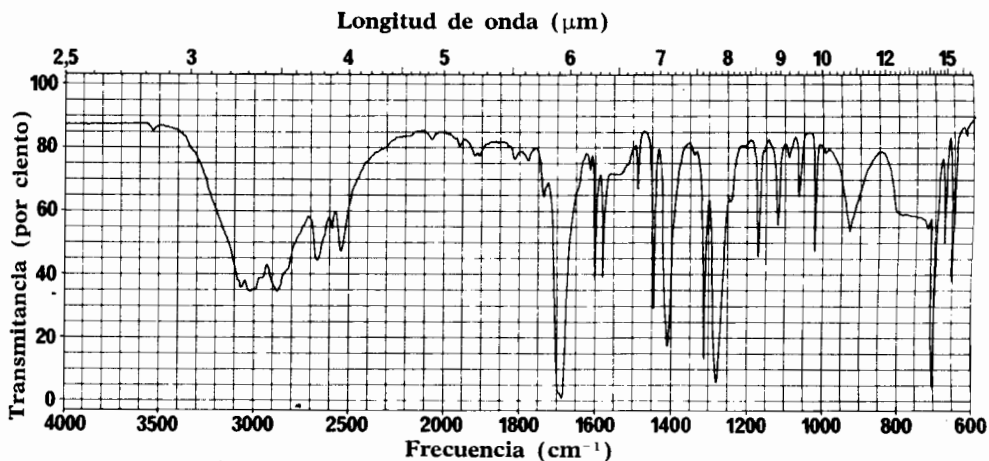


9. Un compuesto (A) de fórmula $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ reaccionó, y se disolvió, al calentarlo con una disolución acuosa básica. La extracción de la disolución proporcionó un compuesto (B) de fórmula $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$. El espectro de RMN de B indicaba tres singletes a δ 3,7, 4,4 y 7,2 con áreas respectivas de 1, 2 y 5. Cuando se calentó B a reflujo con KMnO_4 en agua, se pudo aislar otro compuesto (C) de fórmula $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ que exhibía intensas bandas a 1690 y 2800-3300 cm^{-1} (muy ancha) en el infrarrojo. Cuando se acidificó la disolución acuosa básica resultante del tratamiento de A, se pudo extraer un compuesto D de pésimo olor que tenía la fórmula $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ y que presentaba tres picos en el espectro de RMN: un singlete a δ 11 (área 1), un doblete δ 1,1 (área 6) y un heptete a δ 2,4 (área 1). ¿Cuáles son las estructuras de A, B, C y D?
10. Un compuesto A que contiene sólo carbono, hidrógeno y oxígeno, es insoluble en bases acuosas pero al calentarlo en ellas rinde un nuevo compuesto B que también es insoluble en medio básico. Se encontró que B posee la fórmula $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$ y se indica su espectro de RMN. Cuando se hizo ácida la solución básica acuosa apareció en la solución un compuesto nuevo C cristalino. Se encontró que C posee la fórmula $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ y se indica su espectro infrarrojo.
 ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C?
11. Explique estos resultados observados:



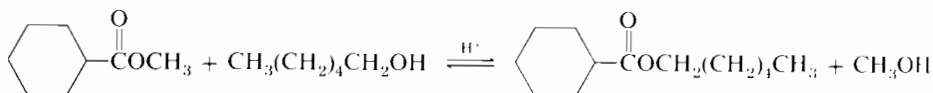


Espectro de RMN del compuesto B, problema 10.

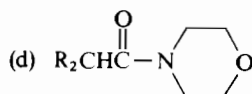


Espectro infrarrojo (en disolución clorofórmica) del compuesto C, problema 10.

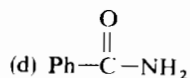
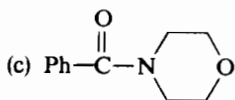
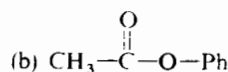
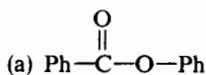
12. Sugiera las condiciones experimentales que favorecerán la formación del ester hexílico en la reacción siguiente:



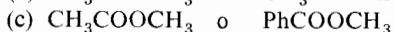
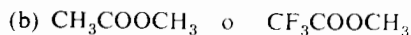
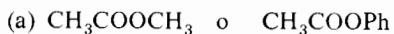
13. Indicar el producto de la reacción de un exceso de hidruro de litio y aluminio con cada una de las sustancias siguientes:



14. Indicar el producto de la reacción de cada una de las siguientes sustancias iniciales con exceso de bromuro de fenilmagnesio, seguida de hidrólisis ácida:

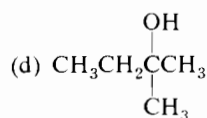
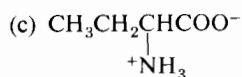
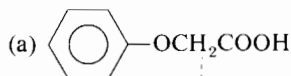


15. ¿Cuál de los ésteres siguientes se hidrolizará más deprisa, en idénticas condiciones de reacción, empleando un exceso de hidróxido sódico? ¿Por qué?

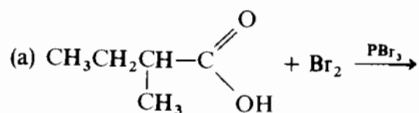


16. Se dispone de una muestra de acetato sódico marcado con carbono-14 en la posición 1 y se necesita ácido benzoico que contenga carbono-14 en su grupo carboxílico. ¿Cómo lograría esa conversión?

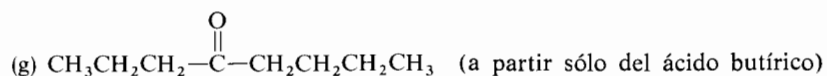
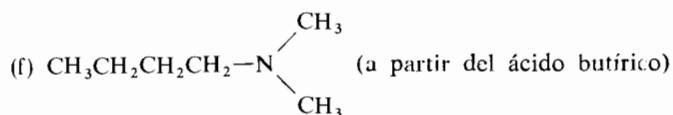
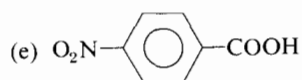
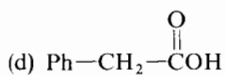
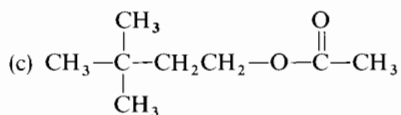
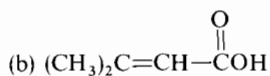
17. Esquematice una síntesis para cada uno de los compuestos formulados a continuación, empleando en cada caso un ácido carboxílico sencillo como sustancia de partida.



18. Completar la ecuación siguiente:



19. Esquematizar síntesis para los compuestos siguientes a partir del benceno, tolueno y cualesquiera otros compuestos que contengan cuatro átomos de carbono o menos:



20. Un líquido ácido reacciona con el cloruro de tionilo para dar otro líquido que con la sal sódica anhidra del ácido original se forma un tercer líquido que no contiene cloro; reacciona con etanol formando un cuarto líquido con un olor dulce empalagoso. El tratamiento de esta última sustancia con hidruro de litio y aluminio produce *sólo* etanol. Formular las estructuras adecuadas para cada una de esas sustancias orgánicas.

21. Cuando una mezcla de ácidos *p*-etilbenzoico y *o*-clorobenzoico (ambos insolubles en agua) se agita con una disolución de formiato sódico se logra la disolución de uno de ellos pero no la del otro. Explicar este resultado. ¿Qué hubiese ocurrido si se hubiese empleado disolución de carbonato sódico? ¿Y si se hubiera utilizado disolución de tricloroacetato sódico?
22. Cuando se hierve una cierta grasa con disolución de hidróxido sódico, se consumen de 189 a 190 gramos de ella para reaccionar con 1 mol del álcali. ¿Cuál debe ser el número de átomos de carbono, por término medio, en las moléculas del jabón obtenido?
23. Esquematizar una síntesis para la difenilcetena partiendo del ácido difenilacético. Formular los productos de reacción de la difenilcetena con: (a) agua; (b) anilina; (c) fenol; (d) alcohol metílico; y (e) ácido difenilacético.
24. Exponga dos métodos para convertir el 2-metil-2-butanol en ácido 2,2-dimetilbutanoico.

PROBLEMA OPTATIVO

25. Sugiera un procedimiento para transformar el *trans*-2-*t*-butilciclohexanol en 3-*t*-butilciclohexeno.

CAPITULO 20

Reacciones de los compuestos orgánicos del nitrógeno

Buscando lo más conveniente, presentaremos las reacciones de los compuestos orgánicos que contienen nitrógeno en dos partes. Primero la química de las aminas y de los compuestos con ellas relacionados, todos los cuales contienen un único átomo de nitrógeno unido a uno de carbono. Los compuestos con enlaces múltiples relacionables con los anteriores (iminas, nitrilos y amidas) a continuación. Finalmente examinaremos los compuestos con un nitrógeno unido a uno o más átomos de oxígeno, y los que contienen dos o más nitrógenos en un único grupo funcional, entre los que figuran los nitrocompuestos, los azoderivados, las sales de diazonio y los diazoalcanos.

20.1 Aminas

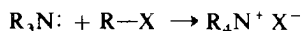
La química de las aminas está dominada por su basicidad y por su naturaleza nucleófila las cuales son consecuencia de la presencia del par de electrones no compartido sobre el átomo de nitrógeno.

Formación de sales

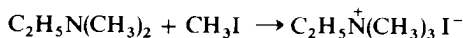
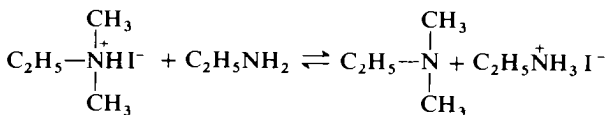
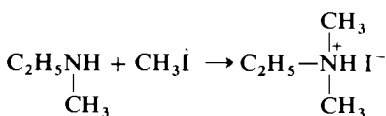
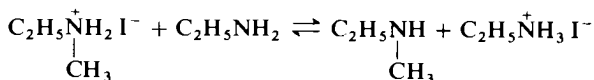
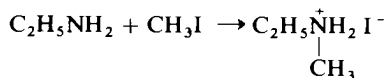
Las aminas alifáticas sencillas, sean primarias, secundarias o terciarias, son todas más fuertes como bases que el amoníaco y forman fácilmente con los ácidos minerales sales solubles en agua. Las aminas que llevan un grupo arilo en el nitrógeno son mucho menos básicas pero todavía forman sales con los ácidos minerales diluidos. Las diarilaminas son bases muy débiles y no se disuelven en los ácidos acuosos; las triarilaminas son compuestos neutros. (Véase la sección 11.3 para repasar los factores que influyen en la basicidad de las arilaminas).

Alquilación

Las aminas reaccionan con los agentes alquilantes, por ejemplo con los halogenuros de alquilo, para dar sales alquilamónicas que contienen un nuevo sustituyente alquilo. La reacción transcurre con el desplazamiento nucleófilo de un ion halogenuro del halogenuro de alquilo mediante el par solitario de electrones del nitrógeno (reacción S_N2).

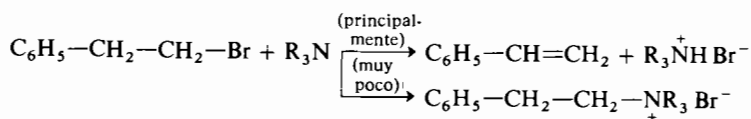


La alquilación de una amina primaria o secundaria no impedida, con un halogenuro de alquilo reactivo no suele ser un método de síntesis práctico por la razón siguiente: la sal de amonio secundario o terciario formada inicialmente se convierte parcialmente en la correspondiente amina libre debido al exceso de amina empleada como reactivo, con lo cual el producto puede sufrir una alquilación posterior según muestran las ecuaciones siguientes:

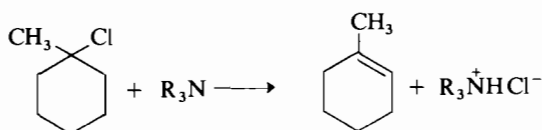


La alquilación resulta útil para convertir una amina terciaria en una sal de amonio cuaternario, o algunas veces para convertir un halogenuro en una amina primaria (puesto que puede emplearse un gran exceso de amoníaco) así como para algún caso muy especial pero no es el método que se elige cuando se quiere obtener una amina secundaria o terciaria.

La eliminación de HX del agente alquilante para dar una olefina puede ser una reacción secundaria importante en compuestos como los halogenuros de β -fenil-etilo; los halogenuros de *t*-alquilo dan casi exclusivamente olefinas.



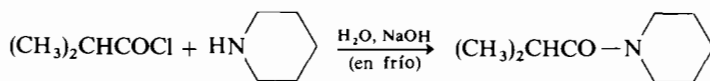
Es más, las aminas terciarias se utilizan frecuentemente con el propósito de llevar a cabo una de tales reacciones de eliminación:



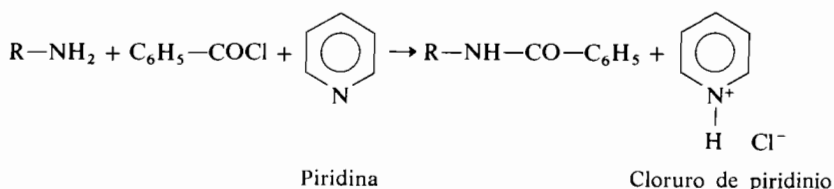
Acilación

Las aminas primarias y las secundarias reaccionan rápidamente con los halogenuros de ácido para dar amidas (sección 19.6). La reacción tiene lugar mediante la adición del nitrógeno nucleófilo de la amina al carbono carbonílico seguida por la eliminación del halogenuro de hidrógeno. Una amida es muchísimo menos básica que la amina correspondiente debido a la disminución de densidad electrónica en el nitrógeno tanto por efecto inductivo como por efecto de resonancia. Una consecuencia de la baja basicidad de las amidas es que no experimentan acilaciones posteriores mediante halogenuros de ácido y por tanto no entra más que un grupo acilo en una amina primaria bajo las condiciones habituales de la reacción.

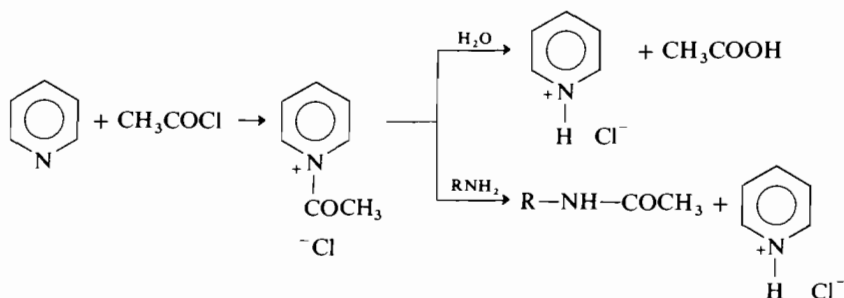
El *procedimiento de Schotten-Baumann* es un método muy sencillo de acilación en el cual una amina se puede convertir cuantitativamente en una amida. Se agita una mezcla de la amina, una base acuosa fría y un exceso del halogenuro de acilo, preferiblemente en presencia de un disolvente. La base acuosa (normalmente NaOH o mejor aún Na₂CO₃) actúa capturando el HX que se produce. El éxito del método se debe generalmente a la elevada nucleofilia de las aminas que compete satisfactoriamente con el ion hidróxido y con el agua al atacar al grupo carbonilo del halogenuro de acilo:



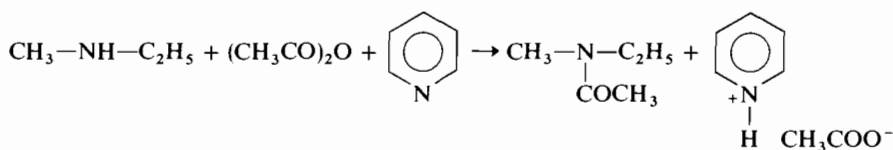
Las aminas terciarias se emplean también con frecuencia para eliminar el ácido en la reacción de un halogenuro de acilo con una amina primaria o secundaria. La amina terciaria que más se emplea con esta finalidad es la piridina, una base aromática comercial.



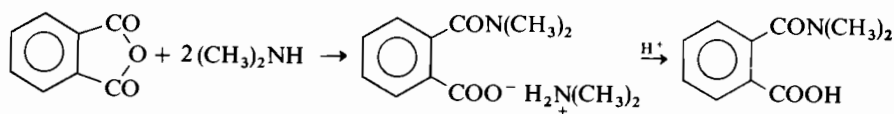
Un examen superficial sugiere que las aminas terciarias no reaccionan con los halogenuros de acilo puesto que se recuperan inalteradas tras el tratamiento con uno de tales halogenuros seguido por el aislamiento del medio básico acuoso. En realidad sí reaccionan y forman sales $R^1-CO-NR_3^+X^-$ que son, a su vez, agentes acilantes muy eficaces que se hidrolizan rápidamente en agua:



Las aminas primarias y secundarias también reaccionan con los anhídridos de ácido para dar amidas. Al igual que con los halogenuros de acilo, o se emplean dos equivalentes de amina o se emplea un equivalente de amina y uno de una base que neutralice el ácido, si se desea que la reacción tenga lugar completamente. Esta reacción suele efectuarse frecuentemente con el agente acetilante menos caro y más conveniente, el *anhídrido acético*, que se emplea ordinariamente con piridina como base neutralizadora del ácido:



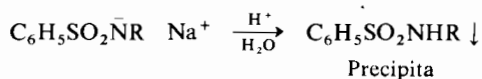
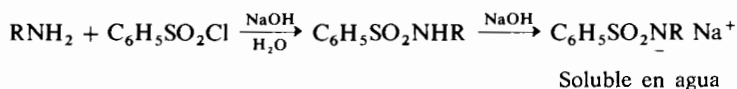
Debe notarse que los anhídridos cíclicos, como el ftálico, dan sólo la monoamida del ácido dicarboxílico cuando se los trata con una amina primaria o secundaria:

**EJERCICIO 20.1**

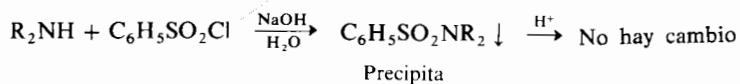
Explicar cuál sería el producto más importante de la reacción entre el anhídrido 4-nitroftálico y la *n*-butilamina.

Sulfonación

Los cloruros de los ácidos sulfónicos reaccionan con las aminas primarias y secundarias para dar sulfonamidas; esta reacción constituye la base del clásico *ensayo de Hinsberg* para distinguir entre aminas primarias, secundarias y terciarias. Cuando se agita una amina primaria con cloruro de bencenosulfonilo y exceso de NaOH acuoso, en frío, se obtiene una disolución clara que contiene la sal sódica de una sulfonamida *N*-sustituida; la acidificación de la disolución da un precipitado de la sulfonamida libre que no es básica. La anómala acidez de las sulfonamidas del tipo RSO_2NHR^1 se debe al potente efecto inductivo de atracción de electrones que posee el grupo sulfonilo ($-\text{SO}_2-$):

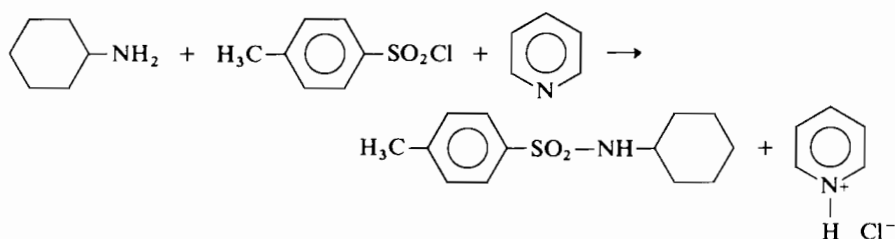


La reacción de una amina secundaria con el cloruro de bencenosulfonilo rinde una sulfonamida *N,N*-disustituida que precipita inmediatamente en la mezcla básica de reacción y que es insoluble tanto en las bases como en los ácidos:



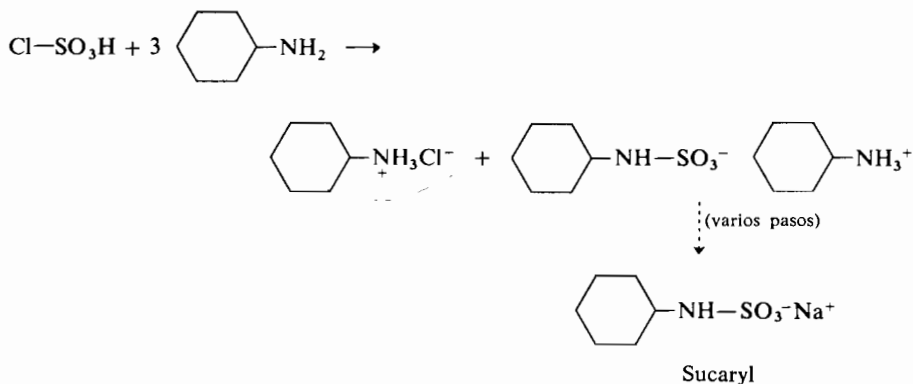
Las aminas terciarias se recuperan inalteradas, evidentemente, en las condiciones en las que se realiza el ensayo de Hinsberg. Probablemente reaccionan con los halogenuros de sulfonilo para dar sulfonamidas cuaternarias intermedias del tipo $\text{RSO}_2^+\text{NR}_3\text{X}^-$ pero éstas deben ser agentes sulfonilantes muy reactivos que serán

hidrolizadas rápidamente por el agua. La reacción de una amina primaria o secundaria con un halogenuro de sulfonilo se efectúa corrientemente y a escala preparativa en presencia de piridina (como en el caso de los halogenuros de acilo), la cual actúa eliminando el ácido liberado:



Para realizar el ensayo de Hinsberg se agita la amina con el cloruro de benenosulfonilo y un álcali acuoso frío. Si se obtiene una disolución homogénea la amina es primaria; si se observa una sustancia insoluble o se trata de una amina secundaria (y la sustancia insoluble será la sulfonamida secundaria) o de una terciaria (y la sustancia insoluble es la amina que no ha reaccionado). Para distinguir las aminas secundarias de las terciarias se acidifica la sustancia insoluble. Una amina terciaria formará la correspondiente sal disolviéndose mientras que la sulfonamida secundaria permanecerá insoluble por ser neutra.

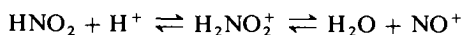
SUCARYL. Las aminas primarias y secundarias reaccionan vigorosamente con el ácido clorosulfónico ($\text{Cl-SO}_3\text{H}$) para dar sales de los ácidos sulfámicos sustituidos ($\text{R-NH-SO}_3\text{H}$ o $\text{R}_2\text{N-SO}_3\text{H}$). La sal sódica del ácido ciclohexilsulfámico se empleaba extensamente en los EE.UU. como agente edulcorante, con bajo contenido en calorías, para bebidas y con el nombre comercial de «sucaryl» hasta que fue prohibido su uso por el gobierno federal debido a ser un peligro potencial para la salud.*



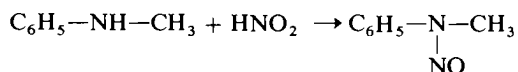
* N. de los T. Más conocido es el nombre de ciclamato, que emplean los autores en la sección 36.14.

Nitrosación

La reacción de las aminas con el ácido nitroso es una materia compleja pero de gran interés tanto teórico como práctico. La nitrosación de las aminas suele efectuarse añadiendo una disolución acuosa de NaNO_2 a una disolución fría de la amina en un ácido mineral; la especie reactiva está formada por la pequeña cantidad de amina libre que está en equilibrio con la amina protonada. El ácido nitroso, que es un compuesto inestable, se produce siempre en la mezcla reaccionante fría a la vez que se le utiliza. El agente nitrosante real es el ion nitrosonio (NO^+) que se forma por la protonación del ácido nitroso seguida por la pérdida de agua:



Aminas secundarias. Las aminas secundarias, tanto alifáticas como aromáticas, reaccionan con el ácido nitroso para dar nitrosoaminas ($\text{R}_2\text{N-NO}$) que son neutras y de color amarillo:



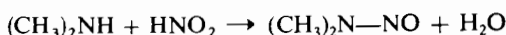
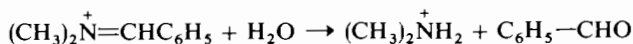
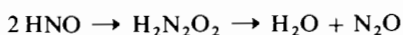
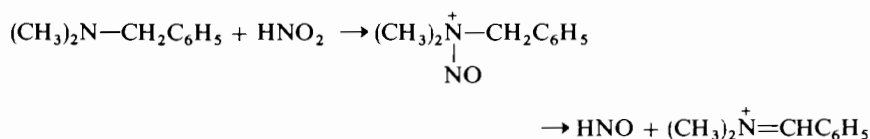
El carácter no básico de las nitrosoaminas se debe al efecto del grupo nitroso atrayendo electrones, que actúa de una manera análoga al grupo carboxilo de las carboxamidas. Estos compuestos son en realidad amidas del ácido nitroso. Muchas nitrosoaminas son cancerígenas.



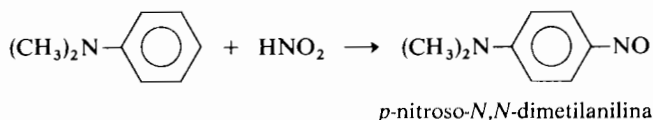
Aminas terciarias. Se dice frecuentemente en los libros de texto que las aminas alifáticas terciarias no reaccionan con el ácido nitroso. En realidad esas aminas reaccionan de una manera muy complicada en disoluciones débilmente ácidas. La reacción tiene escasa importancia.

MATERIA OPTATIVA

Reacción de las aminas alifáticas terciarias con el ácido nitroso. El ion nitrosoamónico ($\text{R}_3\text{N}^+\text{-NO}$) formado inicialmente parece experimentar una rápida eliminación de la inestable especie inorgánica *nitroxilo* (HNO) detectable como N_2O . El producto orgánico inicial en la reacción con la amina terciaria es un *ion imonio* ($\text{R}_2\text{N}^+ = \text{CHR}^1$) que se hidroliza a un aldehído y a una amina secundaria. Finalmente la nitrosación de esta amina secundaria da una *nitrosoamina*:



Las aminas terciarias aromáticas como la *N,N*-dimetilanilina se nitrosan rápidamente en el anillo aromático, siendo la posición para la que es atacada por el ion NO^+ en una sustitución aromática electrófila (sección 15.7).

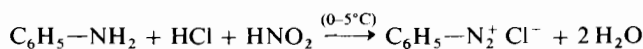


EJERCICIO 20.2

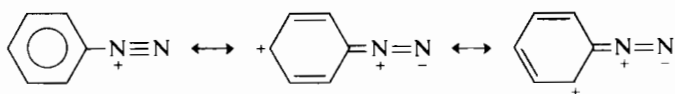
Formular el mecanismo completo de la reacción anterior.

Aminas primarias. Los productos de la reacción del ácido nitroso en frío, con las aminas primarias, son variadísimos y dependen de la naturaleza del grupo orgánico unido al grupo amino.

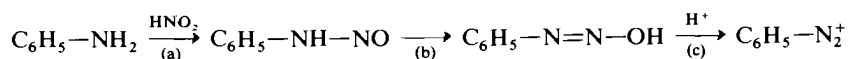
La reacción total de una amina primaria aromática con el ácido nitroso en una disolución acuosa fría de un ácido mineral consiste en la conversión de la amina en una sal de arenodiazonio (ArN_2^+X^-). Este proceso se denomina *diazotación* y tiene una gran importancia en síntesis dada la variedad de transformaciones que experimentan las sales de diazonio. Se da como ejemplo de reacción global la conversión de la anilina en cloruro de benzenodiazonio:



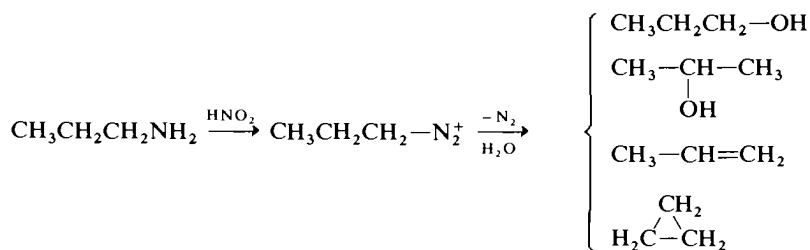
Obsérvese la estabilización por resonancia del ion benzenodiazonio:



La diazotación de la anilina tiene lugar en tres pasos: (a) nitrosación del grupo amino para dar una nitrosoamina; (b) tautomerización de la nitrosoamina dando un hidroxiazocompuesto; y (c) reacción de este último con un protón para dar el ion diazonio:



Las aminas primarias alifáticas reaccionan con el ácido nitroso dando sales de diazonio demasiado reactivas para poder ser aisladas. (Compárese con las aminas *aromáticas* primarias.) Estos intermedios transitorios pierden nitrógeno espontáneamente y experimentan una gran variedad de reacciones para dar mezclas que pueden contener alcoholes, olefinas, ciclopropanos e incluso halogenuros si hay presentes iones halogenuro; el esqueleto carbonado original suele aparecer en los productos con transposiciones. Es frecuente que el esqueleto carbonado sufra transposiciones. La naturaleza exacta así como la proporción de los productos formados depende mucho de la estructura de la amina y de las condiciones específicas de nitrosación que se empleen. Rara vez se emplea esta reacción para síntesis.

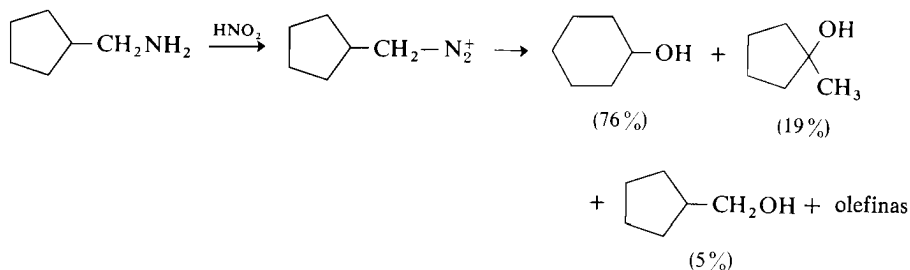


MATERIA OPTATIVA

Mecanismo de la desaminación mediante el ácido nitroso. Los productos obtenidos a partir de la *n*-propilamina, por ejemplo, pueden explicarse en su totalidad admitiendo la formación inicial de un ion *n*-propildiazonio cuya estructura no está estabilizada por resonancia y que no ha sido detectado directamente. Se supone que se descompone inmediatamente por pérdida de nitrógeno molecular. Parece razonable que se forme entonces el catión *n*-propilo libre y que esta especie reactiva origine todos los productos observados. También puede argüirse que los productos obtenidos pueden formarse directamente a partir del ion diazonio, que posee un contenido energético menor, según reacciones concertadas con la pérdida de nitrógeno. Los productos sugieren con claridad que el mecanismo se parece mucho a la transposición de Wagner-Meerwein de los iones carbonio (sección 16.3). Las investigaciones más recientes

tienden a preferir el mecanismo concertado para la descomposición.

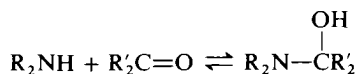
Ciertas aminas cíclicas pueden sufrir expansión o contracción del anillo al tratarlas con ácido nitroso. La ciclopentilmetanamina, por ejemplo, da, además de olefinas, una mezcla de alcoholes en la que predomina el ciclohexanol. Esta reacción se denomina *expansión del anillo de Demyanov*.



(los porcentajes se refieren a la fracción de alcoholes aislada)

Reacción con aldehídos o cetonas

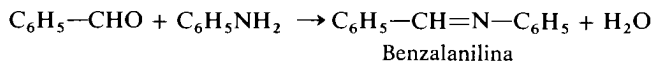
Las aminas primarias y secundarias se adicionan rápida y reversiblemente a los grupos carbonilo de la mayoría de aldehídos y de cetonas para dar α -hidroxi-aminas.



Las α -hidroxiaminas que derivan de aminas primarias suelen experimentar una deshidratación espontánea, especialmente en presencia de catalizadores ácidos, para dar *iminas* sustituidas a las que se denomina frecuentemente *bases de Schiff*:

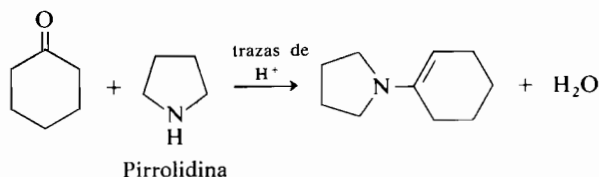


Las iminas derivadas de aminas aromáticas primarias y de aldehídos aromáticos son los miembros mejor conocidos del grupo ya que suelen formarse con facilidad y cristalizan muy bien.



Los compuestos carbonílicos que contienen al menos un hidrógeno en α reaccionan con las aminas secundarias, si se elimina a la vez el agua, para dar unos

compuestos conocidos como *enaminas* que contienen un nitrógeno básico unido directamente a un carbono olefínico ($R_2NCR = CR_2$). Las enaminas son compuestos intermedios muy útiles en síntesis según se verá posteriormente (sección 20.3).



EJERCICIO 20.3

Formular el mecanismo de la reacción anterior.

Al exponer las reacciones de las aminas (sección 20.3) se discutirán algunas otras reacciones de los aldehídos y las cetonas con aminas. Se trata de reacciones en las que se forma primero una imina pero se convierte en otros productos secundarios en las condiciones de reacción.

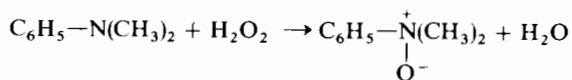
Sustitución en el anillo de las aminas aromáticas

Las reacciones de sustitución aromática en las aminas aromáticas forman una parte muy importante de su química. Estas reacciones han sido expuestas en el capítulo 15.

Oxidación

Todas las clases de aminas se oxidan fácilmente. El transcurso de la reacción es bastante variable y depende mucho de la estructura de la amina así como del agente oxidante específico que se utilice. Sólo tiene gran interés la oxidación de las aminas terciarias.

Las aminas alifáticas terciarias, así como las dialquilanilinas, se oxidan con peróxido de hidrógeno o con perácidos, en condiciones suaves, formándose óxidos de aminas terciarias, $R_3N^+—O^-$. Obsérvese que el átomo de nitrógeno es el que se oxida en esta reacción.



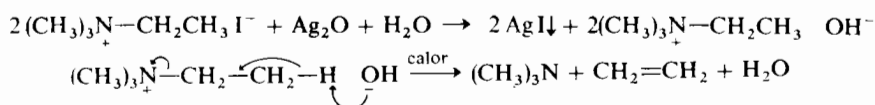
N-óxido de *N,N*-dimetilanilina

20.2 Sales de amonio cuaternario y óxidos de aminas

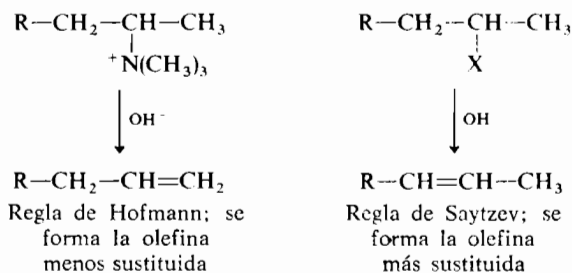
La sustitución de los cuatro hidrógenos del ion amonio (NH_4^+) por grupos alquilo o arilo da un *ion amonio cuaternario* (R_4N^+). Un ion de esta clase, a diferencia de una amina, no posee carácter básico ya que no quedan electrones no compartidos sobre el átomo de nitrógeno. Las sales de amonio cuaternario, $\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$, poseen estructuras totalmente iónicas; los hidróxidos ($\text{R}_4\text{N}^+\text{OH}^-$) son tan fuertemente básicos como NaOH o KOH. Las reacciones de los compuestos de amonio cuaternario tienen por tanto muy poca relación con las de las aminas.

La eliminación de Hofmann

Los hidróxidos de amonio cuaternario en los que uno de los sustituyentes del átomo de nitrógeno lleva por lo menos un hidrógeno en β se descomponen al calentarlos formándose una olefina y una amina terciaria. La reacción se conoce desde 1851 y se denomina *eliminación de Hofmann*.* El ejemplo más sencillo de esta reacción lo constituye la pirólisis del hidróxido de trimetiletilamonio. El hidróxido requerido se prepara fácilmente a partir del halogenuro salino correspondiente por reacción con óxido de plata húmedo:

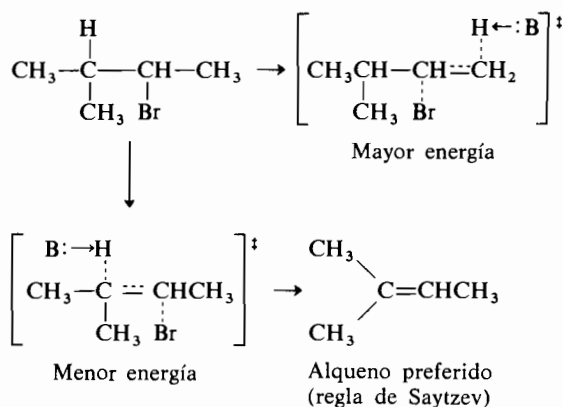


Existen suficientes pruebas que indican que la eliminación de Hofmann suele tener lugar en un proceso *concertado* como se ha indicado en el ejemplo. A este respecto la reacción es bastante parecida a la eliminación de HX a partir de halogenuros de alquilo para dar olefinas. Sin embargo hay una diferencia importante entre estas dos reacciones formadoras de olefinas. La deshidrohalogenación tiende a seguir la llamada *regla de Saytzev* y origina la olefina *más sustituida* (sección 16.6). En cambio la eliminación de Hofmann tiende a dar la olefina *menos sustituida* como producto más importante en la reacción.

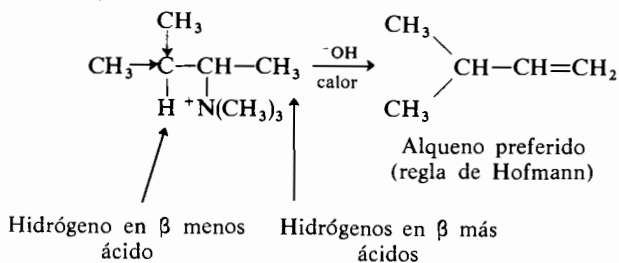


* August W. von Hofmann. 1818-1892. Nacido en Giessen, Alemania. Universidad de Bonn, Royal College of Chemistry, Londres y Universidad de Berlín.

Se han emitido varias explicaciones para justificar el cambio de orientación desde el control mediante la regla de Saytzev (el alqueno más sustituido queda favorecido) para las deshidrohalogenaciones $E1$ y $E2$ al control mediante la regla de Hofmann (el alqueno menos sustituido es el favorecido) para las eliminaciones en compuestos de trimetilamonio (y de dimetilsulfonio). Se ha confirmado que tanto la deshidrohalogenación como la eliminación de Hofmann están sujetas a control cinético, en contraste con la deshidratación de un alcohol mediante un ácido que está sujeta a control termodinámico (sección 17.6). Los efectos electrónicos parecen ser la causa más importante para la diferente orientación debida a los diversos grupos salientes. El doble enlace está casi completamente formado en el estado de transición de las reacciones $E1$ y $E2$ de los halogenuros y de los tosilatos. El estado de transición de menor energía será, por tanto, el que lleve al alqueno más estable, generalmente el más sustituido (regla de Saytzev).

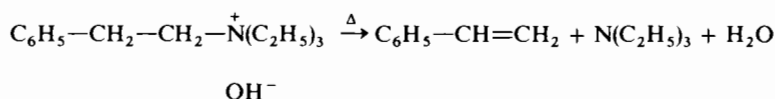


Para las reacciones $E2$ de los compuestos «onio» resulta que la amina terciaria o los grupos sulfuro son peores grupos salientes y la relativa acidez de los átomos de hidrógeno en β controla la orientación. Los grupos alquilo, dadores de electrones, reducen la acidez de los hidrógenos de los carbonos donde van unidos los alquilo. Así pues los hidrógenos en β unidos a los carbonos β menos sustituidos son eliminados preferentemente dando el alqueno menos sustituido (regla de Hofmann).

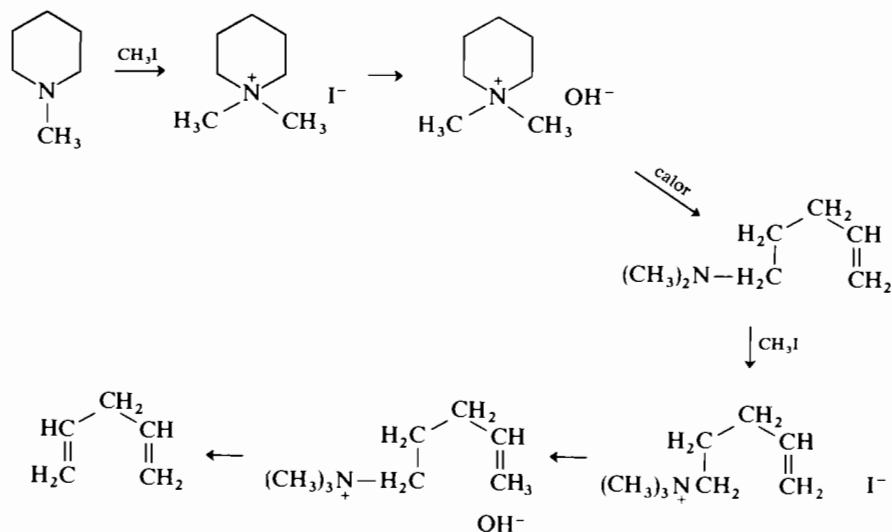


No pueden despreciarse los efectos estéricos como factor que contribuye a determinar la orientación en las reacciones de eliminación. Además los efectos propios del disolvente y de la fuerza de la base también desempeñan su papel.

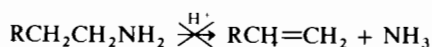
Las reglas de Saytzev y de Hofmann no siguen siendo válidas cuando uno de los carbonos en β lleva un sustituyente que facilita la formación de un anión en esta posición.



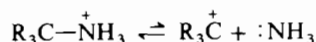
Los compuestos que contienen un átomo de nitrógeno básico en un anillo pueden ser degradados a olefinas sin nitrógeno mediante una secuencia a base de repetidas metilaciones y eliminaciones de Hofmann. Este procedimiento, al que se ha llamado a veces «metilación exhaustiva» de una amina, se expone a continuación tomando como ejemplo la *N*-metilpiperidina. Este tipo de secuencia ha sido empleado para determinar la estructura.



Debe observarse que no ocurren reacciones del tipo $\text{S}_{\text{N}}1$ o $\text{E}1$ con las aminas sencillas o con las sales de amonio, como ocurren con los alcoholes. Un ácido no puede producir la eliminación de amoníaco y la formación de una olefina a partir de una amina sencilla:



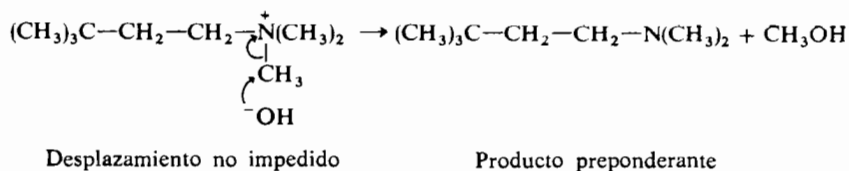
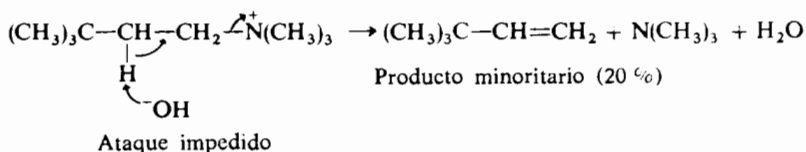
Esto puede comprenderse considerando que la ionización de una amina (en forma de su sal amónica)



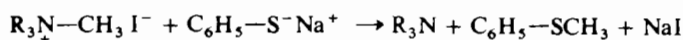
requiere la ruptura de un enlace C—N⁺ que es mucho más fuerte que un enlace C—O. O bien puede considerarse que el amoníaco es tan básico que el equilibrio anterior está tan desplegado hacia la izquierda que tal reacción simplemente no puede tener lugar.

MATERIA OPTATIVA

Desplazamiento de un grupo N-alkilo. Una reacción secundaria en la eliminación de Hofmann consiste en el desplazamiento de una amina terciaria y la formación de un alcohol. Esta reacción implica el ataque de un ion hidróxido al carbono en *alfa* respecto al nitrógeno positivo. Este camino adquiere proporciones mayores cuando la eliminación de Hofmann requiere el ataque del ion hidróxido a un hidrógeno en β muy impedido, como en el hidróxido de (3,3-dimetilbutil)trimetilamonio, y llega a ser evidentemente la única reacción cuando no hay hidrógeno en β como en el hidróxido de benciltrimetilamonio:



Hay ocasiones en las que se desearía convertir una sal cuaternaria en una amina terciaria; en estos casos la eliminación de Hofmann es una indeseable reacción secundaria. Para este tipo de reacción se elige un reactivo que sea un nucleófilo excelente pero una base débil. El ion tiofenóxido es uno de tales reactivos y da rendimientos elevados de aminas:

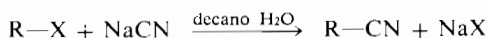


Catalizadores de transferencia de fase

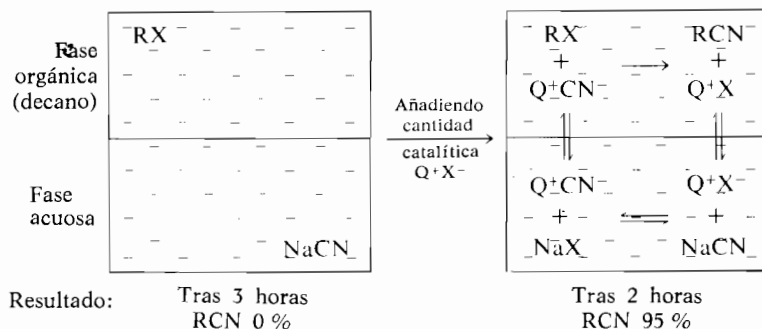
Las reacciones entre sustancias que están en diferentes fases de una mezcla suelen ser ineficaces debido a la imposibilidad de los reactivos para ponerse en contacto. Por ejemplo, en muchas reacciones de desplazamientos nucleófilos, el reactivo nucleófilo necesario forma parte de una sal inorgánica. Estas sales son típicamente solubles en agua e insolubles en fases orgánicas apolares. En cambio el sustrato orgánico tiene justo la solubilidad opuesta. Este problema de fases distintas puede resolverse a menudo utilizando un *catalizador de transferencia de fase* que actúa transfiriendo un reactivo a través de la interfase, desde una de ellas a la otra, permitiendo así que la reacción transcurra.

Las sales de amonio cuaternario en las que uno o más de los grupos alquilo son de cadena larga, actúan como útiles catalizadores de transferencia de fase. Estas sales son razonablemente solubles tanto en la fase acuosa como en la orgánica. La adición de catalizador a una mezcla de reacción con dos fases (orgánica y acuosa) conduce a un equilibrio en el que algo del anión deseado (casi siempre un nucleófilo) entra en la fase orgánica no polar. La reactividad de los nucleófilos en las fases no polares es muy elevada y las reacciones de desplazamiento se producen con rapidez.

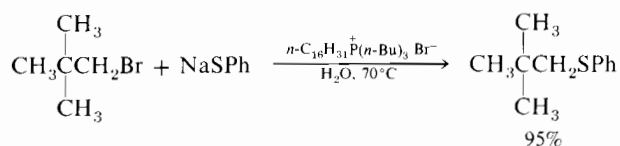
En la reacción siguiente se muestra una aplicación de un catalizador de transferencia de fase donde $Q^+X^- = (n-C_{10}H_{21})_3N^+CH_3 Cl^-$ y $RX = n-C_8H_{17}Cl$.



A las tres horas, y en ausencia de catalizador, la cantidad de nitrilo era nula. Cuando se incorporó una cantidad catalítica de Q^+X^- existía un 95 % de nitrilo a las dos horas.

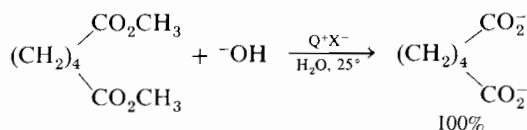
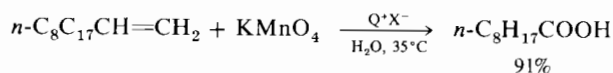


Las sales de fosfonio cuaternario también son catalizadores de transferencia de fase muy útiles. Por ejemplo, las reacciones S_N2 sobre sustratos con neopentilo son muy lentas pero la que se cita a continuación se completa en menos de 3 horas:



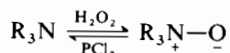
No hay reacción en ausencia de la sal de fosfonio.

Las sustituciones nucleófilas no son el único caso en que resulta útil emplear catalizadores de transferencia de fase. A continuación se citan dos ejemplos de reacciones que no tienen lugar en esas condiciones cuando no hay catalizador.

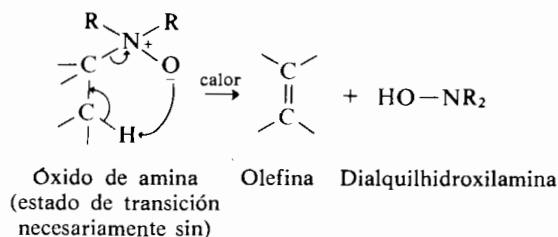


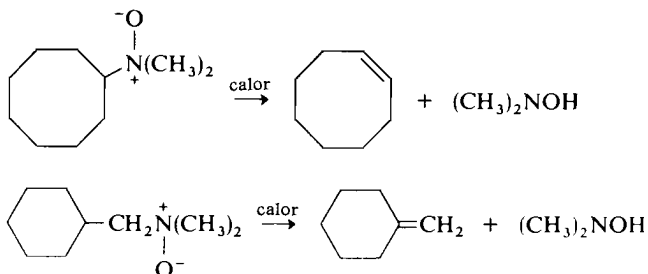
N-óxidos

Los N^+O^- óxidos de las aminas terciarias (sección 20.1) son auténticos iones dipolares ($\text{R}_3\text{N}^+\text{O}^-$) equivalentes a sales de N,N,N -trialquilhidroxilamonio. Se los considera generalmente como derivados de las aminas terciarias porque se forman fácilmente a partir de ellas por oxidación suave y pueden ser reducidos de nuevo a aminas terciarias con numerosos reactivos tales como el PCl_3 o el hidrógeno y paladio:



La reacción sencilla y más importante de los óxidos de aminas, conocida como *eliminación de Cope*, está íntimamente relacionada con la reacción de Tschugaev (sección 19.13); puede servir como excelente síntesis de *alquenos* si uno de los sustituyentes del átomo de nitrógeno lleva un hidrógeno en β que esté dentro de la distancia de enlace del oxígeno negativo.

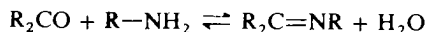
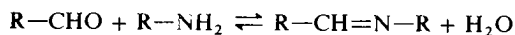
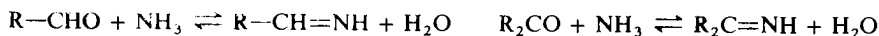




20.3 Iminas, enaminas e isocianatos

Iminas

Las iminas son los compuestos nitrogenados análogos a los aldehídos y a las cetonas; todas ellas contienen la función imino $\text{>C}=\text{N}-$ comparable al grupo carbonilo $\text{>C}=\text{O}$. El procedimiento más general para obtener una imina consiste en la reacción de un aldehído o de una cetona con el amoníaco o con una amina primaria:

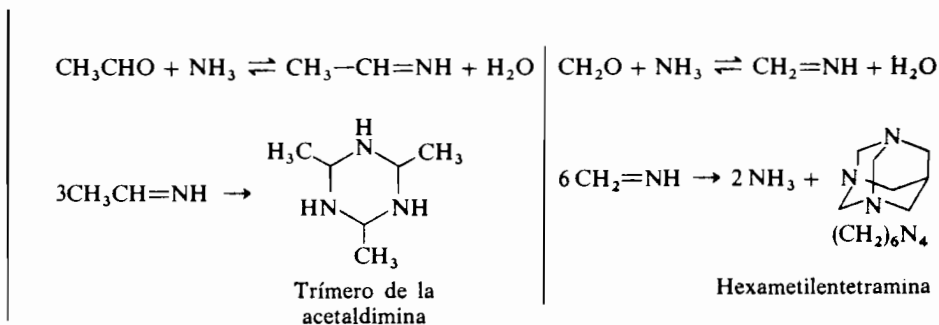


La reacción más típica de una imina es su fácil hidrólisis al compuesto carbonílico y amoníaco (o una amina); la reacción está catalizada por ácidos y transcurre rápidamente en ácidos minerales acuosos.

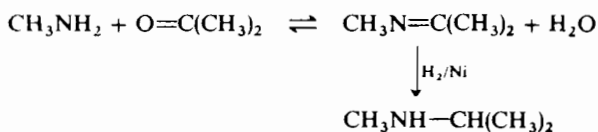


MATERIA OPTATIVA

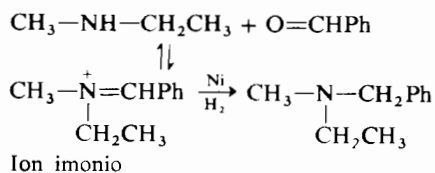
Polimerización de iminas sencillas. Las iminas más sencillas, las que derivan del amoníaco, son tan inestables que se las conoce sólo como intermedios muy reactivos. Así la acetaldimina se trimeriza fácilmente y la formaldimina no ha sido aislada nunca porque experimenta rápidamente una autocondensación con pérdida de amoníaco para dar un compuesto poco corriente conocido como hexametilentetramina.



Las iminas se reducen facilísimamente a aminas mediante una gran variedad de agentes reductores tales como el borohidruro sódico, el hidrógeno con níquel Raney o el ácido fórmico. Estas reacciones de reducción acopladas a la condensación de una amina con un compuesto carbonílico ofrecen métodos suaves de alquilación de una amina primaria, sin que se lleguen a aislar nunca las iminas:

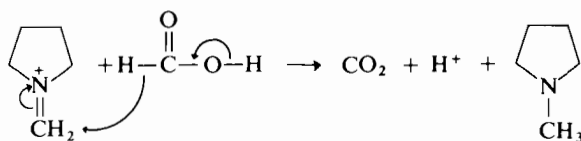
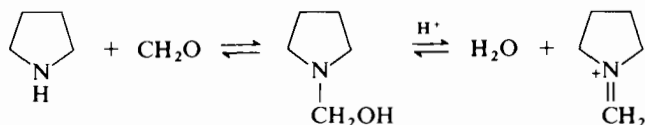


Las aminas secundarias se alquilan de una forma análoga a través de sales de imonio intermedias:

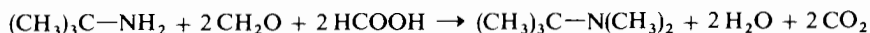


Una gran ventaja de este método frente a la alquilación con halogenuros de alquilo radica en que no puede ocurrir la poli-alquilación que conduce a sales cuaternarias.

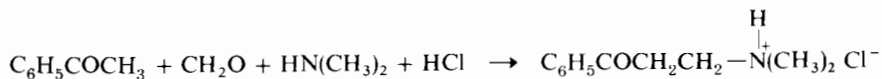
La metilación de una amina primaria o secundaria para convertirla en una amina terciaria utilizando ácido fórmico y formaldehído es particularmente útil; se la conoce como *reacción de Eschweiler-Clark*. Una sal de imonio actúa como intermedio y el ácido fórmico es el reductor según un mecanismo en el que se transfiere un ion hidruro:



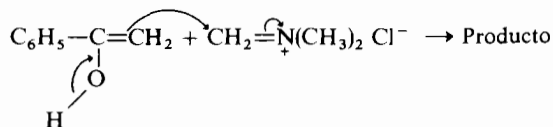
Análogamente



La *reacción de Mannich* es una reacción de tipo general que tiene lugar entre una amina, un aldehído (o una cetona) y un átomo de carbono altamente nucleófilo. La reacción puede interpretarse como la adición de un carbono nucleófilo a un ion imonio intermedio. El aldehído y la amina que más se utilizan son el formaldehído y la dimetilamina; el tercer componente suele ser una cetona (que reacciona como enol), un fenol o un compuesto heterocíclico que contenga una estructura de enamina.

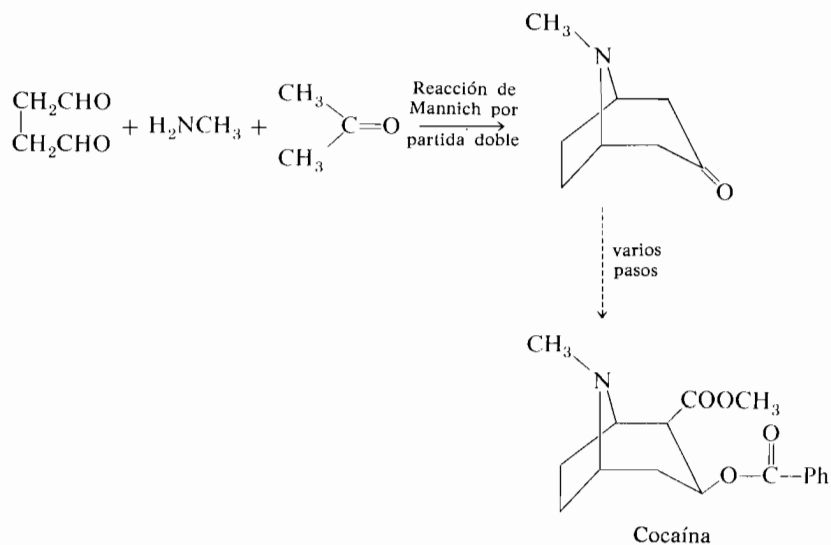


Mecanismo



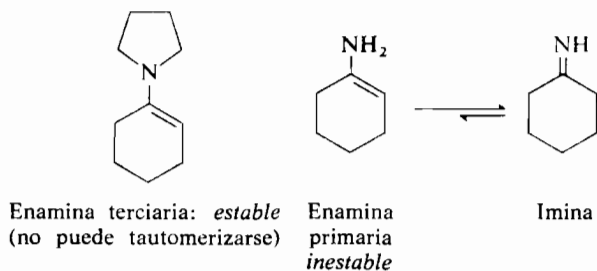
Enol de la cetona Ion imonio

Si bien puede parecer un tanto rara la reacción de Mannich, de hecho está muy extendida en la biosíntesis de muchos productos naturales. Como ejemplo típico citamos la biosíntesis de la cocaína.

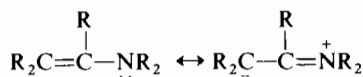


Enaminas

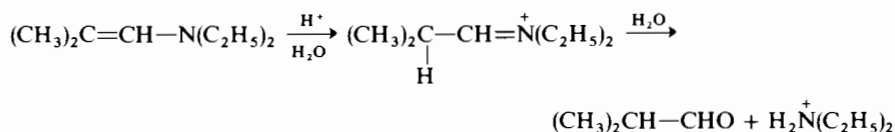
Las enaminas son los compuestos nitrogenados análogos a los enoles y poseen la estructura general $\text{R}_2\text{C} = \text{CR}-\text{NR}_2$. Contempladas de otra forma son aminas terciarias, uno de cuyos sustituyentes es un vinilo sustituido o no. En ausencia de características estructurales estabilizantes, las enaminas que tienen un hidrógeno unido al nitrógeno no son estables y se tautomerizan a iminas:



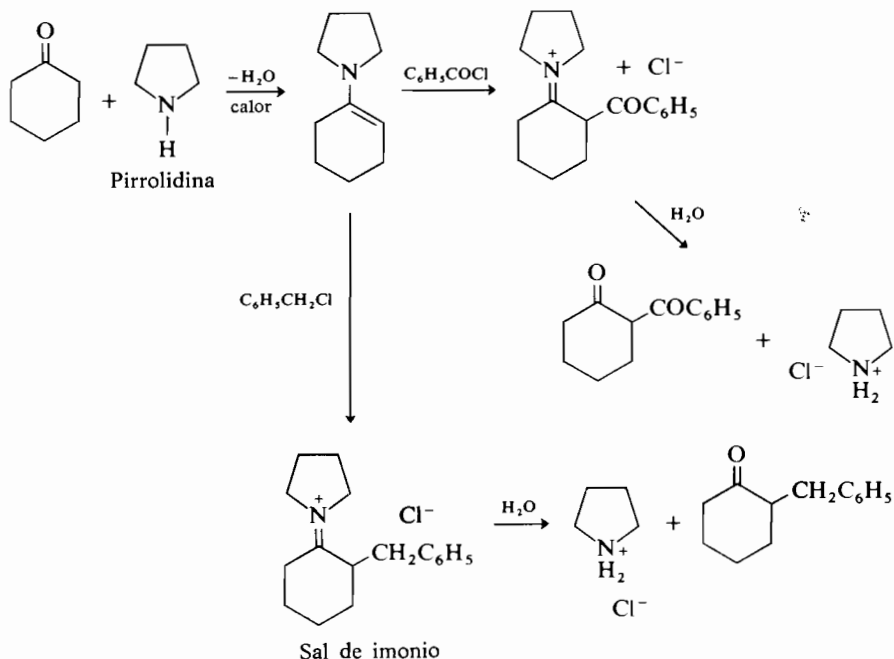
El sistema enamina ($\text{C} = \text{C}-\text{N}$) es un sistema conjugado en el que el átomo de carbono en β con respecto al nitrógeno tiene una densidad electrónica considerablemente más alta que la de un carbono olefínico ordinario y es por tanto anormalmente nucleófilo:



Las enaminas son bastante estables frente a la hidrólisis, en ausencia de ácidos, pero son hidrolizadas rápidamente por los ácidos acuosos transformándose en compuestos carbonílicos y en sales de aminas secundarias:



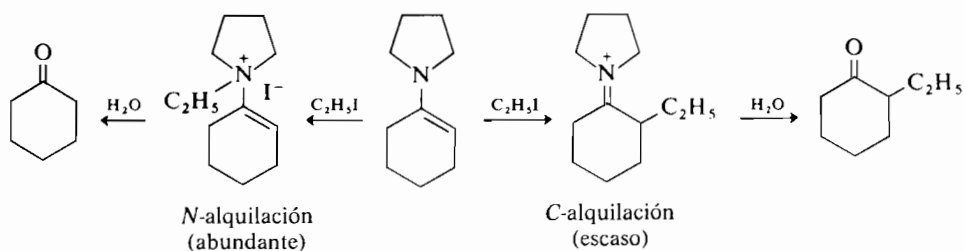
Las enaminas reaccionan rápidamente con los cloruros de acilo y con los halogenuros de alquilo que sean muy reactivos en reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ (por ejemplo cloruro de alilo, cloruro de bencilo, derivados α -halocarbonílicos y yoduro de me-



tilo) para dar principalmente productos de C -alquilación. Estos productos, que son sales de imonio, se hidrolizan rápidamente por el agua dando compuestos carbonílicos α -alquilo o α -acilo; las enaminas derivadas de cetonas dan los mejores resultados. Como es muy fácil preparar enaminas a partir de cetonas y de aminas secundarias, esta secuencia de reacciones es utilísima para sintetizar muchos tipos de cetonas α -sustituidas. Las enaminas que derivan de la pirrolidina dan normalmente resultados particularmente buenos. Estas reacciones han sido estudiadas por Stork* en la Columbia University.

* Gilbert J. Stork. Nacido en 1921 en Bruselas, Bélgica. Laboratorios Lakeside y Universidades de Harvard y de Columbia.

Desgraciadamente los halogenuros de alquilo de reactividad ordinaria dan productos de C-alquilación de enaminas en pequeña cantidad y grandes cantidades de productos de N-alquilación. La hidrólisis de estos últimos vuelve a dar la cetona sin alquilar a partir de la cual se preparó la enamina:

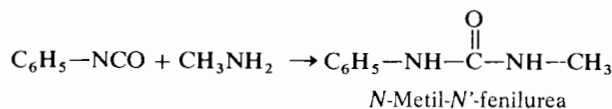


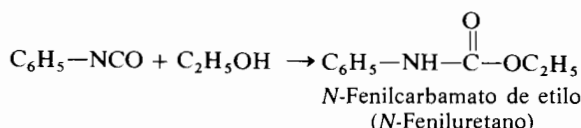
Puede ser que las enaminas reaccionen con los halogenuros de todo tipo para dar inicialmente N-alquilación y que la C-alquilación tenga éxito sólo en aquellos casos en los que los productos N-alquilados puedan experimentar una transferencia inter- o intra-molecular de un grupo alquilo desde el nitrógeno al carbono.

Isocianatos

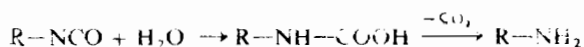
Los isocianatos tienen la estructura general $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ (en forma abreviada RNCO) y por tanto poseen un átomo de carbono que forma parte a la vez de un grupo imino y de un grupo carbonilo. El carbono carbonílico es susceptible de ataque por los nucleófilos lo que origina reacciones que recuerdan las de las cetenas (sección 19.14).

Por ejemplo, los alcoholes y las aminas se adicionan dando, respectivamente, uretanos y ureas. Este último tipo de reacción es de gran importancia industrial puesto que los polímeros de tipo uretano se obtienen por reacción de los polioles con los diisocianatos (sección 24.2). (Obsérvese que la adición ocurre formalmente en el enlace $\text{N}=\text{C}$ en vez del $\text{C}=\text{O}$. La adición a este último daría una forma enólica que se tautomerizaría a la forma cetónica que se indica.)





Los isocianatos reaccionan fácilmente con el agua. El ácido carbámico formado inicialmente pierde dióxido de carbono espontáneamente y da una amina primaria.



MATERIA OPTATIVA

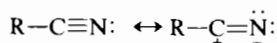
Isotiocianatos. Los isotiocianatos son los compuestos de azufre análogos a los isocianatos y tienen la estructura general $\text{R-N}=\text{C}=\text{S}$. El isotiocianato de alilo ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NCS}$) existe en el aceite de mostaza natural y es el principal componente del aroma de la mostaza.

20.4 Nitrilos

Los cianuros orgánicos (nitrilos) son compuestos prácticamente neutros y no forman sales con los ácidos acuosos. Las reacciones de los nitrilos pueden dividirse, en general, en reacciones del grupo ciano ($-\text{C}\equiv\text{N}$) y reacciones de los aniones de nitrilos que tienen hidrógenos en α ($\text{R}_2\text{CH}-\text{CN}$). Además los nitrilos α,β -insaturados dan reacciones análogas a las de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados (sección 23.5).

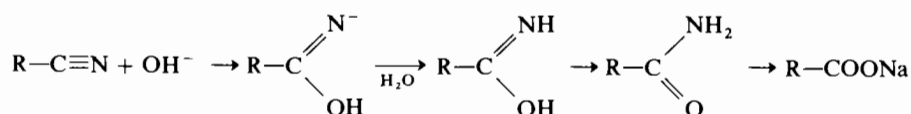
Adiciones al grupo ciano

El grupo ciano, como el grupo carbonilo, está polarizado de tal forma que el átomo de carbono es el extremo positivo del dipolo y el heteroátomo el negativo. Las adiciones al grupo ciano son por tanto análogas en muchos sentidos a las adiciones al carbonilo.

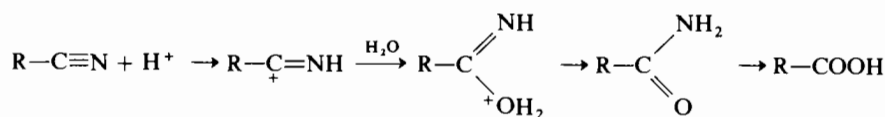


La reacción mejor conocida y más utilizada de los nitrilos es su hidrólisis a ácidos carboxílicos. Esta reacción tiene lugar en presencia de ácido fuerte o de base fuerte; en ambos casos las amidas son los primeros productos de la reacción pero no pueden ser aisladas a menos que su velocidad de hidrólisis sea menor que la del nitrilo inicial.

Hidrólisis alcalina



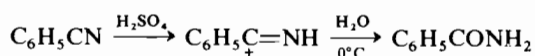
Hidrólisis ácida



EJERCICIO 20.4

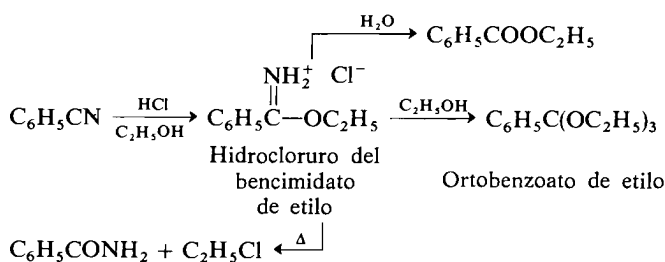
Formular los mecanismos de hidrólisis ácida y básica del benzonitrilo.

Algunas veces se puede parar la hidrólisis de los nitrilos aromáticos en la etapa de amida; la hidrólisis parcial se consigue disolviendo el nitrilo en ácido sulfúrico concentrado y vertiendo la disolución ácida sobre hielo.

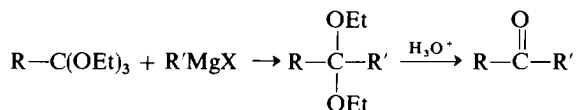


La alcoholisis ácida de los nitrilos proporciona un camino paralelo a la hidrólisis ácida. La reacción de un nitrilo con cloruro de hidrógeno seco y 1 mol de alcohol da el hidrocloreto de un *éster imídico* (el imino- análogo de un éster ordinario, denominado a veces *iminoéster*). Estos ésteres imídicos son excelentes compuestos intermedios para preparar *ortoésteres*, ésteres ordinarios, amidas y halogenuros de alquilo. Las sales de los ésteres imídicos reaccionan con el agua a temperatura ambiente para dar ésteres ordinarios con rendimientos excelentes. La reacción con un exceso de alcohol proporciona el método mejor para preparar un ortoéster (el cetal de un éster ordinario). El calentamiento por encima de su punto de fusión de un hidrocloreto de un éster imídico lo piroliza suavemente dando con rendimiento excelente una amida y un cloruro de alquilo. La amida

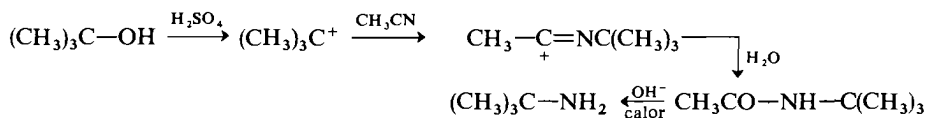
se forma con una nítida inversión de configuración en el centro donde se une el cloro.



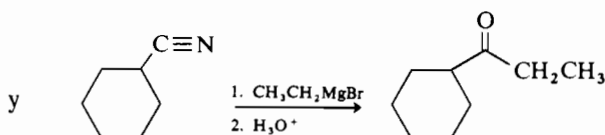
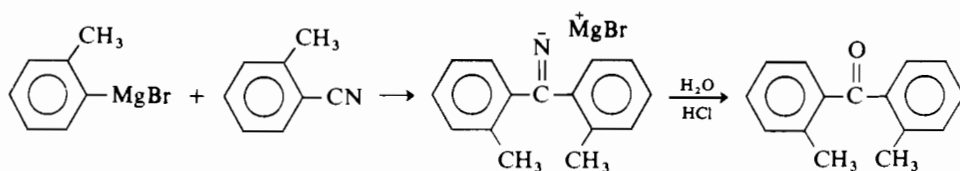
La reacción de un ortoéster con un reactivo de Grignard es una reacción muy útil para sintetizar cetales, que pueden hidrolizarse a cetonas.



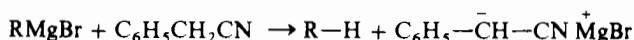
Los alcoholes terciarios alquilan a los nitrilos en el nitrógeno cuando están disueltos en ácido sulfúrico. Esta reacción (conocida como *reacción de Ritter*) rinde amidas que por hidrólisis dan *t*-alquilaminas. De hecho la reacción puede llevarse a cabo empezando con cualquier alcohol (o alqueno) que pueda actuar como fuente de iones carbonio relativamente estables. Debe observarse que compuestos como la *t*-butilamina, que no puede prepararse a partir de amoníaco y cloruro de *t*-butilo (porque sólo ocurre la eliminación), se sintetizan rápidamente por medio de la reacción de Ritter.



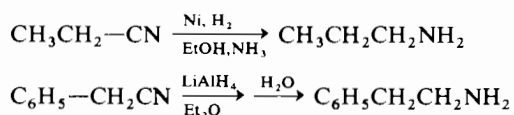
Los reactivos de Grignard se adicionan al grupo ciano de la mayoría de los nitrilos para dar sales de cetiminas. Como estas sales de cetiminas se hidrolizan fácilmente a cetonas, la reacción sirve como síntesis de cetonas. Desde un punto de vista práctico la reacción no es útil con nitrilos que contengan hidrógeno *mu*y activo en α con respecto al grupo ciano puesto que tales compuestos pueden reaccionar con los reactivos de Grignard dando carbaniones:



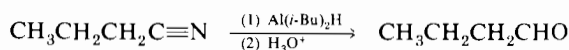
pero



La reducción de nitrilos a aminas primarias puede efectuarse de numerosas formas. Los métodos más utilizados son: la reducción catalítica en presencia de níquel Raney y amoníaco y la reducción química mediante hidruro de litio y aluminio o con sodio metálico y alcohol.

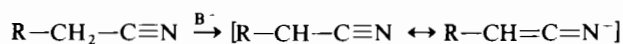


La reducción de un nitrilo puede detenerse frecuentemente en la etapa imina empleando como reactivos ciertos hidruros de aluminio. En especial el hidruro de diisobutilaluminio es muy útil. Como las iminas se hidrolizan muy fácilmente, este método supone un procedimiento para convertir un nitrilo en un aldehído.

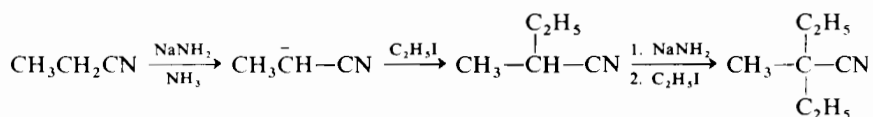


Reacciones de los nitrilos con hidrógenos en α

Los nitrilos que tienen por lo menos un hidrógeno en el carbono al que va unido el grupo ciano reaccionan con las bases fuertes para formar aniones. Estos aniones son muy parecidos en su estructura a los enolatos que derivan de los aldehídos o de las cetonas.



Los aniones de los nitrilos son buenos nucleófilos y experimentan rápidamente la alquilación en el carbono en vez de en el nitrógeno. (Las pocas excepciones que se conocen a esta regla están producidas por un impedimento estereo notable). Se puede introducir más de un grupo alquilo si se utiliza un exceso de base y de halogenuro de alquilo; la monoalquilación de los nitrilos es en verdad poco práctica.

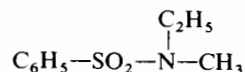
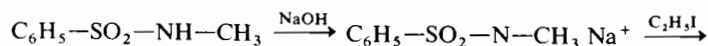


20.5 Amidas

En esta sección expondremos y compararemos las reacciones de las clases más importantes de amidas en tanto que dichas reacciones ocurran en el átomo de nitrógeno. (Las reacciones del carbonilo de las amidas se discutieron en el capítulo 19.)

Alquilación en el nitrógeno

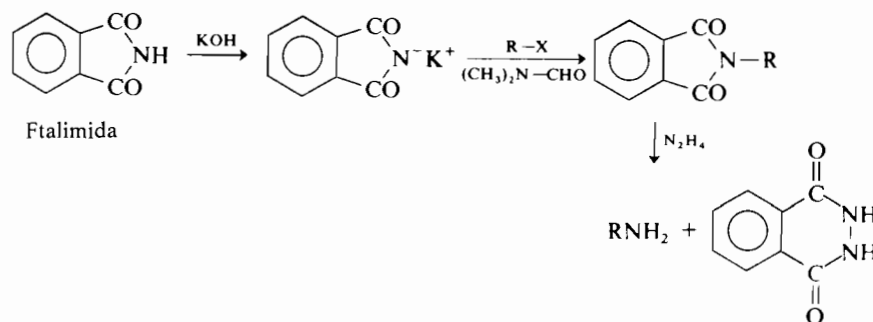
Las sulfonamidas y las imidas (pero no las carboxamidas) que poseen un hidrógeno en el átomo de nitrógeno se convierten totalmente en sus aniones por medio del hidróxido sódico. Las carboxamidas, que son más ácidas que las cetonas, pueden convertirse en sus aniones mediante bases muy fuertes como NaH o NaNH₂. Dichos aniones son muy buenos nucleófilos y reaccionan con halogenuros de alquilo primarios o secundarios para dar *N*-alquilderivados. Esta secuencia, seguida de hidrólisis, constituye un método para preparar aminas secundarias (véase sección 20.13).



MATERIA OPTATIVA

Síntesis de Gabriel. La alquilación de la fácilmente obtenible ftalimida constituye el fundamento de la síntesis de Gabriel para aminas primarias. Según este procedi-

miento, la ftalimida potásica se alquila con un halogenuro de alquilo, siendo la dimetilformamida el mejor disolvente para esta reacción. La *N*-alquilftalimida resultante suele resistir las condiciones ordinarias de hidrólisis pero reacciona fácilmente con la hidrazina para dar ftalilhidrazina y una amina primaria. La ventaja de la síntesis de Gabriel radica en ser un método indirecto para llevar a cabo la transformación $RX \rightarrow RNH_2$ sin que se formen aminas secundarias o terciarias como subproductos.

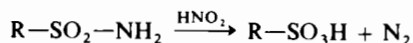


EJERCICIO 20.5

Explicar si será útil o no la síntesis de Gabriel para preparar *t*-butilamina.

Reacción con el ácido nitroso

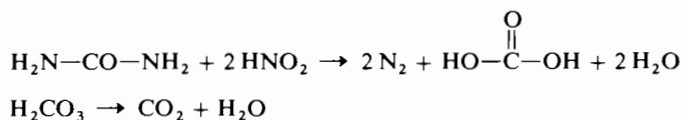
Tanto las sulfonamidas como las carboxamidas que posean un grupo amino libre reaccionan con el ácido nitroso (aunque a veces con gran lentitud) para dar, respectivamente, ácidos sulfónicos o carboxílicos. Se supone que en el mecanismo de la reacción intervienen intermedios inestables de tipo diazonio.



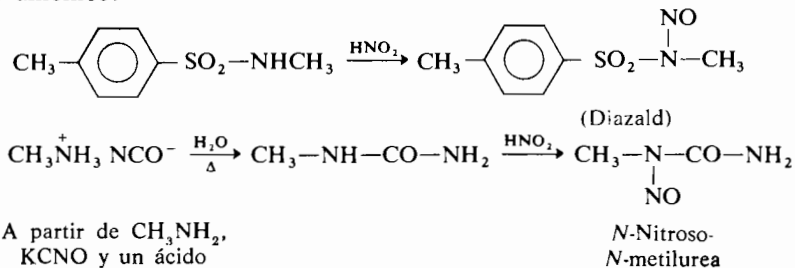
EJERCICIO 20.6

La neopentilamina reacciona con el ácido nitroso dando productos con transposición mientras que la pivalamida $[(CH_3)_3CCONH_2]$ reacciona en condiciones análogas para dar ácido pívico. ¿Se puede explicar esta diferencia a base de los iones carbonio intermedios? (Pista: consultar la sección 15.5.)

La urea (carbamida) se suele utilizar como agente destructor de cualquier exceso de ácido nitroso que resulte indeseable en una mezcla reaccionante, ya que sólo da como productos de reacción agua y gases.



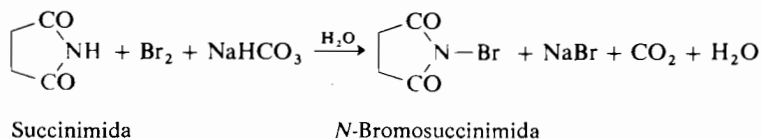
Las amidas monosustituidas reaccionan con el ácido nitroso para dar derivados *N*-nitroso que encuentran utilidad como precursores de los diazoalcanos. A continuación se indican las síntesis de dos precursores del diazometano. Posee especial interés la síntesis de la *N*-nitroso-*N*-metilurea puesto que se manifiesta que el ácido nitroso prefiere reaccionar con el nitrógeno amídico sustituido (el más básico). La sustancia de partida, la *N*-metilurea, se obtiene mediante una reacción análoga a la clásica síntesis de la urea de Wöhler a partir del cianato amónico:



Halogenación en el nitrógeno

Todas las clases de amidas que posean un hidrógeno en el nitrógeno amídico reaccionan fácilmente con los hipohalogenitos (que se suelen liberar por reacción del halógeno con una base). Las *N*-haloamidas resultantes forman sales con los álcalis acuosos si todavía queda un hidrógeno en el nitrógeno amídico.

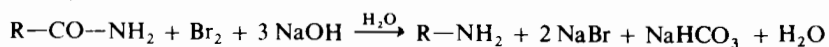
La *N*-bromosuccinimida se obtiene por tratamiento de una disolución acuosa de succinimida con bromo y un equivalente de una base. Como se indica en otra parte (sección 21.2), este compuesto es un valioso agente para la bromación alílica.



EJERCICIO 20.7

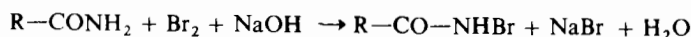
Sugerir un mecanismo para la reacción precedente.

Los *N*-halógeno derivados de las carboxamidas no sustituidas son intermedios clave en la *degradación de Hofmann*, sencillo método de laboratorio para convertir amidas en aminas con un átomo de carbono menos (de aquí el término de *degradación*).

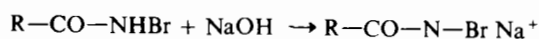


Los pasos de la degradación de Hofmann pueden escribirse de una manera puramente formal como sigue:

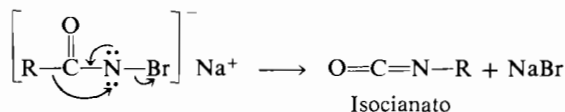
1. Obtención de una *N*-bromoamida:



2. La *N*-bromoamida se convierte en sal sódica:

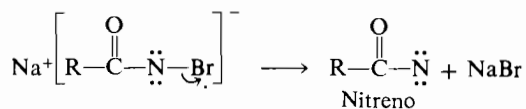


3. Ahora ocurren simultáneamente varios procesos. La sal sódica pierde Br y el grupo R emigra al nitrógeno con el par de electrones del primitivo enlace R-CO. Uno de los pares de electrones del nitrógeno se desplaza para formar un enlace con el carbono carbonílico. El producto resultante es un isocianato.



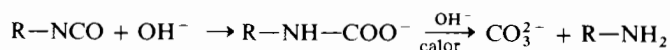
Cuando el carbono del grupo R enlazado al carbono carbonílico es asimétrico se observa que el mencionado grupo R emigra con retención total de su configuración.

Se ha considerado que la pérdida del ion bromuro podría ocurrir antes de la emigración del grupo R, lo cual produciría un compuesto de nitrógeno monovalente y neutro denominado *nitreno* (por analogía con el correspondiente carbeno, sección 12.5).



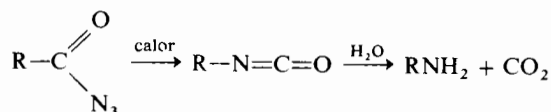
Aunque se ha demostrado la existencia de nitrenos intermedios en otras reacciones, todos los intentos de probar su existencia durante el transcurso de la degradación de Hoffmann han fallado, por lo que se cree que la reacción es un proceso concertado.

4. El isocianato reacciona con la base para dar una amina a través de un carbamato (sección 20.3):



EJERCICIO 20.8

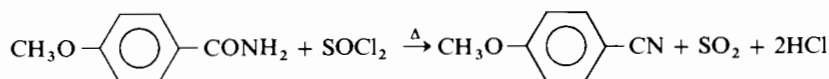
Las azidas de los ácidos experimentan una reacción (denominada *transposición de Curtius*) que presenta ciertas analogías mecánicas con la degradación de Hofmann.



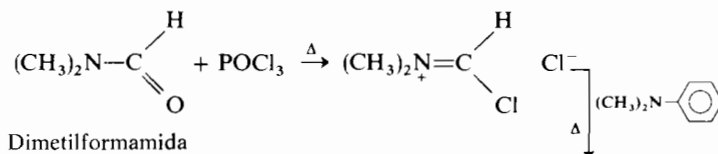
Sugerir un mecanismo para esta reacción.

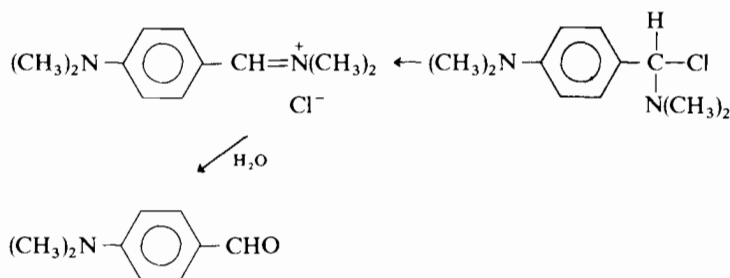
MATERIA OPTATIVA

Deshidratación de amidas. Las carboxamidas no sustituidas (RCONH_2) se deshidratan a nitrilos por calentamiento con PCl_5 , POCl_3 o SOCl_2 (sección 19.6):



Síntesis de Vilsmeier-Haack. La reacción del *N*-formil derivado de una amina secundaria con POCl_3 y un compuesto aromático reactivo ofrece un método muy conveniente para la introducción directa de un grupo aldehído en un anillo aromático. La reacción transcurre a través del catión de un cloruro de imidoilo:



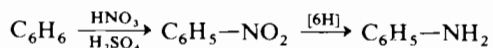


20.6 Nitrocompuestos

Las reacciones de los nitrocompuestos se pueden dividir en aquellas que son típicas del grupo nitró ($-\text{NO}_2$) en sí mismo y en las que son características de los nitrocompuestos enolizables (es decir, de los compuestos que contienen por lo menos un átomo de hidrógeno en el carbono en α con respecto al grupo nitró). En primer lugar trataremos los nitrocompuestos aromáticos, que son importantísimos, los cuales sólo dan las reacciones del grupo nitró ya que no contienen hidrógenos en α . Después también consideraremos algunas de las interesantes, y a veces complejas, reacciones de los nitrocompuestos alifáticos enolizables.

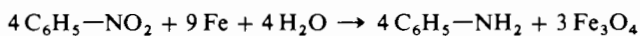
Nitrocompuestos aromáticos

La reducción de los nitrocompuestos aromáticos a aminas aromáticas es, con mucho, la más importante de sus reacciones. La sencilla secuencia de dos pasos consistente en la nitración directa de un compuesto aromático seguida por la reducción, ofrece el método más fácil y práctico para sintetizar aminas aromáticas.



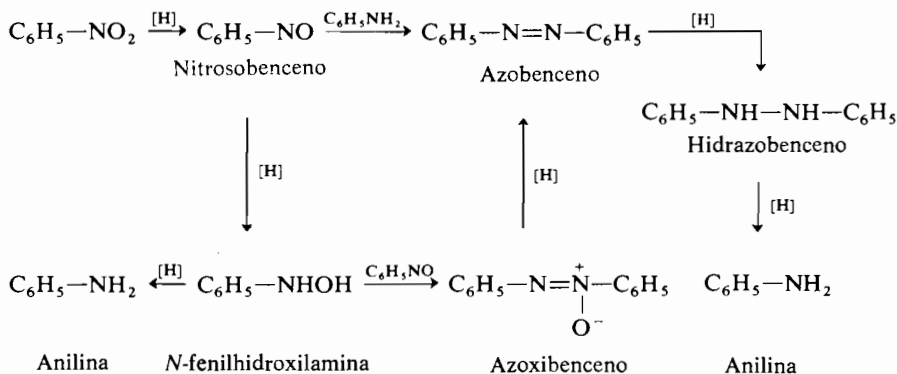
La reducción de nitrocompuestos aromáticos a aminas es una de las reacciones orgánicas que más se han estudiado, habiéndose encontrado un gran número de reactivos adecuados para realizar la conversión. Entre ellos están el hidrógeno en presencia de un catalizador (Ni, Pt o Pd); hierro, estaño o zinc con un ácido mineral; cloruro estannoso con ácido clorhídrico; hidracina con un catalizador de Pd; ditionito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$); sulfuros o polisulfuros sódicos o amónicos; cloruro cromoso; hidróxido ferroso. La reducción catalítica o mediante el cloruro estannoso son las más utilizadas en el laboratorio. En la industria se prefiere el

hierro como reactivo; puede emplearse chatarra o hierro en lingotes y sólo se requiere una cantidad catalítica de ácido. La reacción total es:



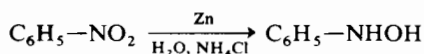
La reducción de un grupo nitro a grupo amino supone la reducción de un átomo de nitrógeno desde su estado de oxidación más alto al más bajo. Cuando se reduce un nitrocompuesto en ausencia de ácidos fuertes, se pueden aislar productos de reducción en un estado de oxidación intermedio; muy a menudo estos productos experimentan condensaciones posteriores que conducen a productos de reacción bimoleculares. Se indica un esquema general de reducción del nitrobeneno debido a F. Haber (1898). Con la excepción del *nitrosobenceno*, que es extraordinariamente reactivo, se puede conseguir el aislamiento de todos los productos del esquema de las mezclas de reacción si se utilizan condiciones experimentales específicas para cada uno de los productos deseados. (El nitrosobenceno puede obtenerse por oxidación de la *N*-fenilhidroxilamina).

Esquema de reducción de Haber

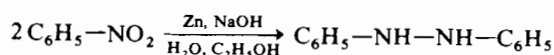


MATERIA OPTATIVA

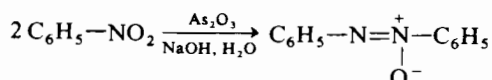
Reducciones selectivas del nitrobeneno. La *N*-fenilhidroxilamina se prepara de una forma conveniente reduciendo el nitrobeneno con zinc en polvo en presencia de disolución acuosa de cloruro amónico; en esta reacción el zinc se convierte en óxido de zinc.



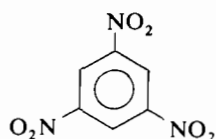
La reducción del nitrobenceno en medio alcalino rinde hidrazobenceno como producto más importante:



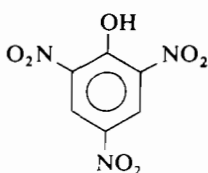
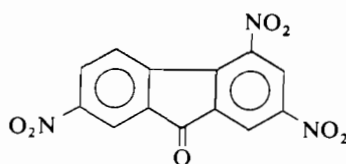
El azobenceno se prepara muy fácilmente calentando nitrobenceno con arsenito sódico:



Los compuestos aromáticos polinitrados forman productos de adición con los hidrocarburos aromáticos polinucleares que son cristalinos, coloreados y de puntos de fusión nítidos. Estos productos de adición son *complejos con transferencia de carga* (sección 7.15); se emplean frecuentemente para purificar y caracterizar hidrocarburos. Los nitrocompuestos que más se emplean para esta finalidad son los siguientes:



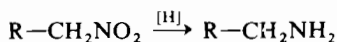
1,3,5-Trinitrobenceno

Acido pícrico
(2,4,6-Trinitrofenol)

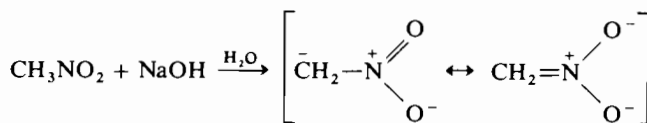
2,4,7-Trinitrofluorenona

Nitrocompuestos alifáticos

Los nitroalcanos, al igual que los nitrocompuestos aromáticos, se reducen fácilmente a aminas mediante una gran variedad de reactivos reductores:

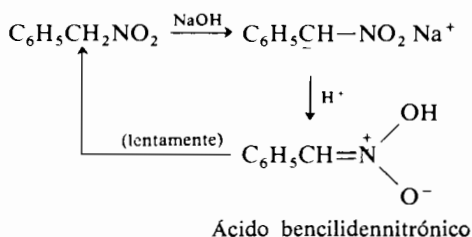


Los nitroalcanos que tienen por lo menos un hidrógeno en el átomo de carbono en α con respecto al grupo nitro son apreciablemente ácidos y forman aniones con facilidad. Así el nitrometano se disuelve en hidróxido sódico acuoso para dar metilennitronato sódico (sección 12.3):

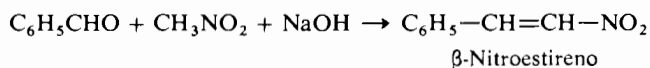
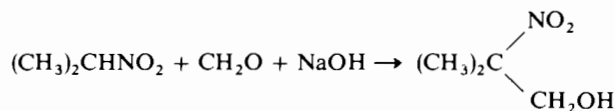


Anión metilennitronato

La neutralización cuidadosa de una disolución que contenga el anión nitronato proporciona un *ácido nitrónico*, también denominado a veces compuesto *aci-nitro*. Los ácidos nitrónicos, que son tautómeros de los nitrocompuestos, son generalmente más estables que los enoles de los compuestos carbonílicos a los que pueden compararse. Así la neutralización de la sal sódica del fenilnitrometano rinde el ácido bencilidennitrónico cristalino (p.f. 84° C) que sólo revierte lentamente, por tautomerización, al nitrocompuesto aceitoso:

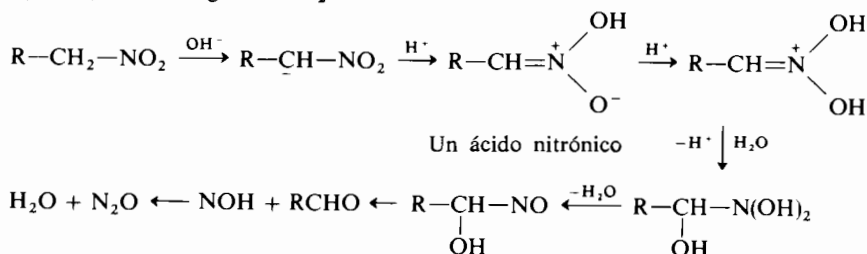


En cambio los aniones nitronato atacan a los grupos carbonilo de los aldehídos y de las cetonas para formar un nuevo enlace carbono-carbono en una reacción de tipo condensación aldólica. Según las condiciones experimentales y las estructuras de las sustancias iniciales, se obtiene o un β -hidroxinitrocompuesto o un nitrocompuesto α,β -insaturado:



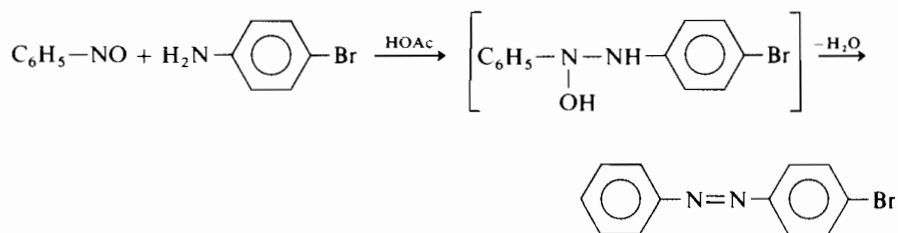
MATERIA OPTATIVA

La reacción de Nef. La reacción de los aniones nitronato con exceso de un ácido mineral no da el ácido nitrónico sino más bien un compuesto carbonílico y óxido nitroso. Se cree que este proceso (conocido como *reacción de Nef*) transcurre a través del camino indicado a continuación; obsérvese la formación intermedia de nitroxilo (NOH) como origen del N_2O :

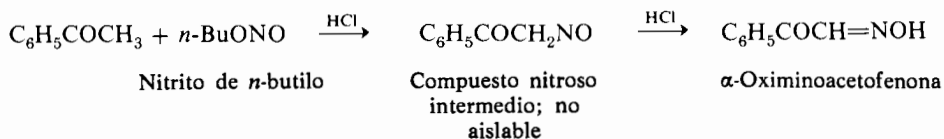


Nitrosocompuestos

Se forman azocompuestos cuando los nitrosocompuestos aromáticos reaccionan con las aminas primarias aromáticas en disolución acética. Obsérvese que pueden prepararse azocompuestos asimétricos mediante esta reacción:



Los nitrosocompuestos alifáticos que llevan al menos un hidrógeno en el carbono en α respecto al grupo nitroso se isomerizan rápida e irreversiblemente a oximas por la acción de un ácido o de una base. Esta reacción es una etapa fundamental en la «oximinación» de compuestos con metilenos activos mediante nitritos de alquilo, reacción que está catalizada por ácidos o por bases:



EJERCICIO 20.9

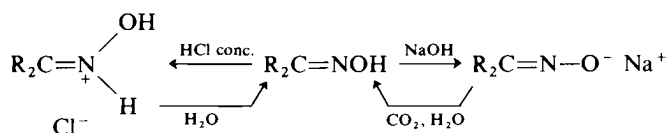
Predecir qué producto se formará en la reacción del malonato de dietilo con etóxido sódico y nitrito de etilo en disolución etanólica. Formular un mecanismo para la formación de ese producto.

20.7 Oximas

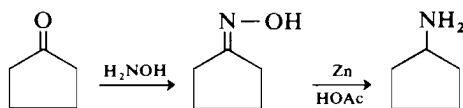
Las oximas son, desde luego, los derivados orgánicos de la hidroxilamina más importantes. Se preparan rápidamente por reacción directa de la hidroxilamina con los aldehídos o con las cetonas.

Las oximas son compuestos anfóteros. Son bases muy débiles que forman sales sólo con los ácidos minerales concentrados. Y lo que es más importante, son

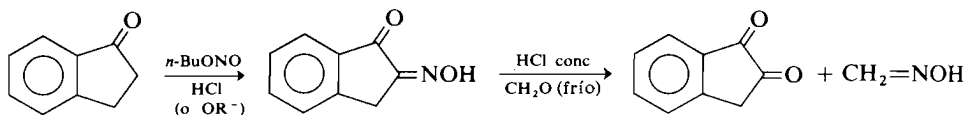
también ácidos muy débiles; se suelen disolver en álcalis acuosos, precipitándolas de nuevo el dióxido de carbono:



La reducción de una oxima a amina primaria suele ser una reacción muy útil que puede llevarse a cabo mediante variadísimas condiciones reductoras. Son satisfactorias la reducción catalítica mediante hidrógeno y níquel Raney, o la reducción química empleando zinc y ácido acético o hidruro de litio y aluminio. Obsérvese el empleo de una oxima como paso intermedio en la conversión de una cetona en una amina:

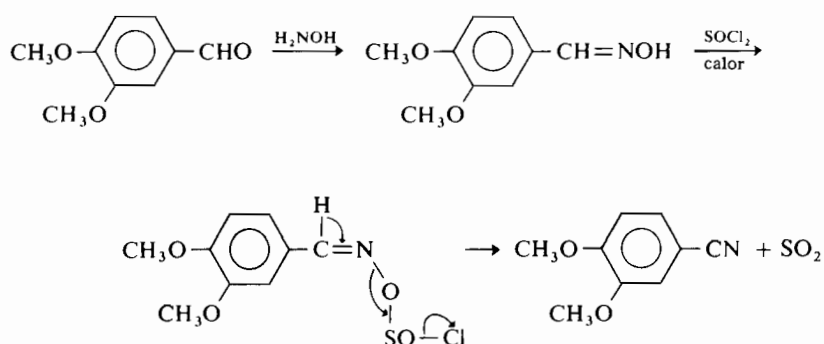


Las oximas se hidrolizan a compuestos carbonílicos y sales de hidroxilamina cuando se las calienta con ácidos minerales en disolución acuosa. La hidrólisis resulta difícil en algunos casos debido a la reversibilidad de la formación de oximas; la adición de formaldehído facilita enormemente la hidrólisis porque se combina con la hidroxilamina liberada para dar una oxima dotada de especial estabilidad:

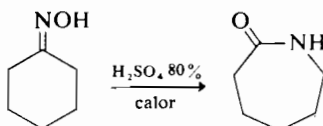


Las oximas de los aldehídos (aldoximas) se deshidratan fácilmente a nitrilos mediante una gran variedad de reactivos tales como el anhídrido acético o el cloruro de tionilo. Los ésteres de la oxima son sin duda alguna intermedios en esta

reacción, la cual ofrece un método conveniente para convertir un aldehído en un nitrilo mediante una reacción de eliminación:

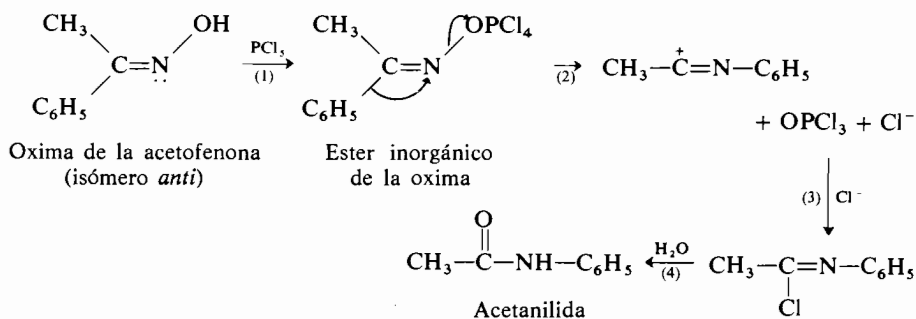


Las oximas de las cetonas (cetoximas) experimentan una transposición total a amidas cuando se las calienta con ciertos reactivos inorgánicos y se las trata, a continuación, con agua. Esta reacción se conoce como *transposición de Beckmann* y ha sido objeto de una gran cantidad de estudios. Los reactivos que más se utilizan para efectuar la transposición de Beckmann son el ácido sulfúrico, el ácido polifosfórico, PCl_5 o SOCl_2 . Un ejemplo sencillo pero importante de esta reacción lo constituye la transposición de la oxima de la ciclohexanona a caprolactama, producto intermedio en la fabricación de una fibra sintética, el nylon 6 (sección 24.2):



El mecanismo de la transposición de Beckmann comprende: (1) formación de un buen grupo saliente enlazado al nitrógeno (esterificación o protonación del grupo hidroxilo); (2) migración de un grupo alquilo o arilo desde el carbono en α con respecto al nitrógeno a éste, partiendo simultáneamente el grupo saliente que está en trans (anti) con respecto al que emigra; (3) recombinación del grupo sa-

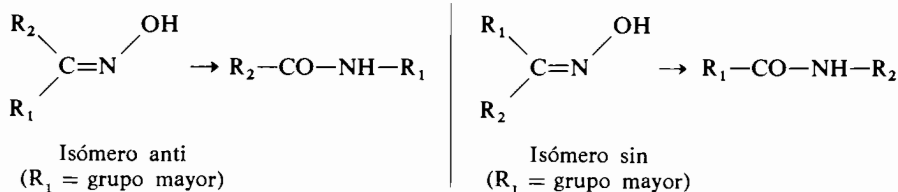
liente con el carbono, ahora positivo, para dar un derivado de la amida de tipo enólico; y (4) hidrólisis de este derivado del enol de la amida a la amida misma durante el tratamiento con agua al proceder al aislamiento. Como puede esperarse de tal mecanismo, un grupo alquilo emigra reteniendo su configuración si es que el carbono emigrante es asimétrico:



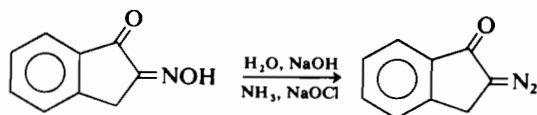
EJERCICIO 20.10

Formular un mecanismo para la transposición de la oxima de la acetofenona a acetanilida si se utiliza ácido sulfúrico como catalizador.

Frecuentemente resulta posible aislar las oximas de las cetonas en dos formas estereoisómeras, que pueden denominarse *sin* y *anti*. El isómero *sin* es el que tiene el grupo mayor al mismo lado del doble enlace que el hidroxilo mientras, que en el *anti* el grupo mayor y el hidroxilo están a distinto lado. En el sistema de nomenclatura EZ se denomina Z al isómero cuyo hidroxilo está al mismo lado del doble enlace que el grupo de mayor prioridad; si el hidroxilo está en el mismo lado que el grupo de prioridad más baja, la estructura se designa E. En la mayoría de los casos el isómero Z es el *sin* y el E el *anti*. La estereoespecificidad de la transposición de Beckmann se ha utilizado para determinar la configuración de las oximas de ambos tipos. El pentacloruro de fósforo es un reactivo especialmente conveniente para esta finalidad; el ácido sulfúrico es menos útil porque puede producir un equilibrio de los isómeros *sin* y *anti* de la oxima antes de la transposición dando como producto final una mezcla de amidas.



Las α -oximinocetonas reaccionan con la cloramina (NH_2Cl) en disolución alcalina para dar α -diazocetonas; la inestable cloramina se libera en la mezcla reaccionante a partir de amoníaco y de hipoclorito sódico. Esta transformación tan poco corriente, conocida como *reacción de Foster*, ofrece una síntesis sencilla de α -diazocetonas:

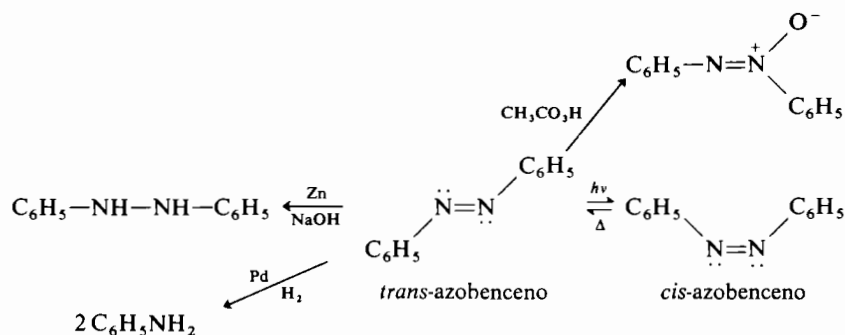


EJERCICIO 20.11

El nitrosometano existe realmente en su forma tautómera enólica. Formule ambas estructuras. ¿Cómo sintetizaría el compuesto (forma enólica)?

20.8 Azocompuestos

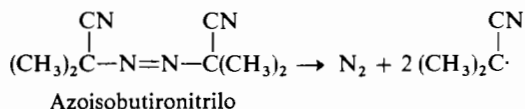
Los azocompuestos ($\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}$) no poseen propiedades básicas apreciables. Los azocompuestos aromáticos ($\text{R} = \text{arilo}$) son sustancias estables, fuertemente coloreadas, que se han utilizado mucho como colorantes económicos a lo largo de más de un siglo. (Véase la sección 20.9 para más detalles.) El azobenceno, de brillante color naranja, es uno de los azocompuestos aromáticos más típicos. El azobenceno es muy estable térmicamente y no muestra ninguna tendencia a perder nitrógeno al calentarlo. Es bastante estable frente a la oxidación pero los perácidos lo oxidan a azoxibenceno. Varios agentes reductores lo convierten en hidrazobenceno (por ejemplo el zinc con un álcali).



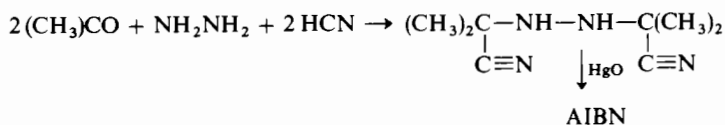
La reducción con hidrógeno y platino ocasiona la ruptura del enlace $\text{N}-\text{N}$, formándose anilina. El azobenceno tiene normalmente la configuración *trans*; la

irradiación ultravioleta lo convierte en el *cis*-azobenceno, de mayor contenido energético. El *cis*-azobenceno puede ser aislado en forma cristalina pero se isomeriza rápidamente al isómero *trans*, el más corriente.

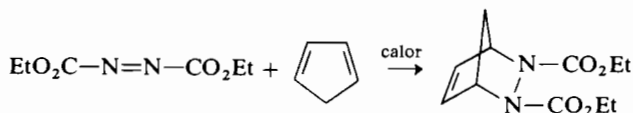
Los azocompuestos alifáticos se descomponen al calentarlos, formándose nitrógeno y dos radicales. Cuando ambos radicales se producen en una disolución, se encuentran muy próximos, encerrados en una «jaula de disolvente», y tienen una gran tendencia a originar dímeros como productos más importantes. El compuesto azoisobutironitrilo (AIBN) que se formula a continuación, puede almacenarse satisfactoriamente en forma sólida pero se descompone lentamente en disolución dando radicales; ha encontrado amplia utilización como iniciador de reacciones en cadena a través de radicales libres.



El AIBN se obtiene según esta síntesis:



Los azocompuestos que tienen sustituyentes que atraen a los electrones actúan como filodienos en la síntesis de Diels-Alder. El azodicarboxilato de etilo es el compuesto más conocido de este tipo:

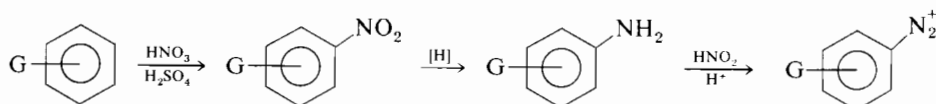


20.9 Sales de diazonio aromáticas

Las sales de diazonio aromáticas ($\text{Ar}-\text{N}_2^+\text{X}^-$) son compuestos muy reactivos que sirven de sustancias intermedias para sintetizar una gran variedad de estructuras aromáticas de varios tipos. Las sales de diazonio se preparan tratando las disoluciones frías de aminas aromáticas en ácidos acuosos con nitrito sódico; las disoluciones se suelen utilizar inmediatamente para la reacción siguiente sin aislar las sales de diazonio, la mayoría de las cuales son peligrosamente explosivas en estado sólido. Vamos a dividir las reacciones de las sales de diazonio en las que transcurren con pérdida de nitrógeno durante la reacción y las que con-

servan los dos átomos de nitrógeno del grupo diazonio. Las diazotaciones de las aminas aromáticas se suelen llevar a cabo en HCl o H₂SO₄ diluidos, pero ignoraremos los aniones de las sales de diazonio durante nuestra discusión excepto si desempeñan un papel importante en la reacción. Se indicarán siempre las aminas precursoras para otorgar un mayor énfasis al cambio estructural total desde la amina al producto final.

Como se describió anteriormente, las sales de diazonio aromáticas se sintetizan tratando aminas aromáticas con ácido nitroso (sección 20.1). A su vez las aminas se suelen obtener por reducción de los correspondientes nitrocompuestos (sección 20.1) los cuales se obtienen fácilmente por nitración (sección 15.3). La secuencia de reacciones

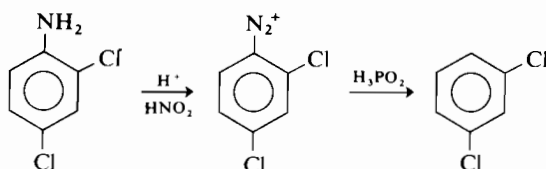


seguida de la sustitución del grupo diazonio por otros grupos o átomos constituye un camino práctico para introducir diferentes grupos funcionales en anillos aromáticos. A continuación examinaremos los diversos grupos que pueden sustituir al grupo diazonio.

Reacciones en las que se pierde el grupo diazonio

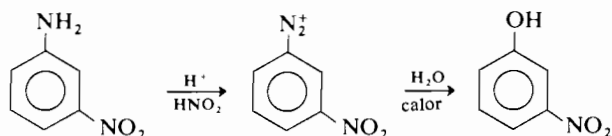
Se conocen muchas reacciones utilísimas en las que un catión diazonio Ar—N₂⁺ se convierte en un producto Ar—Z mediante pérdida del nitrógeno.

Sustitución por H. La reacción de un catión diazonio con ciertos agentes reductores, especialmente con el ácido hipofosforoso (H₃PO₂), resulta en la sustitución del grupo diazonio por un hidrógeno. Se cree que actúan como intermedios los radicales arilo (Ar·). Como ocurre en el ejemplo que se indica, esta reacción es útil para preparar compuestos que no pueden obtenerse por sustitución aromática directa:

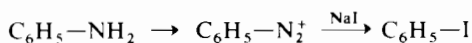


Sustitución por OH. La calefacción de una disolución ácida de un catión diazonio en agua, ocasiona la liberación de nitrógeno y la formación de un fenol. Los

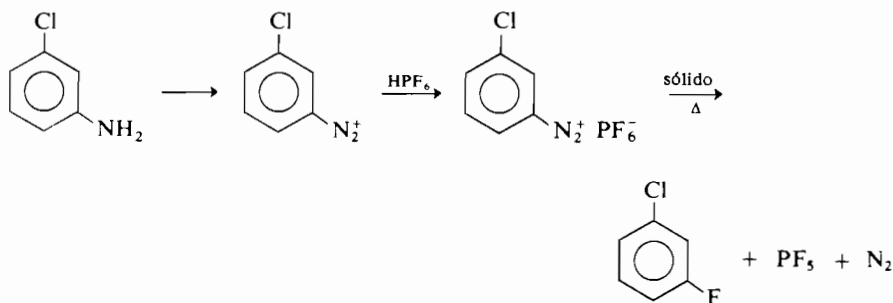
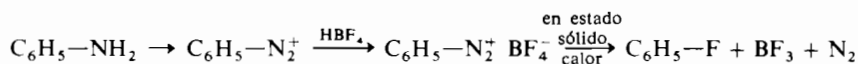
cationes arilo (Ar^+) actúan como intermedios en este proceso. Obsérvese a continuación el empleo de esta reacción para convertir la *m*-nitroanilina, fácilmente asequible, en el *m*-nitrofenol que sería difícilísimo de obtener por otro método.



Sustitución por I. Las disoluciones de cationes diazonio reaccionan rápidamente con yoduro sódico acuoso para dar yoduros de arilo. Esta reacción es el mejor método para preparar yoduros de arilo, incluido el yodobenceno:

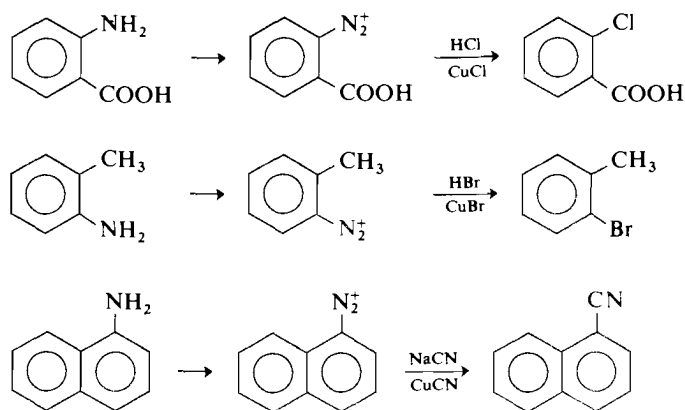


Sustitución por F. El HBF_4 acuoso (o el HPF_6) precipita los cationes diazonio como las relativamente insolubles sales de diazonio ($\text{Ar—N}_2^+\text{BF}_4^-$ o $\text{Ar—N}_2^+\text{PF}_6^-$). A diferencia de la mayoría de las sales de diazonio, éstas pueden secarse y manejarse sin peligro en estado sólido. Al calentarlas suavemente, en ausencia de disolventes, se descomponen dando fluoruros de arilo. Esta descomposición, conocida como *reacción de Schiemann*, es el método más general conocido para sintetizar compuestos fluorados aromáticos:



Sustitución por Cl, Br o CN. La *reacción de Sandmeyer*. El grupo diazonio puede ser sustituido por un cloruro, bromuro o cianuro. Estas sustituciones sólo

ocurren en presencia de las correspondientes sales cuprosas como catalizadores y es posible que las especies CuCl_2^- , CuBr_2^- o Cu(CN)_2^- sean los reactivos reales:

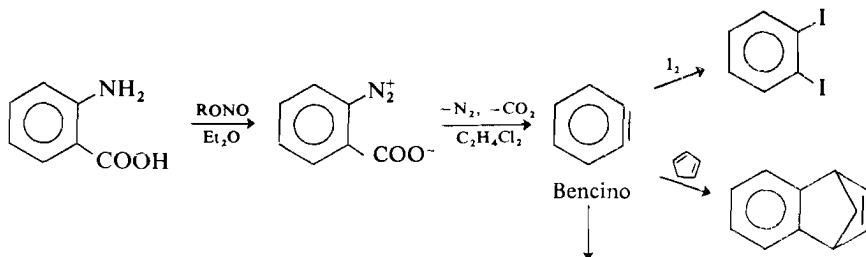


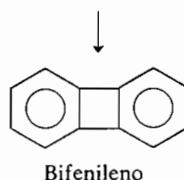
EJERCICIO 20.12

¿Cómo sintetizaría a partir del nitrobenceno los compuestos siguientes?:

- Bromobenceno
- Benzonitrilo

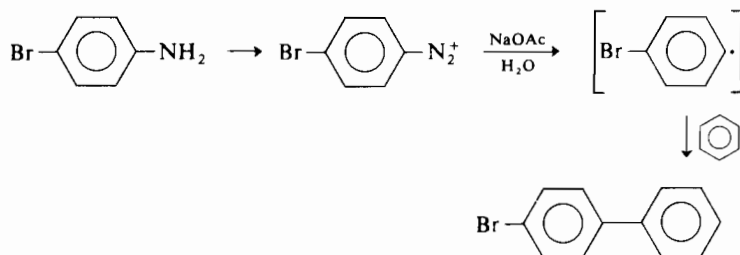
Liberación de bencenos intermedios. El ion dipolar *o*-diazoniobenzoato («*o*-benzenodiazonio carboxilato») es un sólido cristalino que puede prepararse por diazotación no acuosa del ácido antranílico. Aunque es muy explosivo cuando está seco, se descompone suavemente cuando está disuelto en dicloroetileno, liberando benceno, intermedio altamente reactivo (sección 16.13). El benceno puede ser capturado mediante reactivos como el yodo o el ciclopentadieno; en ausencia de un agente que pueda capturarlo, el benceno origina el hidrocarburo aromático poco frecuente *bifenileno*, con excelente rendimiento:



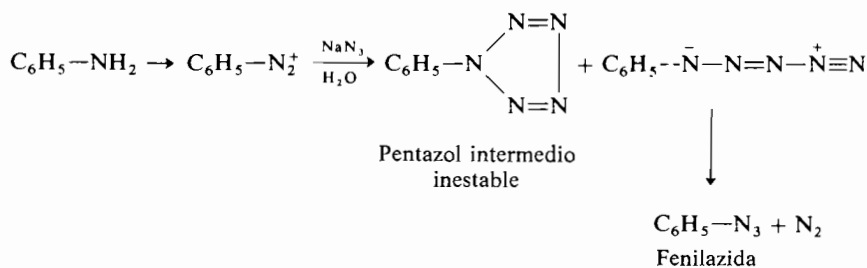


MATERIA OPTATIVA

Sustitución por un arilo. La reacción de Gomberg-Bachmann. La descomposición de una sal de diazonio en presencia de acetato sódico acuoso y un líquido aromático como segunda fase (por ejemplo benceno) sirve como procedimiento para sustituir el grupo diazonio por un grupo arilo. El mecanismo de la reacción es muy complicado y se cree que implica un proceso en cadena, mediante radicales libres:



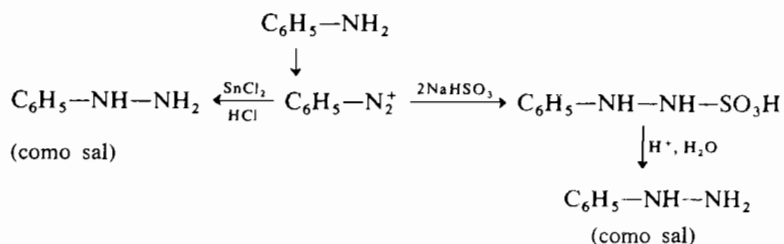
Sustitución por N₃. Las sales de diazonio reaccionan rápidamente con la azida sódica (NaN₃) para dar arilazidas. Se ha demostrado mediante marcaje isotópico que esta reacción transcurre a través de pentazoles y diazoazidas intermedios extraordinariamente inestables que presentan la particularidad notable de tener cinco nitrógenos enlazados:



Reacciones que transcurren sin pérdida de nitrógeno

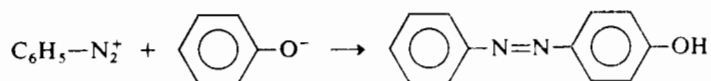
Las reacciones más importantes de este tipo son: (1) la reducción a hidrazinas, y (2) la copulación con anillos aromáticos ricos en electrones (tales como los fenoles y las aminas) para dar azocompuestos.

Reducción a hidrazinas. El grupo diazonio se reduce a la función hidrazina mediante el cloruro estannoso o el bisulfito sódico. La reducción con bisulfito produce en realidad un ácido *N*-sulfónico que se hidroliza fácilmente a la hidrazina con un ácido acuoso. El utilísimo reactivo *fenilhidrazina* se prepara a partir de la anilina mediante este sencillo procedimiento.



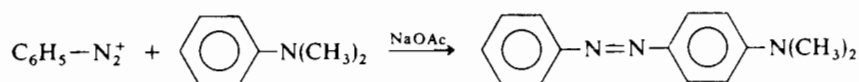
Reacción de copulación del grupo diazonio. Las sales de diazonio atacan a las aminas aromáticas y a los fenóxidos, generalmente en la posición para, dando azocompuestos. Desde el punto de vista de su mecanismo la reacción consiste simplemente en el ataque de un electrófilo débil (R—N_2^+) a una especie aromática muy rica en electrones (Ar—NR_2 o Ar—O^-). Esta reacción, conocida desde hace más de un siglo, se denomina «copulación» y ha proporcionado el método para fabricar millares de azocompuestos que se han empleado como colorantes. Los ejemplos más sencillos que pueden citarse son los siguientes:

Copulación fenólica



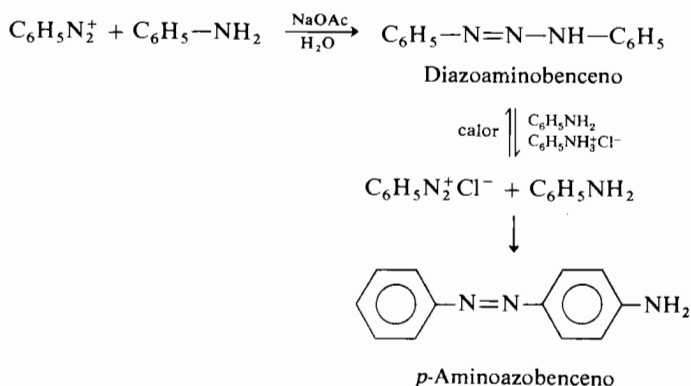
p-Hidroxi-azobenceno

Copulación con aminas



p-Dimetilaminoazobenceno
(Amarillo Manteca)

La copulación del ion bencenodiazonio con la anilina origina diazoaminobenceno, un compuesto amarillo y cristalino, que resulta de la copulación en el átomo de nitrógeno de la amina. Cuando se calienta el diazoaminobenceno con anilina y con cloruro de anilinio durante algún tiempo, parece que sufre una transposición al estable *p*-aminoazobenceno. En realidad esta «transposición» consiste en la disociación del producto inestable resultante de la copulación en el nitrógeno (el diazoaminobenceno), que está favorecido cinéticamente, para formar anilina y $C_6H_5N_2^+Cl^-$ los cuales se recombinan lentamente para dar el producto estable, favorecido termodinámicamente, resultante de la copulación en el carbono (*p*-aminoazobenceno):

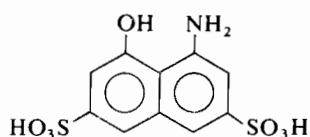


EJERCICIO 20.13

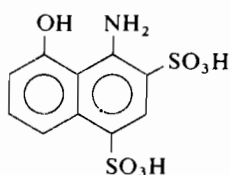
Dibujar un diagrama de coordenada de la reacción para la síntesis del diazoaminobenceno y del *p*-aminoazobenceno recién expuesta.

COLORANTES AZOICOS. La mayoría de los colorantes industriales poseen estructuras bastante complicadas. Hay una razón para que lleven por lo menos un grupo sulfónico: conseguir que sean solubles en agua. Y lo que es más, casi todos los derivados sencillos del azobenceno son amarillos o amarillo-anaranjados. Si se desean colores más oscuros así como mayor resistencia frente a la luz y el lavado, hay que utilizar azocompuestos mucho más conjugados. La síntesis experimental de una pléyade de ácidos naftol-, naftilamino- o aminonaftol-sulfónicos ha sido conseguida durante el siglo pasado. Esos compuestos (que suelen tener nombres industriales extravagantes) forman las «herramientas» de la industria de colorantes azoicos junto con la bencidina y sus derivados. A continuación se citan algunos de los

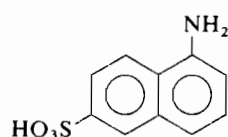
intermedios en las industrias de colorantes junto con otros ejemplos de estructura más compleja:



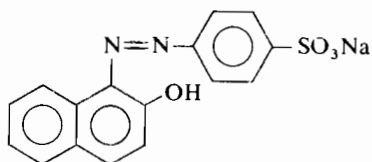
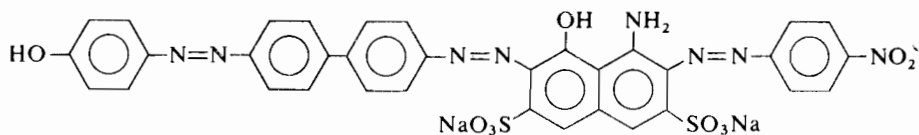
Acido-H



Acido de Chicago



Acido de Cleve

Anaranjado II
(introducido en 1876)Verde diamina B
(introducido en 1891)

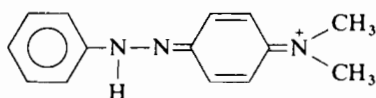
Un verdadero colorante se adsorbe sobre la fibra que va a teñirse mientras que un simple pigmento no. Los sustituyentes polares como $-\text{SO}_3\text{Na}$ y $-\text{OH}$ desempeñan un papel primordial fijando la molécula de colorante sobre la superficie de una fibra polar (lana, algodón, nylon) por medio de puentes de hidrógeno.

Los sustituyentes denominados *auxocromos* pueden exaltar el color de un azo-compuesto al aumentar la conjugación. Los auxocromos más frecuentes son los grupos $-\text{NR}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, halógeno, y $-\text{OR}$, todos los cuales poseen un par de electrones no compartido que puede participar en la interacción por resonancia del grupo azo.

Por ejemplo, el Amarillo Manteca puede describirse parcialmente mediante una contribución quinoide:



Podría suponerse que el Amarillo Manteca daría en un ácido una solución amarilla análoga a la del azobenceno y motivada por la protonación del grupo auxocromo. En realidad el Amarillo Manteca da una solución roja oscura debida a la protonación del grupo azo y a la formación de una sal completamente quinoida:

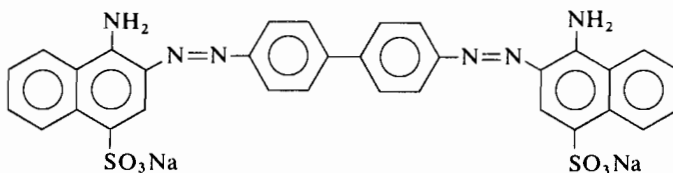


EJERCICIO 20.14

Esquematizar una síntesis del Anaranjado II a partir del ácido sulfanílico (ácido *p*-aminobenzenosulfónico) y del β -naftol. ¿Cómo sintetizaría el β -naftol a partir del naftaleno?

EJERCICIO 20.15

Muchos indicadores de pH corrientes son colorantes azoicos, por ejemplo el Rojo Congo que es rojo en solución neutra o básica y azul en disolución ácida. La forma neutra (roja) del colorante es la siguiente:



Rojo Congo

Sugerir una estructura para la forma azul del colorante sabiendo que se trata de un dicatión.

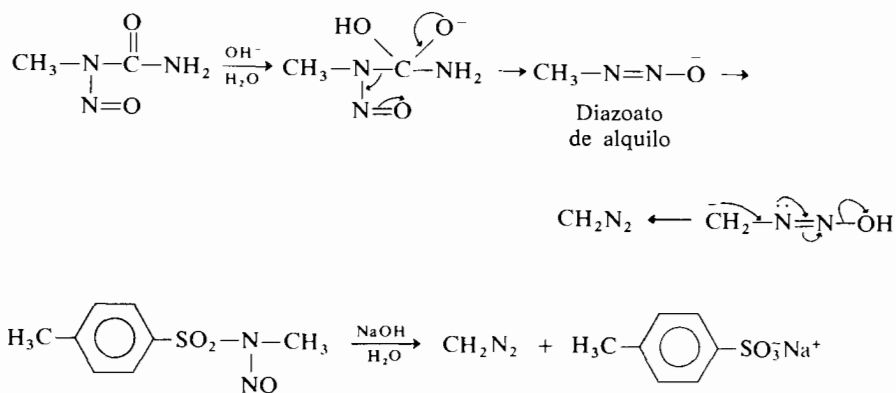
20.10 Diazoalcanos

Los diazoalcanos pueden considerarse como iluros de alcanodiazonio, lo cual resulta evidente si se formula una forma resonante dipolar de este tipo: $R_2C = N_2 \leftrightarrow R_2C^- - N_2^+$. En general los sustituyentes que estabilizan a los carba-

niones, estabilizarán la estructura de diazoalcano. Consecuentemente el compuesto progenitor, el diazometano (CH_2N_2), que no está estabilizado, es un gas amarillo explosivo (y muy venenoso) que sólo puede manejarse sin riesgos en disolución diluida. En cambio las α -diazocetonas, que están muy estabilizadas, ($\text{R}-\text{CO}-\text{CN}_2-\text{R}$) suelen ser sólidos cristalinos estables que funden bastante por encima de 100°C . En la breve exposición que sigue se describirán primero algunas reacciones del diazometano, el miembro más importante de la serie que es a la vez un diazoalcano típicamente inestable. Después consideraremos algunas reacciones de las α -diazocetonas, el grupo más importante de los diazocompuestos estabilizados.

Síntesis del diazometano

Las *N*-alquil-*N*-nitrosoamidas (sección 20.5) se rompen con los álcalis para dar diazoalcanos. El reactivo orgánico diazometano (CH_2N_2), que es muy útil, se prepara mejor por medio de esta reacción, cuyo mecanismo se da a continuación. Entre las sustancias iniciales más utilizadas para la síntesis del diazometano están la *N*-metil-*N*-nitrosourea y la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (diazald):

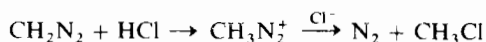


EJERCICIO 20.16

Formular un mecanismo para la reacción de la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida con la base.

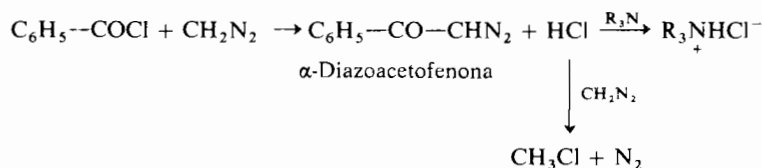
Reacciones del diazometano

El diazometano se destruye rápidamente con los ácidos minerales en una reacción que transcurre a través de la formación de un ion metanodiazonio intermedio:

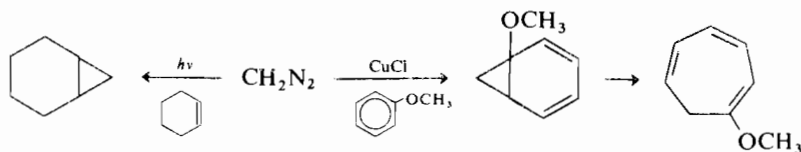


Recuérdese que el diazometano reacciona con los ácidos carboxílicos para dar ésteres metílicos (sección 19.5) y con los fenoles y alcoholes dando éteres metílicos (sección 17.2) según reacciones análogas.

El diazometano reacciona con los cloruros de ácido dando α -diazocetonas terminales. Esta reacción consiste esencialmente en el ataque del carbono aniónico del diazometano sobre el grupo carbonilo del cloruro de ácido. Hay que emplear dos moles de diazometano porque en la reacción se forma un equivalente de HCl que se destruye a la vez que un mol del reactivo. Una amina terciaria puede servir también para capturar el ácido formado:



El diazometano pierde nitrógeno en ausencia de ácidos liberando el carbeno más sencillo de todos, el metileno (CH_2 :). La reacción se inicia mediante la luz, el calor o ciertos catalizadores como el cloruro cuproso. Sólo citaremos aquí la adición a compuestos insaturados (compárese con la sección 14.12) que es una de las muchas reacciones del metileno, las cuales pueden tener lugar de manera diferente según las condiciones experimentales o el sustrato:

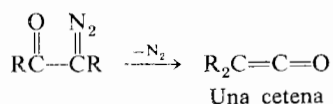


EJERCICIO 20.17

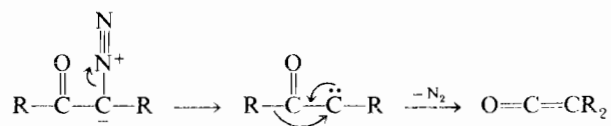
Indicar qué producto se obtiene en la reacción del diazometano con cada uno de estos compuestos: (a) cloruro de benzoilo; (b) ácido *p*-bromobenzoico; (c) ácido *m*-hidroxibenzoico.

Reacciones de las α -diazocetonas

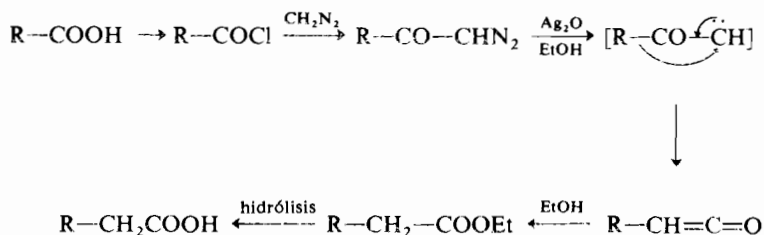
La reacción más importante de las fácilmente obtenibles α -diazocetonas es la transposición con pérdida de nitrógeno.



Esta reacción, conocida como *transposición de Wolff*, suele consistir en la pérdida de nitrógeno para dar un cetocarbeno que se transpone a una cetena. Obsérvese la semejanza con la degradación de Hoffman (sección 20.5).



La *síntesis de Arndt-Eistert* es un método para convertir un ácido RCOOH en el ácido homólogo RCH₂COOH y cuya etapa clave es la transposición de Wolff. A continuación se esquematiza el proceso; obsérvese que la transposición de Wolff está catalizada por el óxido de plata:

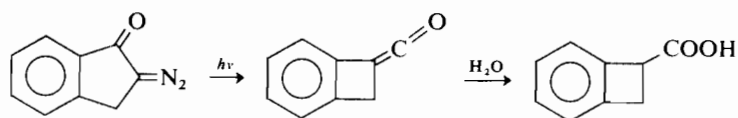


EJERCICIO 20.18

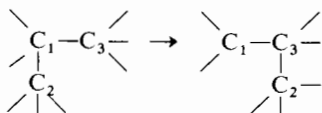
La síntesis de Arndt-Eistert es un método adecuado para llevar a cabo la transformación RCOOH \rightarrow RCH₂COOH. ¿Cuál es el mejor camino para realizar la transformación RCH₂OH \rightarrow RCH₂CH₂OH?

Las α -diazocetonas cíclicas suelen dar suavemente la transposición de Wolff pero sólo fotoquímicamente, y originan productos con anillo contraído. Este

método puede tener éxito en casos en los que fallen todos los otros métodos de contracción de un anillo, como se indica en este ejemplo:



EXPANSIONES Y CONTRACCIONES DE CICLOS. *Cualquier reacción que implique la transposición del esqueleto carbonado de una molécula puede servir, en principio, para producir la expansión o la contracción de un anillo. Así*

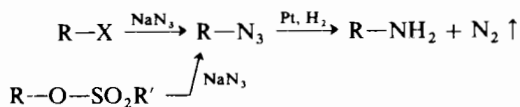


producirá la contracción de un anillo si C_2 y C_3 están formando parte de un anillo pero producen la expansión de un anillo si quienes están unidos en un anillo son C_1 y C_2 . Si la expansión o contracción de un anillo está favorecida termodinámicamente, como un anillo de siete eslabones que se contraiga a uno de seis, puede esperarse que tenga lugar cualquier tipo de transposición (por ejemplo la de Wagner-Meerwein). Cuando un compuesto cíclico haya de convertirse en otro con mayor tensión anular, la reacción ha de ser lo suficientemente exotérmica como para compensar ese factor energético adicional.

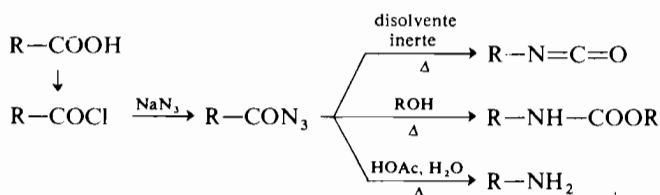
20.11 Azidas

A diferencia del peligroso y explosivo ácido hidrazoico (HN_3), las azidas orgánicas no suelen ofrecer riesgos respecto a su manejo, con excepción de las de bajo peso molecular (por ejemplo CH_3CON_3). Se conocen alquilazidas ($\text{R}-\text{N}_3$), arilazidas ($\text{Ar}-\text{N}_3$), acilazidas ($\text{R}-\text{CON}_3$) y sulfonilazidas ($\text{R}-\text{SO}_2\text{N}_3$).

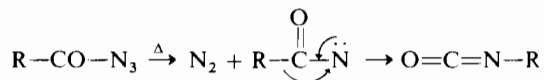
Numerosos reactivos convierten las alquilazidas en aminas primarias por reducción; por ejemplo el hidrógeno con platino, el zinc con un ácido o el LiAlH_4 . Como las alquilazidas se obtienen fácilmente a partir de halogenuros o sulfonatos de alquilo tratados con NaN_3 , esta reacción ofrece un método muy útil para obtener aminas primarias libres de aminas secundarias o terciarias:



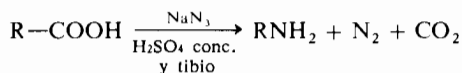
Las acilazidas pierden nitrógeno y se transforman en isocyanatos por calentamiento en disolventes inertes. Esta reacción se conoce como *transposición de Curtius* y está íntimamente relacionada con la degradación de amidas de Hofmann (sección 20.5); se la ha empleado como otra alternativa. De hecho la transposición de Curtius es el método preferido puesto que el producto final puede aislarse como isocianato, uretano o amina, siempre con buen rendimiento. En el siguiente esquema se da la secuencia de reacciones a partir del ácido carboxílico:



La etapa de la transposición en la reacción de Curtius es la misma que se postuló en la degradación de Hofmann y, por tanto, el grupo R que emigra retiene su estereoquímica. (Emigración y pérdida de nitrógeno pueden ser concertados.)



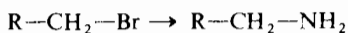
La *reacción de Schmidt* es una modificación de la transposición de Curtius según la cual el ácido carboxílico se convierte en amina sin necesidad de aislar la azida:



Presenta la ventaja de la sencillez experimental si se compara con las transposiciones de Hofmann y de Curtius.

EJERCICIO 20.19

¿Cuál es el mejor método (es decir el más fácil de los que conduzcan al producto puro y con buen rendimiento) para llevar a cabo la siguiente transformación?:



20.12 Resumen de las reacciones de los compuestos orgánicos del nitrógeno

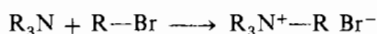
Puesto que hay una gran variedad de grupos funcionales con nitrógeno, sus compuestos respectivos experimentan numerosas clases de reacciones. Las más importantes se resumen a continuación:

Aminas

La propiedad más típica de las aminas es su basicidad. Algunas aminas serán más o menos básicas debido a diversos efectos electrónicos, pero las corrientes son lo suficiente básicas para reaccionar con los ácidos inorgánicos y formar sales cuya característica es su solubilidad en soluciones acuosas.



Las aminas no sólo son bases sino también buenos nucleófilos. La alquilación de una amina mediante un halogenuro puede contemplarse como un ataque de la amina al citado halogenuro.

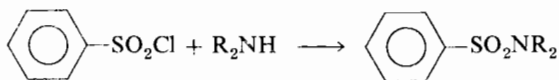


Este método es excelente para obtener sales de amonio cuaternario. No es un camino adecuado para obtener aminas porque se llega a mezclas de productos en diversos grados de alquilación.

La acilación con un cloruro de ácido o un anhídrido va muy bien con el amoníaco y con las aminas primarias y las secundarias.



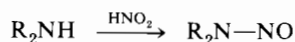
La misma reacción, pero con un halogenuro de sulfonilo, origina una sulfonamida.



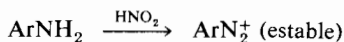
Esta reacción se utiliza para diferenciar si una amina es primaria, secundaria o terciaria, lo que constituye el *ensayo de Hinsberg* que se realiza así: la amina en cuestión se mezcla con el cloruro de bencenosulfonilo y un álcali acuoso, y se

agita la mezcla; una solución transparente indica que la amina es primaria. Si aparece una segunda fase insoluble es que la amina es secundaria o terciaria. Si la sustancia insoluble no desaparece, se acidula la solución y se agita de nuevo. Si permanece aún la sustancia insoluble, la amina es secundaria; si ahora queda transparente la solución, el compuesto inicial era una amina terciaria. (Si no recuerda por qué, lea de nuevo la sección 20.1: sulfonilación.)

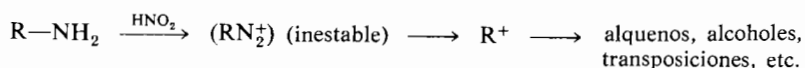
Las aminas, en general, reaccionan con el ácido nitroso. Las aminas secundarias, alifáticas o aromáticas, dan *N*-nitrosocompuestos.



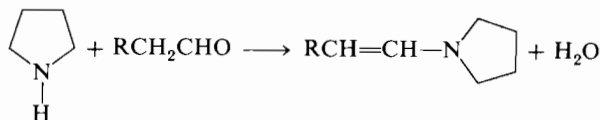
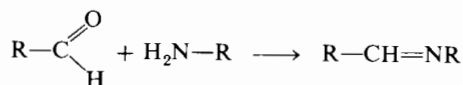
Las aminas primarias reaccionan con el ácido nitroso formando sales de diazonio, que son estables en el caso de las aminas aromáticas; en cambio, una amina alifática primaria da momentáneamente una sal de diazonio que se descompone a un ion carbonio, el cual experimenta varias reacciones propias de estos cationes.



pero



Los aldehídos y las cetonas reaccionan con el amoníaco y con las aminas primarias dando iminas, compuestos bastante inestables y el equilibrio tiende hacia las sustancias iniciales. Las aminas secundarias forman enaminas con los aldehídos y las cetonas.

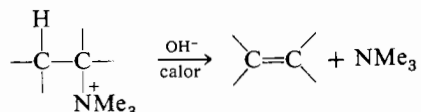


Las aminas terciarias se oxidan con el peróxido de hidrógeno o los perácidos formando óxidos de aminas terciarias.



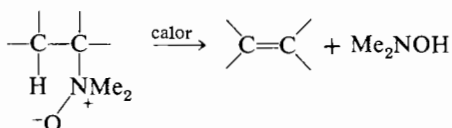
Sales de amonio cuaternario y óxidos de aminas

Las sales de amonio cuaternario experimentan la *eliminación de Hofmann* por reacción con el ion hidróxido.



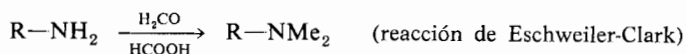
Contrariamente a la mayoría de las eliminaciones, ésta no da preferentemente el alqueno más estable termodinámicamente sino el alqueno menos sustituido. La eliminación transcurre en anti.

La pirólisis de un óxido de amina (eliminación de Cope) es una reacción estrechamente relacionada con la eliminación de Hofmann, ya que sólo difiere en que transcurre en sin.

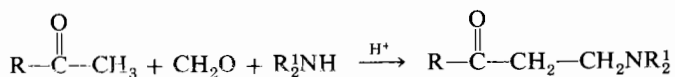


Iminas y enaminas

Las iminas se hidrolizan facilísimamente a compuestos carbonílicos. También pueden reducirse a aminas, siendo ésta una reacción más útil en la práctica. La reacción de Eschweiler-Clark constituye un camino excelente para obtener una amina terciaria totalmente metilada y transcurre a través de una imina intermedia.



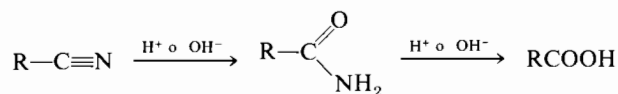
La *reacción de Mannich* tiene lugar entre un compuesto carbonílico que contenga un hidrógeno activo en α , un aldehído (normalmente formaldehído) y una amina (generalmente secundaria).



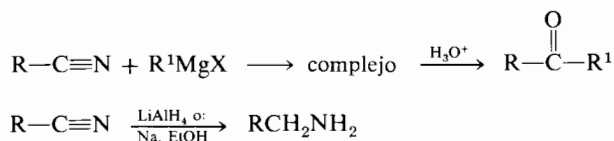
Nitrilos

Estos compuestos no son básicos. El átomo de carbono soporta una carga positiva parcial y tiende a ser atacado por los nucleófilos. Por consiguiente se pueden hi-

drolizar en ácidos o en bases para dar primero amidas o finalmente ácidos carboxílicos.

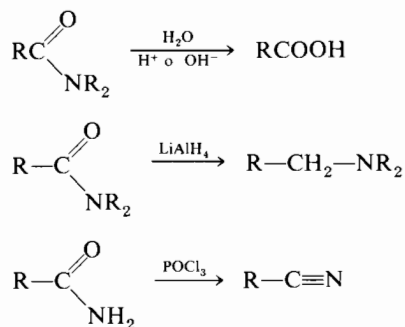


Los nitrilos adicionan reactivos de Grignard formando sales magnesio-halogenadas de iminas, las cuales dan cetonas por hidrólisis. Varios reactivos reducen los nitrilos a aminas primarias.



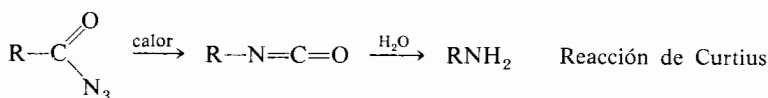
Amidas

Las reacciones más importantes de las amidas son su hidrólisis, con ácidos o bases, la reducción a aminas, la deshidratación y la degradación de Hofmann.



Degradación de Hofmann

Las amidas no sustituidas en el nitrógeno experimentan la pérdida del carbono carboxílico cuando se las trata con un halógeno y una base, y dan una amina con un carbono menos que la amida original. Entre las variantes de esta reacción figuran la reacción de Curtius con azidas de ácidos y la reacción de Schmidt con ácidos carboxílicos.



Nitrocompuestos aromáticos

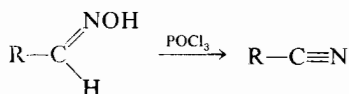
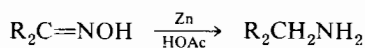
Pueden reducirse a aminas aromáticas, química o catalíticamente, reacción de gran interés e importancia por lo versátiles que son las aminas como compuestos intermedios para muchas síntesis. La reducción en ciertas condiciones puede dar lugar a diversos compuestos con nitrógeno en diferentes estados de oxidación (sección 20.6).

Nitrocompuestos alifáticos

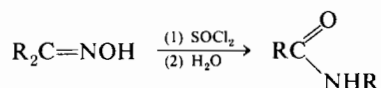
También se reducen fácilmente a aminas. Un hidrógeno enlazado a un carbono portador de un grupo nitro es bastante ácido; estos compuestos son solubles en álcalis acuosos.

Oximas

Las oximas, fácilmente asequibles a partir de los compuestos carbonílicos, se reducen fácilmente a aminas. También pueden hidrolizarse a los compuestos carbonílicos de partida. Las oximas de los aldehídos pueden deshidratarse dando nitrilos.

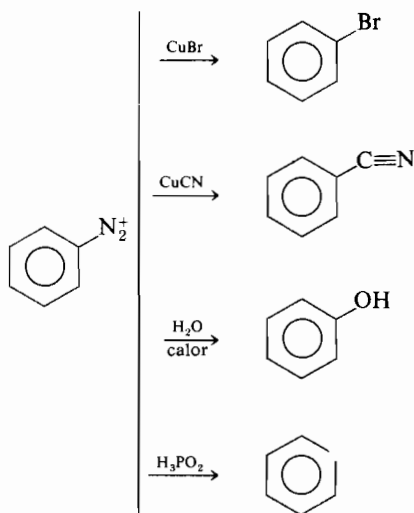


Las oximas de las cetonas, tratadas con agentes deshidratantes como el cloruro de tionilo o el ácido sulfúrico, experimentan la transposición de Beckmann dando amidas.



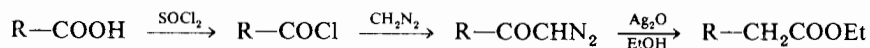
Sales de diazonio aromáticas

Mientras que las sales de diazonio alifáticas son inestables, las aromáticas son intermedios versátiles que pueden convertirse en halogenuros, nitrilos, fenoles o hidrocarburos.



Síntesis de Arndt-Eistert

La síntesis de Arndt-Eistert es un método para alargar en un carbono la cadena de un ácido carboxílico.

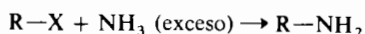


20.13 Resumen de métodos de síntesis para compuestos con grupos funcionales que contienen nitrógeno

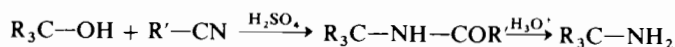
1. Aminas primarias

a. Alquilación

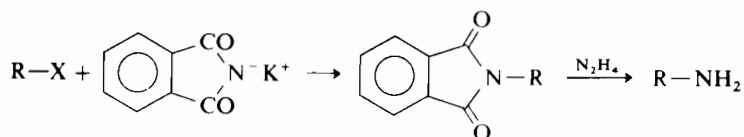
(1) Sección 20.1 (suele ser un método poco eficaz)



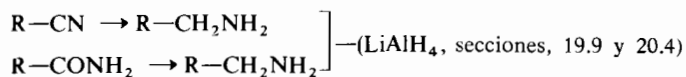
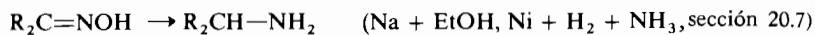
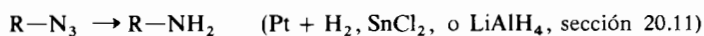
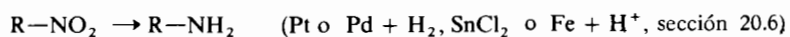
(2) Reacción de Ritter, sección 20.4



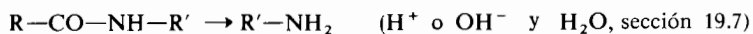
(3) Síntesis de Gabriel, sección 20.5



b. Reducción

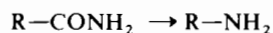


c. Hidrólisis de amidas

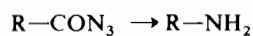


d. Transposiciones

(1) Degradación de Hofmann (sección 20.5)

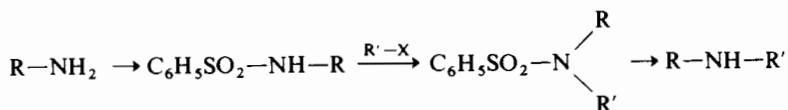


(2) Transposición de Curtius (sección 20.11)

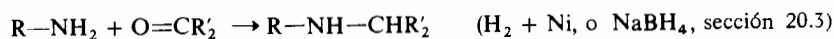


2. Aminas secundarias

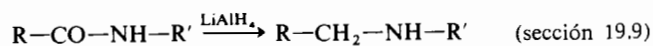
a. Alquilación



b. Alquilación reductora

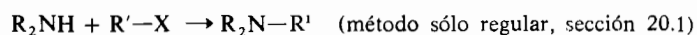


c. Reducción

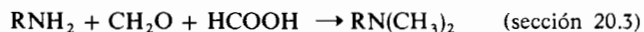


3. Aminas terciarias

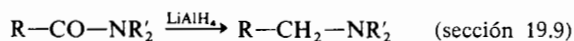
a. Alquilación



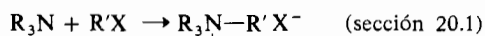
b. Alquilación reductora



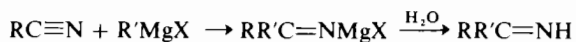
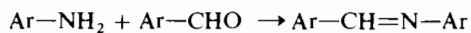
c. Reducción



4. Sales de amonio cuaternario



5. Iminas. (Muchas iminas sencillas son muy inestables frente a la hidrólisis; las iminas aparecen casi siempre como intermedios en las reacciones, secciones 18.6 y 20.3.)

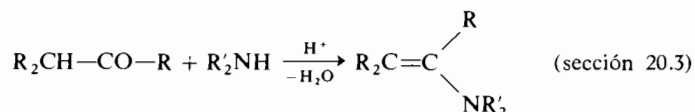


(fácilmente aislable con tal de que R y R' no sean, ambos, grupos alquilo pequeños)

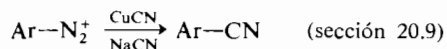
6. Isocianatos



7. Enaminas

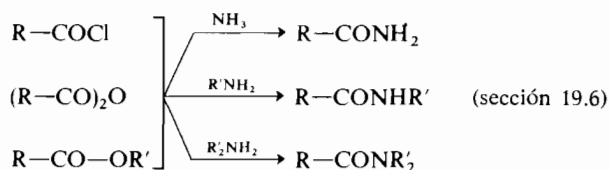
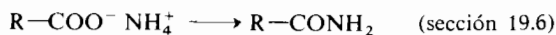


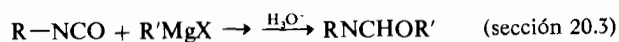
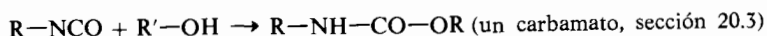
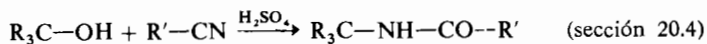
8. Cianuros



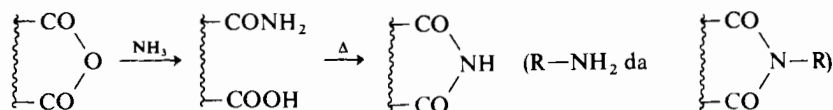
9. Amidas

a. Carboxamidas

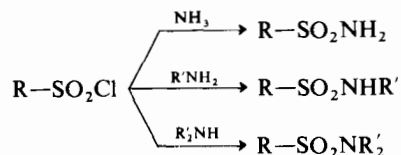




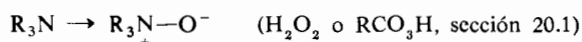
b. Imidas *



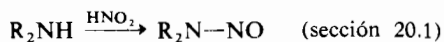
c. Sulfonamidas (sección 20.1)



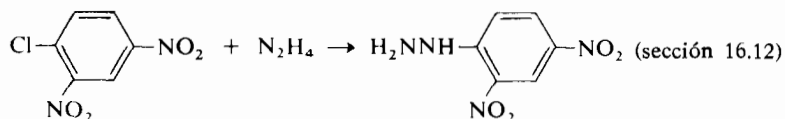
10. Óxidos de aminas



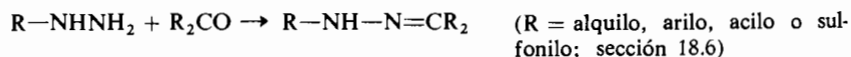
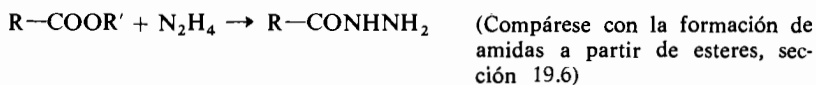
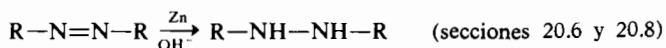
11. N-Nitrosocompuestos



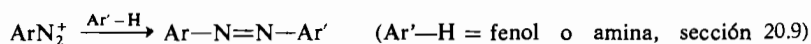
12. Derivados de hidrazina



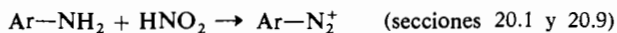
* La línea ondulada indica la unión de grupos no especificados; suele tratarse de un anillo como en la succinimida, ftalimida, etc.



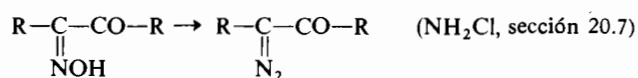
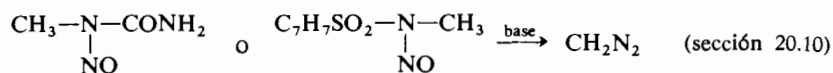
13. Azocompuestos



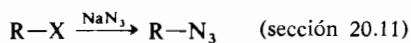
14. Sales de diazonio



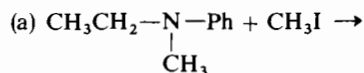
15. Diazoalcanos

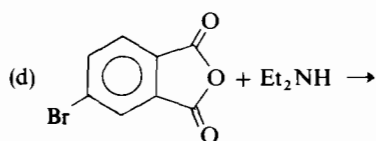
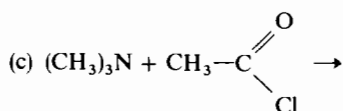
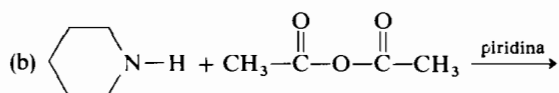


16. Azidas

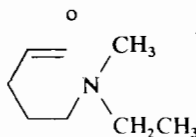
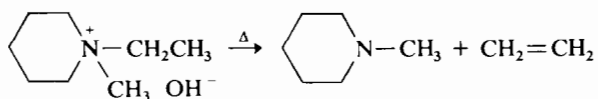
**PROBLEMAS**

1. Completar las ecuaciones siguientes:

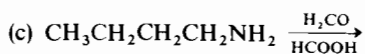
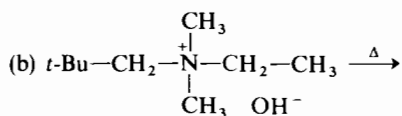
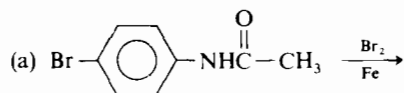


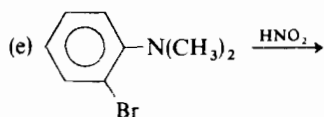
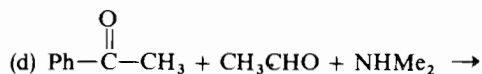


- Explicar cómo puede emplearse el ensayo de Hinsberg para distinguir las aminas primarias de las secundarias y de las terciarias.
- Explicar qué productos predeciría para la siguiente reacción, justificando su pronóstico:

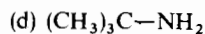
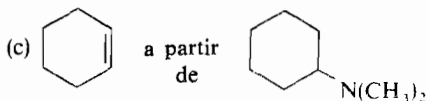
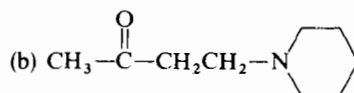
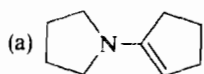


- Completar las ecuaciones siguientes:

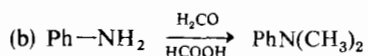
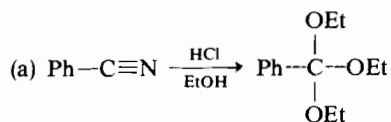


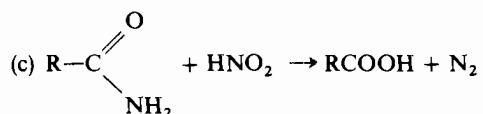


5. Esquematizar síntesis que partiendo de sustancias disponibles conduzcan a los compuestos siguientes:



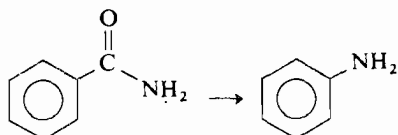
6. Un líquido básico e incoloro (A), $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, reacciona inmediatamente con nitrato sódico en ácido sulfúrico frío para dar un aceite amarillo, de reacción neutra, (B). La reacción de A con anhídrido acético en solución piridínica da un sólido blanco y neutro (C) cuyo espectro de RMN muestra un singlete a δ 1,9, un singlete a δ 3,5 y un multiplete a δ 7,3 de intensidades 1 : 1 : 1,67 respectivamente. ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C?
7. Explique, en función de la hibridación, por qué la metilamina es básica y el acetonitrilo neutro.
8. Formular los mecanismos de las siguientes transformaciones:





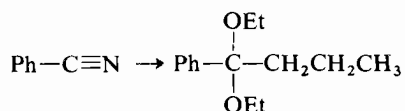
9. Dar la definición y un ejemplo específico de las siguientes reacciones:
- | | |
|----------------------------------|----------------------------|
| (a) Reacción de Eschweiler-Clark | (b) Eliminación de Cope |
| (c) Reacción de Mannich | (d) Eliminación de Hofmann |
| (e) Degradación de Hofmann | (f) Aminación reductora |

10. Formular el mecanismo detallado de la siguiente degradación de Hofmann:

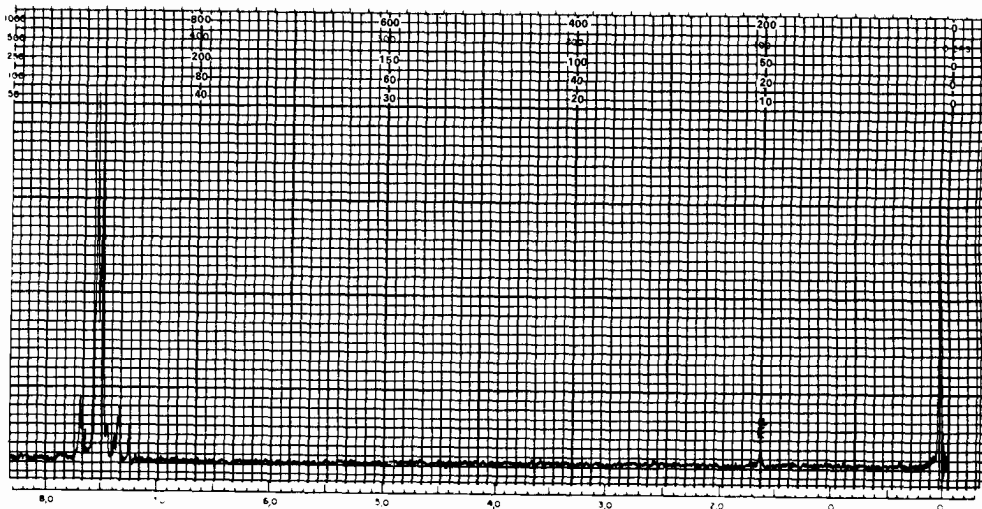


Decir cuáles de los intermedios que haya formulado son compuestos aislables realmente y cuáles son especies transitorias.

11. ¿Cómo llevaría a cabo esta síntesis?:



12. Un compuesto neutro (A) $\text{C}_7\text{H}_4\text{NCl}$ dio el espectro del RMN indicado.



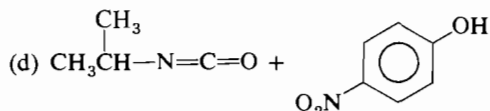
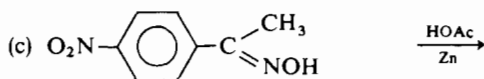
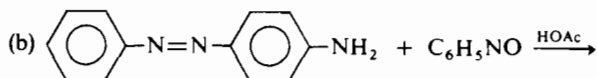
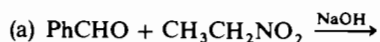
Espectro de RMN del compuesto A. Problema 12.

La reacción de A con LiAlH_4 proporcionó un producto básico (B) $\text{C}_7\text{H}_x\text{NCl}$ que, disuelto en H_2SO_4 diluido y frío, reaccionó inmediatamente con nitrito sódico para dar una sustancia neutra (C) $\text{C}_7\text{H}_y\text{OCl}$. Cuando el compuesto original A se hirvió a reflujo con KOH al 30 % (en agua) y se acidificó la solución resultante, se aisló un sólido ácido (D) $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}$. Formular las estructuras de los compuestos A a D.

13. Explique, y ponga un ejemplo, del uso de una sal de amonio cuaternario como catalizador de transferencia de fase.
14. Considerando la fuerza relativa de las bases, decir cuáles de las sustancias siguientes son más básicas que la etilamina:

| | |
|---------------------------------|-------------------------|
| (a) Dietilamina | (b) Amoníaco |
| (c) Acetato sódico | (d) <i>m</i> -Toluidina |
| (e) <i>t</i> -Butóxido potásico | (f) Sulfanilamida |
15. Ilustrar mediante ecuaciones los siguientes procesos, estando seguro de incluir los reactivos y las condiciones esenciales:
 - (a) Conversión de una amida en una amina primaria con un átomo de carbono menos.
 - (b) Conversión de una amida en una amina primaria de igual número de átomos de carbono.
 - (c) Conversión de una amida en una amina primaria con un átomo más de carbono.
16. ¿Cuáles de los reactivos siguientes reaccionarán apreciablemente con los compuestos indicados, en las condiciones ordinarias de un laboratorio? ¿Qué productos se formarán?
 - (1) Amoníaco con — hidrocloreuro de anilina
 hidrocloreuro de ciclohexilamina
 acetamida
 dietilamina
p-nitrofenol
m-clorotolueno
 - (2) *N,N*-Dimetilnilina con - bromo en agua
 cloruro amónico
 cloruro de benzoilo
 NaOH en agua tibia
 bromuro de etilo
 ácido nitroso
 acetato de etilo
 isocianato de fenilo
17. Enunciar ensayos químicos sencillos y fácilmente observables que permitan distinguir cada uno de los compuestos siguientes de su pareja, y especificar qué tipo de observación realizaría en cada caso.
 - (a) *N*-Metilanilina y *o*-toluidina
 - (b) *m*-Cloroanilina y *m*-cloroacetanilida
 - (c) Cloruro de tributilamonio y cloruro de tetrabutilamonio
 - (d) *p*-Nitrofenol y *p*-nitro-*N,N*-dimetilnilina

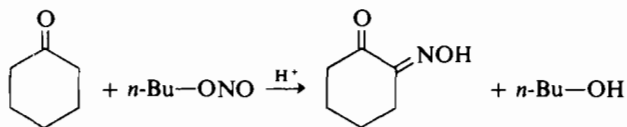
18. Completar las reacciones siguientes:



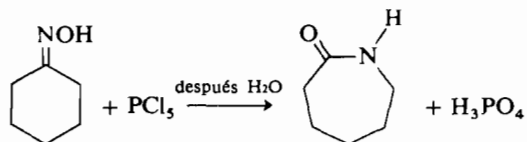
19. Formular todas las estructuras y nombrar todos los compuestos que contengan nitrógeno en un estado de oxidación intermedio entre el nitrobenceno y la anilina.

20. Sugerir un mecanismo para las reacciones siguientes:

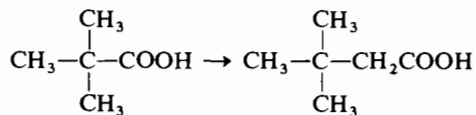
(a) Reacción de oximinación de la ciclohexanona con nitrito de butilo.



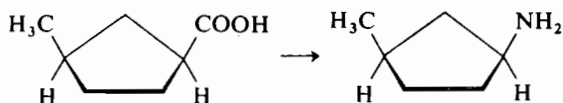
(b) Transposición de la oxima de la ciclohexanona a caprolactama.



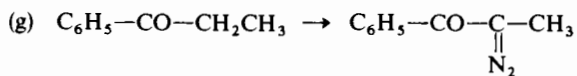
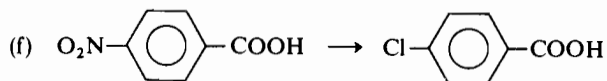
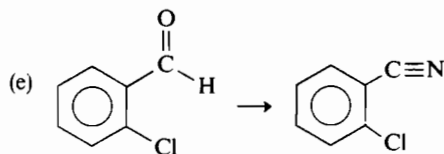
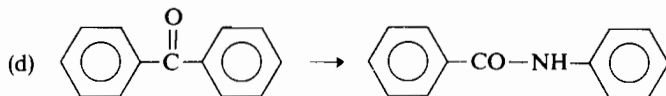
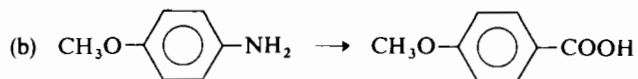
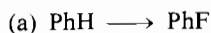
21. Indicar cómo puede utilizarse la síntesis de Arndt-Eistert para efectuar esta transformación:



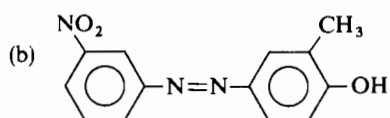
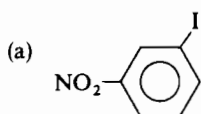
22. Explicar cómo llevar a cabo la transformación indicada a continuación utilizando: (a) la degradación de Hofmann, (b) la degradación de Curtius, y (c) la reacción de Schmidt.



23. Indicar cómo efectuaría estas conversiones:



24. Esquematizar síntesis para los siguientes compuestos, a partir de *m*-nitroanilina (más lo que haga falta):



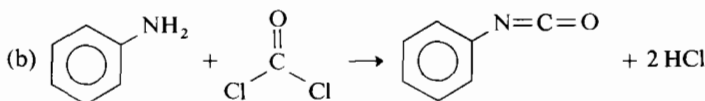
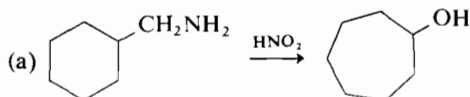
25. Un compuesto A de fórmula molecular $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClO}$ se convierte en B por tratamiento con diazometano; calentando B con óxido de plata y agua se

obtiene otro compuesto C, (C₈H₇BrO₂) cuyo espectro de RMN presenta un singlete a δ 2,7 (A = 2), un multiplete a δ 7,0 (A = 4) y un singlete a δ 12,0 (A = 1). ¿Cuáles son las estructuras de los compuestos A, B y C?

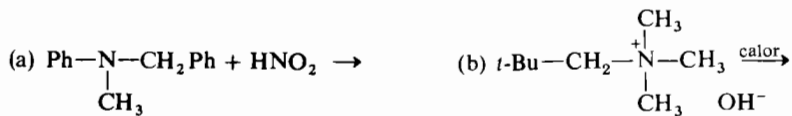
26. Escribir las ecuaciones para la reacción del cloruro de *m*-metoxibencodiazonio con:
- H₂SO₄ diluido y caliente
 - Ácido hipofosforoso
 - m*-Cresol (en forma de sal sódica)
 - Yoduro sódico
 - Cianuro cuproso
 - m*-Toluidina
 - Cloruro cuproso
 - p*-Cresol (en forma de sal sódica)
 - Nitrito cuproso

PROBLEMAS OPTATIVOS

27. Sugiera un mecanismo para las siguientes reacciones:

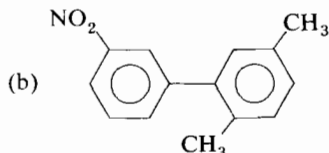
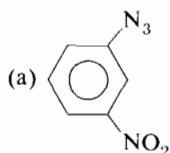


28. Completar las ecuaciones siguientes:

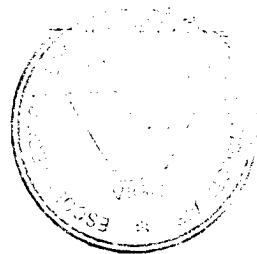


29. Ilustrar por medio de ecuaciones la preparación de la ciclopentilamina usando el método de Gabriel con la ftalimida.

30. Esquematar síntesis para los siguientes compuestos a partir de la *m*-nitroanilina.



CAPÍTULO 21



Reacciones de los alcanos y de los cicloalcanos

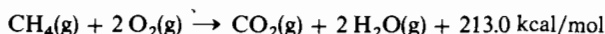
La mayoría de las reacciones hasta ahora consideradas en este libro, realmente la mayoría de las reacciones de la química orgánica, implican grupos funcionales. La parte de hidrocarburo saturado de la molécula no sufre cambios importantes durante el transcurso de la mayoría de las reacciones. Existen muy pocas reacciones *selectivas* que puedan efectuarse con un alcano o con los grupos alquilo de la mayor parte de las moléculas, lo cual resulta fácil de comprender. Si una molécula contiene muchos enlaces C—H y C—C y sólo un enlace C—Y, será precisamente este enlace C—Y el que experimente numerosas reacciones selectivas, esto es que no afecten a los enlaces C—H y C—C. Es mucho más difícil seleccionar un enlace C—H o C—C particular para que reaccione. En los otros enlaces C—H o C—C tendrán lugar reacciones competitivas. Las reacciones de los alcanos que van a tratarse en las secciones siguientes comprenden aquellas que permiten una cierta selectividad y otras en las que esto no es necesario.

El petróleo, del que los Estados Unidos procesan diariamente trece millones de barriles, está compuesto principalmente por alcanos (véase tabla 3.3). El producto bruto que la naturaleza nos brinda es muy poco conveniente y nada adecuado para los productos petrolíferos que se requieran en la vida moderna. Por consiguiente la industria del petróleo lleva a cabo numerosas reacciones a escala gigantesca para convertirlo en las sustancias que deseamos. La mayoría de estas reacciones no son adecuadas como operaciones de laboratorio; son de naturaleza específica y no ilustran principios químicos nuevos. Por lo tanto no se describirá aquí detalladamente la industria del petróleo sino que se hará en el capítulo 36.

21.1 Oxidación

Cuando se prenden los alcanos o los cicloalcanos en presencia de oxígeno, arden con producción de dióxido de carbono, agua y calor. Por ejemplo, el calor de

combustión del metano, el componente principal del gas natural, es de 213 kcal/mol:

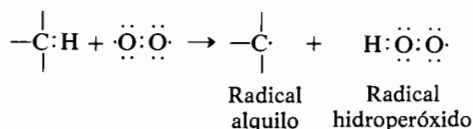


La importancia de la oxidación de los combustibles hidrocarbonados para la estabilidad (y la inestabilidad) económica y política del mundo resulta bien conocida a cualquier persona. La oxidación de los hidrocarburos en los motores o en los hornos rara vez resulta completa; si no hay suficiente oxígeno presente, se forman grandes cantidades de monóxido de carbono que es un peligro para la salud.

A escala de laboratorio la oxidación completa de los hidrocarburos y de otros compuestos orgánicos se utiliza en el análisis químico para determinar fórmulas empíricas (sección 2.2). En la sección 3.5 se expuso el empleo de los calores de combustión para determinar la tensión en los hidrocarburos.

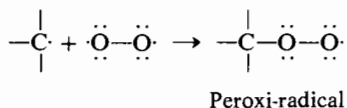
La oxidación de los alcanos, bien como combustión completa a CO_2 y H_2O , bien como oxidación no tan a fondo en otras reacciones que dan productos intermedios, es muy exotérmica. Sin embargo se requiere la iniciación por medio del calor, la luz o los catalizadores químicos. El mecanismo de la oxidación implica, sin duda alguna, la formación y las reacciones de especies tipo *radicales libres* (sección 12.4). El oxígeno en su estado fundamental se sale de lo corriente en el sentido de ser un dirradical; esto es debido a que posee dos electrones no apareados. Al ser un dirradical, el oxígeno puede *sustraer* un átomo de hidrógeno a un alcano originando un radical hidroperóxido y un radical alquilo:

Sustracción de hidrógeno

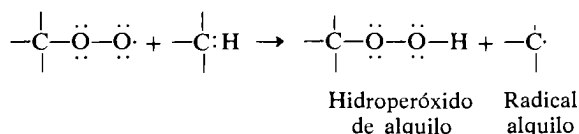


Si hay diferentes tipos de hidrógenos que puedan ser arrebatados por el oxígeno, se formará preferentemente el radical alquilo más estable. Por ejemplo, los radicales bencilo y alilo se forman con preferencia a los terciarios, secundarios, primarios y a los radicales metilo (sección 12.4).

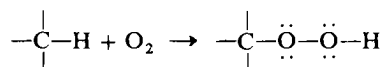
En la etapa siguiente el radical alquilo puede reaccionar con el oxígeno para dar un peroxi-radical:



y este peroxi-radical continuará reaccionando con el alcano para dar un peróxido orgánico y un radical alquilo:

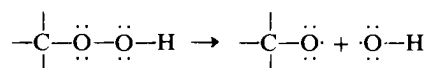


El radical alquilo reaccionará luego con el oxígeno para formar otro peroxi-radical. Se formará un nuevo radical alquilo por cada uno que reaccione hasta que no quede alcano. El estudiante reconocerá que este proceso es una *reacción en cadena* que exhibirá las características típicas de esta clase de reacción (sección 14.6). La reacción neta en la secuencia de la cadena es la combinación de un alcano con el oxígeno para dar un hidroperóxido de alquilo:



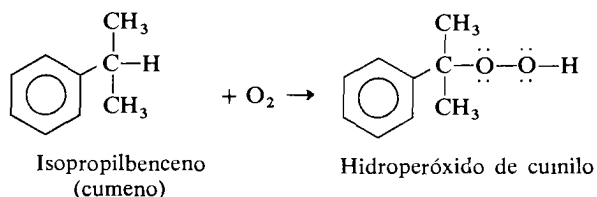
Los hidroperóxidos orgánicos son compuestos muy reactivos. El enlace oxígeno-oxígeno es lábil y se rompe homolíticamente con facilidad.

Ruptura homolítica



Las reacciones posteriores dan mezclas complejas de productos.

Los compuestos que puedan formar radicales estables (bencílicos, alílicos o terciarios) suelen reaccionar con el oxígeno a temperatura ambiente, consistiendo el procedimiento experimental simplemente en hacer burbujear aire a través del líquido. Los compuestos que sólo pueden formar radicales bastante inestables (primarios o secundarios) no suelen reaccionar salvo a elevadas temperaturas o en presencia de iniciadores. En algunos casos es posible aislar los hidroperóxidos intermedios controlando las condiciones de la reacción. Por ejemplo, el isopropilbenceno (cumeno) forma un radical bencílico terciario; el hidroperóxido de cumilo puede aislarse a temperaturas bajas:



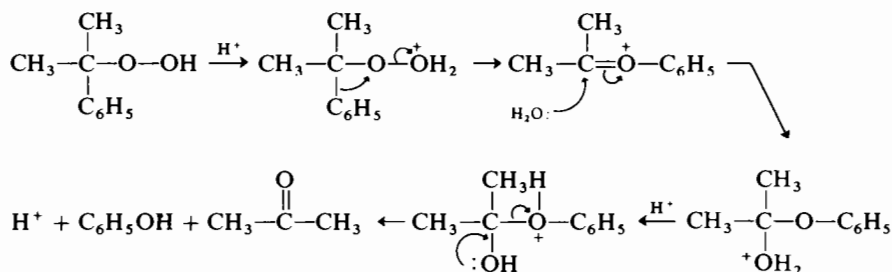
La oxidación de las cadenas laterales de los compuestos aromáticos, para dar ácidos (ArCOOH), posee una gran importancia para síntesis; se expuso con bastante detalle en la sección 15.9.

EJERCICIO 21.1

Tanto la *cis*- como la *trans*-decalina forman el mismo hidropéroxido al reaccionar con el oxígeno. Sugerir su estructura.

Transposición de hidropéroxido de cumilo

La oxidación del cumeno a su hidropéroxido y las subsiguientes transposiciones de éste, catalizadas por ácidos, constituyen un proceso industrial importante para sintetizar fenol y acetona y es una forma de descomposición de los hidropéroxidos de alquilo.



MATERIA OPTATIVA

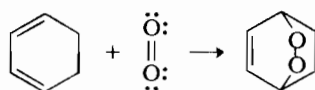
Oxígeno singlete. Hemos visto que las reacciones del oxígeno en estado de triplete (oxígeno en su estado fundamental, figura 21.1) son de tipo radicales libres y aunque son altamente exotérmicas necesitan la típica iniciación por medio del calor, la luz o un catalizador químico. El oxígeno puede ser excitado a un estado de *singlete*, de mayor energía, en el cual los electrones que ocupan el orbital de energía más alta tienen apareado su spin.

EJERCICIO 21.2

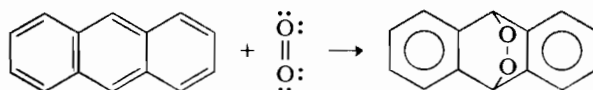
Explicar por qué el oxígeno singlete es un estado excitado y el oxígeno triplete el estado fundamental basándose en la figura 21.1.

Puesto que el oxígeno singlete no es un radical libre, no reacciona con los alcanos. Sin embargo, por ser una especie excitada, origina reacciones químicas la mayoría de ellas con los alquenos. Como en este momento estamos tratando el oxígeno, nos apartaremos brevemente de la química de los alcanos y pasaremos revista a algunas de las reacciones del oxígeno singlete con los alquenos. El oxígeno singlete puede

considerarse como un reactivo tipo filodieno capaz de dar las reacciones de Diels-Alder (sección 14.11) con dienos adecuados. Por ejemplo, el oxígeno singlete forma un peróxido inestable con el ciclohexadieno con rendimiento del 20 % y un producto de adición con el antraceno con rendimiento bajo:



(singlete)



| Estados del O ₂ | Ocupación de los orbitales más altos, π* 2p | Energía por encima del estado fundamental |
|-----------------------------------|---|---|
| Primer estado excitado (singlete) | $\uparrow\downarrow$ \uparrow \uparrow | 22 kcal/mol |
| Estado fundamental (triplete) | \uparrow \uparrow \uparrow | 0 |

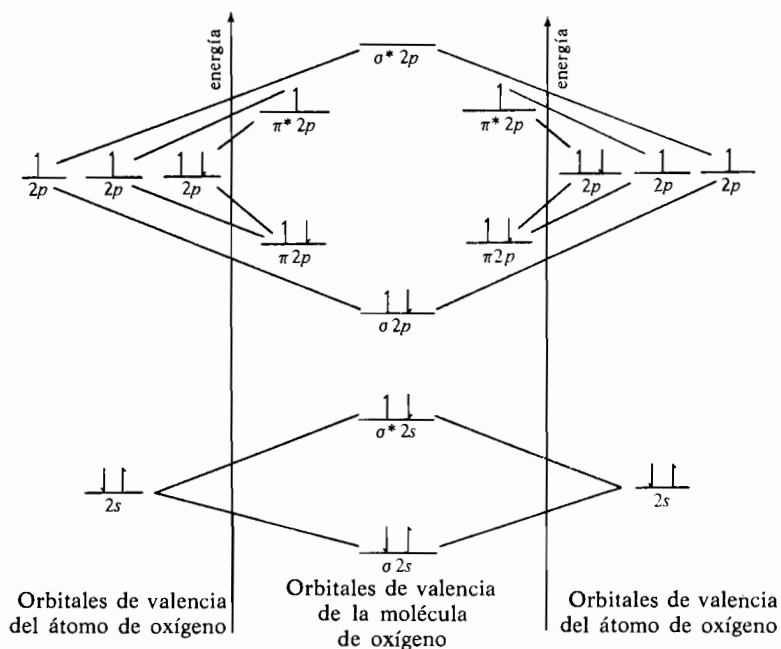
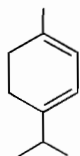


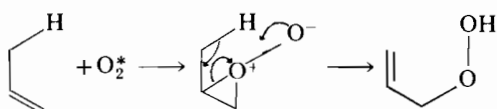
Figura 21.1 Diagrama de orbitales moleculares del O₂, que muestra la naturaleza de triplete del estado fundamental. (Los electrones π* 2p no están apareados.)

EJERCICIO 21.3

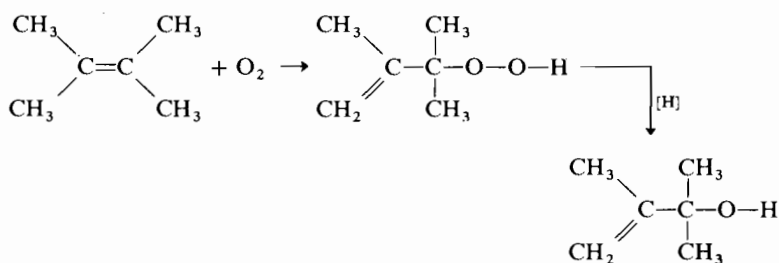
El *ascaridol*, peróxido natural presente en el aceite de quenopodio, se forma a partir del α -terpineno y oxígeno singlete. Sugerir una estructura para el ascaridol.

 α -terpineno

El oxígeno singlete reacciona con los alquenos formando hidroperóxidos α,β -insaturados. Un mecanismo concordante con los resultados experimentales consiste en la adición concertada del oxígeno singlete al alqueno para dar un peroxirano, acompañada por la sustracción del hidrógeno y de reordenación.

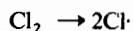
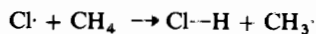
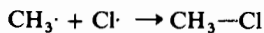


Por ejemplo, el tetrametiletileno da 3-hidroperoxi-2,3-dimetil-1-buteno con un rendimiento del 60 %. La reducción del hidroperóxido suministra 2,3-dimetil-3-buten-2-ol.

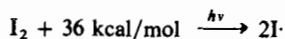
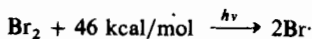
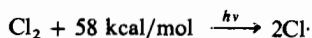
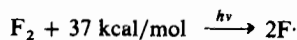
**21.2 Halogenación**

Numerosas reacciones de las expuestas en este capítulo son *reacciones en cadena* (sección 14.6) en las que se forman grandes cantidades de productos tras la iniciación por medio de una pequeña cantidad de una especie tipo radical libre o ion carbonio. Las tres etapas de una reacción en cadena son la *iniciación*, la *propagación* y la *terminación*.

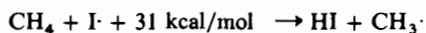
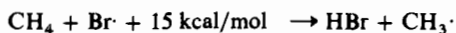
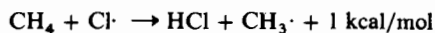
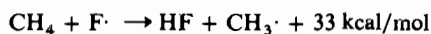
Por ejemplo, la cloración del metano, para dar clorometano, transcurre así:

Iniciación*Propagación**Terminación*

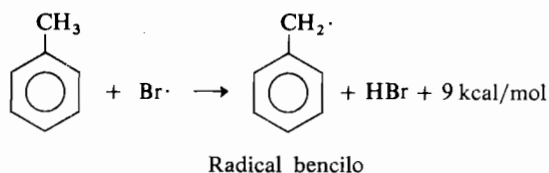
Las halogenaciones por radicales libres pueden *iniciarse* mediante la luz. Un cuanto de luz o de cualquier otra forma de energía radiante posee una frecuencia que depende de su energía ($E = h\nu$). Si la luz de frecuencia adecuada incide sobre una molécula de halógeno puede ser absorbida y puede romperse el enlace halógeno-halógeno para dar dos átomos:



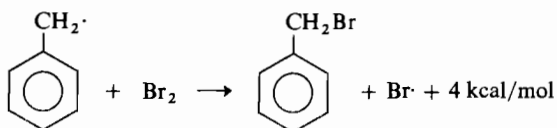
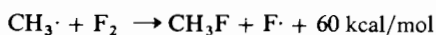
En la primera de las dos etapas de *propagación* el átomo del halógeno ataca al alcano (como se indica, como ejemplo, para el metano):



Como el ataque al metano por parte del $\text{Br}\cdot$ o del $\text{I}\cdot$ es una reacción endotérmica, las reacciones inversas (ataque del $\text{CH}_3\cdot$ al HBr o al HI) son exotérmicas y energéticamente más favorables lo cual trae como resultado que el metano no pueda bromarse o yodarse de esta forma sin muchas más acciones de iniciación y a temperaturas más altas que las requeridas para la cloración. Si existe un enlace C—H más débil que los del metano, por ejemplo un enlace C—H bencílico, la bromación resultará energéticamente favorable y tendrá lugar.

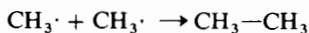
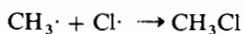
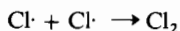


La reacción en cadena continúa en la etapa de transferencia con el ataque del radical metilo o bencilo a una molécula de halógeno:



En esta etapa se forma el halogenuro de alquilo como producto, a la vez que otro radical halógeno que atacará al metano o al tolueno como ya se ha descrito. Así pues, la formación de una pequeña cantidad de radical halógeno en la etapa de iniciación hace que comience la reacción en cadena en la cual el producto de una etapa de propagación es la sustancia reaccionante de la otra y así sucesivamente.

La reacción en cadena *termina* por unión de dos radicales:

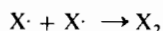
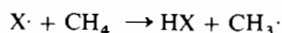


Mientras la concentración de radicales sea baja, las propagaciones serán mucho más probables que las terminaciones; es inverosímil estadísticamente que choquen dos radicales.

La etapa de propagación de la reacción en cadena de los átomos de halógeno con el metano puede resumirse mediante el término *longitud de la cadena*, esto es el número de moléculas halogenadas como resultado de la iniciación debida a un único átomo de halógeno. Como la etapa de propagación en la cloración determina la velocidad y tiene una energía de activación baja (ambas etapas son exotérmicas), la longitud de la cadena es elevada (alrededor de 10 000). En la bromación, la abstracción del hidrógeno es endotérmica (15 kcal/mol), necesita

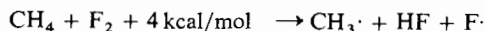
una energía de activación considerable y la longitud de la cadena es sólo de 100. En la yodación la abstracción del hidrógeno es aún más endotérmica (31 kcal/mol) y la longitud de la cadena viene a ser alrededor de cero.

El átomo de halógeno puede dar una cualquiera de estas reacciones:



En el caso del yodo la energía de activación de la primera es tan elevada que transcurre preferentemente la segunda a pesar de que la concentración de $I\cdot$ sea baja y el proceso estadísticamente improbable.

La fluoración del metano por radicales libres ocurre aun sin iniciación mediante la luz. El que sólo se requieran 4 kcal/mol para la reacción del flúor con el metano sugiere que la iniciación puede ocurrir también mediante la siguiente reacción:



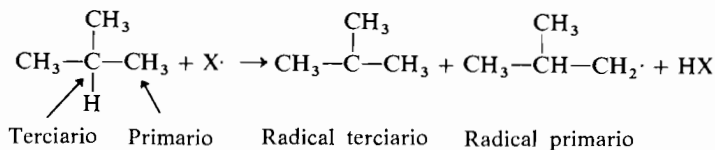
EJERCICIO 21.4

La cloración del ciclopentano conduce a varios diclorociclopentanos isómeros. ¿Cuántos hay? Nombrarlos y formular sus estructuras.

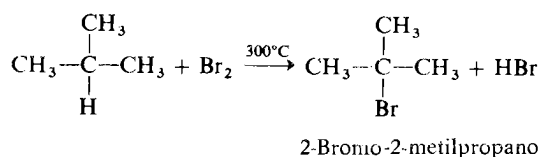
Para predecir los productos de la halogenación de un alcano hay que tomar en consideración a la vez la estabilidad de los radicales alquilo y la selectividad del radical halógeno.

Los radicales halógenos atacan preferentemente a los enlaces C—H cuya ruptura conduzca a la formación de los radicales más estables. Como se ha discutido en capítulos anteriores las reactividades relativas de los alcanos son terciario > secundario > primario y las estabilidades relativas de los radicales son terciario > secundario > primario.

Como el $Br\cdot$ es bastante menos reactivo que el $Cl\cdot$ con respecto al ataque a los enlaces C—H, la bromación es mucho más selectiva que la cloración. A temperaturas elevadas un átomo de cloro reacciona casi con cualquier hidrógeno de la molécula con el que choque y la sustitución tiene lugar más al azar. Consideremos, por ejemplo, la halogenación del isobutano. Se pueden formar los radicales terciario y primario:

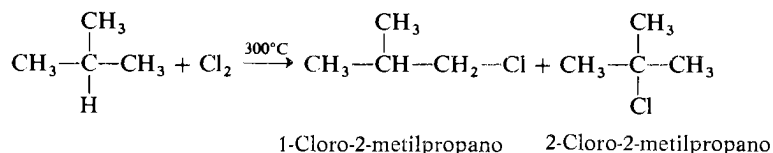


La bromación del isobutano por radicales libres a 300° C da casi exclusivamente 2-bromo-2-metilpropano:



La conjunción de la selectividad del bromo y la mayor estabilidad del radical *t*-butilo explican este resultado.

En cambio la cloración produce los dos productos posibles como cabía esperar dada la selectividad mucho menor del átomo de cloro. Podría predecirse estadísticamente que el rendimiento de 1-cloro-2-metilpropano sería nueve veces mayor que el del 2-cloro-2-metilpropano puesto que había nueve hidrógenos primarios y sólo uno terciario. Sin embargo los rendimientos aparecen en la relación 2 : 1.



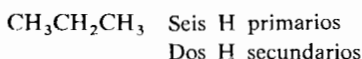
Rendimiento experimental: 2 a 1
Predicción estadística: 9 a 1

La cantidad del 2-cloroderivado es mayor que la indicada considerando sólo la estadística debido a la mayor estabilidad del radical terciario a partir del cual se forma.

De acuerdo con la teoría del estado de transición (sección 13.4), la posición del ataque del Cl al propano, por ejemplo, depende de las reactividades relativas de los átomos de hidrógeno primarios frente a los secundarios, y de un factor estadístico, la entropía (sección 13.1).

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

Así, pues, la entalpía libre de activación (ΔG^\ddagger) depende de las reactividades relativas de los hidrógenos (que corresponden a ΔH^\ddagger , diferencia de entalpía) y a los números relativos de átomos de hidrógeno primarios y secundarios presentes (que corresponden a ΔS^\ddagger , diferencia de entropía). En el propano el factor estadístico es 3 : 1:

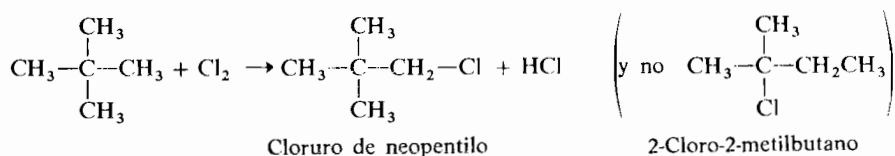


Si un hidrógeno secundario tuviera la misma reactividad que uno primario, la cloración del propano daría cloruro de propilo en una cantidad tres veces mayor que el cloruro de isopropilo. En realidad la cloración produce cantidades iguales de ambos cloruros y por lo tanto el ataque del $\text{Cl}\cdot$ a los hidrógenos secundarios del propano es unas tres veces más rápido que el pronosticado a partir del factor estadístico exclusivamente. Esto significa que los átomos de hidrógeno secundarios son tres veces más reactivos frente al $\text{Cl}\cdot$ que los átomos de hidrógeno primarios.

EJERCICIO 21.5

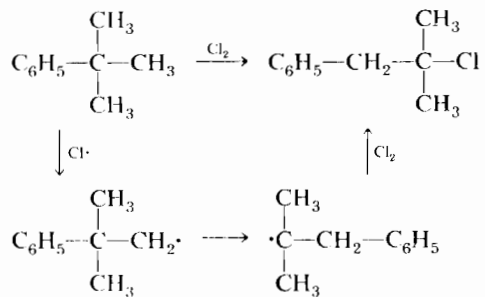
Partiendo de los datos precedentes, ¿cuáles serían las reactividades relativas de los hidrógenos primarios y terciarios frente al $\text{Cl}\cdot$?

Las transposiciones de los radicales libres son mucho menos corrientes que las de los correspondientes iones carbonio. Así la cloración por radicales libres del neopentano produce cloruro de neopentilo:

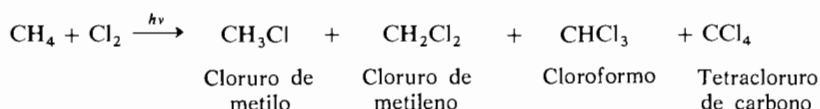


Compárese esta ausencia de transposiciones, cuando el intermedio es un radical libre, con las reacciones del alcohol neopentílico donde el intermedio era un ion carbonio (sección 17.6).

Aunque son poco frecuentes las transposiciones de los radicales libres, pueden ocurrir. Tienen lugar si es posible que un radical primario se convierta en terciario y si el grupo que emigra es un fenilo en vez de un alquilo.

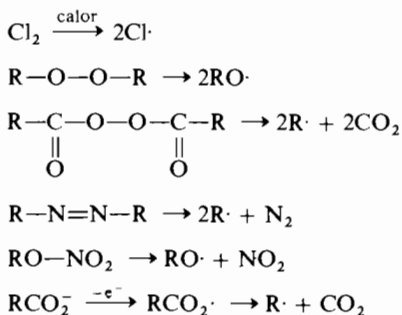


Es difícil parar las halogenaciones por radicales libres en el paso de la monosustitución. La cloración del metano, por ejemplo, da cantidades diversas de cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono, además del cloruro de metilo:

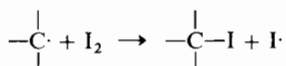


El producto monohalogenado está favorecido empleando un gran exceso de alcano. Por ejemplo si se usa doble cantidad de metano que de cloro se forma cloruro de metilo con un rendimiento del 62 % y cloroformo con un rendimiento del 7 %; si se utilizan metano y cloro en proporción equimolecular, sólo se obtiene un 37 % de cloruro de metilo mientras que aparece un 19 % de cloroformo. Aunque la cloración es un proceso bastante indiscriminado es útil a veces; por ejemplo, al preparar disolventes para la limpieza «en seco» que son mezclas de hidrocarburos clorados; en este caso la separación de los componentes de la mezcla no es necesaria.

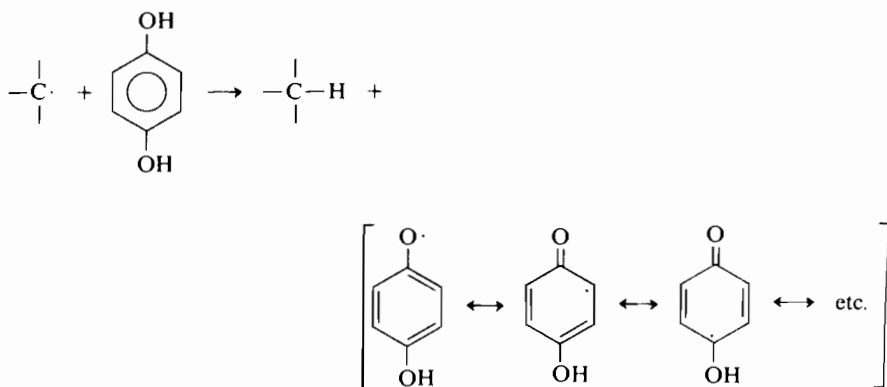
Pueden utilizarse iniciadores diferentes de la luz. Las reacciones a través de radicales libres pueden iniciarse térmicamente o mediante pequeñas cantidades de peróxidos, azocompuestos, nitratos de alquilo, electrólisis o por otros métodos:



Se puede *inhibir* una reacción en cadena a través de radicales mediante la presencia de sustancias que reaccionen con los radicales alquilo formando radicales menos reactivos. El yodo es una de estas sustancias puesto que un radical yodo es menos reactivo que un radical carbonado:

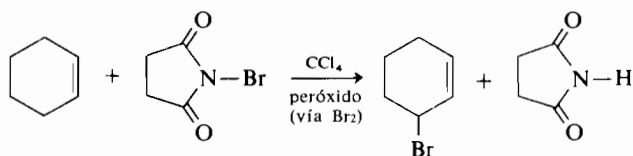


Los fenoles y las aminas aromáticas inhiben eficazmente las reacciones de los radicales. La hidroquinona se emplea ampliamente como antioxidante y para evitar la polimerización de compuestos muy sensibles. Actúa reaccionando con los radicales para formar un radical más estable:



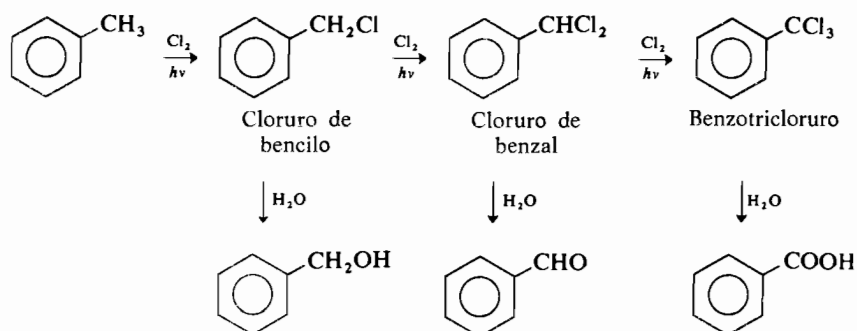
Estos radicales se desproporcionan después formando mezclas de quinona e hidroquinona; estos dos compuestos dan un complejo de transferencia de carga denominado *quinhidrona* (que puede aislarse como sólido cristalino oscuro), finalizando así la reacción en cadena.

Un reactivo específico para efectuar la bromación alílica de los alquenos es la *N*-bromosuccinimida (NBS). Se trata de una reacción mediante radicales libres en la que se emplean como iniciadores la luz o los peróxidos. Se supone que el agente bromante activo es el Br_2 liberado en concentraciones muy bajas por reacción de la NBS con HBr (el otro producto de la reacción):



La halogenación en un carbono bencílico es un proceso útil para preparar no sólo halogenuros sino también compuestos carbonílicos. La velocidad de cada halo-

genación sucesiva es menor que la de la anterior, de forma que todas las reacciones que se indican transcurren con buen rendimiento:



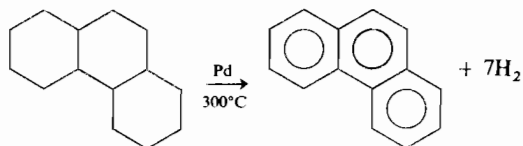
La nitración de los alcanos tiene lugar en fase gaseosa a 400°C por un mecanismo de radicales libres. Se obtienen mezclas de productos; la reacción no es útil en el laboratorio (pero se usa industrialmente).

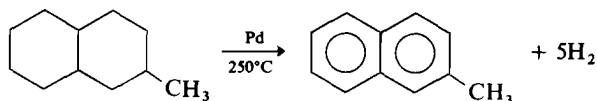
EJERCICIO 21.6

Pronosticar el producto que se obtendrá al tratar el *p*-xileno con 4 moles de Cl_2 e hidrolizar lo que resulte.

21.3 Deshidrogenación e hidrogenolisis

Los cicloalcanos y los cicloalquenos que contienen uno o más anillos de seis eslabones pueden convertirse en los correspondientes derivados bencénicos por calefacción a temperatura elevada con un catalizador de platino o de paladio. Esta reacción, conocida por *deshidrogenación*, es la inversa de la *hidrogenación* (secciones 11.1 y 14.2), la cual suele llevarse a cabo a temperaturas mucho más bajas.



**EJERCICIO 21.7**

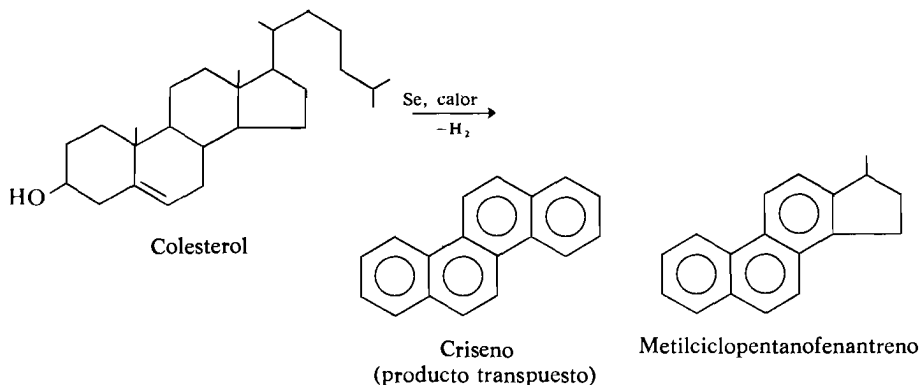
Explicar termodinámicamente por qué la reacción de hidrogenación está favorecida a temperaturas bajas mientras que la reacción inversa, la deshidrogenación, está favorecida a temperaturas mucho más elevadas.

Cuando un carbono cuaternario forma parte de la estructura cíclica no puede formarse un anillo bencénico, excepto si se elimina un sustituyente alquilo. En tales casos el azufre o el selenio suelen ser superiores a los metales nobles como agentes deshidrogenantes (convirtiéndose en H_2S o H_2Se) si bien los rendimientos de estas reacciones suelen ser bajos e incluso se obtienen a veces productos transpuestos.

La deshidrogenación se ha empleado frecuentemente en el laboratorio, y con éxito, como medio para determinar las estructuras de compuestos desconocidos. Por ejemplo la estructura cíclica básica del colesterol, compuesto de enorme importancia biológica y causante de la arteriosclerosis (endurecimiento de las arterias) en los seres humanos, resultó muy difícil de determinar; la etapa clave en esta determinación fue la deshidrogenación con selenio.

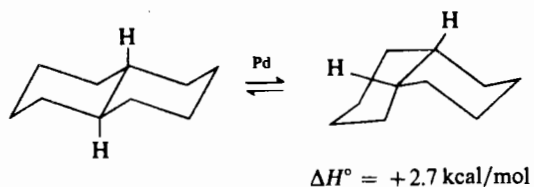
El colesterol es el miembro más conocido de un grupo de compuestos denominados esteroides. Estos importantes compuestos se discutirán con más detalle en las secciones 27.6 y 27.7.

Los productos obtenidos, criseno y metilciclopentanofenantreno, dieron la pista para conocer la estructura de la molécula de colesterol y proporcionaron la información fundamental que permitió llegar finalmente a la determinación total de la estructura.



Obsérvese que durante el transcurso de la deshidrogenación se ha perdido la cadena lateral de ocho carbonos. Éste es el resultado de la *hidrogenolisis*, ruptura de enlaces C—C para dar alcanos. El hidrógeno proviene, en este caso, de la reacción de deshidrogenación.

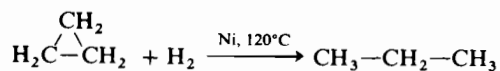
La isomerización catalizada por el paladio se ha utilizado para determinar las estabildades relativas de los sistemas cíclicos fusionados. El equilibrio se establece a través de una secuencia de deshidrogenación y re-hidrogenación y se lleva a efecto en un sistema cerrado para que el hidrógeno no escape. Por ejemplo, se ha encontrado que la *trans*-decalina tiene una entalpía que es 2,7 kcal/mol más baja (o sea es *más* estable) que la de la *cis*-decalina, en estado líquido. La determinación se efectuó dejando que se alcanzase el equilibrio sobre un catalizador de paladio y midiendo directamente la relación entre las cantidades de los dos isómeros:



Los calores de combustión se han utilizado también para determinar la estabilidad relativa de los cicloalcanos. Para las decalinas, los calores de combustión dieron el mismo valor para ΔH° , que el obtenido por equilibración directa.

21.4 Reacciones especiales de los hidrocarburos cíclicos pequeños

El ciclopropano es mucho más reactivo que los otros cicloalcanos debido a la liberación de energía que tiene lugar al abrirse el anillo y desaparecer la tensión (sección 3.5). El ciclobutano es menos reactivo que el ciclopropano y los cicloalcanos mayores reaccionan en su mayoría como los hidrocarburos acíclicos. De ordinario los enlaces carbono-carbono de los alcanos y de los cicloalcanos no se rompen con hidrógeno y un catalizador; sin embargo los anillos pequeños sufren hidrogenolisis. El mismo ciclopropano, por ejemplo, se hidrogenoliza a 120° C en presencia de níquel como catalizador o a 25° C con platino:



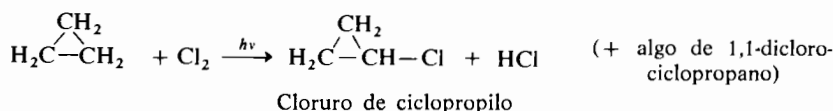
También puede conseguirse la hidrogenolisis del ciclobutano a *n*-butano pero

requiere temperaturas mucho más altas. Los cicloalcanos con anillos mayores no adicionan hidrógeno salvo en condiciones muy drásticas (sección 36.2).

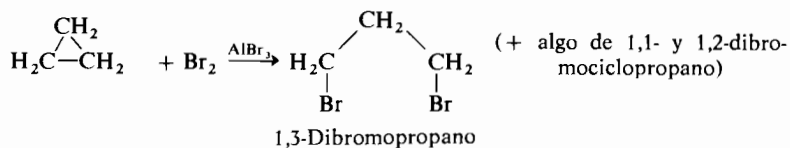
EJERCICIO 21.8

Tanto el etilciclobutano como el ciclohexano pueden convertirse parcialmente en *n*-hexano por hidrogenolisis, en presencia de un catalizador. ¿Cual reaccionará a menor temperatura? Indicar por qué con la ayuda de un diagrama de la coordenada de reacción.

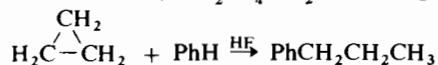
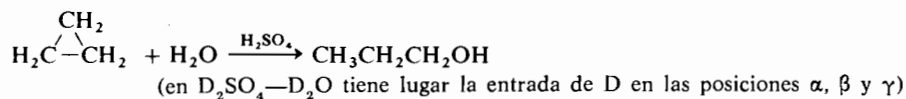
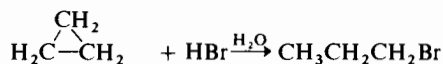
Las halogenaciones de los cicloalcanos mediante radicales libres siguen en general las mismas rutas que las de los alcanos. El ciclopropano con el cloro y luz ultravioleta da cloruro de ciclopropilo:



Por otra parte el bromo (en presencia de un catalizador) y el yodo se *adicionan* al ciclopropano en vez de sustituir a un hidrógeno.



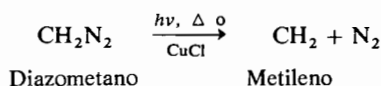
Sin embargo estos reactivos no rompen ni el ciclobutano ni ningún otro cicloalcano. A continuación se citan otras reacciones especiales del ciclopropano:



21.5 Inserción de metileno

MATERIA OPTATIVA

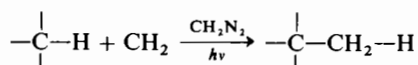
Vimos en la sección 20.10 que el metileno, un carbeno, se forma a partir del diazometano por acción de la luz, del calor o de catalizadores como el cloruro cuproso:



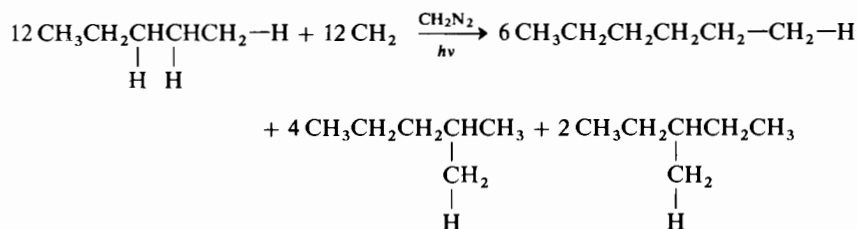
Las dos estructuras electrónicas diferentes de los carbenos se expusieron en la sección 12.5.

Cuando se libera metileno a partir de diazometano y en presencia de un alcano o de un cicloalcano, se *inserta* entre un carbono y un hidrógeno:

Inserción



La inserción suele ocurrir al azar, es decir, *no es selectiva*. Por ejemplo, el metileno reacciona con el *n*-pentano para formar una mezcla de hexanos isómeros cuya composición refleja la falta total de selectividad comportándose los 12 hidrógenos del pentano como se indica a continuación:



En esta reacción el metileno es extraordinariamente reactivo y se encuentra, probablemente, en estado singlete con los electrones no compartidos apareados.

Las reacciones del metileno pueden ser más selectivas si se trata del metileno «frío», esto es, en estado triplete con los electrones no compartidos desapareados. El que el metileno sea «frío» o «caliente» (poco o muy energético) depende de las condiciones experimentales: reactivo a partir del cual se libera, longitud de onda de la luz utilizada y fase (líquida o gaseosa) de la reacción. Por ejemplo cuando se fotoliza diazometano en presencia de propano en fase gaseosa se forman cantidades aproximadamente idénticas de *n*-butano y de isobutano. Sin embargo si se añade argón (con lo cual el metileno «caliente» puede perder energía a través de colisiones) aumen-

ta el rendimiento en isobutano lo que indica una inserción en un enlace secundario C—H con preferencia a uno primario por parte del metileno «enfriado».

21.6 Ajuste de ecuaciones de oxidación-reducción (redox) orgánicas

MATERIA OPTATIVA

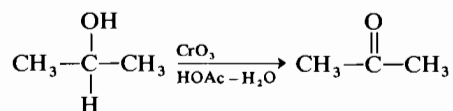
La mayoría de los compuestos orgánicos pueden oxidarse y muchos de ellos reducirse. Ahora que hemos visto una variada selección de estas reacciones parece apropiado considerar algunos detalles puramente formales de las reacciones redox. Antes de que pueda estudiarse realmente cualquier equilibrio o reacción química, debe conocerse con exactitud la exacta estequiometría del proceso; en otras palabras, debemos ser capaces de formular la ecuación ajustada del proceso. La mayoría de las reacciones orgánicas pueden ajustarse a simple vista. Sólo las reacciones de oxidación-reducción presentan problemas suficientemente importantes como para necesitar discutirlos. Para ajustar reacciones redox inorgánicas hay una gran variedad de métodos que pueden emplearse satisfactoriamente. Para las reacciones orgánicas de esta clase sólo hay un método práctico: el de las *semi-reacciones*. Existen por lo menos tres variantes de este método que hayan sido utilizadas, en las cuales [O], [H] o e^- son, respectivamente, los componentes imaginarios de las semi-reacciones. Tan artificial es uno como los otros y sin embargo todos dan resultado. El estudiante es libre de utilizar el método que prefiera. Expondremos el método que emplea [H] y sugerimos que salvo que el estudiante domine ya uno de los otros métodos utilice éste.

En primer lugar es necesario escribir la semi-reacción tanto del compuesto que se oxida (a) como del que se reduce (b). Después se recorrerán los siguientes pasos para ajustar cada semi-reacción:

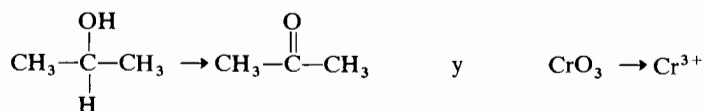
1. Ajustar las cargas utilizando H^+ si la solución es ácida u OH^- si es básica.
2. Ajustar el oxígeno con H_2O .
3. Ajustar el hidrógeno con [H].

Luego se suman las semi-reacciones de la manera habitual.

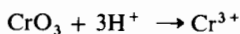
Todo esto se verá mejor por medio de un ejemplo. Considérese esta reacción:



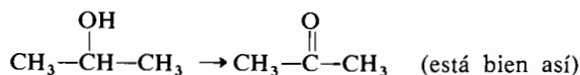
El trióxido de cromo tiene cromo en un estado de oxidación + 6 y el producto es el ion crómico (+ 3). La disolución es ácida. Las semi-reacciones (sin ajustar) son las siguientes:



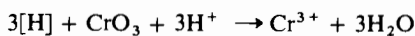
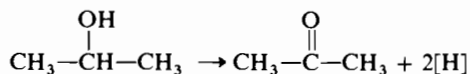
Utilizándolas en ese orden, ajustaremos primero las cargas; se ve que la primera semi-reacción está ya ajustada. Ajustamos la segunda con respecto a la carga por adición de protones:



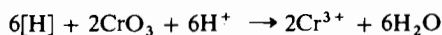
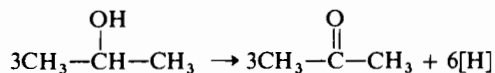
Ahora ajustaremos los oxígenos:



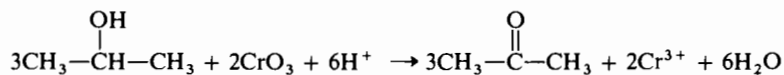
Finalmente ajustaremos los hidrógenos añadiendo [H] según se indica:



Tenemos ahora dos semi-reacciones ajustadas. Debemos multiplicarlas y sumarlas de tal manera que se simplifiquen los [H] artificiales; para ello multiplicaremos la primera por 3 y la segunda por 2:

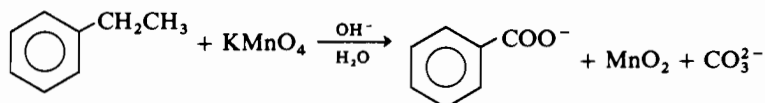


y sumando:

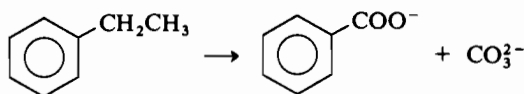


Finalmente comprobaremos que ambos lados de la ecuación contienen el mismo número de carbonos, cromo, cargas, oxígenos e hidrógenos y así estaremos seguros de haber ajustado correctamente la ecuación.

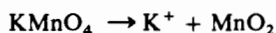
Consideremos como otro ejemplo la siguiente reacción:



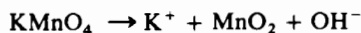
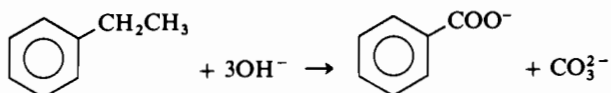
El permanganato potásico oxida al etilbenceno dando una sal del ácido benzoico y carbonato, mientras que el manganeso + 7 se reduce a dióxido de manganeso (+ 4). Operando como antes las semi-reacciones sin ajustar serán:



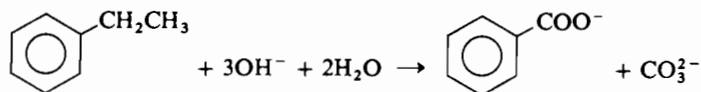
y



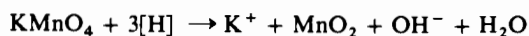
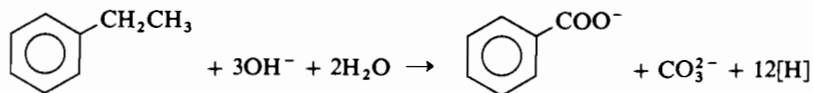
Si ajustamos ahora las cargas (con OH^- puesto que se trata de una solución básica) se convertirán en:



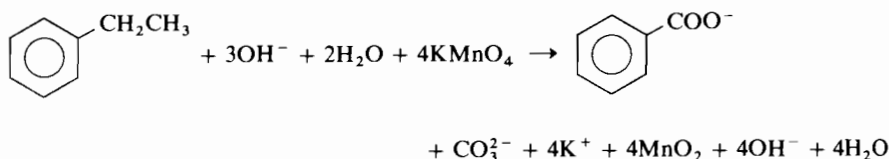
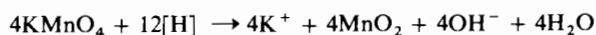
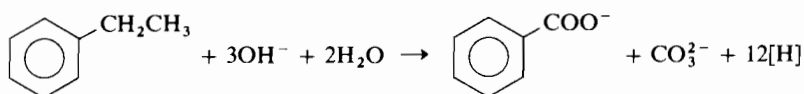
Ahora ajustaremos los oxígenos con agua:



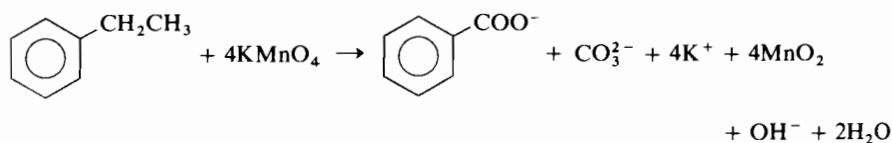
y finalmente ajustaremos los hidrógenos con [H]



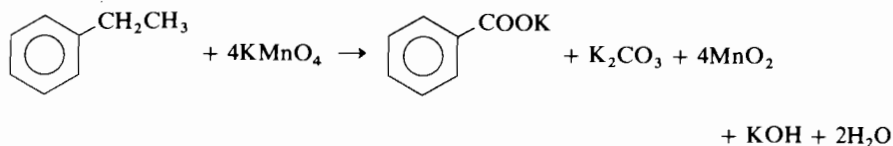
Multiplicando la última ecuación por 4 y sumando:



Como el agua y los OH^- aparecen en ambos miembros de la ecuación, los simplificaremos lo más posible:



Los iones potasio están también en ambos miembros. Podemos excluirlos o asociarlos con los aniones:



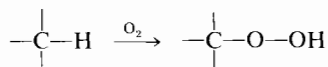
Estos ejemplos deben haber aclarado que los métodos de ajuste «a ojo» no serán adecuados para ajustar estas ecuaciones. El método expuesto puede parecer laborioso, y lo es, pero da resultados correctos y es el método más fácil para tratar las ecuaciones de esta clase.

21.7 Resumen de las reacciones de los alcanos y de los cicloalcanos

Los alcanos se caracterizan, en general, por su *falta* de reactividad. Cuando ocurre una reacción tiende a ser no selectiva, a menos que ciertas porciones de la molécula sean bastante diferentes del resto.

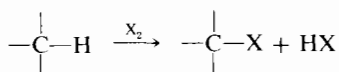
Oxidación

Los hidrocarburos reaccionan con el oxígeno, quemándose y además dando hidroperóxidos.



Esta reacción no es significativa para los alcanos sencillos. Transcurre a través de una reacción en cadena mediante radicales libres y tiene lugar fácilmente cuando el radical intermedio está estabilizado. Por lo tanto se forman hidroperóxidos fácilmente si el hidrógeno está activado por un doble enlace, un anillo bencénico o un oxígeno contiguos.

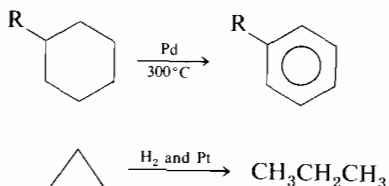
Halogenación



De nuevo se trata de una reacción en cadena a través de radicales libres. La cloración transcurre bastante indiscriminadamente en los alcanos; la bromación es mucho más selectiva. Otra vez, como en la oxidación, se tendrá una reacción útil si se puede formar un radical intermedio estable.

Deshidrogenación e hidrogenólisis

La deshidrogenación tiene lugar a temperaturas superiores a 300 °C, sobre un catalizador de paladio, o similar, si se puede formar en la reacción un anillo aromático por eliminación de hidrógeno. La hidrogenólisis del ciclopropano transcurre fácilmente pero los otros cicloalcanos y los alcanos no suelen dar esta reacción.



21.8 Resumen de métodos de síntesis para alcanos y cicloalcanos

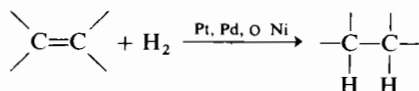
1. Alcanos

- a. A partir del gas natural o del petróleo: la mayoría de los alcanos se ob-

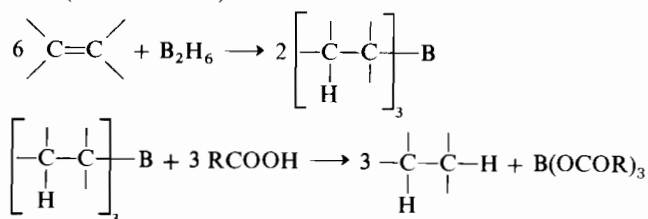
tienen a partir de estas fuentes. Los alcanos naturales se transforman en alcanos sintéticos por medio del craqueo, la isomerización o la alquilación (sección 36.2).

b. A partir de alquenos:

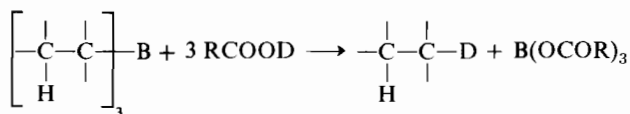
(1) por hidrogenación con hidrógeno y un catalizador (sección 14.2)



(2) por hidroborcación e hidrólisis de los trialquilboranos resultantes (sección 14.8)

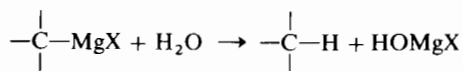
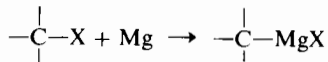


Mediante RCOOD se puede introducir deuterio en posiciones específicas, por este procedimiento, en un alcano.

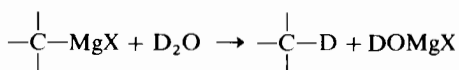


c. A partir de halogenuros de alquilo (sección 16.16):

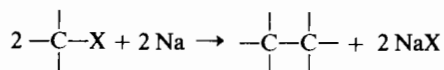
(1) por reducción a través de un reactivo de Grignard



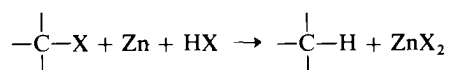
o



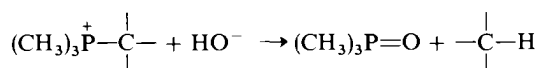
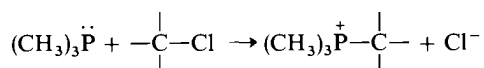
(2) por reducción bimolecular con sodio metálico (reacción de Wurtz, sección 16.15)



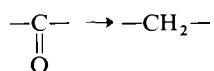
(3) por reducción con zinc y un hidrácido (sección 16.16)



(4) por acción de bases sobre sales de fosfonio cuaternarias (sección 31.12)



d. A partir de cetonas y aldehídos (sección 18.11)



2. Cicloalcanos

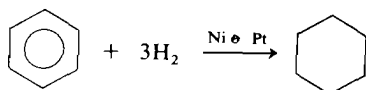
a. A partir del petróleo. En el petróleo existen varios cicloalcanos de cinco y seis eslabones.

b. A partir de cicloalquenos (véase el método 1b anterior para las reacciones):

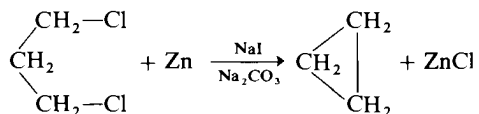
(1) por hidrogenación de cicloalquenos (sección 14.2)

(2) por hidroboración de cicloalquenos e hidrólisis de los tricicloalquilboros (sección 14.8)

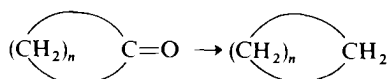
c. A partir de arenos por hidrogenación (sección 15.10)



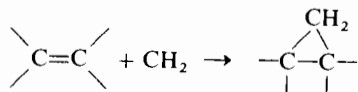
d. A partir de dialogenuros (sección 16.15)



e. A partir de cetonas (sección 18.11)

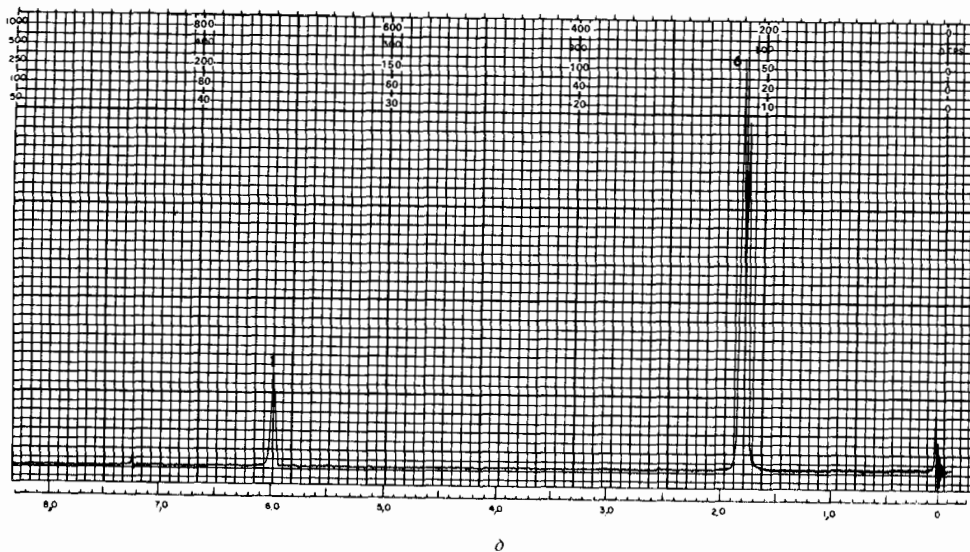


- f. Por adición de carbenos a alquenos y cicloalquenos (sección 14.12)



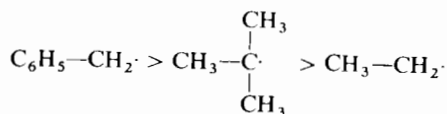
PROBLEMAS

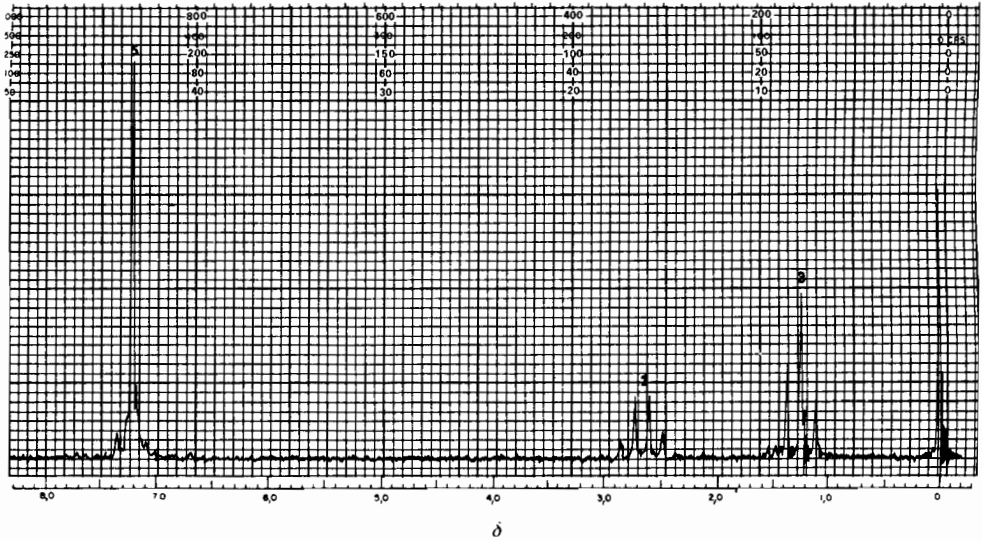
- Los enlaces olefínicos emigran en las condiciones en que se lleva a cabo la deshidrogenación. Por ejemplo cuando se calienta el 2,5-dimetil-1,5-hexadieno a 250° C en presencia de óxidos de cromo y de aluminio como catalizadores se obtiene un isómero cuyo espectro de RMN se reproduce. ¿Cuál es su estructura? Interpretar el espectro.



Espectro de RMN del isómero desconocido. **Problema 1.**

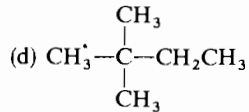
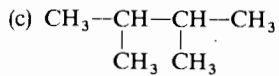
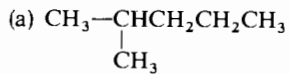
- Un hidrocarburo A fue aislado del petróleo. Su análisis elemental y la determinación de su peso molecular demostraron que su fórmula era C_8H_{16} . Calentado a 320 °C con paladio, desprendió hidrógeno y se obtuvo el compuesto B cuyo espectro RMN se muestra. ¿Cuáles son las estructuras de A y de B?
- Explicar a base de formas de resonancia el siguiente orden de estabilidades:





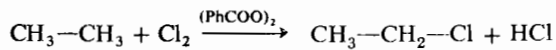
Espectro de RMN del compuesto desconocido. **Problema 2.**

4. Esquematizar síntesis de laboratorio que partiendo de metanol, etanol o benceno conduzcan a:

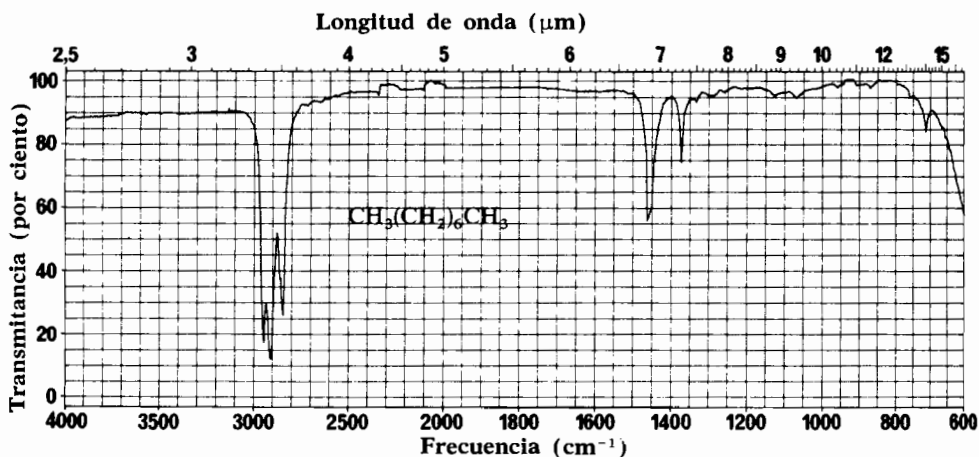


5. La figura reproduce el espectro infrarrojo del octano. Indicar qué bandas de absorción típicas aparecerían si se oxidase a: (a) 1-octanol; (b) octanal; (c) ácido octanoico; (d) 2-octanona; (e) 1-octeno y (f) 1-octino.

6. Formular, para el proceso:

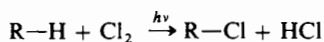


- (a) Las reacciones de iniciación.
 (b) Las reacciones de propagación.
 (c) Las reacciones de terminación.



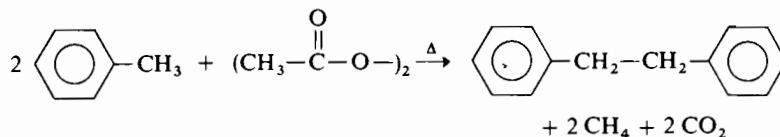
Espectro infrarrojo del *n*-octano realizado sobre el líquido puro. **Problema 5.**

7. Las velocidades de reacción de los hidrógenos primarios, secundarios y terciarios valen, respectivamente, 1,0, 3,0 y 4,5 en un proceso del tipo:

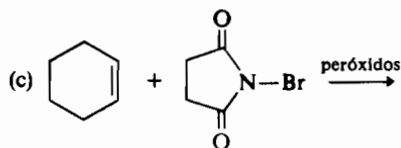
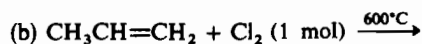
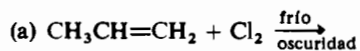


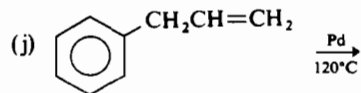
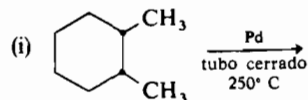
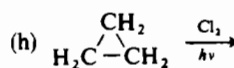
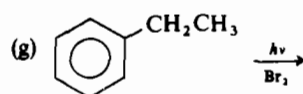
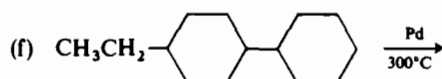
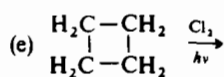
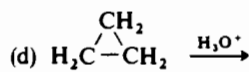
La cloración del isopentano conduce a cuatro monocloruros diferentes. ¿Qué porcentaje se formará de cada isómero?

8. Sugerir un mecanismo para la reacción:

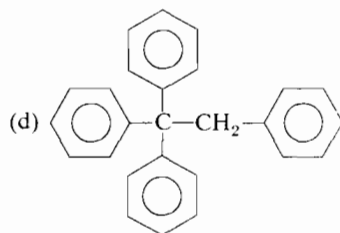
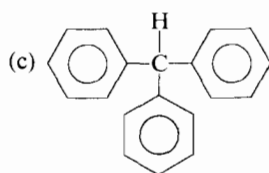
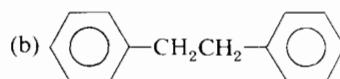
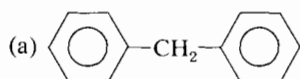


9. Completar estos procesos:



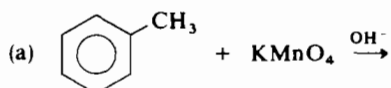


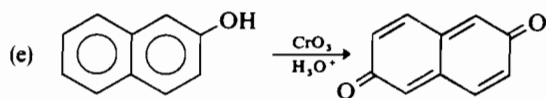
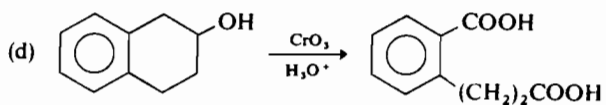
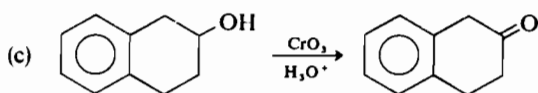
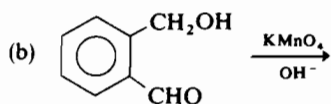
10. El 3,3-dietilheptano es inerte frente al bromo en presencia de la luz solar pero el 3,4-dietilheptano reacciona, aunque lentamente. ¿Cuál es el producto que cabe esperar a partir de este último compuesto? ¿Qué razón hay para esa diferencia de reactividad entre los dos hidrocarburos?
11. Esquematice síntesis de laboratorio que, partiendo de benceno, tolueno, y cualesquiera compuestos alifáticos necesarios, conduzcan a las siguientes sustancias:



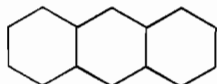
PROBLEMAS OPTATIVOS

12. Ajustar las ecuaciones de las siguientes reacciones:





13. ¿Cuántos estereoisómeros del perhidroantraceno existen? ¿Cuáles son ópticamente activos?



Perhidroantraceno

CAPÍTULO 22

Introducción a la filosofía y práctica de la síntesis orgánica

22.1 Consideraciones generales

En los primeros capítulos de este libro se han presentado los fundamentos de la teoría electrónica y estructural de la química orgánica. Aunque esta teoría esté sujeta a constantes refinamientos, constituye un sólido conjunto de conocimientos, que nos permite relacionar lógicamente las propiedades físicas y químicas de los compuestos orgánicos. Una buena base teórica es de gran valor a la hora de predecir la posibilidad de que ocurra una reacción. Considerada bajo este aspecto, la teoría tiene el mismo valor que las reglas de gramática en el lenguaje: nos indica preferentemente lo que no se puede hacer en vez de lo que se puede hacer, o, en especial, cómo hacerlo mejor. El químico orgánico que desea transformar un compuesto en otro debe poseer un buen conocimiento general de las reacciones orgánicas. Más aún, deberá contar con las especificaciones acumuladas en la literatura experimental orgánica desde el siglo pasado. Si desea convertir el compuesto A en el compuesto Z, y sus conocimientos generales de teoría y reacciones le sugieren que esta conversión se puede efectuar con una sola operación, deberá consultar la literatura química para saber cómo se ha llevado a cabo esta conversión en el pasado. Escogerá entonces el procedimiento que le parezca más conveniente, y frecuentemente realizará ensayos para mejorar las condiciones de la reacción. Es posible que se encuentre con que nadie ha descrito la conversión de A en Z, pero que existen ejemplos análogos de este tipo de conversión. En este caso tendrá que imaginar un procedimiento basado en la misma reacción de un compuesto similar A', portador del mismo grupo funcional reaccionante que A.

Muchas veces no es posible preparar el compuesto Z a partir de A en una sola reacción. Muchas estructuras orgánicas que se pueden escribir sobre el papel, representan en realidad compuestos que no es posible preparar partiendo de *un compuesto conocido* mediante *una reacción sencilla*, lo que no es sorprendente puesto que el número de estructuras orgánicas imaginables es infinito, y solamente

se conocen unos tres millones de compuestos de los que únicamente algunos miles son comerciales. Si la estructura del compuesto desconocido Z no viola los dogmas básicos de la teoría, se podrá, no obstante, proyectar su síntesis a partir de materias conocidas y comerciales. En función de la complejidad de Z, de la naturaleza de las materias primas disponibles, y del ingenio del químico, dicha síntesis puede implicar desde una secuencia de dos pasos de reacción sencillos, hasta una obra maestra intelectual de veinte o más operaciones perfectamente planeadas.

En la figura 22.1 se muestra de manera esquemática el tipo de laberinto en el que hay que penetrar para obtener Z a partir de A. Es posible convertir A en muchos otros compuestos (siete en el esquema mostrado) mediante varias reacciones. Esos compuestos pueden convertirse en muchos otros (la mayoría de los cuales no están en el esquema). Uno o dos pueden llevar a compuestos intermedios que a su vez pueden convertirse en otros y así sucesivamente hasta llegar finalmente a Z. A veces partiendo de A puede uno imaginar y realizar un camino que lleve a Z. Otras veces no es tan fácil esto. En tales casos es conveniente observar Z e imaginar a partir de qué clases de compuestos puede obtenerse, los que a su vez podrán obtenerse de otros, pudiendo así recorrer el laberinto hacia atrás. En los casos de problemas muy complicados suele ser expeditivo comenzar desde ambos extremos hasta alcanzar un punto intermedio común.

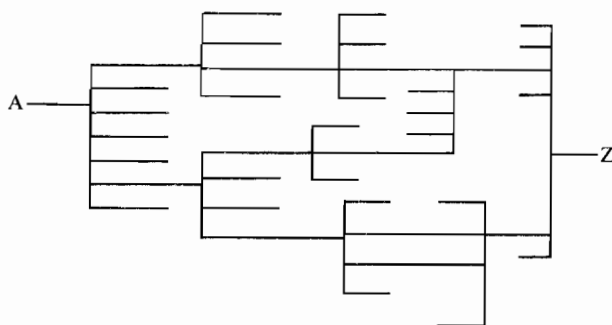


Figura 22.1
El laberinto de una síntesis orgánica.

La síntesis orgánica es un arte al servicio de muchas causas importantes. El químico orgánico teórico debe sintetizar compuestos poco corrientes para probar sus teorías. El químico dedicado al estudio de estructuras de productos orgánicos naturales, considera que la síntesis total de un producto utilizando precursores sencillos y reacciones conocidas es una prueba química de su estructura. La síntesis de productos naturales complejos como el colesterol, la morfina y la clorofila, han servido para descubrir nuevas reacciones de síntesis de utilidad general, y al

mismo tiempo han contribuido al desarrollo y refinamiento de las teorías químicas. En último lugar, pero no por ello el menos importante, está el hecho de que casi toda la tecnología del mundo moderno reposa en la síntesis orgánica, que produce nuevos fármacos, plásticos, colorantes, detergentes, insecticidas y otros innumerables tipos de productos. Nuestra capacidad para predecir la utilidad de una estructura orgánica nueva, aún no preparada, es por ahora muy limitada, sobre todo si se trata de su utilidad farmacológica. Por esta razón muchas industrias químicas llevan a cabo continuamente síntesis de toda clase de compuestos nuevos por muy complicados y exóticos que sean.

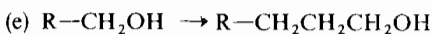
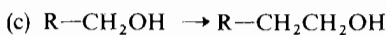
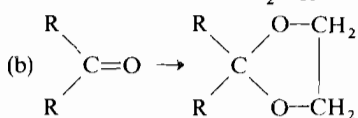
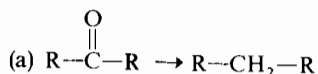
Para iniciarse en la práctica de la síntesis orgánica es necesario dominar las reacciones características estudiadas en los capítulos precedentes. Estas reacciones *deben* conocerse al dedillo, para manejarlas como herramientas de trabajo. Su desconocimiento nos sitúa en la postura de una persona que intenta jugar al ajedrez sin conocer los movimientos de las piezas en el tablero de juego.

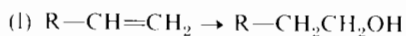
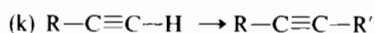
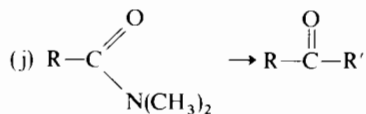
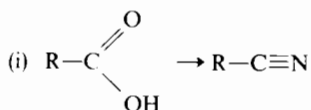
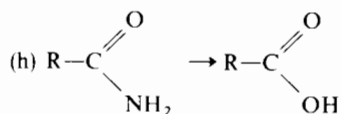
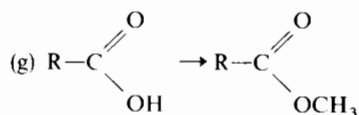
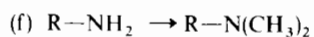
Para estar seguro de recordar bien todo lo concerniente a reacciones concretas resuelva ahora el ejercicio 22.1. Si no es capaz de responder pronto y bien a la mayoría de las preguntas, es evidente la necesidad de un repaso.

Las secciones tituladas «Resumen de métodos sintéticos» colocadas al final de los capítulos 14 y 16 al 21, constituyen una fuente de referencias de pasos de síntesis que puede haber olvidado. Así la parte (a) del ejercicio ha de buscarse en el capítulo de los hidrocarburos (puesto que el producto es un hidrocarburo), al final (sección 21.8). La parte (b) que no es la síntesis de un grupo funcional principal sino de un derivado, no aparecerá en los resúmenes y habrá de buscarse en el capítulo 18, el de las cetonas. Las partes (c) a (e) deberán buscarse al final del capítulo de los alcoholes (sección 17.2) y así sucesivamente.

EJERCICIO 22.1

¿Qué reactivos o reacciones se necesitan para efectuar las siguientes transformaciones?



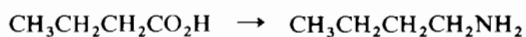


22.2 Transformaciones de grupos funcionales de compuestos alifáticos

Las síntesis orgánicas más sencillas son las que no implican cambios en el esqueleto carbonado. En otras palabras, no hay pérdida ni ganancia de átomos de carbono, no hay cambio en las posiciones de los átomos de carbono, y no hay formación ni ruptura de anillos. Este tipo de síntesis comprende reacciones como oxidaciones, reducciones, sustituciones y eliminaciones. Se dan a continuación algunos ejemplos en las series del butano y del ciclohexano.

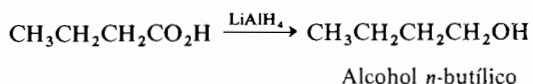
Ejemplo 1

Convertir el ácido butírico en *n*-butilamina.

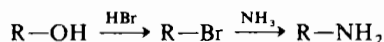


Inmediatamente se ve que el grupo carbonilo del ácido butírico debe desaparecer en algún momento del proceso total. La reducción del carbonilo de un ácido carboxílico o de un derivado de ácido sólo puede efectuarse convenientemente por un método: la reducción con LiAlH_4 (sección 19.9). Consideremos primero el esquema A, cuyo paso inicial es la reducción del ácido

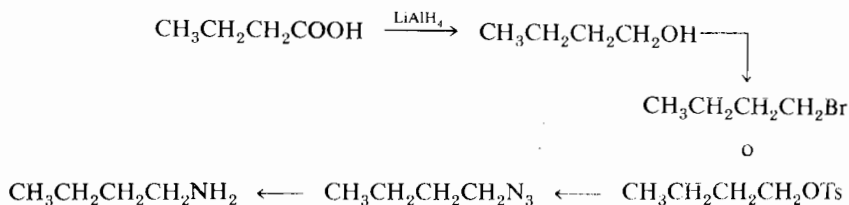
Ruta A



Ahora podemos convertir el alcohol primario, $\text{R}-\text{OH}$, en la amina $\text{R}-\text{NH}_2$. El camino más sencillo,

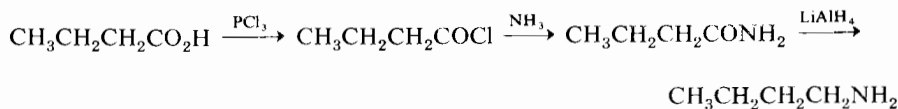


no es conveniente, porque el halogenuro puede producir una alquilación a fondo de la amina (sección 20.1). Pero la conversión $\text{R}-\text{Br} \rightarrow \text{R}-\text{NH}_2$ puede realizarse indirectamente por medio de la azida $\text{R}-\text{N}_3$ (sección 20.11). También se puede sustituir el bromuro de alquilo por el tosilato (*p*-toluensulfonato) del alcohol (sección 20.11). Por lo tanto el esquema A puede ampliarse como sigue:



Otra alternativa que da una solución más práctica del problema comporta la reducción del grupo carbonilo en el *último* paso. Esto es posible puesto que sabemos que las amidas se reducen a aminas por medio del LiAlH_4 (sección 19.9); la conversión previa del ácido en su amida a través del cloruro de ácido no ofrece dificultad.

Ruta B

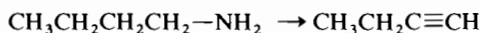


EJERCICIO 22.2

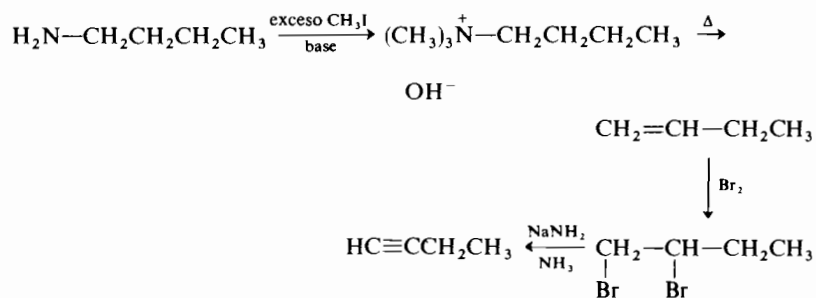
Indicar qué otros reactivos y condiciones pueden emplearse satisfactoriamente en los esquemas A y B del ejemplo 1.

Ejemplo 2

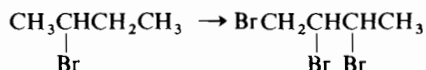
Transformar la *n*-butilamina en 1-butino.



El alquino deseado se prepara fácilmente a partir del alqueno correspondiente (1-buteno) por adición de bromo al doble enlace y posterior eliminación de dos moles de HBr. Sin embargo, la conversión de una amina primaria en olefina, no puede llevarse a cabo por eliminación directa de amoníaco de la amina primaria. El problema se resuelve fácilmente metilando a fondo la amina y eliminando trimetilamina, según Hofman, del correspondiente hidróxido de trimetilamonio.

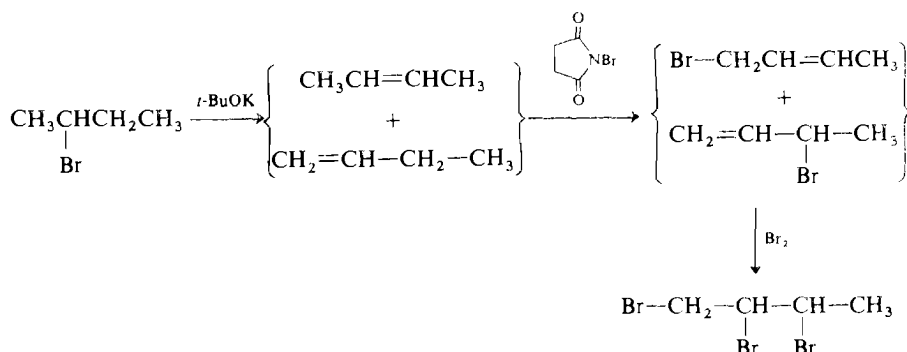
*Ejemplo 3*

Convertir el 2-bromobutano en 1,2,3-tribromobutano.



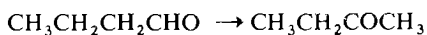
Como los átomos de carbono C-1 y C-3 no están activados por el bromo en C-2, la bromación directa del 2-bromobutano no constituye un

método práctico para obtener el tribromuro deseado. Una solución sería que los tres carbonos C-1, C-2, y C-3 formaran parte de un grupo funcional en un intermedio clave o que estuvieran *activados* como tal grupo funcional. El 2-buteno, que se prepara fácilmente por eliminación de HBr del producto de partida, puede ser tal intermedio ya que el C-1 es un grupo metilo alílico, susceptible por tanto de bromación alílica; la adición de bromo al enlace olefínico del 1-bromo-2-buteno resultante conduce al tribromuro deseado.

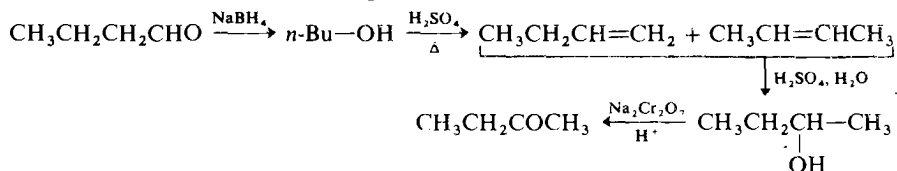


Ejemplo 4

Convertir el aldehído butírico en 2-butanona.

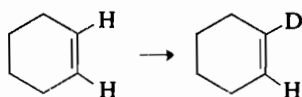


Se requiere una inversión de los estados de oxidación de los carbonos C-1 y C-2, que puede efectuarse fácilmente utilizando un intermedio en el que C-1 y C-2 formen parte de una función no saturada. El 1-buteno es un posible intermedio puesto que la función oxigenada en C-2 puede introducirse por hidratación. Para crear una insaturación en el C-1 del producto original se le somete a una reacción de eliminación. Obsérvese que en medio ácido el 1-buteno puede isomerizarse parcialmente a 2-buteno, pero como ambos dan el mismo alcohol por hidratación, la mezcla puede usarse directamente. Los pasos siguientes ilustran la reacción con el alqueno y el alquino.



Ejemplo 5

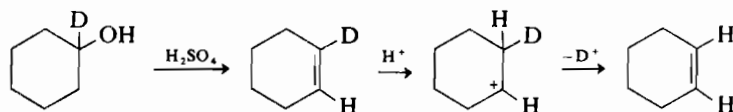
Convertir el ciclohexeno en ciclohexeno-1-*d*.



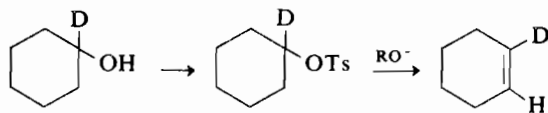
Este problema es un caso típico de síntesis de un compuesto sencillo marcado con deuterio en una posición determinada. Los compuestos de este tipo se utilizan mucho en estudios de RMN y en la elucidación de estructuras de los fragmentos obtenidos por espectrometría de masas.

Este problema es uno de los que se resuelven mejor retrocediendo desde el final, o sea, conocido el producto, ¿de qué sustancias podremos obtenerlo? Recuerde que este procedimiento es muy útil para los problemas difíciles de síntesis.

El ciclohexeno buscado posee un átomo de deuterio olefínico en la molécula, siendo todos los otros hidrógenos los habituales (protio) por lo que podrá obtenerse por deshidratación del ciclohexanol-1-*d*. Pero no debe utilizarse un medio *ácido* porque el deuterio se perdería según el esquema:

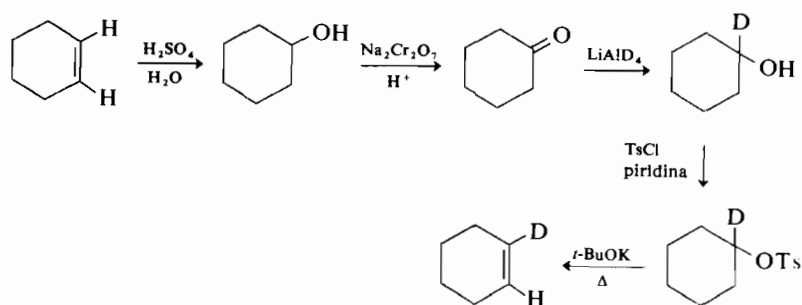


Las condiciones óptimas de deshidratación, en medio no ácido, se consiguen preparando el tosilato del alcohol que se trata después con una *base* fuerte:



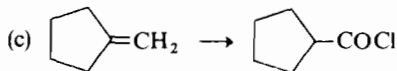
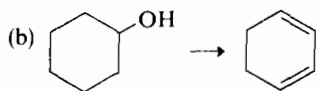
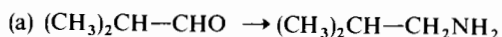
El ciclohexanol-1-*d* se prepara por reacción de la ciclohexanona con el deuteriuro de litio y aluminio (LiAlD_4) que es comercial. Y siguiendo hacia atrás sólo queda por resolver la conversión del ciclohexeno ordinario en ciclohexanona, lo que se consigue por intermedio del ciclohexa-

nol, producto de hidratación de la olefina. La síntesis total consta por lo tanto de los siguientes pasos:



EJERCICIO 22.3

Indíquese cómo pueden realizarse las siguientes transformaciones de interés práctico, utilizando únicamente reactivos inorgánicos.

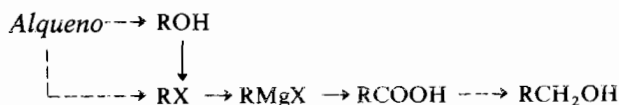


22.3 Aumento o disminución de un átomo en una cadena carbonada

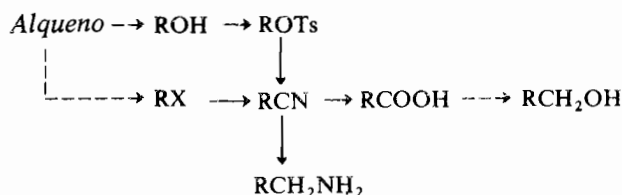
Consideraremos en esta sección la utilidad en síntesis de algunas reacciones sencillas que alargan o acortan la cadena carbonada en una posición funcionalizada. Si un átomo de carbono de la cadena de una molécula sencilla posee una función del tipo halogenuro, alcohol, aldehído o cetona, casi siempre es posible añadir a la función un átomo de carbono en forma de ion cianuro o dióxido de carbono. Puesto que los grupos ciano y carboxilo se reducen fácilmente con hidruro de aluminio y litio, la introducción de estas funciones equivale indirectamente a la incorporación de grupos $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$. Finalmente, la síntesis de Arndt-

Eistert es útil para alargar con un carbono la cadena de un ácido empleando el diazometano. Se resumen a continuación las principales conversiones de este tipo. (En lo que queda de capítulo, el estudiante deberá recordar los reactivos o condiciones necesarias para efectuar cada reacción.)

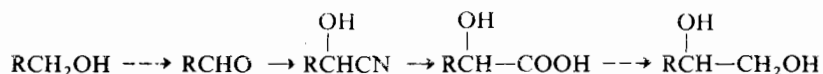
*Síntesis de ácidos de Grignard **



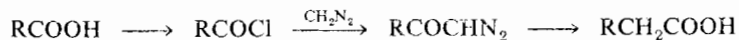
Síntesis de ácidos por medio de nitrilos



Síntesis de ácidos por medio de cianhidrinas

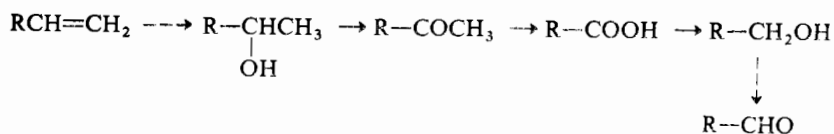
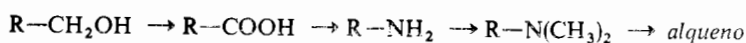


Síntesis de Arndt-Eistert para ácidos



Las reacciones más sencillas para *eliminar* un átomo de carbono son, seguramente, la reacción del haloformo de las metil cetonas, y la degradación de un ácido carboxílico a amina por los métodos de Schmidt, Curtius, o Hofmann, que se resumen a continuación. Las flechas de trazos sugieren varios pasos para lograr la transformación.

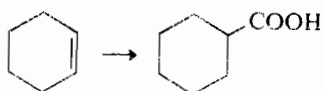
* Una flecha de trazos (---) representa una transformación que puede implicar más de un paso.

Degradación del haloformo*Degradación de ácido a amina*

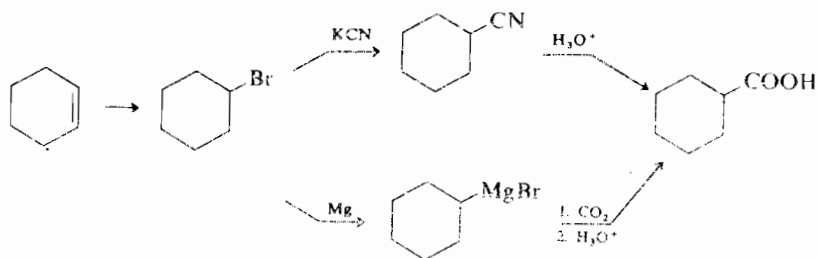
Se dan seguidamente algunos ejemplos que ilustran estas secuencias de reacción.

Ejemplo 1

Convertir el ciclohexeno en ácido ciclohexanocarboxílico.

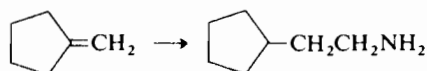


El grupo carboxilo del producto final supone la adición de un átomo de carbono a la olefina de partida. Independientemente de que el carboxilo se introduzca por una reacción de Grignard o por intermedio de un nitrilo, el precursor tiene que ser un halogenuro como el bromuro de ciclohexilo, preparado por adición de bromuro de hidrógeno al ciclohexeno. El bromuro de ciclohexilo es un halogenuro secundario y su conversión en nitrilo irá acompañada de una cantidad apreciable de eliminación a ciclohexeno, por lo que la síntesis de Grignard será preferible en este caso.

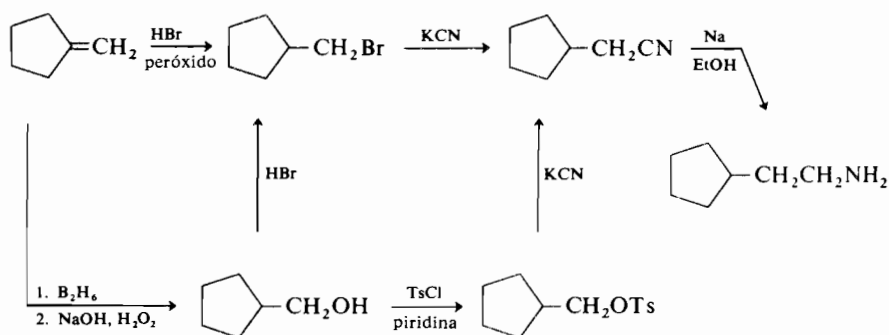


Ejemplo 2

Obtener 2-ciclopentiletilamina a partir de metilenciclopentano.

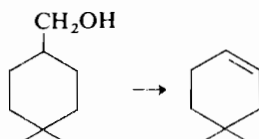


En el curso de la síntesis se ha de adicionar a la molécula un grupo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, que representa una función $-\text{CN}$ reducida, por lo que el problema estará resuelto si preparamos el cianuro de ciclopentilmetilo. Este compuesto se obtiene a partir del correspondiente bromuro, difícil de obtener en este caso pues no es el producto de adición normal (según Markovnikov) de HBr al metilenciclopentano. Puede obtenerse, sin embargo, por adición de HBr a la olefina utilizando un peróxido como catalizador. Quizás sea más apropiado efectuar la adición anti-Markovnikov de manera indirecta, mediante una hidrobioración de la olefina, seguida de oxidación alcalina con H_2O_2 , y posterior conversión del ciclopentilmetanol resultante en el nitrilo a través del bromuro o del tosilato.

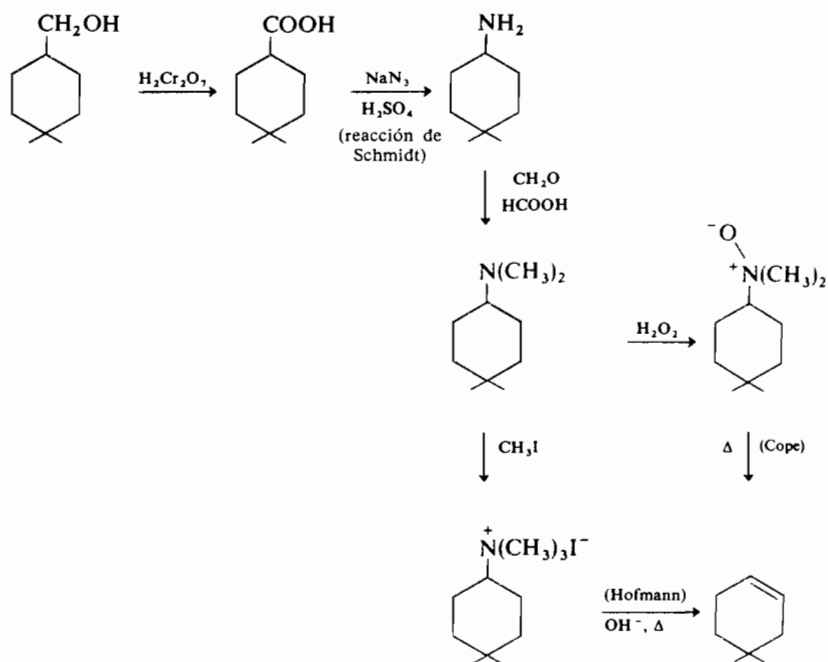


Ejemplo 3

Convertir el 4,4-dimetilciclohexilmetanol en 4,4-dimetilciclohexeno.

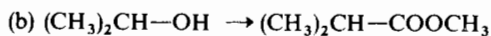
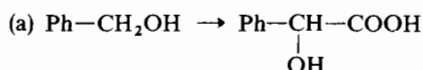


La eliminación del grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ se efectúa mejor si se le convierte por oxidación en una función carboxilo. El ácido resultante, $\text{R}-\text{CO}_2\text{H}$, puede convertirse en amina $\text{R}-\text{NH}_2$, por cualquiera de los procedimientos descritos (Schmidt, Curtius, o Hofmann). Dado que la molécula no contiene ningún grupo funcional sensible al ácido sulfúrico, el método más sencillo es el de Schmidt. Por metilación de la amina resultante se obtiene fácilmente la dimetilamina que se degrada a *alqueno* por eliminación de Hofmann o de Cope.



EJERCICIO 22.4

Indíquese cómo podrían efectuarse en el laboratorio las siguientes transformaciones:



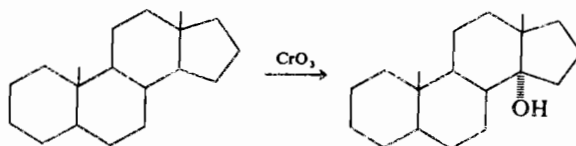


22.4 Concepto de grupo protector

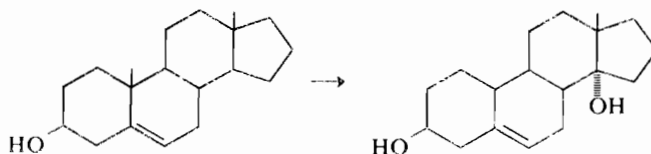
Vamos a considerar ahora cómo pueden realizarse, mediante el uso de *grupos protectores*, algunas transformaciones que sin ellos serían difíciles o imposibles.

El diseño de una síntesis se complica enormemente si en una molécula existen varios grupos funcionales. Si la molécula contiene dos o más funciones capaces de reaccionar con el mismo reactivo surgen problemas serios. Por ejemplo, los agentes oxidantes como el KMnO_4 y el CrO_3 atacan indiscriminadamente los enlaces dobles olefinicos, los grupos alcohólicos primarios y secundarios, los grupos aldehídicos y otras funciones.

La siguiente transformación, difícil de efectuar por otros métodos, se realiza en las condiciones indicadas con un 15 % de rendimiento.

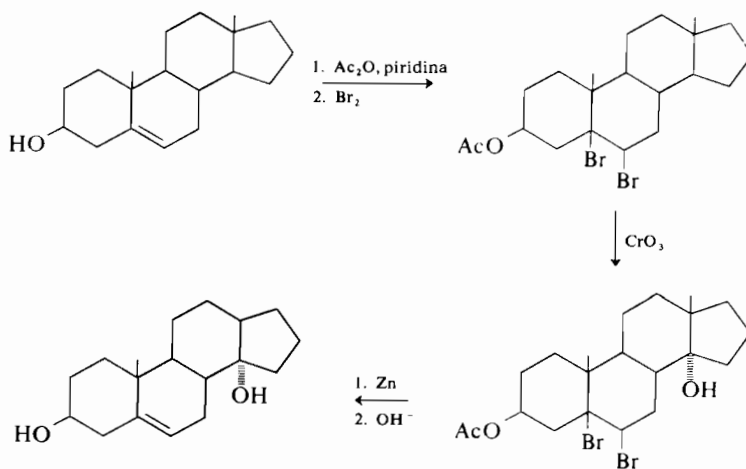


Si se desea efectuar la transformación:



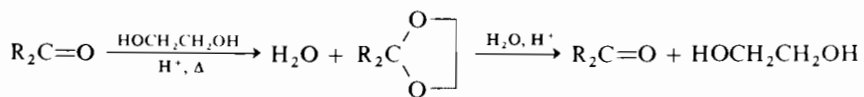
es necesario oxidar un carbono terciario sin oxidar el alcohol o el doble enlace. La oxidación del alcohol no constituye en realidad un grave problema puesto que es posible reducir posteriormente la cetona resultante utilizando LiAlH_4 . Pero la oxidación del doble enlace, más fácil que la del carbono terciario, origina productos de ruptura y de oxidación alílica muy difíciles de reconvertir en el doble enlace inicial. La oxidación propuesta se efectúa con buen rendimiento protegiendo el grupo alcohol por conversión en acetato, y la función olefinica por conversión en un sistema inerte a partir del cual se regenera ulteriormente. El bromo es un excelente reactivo protector del doble enlace olefinico, ya que se adiciona formando

un *vec*-dibromuro, estable frente a los oxidantes, y capaz de regenerar el doble enlace original al tratarlo con polvo de zinc. Por todo ello el esquema a seguir es el siguiente:



Este tipo particular de protección ha perdido importancia en los últimos años al introducirse el uso de reactivos y de condiciones de oxidación selectivos, pero es útil todavía en casos como el descrito.

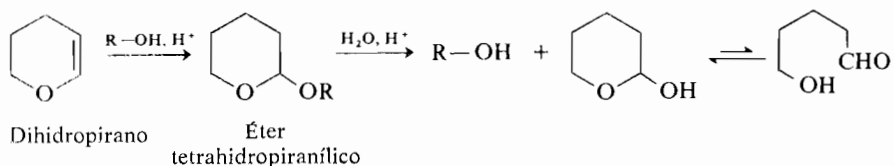
Los acetales y los cetales constituyen simplemente un tipo especial de éteres, poco reactivos comparados con los alcoholes y compuestos carbonílicos de los que derivan. Al igual que los éteres ordinarios son completamente estables frente a bases fuertes, reactivos de Grignard, hidruros complejos y agentes oxidantes. Se diferencian, sin embargo, de los éteres normales en que por acción de los ácidos diluidos se descomponen fácilmente regenerando el compuesto alcohólico o carbonílico del que derivan. No debe sorprender por lo tanto que los acetales y cetales sirvan para proteger las funciones alcohol, aldehído y cetona en una gran variedad de reacciones. Cuando la protección no es ya necesaria se procede a regenerar la función original mediante una hidrólisis ácida del cetal. El reactivo más corriente para proteger el grupo carbonilo de aldehídos y cetonas es el etilenglicol.



(Separador de agua)

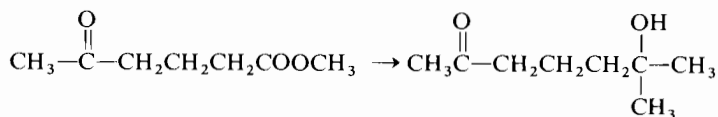
Etilencetal

El mejor reactivo para proteger un hidroxilo alcohólico es el *dihidropirano*, un éter de enol comercial; la adición del alcohol al dihidropirano se realiza en presencia de cantidades catalíticas de ácido y se obtiene un acetal.

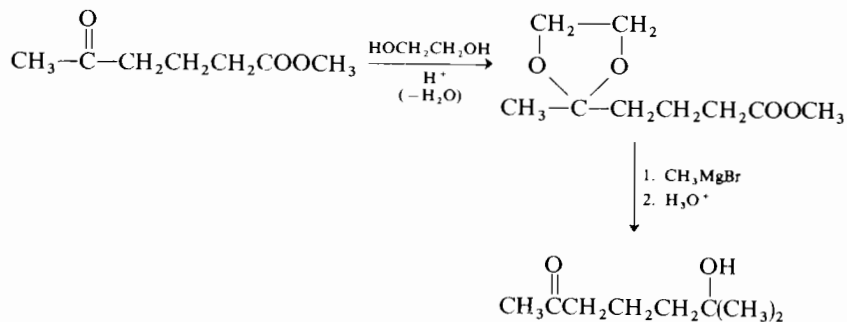


Ejemplo 1

Convertir el 5-oxohexanoato de metilo en 6-hidroxi-6-metil-2-heptanona.



Es evidente que sólo se precisa adicionar un reactivo de Grignard al grupo ester. Pero es imposible efectuar directamente la adición al grupo ester ya que existe un carbonilo cetónico más reactivo, que competirá ventajosamente en la reacción de adición. Este inconveniente se soslaya formando un acetal como grupo protector.

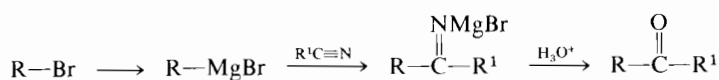


Ejemplo 2

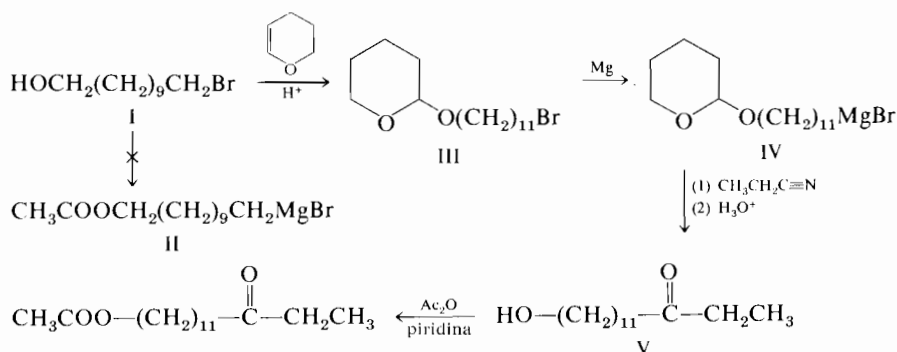
Convertir el 11-bromo-1-undecanol en 14-acetoxi-3-tetradecanona.



La síntesis de una cetona puede conseguirse adicionando un reactivo de Grignard a un nitrilo, un cloruro de ácido o una amida.

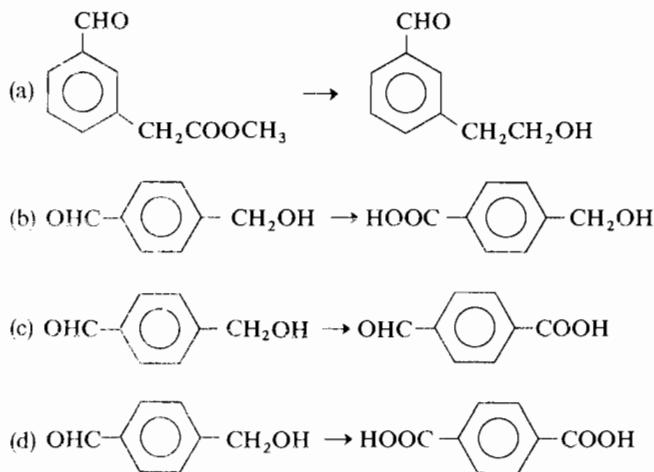


No es posible, sin embargo, convertir el bromoalcohol indicado en un reactivo de Grignard, porque estos compuestos reaccionan con los grupos hidroxilos alcohólicos. En otras palabras, la función Grignard (RMgX) y la función alcohol (ROH) son *grupos funcionales incompatibles* y no pueden existir en la misma molécula porque originan reacciones intramoleculares o intermoleculares. La función Grignard, muy reactiva, es, por supuesto, incompatible con muchos otros grupos funcionales (por ejemplo R_2NH , todos los tipos de carbonilos, RCN). Por esta razón, tampoco es posible seguir el camino alternativo que consiste en acetilar I y convertir el bromoester (II) en reactivo de Grignard. La solución consiste en adicionar el bromoalcohol (I) a dihidropirano en presencia de un catalizador ácido (ácido *p*-toluensulfónico por ejemplo) ya que el éter tetrahidropiranílico formado (III) se convierte fácilmente en reactivo de Grignard (IV). La reacción de este compuesto con el propionitrilo da, después de la hidrólisis, el cetoalcohol (V). Finalmente la reacción de este último con el anhídrido acético en piridina conduce al ester deseado.



EJERCICIO 22.5

Indicar síntesis de laboratorio razonables para efectuar las siguientes transformaciones:



22.5 Transformaciones sencillas de grupos funcionales de compuestos aromáticos

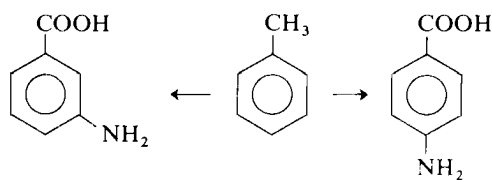
La introducción de sustituyentes funcionales en un anillo aromático y la interconversión de sustituyentes aromáticos requiere, en términos generales, el empleo de reacciones diferentes de las que han demostrado mayor utilidad en el caso de compuestos alifáticos y alicíclicos sencillos. Por ejemplo, los halogenuros alifáticos, especialmente los bromuros, se utilizan mucho en síntesis porque originan reacciones de desplazamiento nucleófilo con una gran variedad de reactivos nucleófilos. Los bromuros aromáticos, en cambio, son inertes en este tipo de reacciones, excepto cuando el halógeno está «activado» por grupos fuertemente atractores de electrones en posiciones orto o para (ver sección 16.12). El uso de los bromuros aromáticos queda limitado a la preparación de reactivos de Grignard arílicos, debiéndose recordar que la función Grignard de Ar-MgBr es muy reactiva e incompatible con la mayoría de los grupos funcionales corrientes sobre el anillo aromático, excepción hecha de los grupos alquilo y arilo, de grupos éter, y de cloro y flúor en meta y para.

El sustituyente más versátil en síntesis aromática es el grupo amino primario, que se introduce fácilmente en el núcleo aromático por nitración seguida de reducción del nitroderivado resultante. El grupo amino es muy útil para activar el núcleo aromático en una sustitución posterior. Además, previa diazotación, puede ser reemplazado por numerosos sustituyentes como H, OH, CN, F, Cl, Br, y I. El cambio de NH_2 por H, que parece a primera vista una reacción sin utilidad en síntesis, sirve en realidad para obtener muchos compuestos con sustituyentes en posiciones poco usuales. El grupo amino aromático se utiliza en determinadas síntesis para aprovechar su efecto de orientación, y se elimina una vez que ha cumplido esta misión.

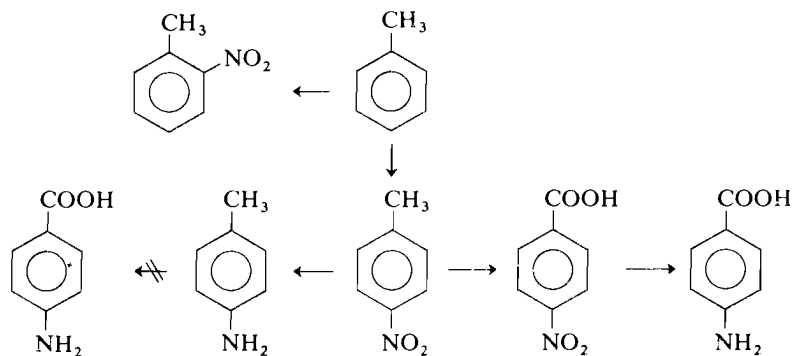
El método más corriente para introducir una cadena alquilada en un anillo aromático es sin duda la acilación de Friedel-Crafts seguida de reducción de la cetona obtenida. La alquilación directa suele ser una reacción más compleja y por ende menos útil, como se comprueba en la discusión de uno de los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

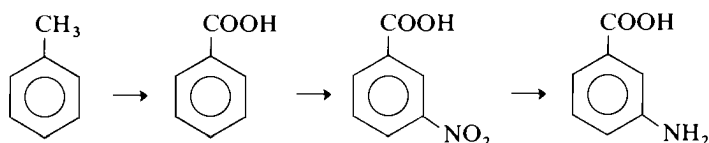
Proyéctense síntesis prácticas de los ácidos *m*-aminobenzoico y *p*-aminobenzoico a partir del tolueno.



La solución lógica en ambos casos es hacer derivar el grupo carboxilo del grupo metilo del tolueno, mediante una oxidación, e introducir el grupo amino por nitración seguida de reducción. El que se obtenga un isómero u otro del ácido aminobenzoico dependerá del orden en el que se efectúen las operaciones químicas necesarias. La introducción directa de un grupo nitro en el tolueno conduce a una mezcla separable de *o*-nitrotolueno, líquido, y *p*-nitrotolueno, sólido. Por oxidación crómica del *p*-nitrotolueno se obtiene el ácido *p*-nitrobenzoico, que se reduce con facilidad, bien sea catalíticamente o con cloruro estannoso, a ácido *p*-aminobenzoico. La alternativa que consiste en reducir el *p*-nitrotolueno a *p*-toluidina y oxidar ésta a ácido *p*-aminobenzoico no es factible porque el núcleo aromático de una amina arílica como la *p*-toluidina, es atacado por los agentes oxidantes con más facilidad que la cadena lateral, obteniéndose colorantes polinucleares complejos, quinonas, y productos de ruptura del anillo.

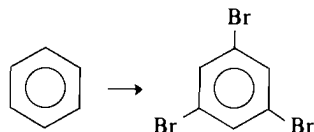


Un razonamiento análogo nos indica que el ácido *m*-aminobenzoico se obtendrá mejor por reducción del ácido *m*-nitrobenzoico que por oxidación de la *m*-toluidina. El ácido *m*-nitrobenzoico debe formarse en la oxidación del *m*-nitrotolueno, pero éste sólo se obtiene en muy pequeña cantidad en la nitración del tolueno. El problema se resuelve con toda sencillez oxidando primero el grupo metilo del tolueno (orto y para dirigente). El ácido benzoico obtenido posee el grupo carboxilo que dirigirá el grupo nitro entrante a la posición *m*- formándose el ácido *m*-nitrobenzoico.

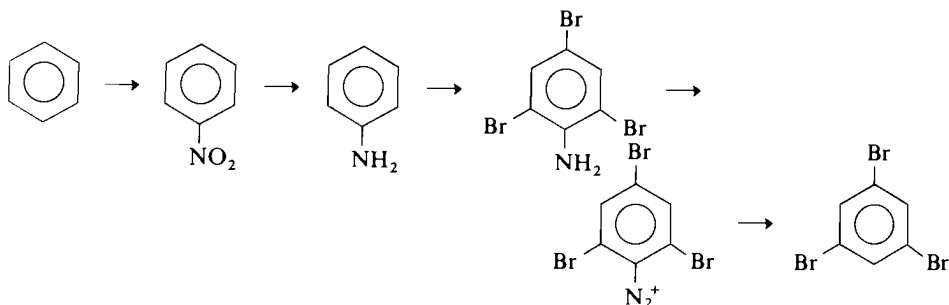


Ejemplo 2

Convertir el benceno en 1,3,5-tribromobenceno.

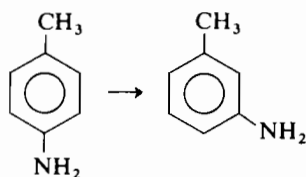


Aunque a primera vista parece un sencillo problema de sustitución aromática directa, una ligera reflexión revela que no es así puesto que el bromo es un sustituyente que dirige a *o* y *p*, y el producto mayoritario en la bromación directa del benceno sería el 1,2,4-tribromobenceno. Para que los tres átomos de bromo se introduzcan en posiciones meta entre sí, es necesaria la presencia de un grupo que dirija con fuerza hacia *o* y *p*, como lo hacen el hidroxilo y el amino. El grupo amino de la anilina sirve admirablemente para este propósito. Una vez lograda la bromación en las posiciones *m*, se elimina el grupo amino por diazotación y reducción de la función diazonio con H_3PO_2 . La transformación inicial del benceno en anilina no ofrece dificultad.

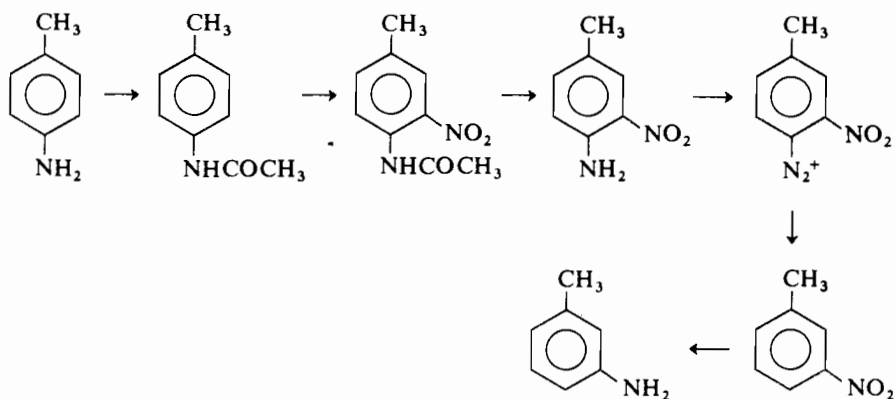


Ejemplo 3

Convertir la *p*-toluidina en *m*-toluidina.

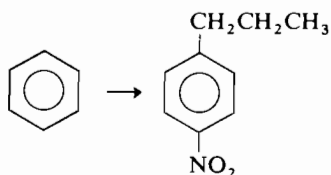


La migración directa del grupo amino en 4 a la posición 3 es evidentemente imposible. En algún momento de la síntesis será necesario eliminar el NH_2 en 4 (a través de su sal de diazonio) así como crear otro grupo amino en 3 (probablemente en forma de función nitro). Un intermedio clave que posee todavía el amino en 4 pero tiene un grupo amino potencial en 3 es la 4-metil-2-nitroanilina. Su desaminación por medio de la sal de diazonio conduce al *m*-nitrotolueno, que por reducción con hierro, cloruro estannoso, o hidrógeno rinde la *m*-toluidina. Es preferible efectuar la nitración de la *p*-toluidina por métodos indirectos dada la facilidad con que el ácido nítrico oxida las aminas aromáticas, y el poder meta-dirigente que tiene el catión que se forma en medio ácido fuerte. Por ello se acetila la *p*-toluidina, obteniéndose la *N*-acetil-*p*-toluidina cuyo grupo amino tiene una influencia activadora muy moderada. Además, el grupo acetamido tiene un poder de activación más acusado que el grupo metilo por lo que el producto mayoritario de la nitración es el 4-orto. Por hidrólisis de este último con ácido clorhídrico y posterior basificación se obtiene la 4-metil-2-nitroanilina. La secuencia completa de reacciones es la siguiente:

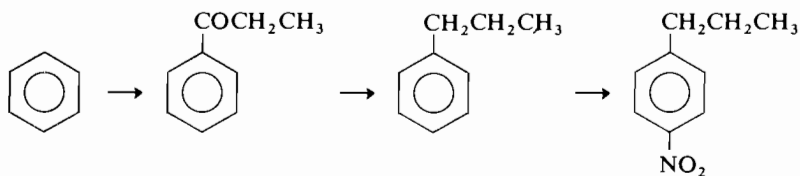


Ejemplo 4

Convertir el benceno en 1-nitro-4-propilbenceno.

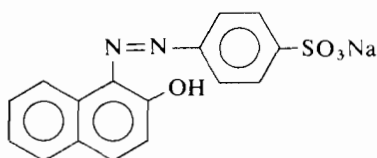


Es evidente que la síntesis comporta la introducción de un grupo nitro por nitración, y de los tres carbonos de la cadena alquílica lateral *n*-propílica por algún tipo de reacción de Friedel-Crafts. El grupo nitro no se puede introducir en primer lugar puesto que el nitrobenzenceno está tan desactivado que no es susceptible de reacciones tipo Friedel-Crafts; además, aunque reaccionara, como su efecto dirigente es hacia meta, cualquier camino para introducir el grupo propilo proporcionaría el derivado *m*. Por otra parte el 1-nitro-4-propilbenceno debe ser el producto principal de la mononitración del *n*-propilbenceno. La solución, aparentemente obvia, de una alquilación Friedel-Crafts directa del benceno por el cloruro de *n*-propilo y cloruro de aluminio es ilusoria (sección 15.5), puesto que el catión *n*-propilo inicialmente formado se transpone a catión isopropilo con velocidad más grande que la de su reacción con el benceno, de tal forma que se obtiene preferentemente el isopropilbenceno; también se forman diisopropilbencenos porque los alquilbencenos son *más reactivos* que el mismo benceno en las reacciones de sustitución electrófila. Tanto la polisustitución como la transposición de la cadena lateral pueden evitarse introduciendo los tres carbonos laterales en forma de grupo *acilo*. La *acilación* de Friedel-Crafts del benceno con cloruro de propionilo y cloruro de aluminio conduce a la propiofenona (fenil etil cetona); el anillo acepta un solo grupo acilo a causa del efecto desactivador que produce el carbonilo en el producto formado. La reducción del grupo carbonilo de la propiofenona se realiza con amalgama de zinc y ácido (*reducción de Clemmensen*), con hidrógeno y paladio, o con hidrazina y base fuerte (*reacción de Wolff-Kishner*) y da el *n*-propilbenceno. La secuencia de reacciones es la siguiente:



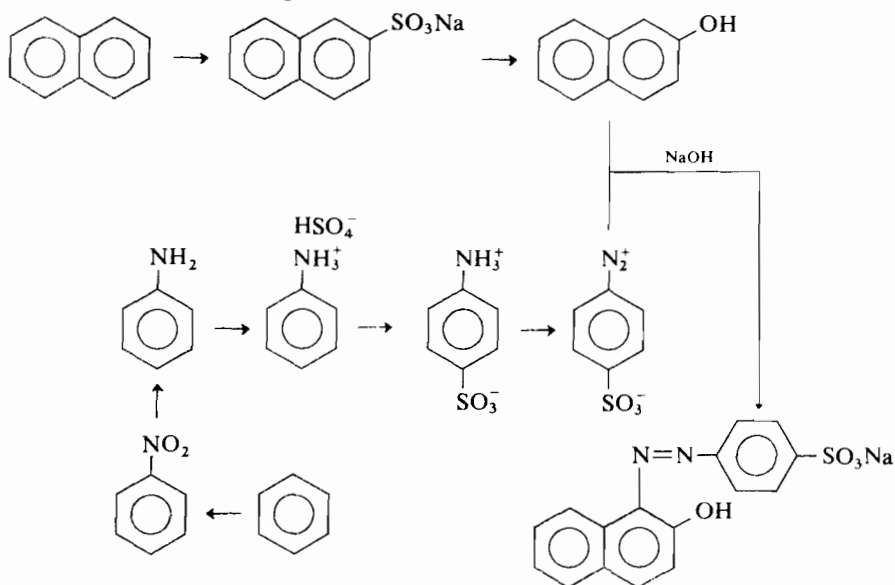
Ejemplo 5

Sintetizar el colorante azoico *Anaranjado II* partiendo de benceno y naftaleno.



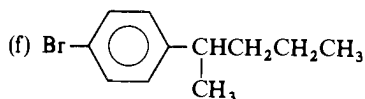
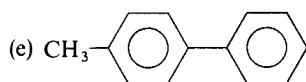
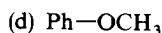
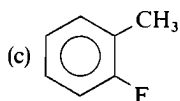
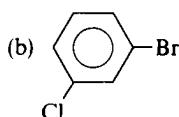
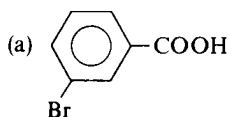
El anaranjado II es un azocompuesto que contiene una función fenólica en posición orto con respecto al puente azo, lo que sugiere que podrá prepararse por copulación de una sal de diazonio con un fenol en medio básico. Se sabe que el fenol necesario, el β -naftol, da fácilmente reacciones de sustitución electrófila en la posición C-1 del anillo naftalénico. Se prepara con buen rendimiento a partir del naftaleno por sulfonación (discutida con detalle en la sección 15.8) y posterior fusión, a elevada temperatura con NaOH, de la sal sódica del ácido. El 4-sulfonato de benzenodiazonio se prepara por diazotación del ácido sulfanílico, que se obtiene calentando bisulfato de anilina seco (lo cual es una forma ingeniosa de sulfonar anilina en la posición para). La preparación de anilina a partir del benceno por nitración y reducción es conocida.

Es interesante señalar que la primera preparación comercial del anaranjado II por esta serie de reacciones data de 1876, y que hoy se sigue todavía el mismo procedimiento.

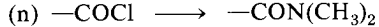
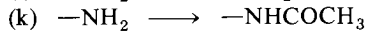
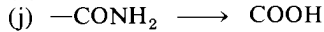
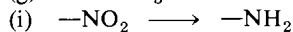
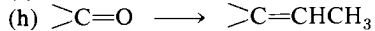
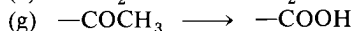
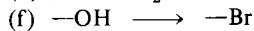
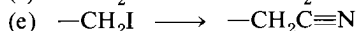
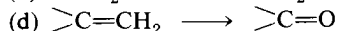
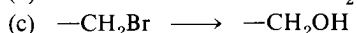
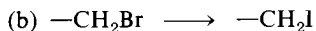
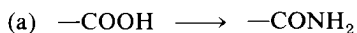


EJERCICIO 22.6

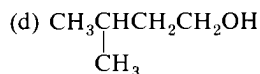
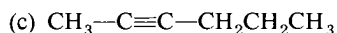
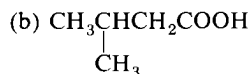
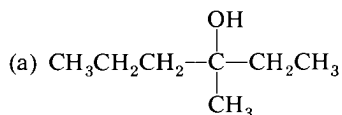
Partiendo de benceno o tolueno, indicar síntesis prácticas de laboratorio para los siguientes compuestos.

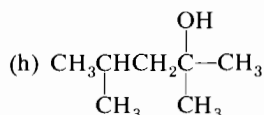
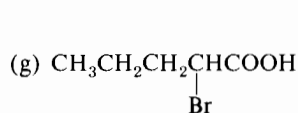
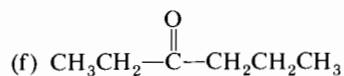
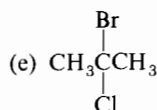
**PROBLEMAS**

1. ¿Qué reactivos se necesitan para lograr las transformaciones siguientes (puede necesitarse más de uno en un paso)?:



2. Esquematice síntesis de laboratorio lógicas para los compuestos que se indican. Hay que utilizar como sustancias iniciales cualesquiera compuestos que contengan tres átomos de carbono o menos.

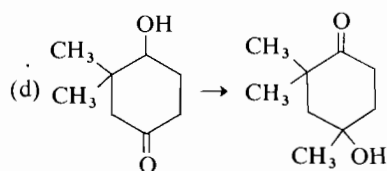
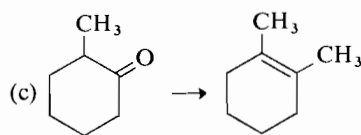
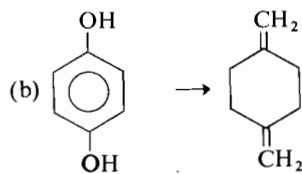
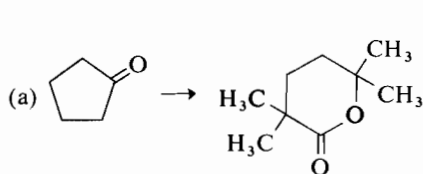




3. Proyectar métodos directos y sencillos para efectuar las siguientes transformaciones.

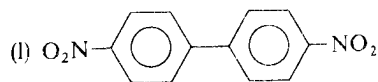
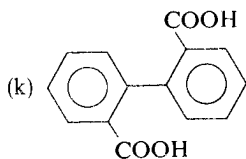
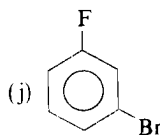
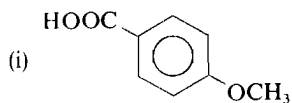
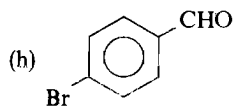
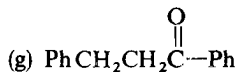
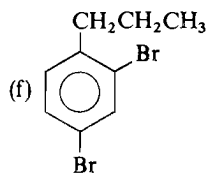
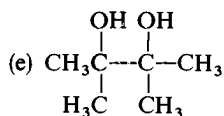
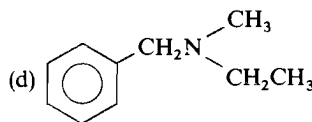
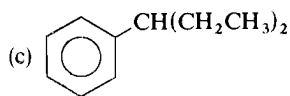
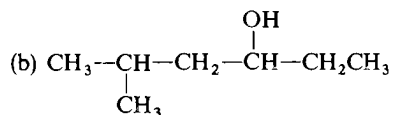
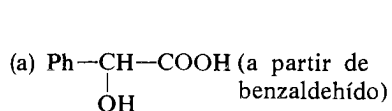
- (a) $\text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
 (b) $\text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (sin utilizar el paso (a) dos veces)
 (c) $\text{R}-\text{COOH} \rightarrow \text{RCH}_2\text{COOH}$ (utilizando un reactivo de Grignard)
 (d) $\text{R}-\text{COOH} \rightarrow \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (sin utilizar un reactivo de Grignard)
 (e) $\text{R}-\text{COOH} \rightarrow \text{RCH}_2\text{Ph}$

4. ¿Cómo pueden efectuarse las síntesis siguientes?



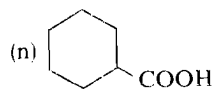
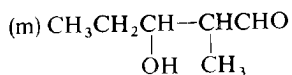
5. Indicar todos los pasos de una síntesis factible de (a) *m*-bromofenol a partir de benceno; (b) ácido 3-aminopropanoico a partir de succinimida; (c) 1,2-dimetoxietano a partir de etileno y compuestos de un átomo de carbono.
 6. El medicamento «benzedrina» es la 1-metil-2-feniletilamina. Indicar su preparación a partir de alcohol bencílico y algún compuesto de cuatro átomos de carbono o menos.
 7. Indicar cómo se prepararía 3-metil-3-pentanol a partir de acetaldehído como única fuente de carbono.

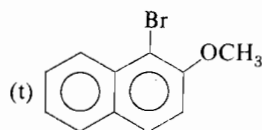
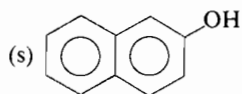
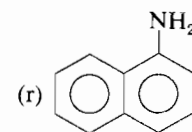
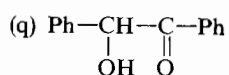
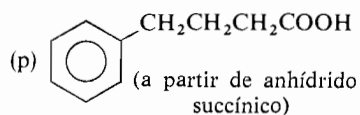
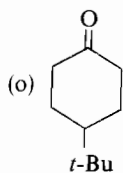
8. Proyectar síntesis de los siguientes compuestos. Pueden utilizarse como materias primas compuestos con tres átomos de carbono o menos, los ésteres malónico o acetilacético, benceno, tolueno, los xilenos, naftaleno, y algún compuesto particular si así se indica.



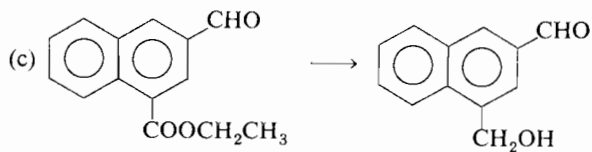
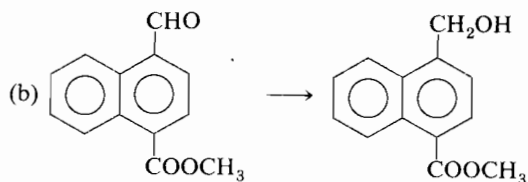
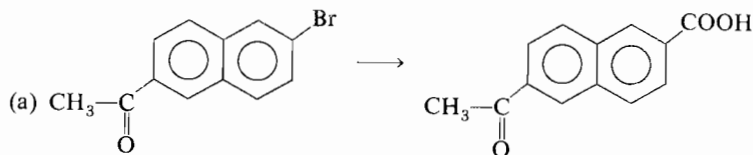
(SUGERENCIA: Vea pág. 591)

(SUGERENCIA: Vea pág. 822)

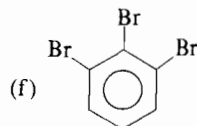
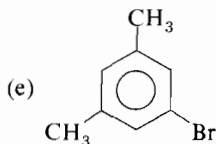
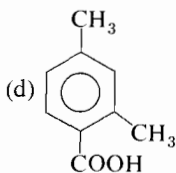
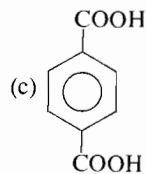
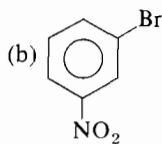
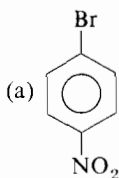




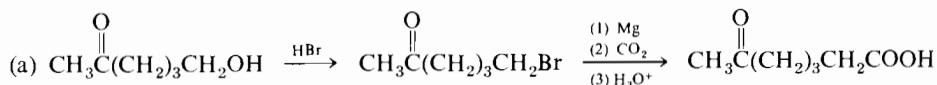
9. Sugiera una síntesis del ácido adípico partiendo del ciclohexanol.
10. ¿Cómo llevaría a cabo las transformaciones siguientes?:



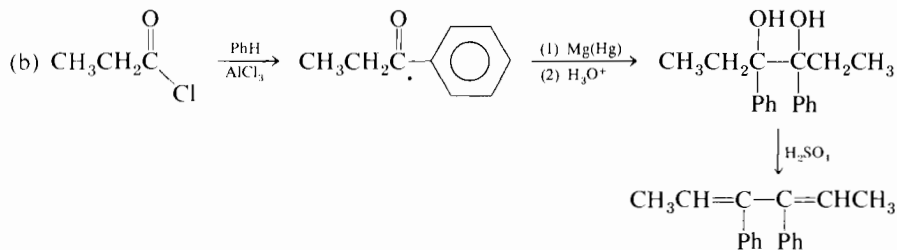
11. Esquematice síntesis de laboratorio razonables para los compuestos que se indican. Emplee como sustancias de partida benceno, tolueno o cualquiera de los xilenos isómeros.



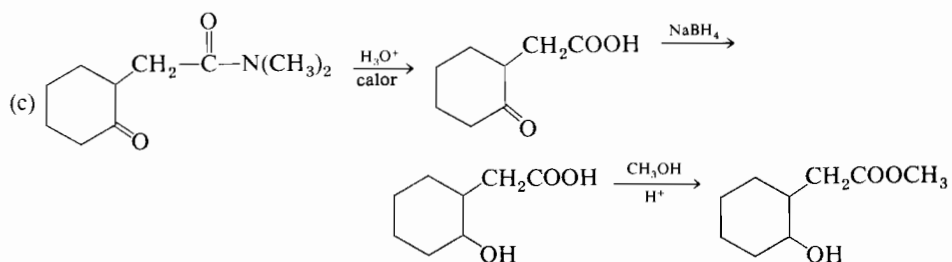
12. A continuación se indican varias síntesis que fueron propuestas por estudiantes, los cuales cuando las realizaron y aislaron los productos finales vieron que ninguno era el que la ecuación indica. Explique, para cada caso, cuál era el producto y cómo se formó.



El producto obtenido era un líquido cuyo espectro I.R., diluido en CCl_4 , fue registrado. Mostró una banda aguda a 3600 cm^{-1} y ausencia de absorción en la zona $1600\text{-}1800 \text{ cm}^{-1}$.



El producto obtenido realmente mostró en el I.R. (disuelto en CCl_4) una banda intensa a 1708 cm^{-1} ; su espectro RMN no mostró resonancia en la región δ 4-6.



El producto no mostró absorción hacia 3600 cm^{-1} en el infrarrojo, pero sí una banda carbonílica a 1775 cm^{-1} . El espectro RMN tenía un multiplete a $\delta\ 4,0$ ($A = 1$) y nada en la región $\delta\ 5-6$.

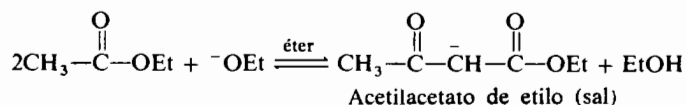
CAPITULO 23

Compuestos carbonílicos polifuncionales

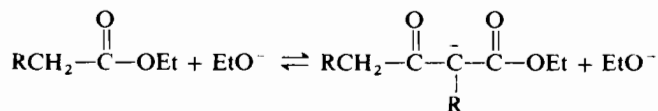
La presencia de un segundo grupo funcional en una molécula suele cambiar radicalmente las propiedades y la reactividad del primero. El cambio puede ser de magnitud, como la acidez del fenol frente a la del *p*-nitrofenol, o de tipo de reacción, como la de Diels-Alder en los dienos conjugados. En este capítulo trataremos la química de los compuestos que contienen un grupo carbonilo mas otra función. Se pondrá un énfasis especial en los compuestos β -dicarbonílicos y en los compuestos carbonílicos α,β -insaturados ya que ambos tipos de sustancias son de gran importancia tanto en síntesis como en la biosíntesis de productos naturales.

23.1 Síntesis de β -cetoesteres: La condensación de Claisen

Cuando se trata el acetato de etilo con etóxido sódico se convierte abundantemente en la sal sódica del acetilacetato de etilo:

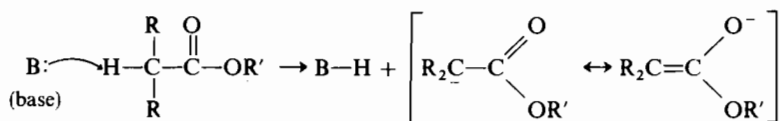


La reacción es general para todos los esterres que contienen por lo menos dos hidrógenos en α y se denomina *condensación de Claisen*:*

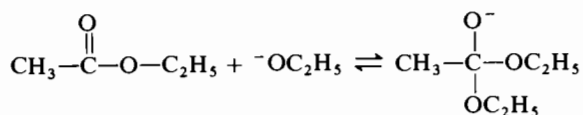


Los esterres en los que al menos hay un hidrógeno en el carbono en *alfa* con respecto al carbonilo son débilmente ácidos y pueden ser convertidos en los correspondientes aniones estabilizados por resonancia, mediante reacción con una base fuerte:

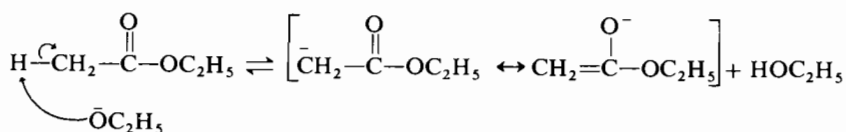
* Ludwig Claisen, 1851-1930. Nacido en Colonia. Universidad de Bonn; Owens College (Manchester); Universidades de Munich, Aquisgrán, Kiel, Berlín; Godesberg (laboratorio privado).



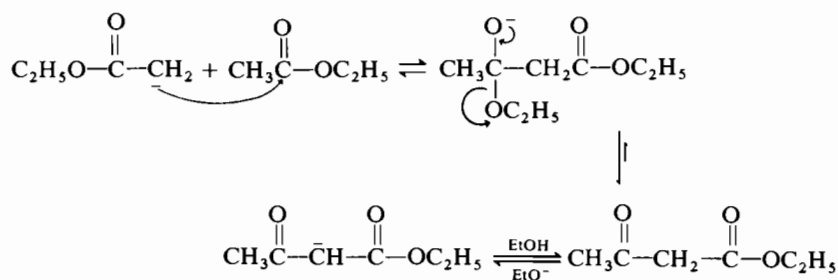
Muchas de las bases que poseen la fuerza suficiente para arrancar un hidrógeno en alfa no son adecuadas, en la práctica, para producir los aniones de los ésteres porque también pueden atacar al carbonilo del éster y provocar la destrucción de éste. Por ejemplo, el ion hidróxido produce la saponificación irreversible del éster. En cambio el ion alcóxido correspondiente al grupo alcoxi del éster es la base ideal para formar el anión puesto que su ataque sobre el carbonilo del éster es un proceso reversible que no lo destruye; esta reacción puede verse en este ejemplo para el acetato de etilo y el ion etóxido:



La única reacción observable comienza cuando la base ataca al hidrógeno en α produciendo un ion enolato.



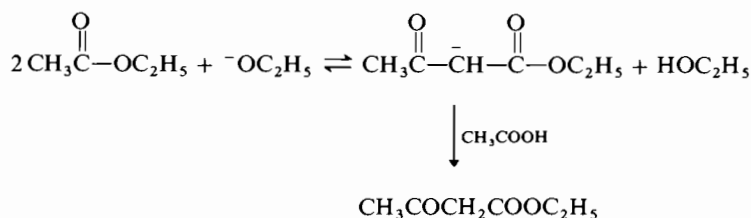
El enolato es a la vez una base nueva y un nucleófilo. Como base puede atacar al protón del etanol e invertir la reacción ácido-base. Como nucleófilo puede atacar al carbonilo de otra molécula de éster para dar el aducto tetraédrico habitual que perderá un ion etóxido dando un β -cetoester. Hasta el momento de la formación del intermedio tetraédrico la reacción es paralela a la condensación aldólica (sección 18.14):



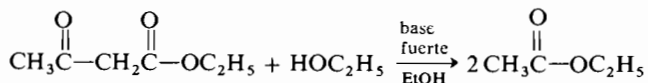
La pérdida de etóxido a partir del intermedio tetraédrico rinde un β-cetoéster que se denomina *acetilacetato de etilo* o a veces *éster acetilacético*. Posee átomos de hidrógeno activados por dos grupos carbonilos y éstos son evidentemente mucho más ácidos que los hidrógenos en α del ester inicial. El alcóxido recién formado convertirá entonces a la mayor parte del ester en su anión siendo la fuerza impulsora de esta reacción la tendencia a producir el ácido y la base más débiles.

Se establecen cuatro equilibrios sucesivos (sin contar el equilibrio reversible del ataque del etóxido sobre el carbonilo) sutilmente ajustados, cuando se añade etóxido sódico al acetato de etilo. La belleza de esta secuencia para el químico orgánico radica en que puede desplazar esta serie de equilibrios hasta completar la reacción en sentido directo, destilando el alcohol, o en sentido inverso, añadiendo un gran exceso de alcohol.

Por cada 2 moles de acetato de etilo se emplea 1 mol de etóxido sódico y se forma 1 mol de alcohol. Después de destilar el alcohol y de desplazar la reacción hacia la derecha queda como producto la sal sódica del β-cetoéster. Generalmente se termina la reacción por adición de un protón (en forma de ácido débil), aislando el producto como un cetoéster.



Si se disuelve el cetoéster en un gran exceso de alcohol y se añade una cantidad catalítica de etóxido sódico o de otra base fuerte (sea deliberada o inadvertidamente), el cetoéster se convertirá suavemente en el ester inicial:

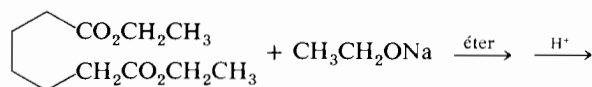


EJERCICIO 23.1

¿Qué producto espera obtener cuando el propionato de etilo (2 mol) se trata con etóxido sódico (1 mol) en etanol? Formular el mecanismo de la reacción.

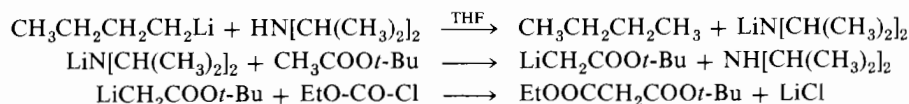
EJERCICIO 23.2

Prediga el producto de la reacción siguiente:



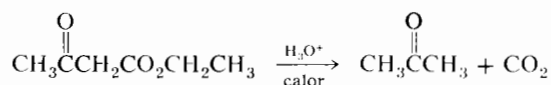
MATERIA OPTATIVA

Aunque no es necesario en las condensaciones de Claisen sencillas, puede hacer falta en muchas ocasiones obtener cuantitativamente el enolato de un ester. Esto se consigue utilizando diisopropilamido de litio, una base fuerte pero muy pobre como nucleófilo. Primeramente se inyecta *n*-butil-litio en una solución de diisopropilamina en tetrahidrofurano (THF); la formación del amido se completa en unos minutos. Luego se añade lentamente el ester a la solución de diisopropilamido de litio en THF, formándose el ion enolato. Las ecuaciones siguientes sirven de ejemplo para exponer una síntesis eficaz del malonato de etilo y *t*-butilo.

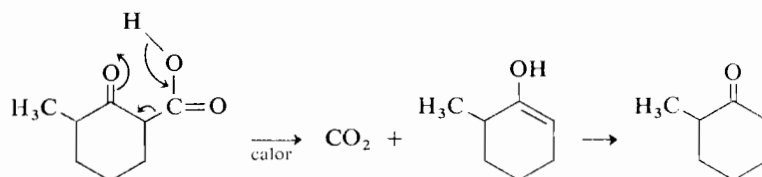


23.2 Descarboxilación

Si se hierve a reflujo el acetoacetato de etilo con un ácido inorgánico se obtiene como producto acetona y no el ácido acetilacético.

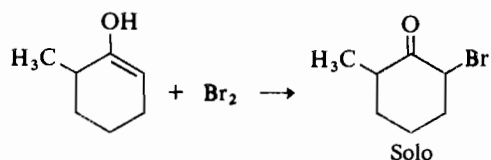


Aunque los ácidos carboxílicos ordinarios son estables por encima de 200° C, los que poseen un enlace múltiple en posición β respecto al carboxilo experimentan suavemente una pérdida de dióxido de carbono a temperaturas entre 100 y 200° C para dar un producto descarboxilado. En el caso de los β-cetoácidos la descarboxilación catalizada por ácidos transcurre rápidamente incluso a 50-60° C. El grupo β-carbonilo acepta el protón del grupo carboxilo. La forma enólica de la cetona es el producto inicial de la reacción, que de ordinario se desarrolla en forma cíclica.

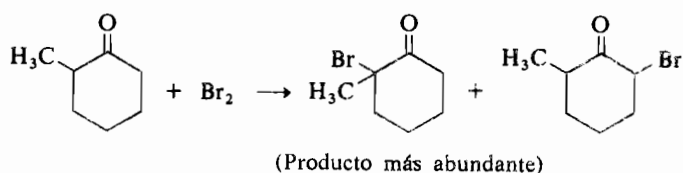


El enol intermedio se transpone rápidamente a la cetona, que es más estable, pero puede ser atrapado mediante una maniobra muy útil en síntesis. Cuando

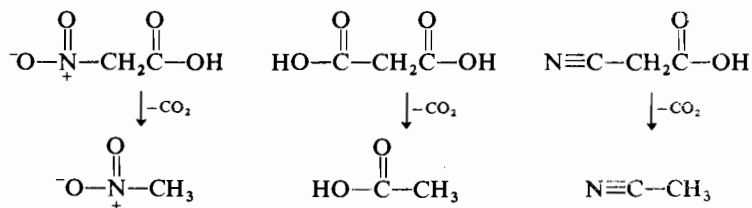
se lleva a cabo la descarboxilación en presencia de bromo el enol se broma más deprisa que se transpone, por lo que queda convertido en una α -bromocetona:



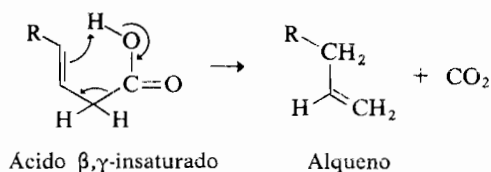
Esta bromocetona no puede prepararse de una forma práctica por bromación de la cetona ya que se produce una mezcla muy difícil de separar.



Además de los β -cetoácidos, los siguientes tipos de compuestos también se descarboxilan dando, tras la tautomerización de los correspondientes intermedios de tipo enólico, las sustancias que se indican:



La descarboxilación de un ácido β,γ -insaturado es interesante porque el producto correspondiente al enol es simplemente un alqueno estable:

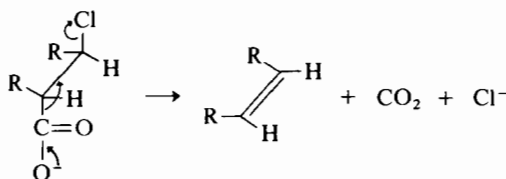


EJERCICIO 23.3

Los ácidos carbámicos (R_2NCOOH) son estables como esteres o como sales (carboxilatos), pero los ácidos libres pierden dióxido de carbono dando aminas. ¿Por qué?

Eliminación descarboxilante

Mientras que el ácido protónico es necesario para la descarboxilación térmica y fácil de los ácidos β,γ -insaturados, se requiere un ion carboxilato para una reacción con ella relacionada a la que se denomina *eliminación descarboxilante*. Además del ion hace falta un grupo saliente bueno en posición β .



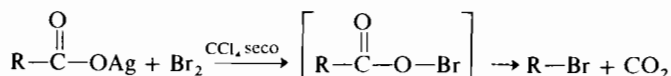
Esta reacción se ha utilizado para síntesis estereoespecíficas de alquenos. En tales reacciones se requiere una relación anti-coplanar.

EJERCICIO 23.4

Esquematizar una síntesis del *cis*- β -bromoestireno a partir del ácido cinámico ($PhCH=CHCOOH$). ¿Qué isómero del ácido hace falta, el *cis* o el *trans*?

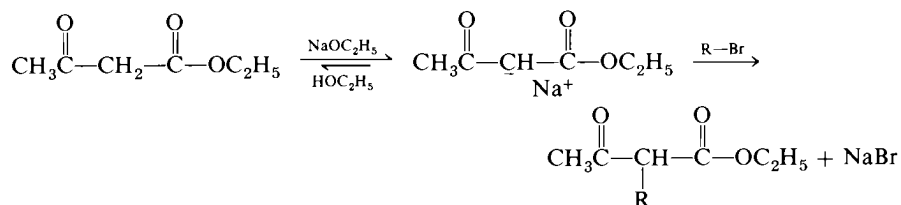
MATERIA OPTATIVA

Otra descarboxilación muy útil para síntesis es la *reacción de Hunsdiecker* entre la sal argéntica de un ácido carboxílico y el bromo en tetracloruro de carbono anhidro:



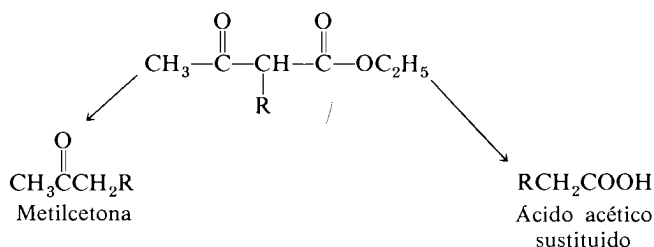
Mecanismo de la reacción de Hunsdiecker. A veces esta misma reacción puede efectuarse calentando el ácido y el bromo con óxido mercúrico pero el rendimiento es

Ambas variantes de la síntesis comienzan por la alquilación del ester acetilacético:



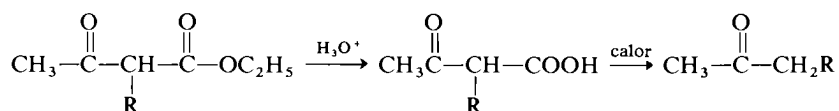
El procedimiento habitual de alquilación se inicia añadiendo un equivalente de sodio metálico a un gran exceso de etanol para que reaccionen dando etóxido sódico. A la solución que contiene el etóxido sódico se la adiciona acetilacetato de etilo; el intermedio clave, la sal del β -cetoester, se produce inmediatamente. Semejante sal, formulada anteriormente como carbanión, reacciona como un nucleófilo en un proceso S_N2 con el halogenuro de alquilo dando la sustitución indicada. Al ser la reacción del halogenuro de alquilo con el anión del ester acetilacético un proceso S_N2 , los halogenuros primarios y los de metilo van muy bien, los secundarios menos bien y los terciarios o los inactivos halogenuros de arilo, carecen de utilidad.

Tras su aislamiento, el nuevo β -cetoester sustituido puede emplearse para sintetizar dos tipos diferentes de compuestos: una metilcetona o un ácido acético sustituido. Ambas posibilidades serán tratadas sucesivamente.



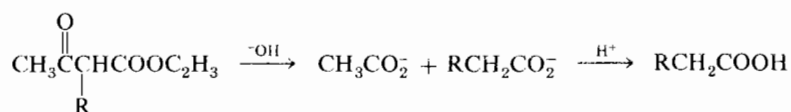
Síntesis de una metilcetona

Si el nuevo β -cetoester se hidroliza con ácido, el primer producto de la reacción es el β -cetoácido, que en las condiciones de reacción, sufre una descarboxilación y da una cetona.



Síntesis de un ácido acético sustituido

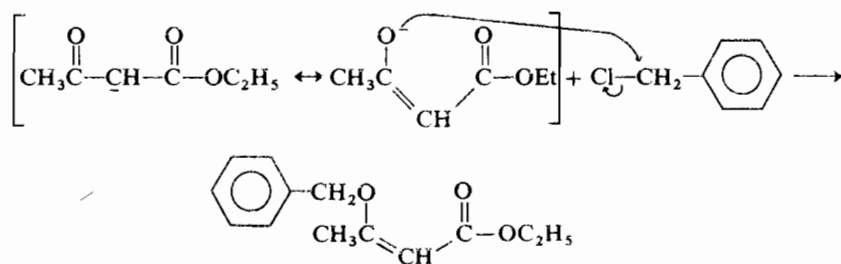
Si el nuevo β -cetoester se trata con un álcali, acuoso o alcohólico, pero concentrado, tiene lugar una reacción de Claisen inversa que conduce finalmente a un ácido acético sustituido.

**EJERCICIO 23.5**

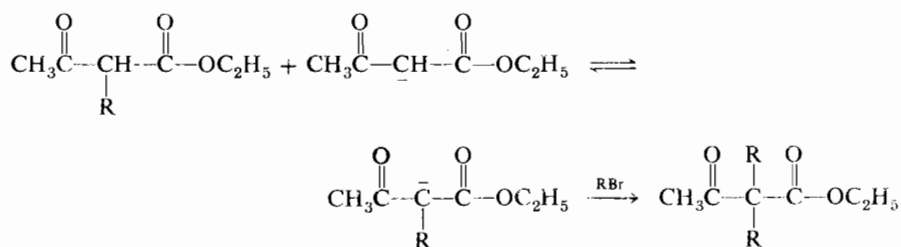
Formule un mecanismo detallado para la reacción anterior.

MATERIA OPTATIVA

O-alquilación. Hay dos problemas importantes que acompañan a las síntesis con el ester acetilacético. Si el agente alquilante es muy reactivo, por ejemplo el cloruro de bencilo, tiene lugar la *O*-alquilación en una extensión apreciable:



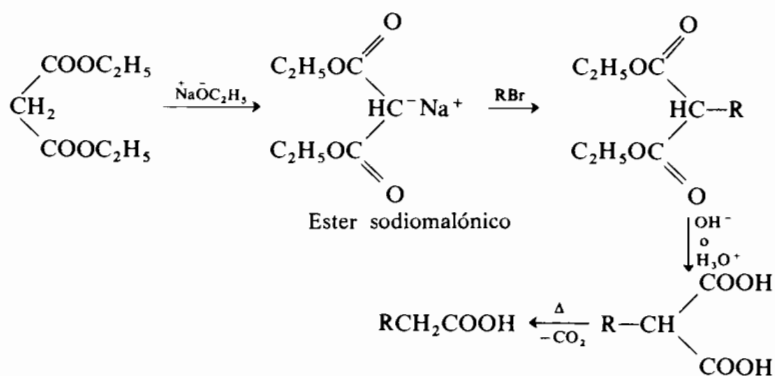
El segundo problema lo constituye la dialquilación que transcurre de la forma siguiente:



23.4 Síntesis con ester malónico

El ion cianuro reacciona con el α -cloroácido más sencillo, el ácido cloroacético, dando ácido cianacético que puede convertirse en malonato de dietilo (ester malónico). El cloroacetato de etilo puede emplearse en lugar del ácido carboxílico para dar el ester cianacético. Ambos esteres, el malónico y el cianacético, poseen átomos de hidrógeno que están activados por dos grupos fuertemente atractores de electrones por lo que esos hidrógenos son sólo ligeramente menos ácidos que los de las β -dicetonas (sección 8.2). El ester malónico puede emplearse como punto de partida para unas utilísimas secuencias de síntesis que se denominan *síntesis malónicas* (síntesis con el ester malónico). El ester cianacético se emplea de una manera análoga. Son similares a la síntesis acetilacética.

La finalidad buscada es conseguir convertir RBr en RCH_2COOH , esto es, aumentar la longitud de la cadena en dos carbonos y hacer que termine en un grupo de ácido carboxílico. El procedimiento es el siguiente:



Los requerimientos estructurales del halogenuro de alquilo empleado aquí son los mismos que en la síntesis con ester acetilacético (23.2). Cuando se desea la monoalquilación del ester malónico perturba algo la inevitable dialquilación, como en el caso de la monoalquilación del ester acetilacético.

EJERCICIO 23.6

Formular el mecanismo para la formación del subproducto dialquilado en la siguiente síntesis malónica:



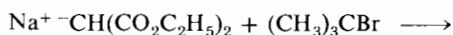
EJERCICIO 23.7

Explique cuáles de los siguientes halogenuros darán rendimientos elevados, moderados o bajos, en la alquilación del ester acetilacético:

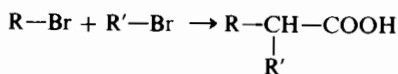
- (a) Bromobenceno
- (b) Yoduro de metilo
- (c) 2-Bromo-2-metilpropano
- (d) Bromuro de alilo
- (e) Tosilato de etilo
- (f) 2-Bromobutano
- (g) 1-Cloro-2,2-dimetilpropano
- (h) Cloruro de vinilo

EJERCICIO 23.8

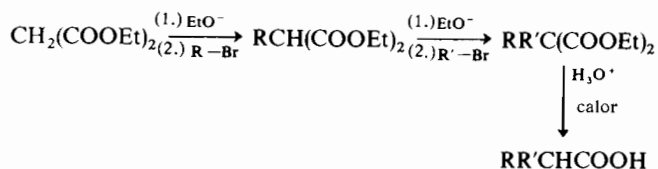
¿Cuáles son los productos de esta reacción?



Puesto que hay dos hidrógenos ácidos en el ester malónico, se pueden realizar dos alquilaciones utilizando el mismo o diferentes halogenuros de alquilo, lo que permite el siguiente tipo de transformación total (en varias etapas):



A continuación se indican los pasos detallados de una de estas síntesis:

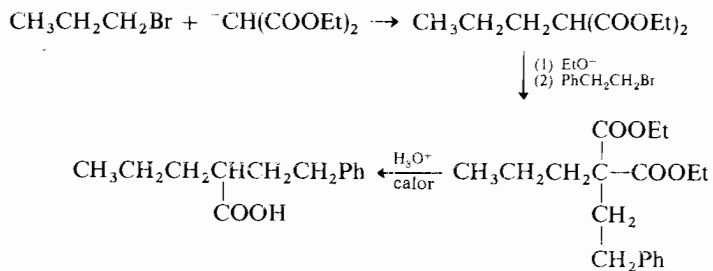


Como indica la secuencia anterior y aun no siendo posibles de una forma directa las transformaciones $\text{R}-\text{Br} + \text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow \text{R}-\text{CH}_2\text{COOH}$ o $\text{R}'-\text{Br} + \text{RCH}_2\text{COOH} \rightarrow \text{RR}'\text{CHCOOH}$, pueden sin embargo realizarse añadiendo primero un carboxilo extra (utilizando el ester malónico) y eliminándolo después (descarboxilación).

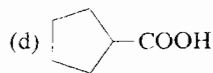
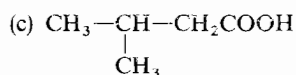
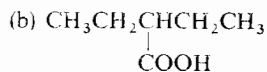
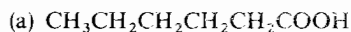
EJERCICIO 23.9

Anteriormente se ha discutido un método para alargar en dos átomos una cadena que termine en un grupo alcohol: $R-Br \rightarrow R-CH_2CH_2OH$. ¿Cómo se efectuaba? (sección 17.9).

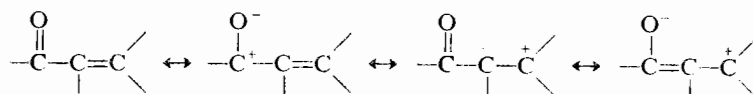
Una síntesis típica, según este método, transcurre como se indica a continuación. En la sección 33.3 se utilizará esta síntesis para construir anillos carboxílicos.

**EJERCICIO 23.10**

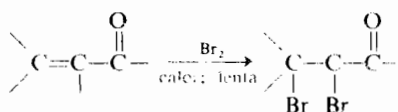
Bosquejar la preparación de los compuestos siguientes utilizando la síntesis malónica:

**23.5 Compuestos carbonílicos α,β -insaturados**

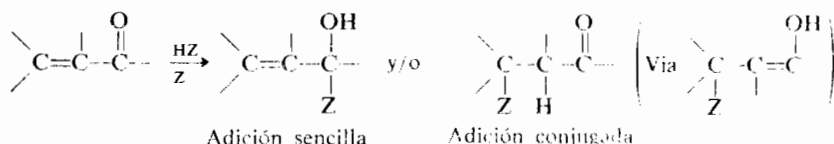
Un grupo carbonilo y un doble enlace carbono-carbono actúan como un único grupo funcional cuando están conjugados. La estructura electrónica de estas sustancias puede representarse mediante las formas de resonancia siguientes:



El cambio más significativo en las propiedades químicas de las funciones carbonílicas α, β -insaturadas con respecto a los dobles enlaces carbono-carbono y al grupo carbonilo aislados, es la modificación de la reactividad del enlace olefínico. La adición de reactivos electrófilos, como el bromo, queda retardada notablemente. Tales adiciones pueden tener lugar pero sólo en condiciones muy enérgicas y con prolongados tiempos de reacción:



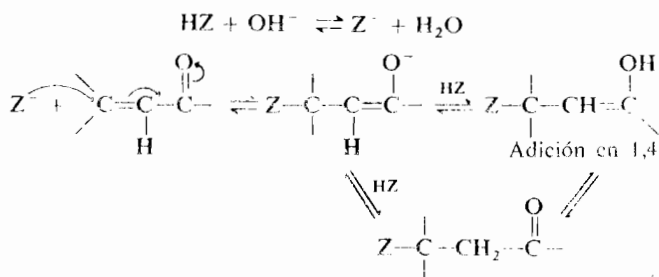
Por el contrario, la facilidad de adición nucleófila al doble enlace carbono-carbono aparece incrementada. El nucleófilo (Z) que ataca un sistema carbonílico α, β -insaturado puede unirse bien al carbono carbonílico (adición sencilla) bien al carbono en β (adición conjugada):



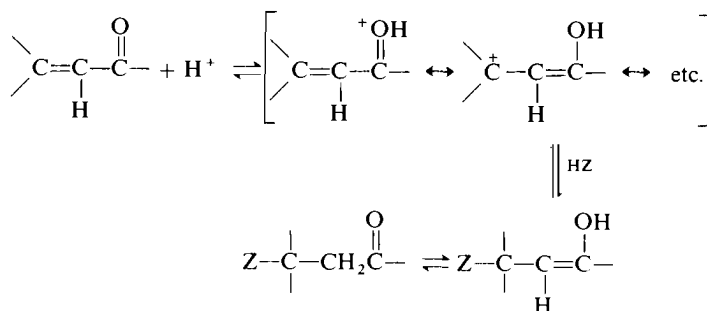
La adición conjugada puede tener lugar con los compuestos carbonílicos α, β -insaturados al igual que con los dienos (sección 14.10). Sin embargo en este caso el aducto inicial es un enol que se tautomeriza rápidamente a la correspondiente cetona. El que la adición a un compuesto carbonílico α, β -insaturado ocurra en el $\geq \text{C}=\text{O}$ o en el $\geq \text{C}=\text{C}$, o se obtenga una mezcla, depende de factores electrónicos y estéricos tanto de los compuestos carbonílicos como del reactivo nucleófilo y también de las condiciones de la reacción.

La adición conjugada, al igual que las adiciones sencillas a los grupos carbonilo, puede lograrse por ataque nucleófilo directo o mediante catálisis ácida.

Adición conjugada de HZ catalizada por bases

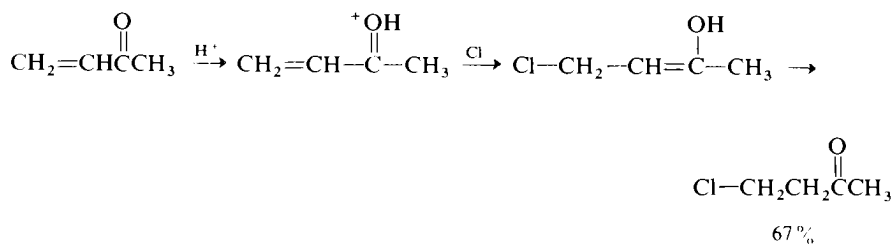


Adición conjugada de HZ catalizada por ácidos

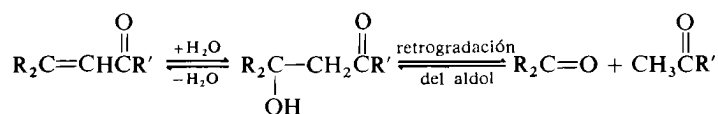


Adición de H—X, H—O, H—S y H—N

Los halogenuros de hidrógeno se adicionan rápidamente a los dobles enlaces carbono-carbono de los aldehídos y cetonas α,β -insaturados. En el ejemplo que se indica más abajo puede observarse que el cloro va al carbono en β , contrariamente a la clásica regla de Markovnikov. Sin embargo, el examen del mecanismo de la adición revela que la adición ha transcurrido de la forma habitual, originando el intermedio más estable:



Puede darse también la adición de agua a un compuesto carbonílico α,β -insaturado catalizada por ácidos o por bases. Sin embargo el aldol obtenido como producto inicial no suele ser estable en las condiciones de la reacción y puede revertir a las sustancias iniciales o puede experimentar una reacción aldólica inversa (retrograda):

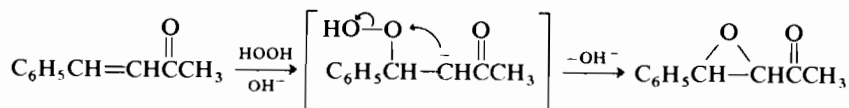


EJERCICIO 23.11

¿Cuál será el principal producto obtenido al tratar $(\text{CH}_3)_2\text{COHCH}_2\text{COCH}_3$ con hidróxido sódico acuoso?

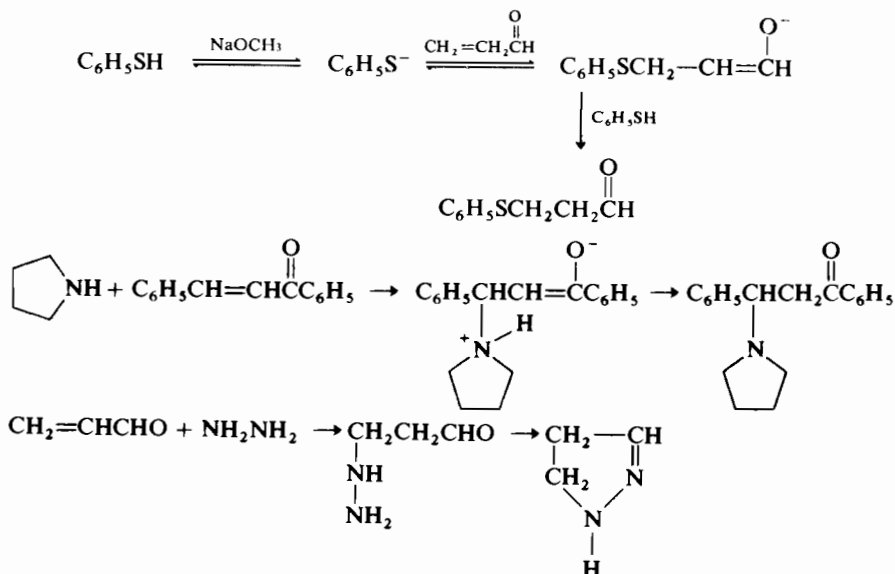
MATERIA OPTATIVA

La adición de peróxido de hidrógeno en medio alcalino es interesante porque se forma un epóxido:



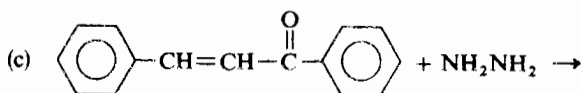
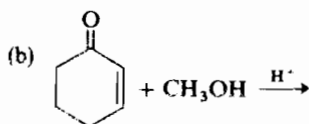
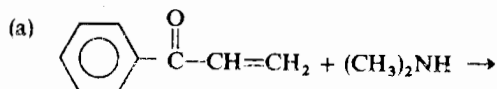
Los alquenos simples no reaccionan con el peróxido de hidrógeno en medio alcalino. Por razones similares, las cetonas α,β -insaturadas no forman epóxidos fácilmente al ser tratadas con perácidos. ¿Por qué?

La adición conjugada de un alcohol se suele lograr mejor cuando se utilizan condiciones ácidas. En cambio se emplea una pequeña cantidad de base para catalizar la adición conjugada de un tiol. En la mayoría de los casos no es necesario un catalizador para lograr la adición de una amina. A continuación se expone un cierto número de ejemplos de estas reacciones:

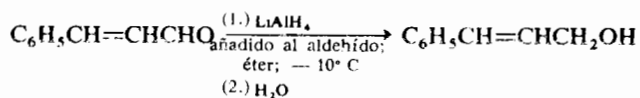
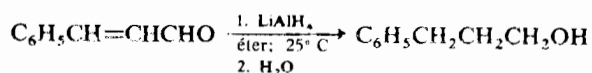


EJERCICIO 23.12

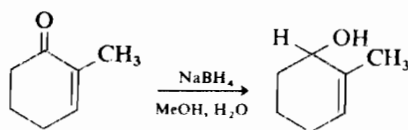
Pronosticar cuáles serán los productos de las reacciones siguientes:

**Reducción de compuestos de carbonilo α,β -insaturados**

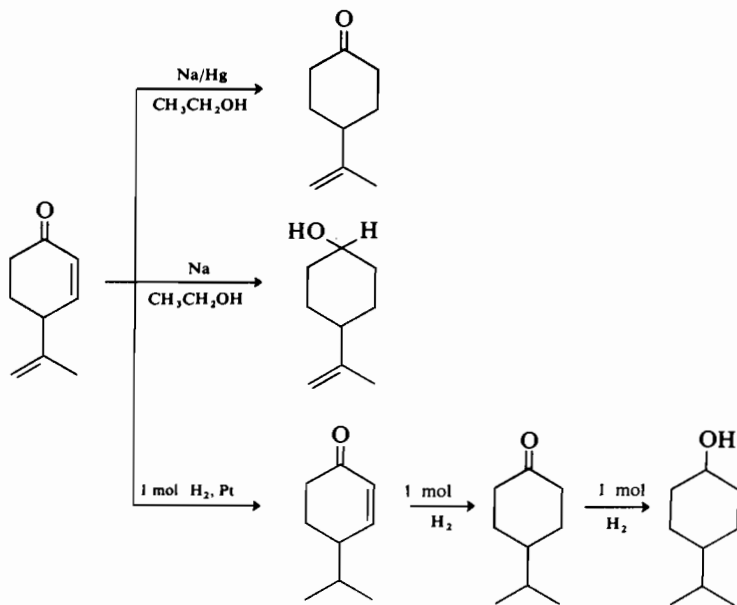
El hidruro de litio y aluminio puede reducir un carbonilo insaturado a alcohol saturado o a alcohol insaturado, según las condiciones de la reacción.



En cambio el borohidruro sódico casi nunca ataca al doble enlace carbono-carbono:

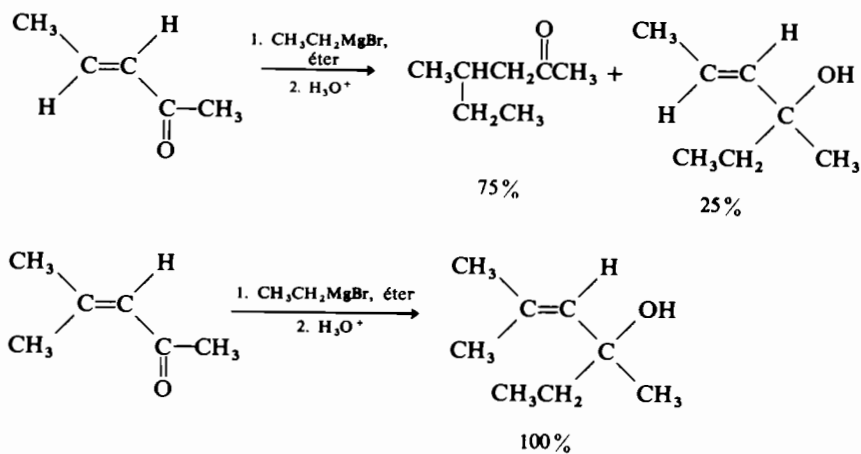


Aunque los sistemas a base de disolución de metales son ineficaces para reducir a las olefinas sencillas, reducen fácilmente a los dobles enlaces que están conjugados con grupos carbonilo. La reacción puede pararse en la etapa intermedia cuando se emplea la amalgama de sodio:

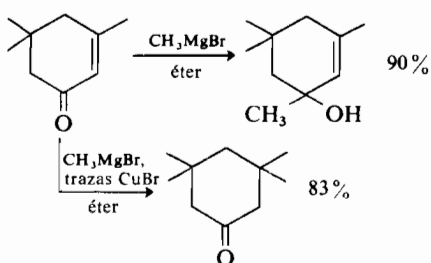


Adición de reactivos organometálicos

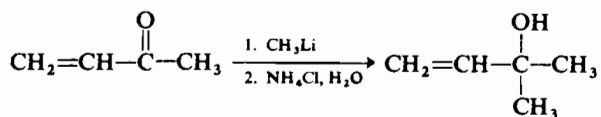
Los reactivos de Grignard también pueden adicionarse de una forma sencilla o conjugada; el curso de la reacción está muy influido por los factores estéreos. Obsérvese en los ejemplos próximos el efecto muy acusado que tiene la introducción de un grupo metilo adicional en la cetona:



La adición de una cantidad catalítica de una sal cuprosa a la reacción aumenta notablemente la adición conjugada del reactivo de Grignard. Se forma, presumiblemente, una especie orgánica con cobre que es altamente reactiva y de existencia transitoria:



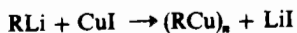
Los reactivos organolíticos tienden a dar sólo la adición al carbonilo:



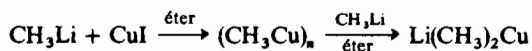
Desde un punto de vista preparativo, se recurre ordinariamente a los compuestos organolíticos si lo que se desea es la adición. Si se desea la adición conjugada, se utiliza un reactivo de Grignard y una sal cuprosa como catalizador.

MATERIA OPTATIVA

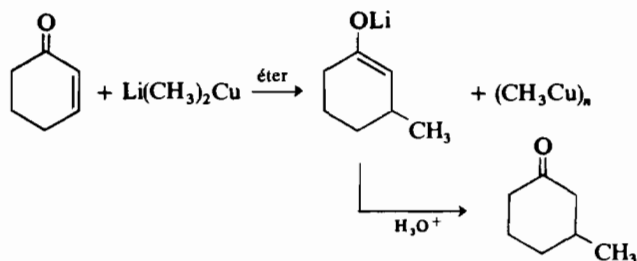
Compuestos orgánicos del cobre. Los compuestos alquil o aril-líticos reaccionan con un equivalente de yoduro cuproso para dar compuestos organocuprosos polímeros e insolubles:



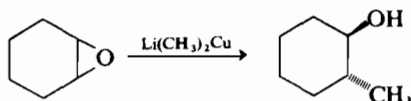
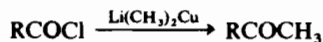
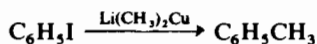
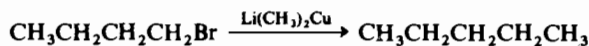
La adición de un segundo equivalente del reactivo organolítico produce reactivos litiodialquilcuprosos solubles, por ejemplo el litiodimetilcobre:



El litiodimetilcobre y los reactivos análogos reaccionan con los compuestos carbonílicos α,β -insaturados sólo en la modalidad conjugada:

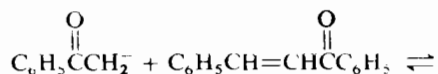
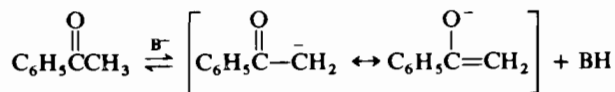


Estas sustancias reaccionan muy lentamente o nada en absoluto con las cetonas saturadas, ésteres, etc. Sin embargo sí reaccionan con una gran variedad de grupos funcionales, por ejemplo:

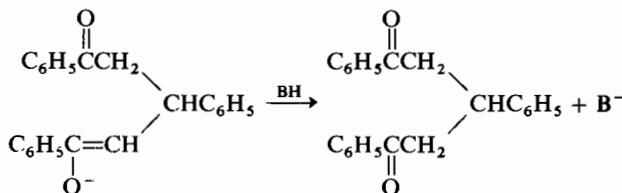


Reacciones de adición de Michael *

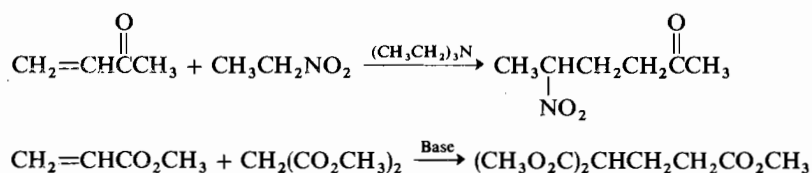
Los enolatos y los nucleófilos carbonados análogos pueden combinarse con los compuestos carbonílicos α, β -insaturados en la modalidad conjugada. La adición de la acetofenona a la benzalacetofenona constituye un ejemplo:



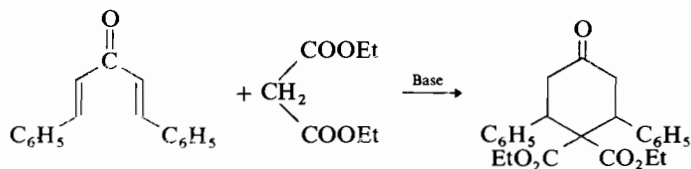
* Arthur Michael. 1853-1942. Nacido en Buffalo, Nueva York. Universidades de Tufts y de Harvard.



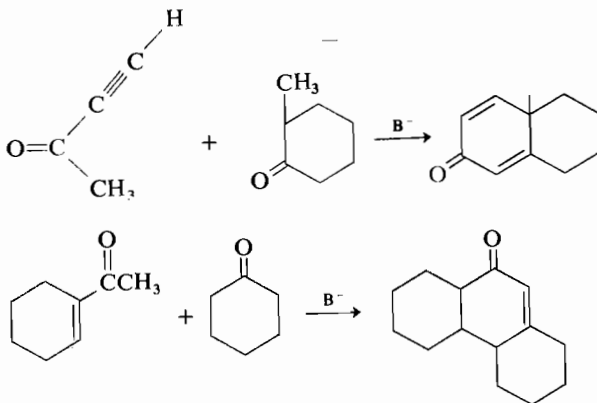
Pueden ocurrir adiciones conjugadas análogas entre un enolato y esteres α,β -insaturados, nitrilos, nitrocompuestos o sulfonas. Este tipo de reacción, aunque descubierto por Claisen, fue estudiado a fondo por primera vez por Michael por lo cual se le denomina generalmente *reacción de Michael*. Estas reacciones se suelen hacer en presencia de cantidades catalíticas de una base tal como el hidróxido sódico, el etóxido sódico o una amina. Véanse algunos ejemplos:



Se pueden obtener compuestos cíclicos a través de adiciones de Michael dobles:



o bien mediante adiciones de Michael seguidas de condensaciones aldólicas intramoleculares:



Estas reacciones son extraordinariamente útiles para sintetizar moléculas complicadas; sus aplicaciones se tratarán detalladamente en la sección 33.1.

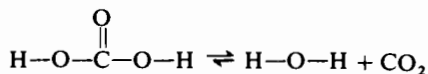
EJERCICIO 23.13

Formule el mecanismo detallado de las cinco últimas reacciones.

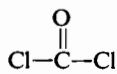
23.6 Ácidos dicarboxílicos

El ácido carbónico es el más sencillo de los ácidos dicarboxílicos en el sentido de que su único grupo carbonilo sirve para activar a los dos grupos hidroxilo. El ácido carbónico está en rápido equilibrio con el dióxido de carbono y el agua. A presión atmosférica y a temperatura ambiente, el equilibrio favorece al dióxido de carbono y al agua.

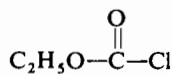
Muchos derivados estables del ácido carbónico, como el fosgeno, el clorocarbonato de etilo, el carbonato de dietilo y la urea, son productos comerciales y resultan muy útiles.



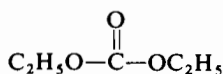
Ácido carbónico



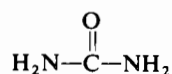
Fosgeno



Clorocarbonato de etilo
(cloroformiato de etilo)

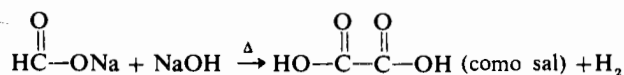


Carbonato de dietilo



Urea

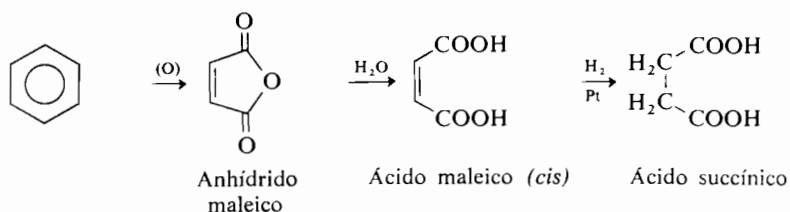
El ácido oxálico es un producto comercial que se obtiene por reacción del formiato sódico con el hidróxido sódico a temperatura elevada:



El ácido malónico también es comercial y se obtiene a través del ácido cloroacético y del cianacetato de etilo (sección 23.4).

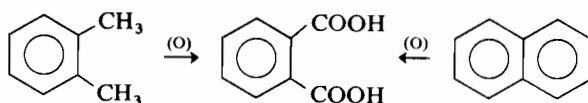
El ácido succínico se obtiene por hidrogenación del ácido maleico, compuesto polifuncional con un doble enlace y dos grupos carboxilo que se fabrica en gran escala por oxidación catalítica del benceno o del 2-buteno. El ácido maleico se con-

vierte en su isómero trans, más estable termodinámicamente, y que se conoce como ácido fumárico, por calentamiento con una disolución acuosa de un ácido mineral. La deshidrogenación del ácido succínico a ácido fumárico por medio de la enzima *succinodeshidrogenasa* es un proceso bioquímico de cierta importancia.



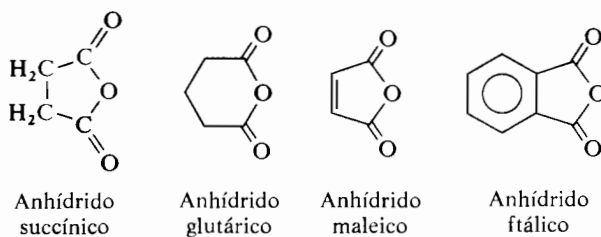
Los ácidos glutárico y adípico se obtienen por oxidación de la ciclopentanona y de la ciclohexanona, respectivamente.

El ácido aromático dicarboxílico denominado ácido ftálico se obtiene industrialmente por oxidación del naftaleno o del *o*-xileno.



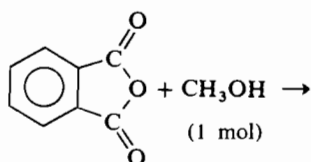
Los ácidos carbónico, oxálico y malónico sufren la descarboxilación a temperaturas ambiente, de 140 y de 150° C respectivamente. El ácido oxálico da, como otro producto, ácido fórmico y el malónico ácido acético.

Los ácidos succínico, glutárico, maleico y ftálico producen anhídridos intramoleculares estables cuando se los calienta con anhídrido acético. La formación de ciclos de cinco o seis eslabones, sin tensiones apreciables, es la clave requerida.



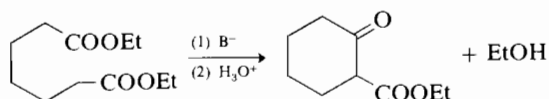
EJERCICIO 23.14

¿Qué producto espera para la reacción siguiente?:

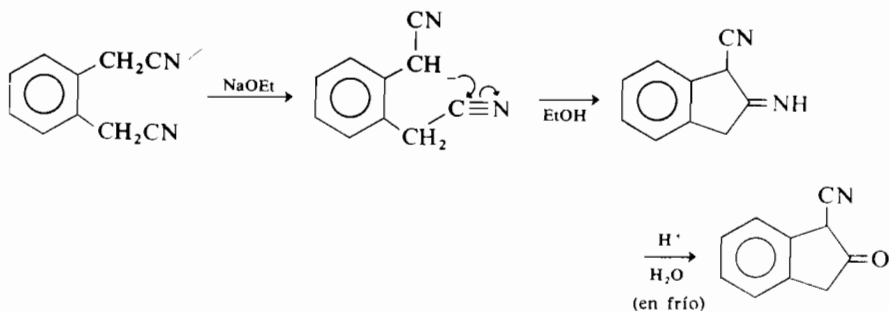


La reacción transcurre con rendimiento cuantitativo. Formular un mecanismo que la explique.

Cuando se trata un ester de los ácidos adípico o pimélico con una base fuerte, ocurre una condensación de tipo Claisen pero intramolecular (denominada *ciclación de Dieckmann*), que rinde un β -cetoester que contiene un anillo de cinco o seis eslabones. Los diésteres de mayor tamaño dan polímeros bajo las condiciones habituales.



El mismo grupo nitrilo puede ser atacado por el anión de un nitrilo para dar una imina o una enamina de la que una hidrólisis suave produce un β -cetonitrilo. Esta reacción ha resultado muy útil en particular para preparar ciclos de cinco o seis eslabones; esta formación de anillos se conoce como *ciclación de Thorpe*:

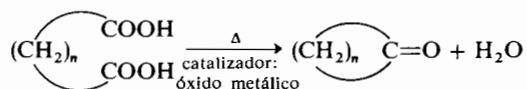


EJERCICIO 23.15

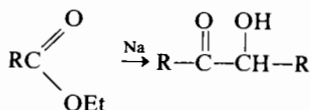
Formular el mecanismo de la ciclación de Dieckmann y compararlo con el de la ciclación de Thorpe.

En condiciones especiales (gran dilución), puede utilizarse para dar, con buen rendimiento, ciclos con 12 o más átomos (sección 33.3).

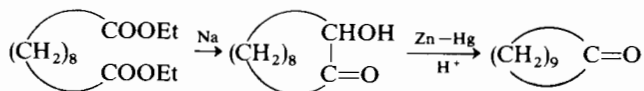
También es posible ciclar a los ácidos libres (por pirólisis de ciertas sales con metales pesados). En estas circunstancias se descarboxila el β -cetoácido intermedio y se aísla una cetona cíclica. Se han empleado muchos metales pesados diferentes. El bario, el calcio, el manganeso y el torio han resultado ser los más útiles. Como de costumbre los ciclos de cinco o de seis eslabones se forman con rendimientos elevados. Los ciclos de tamaño medio, con tensiones, se forman con rendimientos del 1 al 2 % y los ciclos muy grandes con rendimientos de algunas unidades por ciento. La reacción tiene un interés histórico porque fue empleada en la primera síntesis, con éxito, de compuestos con grandes ciclos (Ruzicka,* 1926). En su forma más sencilla, esta reacción constituyó la primera fuente industrial de acetona, por pirólisis del acetato cálcico (de aquí el nombre «acetona»).



Los ésteres reaccionan con el sodio en hidrocarburos (disolventes apróticos) para formar *aciloinas* o α -cetoles (sección 19.9):

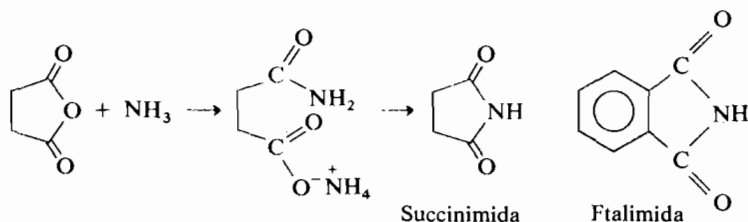


La reacción posee una importancia especial porque constituye un excelente camino para preparar compuestos cíclicos de tamaño medio o grande, con rendimiento elevado, que no resultan accesibles por otros métodos (sección 33.3):

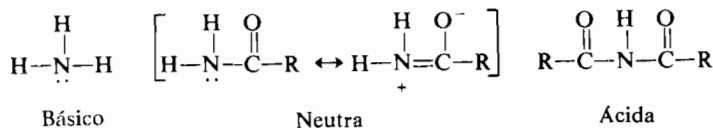


* Leopold Ruzicka. Nacido en 1887 en Vukova (Yugoslavia). Universidad de Utrecht y la Eidgenössische Technische Hochschule de Zurich. Premio Nobel 1939.

Hay otros dos derivados cíclicos de ácidos dicarboxílicos que son muy importantes: la succinimida y la ftalimida; cada uno de ellos se obtiene tratando el anhídrido cíclico con amoníaco y calentando a continuación:

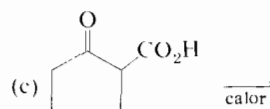
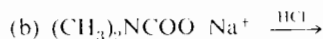
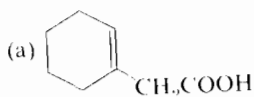


Un grupo acilo que sustituye a un hidrógeno del amoníaco o de una amina atrae grandemente al par de electrones del nitrógeno y convierte la amina básica en una amida neutra. Un segundo grupo carbonilo aumenta la carga positiva en el nitrógeno hasta una extensión tal que el hidrógeno que queda en la imida es débilmente ácido (aproximadamente como el de un fenol).

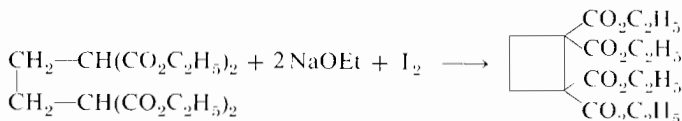


PROBLEMAS

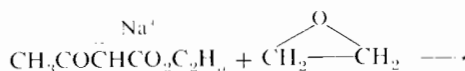
1. La hidrólisis de un ester con un ácido o una base es una reacción carente, normalmente, de complicaciones. Sin embargo, la hidrólisis del 3-oxobutirato de metilo con hidróxido sódico acuoso al 20 % produjo acetato sódico, mientras que la hidrólisis a reflujo con ácido clorhídrico diluído dio acetona. Explíquelo.
2. El compuesto A (C₉H₁₄O₄) fue hidrolizado con hidróxido sódico diluído. Tras acidificar la mezcla de reacción se aisló el compuesto B (C₇H₁₀O₄). Cuando se calentó B a 150° C, se desprendió un gas y se formó ácido ciclopentanocarboxílico. Sugiera las estructuras de A y de B.
3. Complete estas ecuaciones:



4. Esquematice síntesis para cada uno de los compuestos siguientes a partir del ester acetilacético y cualesquiera reactivos necesarios.
 - (a) 2-Pentanona
 - (b) Ácido butírico
 - (c) 3-Etil-2-hexanona
 - (d) Ácido 2-etilpentanoico
 - (e) Ácido succínico
 - (f) Ácido 6-oxoheptanoico
 - (g) 3-Metil-2-hexanol
 - (h) 1-Fenil-1,4-pentanodiona
5. Esquematice síntesis para los compuestos citados a continuación partiendo del malonato de dietilo y de los reactivos que hagan falta:
 - (a) Ácido isobutírico
 - (b) Ácido 2-etilbutanoico
 - (c) Ácido ciclohexanocarboxílico
 - (d) Ácido glutárico
 - (e) Ácido 2-etil-3-metilsuccínico
6. Sugiera un mecanismo para esta reacción:



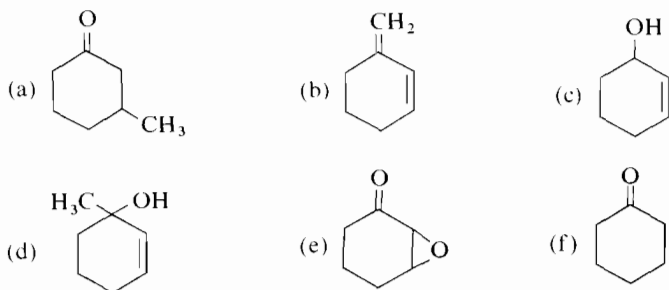
7. Prediga el producto de la reacción siguiente:



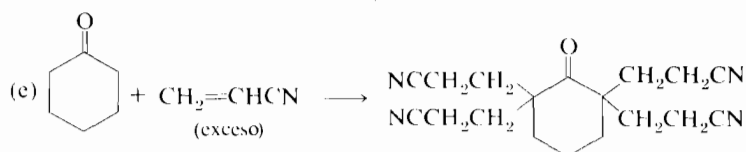
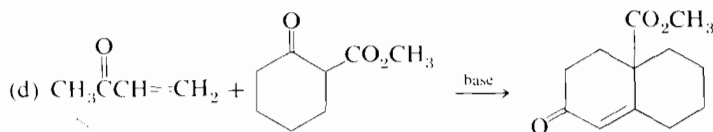
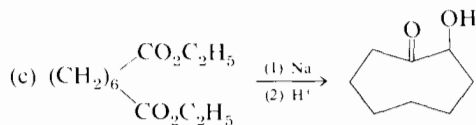
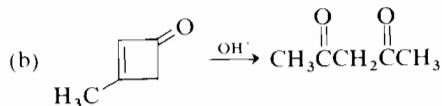
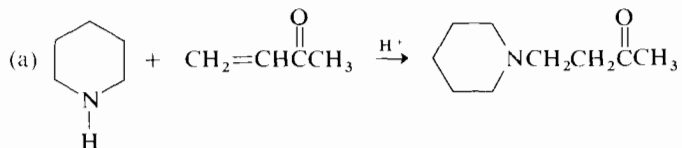
8. Diseñe una síntesis de la 5-hidroxi-2-pentanona a partir del ester acetilacético.
9. Idee una síntesis que partiendo del malonato de dietilo lleve a la γ -butirolactona.
10. La condensación del acetilacetato de etilo con el benzoato de etilo, en presencia de etóxido sódico en etanol absoluto, produjo, tras la acidificación, 3-fenil-3-oxopropionato de etilo con un 55 % de rendimiento. Sugiera un mecanismo y explique por qué la reacción siguió ese camino. Empleando ese producto como sustancia de partida esquematice síntesis para la propiofenona (1-fenil-1-propanona) y para la 1,4-difenil-1,4-butanodiona.
11. El compuesto A ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$) se oxidó con nitrato de plata amoniacal para dar B en cuya pirólisis se aisló acetona como único producto orgánico. Formular las estructuras de A y de B a partir de estos datos.
12. Un ácido desconocido, $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$, puede ser: (a) ácido 1-metilciclopentano-*cis*-1,3-dicarboxílico; (b) ácido 1-metilciclopentano-*trans*-1,3-dicarboxílico; (c) ácido *trans*-2-metilciclopentano-*cis*-1,3-dicarboxílico; o (d) ácido 2-metilciclopentano-1,1-dicarboxílico. Si forma un monoester cuando se le calienta con etanol y ácido sulfúrico, ¿qué estructuras podrían corresponderle? Si, por el contrario, se convierte en una sustancia neutra de fórmula $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$ me-

dante suave calentamiento con anhídrido acético, ¿cuáles podrían ser sus estructuras? Si el ácido pierde dióxido de carbono al calentarlo a unos 150° C ¿qué estructuras podría tener? Si el ácido resiste la bromación según el procedimiento de Hell-Volhard-Zelinsky ¿qué estructuras le corresponderían? Finalmente, ¿qué estructuras serían compatibles con el hecho de que el ácido fuese ópticamente inactivo y fallasen todos los intentos de resolución?

13. La 2-ciclohexenona es un producto comercial que vale 30 dólares cada 100 gramos. Indique cómo puede transformarse en:

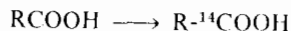


14. Sugiera mecanismos para las reacciones siguientes:



PROBLEMAS OPTATIVOS

15. Cuando se trata el decanoato sódico disuelto en tetrahidrofurano con 1 equivalente de diisopropilamido de litio y se añade después 1 equivalente de bromuro de *n*-butilo, se obtiene, después de acidificar y aislar el producto, ácido 2-butildecanoico con un rendimiento del 86 %. Sugiera un mecanismo para esta reacción y ofrezca otro camino de síntesis para ese producto. ¿Qué se deduce al comparar los dos métodos?
16. Los compuestos marcados con carbono-14 se emplean frecuentemente para estudiar los mecanismos de las reacciones y para determinar los caminos seguidos por las biosíntesis. El $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ es una de las fuentes comerciales de carbono-14 más baratas. Sugiera cómo lograr la conversión:



17. Diseñe una síntesis del tetratricontano ($n\text{-C}_{34}\text{H}_{70}$) empleando como única fuente de carbono un ácido carboxílico fácilmente disponible.
18. Sugiera un reactivo para efectuar cada una de las transformaciones siguientes:
 - (a) 3-Buten-2-ona a 2-pentanona.
 - (b) 2-Bromobutano a isopentano.
 - (c) Óxido de ciclopenteno a *trans*-2-metilciclopentanol.

CAPITULO 24

Polímeros sintéticos

24.1 Introducción

Se utiliza el término *polímero* para describir una molécula muy grande constituida por unidades moleculares que se repiten. Dichas unidades reciben el nombre de *monómeros* y la reacción en la que los monómeros se unen entre sí se denomina *polimerización*. Un mejor conocimiento de las reacciones de polimerización y una mayor complejidad de las técnicas empleadas han hecho posible la fabricación de polímeros con propiedades físicas de gran interés.

Inicialmente los objetivos de la química de los polímeros sintéticos consistían en la imitación de polímeros naturales de importancia comercial, como el clásico ejemplo del descubrimiento del nylon en sustitución de la seda. La limitación de abastecimientos de caucho natural, particularmente durante la segunda guerra mundial, provocó enormes esfuerzos, acompañados por el éxito, para preparar caucho sintético. A partir de entonces se empezó a diseñar polímeros con características diferentes y más ventajosas que las de los productos naturales a los que debían reemplazar. Toda una familia de productos siguió al nylon, y después del caucho sintético vino el cuero sintético. Estos avances han tenido un impacto enorme en nuestra vida normal: los polímeros sintéticos se utilizan en infinidad de cosas: en la fabricación de tejidos y muebles, cubiertos de mesa y cocina, recipientes, juguetes, cepillos de dientes, vajillas, neumáticos, pelotas de golf, y muchos otros artículos de uso diario. Casi todo el desarrollo de los polímeros sintéticos ha ocurrido en las décadas del 50 y del 60, y a él han contribuido gran número de químicos. Karl Ziegler *, Giulio Natta ** y Paul Flory *** recibieron el Premio Nobel por el trabajo de sus respectivos grupos de investigación sobre la estereoquímica de la polimerización y de los polímeros.

* Karl Ziegler. Nacido en 1898 en Kassel, Alemania. Universidad de Heidelberg. Instituto Max Plank de Investigación sobre el Carbón, Muelhelm/Ruhr. Premio Nobel 1963.

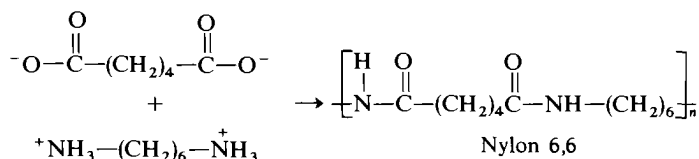
** Giulio Natta. Nacido en 1903 en Imperia, Italia. Universidad de Roma, Universidad de Turín, Instituto Politécnico de Milán. Premio Nobel 1963.

*** Paul John Flory. Nacido en 1910 en Sterling, Illinois. E. I. du Pont de Nemours & Co., Esso Laboratories, Goodyear Tire and Rubber Co., Mellon Institute y Universidades Cornell y Standford. Premio Nobel 1974.

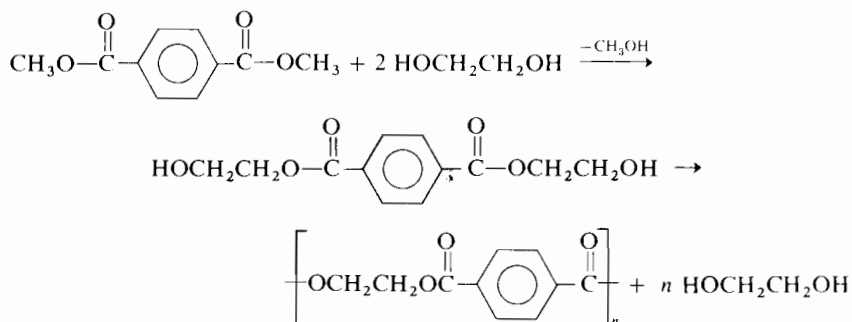
Los polímeros pueden clasificarse en dos grupos: *polímeros de condensación*, formados por eliminación de pequeñas moléculas tales como agua, y *polímeros de adición*, formados por adiciones sucesivas de unidades moleculares repetidas.

24.2 Polímeros de condensación

Las poliamidas como el nylon son probablemente los polímeros de este tipo mejor conocidos. La fuerza impulsora de la polimerización es la eliminación de agua entre un ácido y una amina con formación de un enlace amídico. Para preparar el nylon 6,6 se calienta a 270° C una mezcla equimolar de ácido adípico y de hexametilendiamina sometida a una presión de 10 atm. Se sigue calentando, pero ahora a presión reducida, para eliminar las últimas trazas de agua, y el polímero fundido se extruye, en forma de cinta, se enfría y se reduce a gránulos. La fibra se produce por hilatura del fundido; el polímero también se presta al moldeo.

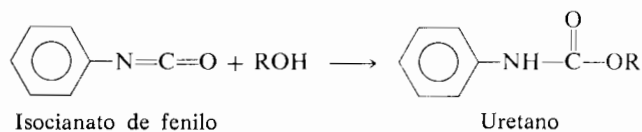


Los poliésteres se forman de manera análoga condensando un ácido con un ester, o por una reacción de transesterificación. El ácido tereftálico es una materia prima importante en la fabricación de este tipo de polímeros. Mejor todavía reaccionan sus esteres con el etilenglicol, por ejemplo, eliminándose entonces un alcohol de bajo peso molecular. El acetato cálcico cataliza el intercambio de alcohol, y la reacción se efectúa a 200° C. Se produce inicialmente un nuevo monómero que contiene dos unidades de etilenglicol, el cual por calefacción a 280° C pierde etilenglicol y da al polimerizarse el ester final. Además de las condiciones de reacción (calor y presión) es muy importante controlar la estequiometría de los reactivos en una polimerización por condensación. En el caso presente, por ejemplo, una estequiometría 1 : 1 proporciona un polímero de peso molecular muy elevado estable en forma sólida hasta 267° C. Después de hilado se utiliza en la industria textil como *Dacrón* o *Terylene*. Al modificar la estequiometría se obtienen polímeros de peso molecular más bajo que también tienen utilidad comercial porque sirven para fabricar películas muy tenaces y resistentes a desgarrarse. El *Mylar* es un poliéster con esta estructura.

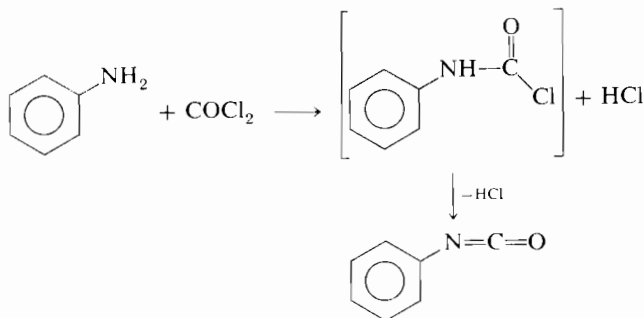


Dacron, Terylene y Mylar

No solamente son importantes las moléculas que contienen muchos grupos amida o muchos grupos ester: cada vez se utilizan más los *poliuretanos*, sobre todo en la manufactura de espuma de uretano para relleno de cojines y almohadas. Antes de tratar los uretanos conviene mencionar, de forma breve, la obtención y las reacciones de los isocianatos. La estructura de un isocianato es muy similar a la de la correspondiente cetena (sección 19.14) y podemos suponer que sus reacciones serán análogas, como lo son en realidad. Recuérdese que un isocianato es un intermedio en la degradación de Hofmann de una amida a una amina (sección 20.5) y que cuando se adiciona agua a un isocianato se obtiene un ácido carbámico. Los ácidos carbámicos son inestables y se descarboxilan originando amidas. Los alcoholes se adicionan a los isocianatos de una forma análoga dando esteres del ácido carbámico que se denominan *uretanos*. Los uretanos, a diferencia de los ácidos libres, son bastante estables por lo que la reacción se detiene en este estado.



Los isocianatos se obtienen por reacción del fosgeno con una amina primaria.

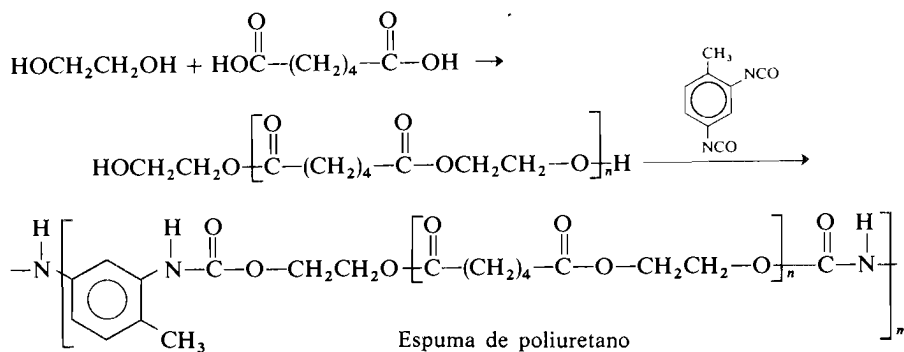


Para obtener un polímero se necesita un diisocianato siendo el más utilizado el diisocianato de 2,4-toluileno (ó 2,4-toluilendiisocianato).

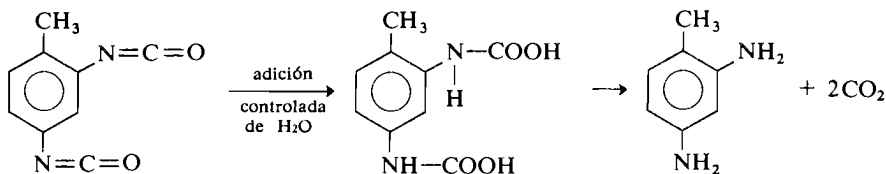
EJERCICIO 24.1

Esquematice una síntesis del diisocianato de 2,4-toluileno partiendo del tolueno.

El procedimiento empleado para obtener espuma de poliuretano comienza obteniendo un prepolímero con grupos hidroxilo terminales que tenga un peso molecular aproximado de 1 000 a 2 000; se añade entonces el diisocianato para formar las uniones poliuretano.



Durante la polimerización y formación de la espuma se precisa una fuente de gas interna. Como agente espumante se emplea dióxido de carbono.



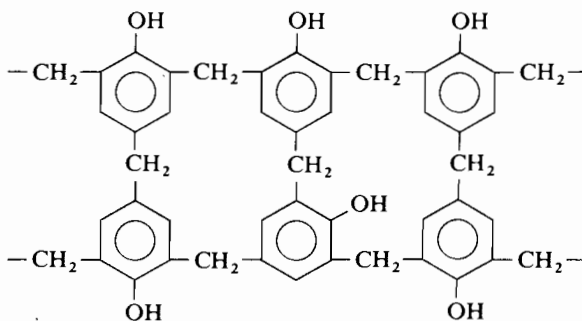
El dióxido de carbono se produce «in situ» por adición controlada de agua a la reacción. El agua convierte algunos grupos isocianato en funciones amina

con liberación de dióxido de carbono. Las aminas reaccionan con más isocianato formando uniones urea.

Las poliamidas, los poliésteres y los poliuretanos son largas moléculas lineales sin interconexiones entre sí. Existe otro tipo de polímeros denominados *entrecruzados* siendo la baquelita, una resina fenol-formaldehído, uno de los primeros polímeros de esta clase comercializados. El entrecruzamiento origina una estructura tridimensional, por lo que estos polímeros son rígidos y completamente insolubles. La condensación del fenol con el formaldehído en presencia de un ácido (reacción de Friedel-Crafts), se controla para obtener un producto de peso molecular bajo en el que los restos fenólicos están unidos por puentes metilénicos. Cuando el material tiene un peso molecular de alrededor de 1 000, es soluble y puede mezclarse con agentes colorantes, agentes de relleno, y un generador potencial de formaldehído como la hexametilentetraamina. La mezcla funde por calentamiento y se emplea para rellenar moldes. Al aumentar la temperatura la hexametilentetraamina se descompone en formaldehído y amoníaco; el formaldehído provoca uniones entre diferentes cadenas, entrecruzamiento, y *termoestabilidad*, por lo que el polímero resultante es una red tridimensional insoluble y rígida y en algunos casos quebradiza.

Un material termoplástico puede fundir varias veces sin que cambie, mientras que un material termoestable sufre un cambio permanente (una reacción química) al fundir y se convierte inmediatamente en un sólido que ya no se puede volver a fundir.

Los mangos de las herramientas eléctricas, y los conmutadores y enchufes eléctricos se fabrican generalmente con resinas entrecruzadas termoestables como la baquelita.

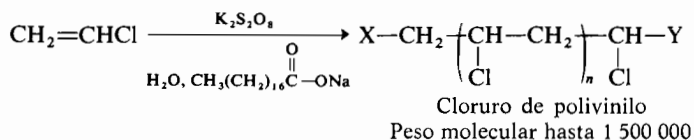


Baquelita

24.3 Polímeros de adición

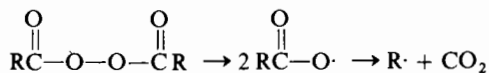
El segundo gran tipo de polímeros lo constituyen los *polímeros de adición*, preparados normalmente a partir de monómeros que contengan uno o más dobles enlaces. Los mecanismos de estas polimerizaciones pueden ser aniónicos, catiónicos, o por radicales libres como se vio en la sección 14.13.

El *cloruro de vinilo* es la materia prima para la preparación de uno de los polímeros de adición de mayor consumo. La polimerización se efectúa en suspensión acuosa utilizando un jabón como emulsionante, y un persulfato como iniciador. El peso molecular del polímero puede alcanzar 1,5 millones, y el cloruro de polivinilo resultante es tan rígido que se utiliza en la fabricación de tubos, que reemplazan a los tubos de fundición, paneles y otros moldes. El cloruro de polivinilo tiene buena resistencia eléctrica y a la llama. Frecuentemente se hace flexible al mezclarlo con un *plastificador*, tal como un poliéster alifático de bajo peso molecular; el polímero resultante adquiere buenas propiedades para usarse como aislante de tendido eléctrico, cuero sintético y películas transparentes utilizadas para impermeables de plástico.

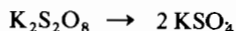


La polimerización del cloruro de vinilo, como todas las polimerizaciones de adición vinílicas, transcurre en tres etapas. Son las típicas de otras reacciones por radicales, *iniciación*, *propagación* y *terminación*. La iniciación se realiza con peróxidos orgánicos o inorgánicos, compuestos azoicos, u otros productos capaces de generar radicales libres.

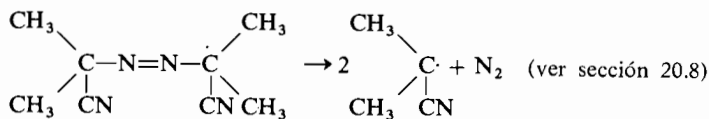
Iniciación



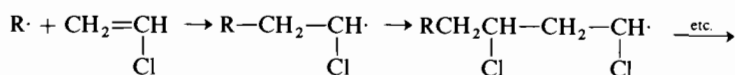
o



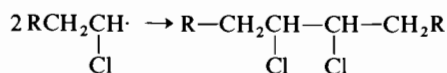
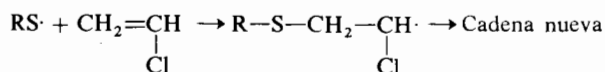
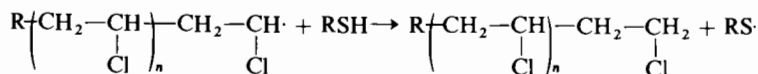
o



Durante la etapa de propagación la cadena crece por adiciones sucesivas de moléculas de monómero, formándose siempre el radical más estable, lo que implica una adición cabeza a cola.

Propagación

La terminación ocurre por reacciones de acoplamiento, desproporción o transferencia de cadena. En algunos casos conviene controlarla para regular el peso molecular. Muchas veces, sin embargo, una impureza del monómero actúa como agente de transferencia de cadena lo que limita el peso molecular a cifras bajas, poco deseables. Es evidente que pequeñas cantidades de impurezas pueden tener efectos grandes sobre la estructura y sobre las propiedades del polímero final.

Terminación: Acoplamiento*Terminación: Transferencia de cadena*

Se ha comprobado recientemente que la inhalación repetida de pequeñas cantidades de cloruro de vinilo puede producir una modalidad de cáncer, por otra parte muy rara. El cloruro de vinilo presenta un grave riesgo para la salud pública porque se maneja en gran tonelaje. Por el contrario, el cloruro de polivinilo es totalmente inofensivo y su manejo de una seguridad completa con tal de que no se descomponga por efecto de temperaturas elevadas (que originarían cloruro de vinilo). Las características peligrosas del cloruro de vinilo han permanecido ignoradas durante muchos años (véase sección 35.8).

PESO MOLECULAR Y PROPIEDADES FÍSICAS. *Se puede decir como regla general que es necesario que un polímero contenga al menos 1 000 unidades repetidas para que tenga propiedades de «plástico». El polietileno, por citar un caso extremo, debe tener un peso molecular de aproximadamente 1 000 000, para que presente las propiedades físicas que observamos en las botellas y vajillas fabricadas con él. En el otro extremo, el nylon, una poliamida, posee las propiedades físicas de un hilo o hebra cuando su peso molecular oscila alrededor de 50 000. Las fuerzas*

de van der Waals y los enlaces de hidrógeno determinan, evidentemente, la robustez y utilidad del polímero. Se puede considerar que las cadenas de un polímero no polar (polietileno, policloruro de vinilo, etc.), aunque estén sólidamente empaquetadas, se deslizan entre sí con relativa facilidad, lo que causa su aparente flexibilidad.

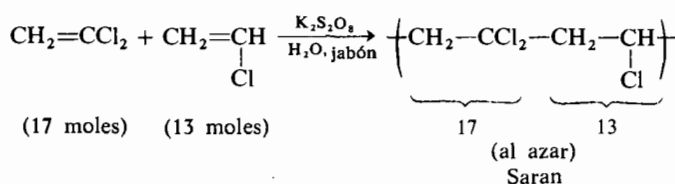
Estas propiedades constituyen una circunstancia afortunada puesto que los polímeros de condensación (poliamidas, poliésteres, etc.) alcanzan difícilmente altos pesos moleculares, por ser su polimerización una reacción en equilibrio.

La cinética de los procesos constituye el segundo punto de interés. La polimerización por condensación implica el ataque desordenado de un monómero sobre el grupo funcional más próximo de la molécula con la que colisione, que puede ser otro monómero o el grupo terminal de una cadena de polímero en crecimiento. Por ello, si la reacción se parase a medio camino, se encontrarían miles de oligómeros de bajo peso molecular y prácticamente ninguna molécula de monómero. En este momento, el polímero tendría las propiedades de una cera. Para obtener polímeros con el peso molecular mínimo requerido para fibras de buena calidad, debe repetirse el proceso de condensación entre cadenas cortas hasta que se alcanza el punto de equilibrio en el que la despolimerización se efectúa mediante la reacción inversa. (La reacción es reversible porque es imposible eliminar las últimas trazas de agua.)

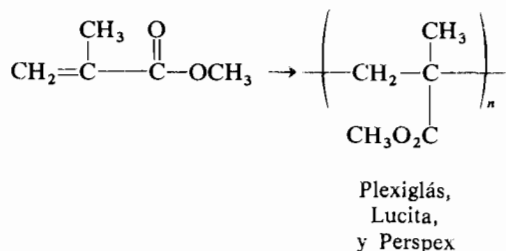
Por otra parte, los procesos por radicales libres se llevan a cabo adicionando una pequeña concentración de iniciador. Éste promueve el crecimiento de relativamente pocas cadenas de polímero que alcanzan pesos moleculares de hasta un millón, mientras que el resto de material que todavía no ha reaccionado permanece al estado de monómero. Pero como el iniciador se genera térmicamente durante el curso de la reacción (descomposición de un peróxido por ejemplo), aparecen nuevas cadenas hasta que se consume todo el monómero. Puede llegar un momento en el que la velocidad aumente mucho ya que la polimerización, con pérdida de un doble enlace, es exotérmica. Sin embargo la viscosidad del medio de reacción puede dificultar el encuentro del monómero con el extremo radical de una cadena en crecimiento con la consiguiente disminución de velocidad. Por esta razón se eleva en muchos casos la temperatura al final de un proceso por radicales, para que la reacción se complete al disminuir la viscosidad y generarse nuevas moléculas de iniciador, $R\cdot$. Los problemas de viscosidad son de capital importancia en las polimerizaciones por condensación.

El resultado de la polimerización de un solo tipo de monómero es un *homopolímero*. Cuando dos tipos diferentes de monómeros se polimerizan juntos se obtiene un *copolímero*, que contiene generalmente una secuencia desordenada de las dos unidades monómeras en función de las cantidades respectivas de monómeros añadidas y de sus reactividades hacia la cadena en crecimiento del polímero. Un buen ejemplo lo constituye la copolimerización del cloruro de vinilideno con clo-

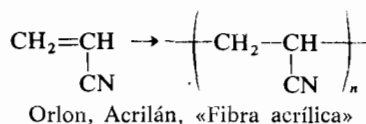
ruro de vinilo, que se efectúa de manera análoga a la descrita para el cloruro de vinilo, pero con una mezcla de ambos compuestos en suspensión. El copolímero resultante, *Saran*, es resistente a las inclemencias de la intemperie y a todos los disolventes orgánicos, por lo que se utiliza en la fabricación de tubos y cañerías; se puede hilar y la fibra se emplea en el tapizado de los automóviles; forma películas muy delgadas y como no deja pasar la humedad es ideal para el embalaje de alimentos.



El metacrilato de metilo polimeriza por radicales libres dando un polímero con excelentes propiedades ópticas por lo que tiene gran variedad de usos desde lentes de contacto hasta láminas transparentes para ventanas. Para obtener estas láminas denominadas *Plexiglas*, *Perspex*, o *Lucita*, se controla la polimerización hasta consistencia de jarabe y entonces se vierte la masa en un molde o entre dos láminas de vidrio verticales donde termina la polimerización.

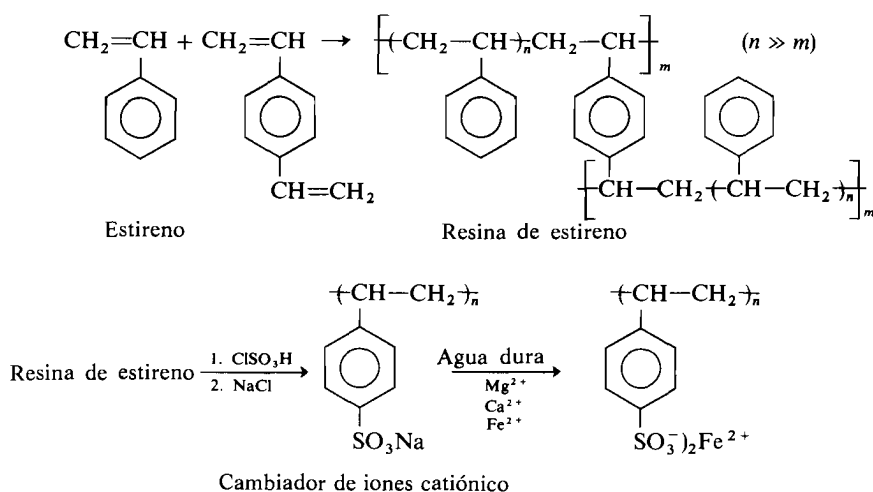


El acrilonitrilo es uno de los pocos monómeros que polimerizan en disolución acuosa. El homopolímero que se obtiene es también uno de los pocos polímeros de adición que pueden hilarse en fibras, aunque no directamente de la masa fundida porque el polímero se oscurece antes de llegar al punto de fusión. El hilado se consigue partiendo de una disolución en dimetilformamida; la fibra que se obtiene es el *Orlon* apta para fabricar tejidos y géneros de punto y que admite mezcla de lana para los mismos usos.



El *estireno* es un monómero muy versátil que se utiliza en grandes cantidades como homopolímero, como polímero entrecruzado y como copolímero. Es muy reactivo; al polimerizar da un producto de excelente claridad y buenas propiedades eléctricas. En forma de espuma es un material muy ligero con excelentes propiedades estructurales que lo hacen adecuado para accesorios de mobiliarios sintéticos. Con él se construyen viviendas de una sola habitación, tipo iglú, realizando las etapas finales de la polimerización de las paredes exteriores en el lugar de la construcción.

El estireno también puede entrecruzarse dando una resina insoluble. Se consigue esto añadiendo una pequeña cantidad de divinilbenceno al estireno antes de efectuar la polimerización. Si la resina entrecruzada se sulfona con ácido clorosulfónico o ácido sulfúrico se obtiene una resina cambiadora de iones particularmente útil en el ablandamiento del agua.

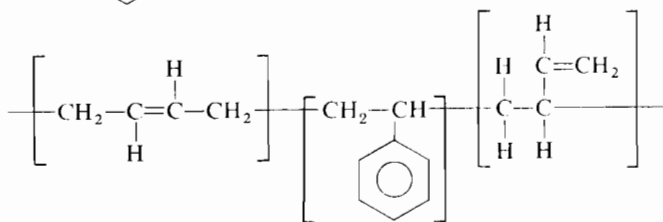
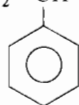


Una de las aplicaciones más importantes del estireno es la copolimerización con butadieno para preparar caucho sintético. La reacción exige un gran exceso de butadieno del que un 80 % sufre adición 1,4; la mayoría de los dobles enlaces remanentes tienen configuración *trans*. Estos dobles enlaces juegan un papel esencial en la etapa siguiente de la manufactura del caucho sintético, que aunque es muy complicada y mal conocida implica con seguridad entrecruzamiento de las cadenas de polímero por medio de los dobles enlaces y de átomos de azufre elemental: este proceso se denomina *vulcanización* del caucho. El copolímero, con un peso molecular que oscila entre 25 000 y 500 000, se consume en grandes cantidades en la fabricación de cubiertas y bandas de rodadura de neumáticos.



75%

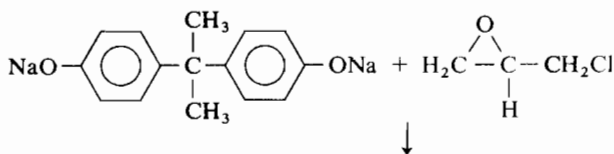
25%

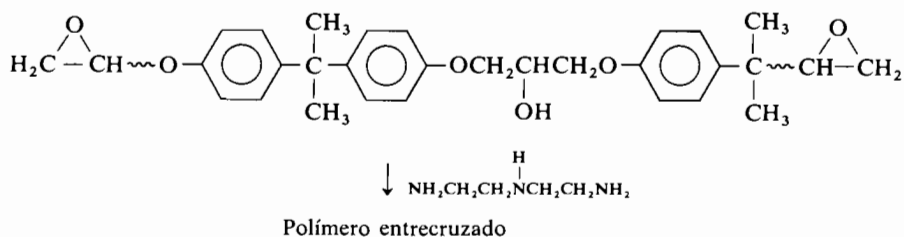


Caucho sintético

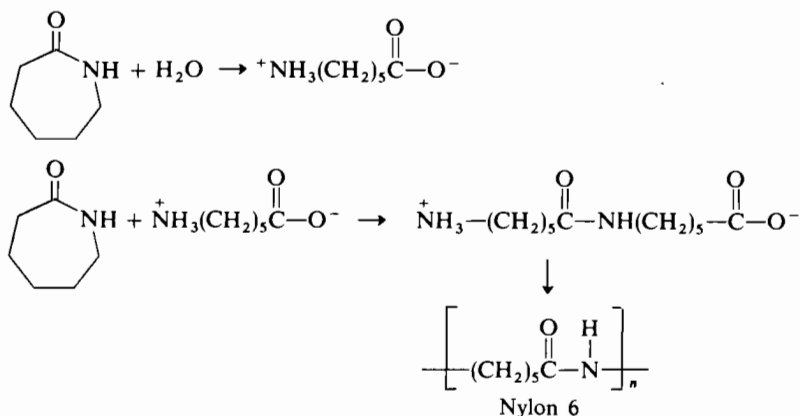
ELASTICIDAD. *El caucho debe sus especiales propiedades físicas a la estructura del polímero. Sus moléculas, largas y flexibles, tienden a enrollarse de forma desordenada, pero se desenrollan al someter el material a una tensión. La disposición desenrollada tiene una geometría más específica que el ovillo desordenado, y por lo tanto una entropía mucho menor. Cuando el material en tensión se suelta, la entropía aumenta y el caucho se contrae. Las cadenas individuales pueden desplazarse unas sobre otras originando deformaciones permanentes en la muestra al aplicarle una fuerza. La vulcanización proporciona enlaces entre las cadenas que impiden tales deslizamientos; y el producto es elástico o «acauchutado».*

Se consiguen polímeros con buen entrecruzamiento y características termoestables por polymerizaciones de adición. Las *resinas epoxi*, por ejemplo, se han revelado durante los últimos años como excelentes pegamentos universales. En su formación, la polimerización transcurre en dos etapas bien definidas. En primer lugar se forma un polímero lineal de bajo peso molecular con grupos epoxi, muy reactivos en los extremos, lo que se consigue generalmente por reacción entre un bifenol y epíclorhidrina. En la segunda etapa se añade el agente de entrecruzamiento, normalmente una amina polifuncional como la dietilentriamina, que sirve de puente entre las cadenas lineales de poliéster del polímero epoxi preformado. Las resinas obtenidas tienen excelentes características estructurales y poder adhesivo.

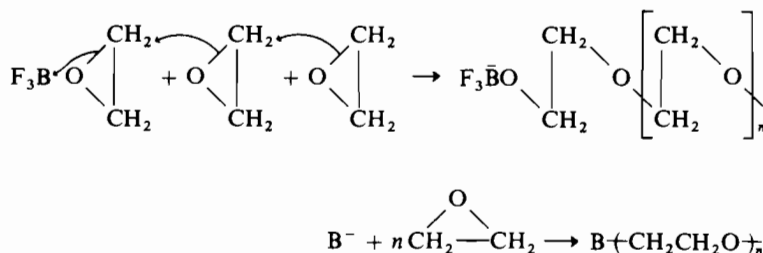




La polimerización por condensación de la caprolactama produce una variedad de nylon llamada nylon 6. La reacción comprende un proceso de iniciación en el que se abre parte de la caprolactama dando el correspondiente aminoácido, que a su vez reacciona directamente con el resto de la lactama por una reacción en cadena de apertura de anillo.

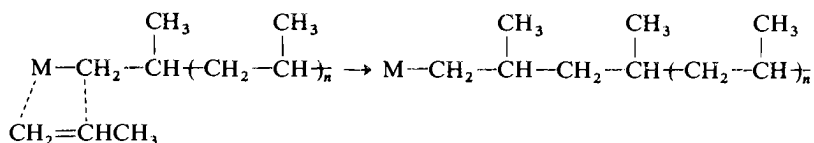


El óxido de etileno es un buen ejemplo de monómero que polimeriza tanto con catalizadores aniónicos como catiónicos. Como catalizadores catiónicos suelen emplearse ácidos de Lewis, obteniéndose uno de los pocos polímeros solubles en agua, por lo que el óxido de polietileno se utiliza como surfactante (detergente), espesante, o para encolar.



24.4 Estereoquímica de polímeros

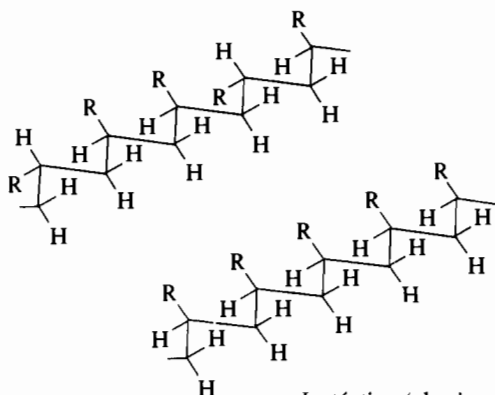
Desde los descubrimientos de Ziegler y Natta en 1953, el uso industrial de la polimerización iónica se ha extendido con rapidez. Ziegler y Natta pusieron a punto catalizadores que permiten el control estereoquímico de polimerizaciones de materias primas asequibles y baratas como el propileno. Los llamados *catalizadores de Ziegler-Natta* son iniciadores activos preparados con un halogenuro de un metal de transición y un agente reductor; el utilizado más corrientemente es el $\text{Al}(\text{Et})_3 \cdot \text{TiCl}_4$. El crecimiento de la cadena ocurre por inserción del monómero en el enlace entre el metal y el resto de la cadena, como se ve en el caso del propileno:



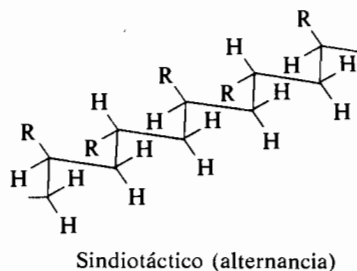
El polímero resultante difiere de los primitivos polímeros de propileno que eran ramificados y no cristalinos y tenían malas propiedades mecánicas. En cambio, con los catalizadores Ziegler-Natta se obtienen polímeros de cadena recta, con gran regularidad estereoquímica, de alto punto de fusión y que forman fibras muy fuertes. A los polímeros, que como los primeros obtenidos con propileno, no poseen una estereoquímica definida se les denomina *atácticos* (fig. 24.1) y no son cristalinos. A los que tienen todos los grupos del mismo lado de la cadena extendida se les llama *isotácticos*, y los que tienen los grupos alternados de forma regular a ambos lados de la cadena reciben el nombre de *sindiotácticos* (fig. 24.1). Los dos últimos tipos de polímeros son generalmente cristalinos. El polipropileno isotáctico funde a 167°C .

Las estructuras tridimensionales de las cadenas de polímeros ayudan a explicar sus propiedades físicas y sus usos. Se puede considerar, por ejemplo, que el polímero atáctico de propileno existe formalmente en una conformación estirada (fig. 24.2). En realidad tal polímero es una mezcla en equilibrio de todas las posibles conformaciones por lo que tiende a enroscarse como una pelota de *espaguetis* en agua. Los materiales atácticos no cristalizan por enfriamiento, sino que forman un sólido no cristalino llamado *vidrio*. Su extrusión a través de una rendija produce películas como las empleadas en las tintorerías para enfundar los trajes y vestidos. Por tener una conductividad eléctrica muy baja el polipropileno sirve también como aislante eléctrico y como revestimiento en los cables eléctricos.

Atáctico (al azar)



Isotáctico (al mismo lado)



Sindiotáctico (alternancia)

Figura 24.1

Tipos fundamentales en la estereoquímica de polímeros.

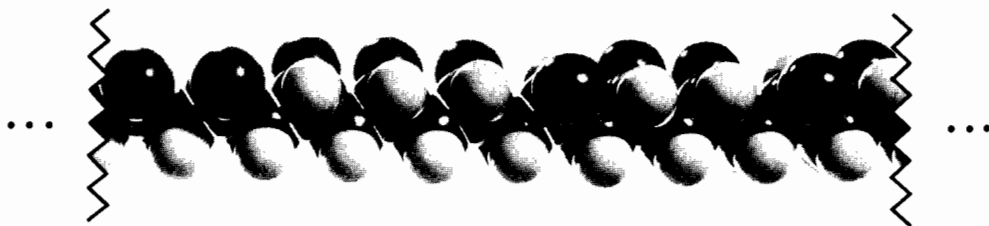


Figura 24.2

Polipropileno atáctico estirado. Para mayor claridad los grupos metilo se representan por esferas oscuras.

La figura 24.3 representa el polímero sindiotáctico. En disolución, los grupos metilo se encuentran principalmente en la conformación anti, y el polímero también cristaliza en esta conformación.

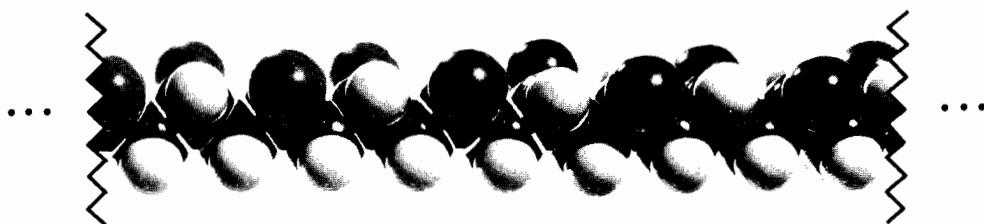


Figura 24.3
Polipropileno sindiotáctico estirado.

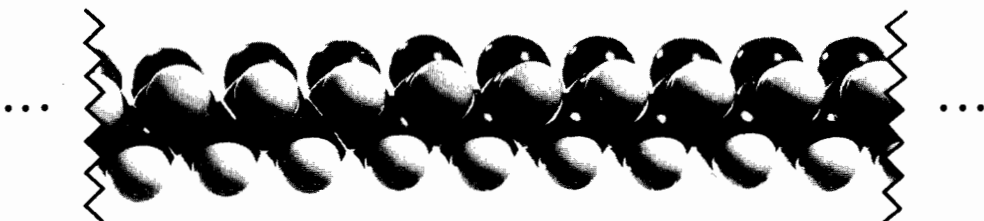


Figura 24.4
Polipropileno isotáctico estirado.

Como muestra la figura 24.4, en el polímero isotáctico existirían repulsiones metilo-metilo desfavorables, si la columna vertebral del polímero sólo contuviera conformaciones anti. Por ello adopta conformaciones alabeadas que confieren al polímero una estructura helicoidal, con tres unidades de monómero por vuelta, en

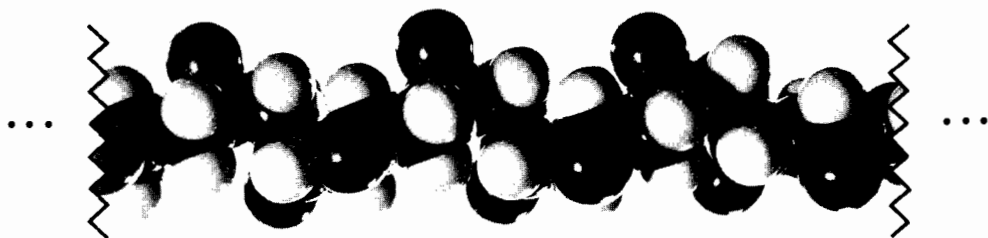


Figura 24.5
Polipropileno isotáctico helicoidal.

el caso del polipropileno cristalino isotáctico (fig. 24.5). La forma isotáctica de este polímero se emplea para moldear gran variedad de objetos.

24.5 Usos de los polímeros

En contraste con la mayoría de los productos químicos, los polímeros se obtienen como materias primas para fabricar artículos comerciales útiles. Probablemente la mejor y la más práctica manera de clasificar los polímeros es la que se basa en sus propiedades físicas puesto que en definitiva son éstas las que determinan la clase de uso. Podemos clasificar los polímeros de elevado peso molecular en tres importantes grupos: *elastómeros*, *plásticos* y *fibras*. Las propiedades físicas que ayudan a establecer la clasificación de un polímero dado aparecen en la tabla 24.1. Algunos polímeros son casos-límite y aparecen en las fronteras entre dos grupos. Algunos polímeros tienen distintas propiedades según la temperatura, pudiendo cambiar también su tipo de utilización.

TABLA 24.1. Propiedades físicas de los polímeros

| <i>Propiedades</i> | <i>Elastómeros</i> | <i>Plásticos</i> | <i>Fibras</i> |
|--|--|--|--|
| Ejemplos típicos | Caucho natural, poliisobutileno, policloropreno. | Poliestireno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo. | Celulosa, la fibroína de la seda, poliamidas. |
| Estiramiento. | 1000 % aprox. | 100-200 % aprox. | 10-20 % aprox. |
| Naturaleza de la deformación. | Total, reversible e instantáneamente elásticos. | Algo de elasticidad reversible, más cierta deformación permanente. | Algo de elasticidad instantánea, algo de elasticidad retardada y algo de deformación permanente. |
| Influencia de la temperatura en las propiedades mecánicas. | La elasticidad aumenta con la temperatura; a temperaturas bajas quebradizos e inextensibles. | La elasticidad depende de la temperatura. | La elasticidad prácticamente independiente de la temperatura entre -50° y $+150^{\circ}$ C. |
| Tendencia a cristalizar. | Muy baja. | Moderada. | Muy elevada. |

PROBLEMAS

1. Sugerir argumentos químicos que expliquen por qué las primeras gotas de lluvia en una gran ciudad industrial debilitan o producen carreras en las medias de nylon.

2. ¿Qué reacciones químicas comerciales del ácido tereftálico deben emplearse para producir un poliéster corriente?
3. Discutir las diferentes etapas de la producción de espuma de poliuretano.
4. Explicar la diferencia entre las principales propiedades físicas del Dacrón y la Baquelita en función de sus estructuras moleculares.
5. ¿Qué diferencia existe entre un polímero de condensación y un polímero de adición? Dar un ejemplo de cada uno.
6. Nombrar las tres etapas de una polimerización por radicales libres y dar un ejemplo de cada una.
7. Escribir las estructuras de los siguientes materiales plásticos comunes:
(a) Mylar (b) Poliuretano
(c) Baquelita (d) Sarán
(e) Lucite (f) Orlón
8. Definir y dar un ejemplo de: homopolímero, entrecruzamiento y termoplástico.
9. El caucho butílico es un caucho sintético blando formado por un copolímero con 98 % de isobutileno y 2 % de isopreno. ¿Cuál es la finalidad de este 2 % de isopreno?
10. El alcohol polivinílico se obtiene por hidrólisis del acetato de polivinilo. ¿Por qué no se obtiene directamente del alcohol vinílico? ¿Cómo sintetizaría el acetato de vinilo?
11. Escribir las reacciones químicas empleadas en la industria para fabricar ablandadores de agua, y explicar su comportamiento en la conversión de agua dura en agua blanda.
12. Indicar el mecanismo detallado de la condensación de la epíclorhidrina con un bifenol en presencia de base.
13. En una solicitud de patente se reivindica la reacción, catalizada por la luz, del cloruro de nitrosilo con ciclohexano para formar un intermedio utilizado en la fabricación del nylon 6. Sugerir una estructura razonable de tal intermedio e indicar los pasos siguientes en la síntesis del nylon.
14. Explicar por qué la estructura del caucho es responsable de las propiedades bien conocidas de dicho material.
15. Dibujar fórmulas esquemáticas de polímeros atáctico, isotáctico y sindiotáctico. Explicar cómo y por qué difieren sus estructuras tridimensionales. Discutir sus propiedades físicas y usos comerciales.
16. Proponer un ejemplo de un monómero que pueda polimerizarse tanto con un catalizador aniónico como con uno catiónico. Exponer las propiedades y usos que dan valor comercial a los productos.
17. El metacrilato de metilo se polimeriza por tratamiento con generadores de radicales libres, como el peróxido de di-*t*-butilo, formando uno de los más importantes plásticos comerciales. Indicar: (a) cómo ataca el iniciador al metacrilato de metilo; (b) el primer paso en el crecimiento de la cadena; (c) la estructura de la unidad fundamental en el polímero final.
18. El polipropileno ha sido obtenido en forma atáctica, isotáctica y sindiotáctica. Explique por qué no se han hallado esas modificaciones estereoquímicas para el poliisobutileno.

19. Dé un ejemplo de polimerización por coordinación y nombre los químicos responsables del descubrimiento de este método.

PROBLEMA OPTATIVO

20. Una muestra de estireno se polimeriza con ayuda de trazas de azoisobutironitrilo como iniciador. Por hidrólisis del polímero resultante se liberan 6 g de amoníaco por cada 10 kg de polímero. Si todos los grupos terminales derivan del radical iniciador (α -cianoisopropilo), ¿qué promedio de unidades de estireno existe en cada cadena?

CAPITULO 25

Hidratos de carbono

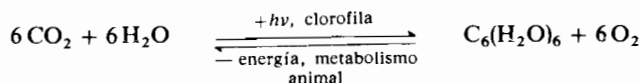
25.1 Introducción: Química de los monosacáridos

Los hidratos de carbono o carbohidratos reciben este nombre porque la fórmula empírica general de muchos miembros de la familia puede escribirse $C_n(H_2O)_n$, es decir, carbono hidratado. (Nótese, sin embargo, que no *todos* los hidratos de carbono están representados por esta fórmula). Los azúcares, almidones y la celulosa, compuestos que tienen importantes funciones estructurales y de energía en los seres vivos, son todos hidratos de carbono. (Los *azúcares* son carbohidratos solubles en el agua.)

La importancia de los hidratos de carbono para los seres humanos es difícil de valorar. Los ingerimos directamente en alimentos como el pan, las patatas, el maíz o los guisantes, e indirectamente en la carne, los huevos, y las grasas de los animales, que previamente los han comido en forma de hierba y grano. El algodón y el lino, los tradicionales materiales para tejidos, son también carbohidratos casi puros. Sólo en épocas muy recientes los polímeros sintéticos (capítulo 24) han comenzado a reemplazar a estas fibras naturales. La madera tiene un gran contenido en celulosa, por lo que gran parte de las casas en las que vivimos, incluyendo los muebles, está construida con hidratos de carbono. En fin, hasta el papel está constituido principalmente por hidratos de carbono, y la importancia del papel en la civilización moderna es enorme. Intentemos imaginar la vida sin papel: no habría moneda de papel, cheques, ni impresos de declaraciones de impuestos; tampoco libros, periódicos, certificados de nacimiento o envases de cartón para la leche. Los diplomas deberían extenderse sobre pergaminos, y la revista *Playboy* desaparecería del quiosco de la esquina. Verdaderamente sería un mundo diferente.

La producción de hidratos de carbono en la naturaleza se efectúa en las plantas verdes por un proceso llamado *fotosíntesis* (sección 29.12). Las plantas contienen el pigmento verde *clorofila* (sección 28.4), que cataliza la conversión de dióxido

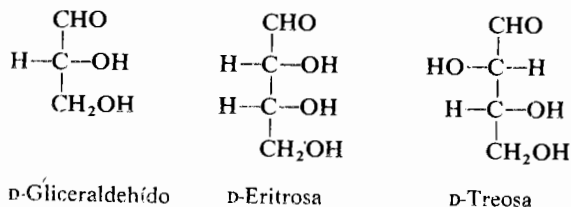
de carbono y agua en azúcar. La reacción no es favorable termodinámicamente, pero tiene lugar porque el sol suministra la energía necesaria en forma de luz.



Mientras que las plantas producen hidratos de carbono a partir de dióxido de carbono y agua, los animales degradan los hidratos de carbono a dióxido de carbono y agua. Los animales obtienen carbohidratos al comer plantas y los combinan con oxígeno del aire en una reacción inversa a la de fotosíntesis. La oxidación de los hidratos de carbono suministra al animal la energía (de acuerdo con la ecuación anterior) necesaria para mantener la vida, y regenera al mismo tiempo el dióxido de carbono que utilizan las plantas en la fotosíntesis.

Todos los hidratos de carbono son polihidroxi aldehídos, polihidroxi cetonas, o moléculas que dan por hidrólisis polihidroxi aldehídos o cetonas. Los *monosacáridos* son las moléculas de hidratos de carbono más pequeñas y comprenden los azúcares de cuatro, cinco, y seis átomos de carbono. La *sacarosa*, o azúcar de mesa, es uno de los *disacáridos* (sección 25.10), que por hidrólisis dan dos monosacáridos. Los polisacáridos (sección 25.11) que incluyen el almidón y la celulosa originan por hidrólisis muchas moléculas de monosacáridos.

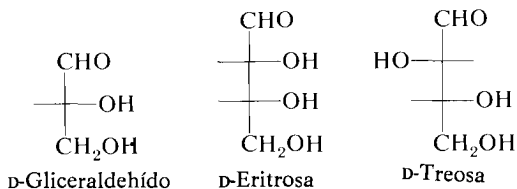
El monosacárido más sencillo es el *gliceraldehído*, que contiene un centro de asimetría, y existe por lo tanto como un par de enantiómeros. Como se discutió en la sección 6.6 la configuración D fue asignada arbitrariamente a la estructura que se indica; por suerte tal asignación ha resultado ser correcta.



En los azúcares de cuatro átomos de carbono existen dos centros asimétricos por lo que son posibles $2^2 = 4$ estereoisómeros. El carbono asimétrico *más alejado* del grupo aldehído es el que, por definición, determina la configuración, que es D en los isómeros indicados, por ser dichos carbonos iguales al del D-gliceraldehído (el hidroxilo hacia la derecha en la proyección de Fischer). Los átomos de carbono de un azúcar se numeran partiendo del carbono aldehídico que es el 1, de forma que las configuraciones del C-2 en el gliceraldehído y de los C-3 en la eritrosa y treosa determinan las configuraciones globales.*

* La nomenclatura RS, más general, se utiliza raras veces para especificar las configuraciones de los carbohidratos (este capítulo) o en el campo de las proteínas (capítulo 26). En estas áreas es más corriente la vieja nomenclatura DL que empleamos aquí. En casi todos los casos la configuración D corresponde a R y la L a S, tanto en los azúcares como en las proteínas.

Las proyecciones de Fischer de los azúcares suelen escribirse simplificadas, omitiendo los carbonos asimétricos e incluso también los hidrógenos a ellos unidos. Las fórmulas a continuación representan las mismas estructuras que las anteriores.

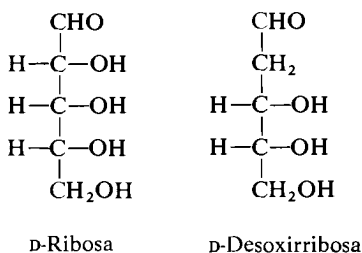


EJERCICIO 25.1

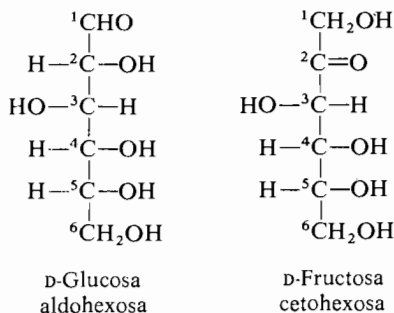
Dibujar las proyecciones de Fischer de la L-treosa y la L-eritrosa.

Trataremos a menudo parejas de diastereoisómeros que tienen configuraciones que se diferencian en un único centro, es decir átomo. Se dice que tales compuestos son *epímeros*. Así pues, la D-eritrosa es el epímero de la D-treosa. Esta terminología, que inicialmente se aplicó sólo a los hidratos de carbono que tenían configuraciones distintas en el C-2, se ha generalizado y ampliado su uso tal como se acaba de definir.

Los monosacáridos de cinco átomos de carbono se denominan *pentosas* y los de seis *hexosas*. Ejemplos importantes de pentosas son la *ribosa* y la *desoxirribosa*. Esta última no tiene hidroxilo en C-2 por lo que se la llama un 2-desoxiazúcar.



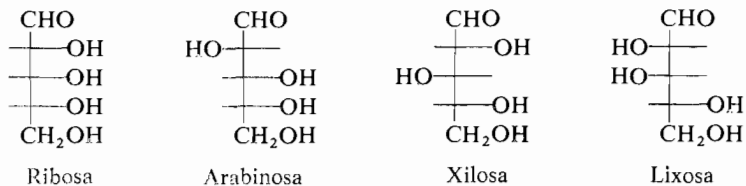
Cada uno de estos compuestos contiene un grupo aldehído, de ahí el nombre de *aldopentosas*. El monosacárido con seis átomos de carbono más corriente es la *glucosa*, una *aldohexosa*, ya que también contiene un grupo aldehído. La *fructosa*, otra hexosa corriente, tiene un grupo cetona en C-2 por lo que es una *cetohexosa*.

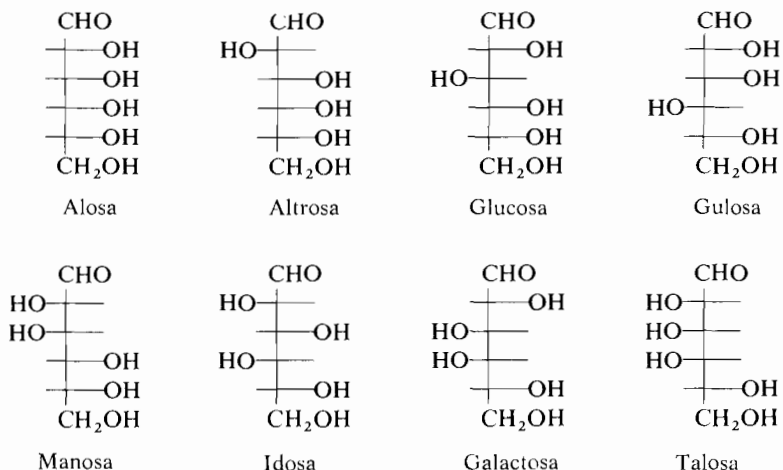


Los monosacáridos son materiales excepcionales al poseer varios grupos funcionales reactivos sobre átomos de carbono adyacentes. Por ejemplo, en la forma aldehído de la glucosa existen cuatro grupos hidroxilo secundarios y un grupo hidroxilo primario, además del aldehído. El grupo hidroxilo primario tiene una reactividad que difiere muy poco de la de los hidroxilos secundarios, y la diferencia de reactividad entre estos últimos es ínfima, aunque a veces observable y útil. Es fácil comprender que antes del advenimiento de los reactivos estereoespecíficos, del conocimiento de la participación de los grupos vecinos, y de la invención de los sistemas de separación de alta resolución, como la cromatografía en fase vapor, y la de capa fina, casi todos los productos de reacción de los hidratos de carbono fueron mezclas complejas imposibles de cristalizar. Esta situación dio muy mala reputación al área de la química de los hidratos de carbono, un área que, como pensaban muchos químicos, estaba compuesta de gomas y jarabes que tardaban semanas, meses, e incluso años en cristalizar. Como el único método de purificación disponible antes de 1940 era la recrystalización, todos los progresos dependían del arte de cristalizar un compuesto partiendo de una mezcla compleja de compuestos muy semejantes. Un grupo de investigación que careciera de una buena reserva de cristales para sembrar, y sin experiencia en el arte, estaba destinado al fracaso. Pero hoy en día los derivados de los hidratos de carbono pueden purificarse hasta cristalización, si es preciso, con ayuda de las reacciones actuales y de las separaciones de alta resolución. O también pueden purificarse suficientemente y emplearse en las reacciones posteriores sin necesidad de cristalización.

MATERIA OPTATIVA

Se indican a continuación, como referencia, los nombres y las estructuras (en proyecciones de Fischer) de todas las aldopentosas y aldhexosas de la serie D.

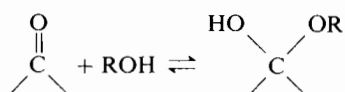




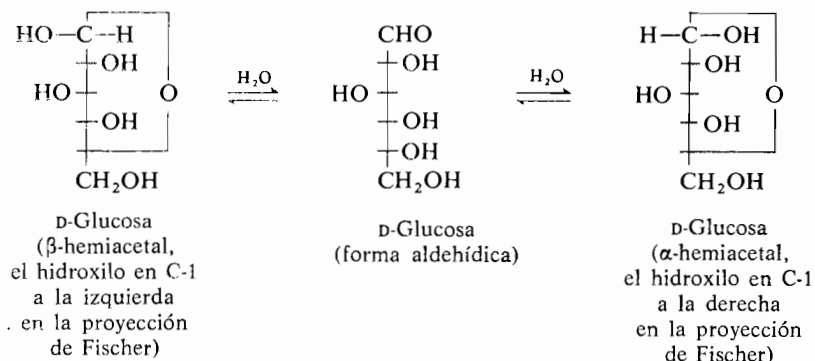
CONFIGURACIÓN DE LOS AZÚCARES NATURALES. *La mayor parte de los importantes monosacáridos naturales son de la serie D; la configuración L es de hecho muy rara entre los azúcares naturales. Hasta hace pocos años, la D-glucosa, D-manosa y D-galactosa, eran considerados los únicos importantes y verdaderamente son los más comunes de los azúcares naturales. En los años recientes, el haberse aislado varios antibióticos que contienen azúcar, y probado su estructura, ha puesto de manifiesto la existencia en la naturaleza de la mayor parte de las ocho configuraciones aldohexosa. Por ejemplo, compuestos derivados de los azúcares L-ido-, D-gulo-, D-talo- y D-allo-, han sido aislados en la disociación de antibióticos.*

25.2 Estructuras cíclicas de los monosacáridos

El azúcar más corriente e importante en la naturaleza es con mucho la glucosa. Es también la aldohexosa más estable termodinámicamente, lo que puede ser una razón de su amplia incidencia. Las proyecciones de Fischer se emplean con frecuencia para expresar la estructura, aunque en algunos aspectos no son correctas; por ello vamos a examinar más de cerca la estructura real de los azúcares. Como se discutió en las secciones 18.1 y 18.2, los alcoholes reaccionan reversiblemente con los aldehídos dando hemiacetales (y acetales).

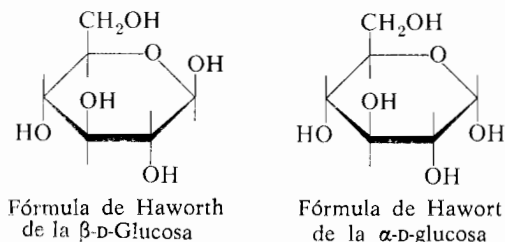


La formación de hemiacetales no está muy favorecida en moléculas sencillas, porque aunque la entalpía favorece al hemiacetal, la entropía no (¿por qué?). Cuando las funciones alcohol y aldehído coexisten en la misma molécula y en posiciones tales que puedan cerrarse formando un anillo de seis eslabones sin tensión, la ciclación está francamente favorecida. Ésta es la razón de que la glucosa forme un hemiacetal cíclico y de que sólo una ínfima cantidad de la forma aldehídica exista en equilibrio junto a la hemiacetálica en disolución. Obsérvese que la ciclación convierte al carbono aldehídico en un carbono hemiacetálico asimétrico. En disolución habrá por lo tanto *dos* hemiacetales en equilibrio con el aldehído; se les designa α y β como se indica a continuación



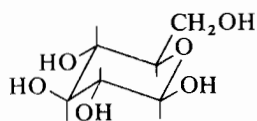
Estos dos isómeros cíclicos de la D-glucosa son diastereoisómeros que sólo difieren en la configuración del C-1. Este tipo de parejas de isómeros en las series de hidratos de carbono tiene tal importancia que han recibido un nombre especial. Estos compuestos se denominan *anómeros* y el C-1 se llama átomo de carbono anómérico.

Para subsanar las situaciones dudosas que en cuanto a longitudes de enlace plantea la proyección de Fischer, visibles en las formas de glucosa, Haworth* introdujo otro tipo de proyección que se utiliza con profusión.

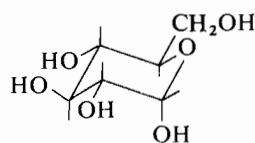


* W. N. Haworth, 1883-1949. Nacido en Chorley, Lancashire, Inglaterra. Universidad St. Albans, Escocia, y Armstrong College, Universidad de Birmingham, Inglaterra. Premio Nobel 1937.

Más recientemente, al conocerse mejor las conformaciones de los azúcares, se ha extendido el uso de las representaciones conformacionales utilizadas para los derivados del ciclohexano. Aunque en principio son posibles dos conformaciones silla de la β -D-glucosa, sólo es importante la que posee todos los grupos ecuatoriales.



Fórmula conformacional de la β -D-glucosa



Fórmula conformacional de la α -D-glucosa

Estos hemiacetales cíclicos de *seis eslabones* se llaman *piranosas* porque se pueden considerar derivados del compuesto heterocíclico (con oxígeno) de seis eslabones denominado pirano.



Pirano



Furano

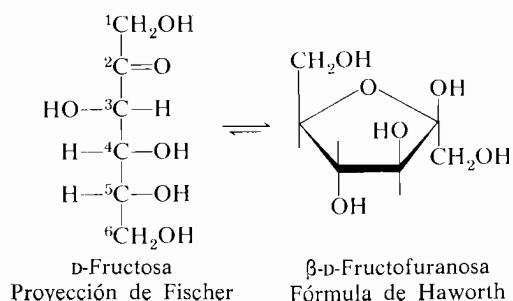
Por consiguiente los nombres completos de las dos formas cíclicas de la D-glucosa son α -D-glucopiranosas y β -D-glucopiranosas. En esta nomenclatura α indica que el grupo hidroxilo en C-1 está «a la derecha» en la proyección de Fischer y hacia «abajo» en la proyección de Haworth y en la representación conformacional. E inversamente, β significa «a la izquierda» o «arriba» respectivamente.

EJERCICIO 25.2

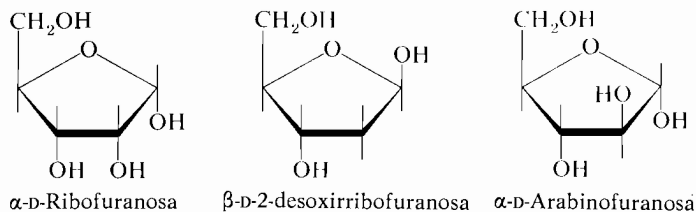
Formule las estructuras de las conformaciones silla más favorecidas para la α - y la β -D-manopiranosas. (La D-manosa difiere de la D-glucosa en la configuración en C-2, véase pág. 963).

La fructosa, una importante cetohexosa, existe predominantemente en forma cíclica, como la mayoría de los restantes sacáridos. Esa estructura es un hemiacetal cíclico formado también con el grupo hidroxilo en el átomo de carbono 5. Sin embargo, el anillo sólo contiene cinco átomos puesto que el carbonilo cetónico

de la fructosa está en el C-2. El anillo pentagonal con oxígeno es un derivado del *furano* por lo que se denomina *fructanosa* (en vez de piranosa).



La mayoría de las aldopentosas son azúcares tipo furanosa; por ejemplo la α -D-ribofuranosa (de la D-ribosa), la β -D-2-desoxirribofuranosa (de la D-2-desoxirribose) y la α -D-arabinofuranosa (de la D-arabinosa).



EJERCICIO 25.3

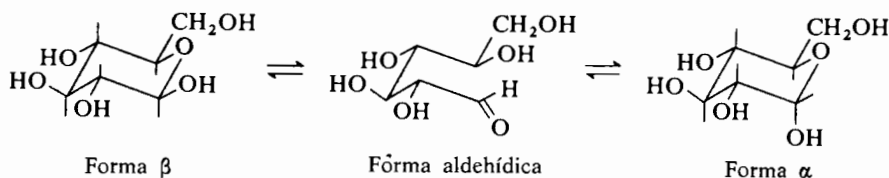
Dibuje las fórmulas conformacionales y nombre los compuestos que son, con respecto a la β -D-glucopiranososa, lo siguiente: (a) el enantiómero; (b) el anómero; (c) un epímero. (d) Haga lo mismo para el enantiómero de (c).

25.3 Mutarrotación

La D-glucosa existe en dos formas cristalinas; una funde a 150° C y la otra a 146° C. El hecho de que ninguna de ellas muestre la frecuencia carbonílica en el infrarrojo sugiere que son los α - y β -hemiacetales. Los estudios mediante difracción de rayos X han confirmado que esa es, efectivamente, la realidad. Los cristales que funden a 150° C son de β -glucosa habiéndose visto que el grupo

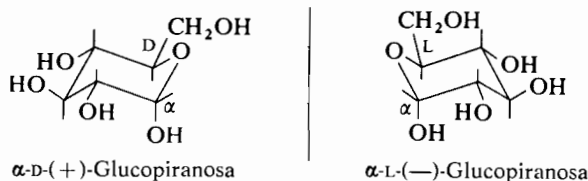
hidroxilo anómero está en posición ecuatorial. Los cristales de α -glucosa funden a 146°C y la cristalografía muestra la misma estructura molecular excepto que el hidroxilo anómero es axial. Una solución recién preparada por disolución de β -glucosa en agua exhibe una rotación específica de $+18,7^{\circ}$. Este valor aumenta lentamente con el tiempo hasta $+52,5^{\circ}$. La α -D-glucosa tiene una rotación, medida inmediatamente después de efectuada la disolución, de $+112^{\circ}$, que también evoluciona lentamente hasta $+52,5^{\circ}$.

El cambio lento de rotación óptica en disolución se llama *mutarrotación*, y se interpreta por interconversión de los hemiacetales a través del aldehído intermedio. La mezcla en equilibrio contiene 64 % del isómero β , 36 % del isómero α , y tan sólo 0,02 % del aldehído libre. Los porcentajes de equilibrio no son los mismos en disoluciones diferentes, pero generalmente existe siempre suficiente aldehído en las mezclas de reacción para que ocurran reacciones típicas de aldehídos como oxidaciones, reducciones, y formación de derivados carbonílicos. El hecho de que el átomo de carbono aldehídico no sea asimétrico en la forma aldehído, mientras que en el hemiacetal existe en las formas α y β hace difíciles las determinaciones estereoquímicas y estructurales (sección 25.9).



Debe comprenderse bien que la imagen especular de D es L, que la imagen especular de (+) es (—), pero que la imagen especular de α es α y no β , como se demuestra en el siguiente ejemplo (es decir, α implica un grupo hidroxilo en 1 y axial en ambos enantiómeros).

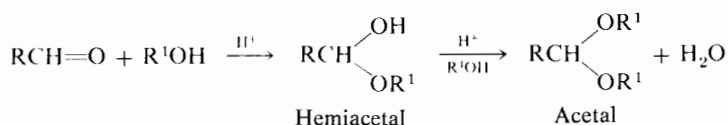
imágenes especulares



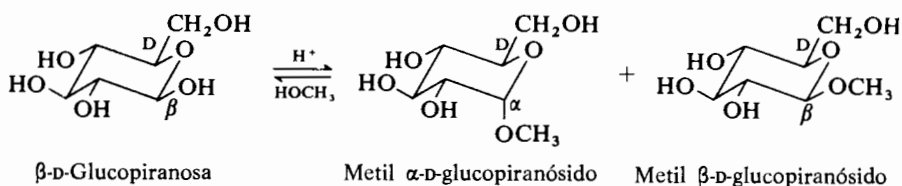
25.4 Glicósidos

Una de las reacciones más importantes en la química de los hidratos de carbono aprovecha el hecho de que el grupo hidroxilo de un hemiacetal posee una reactividad

vidad bastante distinta de la de los otros grupos hidroxilo (los alcohólicos) de la molécula. Esta reacción es la conversión del hemiacetal en acetal por tratamiento con un alcohol en presencia de un ácido como catalizador. En los aldehídos sencillos puede representarse así (sección 18.2):



Análogamente, si se trata la D-glucosa con HCl metanólico, el grupo hidroxilo anómérico (en C-1) se sustituye por OCH₃, obteniéndose el acetal. Los acetales de este tipo reciben el nombre genérico de *glicósidos*. Por lo tanto, un glicósido de la glucosa se llamará glucósido, uno de la ribosa ribósido y así sucesivamente. El grupo alquilo procedente del alcohol se nombra primero y como palabra separada. El acetal metílico relacionado con la β-D-glucosa puede denominarse metil β-D-glucósido o si se utiliza el nombre completo metil β-D-glucopiranosido. En la realidad se obtiene una mezcla de los glicósidos α y β cuando se hace reaccionar la D-glucosa con el metanol, independientemente de que se parta de la forma α o de la β porque los dos anómeros están en equilibrio en la solución ácida.



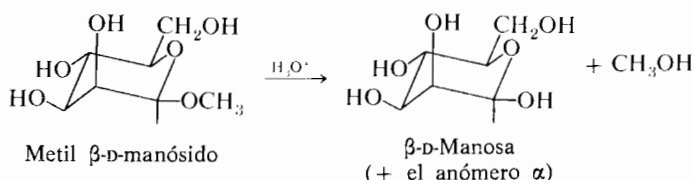
Sin embargo, es importante hacer notar que en solución neutra (o básica) los glicósidos son configuracionalmente estables y no mutarrotan como lo hacen los azúcares libres. Estos compuestos cuentan entre los derivados más útiles de los monosacáridos, no sólo en el laboratorio, sino también en la química de los organismos vivos. Los almidones, celulosas y ácidos nucleicos contienen todos monosacáridos incorporados por medio de uniones glicósido.

EJERCICIO 25.4

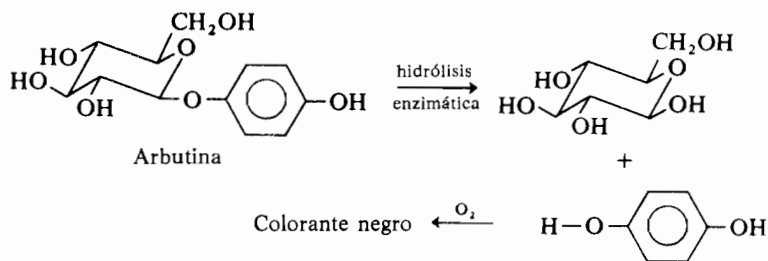
Formule las estructuras de los siguientes glicósidos:

- Metil α-D-manopiranosido.
- Metil β-D-fructofuranósido.
- Etil β-D-ribofuranósido.

Los glicósidos, como los acetales y los cetales sencillos, se hidrolizan rápidamente a los monosacáridos «libres» con ácidos acuosos diluidos.



DERIVADOS DE AZÚCARES EN LA NATURALEZA. Muchos productos naturales contienen azúcares unidos a otros tipos de estructuras químicas. En la arbutina el azúcar está unido a un derivado fenilo. La arbutina es el β -D-glucósido de la hidroquinona, y se encuentra en muchas plantas. Las hojas de ciertos perales se vuelven negras en el otoño en vez de amarillas o rojas; el color negro se debe a que las hojas contienen una gran concentración de arbutina, que por hidrólisis enzimática libera hidroquinona oxidable por el aire dando un colorante negro.

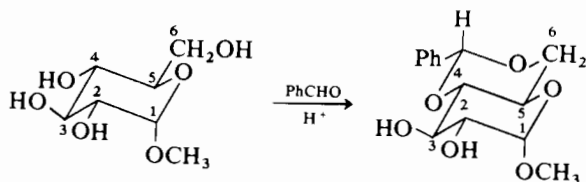


El resto unido al azúcar se denomina aglicona. Cuando la aglicona es un colorante o un pigmento como las antocianinas o antoxantinas (sección 27.8) los compuestos resultantes son los productos naturales que colorean las flores. Si la aglicona está relacionada con el perhidrofenantreno los compuestos tienen interés terapéutico y se conocen como glicósidos cardíacos (sección 27.7) de los que el mejor ejemplo se extrae de la digital o planta *Digitalis*, en la que la aglicona es la digitoxigenina. Los glicósidos cardíacos producen latidos de corazón más lentos y más fuertes. También han sido utilizados por tribus primitivas como venenos para las puntas de flechas. En la sección 25.10 se mencionarán más derivados de los azúcares que existen en la naturaleza.

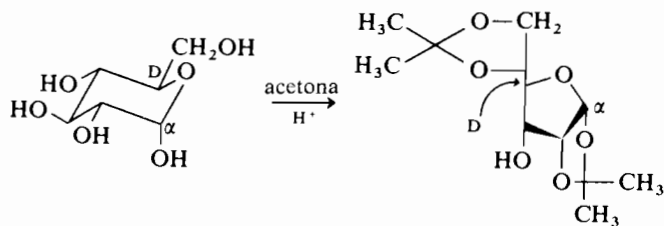
MATERIA OPTATIVA

Grupos protectores. Se ha discutido anteriormente el uso de los acetales como grupos protectores (sección 22.4). Los acetales y los cetales son eficaces en la pro-

tección de ciertos grupos hidroxilos durante las reacciones de los hidratos de carbono. Por ejemplo, el benzaldehído reacciona con el metil glucósido para dar el 4,6-bencilidén derivado, que tiene cuatro de los seis grupos funcionales de la glucosa protegidos. Los dos grupos hidroxilo restantes (carbonos 2 y 3), pueden tratarse químicamente como un *trans* diol *vecinal* y convertirse en un óxido, en una insaturación entre 2 y 3, o en un derivado heteroatómico. La reacción de formación del derivado bencilidénico tiene como características importantes su generalidad y la selectividad en la creación del anillo entre las posiciones 4 y 6. Por otra parte el grupo bencilideno puede eliminarse selectivamente en presencia de la unión glicosídica; por hidrogenólisis con metanol acidificado o catalítica, puede desprenderse el grupo bencilideno sin afectar al metilo glicosídico.



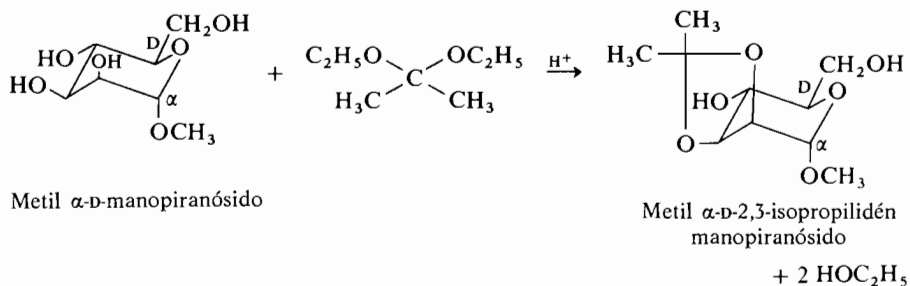
La acetona también es capaz de formar cetales y se utiliza para proteger grupos hidroxilo y en algunos casos el grupo aldehído de los azúcares. Obsérvese que aunque la forma más estable del hemiacetal de la glucosa es un piranosido, esta reacción conduce a un derivado de la furanosa.



1,2,5,6-Diisopropilidén- α -D-glucofuranosa

Con esta reacción se protegen cinco de los seis grupos funcionales de la glucosa. Toda la química de los alcoholes secundarios es aplicable al grupo hidroxilo que queda libre, de tal forma que puede tosilarse y someterse después a una reacción de desplazamiento con inversión utilizando un nitrógeno nucleófilo para obtener un 3-amino azúcar, o puede oxidarse a cetona, para utilizar las reacciones características de este grupo.

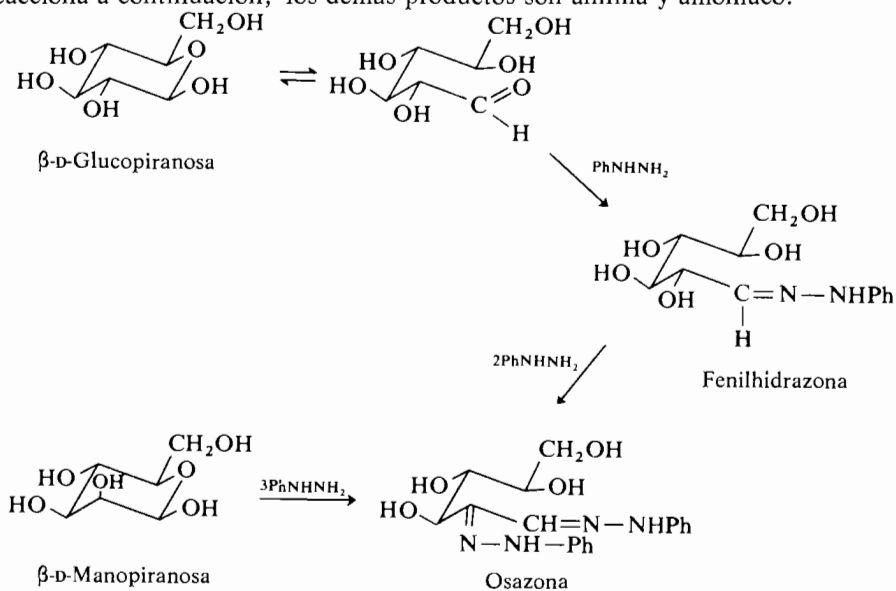
Cuando se utiliza acetona para formar el cetal, el agua producida puede ser nociva para los productos de partida o finales, sobre todo en presencia de ácido. Para efectuar la misma transformación existe un reactivo más apropiado, el 2,2-dietoxipropano (cetal dietílico de la acetona), que reacciona por intercambio de alcohol generando alcohol en vez de agua.

**EJERCICIO 25.5**

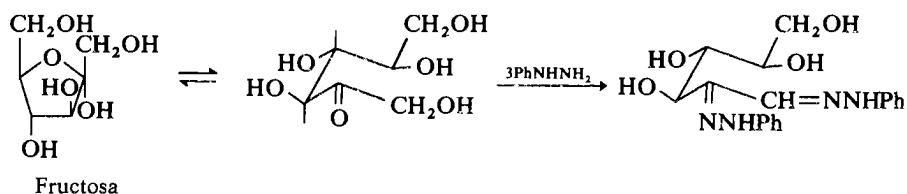
¿Por qué el intercambio cetálico procede más deprisa hacia la derecha como se indica en la reacción precedente?

25.5 Osazonas, oximas y cianhidrinas

Como los monosacáridos en solución están en equilibrio con una pequeña cantidad de la forma aldehído (o cetona), ésta reacciona con otros reactivos normales del grupo carbonilo como la fenilhidracina, la hidroxilamina, y el cianuro de hidrógeno. Los monosacáridos reaccionan con un exceso de fenilhidracina dando *osazonas*. El aspecto nuevo de esta reacción es que el reactivo oxida al hidroxilo adyacente al grupo carbonilo formándose un segundo carbono carbonílico que reacciona a continuación; los demás productos son anilina y amoníaco.



Es posible parar la reacción en el estadio hidrazona, pero la reacción se lleva hasta el final normalmente porque las osazonas son sólidos de alto punto de fusión, fáciles de aislar y de recrystalizar. Aunque las osazonas se utilizan principalmente como derivados de identificación, presentan la gran desventaja de que el centro asimétrico del carbono 2 del monosacárido original se ha perdido. Por lo tanto la glucosa y la manosa que difieren únicamente en la estereoquímica del carbono 2 dan la misma osazona. Es interesante observar que sólo se oxida un grupo hidroxilo; la oxidación no progresa a lo largo de la cadena aunque exista un exceso de reactivo. Sin embargo, cuando hay competencia entre un grupo hidroxilo primario y otro secundario, la oxidación afecta al primario, como se comprueba al oxidar la fructosa ya que se obtiene la misma osazona que la producida a partir de la glucosa y de la manosa.



Emil Fischer descubrió la fenilhidracina en 1875, y al cabo de algunos años de investigar su química, encontró que tal reactivo servía para convertir azúcares si-
ruposos en derivados cristalinos. En aquella época, la posibilidad de preparar deri-
vados cristalizados de los azúcares suministró a Fischer los medios necesarios para
trabajar eficazmente con estos compuestos. Publicó sus estudios iniciales en 1884,
y en 1891 había terminado su brillante comprobación de la estructura y estereo-
química de la glucosa (sección 25.9).*

EJERCICIO 25.6

Formule la proyección de Fischer de la D-glucosazona.

EJERCICIO 25.7

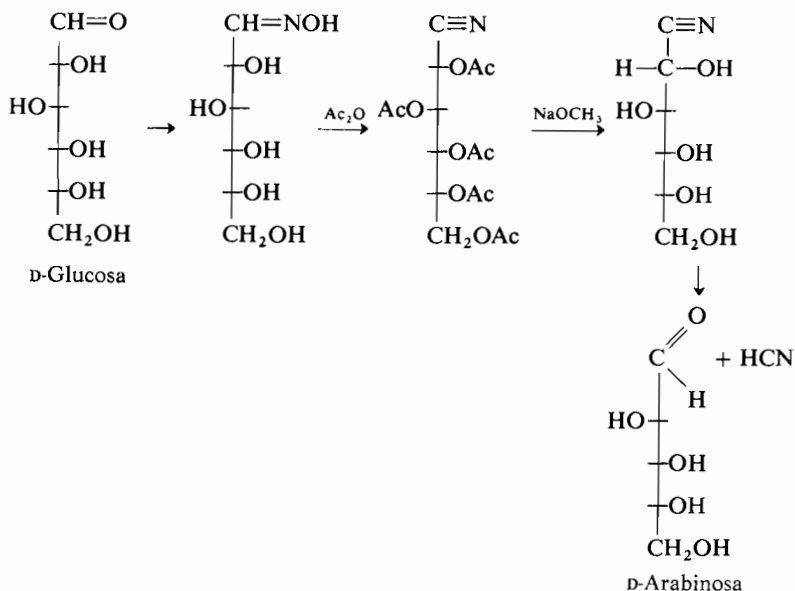
¿Cuáles de las cuatro D-aldopentosas representadas en la pág. 962 forma-
rán osazonas idénticas?

* Emil Fischer, 1852-1919. Nacido en Euskirchen, Alemania. Universidades de Erlangen, Würzburg y Berlín. Premio Nobel 1902.

EJERCICIO 25.8

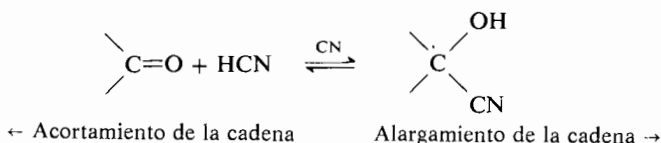
¿Formará osazona la 2-desoxirribosa? ¿Por qué?

La hidroxilamina reacciona con una aldosa dando una oxima sencilla cuya aplicación más importante se basa en que dicha oxima de azúcar, al dar por deshidratación un nitrilo que tiene un hidroxilo en el carbono 2 contiguo, forma en realidad una cianhidrina. Las cianhidrinas dan por degradación el correspondiente compuesto carbonílico y cianuro de hidrógeno. El proceso total constituye un acortamiento de la cadena del monosacárido en un átomo de carbono, como se demuestra con la conversión de la hexosa *glucosa* en la pentosa *arabinosa*.

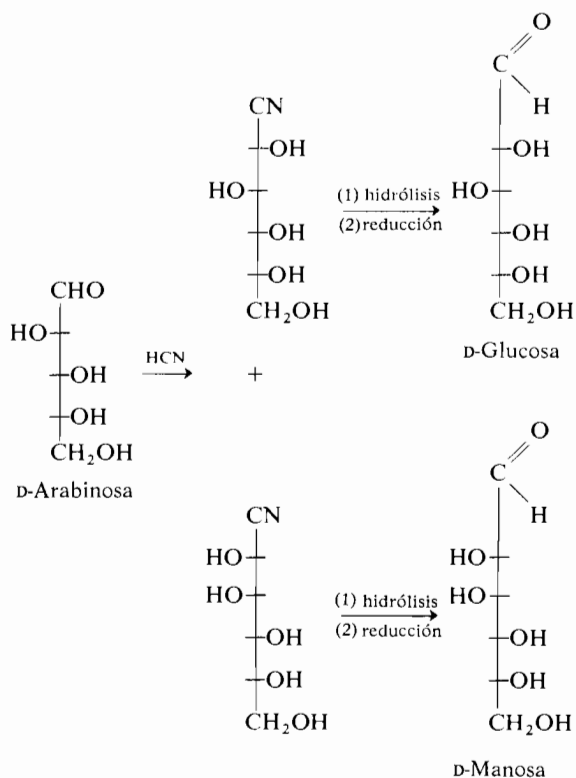


MATERIA OPTATIVA

Alargamiento y acortamiento de cadenas. La reacción del cianuro de hidrógeno con un compuesto carbonílico para dar una cianhidrina es reversible y se utiliza en la química de los hidratos de carbono para disminuir o aumentar en un átomo de carbono la longitud de la cadena del monosacárido. El que la cadena aumente o disminuya depende del control del equilibrio en la siguiente reacción:



Generalmente se emplea como catalizador una base, y para desplazar la reacción hacia la derecha se utiliza un exceso de cianuro de hidrógeno. En cambio, para que la reacción progrese hacia la izquierda se elimina el cianuro de hidrógeno de la mezcla de reacción (o se le convierte en ion cianuro). Una diferencia entre las dos secuencias reaccionales es que en el acortamiento de cadena, una aldosa pura da otra sola aldosa, mientras que en el alargamiento de cadena, una aldosa pura da dos productos diastereómeros ya que se ha creado un centro de asimetría adicional. Por ejemplo la D-glucosa produce sólo D-arabinosa, pero esta última conduce a D-glucosa y D-manosa.



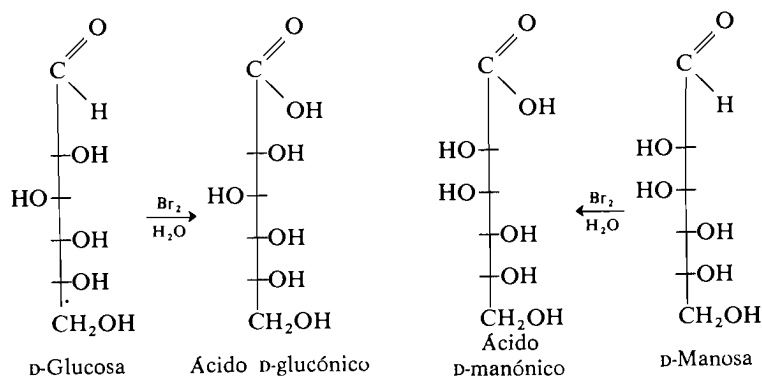
Evidentemente, la glucosa y la manosa tienen distinta configuración sólo en el C-2 y la misma desde C-3 a C-5, que era la configuración desde C-2 a C-4 en la arabinosa. Estos procedimientos para alargar o acortar cadenas fueron utilísimos para establecer las estructuras de los hidratos de carbono (sección 25-9).

EJERCICIO 25.9

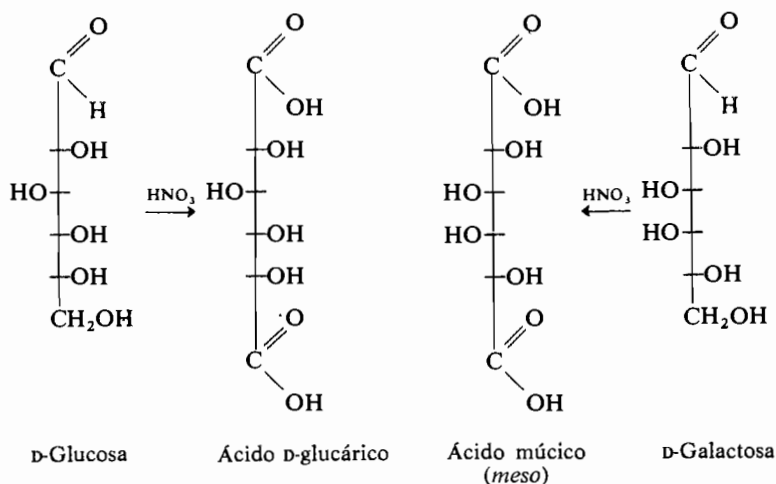
¿Cuáles serán las dos aldohexosas que producirá la D-ribosa por alargamiento de su cadena?

25.6 Reacciones de oxidación: ácidos glicónicos y glicáricos

Los aldehídos y las α -hidroxicetonas figuran entre los grupos funcionales más fácilmente oxidables. Estos grupos están presentes en la pequeña cantidad del carbohidrato de cadena abierta que está en equilibrio con la forma hemiacetálica o hemicetálica cíclica. El empleo del *reactivo de Tollens* [$\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$], la *solución de Fehling* [Cu^{2+} complejoado con ion tartrato] o la *solución de Benedict* [Cu^{2+} complejoado con citrato], permite disponer de un ensayo cualitativo para detectar estos grupos. Si un azúcar reacciona con el reactivo de Tollens formando un espejo de plata o si reduce las soluciones de Fehling o Benedict precipitando óxido cuproso rojo, se le califica de *azúcar reductor*. Los glucósidos no reaccionan y se les denomina azúcares *no reductores*. Para que el ensayo sea positivo hace falta un aldehído libre (o hemiacetal) o una α -hidroxicetona libre (o hemicetal). Esta reacción no permite distinguir aldosas y cetosas puesto que ambas clases la dan. Tampoco son útiles para oxidaciones de aldosas de tipo preparativo ya que el medio alcalino produce isomerizaciones y descomposiciones de estos compuestos (sección 25.7).



Los agentes oxidantes más energéticos atacarán también a los grupos hidroxilo. El ácido nítrico es un agente oxidante particularmente útil; ataca al hidroxilo primario con preferencia a los secundarios.



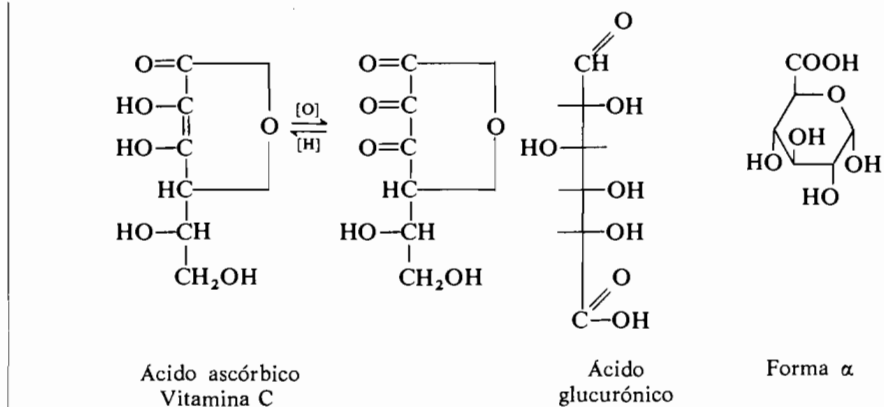
El nombre general de los diácidos es el de *ácidos glicáricos* y entre los más comunes se encuentra el *ácido glucárico* y el *ácido manárico*. La galactosa da el *ácido múcico*, que es ópticamente inactivo porque tiene un plano interno de simetría. La inactividad óptica de este ácido es una prueba clave en la determinación de la estereoquímica de la galactosa.

EJERCICIO 25.10

- Formule las estructuras de las dos aldohexosas que se formarán por alargamiento de la cadena de D-lixosa.
- Formule las estructuras de los ácidos glicáricos que se formarán al oxidar con ácido nítrico esas aldohexosas, nómbralos e indique si serán ópticamente activos o meso.
- Uno de esos diácidos es el *mismo* que se forma a partir de una L-aldohexosa. ¿Cuál?

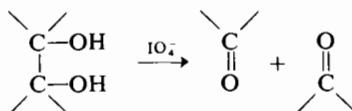
MATERIA OPTATIVA

Ácidos ascórbico y glucurónico. Otros dos derivados de oxidación de los monosacáridos tienen especial importancia. El ácido ascórbico, que es la vitamina C, está muy repartido en la naturaleza, especialmente en las plantas verdes. Funciona como reactivo biológico de oxidación-reducción, actuando como transportador de hidrógeno.

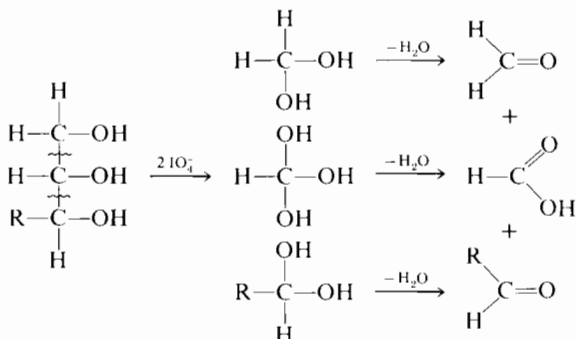


El ácido glucurónico, en el que el hidroxilo primario se ha oxidado a ácido carboxílico mientras que el grupo aldehído permanece intacto, es una de las piedras angulares de muchos polisacáridos naturales.

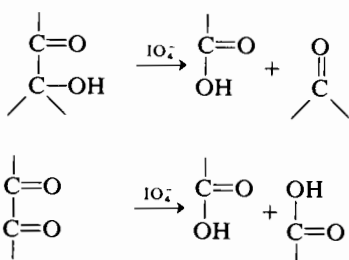
La reacción de oxidación más importante que afecta a los grupos alcohólicos secundarios de los azúcares es la del peryodato. El ácido peryódico, o el metaper-yodato sódico, oxida específicamente los dioles *vecinales* (1,2-dioles) con ruptura del enlace carbono-carbono (sección 17.7).



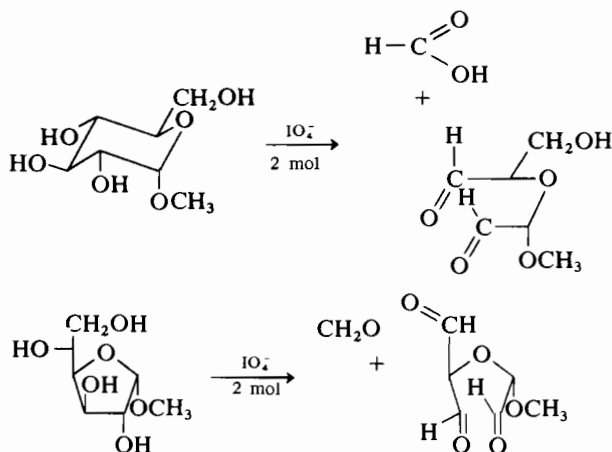
Una manera sencilla y útil de representar el transcurso de esta reacción, de forma que puedan predecirse correctamente las estructuras de los productos, consiste en romper el enlace carbono-carbono entre los dos grupos OH y sustituir dicho enlace por otro OH en cada carbono. Esto origina 1,1-dioles como hipotéticos productos de ruptura, los cuales pierden agua para dar los productos reales con C = O.



Los α -hidroxialdehídos, las α -hidroxicetonas y también los compuestos α -dicarbonílicos se rompen al ser oxidados por reactivos tipo peryodato. En estos casos los productos son un ácido carboxílico y un compuesto carbonílico para los primeros y dos ácidos para el último. Al igual que antes pueden predecirse correctamente los productos añadiendo hidroxilos en cada punto donde se ha roto un enlace carbono-carbono y eliminando agua de los *gem*-dioles para obtener los grupos carbonilo.



Este reactivo tiene una importancia enorme en la determinación estructural de hidratos de carbono. Un α -metil glucopiranosido, por ejemplo, puede distinguirse de un α -metil glucofuranosido por tratamiento con peryodato:



Experimentalmente se añade un exceso de reactivo, determinándose después la cantidad de reactivo gastado y la identidad y cantidades de los compuestos formados, como el ácido fórmico o el formaldehído. Aunque tanto el furanosido como el piranosido reaccionan cada uno con 2 mol de reactivo, el piranosido da un mol de ácido fórmico, mientras que el furanosido da un mol de formaldehído. Obsérvese que si la primera oxidación produce un compuesto α -hidroxicarbonílico,

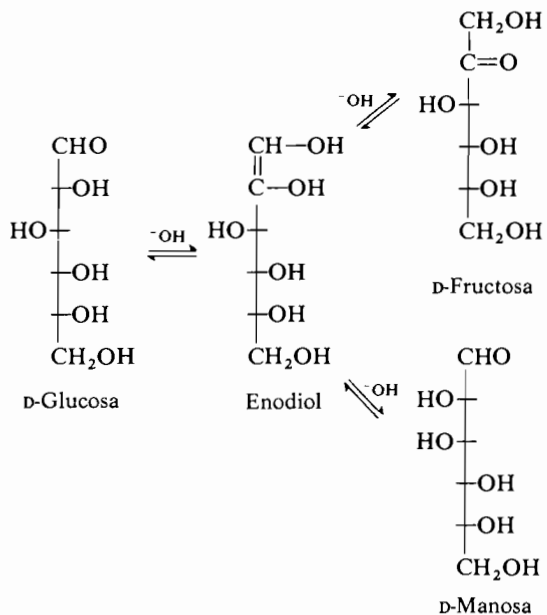
éste se oxidará posteriormente hasta que dejen de aparecer dioles *vecinales*, compuestos α -hidroxicarbonílicos o compuestos α -dicarbonílicos.

EJERCICIO 25.11

Predecir cuántos moles de formaldehído y de ácido fórmico se obtendrían a partir del metil α -D-fructósido (a) si estuviera en forma furanosa; (b) si estuviera en forma piranosa.

25.7 Isomerización alcalina de monosacáridos

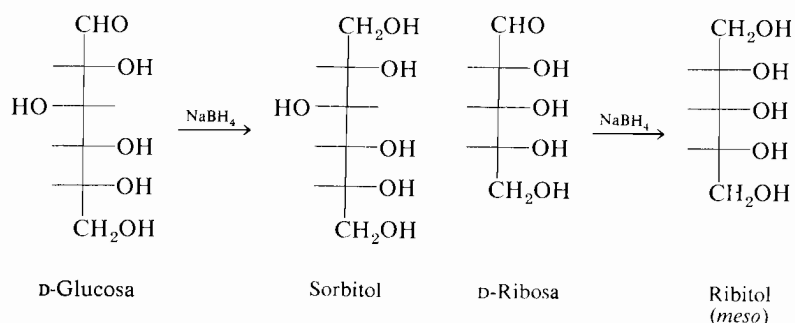
La isomerización química de la glucosa a fructosa es una oxido-reducción interna y puede realizarse por acción de un álcali, pero se producen también otros productos de isomerización y descomposición. Por ejemplo, cuando se trata la D-glucosa con una base se forma un enodiol inestable en el que se ha perdido la estereoquímica del carbono 2 y que evoluciona dando uno o varios de los tres compuestos hidroxicarbonílicos más estables.



La interconversión de la glucosa y la fructosa, catalizada por un enzima, juega un papel clave en el metabolismo de los hidratos de carbono de los seres vivos.

25.8 Reducción

El grupo carbonilo de una aldosa o de una cetosa se reduce con borohidruro sódico o por hidrogenación catalítica. El producto es un alcohol polihidroxílico de los que reciben el nombre genérico de *itolos*. Por reducción de la manosa con borohidruro sódico se obtiene el *manitol* y de la ribosa el *ribitol*, etc., pero el producto de reducción del monosacárido más corriente, la glucosa, tiene el nombre común de *sorbitol*.



Muchos hexitales se encuentran corrientemente en las plantas. El sorbitol, por ejemplo, se encuentra en un 14 % en las algas rojas y en cantidades apreciables en frutos como peras, manzanas, cerezas y melocotones. El manitol se halla en las algas, hierbas, frutas y hongos y a diferencia del sorbitol se encuentra también en los exudados de las plantas. Su nombre viene del hecho de que el compuesto puede aislarse del exudado cristalino del fresno en flor; *Fraxinus ornus*, y es comestible, tiene sabor dulce y recuerda por todo ello al maná de la Biblia (*Éxodo*, 16 : 14-36).

EJERCICIO 25.12

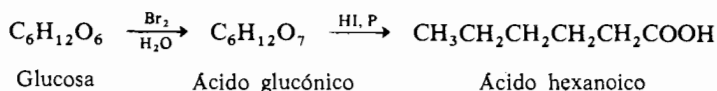
La glucosa es ópticamente activa, y por reducción da sorbitol que también es ópticamente activo. Cinco de los siete diastereómeros de la glucosa dan, al reducirse, glicitales ópticamente activos. Los dos restantes dan glicitales ópticamente inactivos. Explicar por qué.

25.9 Determinación de la estructura de la glucosa por Fischer

MATERIA OPTATIVA

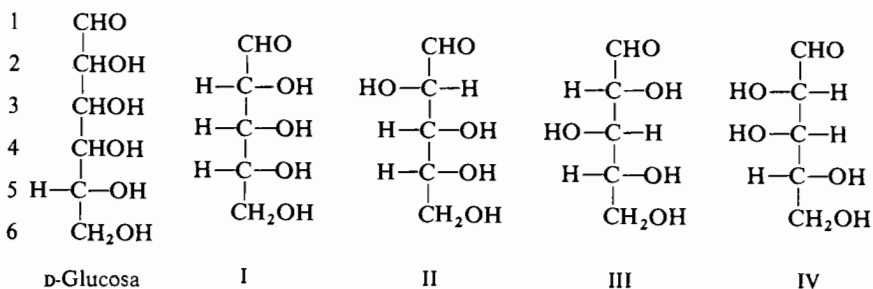
Emil Fischer y sus discípulos comenzaron el estudio de la estructura total de la glucosa, y por lo tanto de la configuración de cada centro, en el año 1888. La determinación estereoquímica, efectuada con las sencillas herramientas de que se disponía en aquella época, constituye una obra maestra de la química orgánica. Fischer había descubierto poco antes la fenilhidracina y conocía la formación de osazonas (sección 25.5). Desde hacía dos años se disponía de la secuencia de reacciones para alargar la cadena (discutida en la sección 25.5). Conocía además que la oxidación de una hexosa con ácido nítrico proporcionaba un ácido glicárico (sección 25.6). Los conceptos de formas racémicas, enantiómeros, epímeros, y formas meso estaban bien definidos, puesto que habían pasado 14 años desde el enunciado de la teoría del átomo de carbono tetraédrico por Van't Hoff y Le Bel. Se disponía de técnicas experimentales para la separación de estereoisómeros y la medida de su actividad óptica. Sólo se conocían algunos monosacáridos como la glucosa, fructosa, arabinosa y manosa.

Indicamos a continuación en forma simplificada el procedimiento que siguió Fischer para determinar la estereoquímica de la glucosa, despreciando las complicaciones debidas a las formas α y β . La estructura, con independencia de la estereoquímica, fue determinada por las siguientes reacciones:

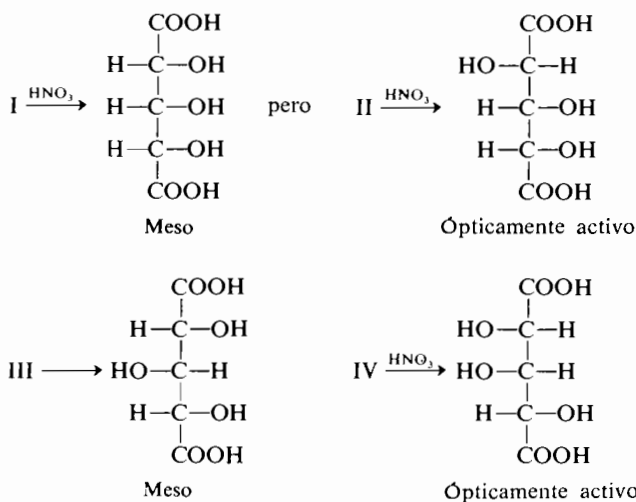


La obtención de ácido hexanoico confirma que los seis carbonos pertenecen a una cadena recta. Por su fórmula molecular, el ácido glucónico debe ser un ácido pentahidroxílico, con los hidroxilos sobre átomos de carbono diferentes puesto que los dióles geminales son hidratos de carbonilo inestables por su tendencia a perder agua dando el carbonilo (sección 18.1). El agua de bromo es un agente oxidante que oxida específicamente los aldehídos a ácidos. Por todo ello la glucosa debe ser el 2,3,4,5,6-pentahidroxihexanal.

Fischer decidió arbitrariamente que la configuración del D-gliceraldehído debía ser la que hoy sabemos que es la correcta (sección 6.6), y que la D-glucosa tendría, por convención, el grupo hidroxilo en C-5 hacia la derecha, pero quedaba por determinar la configuración de los carbonos 2, 3, y 4.

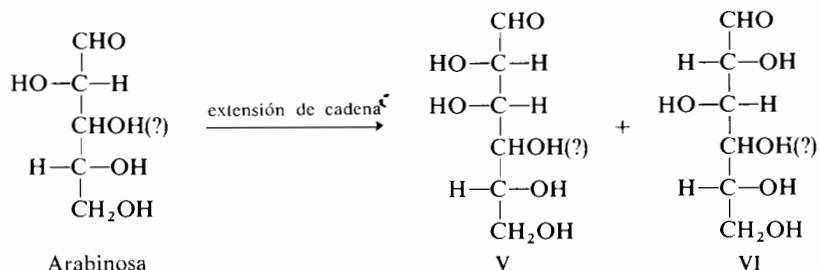


Un compuesto clave en esta determinación fue la *D-arabinosa*, una aldopentosa cuya estructura tiene que ser alguna de las reseñadas I-IV. Por oxidación nítrica de la arabinosa se obtuvo un ácido dicarboxílico *ópticamente activo*, lo que permitió eliminar las estructuras I y III que por oxidación darían ácidos *meso* dicarboxílicos, y que serían incorrectas.

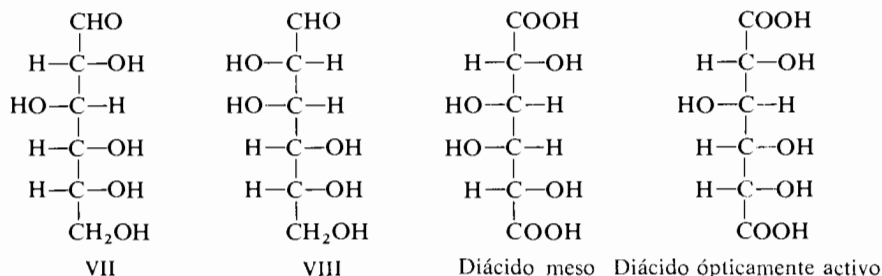


La arabinosa debe ser pues II o IV y se puede representar momentáneamente con la configuración en C-3 dudosa.

El alargamiento de cadena de la arabinosa da una mezcla de compuestos (sección 25.5) que, separados, resultan ser glucosa y manosa. Estos dos compuestos dan la misma osazona. Evidentemente sólo difieren en la configuración en C-2 que es el centro asimétrico creado en la reacción de extensión de cadena. Las estructuras V y VI representarán por tanto a la glucosa y a la manosa. Tendremos que determinar la configuración en C-4 y decidir entonces cuál es la glucosa y cuál la manosa.

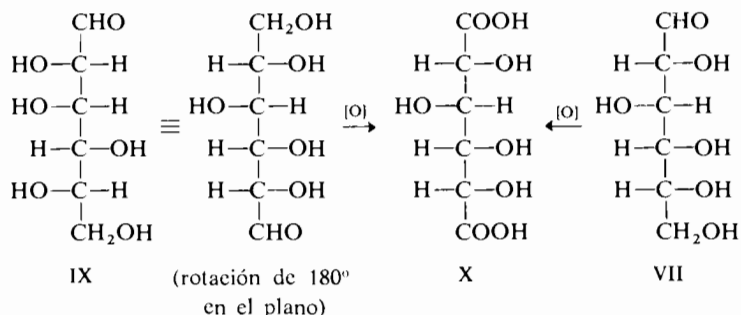


Tanto la glucosa como la manosa dan por oxidación nítrica ácidos glicéricos ópticamente activos, lo que indica que las dos deben tener una configuración *D* en C-4. Si fuera *L* la estructura VI daría por oxidación un diácido meso.



Las estructuras VII y VIII representan por lo tanto la D-glucosa y la D-manosa. Queda por dilucidar si VII es la glucosa y VIII la manosa o al revés.

Para aclarar este último punto Fisher y sus colegas utilizaron el hecho de que otra aldohexosa llamada gulosa, recientemente sintetizada y de stereoquímica desconocida, daba por oxidación con ácido nítrico el mismo ácido glicárico (X) que se obtenía con la glucosa. Para que esto fuera posible la glucosa y la gulosa debían tener la misma configuración relativa en sus centros asimétricos y sus extremos intercambiados. Por lo tanto si la glucosa fuera VII, la gulosa (realmente L-gulosa) debía ser IX. Por oxidación las dos debían dar el mismo ácido glicárico (X).



La manosa, por lo tanto, debe ser VIII. Su oxidación conduce a un ácido glicárico inaccesible a partir de otra aldohexosa. Es lógico porque si intercambiamos los grupos funcionales terminales no se obtiene otra aldohexosa, sino la misma manosa.

La secuencia de experiencias que acabamos de describir es conceptualmente sencilla pero ingeniosa. La determinación total de la configuración resultó posible con sólo demostrar cuándo los compuestos eran idénticos u ópticamente activos. Se han aplicado métodos similares a la determinación de las estructuras de todas las aldopentosas y aldohexosas. Los detalles no son mucho más complicados que los descritos precedentemente.

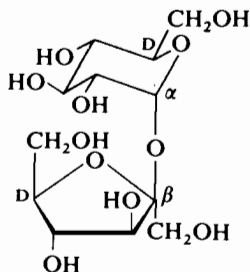
25.10 Disacáridos

Un *disacárido* es un compuesto que por hidrólisis da dos monosacáridos o dos moléculas del mismo monosacárido. Se tratan a continuación los más importantes.

Sacarosa

Pocos alimentos cotidianos son productos químicos puros. El agua es uno de ellos, y confiamos en que siga siendo relativamente pura. El azúcar de mesa, la sacarosa, es otro. Se obtiene de la caña de azúcar o de las remolachas azucareras, y es el compuesto orgánico que se produce en forma pura en mayor cantidad.

La sacarosa es un disacárido. Por hidrólisis ácida da una mezcla equimolecular de los dos monosacáridos que la componen: la D-glucosa y la D-fructosa. El que la sacarosa no experimente mutarrotaación, no sea reductora y no forme osazona, indica que los grupos carbonilo de los monosacáridos se hallan totalmente en forma acetal y cetal. Su estructura, determinada por degradación y rayos X, es la siguiente:



Sacarosa: α -D-glucopiranosil β -D-fructofuranósido

o
 β -D-fructofuranosil α -D-glucopiranosido

La hidrólisis ácida de la sacarosa puede seguirse con un polarímetro. La rotación, propiedad física, es aproximadamente aditiva. La sacarosa tiene una rotación de $+66^\circ$, la mezcla de equilibrio de los anómeros de la glucosa de $+52^\circ$, y la fructosa tiene una rotación negativa de -92° , por lo que al final de la reacción la mezcla equimolecular de fructosa y glucosa tiene una rotación negativa. En la reacción se produce una inversión de la rotación que pasa de un valor positivo a uno negativo. La ruptura se denomina por razones históricas *inversión* de la sacarosa y la mezcla de productos *azúcar invertido*. El enzima *invertasa* de la levadura de cerveza efectúa la misma ruptura. La glucosa se denomina comercialmente *dextrosa*, y la fructosa *levulosa* de acuerdo con sus signos respectivos de rotación.

La reacción tiene importancia comercial porque la mezcla de los dos monosacáridos sabe más dulce que la sacarosa, siendo más útil para propósitos tales como la preparación de helados, bebidas dulces y caramelos. La glucosa se encuentra libre en las frutas dulces; se la llama a veces azúcar de uva porque es el mayor componente edulcorante de las uvas. La fructosa es por su parte el monosacárido edulcorante mayoritario de la miel. La conversión parcial de glucosa en fructosa con el fin de imitar el sabor dulce del producto de hidrólisis de la sacarosa, ha

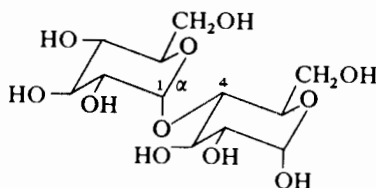
tenido durante muchos años un fin comercial. Recientemente se ha introducido en el mercado un producto derivado exclusivamente de la isomerización de la glucosa.

Maltosa

La maltosa, o azúcar de malta, es el disacárido que resulta de la hidrólisis ácida parcial del almidón. La enzima *diastasa* de la malta de cebada convierte el almidón de diferentes orígenes (maíz, trigo, centeno, patatas) en maltosa, como etapa fundamental de la fermentación del almidón en alcohol.

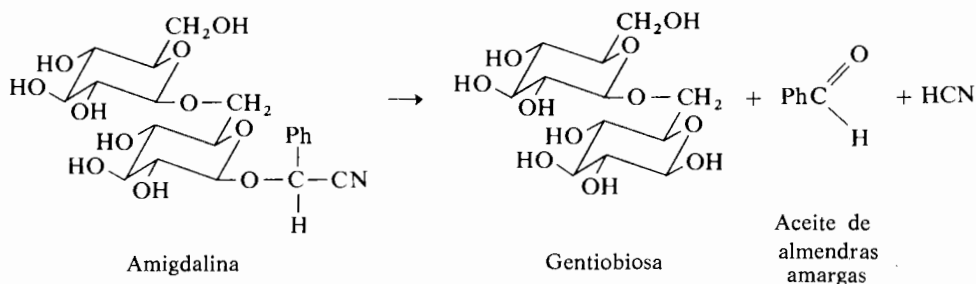
La maltosa se compone de dos unidades de D-glucosa. Difiere de la sacarosa en que es reductora, experimenta mutarrotación y el hidroxilo del carbono 4 de una unidad, está implicado en la unión glicosídica.

La maltosa por hidrólisis ácida da D-glucosa. Otro enzima de la levadura de la cerveza, llamada *maltasa*, efectúa también la ruptura y se utiliza comercialmente en la fermentación industrial.



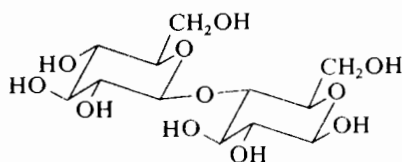
Maltosa (anómero α)
4-O- α -D-Glucopiranosil D-glucopiranosido

Una aglicona natural de interés es la cianohidrina de benzaldehído. Muchas plantas, tales como el albaricoque, la almendra amarga, el ciruelo y el melocotonero, contienen grandes cantidades del glicósido gentiobiosa en las semillas, hojas y cortezas, siendo este compuesto el precursor del aceite que se extrae de las almendras amargas. La hidrólisis del compuesto da lugar a cianuro de hidrógeno, benzaldehído y el disacárido gentiobiosa (6- β -glucosilglicósido).



Celobiosa y lactosa

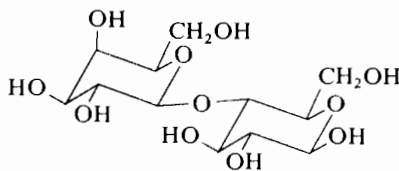
La hidrólisis ácida parcial de la celulosa (algodón) rinde el disacárido *celobiosa*, que es reductor y sufre mutarrotación; está compuesto de dos unidades de glucosa unidas por un enlace de disacárido 1,4 como en la maltosa. Sin embargo en la celobiosa el enlace glicosídico es 1,4- β mientras que en la maltosa el enlace 1,4 es α .



Celobiosa (anómero β)
4-O- β -Glucopiranosil D-glucopiranosido

Esta diferencia es muy importante porque los enzimas que hidrolizan enlaces α no afectan a los enlaces β y viceversa. El enzima α -glucosidasa (maltasa) cataliza únicamente la hidrólisis de los enlaces α de la glucosa, y la β -glucosidasa (llamada *emulsina* en la literatura antigua) cataliza solamente la hidrólisis de los enlaces β de la glucosa.

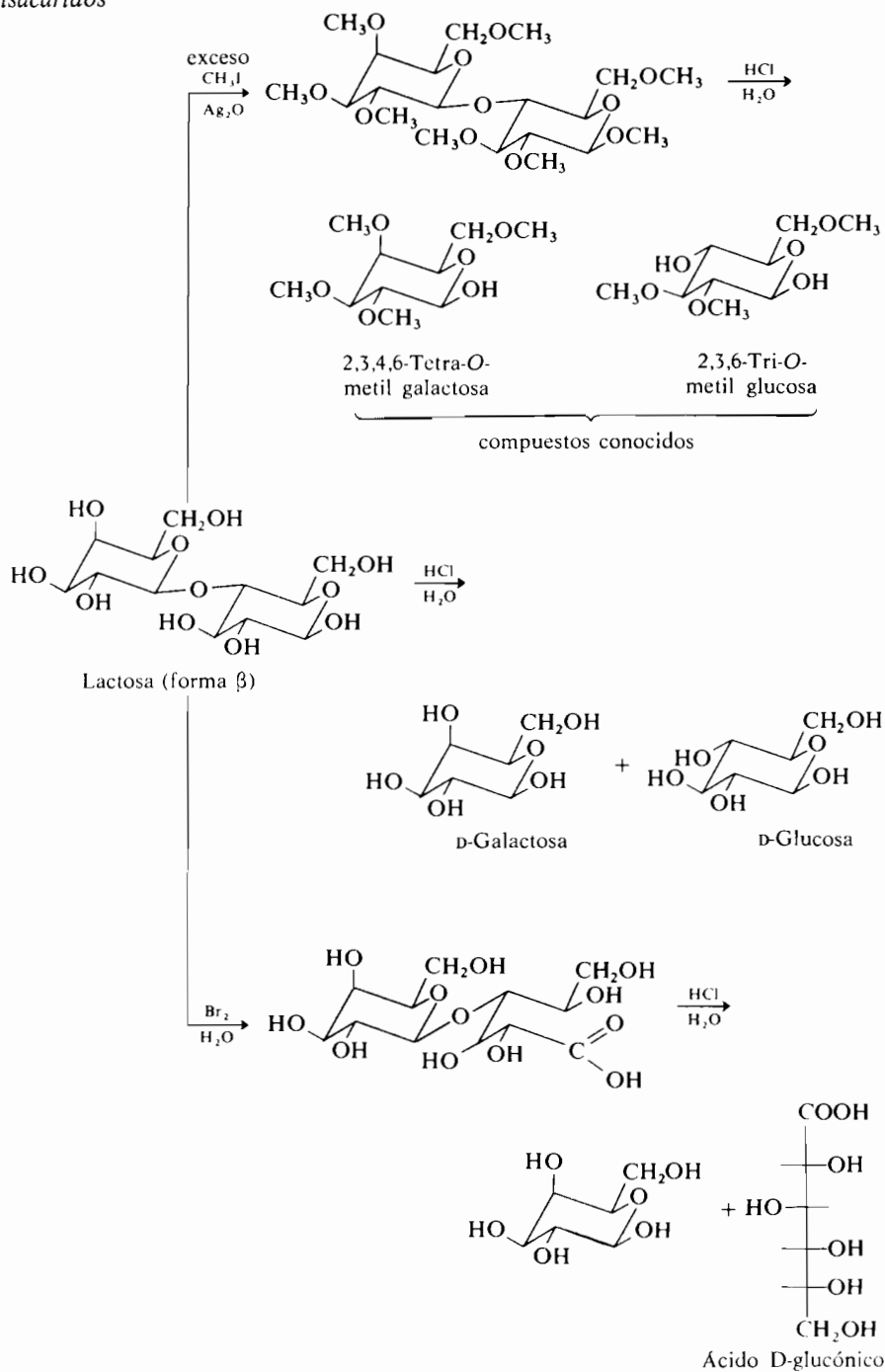
La lactosa o azúcar de leche es un disacárido de galactosa y glucosa. Se encuentra en la leche de todos los animales en cantidades de hasta el 5 %.



Lactosa (anómero β)
4-O- β -D-Galactopiranosil D-glucopiranosido

MATERIA OPTATIVA

Estructura de la lactosa. La asignación de la estructura de la lactosa se basa en las siguientes reacciones, que sirven para ilustrar el tipo de química utilizado en la determinación de estructuras de sacáridos complejos. Por hidrólisis se obtienen cantidades iguales de galactosa y glucosa. El α -metil glicósido de la lactosa reacciona con 3 mol de ácido peryódico y no da formaldehído, lo que indica que el compuesto no tiene estructura furanósica. Por oxidación con agua de bromo, seguida de hidrólisis se ob-



tiene ácido D-glucónico y galactosa, lo que demuestra que el único carbono aldehídico libre es el de la glucosa. Al metilar a fondo e hidrolizar se produce la 2,3,4,6-tetra-O-metil galactosa y la 2,3,6-tri-O-metil glucosa, lo que indica que el hidroxilo en 1 de la galactosa está unido al carbono 4 de la glucosa. Finalmente la hidrólisis de la lactosa se cataliza por β -galactosidasa y no por la α -galactosidasa, lo que prueba la naturaleza β de la unión disacárida.

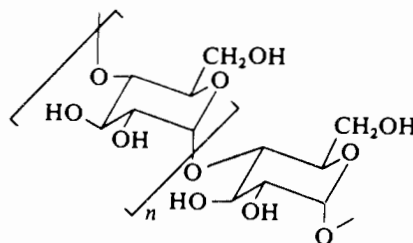
25.11 Polisacáridos

Cualquier molécula que por hidrólisis da un gran número de moléculas de monosacárido, es un *polisacárido*. Si todas las moléculas de monosacárido que se obtienen son hexosas, el polímero se denomina *hexosano*. En la naturaleza existen dos hexosanos importantes: los *almidones*, cuya función es la de almacenar energía en los seres vivos, y la *celulosa*, que es el material de sostén básico de muchas plantas.

Los polisacáridos naturales que contienen unidades de pentosas ($C_5H_8O_4$)_n, se llaman *pentosanos*, y se encuentran en grandes cantidades en ciertas materias vegetales como el salvado de avena y las mazorcas de maíz. No se conoce muy bien la estructura de estos polisacáridos, pero constituyen una fuente importante de derivados del furano (sección 28.2).

Almidón

Los almidones son polímeros compuestos de muchas unidades de glucosa repetidas. Las plantas utilizan los almidones como principal reserva alimenticia, almacenando este hidrato de carbono en forma de gránulos en las semillas, frutos, tubérculos o raíces, según la planta. Los almidones de diferentes plantas difieren en su composición química, e incluso los de una misma planta pueden no ser idénticos en su composición. La amilosa, una forma del almidón, está compuesta de unas 250-300 unidades de glucosa enlazadas por puentes glicosídicos 1,4 en α .

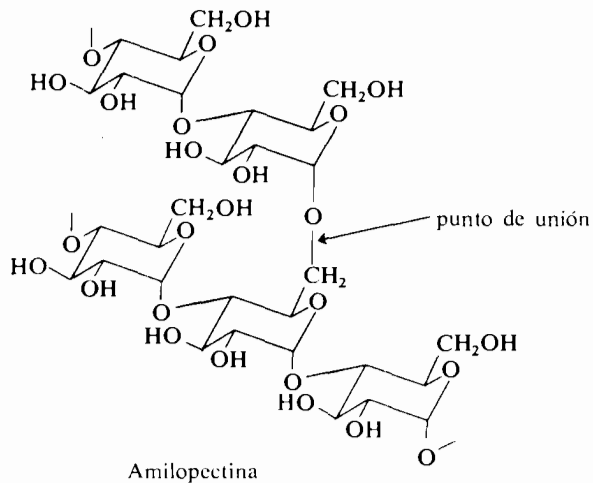


Amilosa
 $n = 250-300$

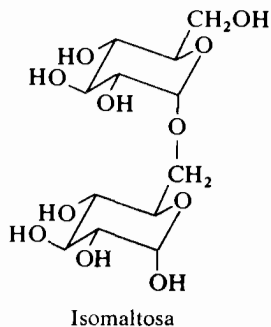
La amilopectina es un almidón más complicado, que contiene más de 1 000 unidades de glucosa en una estructura ramificada.

MATERIA OPTATIVA

Amilopectina. La molécula de amilopectina tiene una ramificación aproximadamente cada 25 unidades de glucosa. Las ramificaciones se unen a otras cadenas por medio de enlaces disacárido 1,6 en α .

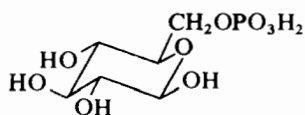
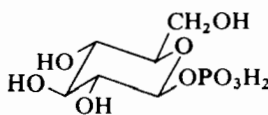


Todas las unidades de glucosa de la amilopectina son α -glucósidos, pero en las uniones de ramificación la glucosa tiene los hidroxilos 4-y 6-empleados en uniones glucósido; por ello la hidrólisis proporciona pequeñas cantidades de *isomaltosa*.



El agua caliente disuelve la amilosa, pero no la amilopectina, lo que suministra un método de separación. El grado de ramificación de una muestra se determina por metilación seguida de hidrólisis.

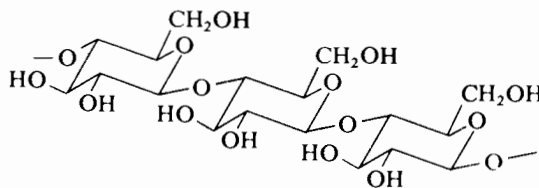
El *glucógeno* tiene una estructura química similar a la de la amilopectina pero mucho más ramificada y de mayor peso molecular. Constituye la principal reserva de hidratos de carbono en los animales y se almacena en el hígado y los músculos. Los esteres fosfóricos en 1 y 6 de la glucosa desempeñan un papel importante en la utilización del glucógeno almacenado.

6-Fosfato de β -D-glucosa1-Fosfato de β -D-glucosa

Generalmente el 6-fosfato de glucosa es la forma metabólicamente activa de la glucosa. No obstante la ruptura enzimática del glucógeno se realiza por acción del fosfato inorgánico sobre el polisacárido produciéndose 1-fosfato de glucosa y un polisacárido con una unidad de glucosa menos. El 1-fosfato se isomeriza después enzimáticamente a 6-fosfato que es el producto de partida de varios procesos metabólicos.

Celulosa

La *celulosa* es otro polímero de la glucosa que se encuentra en las plantas. Este polímero es insoluble en agua y tiene una importante función estructural en las plantas. La madera contiene alrededor del 50 % de celulosa, y las fibras de algodón son esencialmente celulosa pura. La importancia de sus propiedades físicas reside en el elevado peso molecular de la celulosa (3 000 unidades de glucosa) y en el hecho de que las cadenas no tengan ramificaciones. La característica química más importante de la celulosa es la existencia de uniones 1,4 *beta* entre las unidades de glucosa.

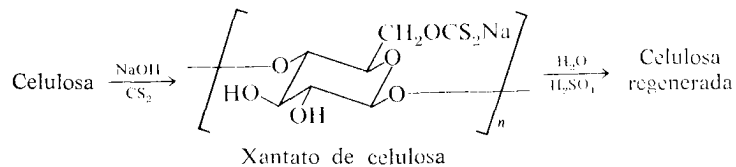


Celulosa

El hombre no dispone de los enzimas necesarios para romper la celulosa en D-glucosa, en cuyo caso podríamos comer madera y hierba. Incluso las termitas no disponen de los enzimas de ruptura del enlace β , pero en cambio poseen en su aparato digestivo microorganismos que proveen dichas enzimas. Igual ocurre con los rumiantes, ovejas, vacas, camellos, y jirafas que comen hojas o hierbas.

Los grupos hidroxilo de la celulosa pueden esterificarse con ácidos inorgánicos u orgánicos, modificándose las propiedades del polisacárido. La nitración parcial de la celulosa es el primer paso que condujo a la obtención del *celuloide*, que fue el primer plástico de importancia comercial. Su mayor desventaja era la elevada inflamabilidad. El acetato de celulosa, obtenido por acetilación parcial de la celulosa a partir de la madera o del algodón puede hilarse en una fibra de la que resulta el tejido denominado *rayón de acetato*. El acetato de celulosa también se emplea para láminas plásticas y como película fotográfica.

Cuando se trata la celulosa con hidróxido sódico acuoso y disulfuro de carbono se obtiene una dispersión coloidal de xantato de celulosa denominado *viscosa*.

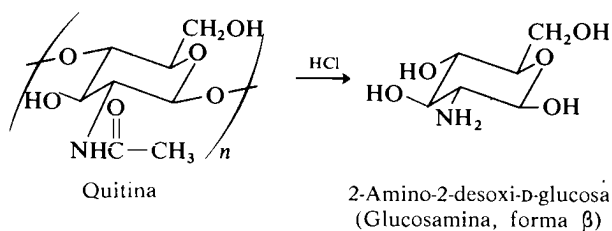


Cuando se fuerza a la viscosa a pasar a través de una hilera cayendo en un baño con ácido sulfúrico, se regenera la celulosa en forma de una fibra denominada *rayón*. Si el paso forzado de la viscosa es a través de una larga ranura para caer en el ácido sulfúrico, se obtiene una lámina transparente, denominada *celofán*, muy útil como envoltura protectora.

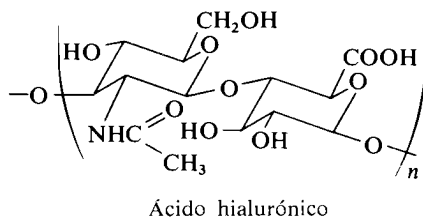
Aminoazúcares

Se sabe hoy que los aminoazúcares, hidratos de carbono con uno o más hidroxilos reemplazados por grupos amino, están muy repartidos en la naturaleza. Sin embargo, hasta hace pocos años sólo se habían aislado de fuentes naturales la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y la 2-amino-2-desoxi-D-galactosa. El derivado de aminoazúcar más abundante es la *quitina*, un polisacárido construido con unidades de 2-acetamido-2-desoxiglucosa unidas en 1,4 β , de forma análoga a la celulosa. En realidad este polímero tiene muchas propiedades parecidas a las de la celulosa y los animales invertebrados lo utilizan como material estructural y defensivo. Los caparzones de los insectos y crustáceos contienen grandes cantidades de este amino-

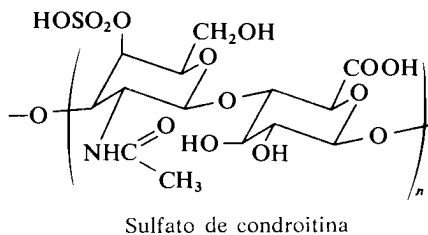
polisacárido. La 2-amino-2-desoxiglucosa (glucosamina) se obtiene con un rendimiento del 60-70 % al hidrolizar caparazones de cangrejo con ácido clorhídrico concentrado.



El ácido *hialurónico* es un polisacárido de 2-amino-2-desoxiglucosa y ácido glucurónico; es un componente importante del tejido conectivo animal y del líquido sinovial que es el lubricante natural de las articulaciones.



La 2-amino-2-desoxigalactosa es también un aminoazúcar natural importante conocido desde hace muchos años como componente del polisacárido *sulfato de condroitina* que se encuentra en los cartílagos y tiene una estructura análoga a la del ácido hialurónico, con la salvedad de que hay presente un grupo sulfato y que el aminoazúcar es galactosa en vez de glucosa.



MATERIA OPTATIVA

Otros aminoazúcares. El anticoagulante de la sangre, la *heparina*, es un polisacárido similar al ácido hialurónico excepto que la 2-amino-2-desoxiglucosa es un derivado de ácido sulfámico (el grupo acetilo está reemplazado por $-\text{SO}_3\text{H}$), y que algún otro hidroxilo está en forma de sulfato. Los polisacáridos específicos de los grupos sanguíneos de los glóbulos rojos de la sangre, que permiten la clasificación en grupos A, B, O(H) y Rh, son polímeros más complicados que contienen 2-amino derivados de la glucosa y de la galactosa..

PROBLEMAS

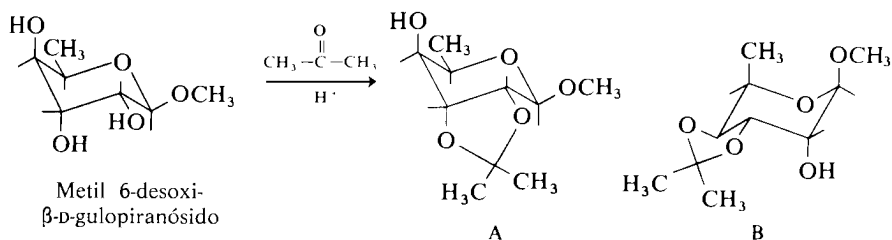
1. Formule, en proyección de Fischer, la L-treosa, su enantiómero y su epímero y nombre estos dos últimos compuestos.
2. ¿Cuántas D-aldohexosas existen sin tener en cuenta las formas α y β ? Dibujarlas en las proyecciones de Fischer y Haworth, utilizando modelos si es necesario.
3. Defina, y ofrezca un ejemplo de:
 - (a) anómero
 - (b) monosacárido
 - (c) polisacárido
 - (d) cetopentosa
4. ¿Por qué predomina el isómero β en una mezcla en equilibrio de glucopiranosas?
5. ¿Qué diferencia existe entre racemización y mutarrotación?
6. Escribir un mecanismo de las mutarrotaciones catalizadas por ácidos o por bases de la α y β -D-glucosa.
7. Definir y dar un ejemplo de:
 - (a) Acetal
 - (b) Aglicona
 - (c) Piranosa
 - (d) Desoxiazúcar
8. Por qué la formación del metil glucósido no está sujeta a catálisis básica?
9. Indique cómo degradar la D-eritrosa a D-gliceraldehído. Empleando el mismo esquema ¿qué compuesto se obtendría por degradación de la D-ribosa?
10. ¿Cómo se determinó la configuración de la D-fructosa (su relación con la D-glucosa)?
11. Se conocen cuatro D-2-cetohexosas distintas: D-fructosa, D-psicosa, D-sorbosa y D-tagatosa. Dibuje las configuraciones posibles para estos compuestos. Conocidas las configuraciones de todas las aldohexosas (véase pág. 963), ¿cómo podría asignarse la configuración de esas cetohexosas?
12. Indicar métodos de distinción entre:
 - (a) D-manosa y D-fructosa
 - (b) D-glucosa y D-fructosa
 - (c) L-ribosa y L-arabinosa

13. Enumerar cinco agentes oxidantes utilizados en la química de los hidratos de carbono y dar un ejemplo de su uso.
14. Cuando se trató con HIO_4 el metil α -D-glucósido dio 1 mol de ácido fórmico y el producto (A). Formule la estructura de A. Cuando se trató con HIO_4 , de manera análoga, un metil glicósido de estructura desconocida, (B), sólo se consumió 1 mol de HIO_4 , no se obtuvo ácido fórmico pero sí el producto (A). Formule la estructura conformacional de B.
15. Indicar el producto o productos de las siguientes reacciones:
 - (a) α -Metil manósido + ácido peryódico \rightarrow (d) Glucosa + 3 fenilhidrazina \rightarrow
 - (b) Maltosa + disolución de Fehling \rightarrow (e) Arabinosa + HCN \rightarrow
 - (c) Manosa + NaBH_4 \rightarrow (f) Glucosa + hidroxilamina \rightarrow
16. Esquematice cómo convertiría D-glucosa en:
 - (a) Etil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucósido
 - (c) Ácido D-glucónico
 - (b) D-Fructosa
 - (d) Ácido D-glucárico
17. Explicar por qué la sacarosa es un azúcar no reductor, mientras que la maltosa es un azúcar reductor.
18. Un compuesto denominado *salicina* ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7$) puede obtenerse del sauce (*Salix*, origen del nombre *salicílico*). La hidrólisis de la salicina con el enzima emulsina produce D-glucosa y un compuesto llamado *saligenina* ($\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$). La salicina no reduce las soluciones de Tollens y de Fehling. No se colorea con cloruro férrico. La oxidación de la salicina con ácido nítrico, seguida de hidrólisis, libera D-glucosa y salicialdehído. ¿Cuál es la estructura más adecuada para la salicina?
19. Dibujar fórmulas conformacionales y de Haworth de los siguientes compuestos:
 - (a) L-Maltosa
 - (b) Metil 2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-manopiranosido
 - (c) β -D-Arabinofuranosil α -L-arabinofuranósido
 - (d) L-Celobiosa
20. Indicar cuántos estereoisómeros (diastereómeros + enantiómeros) de cada uno de los siguientes compuestos pueden existir:
 - (a) Sacarosa
 - (b) Tartrato de dietilo
 - (c) Ácido 2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoico
 - (d) Metil glicósido de una aldohexosa
21. Los hidratos de carbono presentan una gran variedad de sabores dulces. Dar el nombre y la fórmula estructural de los responsables del sabor de (a) azúcar de uva, (b) azúcar de malta, (c) miel, (d) azúcar de mesa.
22. Formule las estructuras del almidón y de la celulosa y comente sus diferencias estereoquímicas. ¿Cuáles son las consecuencias biológicas de estas diferencias? ¿Qué otras diferencias (además de las estereoquímicas) existen entre el almidón y la celulosa? ¿Cuáles son las consecuencias de estas últimas sobre sus propiedades físicas?
23. La (+)-glucosa reacciona con el anhídrido acético dando los pentaacetatos isómeros, ninguno de los cuales reduce el reactivo de Tollens o el de Fehling. Explique la razón.

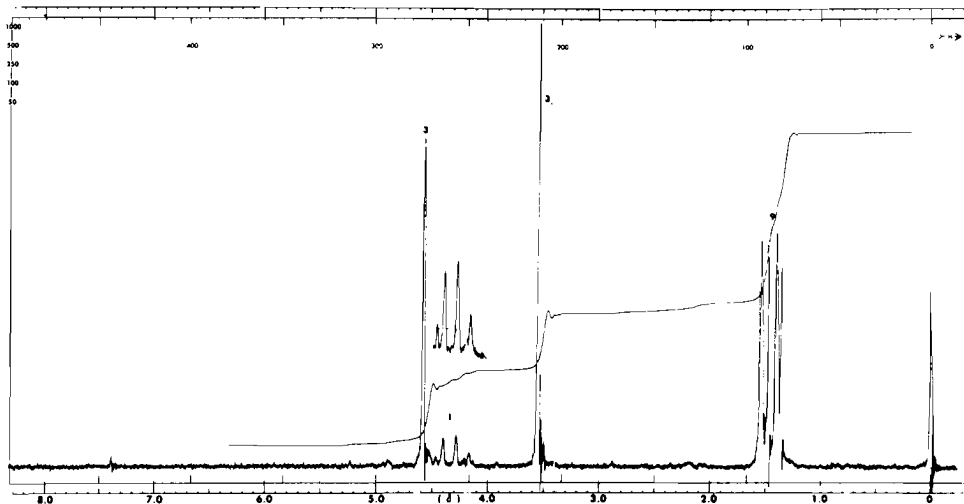
24. ¿Pueden distinguirse la glucosa y la fructosa por oxidación peryódica sin recurrir al análisis cuantitativo? Explique su respuesta.

PROBLEMAS OPTATIVOS

25. La hidrólisis de las paredes celulares de muchas bacterias libera, entre otros compuestos, un azúcar denominado tomosamina, que se ha demostrado que es una 4-amino-4,6-didesoxigalactosa. Formule conformacionalmente la tomosamina.
26. Esquematice una síntesis que, partiendo de un azúcar fácilmente adquirible, conduzca a la 3-amino-3-desoxialosa.
27. Cuando el metil 6-desoxi-β-D-gulopiranosido se trata con acetona y un catalizador ácido, se forma el producto (I) que puede tener las estructuras A o B.

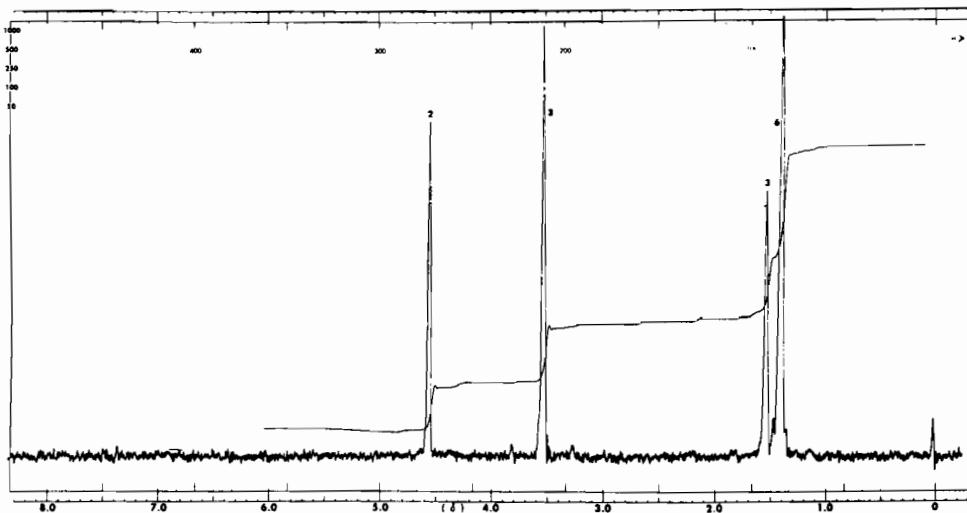


Por oxidación del hidroxilo secundario libre de I se obtiene una cetona, II, que tiene el siguiente espectro de RMN.



Espectro RMN de la cetona II del problema 27.

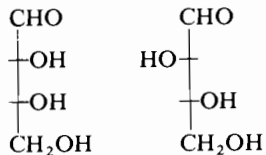
La cetona II con D_2O y una base da la cetona III que tiene el siguiente espectro RMN.



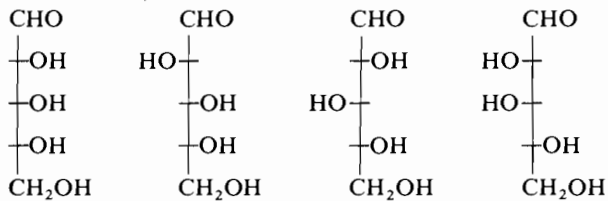
Espectro RMN de la cetona III del problema 27.

Dar las estructuras de I y II e interpretar los espectros de RMN.

28. Cuando se efectúa un alargamiento de cadena sobre el D-gliceraldehído se pueden obtener dos aldótetrosas, la D-eritrosa y la D-treosa.



Una vez separadas se realiza sobre cada una otra reacción de alargamiento de cadena con lo que se obtienen cuatro aldopentosas de la serie D.



Utilizando únicamente la información que suministra el alargamiento de cadena y los resultados de la oxidación con ácido nítrico, ¿cómo se puede asignar la estructura de cada aldotetrosa y aldopentosa?

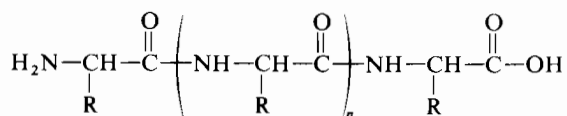
CAPÍTULO 26

Aminoácidos, péptidos y proteínas

26.1 Introducción

Hay tres tipos de polímeros orgánicos que son esenciales para los procesos vitales de toda célula viva. En el capítulo 25 se ha tratado de los polisacáridos; en éste se van a tratar los otros dos tipos: los *ácidos nucleicos* y las *proteínas*. Los ácidos nucleicos pueden considerarse como los moldes o matrices para «construir» proteínas; volveremos sobre ellos en la sección 26.10. Las proteínas son los polímeros de aminoácidos. Estas omnipresentes macromoléculas constituyen aproximadamente las tres cuartas partes del material seco de la mayoría de los sistemas vivos, y por supuesto, son piezas fundamentales en la estructura y funciones de todos los organismos con vida. Algunas proteínas tienen una función puramente estructural (por ejemplo la piel, los cabellos y las fibras musculares). Muchas otras poseen una función catalítica (enzimas) que permite que tengan lugar en los sistemas vivientes las reacciones, que en ausencia de enzimas, transcurrirían tan lentamente que la vida no podría mantenerse. Otras proteínas tienen funciones reguladoras (hormonas) e incluso otras participan en el mecanismo de defensa inmunológica del organismo (anticuerpos). Se supone que en un ser humano hay unos 5 millones de proteínas diferentes, cada una de las cuales realiza una función necesaria para su bienestar. Otras especies de animales superiores tienen similar número de proteínas, la mayoría de las cuales son distintas de una especie a otra. Incluso algunas proteínas son distintas de un individuo a otro.

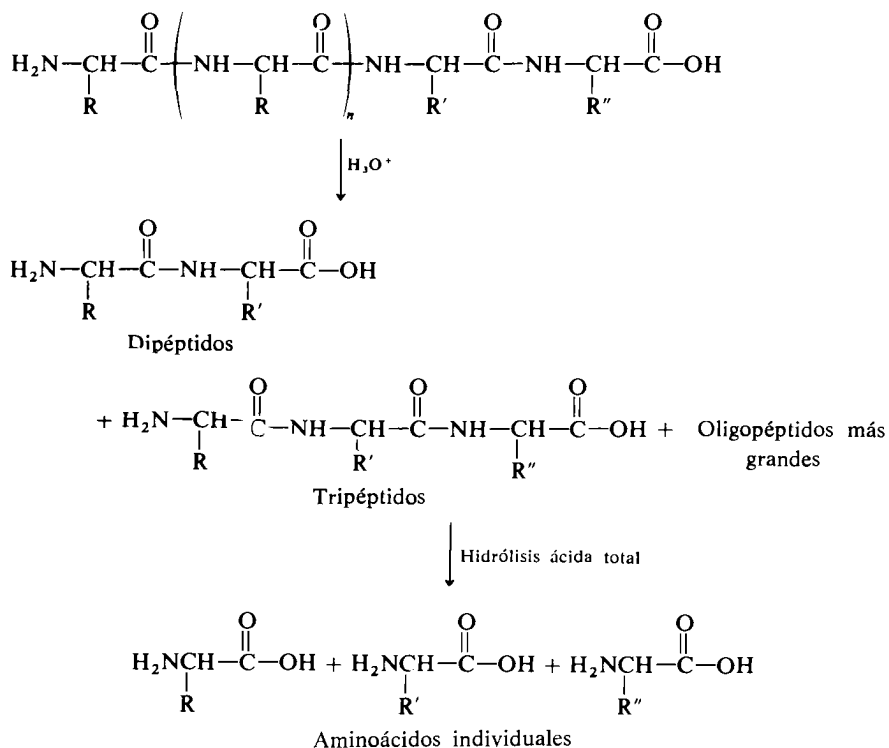
Las proteínas se componen de α -aminoácidos unidos entre sí por uniones amídicas que se denominan *enlaces peptídicos*:



La hidrólisis parcial de una proteína, realizada por medio de ácidos, bases o enzimas, conduce a poliamidas más pequeñas. Si se efectúa una hidrólisis total se obtienen los aminoácidos que la componen.

El peso molecular de las proteínas varía entre 6 000 en la insulina y 41 000 000 en la porción protéica del virus del mosaico del tabaco. Las poliamidas de peso molecular inferior a 5 000 se denominan corrientemente *polipéptidos*. Las grandes proteínas son complejos altamente organizados de subunidades más pequeñas. En el caso de la proteína del virus del mosaico del tabaco se asocian muchas subunidades idénticas (de peso molecular 17 500), por interacciones no covalentes. Parece ser que existen muy pocas proteínas de peso molecular superior a 100 000, que estén formadas por una sola cadena polipeptídica continua.

En los polipéptidos naturales la posibilidad de realizar misiones biológicas reside en sus secuencias específicas de aminoácidos y en la exacta disposición tridimensional de los mismos. El primer paso en el estudio de una proteína es la

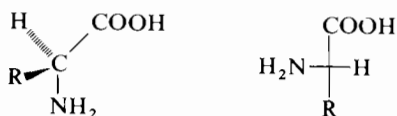


determinación de la secuencia de aminoácidos, que constituye su *estructura primaria*. La introducción de técnicas más sofisticadas ha permitido una investiga-

ción más detallada de ciertos aspectos de la estructura de las proteínas, que incluyen la naturaleza de las relaciones espaciales entre los vecinos más próximos (llamada a veces *estructura secundaria*); los grandes pliegues de una cadena, *estructura terciaria*, y las relaciones espaciales de una cadena polipeptídica con otra, *estructura cuaternaria*.

26.2 Aminoácidos naturales

Hasta la fecha se han aislado e identificado unos 100 aminoácidos de todas las fuentes naturales. La gran mayoría de estos aminoácidos naturales poseen el grupo amino en el carbono α del ácido carboxílico. Con raras excepciones el carbono α lleva también un átomo de hidrógeno. El cuarto enlace del carbono α está unido al grupo que ofrece unas 100 variaciones. Por lo tanto la mayoría de los aminoácidos naturales difieren únicamente en la naturaleza del resto orgánico unido al carbono α . Una característica interesante e importante de la química de las proteínas es que todos los aminoácidos aislados de proteínas tienen una configuración L en el carbono α , aunque algunos aminoácidos aislados en microorganismos son sus imágenes especulares (esto es, tienen configuración D) (véase página 960).



Configuración L

Sólo unos 20 aminoácidos de entre los aislados de materiales vivos son componentes naturales de las proteínas; los restantes se encuentran como intermedios o productos finales del metabolismo. Todas las especies vivas son capaces de sintetizar aminoácidos. Muchas especies, sin embargo, no tienen posibilidad de sintetizar con su propio sistema metabólico *todos* los aminoácidos que necesitan para su vida. Los ocho aminoácidos que tienen este especial significado en la especie humana son los *aminoácidos esenciales* (tabla 26.1). Son esenciales, no porque sean los únicos necesarios para el funcionamiento de la especie, sino porque son indispensables en la *dieta* de la especie humana ya que nuestras células no pueden sintetizarlos. Los otros 12 aminoácidos (tabla 26.2) encontrados entre los productos bioquímicos derivados de los seres humanos se pueden sintetizar en las células a partir de materiales sencillos que contengan carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno.

Tabla 26.1 Aminoácidos esenciales.


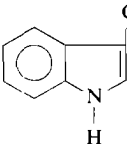
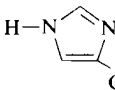
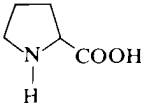
| Estructura | Nombre | Abreviatura |
|--|--------------------|-------------|
| $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | L-(+)-Valina | Val |
| $\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | L-(—)-Leucina | Leu |
| $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | L-(+)-Isoleucina | Ile |
| $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | L-(—)-Treonina | Tre |
| $\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ | L-(—)-Metionina | Met |
|  | L-(—)-Fenilalanina | Fen |
|  | L-(—)-Triptófano | Tri |
| $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ | L-(+)-Lisina | Lis |

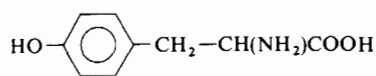
Tabla 26.2 Otros aminoácidos corrientes.

| Estructura | Nombre | Abreviatura |
|--|-----------------|-------------|
| $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ | Alanina | Ala |
| $\begin{array}{c} \text{HN}=\text{CNH}(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ | Arginina | Arg |
| $\text{HOOCCH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ | Ácido aspártico | Asp |
| $\text{HSCH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ | Cisteína | CiSH |
| $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ | Ácido glutámico | Glu |
| $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ | Glicina | Gli |
|  | Histidina | His |
|  | Prolina | Pro |

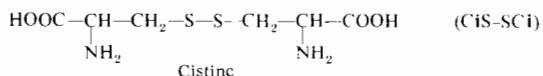
(continua)

Tabla 26.2

Otros aminoácidos corrientes ^a (continuación)

| | | |
|---|------------|------|
| $\text{HOCH}_2\text{—CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ | Serina | Ser |
|  | Tirosina | Tir |
| $\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{—CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ | Asparagina | AspN |
| $\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_2\text{—CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ | Glutamina | GluN |

^a Uno de los aminoácidos que aparece corrientemente en los hidrolizados de proteínas tiene el nombre de *cistina* y la estructura siguiente:



Evidentemente es un dímero de la cisteína cuyos grupos tiol se han oxidado para dar un enlace disulfuro. El dímero aparece en realidad cuando dos monómeros, situados a amplios intervalos en la cadena de polipéptido se unen por un puente disulfuro. Por consiguiente el aminoácido básico es la cisteína y en consecuencia no se incluye aquí el dímero.

EJERCICIO 26.1

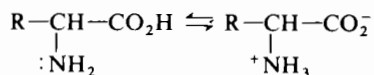
La glicilglicina es un dipéptido formado por dos moléculas de glicina. Formule su estructura.

Cada especie necesita diferentes conjuntos de aminoácidos, pero a veces es incapaz de sintetizarlos. Sin embargo, entre todas las criaturas reúnen el total de aminoácidos, por lo que algunas especies toman de otras los aminoácidos que necesitan. El hombre puede adquirir su ración diaria de aminoácidos esenciales al comer un filete de vaca, un lenguado o un par de huevos fritos. Los vegetarianos sobreviven porque existen proteínas vegetales que contienen todos los aminoácidos esenciales. El arroz tiene un alto contenido proteico, al igual que los guisantes y las alubias. También los cereales, maíz, trigo, centeno, y otros granos, contienen proteínas y por lo tanto aminoácidos en cantidad apreciable. Las proteínas que comen los humanos (y otros animales) se hidrolizan completamente a aminoácidos que cada individuo utiliza para construir sus propias proteínas.

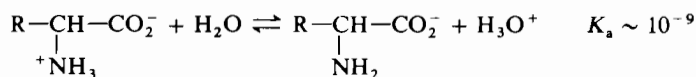
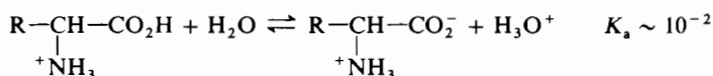
26.3 Propiedades físicas y químicas de los aminoácidos

Los aminoácidos son sólidos de alto punto de fusión, que por contener dos grupos polares deben ser insolubles en disolventes orgánicos y solubles en agua. Puesto

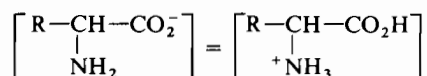
que contienen una función ácida (grupo carboxilo) y otra básica (grupo amino), la forma más real de representarlos es la de *iones dipolares (zwitteriones)* en vez de la forma no ionizada que hemos venido empleando hasta ahora



Los aminoácidos que no tengan cadenas laterales ionizables presentan dos constantes de ionización cuyos $\text{p}K_a$ son aproximadamente 2 y 9.

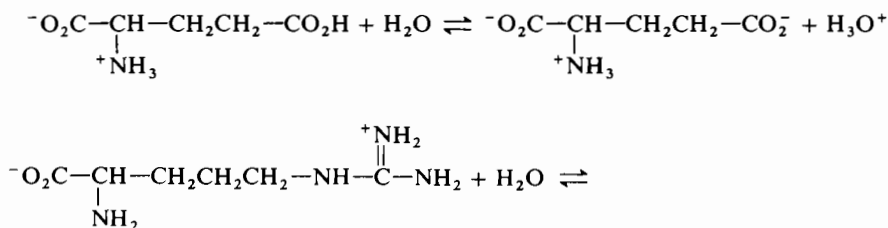


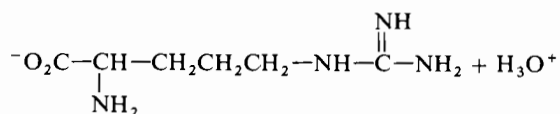
Si se colocan dos electrodos, entre los que se establece una diferencia de potencial, en una disolución de un aminoácido, éste migrará hacia el ánodo o hacia el cátodo según sea el pH de la disolución. Para un pH determinado, llamado *punto isoelectrico*, no existe una migración *net*a del aminoácido porque la concentración del anión es igual a la del catión:



El punto isoelectrico es una característica particular de cada aminoácido; por ejemplo, para la glicina se sitúa a pH 6,0, para la fenilalanina a pH 5,5, para la arginina a pH 11,2, y para el ácido glutámico a pH 3,2.

Los aminoácidos que tienen grupos funcionales ionizables poseen constantes de ionización características de estos grupos. Así la cadena lateral del ácido glutámico tiene un $\text{p}K_a$ de 4,3 y la de la arginina de 13,2.





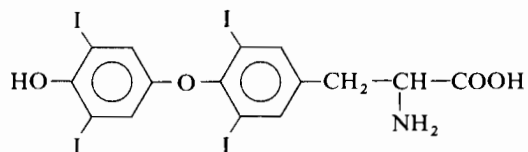
Los ácidos carboxílicos saturados absorben en el infrarrojo a 1 725-1 700 cm^{-1} . Los aminoácidos sin embargo lo hacen a 1 400 y 1 600 cm^{-1} , es decir a las frecuencias características del ion carboxilato. Cuando se acidifica una disolución neutra de aminoácido aparece la frecuencia de tensión del carbonilo del ácido carboxílico a 1 720 cm^{-1} , lo que apoya las estructuras dipolares propuestas.

Los aminoácidos experimentan muchas de las reacciones características de los ácidos carboxílicos y de las aminas alifáticas. Los ésteres de los aminoácidos son relativamente inestables y se obtienen corrientemente en forma de clorhidratos. El grupo amino reacciona con el ácido nitroso como lo hacen otros grupos amino alifáticos (sección 20.1). El correspondiente desprendimiento de nitrógeno se utiliza de hecho, en el análisis de grupos amino libres en aminoácidos y sus derivados.

26.4 Estructura primaria y actividad biológica de las poliamidas

El número de las posibles combinaciones al azar de los 20 aminoácidos encontrados en las hormonas, enzimas, y todas las demás proteínas es casi infinito. Sin embargo, la actividad biológica no se debe a una combinación fortuita sino a un ordenamiento preciso de los aminoácidos. Muchos científicos están dedicados a estudiar la estructura primaria —la secuencia de aminoácidos— de los polipéptidos de importancia biológica de los seres humanos. En esta sección daremos algunos ejemplos de las relaciones entre la secuencia y la actividad de polipéptidos de diferente longitud de cadena.

Incluso un solo aminoácido puede exhibir potente actividad biológica; la tiroxina, por ejemplo, es una hormona que actúa como principio activo en los animales que poseen glándula tiroides.

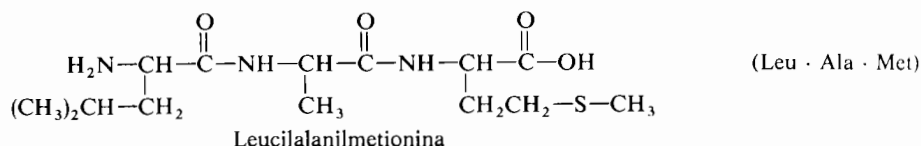


Tiroxina

Esta molécula relativamente sencilla ejerce una gran influencia sobre el metabolismo de casi todas las células del cuerpo.

Nomenclatura

Al nombrar los péptidos, el extremo con el grupo amino libre se denomina el *extremo amino* o *N-terminal*, y el que tiene el grupo carboxilo libre *extremo carboxi* o *C-terminal*. Por convención el extremo *N-terminal* se escribe a la izquierda y el *C-terminal* a la derecha. Los aminoácidos se enumeran entonces de izquierda a derecha sustituyendo la terminación *ina* por *il* exceptuando el aminoácido *C-terminal*, como en el siguiente ejemplo



Algunas veces aparecen derivados sencillos de un polipéptido lo cual puede indicarse en la estructura. Por ejemplo, la fórmula $\text{Leu} \cdot \text{Ala} \cdot \text{Met}(\text{NH}_2)$ representa el polipéptido de antes en el cual el grupo carboxilo ha sido convertido en amida. Análogamente la fórmula $(\text{Ac})\text{Leu} \cdot \text{Ala} \cdot \text{Met}$ indicaría el derivado acetilado del extremo amino de la molécula.

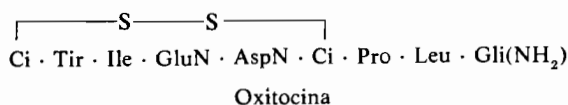
EJERCICIO 26.2

Formule las estructuras completas que correspondan a las fórmulas siguientes:

- (a) $\text{Pro} \cdot \text{Val} \cdot \text{Glu}(\text{NH}_2)$ (b) $\text{Arg} \cdot \text{Gli} \cdot \text{Fen} \cdot \text{Ser}$ (c) $\text{Ser} \cdot \text{Tir} \cdot \text{Arg} \cdot \text{Asp}$

La oxitocina y la bradikinina son polipéptidos compuestos de nueve aminoácidos, que no son los mismos y que están dispuestos en diferente orden. Sus funciones biológicas son en consecuencia completamente diferentes.

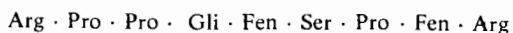
La *oxitocina* es uno de los compuestos con más actividad fisiológica que se conocen.



La oxitocina es la responsable de las contracciones uterinas durante el parto y actúa sobre las glándulas mamarias estimulando la eyección de leche. Es interesante que este polipéptido, relativamente sencillo, sólo sea producido por las hembras de cada especie. Es todavía más interesante que este producto específico sea

igualmente eficaz en provocar la puesta de un huevo por una gallina, en ayudar al granjero a obtener leche de las vacas, o en estimular en las mujeres embarazadas el alumbramiento de un niño. La oxitocina de gallina, vaca o cerda es químicamente idéntica. Para la inducción de partos se emplea clínicamente la oxitocina obtenida de gallinas.

La *bradikininina* es también una sustancia muy activa, producida por las globulinas del plasma sanguíneo en respuesta a las picaduras de avispas, causante de fuertes dolores.



Bradikininina

Es evidente que un cambio en la secuencia de aminoácidos de la bradikininina u oxitocina por sustitución, eliminación o adición producirá profundas modificaciones de sus actividades biológicas.

Los polipéptidos naturales más complejos pueden realizar las mismas funciones en especies diferentes aunque no tengan estructuras primarias idénticas. Un ejemplo lo constituye la insulina, hormona que controla el metabolismo de los hidratos de carbono, y que en diferentes especies presenta diferencias en la disposición de 4 de sus 51 aminoácidos. Sin embargo, la insulina bovina puede usarse para compensar la deficiencia de insulina en las personas que sufren diabetes.

Las proteínas de más de 100 aminoácidos son difíciles de transferir de una especie a otra porque plantean problemas inmunológicos (discutidos en la sección 26.5). Por ejemplo los enzimas que realizan idénticas funciones en especies diferentes no son transferibles entre ellas. Existen diferencias en las secuencias de aminoácidos que se traducen en cambios apreciables en la estructura tridimensional (sección 26.5). Las proteínas muy grandes, como las del cabello, músculos y piel, presentan unas disposiciones tan complejas que ningún individuo de una especie, exceptuando los mellizos univitelinos, puede aceptar y usar el cabello, los músculos o la piel de otro.

La *globina*, resto proteico de la hemoglobina, constituye un ejemplo muy espectacular de la importancia de la secuencia de aminoácidos (ver en la sección 28.4 una discusión sobre la estructura y función de la hemoglobina). La globina consta de 146 aminoácidos unidos en un orden muy específico y la sustitución, eliminación o adición de un aminoácido puede provocar serias enfermedades o incluso la muerte de los seres humanos. La enfermedad denominada *anemia celular falciforme* es una enfermedad molecular propia de las personas cuya globina difiere únicamente de la normal en que el sexto aminoácido de la serie de 146 es la valina en vez de ácido glutámico. Las víctimas de esta enfermedad, que es hereditaria, son incapaces de utilizar el oxígeno a un ritmo normal y por lo tanto deben evitar las zonas altas, en las que el oxígeno está rarificado, y los ejercicios físicos

que sobrecarguen el trabajo de los glóbulos rojos. Las fórmulas siguientes muestran la diferencia entre la globina normal y la de una persona con anemia falciforme.

Globina normal

Val · His · Leu · Tre · Pro · Glu · Glu · Lis...

Globina falciforme

Val · His · Leu · Tre · Pro · Val · Glu · Lis...

En condiciones de deficiencia de oxígeno o actividad física anormal, que requieran un rápido metabolismo de oxígeno, los glóbulos rojos de las personas que sufren esta enfermedad adoptan la forma de una «hoz» o de cuarto de luna y dejan de funcionar a menos que se les administre oxígeno de una manera eficaz e inmediata.

Los *enzimas* son materiales polipeptídicos todavía más complejos. Cada célula viva contiene miles de enzimas cada uno de los cuales cataliza una reacción química específica. Se ha elucidado la estructura química completa de varios enzimas. Recientemente se ha sintetizado un enzima, la *ribonucleasa*, que contiene 124 aminoácidos dispuestos en una secuencia específica (sección 26.9). La *quimotripsina* se ha purificado hasta tal punto, que se ha podido cristalizar y determinar el número exacto de residuos de aminoácidos (246) y la secuencia en que se encuentran. La determinación de estructura por rayos X ha proporcionado la estructura tridimensional con una resolución superior a 3 Å. Con esta resolución no pueden verse los átomos, pero se aprecian el aspecto global y los giros y vueltas de los diferentes segmentos (sección 26.7).

26.5 Inmunoquímica

El cuerpo humano reacciona inmediatamente ante la presencia de sustancias extrañas, como son los grandes polipéptidos. Examina detenidamente dicho material y cuando encuentra alguna característica química estructural que no le es familiar, produce un polipéptido específico, capaz de unirse específicamente a la materia extraña precipitándola del medio que la rodea.

En términos inmunológicos la sustancia extraña es un *antígeno*, y la proteína encargada de eliminarla un *anticuerpo*. La principal proteína de este tipo es la gamma globulina de la sangre del huésped. La reacción inicial antígeno-anticuerpo favorece, por un mecanismo que no está bien dilucidado, la producción de grandes cantidades del anticuerpo específico. El exceso de anticuerpo permanece en la corriente sanguínea proporcionando al cuerpo humano una inmunidad específica que dura mientras exista dicho exceso: en estas condiciones un nuevo aporte de

antígeno no tendrá efectos nocivos porque será precipitado inmediatamente. Desgraciadamente la inmunidad no es necesariamente una condición permanente; su duración varía desde unas horas a toda la vida, dependiendo de la naturaleza del antígeno. Así, la inmunidad contra la viruela es de larga duración, mientras que la del resfriado corriente dura sólo unos días o semanas.

Es importante señalar que la inmunidad contra un antígeno dado es altamente específica. Cada célula extraña nueva que invade el cuerpo, provoca la aparición de anticuerpos específicos que se almacenan en la sangre en forma de gamma globulinas. Es evidente que las gamma globulinas sanguíneas de cada individuo dependerán de las células extrañas a que haya estado expuesto.

El fenómeno antígeno-anticuerpo explica más íntimamente las dificultades y fracasos de los trasplantes de piel, riñón, y corazón entre individuos de la misma especie. El cuerpo del receptor considera las células de la piel o del riñón del donante como materia extraña y desencadena un mecanismo de rechazo de tipo anticuerpo. Los trasplantes sólo pueden tener un éxito seguro si se realizan entre gemelos univitelinos cuyos cuerpos poseen materiales proteicos con idénticas estructuras por lo que no deben considerarse como extraños. Se intenta actualmente, para soslayar estos inconvenientes, suprimir la producción de gamma globulinas, conociéndose compuestos que lo consiguen. En estas condiciones, el paciente aceptará un cuerpo extraño, pero habrá perdido la inmunidad y estará sujeto a enfermedades de las que ya había sido curado anteriormente. Más aún, la globulina sintetizada en el cuerpo después del trasplante, seguirá considerando al órgano transplantado como material extraño y acabará por rechazarlo en una reacción antígeno-anticuerpo.

26.6 Determinación de estructuras de péptidos

El primer paso para determinar la estructura primaria de un polipéptido consiste en hidrolizarlo para obtener aminoácidos aislados determinándose después, cuántos, y cuántas unidades de cada uno, forman el polipéptido. Aunque estos análisis son algo complicados, sus detalles operativos están muy elaborados y los mismos análisis están ya muy automatizados.

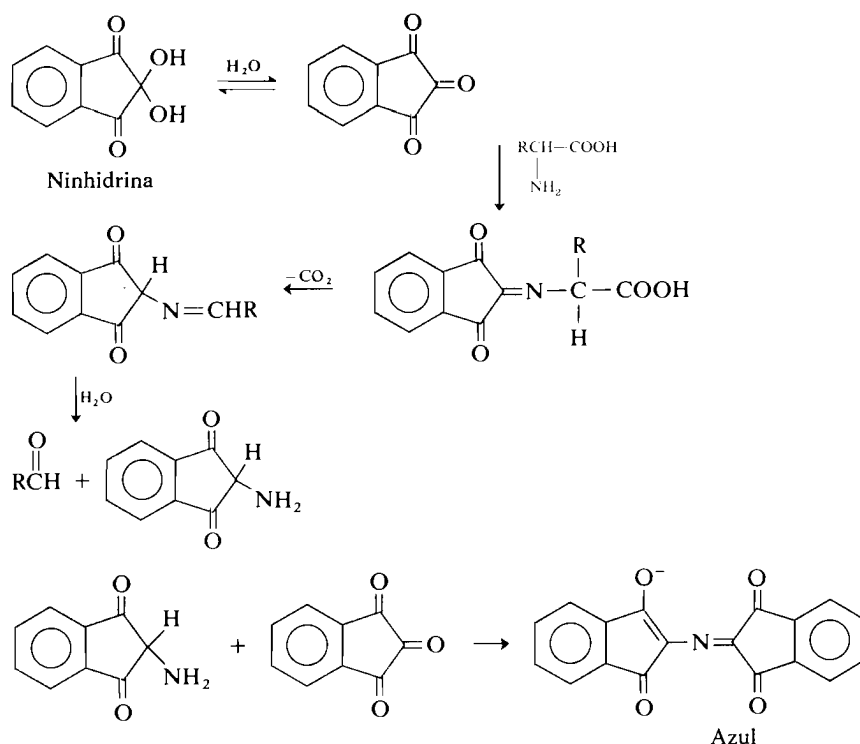
MATERIA OPTATIVA

Análisis de aminoácidos. Los péptidos se hidrolizan con HCl 6 N a 105° C; no se puede utilizar bases porque racemizan los carbonos α . El triptófano es sensible a los ácidos y es parcialmente destruido en la hidrólisis, lo que debe ser tenido en cuenta en los estudios cuantitativos. La glutamina y la asparagina originan amoníaco y ácidos glutámico y aspártico.

La mezcla de aminoácidos obtenida en la hidrólisis puede separarse y analizarse por medio de un «anализador de aminoácidos». Partes alícuotas de la mezcla de amino-

ácidos se colocan sobre las diferentes columnas de resinas sulfónicas intercambiadoras de iones del aparato automático. Para los aminoácidos básicos, el amoníaco, y el triptófano se utiliza una columna tamponada a pH 5,3. Otra columna se mantiene a pH 3,25 durante el paso de los primeros 250 ml de eluyente y a pH 4,25 durante el paso de otros 250 ml de eluyente. Para eluir los ácidos se utilizan soluciones tamponadas de citrato sódico, y las disoluciones eluidas se mezclan con *ninhidrina* y se calientan.

La *ninhidrina* es un reactivo que produce un color azul con los α -aminoácidos primarios por formación del producto que se indica en la siguiente serie de reacciones:



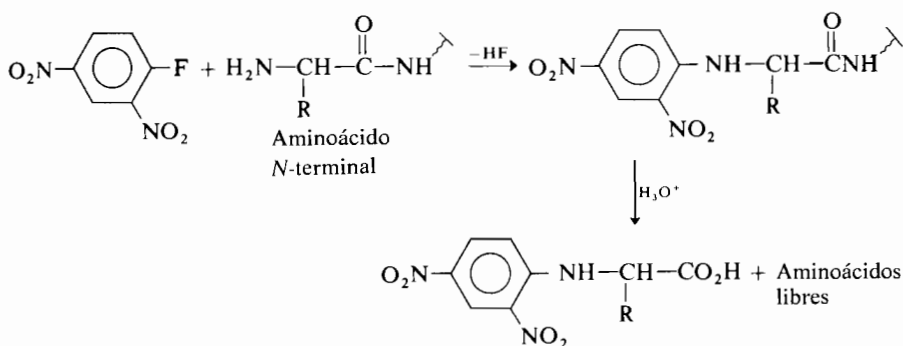
La absorción óptica de los productos obtenidos en la reacción con la ninhidrina se mide con un espectrofotómetro, y el registro gráfico nos da la intensidad de color frente a los mililitros de eluido. La posición de cada pico de absorción (en ml) depende del volumen de tampón necesario para eluir un determinado aminoácido, y es característica de cada aminoácido; la cantidad de aminoácidos se deduce de las áreas delimitadas por cada pico.

En el análisis de pequeñas cantidades de aminoácidos es también muy útil la cromatografía en fase vapor. Los aminoácidos no son suficientemente volátiles, y no se

estudian directamente, por lo que se emplean algunos esteres como los de trimetil-sililo.

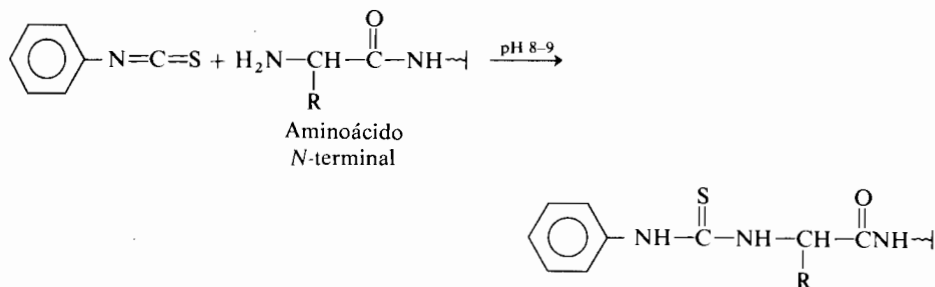
Una vez determinada la identidad de los aminoácidos presentes y la relación en que se encuentran, se procede a determinar la secuencia de los aminoácidos en el péptido.

Una técnica corrientemente utilizada para determinar el aminoácido *N*-terminal consiste en hacer reaccionar su grupo amino con 1-fluoro-2,4-dinitrobenzenceno (sustitución nucleófila aromática, sección 16.12) hidrolizando a continuación el péptido:

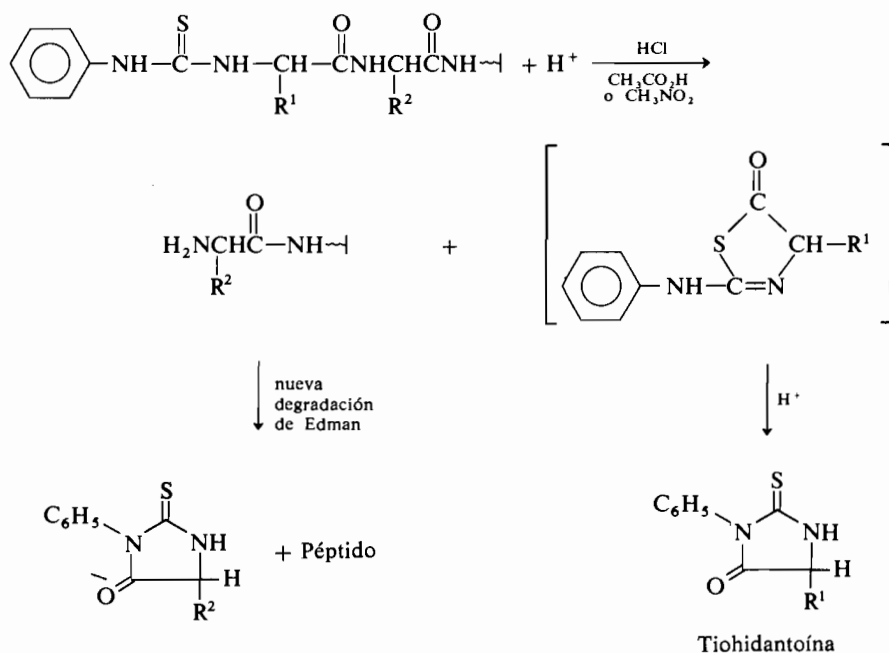


El *N*-(2,4-dinitrofenil) derivado se aísla e identifica.

Otro procedimiento para la determinación del aminoácido *N*-terminal, que no precisa hidrolizar el péptido, es la *degradación de Edman*. Se basa en la formación del *N*-feniltiocarbamil derivado por reacción con el isocianato de fenilo

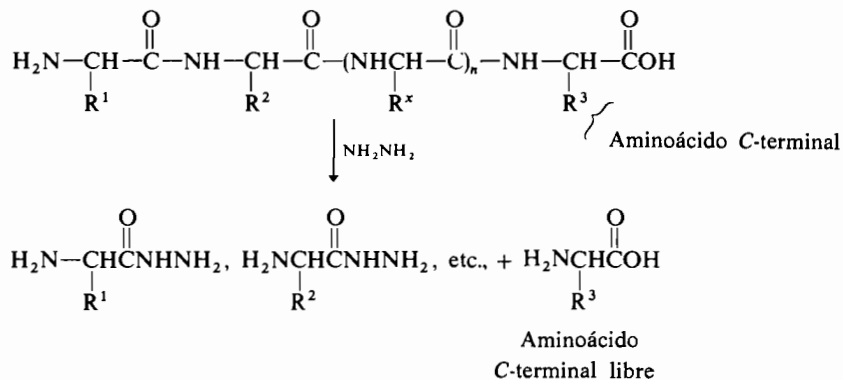


Al tratar este derivado con cloruro de hidrógeno en nitrometano o ácido acético, se forma una tiohidantoína sin que se destruyan los restantes enlaces.



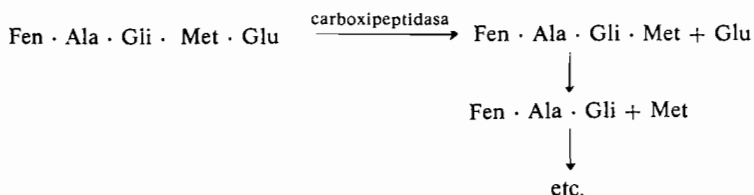
Una vez identificada la tiohidantoína, la naturaleza de su grupo R sirve para caracterizar el aminoácido *N*-terminal. Este procedimiento puede repetirse sobre la cadena residual; actualmente existe en el comercio un aparato automatizado que según sus fabricantes puede realizar 30 degradaciones de Edman sucesivas en una proteína purificada.

Para determinar la unidad *C*-terminal se calienta el péptido con hidrazina anhidra con lo que las uniones amida de la cadena se convierten en hidrazidas:



El aminoácido C-terminal se identifica como ácido libre, ya que los demás de la cadena se han convertido en hidrazidas.

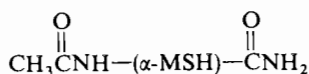
Ciertas carboxipeptidasas, que son enzimas obtenidos del páncreas, atacan los enlaces peptídicos C-terminales, liberando el aminoácido C-terminal. Su acción vuelve a ejercerse sobre el péptido residual liberándose sistemáticamente los nuevos aminoácidos C-terminales formados; por ejemplo



La acción del enzima no se limita a la liberación de Glu. El enzima continúa atacando al tetrapéptido liberando Met, después ataca al tripéptido y así sucesivamente. Por lo tanto sólo se puede obtener la secuencia de un número limitado de unidades antes de que la situación sea demasiado confusa. La identidad de los aminoácidos liberados se determina en función del tiempo de incubación, y de esta información se deduce también todo lo posible sobre la secuencia de los aminoácidos. Si el extremo C-terminal está en forma de amida la carboxipeptidasa no actúa sobre él.

Para ilustrar alguna de las técnicas seguidas en la determinación de la secuencia de los aminoácidos consideraremos un ejemplo. Utilizando un analizador de aminoácidos y una determinación del peso molecular, se encontró que la α -MSH, una hormona estimulante de los melanocitos obtenida de las glándulas pituitarias, tiene por fórmula molecular: (Arg,Glu,Gli,His,Lis,Met,Fen,Pro,Ser₂,Tri,Tir,Val, NH₃). Las comas entre las abreviaturas indican que la secuencia es desconocida o no se especifica. Todos los ácidos estaban presentes en cantidades equimoleculares excepto la serina.

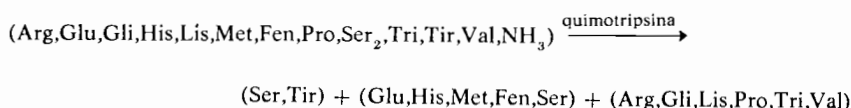
No se encontró ningún aminoácido N-terminal por degradación de Edman o dinitrofenilación, y la carboxipeptidasa no liberó ningún aminoácido C-terminal. Como veremos después esto se debe a la protección del extremo N-terminal como N-acetil derivado y a la del C-terminal como amida:



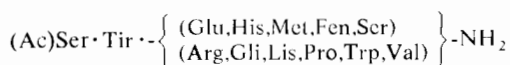
Se podría pensar también en una cadena peptídica cíclica. Por lo tanto para emplear estos procedimientos los grupos amino y carboxilo deben estar libres.

La *quimotripsina* es otro enzima pancreático que ataca preferentemente los

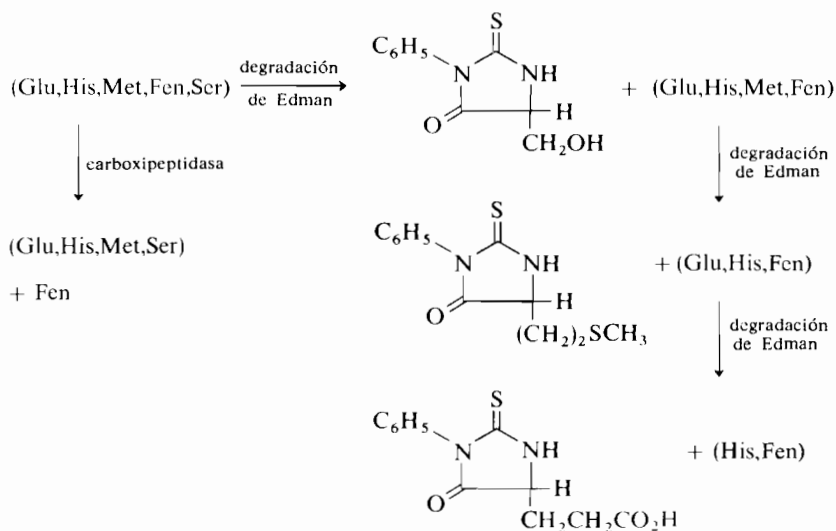
enlaces peptídicos en los que el grupo carbonilo pertenece a un aminoácido aromático como la tirosina, el triptófano y la fenilalanina, aunque también cataliza la hidrólisis de enlaces con leucina, metionina, asparagina, y glutamina. Después de la hidrólisis del α -MSH con quimotripsina se aislaron tres fragmentos peptídicos:



El análisis de la serina en el dipéptido (Ser,Tir) indica que se halla en forma de derivado *N*-acetilado. Por lo tanto el extremo *N*-terminal del α -MSH es Ser · Tir y la estructura parcial del α -MSH será

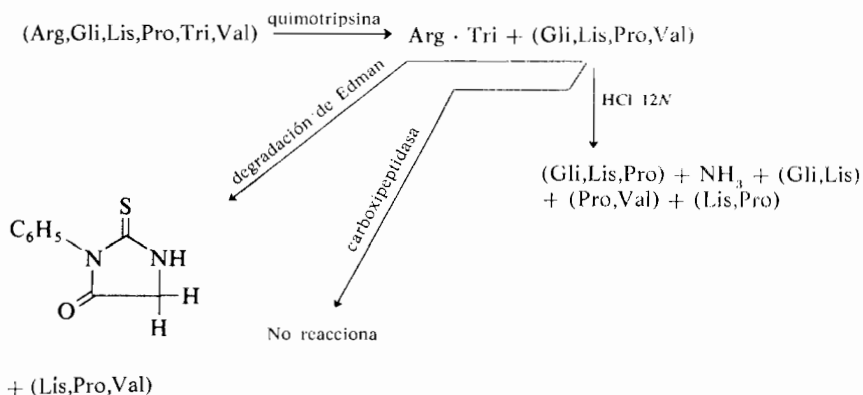


El fragmento pentapeptídico por acción de la carboxipeptidasa da fenilalanina (aminoácido *C*-terminal) por lo que su estructura parcial será (Glu,His,Met, Ser) · Fen. Por degradación de Edman se averigua que la serina es *N*-terminal: Ser · (Glu,His,Met) · Fen. Otras dos degradaciones de Edman dan sucesivamente metionina y ácido glutámico:



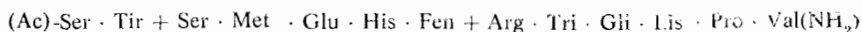
Por todo ello el pentapéptido es el Ser · Met · Glu · His · Fen. La histidina se coloca en cuarto lugar en la secuencia porque es el único lugar que queda libre.

El hexapéptido (Arg,Gli,Lis,Pro,Tri,Val) es inerte a la carboxipeptidasa y por lo tanto contiene el C-terminal de la α -MSH. Por hidrólisis con quimotripsina se obtiene (Arg,Tri) y (Gli,Lis,Pro,Val). El dipéptido debe ser Arg · Tri porque la quimotripsina ataca la función carbonílica del triptófano y no la de la arginina:

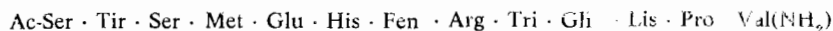


Al someter el tetrapéptido (Gli,Lis,Pro,Val) a una degradación de Edman, se obtiene como aminoácido N-terminal la glicina. Al hidrolizarlo parcialmente con HCl 12N a 37° durante 120 horas se obtiene amoníaco y los siguientes péptidos: (Gli,Lis,Pro) + (Gli,Lis) + (Pro,Val) + (Lis,Pro) + NH₃. Se obtiene amoníaco porque el C-terminal está en forma amida. Como la reacción de Edman ha demostrado que el residuo amino terminal de este péptido es la glicina, el aislamiento de los dipéptidos (Gli,Lis), (Lis,Pro) y (Pro,Val) establece como secuencia obligada la Gli · Lis · Pro · Val(NH₂). La presencia de un tripéptido que contiene Gli, Lis, y Pro refuerza esta asignación. El hexapéptido completo será por lo tanto Arg · Tri · Gli · Lis · Pro · Val(NH₂).

En este momento la información que poseemos sobre el α -MSH es



Si se unen Tir y Ser, y Fen y Arg, que fueron escindidas por la quimotripsina, sólo existe una manera de escribir la secuencia:



Esta secuencia concuerda con todos los datos relativos a la estructura primaria del α -MSH.

Otro método empleado corrientemente en la investigación de la estructura primaria de las proteínas consiste en el empleo de la espectrometría de masas, para fragmentar la molécula, y de un ordenador para clasificar e interpretar los resultados.

EJERCICIO 26.3

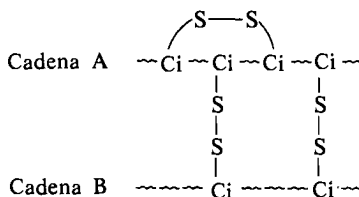
En la hidrólisis de un hexapéptido se aislaron los aminoácidos siguientes: Glu, Gli, Gli, Lis, Ser, Tir. Cuando se efectuó una hidrólisis parcial se aislaron dos dipéptidos y un tripéptido con las siguientes estructuras: Gli,Ser, Tir,Lis y Gli,Glu,Gli. Un ensayo apropiado permitió encontrar que la tirosina ocupaba la posición *N*-terminal. ¿Cuál es la estructura del hexapéptido?

26.7 Proteínas

Muchas proteínas han sido cristalizadas o por lo menos purificadas hasta comportarse como sustancias homogéneas, a pesar de que sus pesos moleculares son del orden de millones. En la investigación sobre proteínas se ha de trabajar cuidadosamente, dada la facilidad con la que se alteran por cambios en el pH, por las radiaciones UV, por el calor y por los disolventes orgánicos. Estas alteraciones se denominan en conjunto *desnaturalización* de las proteínas. Una proteína desnaturalizada, aunque tiene una estructura química similar, en líneas generales, a la original, ya no realiza sus importantes funciones biológicas. En la hidrólisis de proteínas *sencillas*, como el enzima lisozima, se obtienen únicamente aminoácidos. Otras proteínas, llamadas inicialmente *proteínas conjugadas*, contienen porciones que no están formadas por aminoácidos y que reciben el nombre de *grupos prostéticos*. En las *nucleoproteínas* (de los núcleos celulares), los *grupos prostéticos* son ácidos nucleicos; las *mucoproteínas* contienen polisacáridos complejos. Algunos grupos prostéticos son mucho más sencillos, como los de las flavoproteínas, enzimas de oxidación-reducción, que contienen derivados de la vitamina riboflavina.

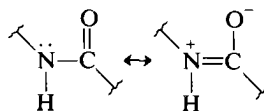
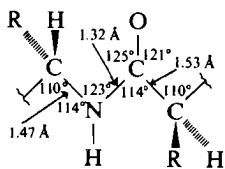
Las proteínas son iones dipolares anfóteros que migran en campos eléctricos y tienen puntos isoeléctricos característicos. Aunque la cadena que compone el esqueleto de las proteínas está formado por uniones amida relativamente estables, las proteínas son reactivas y exhiben comportamientos muy específicos. Esta reactividad está asociada con los grupos activos libres de las cadenas laterales, como los grupos amino de la lisina, los grupos guanido de la arginina o los grupos sulfhidrilo de la cisteína. Muchas proteínas constan de varias cadenas peptídicas unidas entre sí por enlaces transversales. Los enlaces disulfuro entre cisteínas

pueden unir dos cadenas e incluso partes alejadas de la misma cadena; la insulina de buey, por ejemplo, contiene una cadena A de 21 aminoácidos conectada por dos puentes disulfuro a otra cadena B de 30 aminoácidos, formando una proteína cíclica:



Hasta aquí toda la discusión se ha referido a la caracterización de los polipéptidos como ordenaciones lineales de aminoácidos; en otras palabras, se ha estudiado su *estructura primaria*. No puede menospreciarse, sin embargo, la disposición tridimensional de sus cadenas. Por ejemplo, el descubrimiento de que la cadena lateral de un aminoácido determinado está implicada en la catálisis de alguna reacción no presupone nada sobre los detalles de tal participación; es decir, no sabemos si participa realmente en la reacción, si interviene en la unión del reactivo (sustrato) al enzima, o si es únicamente necesaria para mantener la integridad estructural tridimensional del enzima por interacciones entre las cadenas laterales de los aminoácidos constituyentes. Todo esto indica, sin embargo, que el aminoácido debe estar localizado con gran exactitud. La organización espacial de las proteínas, como se indicó en la introducción de este capítulo, es un tema sobre el que se investiga intensamente en muchos laboratorios.

La cristalografía por rayos X es una técnica de valor inapreciable para estudiar la estructura tridimensional de las proteínas. Una vez obtenido el esquema de difracción de rayos X de un cristal se propone, si es posible, una estructura compatible con dicho esquema. Se ha encontrado, por determinaciones estructurales con rayos X de aminoácidos y proteínas, que la porción amídica de la cadena es plana y anti. La siguiente representación muestra las longitudes de enlace y los ángulos de una unidad de la cadena peptídica:

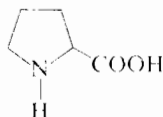


Anti coplanar

El enlace carbono-nitrógeno de la unión amida tiene aproximadamente un 40 % de carácter de doble enlace debido a la resonancia. Esta interacción de resonancia impide en gran manera la rotación sobre el enlace. En cambio tiene gran importancia el que las rotaciones sobre los enlaces entre los grupos amida y los carbonos α y de éstos sobre los carbonos carbonilo, no tengan impedimento, por lo que la proteína puede adoptar muchas conformaciones.

Mediante el empleo de los rayos X se han estudiado los dos tipos principales de interacciones que ocurren dentro del esqueleto peptídico. La organización de la cadena a este nivel se conoce como *estructura secundaria*. La primera de estas interacciones, esquematizada en la figura 26.1, se denomina hélice α . Obsérvese que cada grupo amida está unido por puente de hidrógeno a otro grupo amida del que está separado por tres unidades estructurales en cualquier dirección de la cadena. En cada vuelta de la hélice existen 3,6 unidades de aminoácido. Las cadenas laterales están todas dirigidas hacia el exterior del eje de la hélice. Todos los aminoácidos naturales tienen configuración L y, hasta la fecha, se ha observado que todas las hélices proteicas tienen la orientación hacia la derecha. La estructura helicoidal es muy corriente en las proteínas; un ejemplo extremo es el de la *hemoglobina*, la proteína portadora de oxígeno que está formada en un 75 % por hélices α .

La naturaleza cíclica del aminoácido *prolina* obliga al grupo carbonilo enlazado al nitrógeno de la prolina a situarse en una disposición conformacional distinta de la requerida por la formación de la hélice (que, en cambio, sí puedan adoptar los demás aminoácidos). Por tanto, se encuentra que muchas proteínas consisten en varios segmentos helicoidales de diferentes longitudes, interrumpidos de vez en cuando porque la hélice ha de «rodear las esquinas», justo en los puntos donde aparece la prolina en la secuencia de aminoácidos. En la mayoría de las proteínas también hay regiones complejas donde los aminoácidos no están ordenados en ningún tipo de forma que resulte sencillo describir.



Prolina

La interacción de unas partes de la proteína con otras, por medio de las cadenas laterales de los aminoácidos determina la *estructura terciaria* de la proteína. Los enlaces implicados pueden ser salinos, como los que ocurren entre un —NH_2 de la Lis y un grupo carboxilo del Asp, enlaces de hidrógeno como entre Ser e His, o fuerzas de Van der Waals como entre Tir y Fen. Los enlaces disulfuro entre restos de cisteína de cadenas adyacentes ayudan frecuentemente a estabilizar la estructura terciaria. Para determinar las configuraciones tridi-

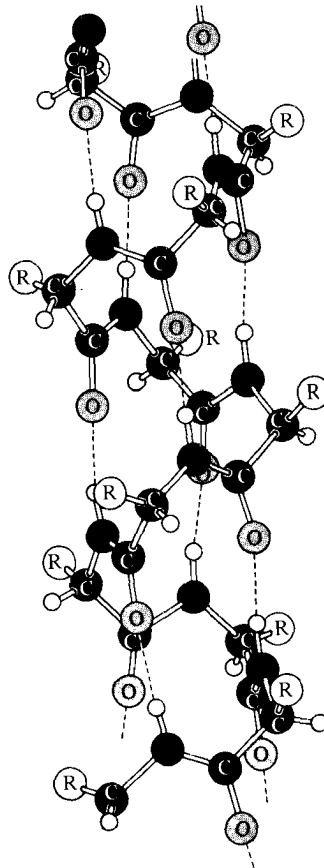


Figura 26.1
Esquema de hélice α .

mensionales reales de gran número de proteínas se ha utilizado la cristalografía de rayos X. Según han determinado Perutz * y Kendrew ** la *mioglobina*, una proteína similar a la hemoglobina, tiene el aspecto mostrado en la figura 26.2 La resolución que se consigue con los rayos X (y con otros métodos similares) no es suficiente para distinguir los átomos como tales; sólo son discernibles los grandes contornos de las moléculas. Como la estructura primaria de la proteína se conoce a fondo, la información obtenida permite deducir la orientación de la

* Max F. Perutz. Nacido en 1914, en Viena. Universidad de Cambridge. Premio Nobel 1962.

** John C. Kendrew. Nacido en 1917 en Oxford. Universidad de Cambridge. Premio Nobel 1962.

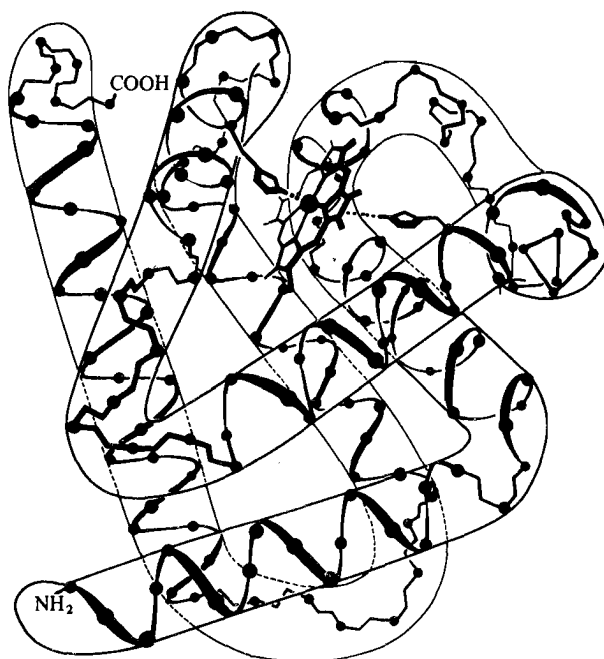


Figura 26.2

Estructura de la mioglobina por rayos X. (De R. E. Dickerson en el libro *The proteins II* (editor H. Neurath), Academic Press, New York, 1964, pág. 634.)

cadena peptídica. Una de las características generales de todas las proteínas estudiadas hasta ahora es la presencia en la superficie de la molécula de muchos restos apolares en contacto entre sí. Obsérvese la presencia de varios segmentos helicoidales.

De menor importancia es la llamada estructura β o *estructura plegada* de las proteínas fibrosas como la seda, cabello y plumas, que está representada en la figura 26.3. Como se puede observar las cadenas son antiparalelas. También se aprecia fácilmente la interacción estérea entre los grupos R, que desfavorece a la forma en cadena recta. Por ello la seda, que contiene un gran porcentaje de Gli y Ala, podría tener esta configuración, mientras que las cadenas laterales voluminosas la impiden. No es obligatorio, por supuesto, que todas las partes de la molécula de una proteína presenten cualquiera de estas configuraciones.

Las proteínas presentan todavía un último nivel de organización, la *estructura cuaternaria*, que describe cómo muchas subunidades, no siempre idénticas, se reúnen para formar complejos más grandes. Ya se ha mencionado que el virus

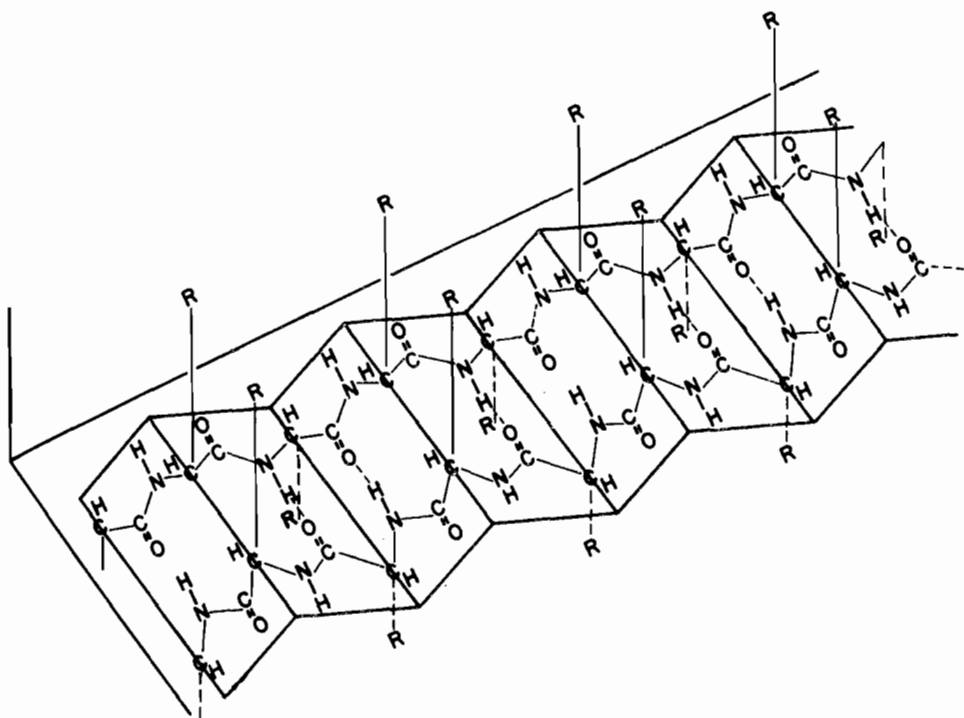


Figura 26.3
Estructura β , o plegada, de las proteínas

del mosaico de tabaco es en realidad un agregado de pequeñas subunidades. Como es usual en los virus, el complejo proteico forma una cubierta protectora alrededor del corazón de ácidos nucleicos que contiene la información genética necesaria para la producción de nuevas partículas de virus.

Muchas reacciones secuenciales del metabolismo se catalizan eficazmente por medio de complejos organizados de enzimas que evitan que el producto de una reacción enzimática permanezca libre en la célula esperando que el azar le haga colisionar con el enzima necesario para la siguiente transformación. Se ha conseguido descomponer alguno de estos complejos en sus componentes. Los enzimas separados se pueden reasociar «in vitro» recuperando totalmente su capacidad original para catalizar transformaciones metabólicas. Este resultado experimental demuestra que una vez sintetizados los enzimas, su ensamblamiento espontáneo produce un complejo tan eficaz como el observado en la célula.

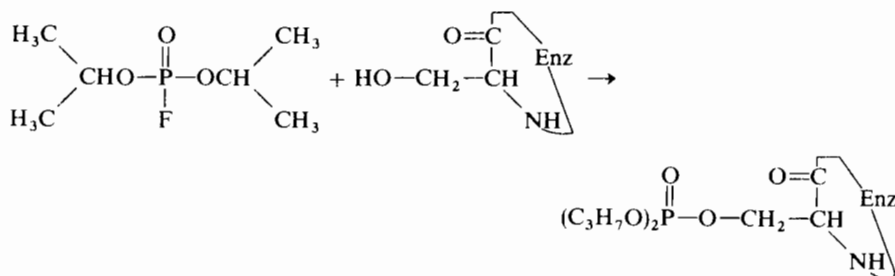
26.8 Bases estructurales de la catálisis enzimática

Una vez examinados los diversos factores que influyen en la estructura global de las proteínas, estamos en condiciones de establecer de forma más significativa la correlación entre la estructura y la función que confiere a los enzimas su extraordinaria especificidad y poder catalítico. Estas características (por lo menos en los enzimas que tienen actividad sin necesidad de poseer grupos prostéticos), deben estar determinadas únicamente por las relaciones espaciales específicas entre las cadenas laterales de los aminoácidos del polipéptido. No se ha encontrado ningún tipo de catálisis enzimática que difiera mecánicamente de las reacciones efectuadas en tubo de ensayo, y análogamente no se conocen reacciones catalizadas enzimáticamente que no puedan ocurrir (aunque sea eventualmente) sin catalizador. Es notable, sin embargo, el poder catalizador de ciertos enzimas, capaces de aumentar la velocidad de reacción 10^{10} veces.

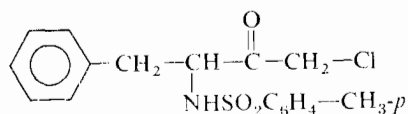
Como ejemplo para ilustrar las relaciones estructura-función utilizaremos el enzima *quimotripsina* ya mencionado en la sección 26.6. Quedó establecido que este enzima proteolítico (hidrolizante de péptidos) ataca preferentemente los enlaces peptídicos cuya función carbonilo pertenece a un aminoácido aromático.

Antes de que llegara a establecerse la estructura tridimensional de la quimotripsina, se sospechaba que ciertos aminoácidos eran los componentes del llamado «punto activo» del enzima. Una breve descripción de los diferentes experimentos que condujeron a estas sospechas, ejemplificarán el tipo de razonamiento utilizado para investigar el mecanismo de acción de un enzima.

1. El enzima se desactiva rápidamente por reacción con fluorofosfato de diisopropilo en concentraciones débiles. La hidrólisis demuestra que el grupo fosfato de diisopropilo está unido covalentemente a un residuo de serina.



2. Se halló que el pseudo-sustrato 3-(*p*-toluensulfonamido)-1-cloro-4-fenil-2-butanona



reacciona covalentemente con el enzima en proporción 1 : 1, originando una pérdida completa de actividad. La semejanza del compuesto con un péptido que contenga fenilalanina, sugiere que dicho compuesto es llevado específicamente a la región activa por las porciones que determinan la especificidad del enzima. Al hidrolizar el enzima se halló que el producto había reaccionado con un resto de histidina.

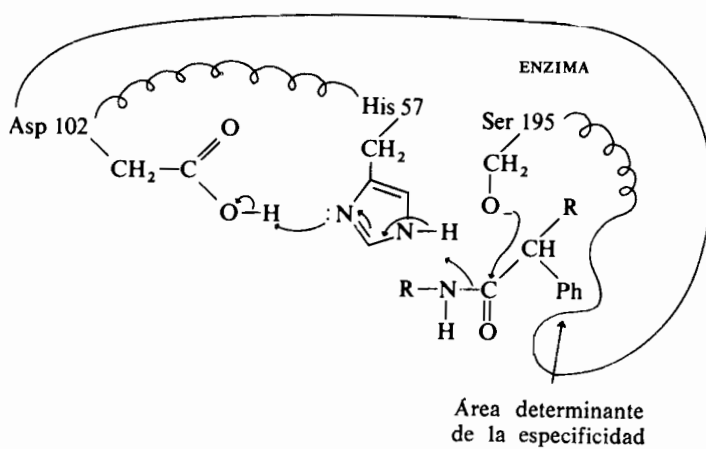
3. Otro argumento que implica a la histidina como componente de la zona activa es el cambio brusco que experimenta la actividad del enzima cuando el pH de la reacción varía en las proximidades del pK del nitrógeno imidazólico.

4. Cuando la reacción enzimática se efectúa en D_2O en vez de agua, la velocidad de la hidrólisis es la mitad, lo que sugiere una transferencia de protón (catálisis general ácido-base), al menos en la etapa determinante de la velocidad.

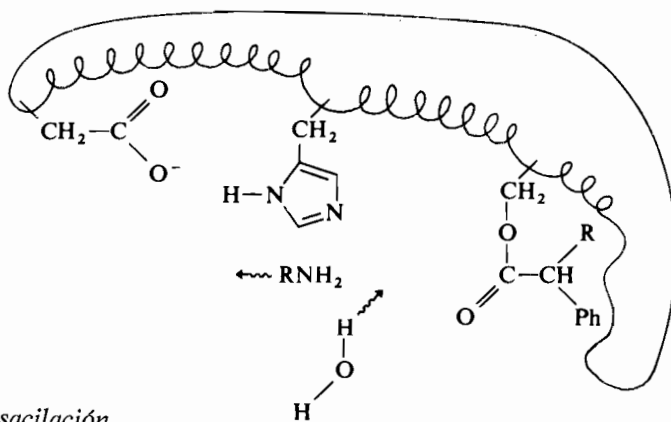
El análisis subsiguiente del enzima cristalizado, por medio de rayos X, revela que lo que parece ser la zona activa está cerca de la superficie de la molécula y como diseñado para recibir un sustrato grande. La elevada especificidad del enzima parece residir en dos péptidos relativamente cortos del interior del enzima formados por pequeños aminoácidos apolares y que adoptan una forma de bolsa que puede retener al sustrato aromático por fuerzas de Van der Waals. En esta área se encuentran restos de histidina y serina, así como un ácido aspártico que podría facilitar la protonación del anillo de histidina. En contra de lo que parecería lógico a primera vista, estos aminoácidos no son consecutivos, sino que están bastante alejados unos de otros. La histidina hace el número 57, el ácido aspártico el 102 y la serina el 195. La misión de los restantes fragmentos proteicos es, probablemente, la de mantener las relaciones espaciales adecuadas entre las unidades específicamente catalíticas.

El mecanismo global de acción de la quimotripsina, mostrado en las figuras siguientes, fue postulado antes de disponer de los datos de rayos X (con excepción de la transferencia protónica inicial por el ácido aspártico). La confirmación por análisis de rayos X de la factibilidad del mecanismo propuesto es un ejemplo significativo del beneficio mutuo que puede derivarse al aplicar dos líneas de investigación, diferentes pero complementarias, a un problema concreto. El mecanismo propuesto se resume en las siguientes etapas:

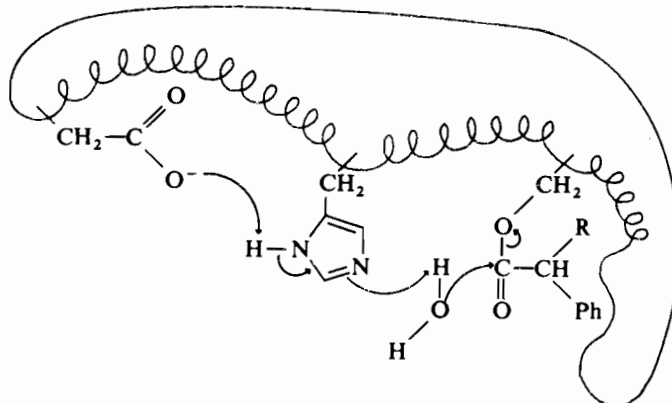
1. *Aproximación inicial del sustrato* (con transferencia de un protón de Ser a Asp a través de His)



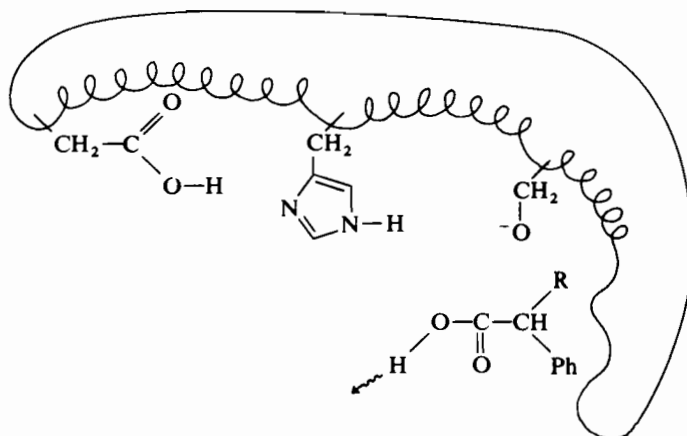
2. Formación del acilenzima intermedio y liberación de amina



3. Desacilación



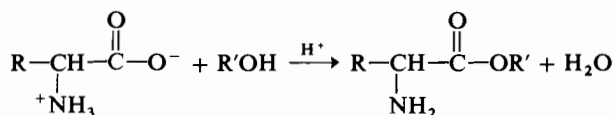
4. Liberación de ácido carboxílico



26.9 Síntesis de péptidos

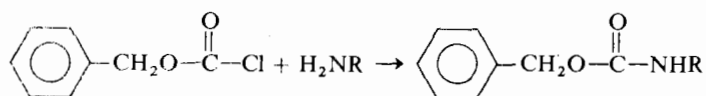
La síntesis de péptidos ha sido durante mucho tiempo un tema apasionante de la química orgánica. La posibilidad de repetir en el laboratorio uno de los procesos naturales más complejos es fascinante para un químico orgánico. En la preparación de un polipéptido determinado existen dificultades inherentes a la naturaleza de los grupos funcionales laterales de cada aminoácido. Estos problemas son demasiado numerosos y variados para ser estudiados aquí con detalle. Pero existen problemas comunes a todas las síntesis de péptidos. Las dos dificultades principales suelen ser (1) el bloqueo del grupo amino de un aminoácido al mismo tiempo que se activa el grupo ácido de la misma molécula; y (2) el bloqueo del grupo ácido mientras queda libre para reaccionar el grupo amino primario del aminoácido.

El segundo problema se resuelve eficazmente tratando el aminoácido con un alcohol y formando el éster.

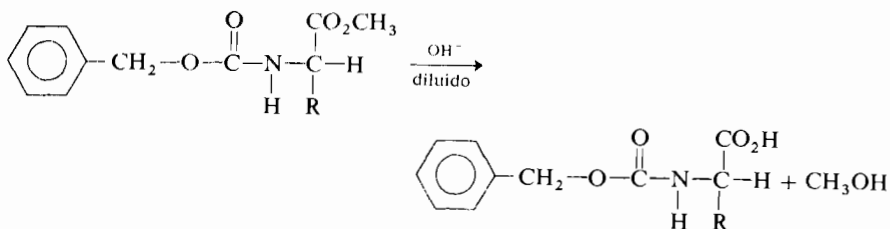
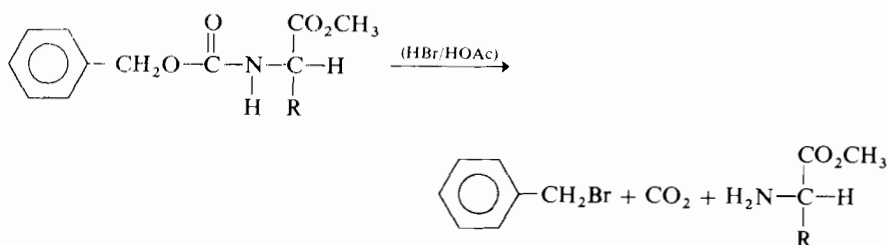
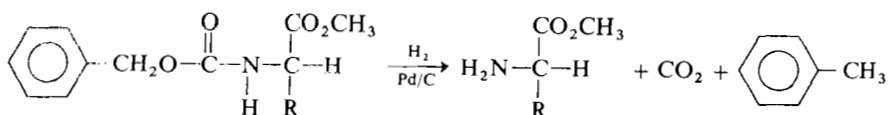


El primer problema, es decir, el bloqueo del grupo amino mientras se activa el grupo carboxilo, es algo más complicado y ha sido abordado de varias maneras. Para bloquear los grupos amino se utilizan abundantemente los grupos carbobenzoilo y *t*-butoxicarbonilo.

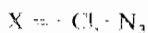
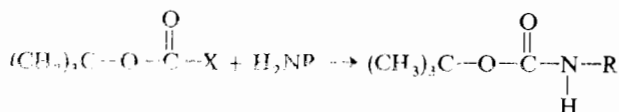
1. *Carbobenzoxi*. El grupo *N*-carbobenzoxi (*N*-benciloxycarbonilo) se crea al tratar un aminoácido con cloroformiato de bencilo.



Este grupo protector presenta la ventaja de eliminarse fácilmente por hidrogenólisis o por hidrólisis ácida regenerando la amina libre, pero sólo es relativamente estable en álcalis diluidos.

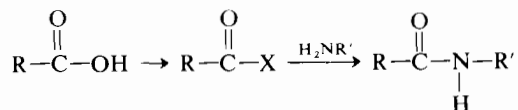


2. *t*-Butoxicarbonilo. El grupo *N*-*t*-butoxicarbonilo se genera al tratar el aminoácido con cloruro de *t*-butoxicarbonilo (cloroformiato de *t*-butilo) a 0° o por tratamiento del aminoácido con la *t*-butoxicarbonil azida, compuesto más estable, a temperaturas ligeramente más altas.

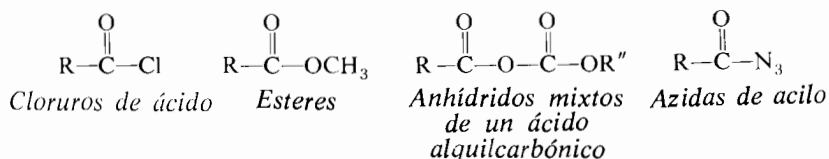


El grupo *N*-*t*-butoxicarbonilo se elimina con ácido diluido, liberándose la amina, y no se modifica por hidrogenólisis o tratamiento con base diluida.

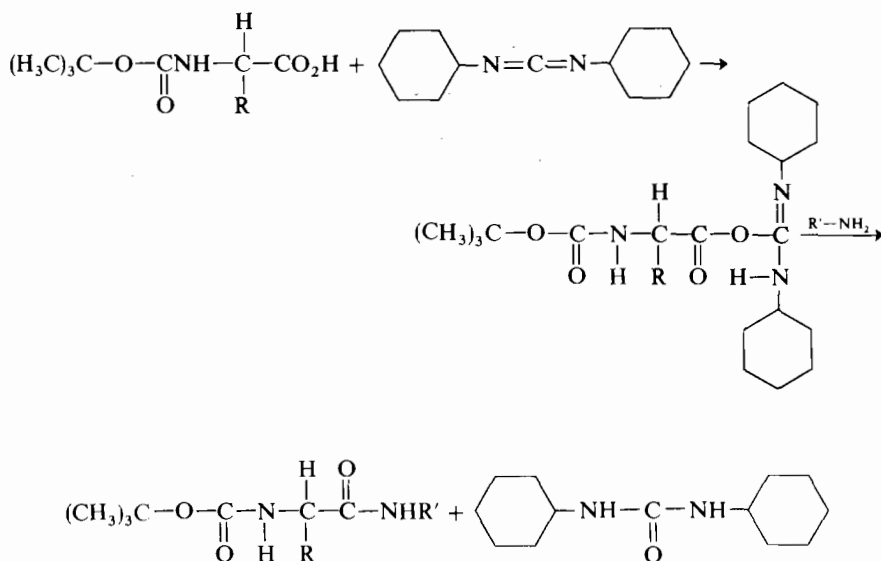
Para activar la función ácido, es necesario convertir el —OH del ácido en un grupo saliente mejor.



Entre los diferentes grupos ensayados se incluyen los siguientes:

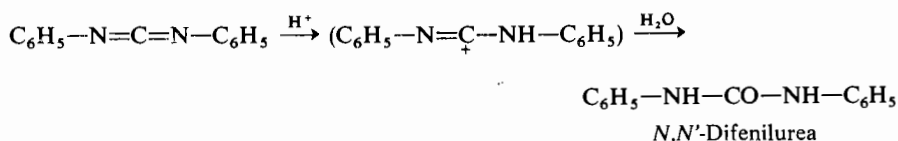


El empleo de estos grupos ha sido cada vez más sustituido por el de la dicitohexilcarbodiimida que es un reactivo que, en una sola etapa, activa el grupo carboxilo y efectúa la copulación entre un grupo amino y un ácido eliminándose agua.



MATERIA OPTATIVA

Carbodiimidas. Son una clase especial de iminas con la estructura general $R-N=C=N-R$; puede considerárselas de una manera formal como diiminas del dióxido de carbono. Adicionan muy fácilmente nucleófilos en el átomo de carbono central. Por ejemplo, la adición de agua da ureas sustituidas; la reacción está catalizada por ácidos:



Las carbodiimidas pueden prepararse por deshidratación de ureas, reacción inversa a la precedente

Podemos imaginar con estas bases que la construcción de una cadena larga de aminoácidos se efectuará por adiciones sucesivas de cada aminoácido en el orden deseado. Éste, sin embargo, no es el método normalmente utilizado en el laboratorio. Generalmente se construyen polipéptidos pequeños (de dos, tres o cuatro unidades) que se van uniendo como si se tratara de aminoácidos sencillos. La síntesis de la oxitocina, realizada por V. du Vigneaud * en 1954, marca un hito en el empleo de este método.

La principal desventaja de esta vía de síntesis es la racemización que puede ocurrir en cada etapa; la purificación óptica de intermedios de dos, tres o cuatro polipéptidos es consecuentemente muy difícil.

Otra vía de acceso a los polipéptidos más reciente y original es la de Merrifield.** El método consiste esencialmente en unir el aminoácido a través del grupo carboxilo a una resina polímera muy porosa. La protección *t*-butoxicarbónica del grupo amino puede eliminarse por simple lavado de la resina con ácido, y a continuación se empieza a construir la cadena polipeptídica pasando a través de la resina un compuesto acílico activado. Con este método se elimina la purificación de intermedios pequeños, pero subsiste el problema de la purificación del polipéptido final, que será función del grado de racemización acumulado a lo largo del proceso. Este método ha servido para preparar *ribonucleasa* biológicamente activa mediante el ensamblamiento de 124 aminoácidos que representa 369 reacciones químicas y 11 931 operaciones de la «máquina de síntesis peptídica», que efectúa todos los pasos con un mínimo de intervención humana.

La pureza de la proteína final presenta un problema sintético de difícil resolución, fácil de comprender tomando la síntesis de la ribonucleasa como ejemplo. Supongamos que cada adición de aminoácido se realiza con un 90 % de

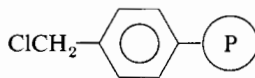
* Vincent du Vigneaud. Nacido en 1901 en Chicago. Universidad de Cornell. Premio Nobel 1955.

** Robert B. Merrifield. Nacido en 1921 en Fort Worth, Texas. Universidad Rockefeller.

rendimiento, siendo el 10 % restante compuesto racémico u otra impureza. Cualquier químico con experiencia de laboratorio sabe que un rendimiento del 90 % es excelente. Pero después de 124 etapas, aunque cada una dé el 90 % de rendimiento, el rendimiento global es $(90\%)^{124} = 0,0002\%$. Con un 95 % en cada etapa el rendimiento total sería del 0,2 %, y si, consiguiéramos elevar los rendimientos parciales al 99 %, el total sería del 30 %. Se aprecia claramente que rendimiento y pureza son problemas cruciales en la síntesis de proteínas.

EJERCICIO 26.4

La resina polímera utilizada en la síntesis de Merrifield «en fase sólida» puede simbolizarse por



Polistireno
clorometilado

En la primera etapa de una síntesis en fase sólida se hace reaccionar el polímero con un aminoácido protegido con *N*-t-butoxicarbonilo (un *t*-BOC-aminoácido). El producto así obtenido se trata a continuación con un ácido diluido. Dibuje un diagrama que represente la fase sólida en este momento si el aminoácido utilizado fuese la fenilalanina.

EJERCICIO 26.5

Formule la estructura del material que se obtendría dejando reaccionar el producto obtenido en el ejercicio 26.4 con *t*-BOC-glicina en presencia de dicitohexil carbodiimida.

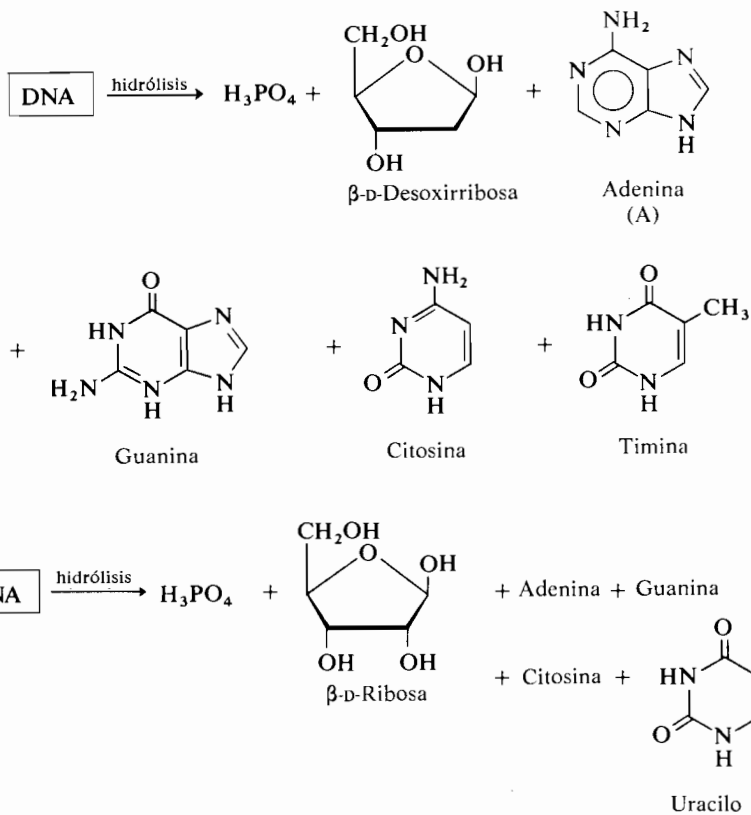
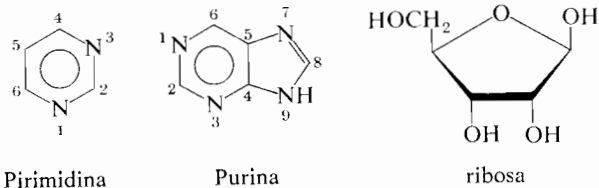
EJERCICIO 26.6

Partiendo del material obtenido en el ejercicio 26.5, esquematice los pasos necesarios para sintetizar el tetrapéptido Pro Ala Gli Fen. Obsérvese que puede liberarse el péptido completo del polímero soporte por tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido trifluoracético.

26.10 Los ácidos nucleicos

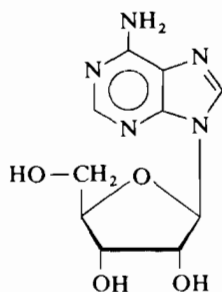
Ya hemos tratado dos de las tres clases de biopolímeros de importancia vital: los polisacáridos (sección 25.11) y las proteínas (sección 26.7). Los ácidos nu-

leicos constituyen la clase restante. Las células contienen dos tipos de ácidos nucleicos, los *ácidos ribonucleicos* (RNA) y los *ácidos desoxirribonucleicos* (DNA). Estos compuestos son esenciales en la biosíntesis de las proteínas. El DNA constituye además el material genético de las células como se expondrá más adelante. Como las proteínas, los RNA y DNA son moléculas de alto peso molecular; se han observado pesos moleculares de hasta 2 800 000 000 para algunos DNA

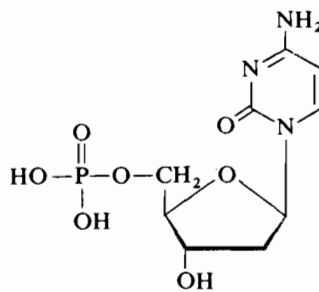


Acabamos de mostrar las estructuras de algunos compuestos que han de tenerse presentes antes de avanzar en la discusión de los ácidos nucleicos, todos ellos mencionados en capítulos anteriores y sus estructuras se repiten aquí por conveniencia. Son la *pirimidina* y la *purina* (sección 11.5) y la *ribosa* (sección 25.1). Por hidrólisis, ambos tipos de ácidos nucleicos dan ácido fosfórico, un azúcar y una mezcla de bases púricas y pirimidínicas. El azúcar del RNA es la *ribosa*, y el del DNA la *desoxirribosa*. Las bases principales del DNA son las purinas *adenina* y *guanina* y las pirimidinas *citocina* y *timina*. El DNA da principalmente adenina, guanina citosina y *uracilo*, otra base pirimidínica.

La degradación suave de los ácidos nucleicos produce una mezcla de ácidos conocidos como *nucleótidos*. Cada nucleótido contiene una base púrica o pirimidínica, una unidad de fosfato y una unidad de pentosa. El grupo fosfato puede eliminarse selectivamente por hidrólisis cuidadosa y el nucleótido se convierte en un *nucleósido*, es decir en una molécula formada por una pentosa unida a una base púrica o pirimidínica. En un nucleótido el C-1 del azúcar está unido al N-1 de la pirimidina o al N-9 de la purina; el ácido fosfórico forma un ester con el C-5 del azúcar.

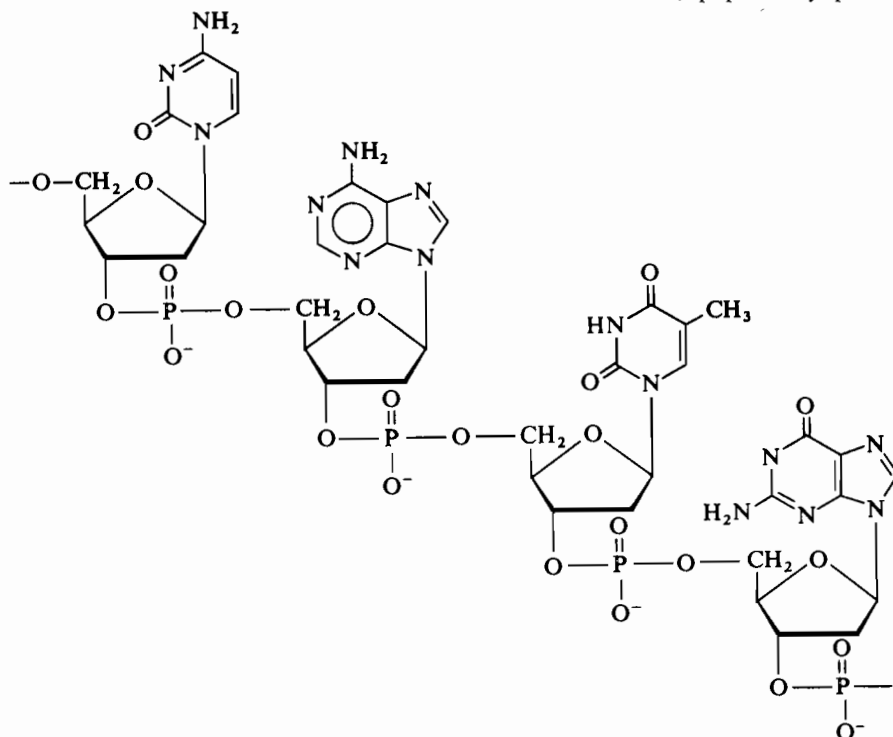


Adenosina
(nucleósido)

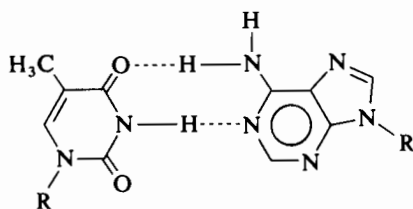


Ácido desoxicitídlico
(nucleótido)

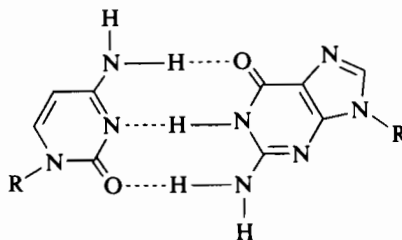
En la cadena de ácido nucleico, el ácido fosfórico forma dos puentes ester con los carbonos C-5 del azúcar de un nucleósido y el C-3 del azúcar de otro nucleósido. De esta manera las unidades fosfato-azúcar constituyen el armazón o esqueleto sobre el que se asientan a intervalos regulares los sustituyentes púricos o pirimidínicos. Un segmento típico de la cadena DNA es el siguiente:



Watson * y Crick ** propusieron en 1953 la estructura en doble hélice del DNA aceptada hoy en día. De acuerdo con su análisis, la molécula de DNA consiste realmente en dos filamentos complementarios que se retuercen sobre un eje común como hélices de igual quiralidad (de la misma «mano»). Cada unidad de adenina de una cadena está unida específicamente por puentes de hidrógeno a una timina de la cadena opuesta, y cada guanina de una cadena se enlaza de forma análoga con una unidad de citosina complementaria.



Enlace de hidrógeno
timina-adenina
(T-A)



Enlace de hidrógeno
citosina-guanina
(C-G)

* James D. Watson. Nacido en Chicago, Illinois, 1928. Universidad de Harvard. Premio Nobel 1962.
** F. H. C. Crick. Nacido en 1916 en Inglaterra, Universidad de Cambridge. Premio Nobel 1962.

La estructura doblemente helicoidal del DNA se esquematiza en la figura 26.4. Los filamentos helicoidales representan los armazones azúcar-fosfato que se mantienen exactamente en su sitio por los enlaces de hidrógeno entre las unidades de bases complementarias. El orden de las bases en la cadena de la molécula de DNA tiene un importante significado biológico: es la fuente fundamental de la información hereditaria de los genes.

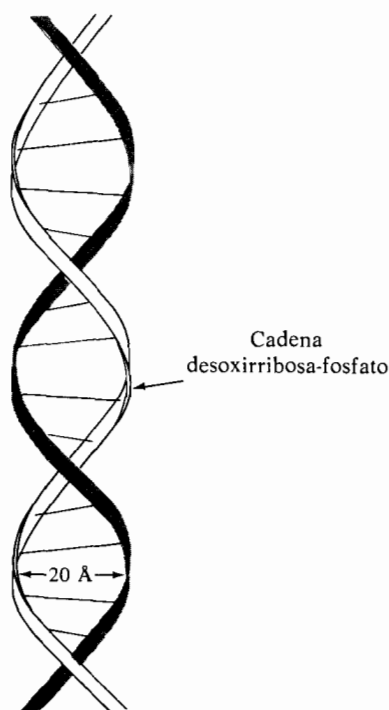


Figura 26.4 La estructura de hélice doble del DNA.

Las moléculas de DNA se reproducen por un mecanismo extraordinariamente sencillo. Los dos filamentos de la molécula de DNA se disocian, y sus nucleótidos contraen entonces nuevos enlaces de hidrógeno con otros nucleótidos libres. Un enzima cataliza la polimerización de estos nucleótidos libres en un orden complementario al de la cadena original, produciéndose dos nuevas moléculas de DNA idénticas a la original.

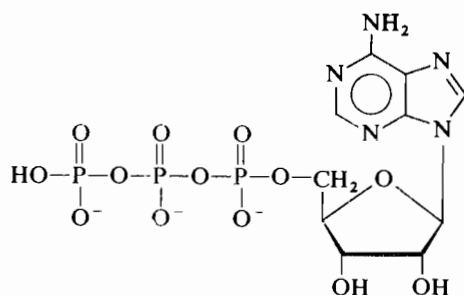
Se ha dicho que este sencillo proceso es el «secreto de la vida». Si no es el secreto de la vida es por lo menos el secreto de por qué los niños se parecen mucho más a sus parientes que a los elefantes o a los robles.

El DNA tiene dos misiones importantes. En primer lugar es el material de referencia, o libro de instrucciones», que indica cómo ha de construirse un animal o una planta. Su segunda función es la de actuar como molde para el RNA, que es el material que realiza realmente la síntesis de proteínas.

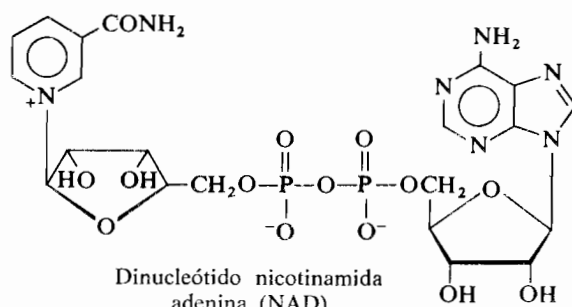
Los nucleósidos y los nucleótidos cumplen otras importantes funciones bioquímicas como integrantes de catalizadores biológicos esenciales (coenzimas). Las unidades que se encuentran más frecuentemente en estos compuestos son las de adenina.

Para realizar eficazmente su función catalítica, numerosos enzimas requieren la presencia de una pequeña impureza no proteica, más o menos sólidamente unida a la proteína. Como dichas impurezas están muy relacionadas con la reacción global se las denomina coenzimas.

Ejemplos de tales nucleótidos son el NAD, dinucleótido de nicotinamida y adenina (sección 28.6), y el trifosfato de adenosina (ATP), que funciona como reserva de energía química en las células a causa de su unidad trifosfato de elevado contenido energético.

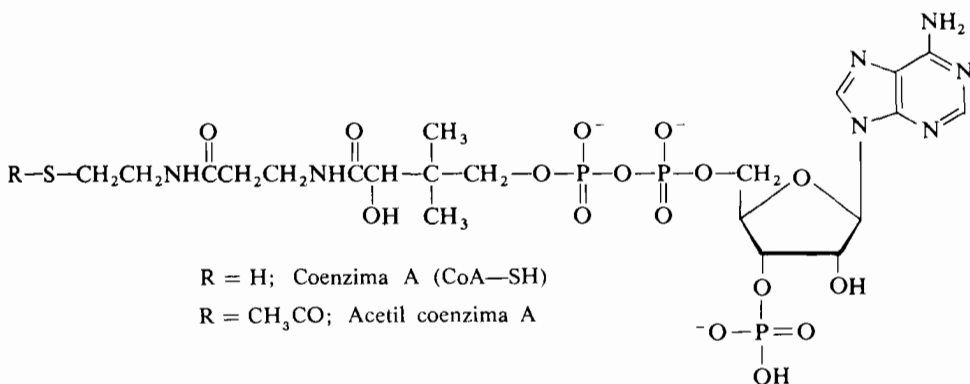


Trifosfato de adenosina
(ATP)



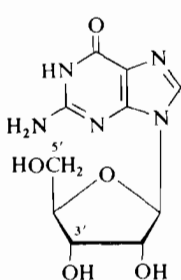
Dinucleótido nicotinamida
adenina (NAD)

Un tercer derivado de la adenina muy importante es el coenzima A (CoA-SH), que interviene de forma activa en la biosíntesis, especialmente en reacciones de transferencia de grupos acilo (sección 27.2). Los derivados acílicos de CoA-SH son agentes de acilación eficaces porque la resonancia entre el átomo de azufre y el grupo carbonilo es menor que la del oxígeno-carbonilo en los ésteres ordinarios.

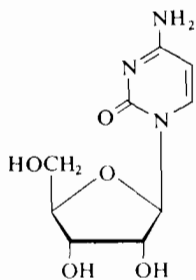


26.11 Biosíntesis de proteínas

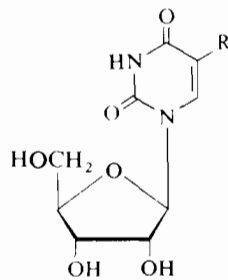
La fórmula general de los ácidos ribonucleicos se ha indicado en la sección precedente. Obsérvese que las bases nitrogenadas citosina, uracilo, guanina y adenina se presentan, en cada cadena de un ácido ribonucleico determinado, en una secuencia precisa y característica. Con las siguientes abreviaturas se consigue una fórmula general más manejable. Las letras U, G, A, C, y T representan los nucleósidos (ribosa y base nitrogenada conjugadas) uridina, guanosina, adenosina (sección 26.10), citidina y timidina respectivamente.



Guanosina
(G)

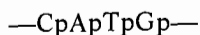


Citidina
(C)



Uridina (R = H) (U)
Timidina (R = CH₃) (T)

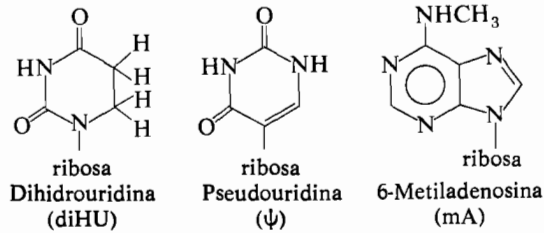
La letra *p* representa la unidad de fosfato. Recuérdese que los esteres fosfóricos unen posiciones 5' y 3' lo que da una orientación al polímero (sección 26.10). Por convención el extremo 5' de la cadena se escribe a la izquierda en este sistema abreviado y el 3' a la derecha. De acuerdo con esto el segmento de DNA mostrado en la página 1032 puede abreviarse como sigue:



Existen tres clases principales de RNA que se designan de acuerdo con sus propiedades funcionales. Los RNA *mensajeros* (RNA_m) transportan la información genética del DNA para su subsiguiente transcripción en secuencias específicas de proteínas. Los RNA de *transferencia* (RNA_t) llamados antes RNA solubles, tienen pesos moleculares comprendidos entre 25 000 y 30 000 correspondientes a 75-90 nucleótidos. Los RNA *ribosómicos* (RNA_r) son mucho más grandes con pesos moleculares que varían entre 0,5 y 1 millón. Los dos últimos tipos de RNA se discutirán más adelante.

Actualmente los bioquímicos realizan estudios intensos sobre los mecanismos de las complejas y variadas funciones de los ácidos ribonucleicos. Un hecho saliente, ya mencionado en la sección 26.10, ha desafiado todo intento de discusión. Se trata del enlace de hidrógeno específico que existe entre los pares de bases AU y entre los pares de bases GC y que es el responsable de la secuencia eventual de los aminoácidos en las proteínas. El diagrama de la página 1032 ilustra un par AT, pero la comparación de las estructuras de T y U indica que ambas tienen las mismas propiedades en los enlaces de hidrógeno. En los pares AC, AG, UG, o UC no existen fuerzas análogas. Por lo tanto un trinucleótido como CpUpC se unirá fuertemente al trinucleótido complementario GpApG, con menos intensidad a otro del tipo CpApC, y no ejercerá ninguna atracción sobre el ApCpU por ejemplo. Se cree que esta especificidad de enlace es decisiva en el proceso de síntesis proteica de las células vivas.

¿Cómo se efectúa esta síntesis? En primer lugar los aminoácidos libres sintetizados por el cuerpo o extraídos de los alimentos se esterifican en el extremo 3'—OH de un RNA_t específico. Esta molécula se ha estudiado detenidamente y será útil examinarla a la luz de los conocimientos actuales. Se ha establecido la secuencia exacta de nucleótidos de un cierto número de RNA_t, y mediante estudios de rayos X se han determinado sus características estructurales más importantes. Como ya hemos mencionado, todas las moléculas de RNA_t tienen aproximadamente el mismo tamaño además de compartir otras características comunes. Invariablemente todas tienen en el extremo 3' la secuencia $\sim \text{pCpCpA—OH}$. Todas también sufren después de su síntesis inicial una serie de modificaciones químicas que conducen a ciertas bases modificadas tales como



Estas bases poco corrientes están presentes en cada RNAt en forma de (1) una región en bucle con una secuencia localmente rica en diHU (2) otra secuencia en bucle que es invariablemente —pGpTpψpCpGp—. Con todas estas semejanzas, ¿en qué difieren los RNAt, y por qué cada aminoácido se une exclusivamente a una sola especie de RNAt? La única respuesta satisfactoria reside en una región próxima al centro de la cadena que consiste en un triplete de nucleótidos cuya secuencia es diferente en cada uno de los sistemas aminoácido-RNAt específico estudiados hasta ahora. La secuencia de trinucleótidos se denomina la *región anticodon* por razones que pronto serán evidentes. También existen algunas diferencias localizadas en los bucles diHU de las diferentes especies de RNAt.

Ya se han propuesto varios modelos tridimensionales del RNAt. Esquemáticamente, podemos representar todos estos hechos en una figura como la 26.5, en la que XXX representa el *anticodon*, las líneas de puntos los enlaces de hidrógeno, y se han omitido las p por razones de brevedad.

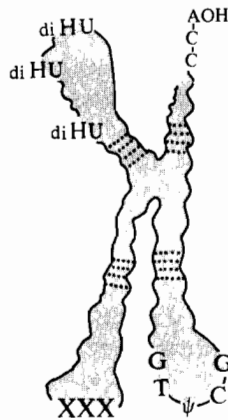
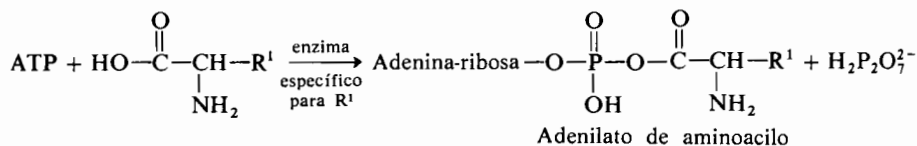


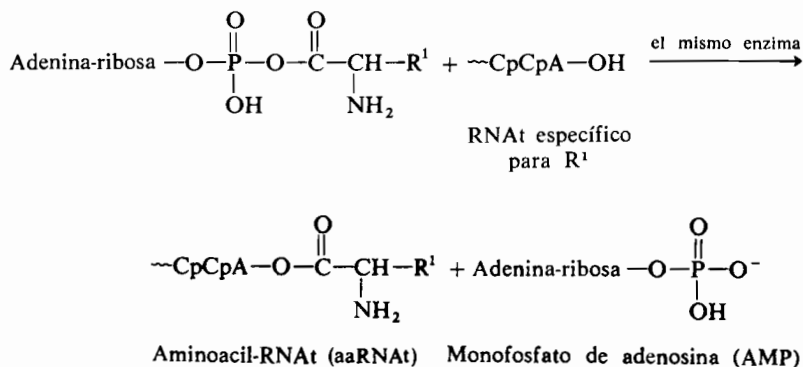
Figura 26.5

Diagrama esquemático de ácido ribonucleico de transferencia (RNAt).

El encima que une el aminoácido al RNAt cataliza en primer lugar la «activación» del aminoácido utilizando el trifosfato de adenosina (ATP) altamente energético (sección 26.10).



El segundo paso es la propia esterificación:



Este proceso se repite para todos los aminoácidos utilizándose cada vez un encima y un RNAt específicos de cada aminoácido. Se producen así todos los complejos aminoacil-RNAt, con tripletes anticodon específicos. Los aminoácidos están ya listos para polimerizarse en uniones polipeptídicas.

La formación de los enlaces peptídicos ocurre sobre una partícula nucleoproteica llamada *ribosoma*. Cada célula viva capaz de sintetizar proteínas contiene muchos ribosomas, que, aunque se diferencian ligeramente según su origen, están siempre compuestos por dos largos filamentos de RNA (RNAt) asociados con 60 u 80 proteínas más pequeñas. La partícula de nucleoproteína funcional tiene forma de pera con un diámetro de unos 200 Å. Con anterioridad a la síntesis proteica el ribosoma interacciona con el RNAm. Una vez formado, el complejo RNAm-ribosoma entra en contacto con las diferentes moléculas aminoacil-RNAt del medio que le rodea. Si el bucle anticodon expuesto es exactamente complementario del triplete específico (el codon) del RNAm estabilizado con el ribosoma, se formarán tres enlaces de hidrógeno entre pares de bases. Aunque la secuencia exacta de los procesos posteriores no se conoce con certeza, hay

hechos que indican que los bucles del RNAt que contienen ψ quedan unidos al ribosoma y estabilizan a continuación el complejo aminoacil-RNAt-RNAm-ribosoma. Si de los tres nucleótidos sólo dos son capaces de aparearse, la asociación no será lo suficientemente fuerte para que el bucle ψ «cierre» el complejo, y el aminoacil RNAt «equivocado» se alejará y será reemplazado por otra unidad hasta que se logre un emparejamiento correcto. Terminado este proceso, el siguiente codon del RNAm (los tres nucleótidos siguientes) está en posición adecuada para reaccionar con su «nodoc» (anticodon) complementario de otro RNAt. Cuando se han realizado dos de estos emparejamientos, el grupo carboxilo del primer aminoácido participa en la formación de un enlace amida con el grupo amino libre del recién llegado aminoacil-RNAt. Esta reacción, enzimáticamente catalizada por supuesto, libera el primer aminoácido de su RNAt, que por un mecanismo desconocido, capta este cambio y se difunde fuera del complejo, que ahora queda convertido en un dipeptidil-RNAt-RNAm-ribosoma. En este momento el ribosoma desplaza el RNAm lo suficiente para colocar el próximo codon (el tercero) en una posición que le permita reaccionar con su próximo anticodon de otro aminoacil-RNAt. Esta secuencia de reacciones se repite hasta que alguna señal de terminación de cadena del RNAm detiene la síntesis y la proteína terminada se suelta y empieza a funcionar como hormona, enzima o proteína estructural. La figura 26.6 representa esquemáticamente una etapa intermedia del proceso.

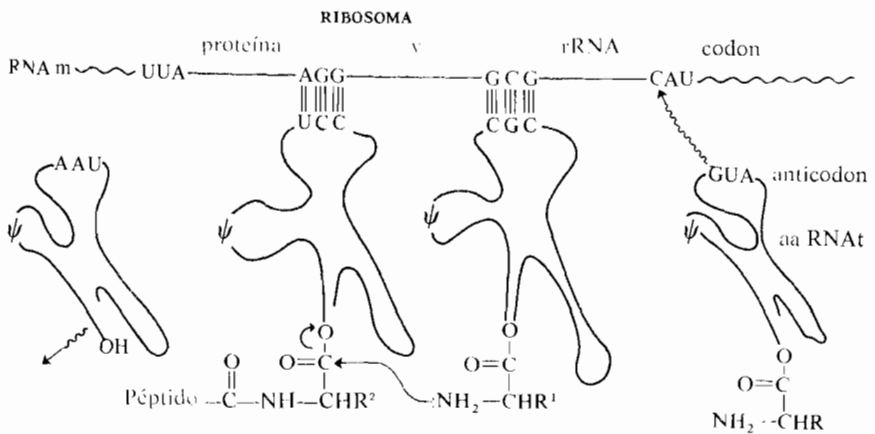


Figura 26.6

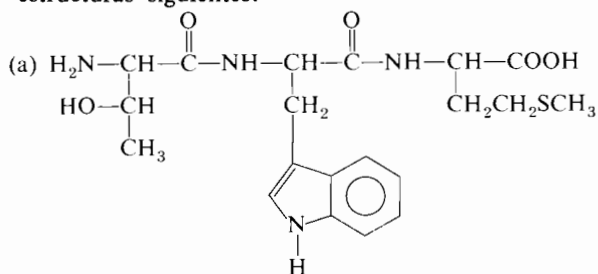
Diagrama esquemático de la biosíntesis de polipéptidos. El mRNA se ha asociado con el gran ribosoma. Se indica la interacción de cada codon del mRNA con su anticodon complementario en el aatRNA.

Los químicos teóricos han calculado, utilizando valores conocidos de las energías de enlace de hidrógeno, que si el código genético fuera un doblete o un cuadruplete, la vida, tal como la conocemos, no sería posible. La fuerza de atracción entre dos pares de bases unidas por puentes de hidrógeno es insuficiente para mantener la molécula de RNA unida al ribosoma durante el tiempo necesario para que se efectúe la creación del enlace peptídico. En cambio si se unieran cuatro pares de bases la unión sería tan fuerte que se necesitarían varios meses para sintetizar una proteína. La velocidad real de síntesis de proteínas en las células vivas es de unos dos aminoácidos por segundo.

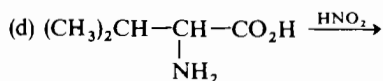
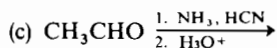
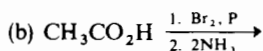
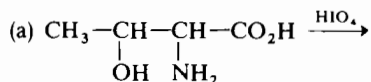
En los próximos años se incrementará notablemente el conocimiento no sólo de los detalles de estos procesos complejos sino también de temas enigmáticos sobre el control de transcripción y traducción en la síntesis de proteínas, el diseño de drogas específicas para controlar el crecimiento de virus y bacterias nocivos y el problema del rechazo en los trasplantes de tejidos y órganos.

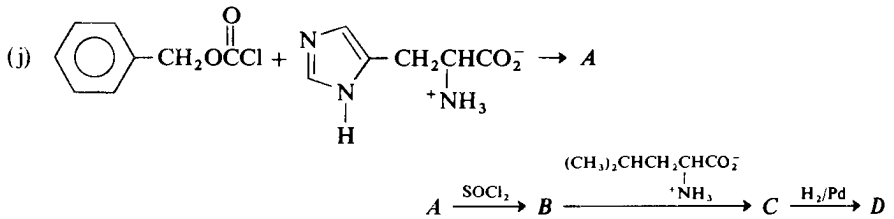
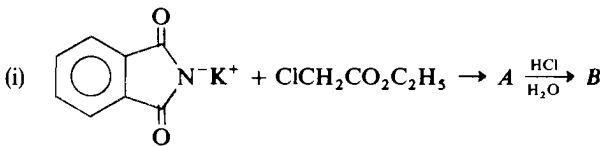
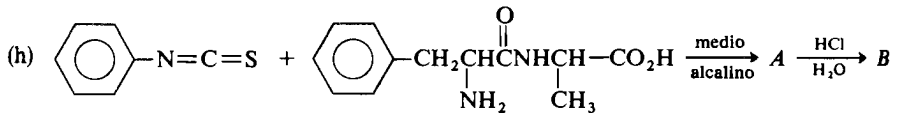
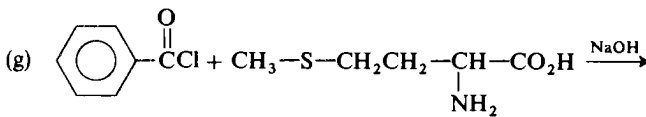
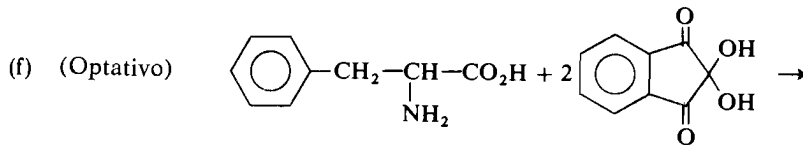
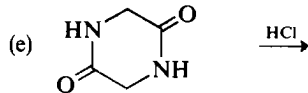
PROBLEMAS

- Nombre las tres clases de polímeros orgánicos naturales que son esenciales para los procesos vitales.
- Dar una definición y un ejemplo de
 - Un aminoácido esencial
 - El enlace peptídico
 - Polipéptido
 - Oligopéptido
 - Tripéptido
 - Enzima
 - Proteína estructural
- ¿Qué se entiende por estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de los polipéptidos?
- Definir el punto isoelectrónico de un aminoácido y explicar por qué la arginina tiene un punto isoelectrónico 5 unidades de pH más elevado que el de la glicina, y el ácido glutámico un punto isoelectrónico 3 unidades de pH más bajo que el de la glicina.
- Escriba las estructuras correspondientes a las siguientes fórmulas:
 - Val·Trp·Lis(NH₂)
 - (Ac)His·Gli·CisH·Gln
- Dé los nombres completos y las fórmulas abreviadas que corresponden a las estructuras siguientes:



7. Describir la enfermedad denominada anemia celular falciforme. Explicar por qué los seres humanos no toleran transfusiones sanguíneas de los monos, y en cambio utilizan la insulina de las vacas.
8. Explicar la diferencia en las probabilidades de éxito de un trasplante de corazón entre gemelos univitelinos y los que no lo son.
9. Describir los fundamentos moleculares de la inmunidad.
10. El glutatión es un tripéptido que tiene importancia como regulador de las reacciones de óxido-reducción en las células de los animales. Sugerir una estructura del glutatión basándose en los siguientes resultados experimentales:
 - (a) Por hidrólisis enzimática o ácida se obtienen en cantidades equimoleculares glicina, cisteína y ácido glutámico.
 - (b) Por hidrólisis suave se obtienen dos dipéptidos: el primero da, en una hidrólisis posterior, cisteína y ácido glutámico, y el otro da cisteína y glicina.
 - (c) Por acción de la carboxipeptidasa se libera glicina.
 - (d) Por 2,4-dinitrofenilación se obtiene *N*-(2,4-dinitrofenil)glutamina.
11. Indíquense las reacciones de dos métodos para determinar aminoácidos *N*-terminales.
12. Compárense las ventajas de la determinación de aminoácidos *C*-terminales por métodos químicos y por métodos enzimáticos.
13. Se encontró que un octopéptido contenía los aminoácidos Ala, Ala, His, Leu, Lis, Pro, tre, Tir. Tras una hidrólisis parcial se aislaron cuatro tripéptidos de la mezcla resultante, que tenían las estructuras Leu Ala Tir, Tre Pro Leu, Lis Ala His e His Tre Pro. Una determinación del aminoácido *C*-terminal indicó que se trataba de la tirosina. ¿Cuál era la estructura del octopéptido?
14. Otro octopéptido dio por hidrólisis los aminoácidos siguientes: Met, AspN, CISH, Lis, Pro, Tre, Tre y Val. La hidrólisis parcial dio una mezcla de la que fue posible aislar cuatro dipéptidos y dos tripéptidos que tenían las siguientes estructuras: Met Lis, Val Tre, AspN Val, Tre Met, Pro Tre AspN y Lis CISH Pro. ¿Cuál es la estructura del octopéptido?
15. Completar las siguientes reacciones:





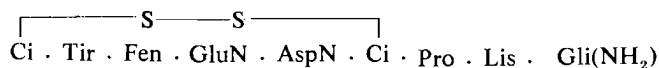
16. Sugerir síntesis de:

(a) Ala · Pro · Val (b) Asp · Ile · Gli (c) Tre · Arg · Lis

17. Diseñar una síntesis de la lisina a partir de la oxima de la ciclohexanona.

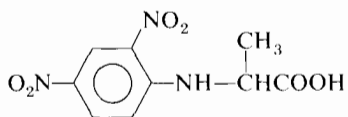
18. Discutir las implicaciones estereoquímicas de la resolución de DL-Val · DL-Ile · DL-Lis para obtener L-Val · L-Ile · L-Lis.

19. La vasopresina es una hormona de la pituitaria que actúa sobre el riñón reduciendo la excreción de agua y provocando un aumento de la presión sanguínea:



Lisina vasopresina

- (a) Diseñar un esquema para determinar la secuencia del péptido.
 (b) Diseñar una síntesis del siguiente fragmento de la cadena: C₁SH · Pro · Lis · Gli(NH₂).
20. Las células contienen dos tipos de ácidos nucleicos designados comúnmente como RNA y DNA.
 (a) ¿Qué significan las abreviaciones RNA y DNA?
 (b) ¿Qué similitudes existen entre el RNA y el DNA?
 (c) ¿Qué diferencias existen entre el RNA y el DNA?
 (d) En la química de los ácidos nucleicos se emplean corrientemente las abreviaciones A, C, G, T, y U. Dar las estructuras y los nombres de los respectivos compuestos.
 (e) ¿Qué base química tiene la teoría de Watson y Crick de la estructura en doble hélice del DNA?
21. Exponga el mecanismo de copulación de aminoácidos mediante la dicitclohexilcarbodiimina.
22. Describir el papel del RNAt en la biosíntesis de proteínas.
23. Describir la función del anticodon.
24. ¿Cuál es el número máximo de aminoácidos diferentes posible en una proteína humana?
25. Cierta tetrapéptido da por hidrólisis dos moles de alanina, uno de glicina y otro de valina. Escribir las fórmulas de los posibles tetrapéptidos isómeros que observen esta conducta.
26. El fraccionamiento cuidadoso de la porción no lípida de un órgano linfático produjo un heptapéptido puro. La hidrólisis total de este polipéptido produjo alanina (2 moles), cistina (1 mol), ácido glutámico (2 moles) y glicina (2 moles). Cuando se dejó que el polipéptido reaccionase con el 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno y se hidrolizó el producto, se aisló el siguiente compuesto.



La hidrólisis parcial del polipéptido dio una mezcla de la que pudieron aislarse estos tres tripéptidos: C₁SH Glu Glu, Gli Gli C₁SH y Glu Ala. ¿Cuál es la fórmula estructural del heptapéptido?

27. Emplee el método de Merrifield en fase sólida para esquematizar una síntesis del tetrapéptido Fen Ala Gli Gli.

CAPÍTULO 27

Terpenos y productos naturales relacionados

27.1 Introducción

El ácido acético es uno de los compuestos orgánicos fundamentales. Es un producto industrial corriente y barato, y todo el mundo lo conoce por ser el constituyente que comunica su olor al vinagre. Pero sólo recientemente se ha descubierto que esta sustancia tan sencilla es también pieza fundamental que utilizan los seres vivos en la elaboración de infinitas moléculas más complejas, de estructuras muy diversas, muchas de las cuales desempeñan papeles bioquímicos esenciales. En este capítulo se examinarán algunos de los tipos más importantes de productos naturales derivados del ácido acético, y en algunos casos las etapas intermedias de la biosíntesis de estos compuestos. Se tratará en particular de los ácidos grasos, los terpenos, los carotenoides y los esteroides.

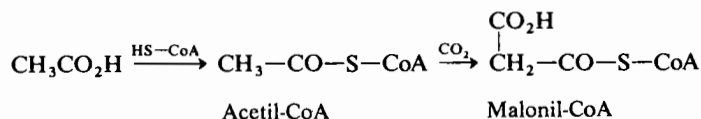
BIOSÍNTESIS. El esclarecimiento de los mecanismos biosintéticos constituye una de las áreas más activas y excitantes de la investigación química y representa un buen ejemplo de un campo en el que la química orgánica y la bioquímica se confunden. Se ha obtenido mucha información sobre la biosíntesis estudiando la incorporación de un precursor radiactivo (como $^{14}\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) a un producto natural a través del organismo. La degradación química sistemática del producto final mostrará exactamente qué átomos de carbono de la molécula son radiactivos.

27.2 El origen de las grasas

Se ha visto anteriormente (sección 8.11) que las grasas naturales son ésteres del glicerol y de ácidos grasos pesados; los más abundantes son los ácidos saturados de cadena recta en C_{16} y C_{18} , los ácidos palmítico y esteárico. Éstos y otros

ácidos grasos naturales se biosintetizan a partir de un determinado número de moléculas de ácido acético; como cada unidad de ácido acético tiene dos átomos de carbono, no debe sorprender que todos los ácidos grasos naturales corrientes tengan un número *par* de átomos de carbono. Todas las reacciones implicadas están catalizadas enzimáticamente, pero todas ellas son unívocas y análogas a las conocidas en el laboratorio.

El primer paso en la biosíntesis de ácidos grasos consiste en la «activación» de la molécula de ácido acético que de por sí es poco reactiva. Esta activación se consigue por esterificación con el grupo tiol de una molécula grande llamada *coenzima A* y abreviadamente HS-CoA (ver página 1035). El metilo del acetil-CoA resultante es muy reactivo y se carbonata fácilmente con dióxido de carbono dando una molécula todavía más reactiva, el malonil-CoA. La biotina (pág. 1073) desempeña un papel esencial en esta reacción de carbonatación.



MATERIA OPTATIVA

Detalles de la biosíntesis de ácidos grasos. El acetil-CoA y el malonil-CoA se transfieren selectivamente a dos grupos tiol diferentes pero muy próximos (indicados por —SH y —*SH) de un enzima especial (fig. 27.1). Las dos funciones próximas sufren una condensación (con pérdida de dióxido de carbono) muy similar a la síntesis del ester acetilacético (sección 23.3). El acetoacetil enzima resultante experimenta a continuación unas transformaciones sencillas consistentes en la reducción de la cetona a alcohol, deshidratación del alcohol y reducción del alqueno para dar el *butiril* enzima. En la etapa siguiente el grupo butirilo salta al grupo tiol ocupado originalmente por el grupo acetilo y en su sitio se incorpora un nuevo grupo malonilo, comenzando un segundo ciclo que da por resultado el *hexanoil* enzima. Cuando se han completado varios ciclos y se ha formado un grupo acilo en C_{16} o C_{18} se libera el ácido graso por un mecanismo aún no dilucidado. El enzima (*ácido sintetasa*) funciona como una fábrica de montaje en línea de increíble eficacia; el grupo acetilo original no se suelta nunca hasta que se ha convertido en el extremo hidrocarbonado de una molécula de ácido palmítico o esteárico. La eficacia del enzima (peso molecular 2,3 millones) es tal, que una molécula de enzima a 25° y pH 6,8 transforma unas 3 200 moléculas de malonil-CoA en ácidos grasos por minuto.

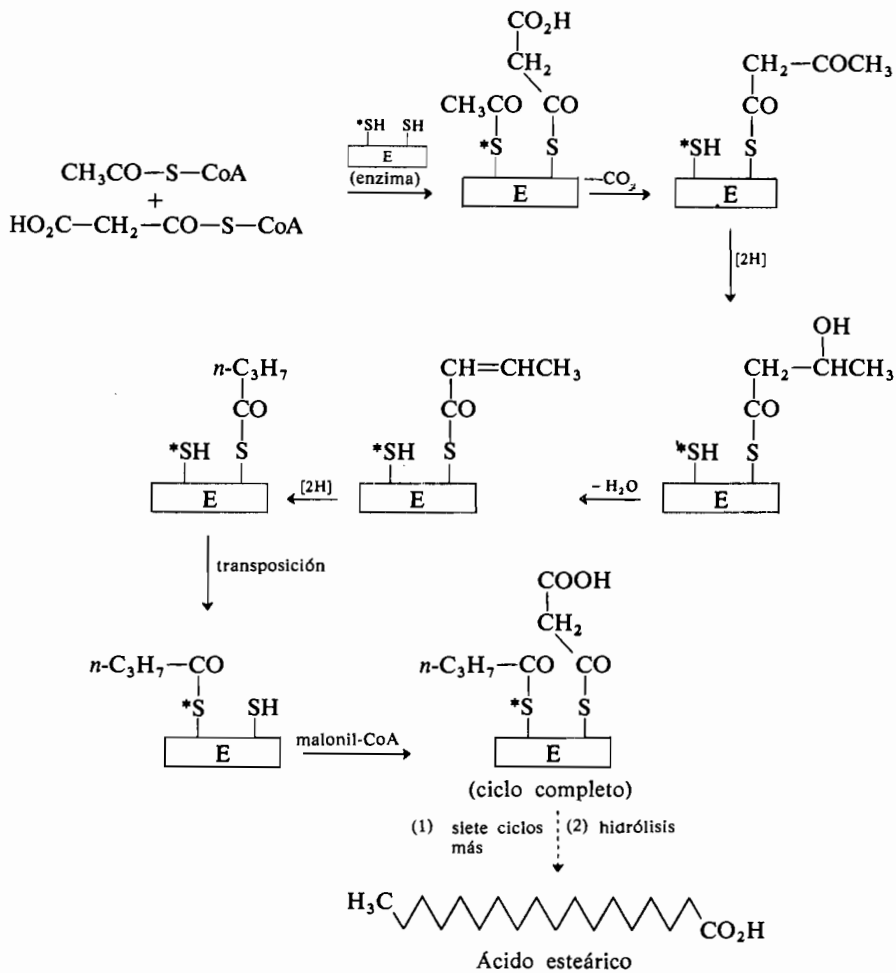


Figura 27.1
Síntesis de ácidos grasos.

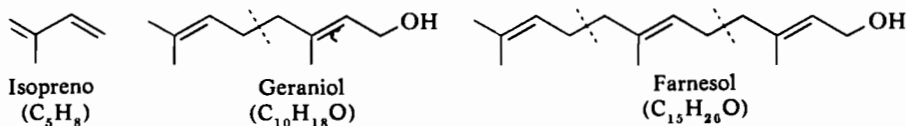
27.3 Terpenos: clasificación y origen

Se sabe desde la antigüedad que los constituyentes olorosos de las plantas pueden concentrarse por calefacción suave del material vegetal hasta llegar a un «aceite esencial». Posteriormente se comprobó que la destilación al vapor era el mejor método para preparar tales aceites, de los que los boticarios de 1592 co-

nocían ya más de 60 tipos. Las investigaciones sobre la constitución química de los aceites esenciales efectuadas durante el siglo XIX condujeron al descubrimiento de varios hidrocarburos isómeros de composición $C_{10}H_{16}$, que recibieron el nombre de *terpenos*. Nuevas investigaciones revelaron la existencia de terpenos oxigenados, alcoholes y cetonas principalmente, así como de otros constituyentes menos volátiles con esqueletos de 15, 20, o 30 átomos de carbono. Tomando como unidad «terpeno» la de 10 átomos de carbono, se desarrolló la siguiente nomenclatura:

| Clase | Número de carbonos |
|----------------|--------------------|
| Monoterpenos | 10 |
| Sesquiterpenos | 15 |
| Diterpenos | 20 |
| Triterpenos | 30 |

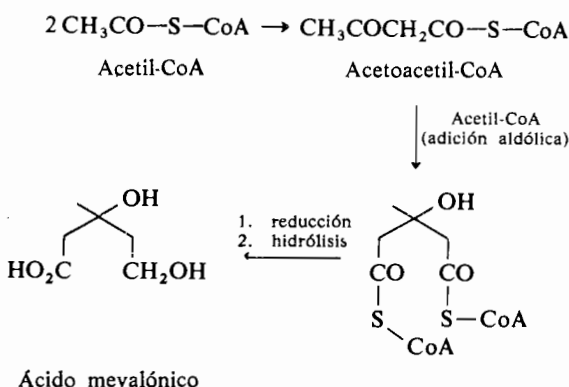
Al irse conociendo las estructuras de un mayor número de terpenos, se hizo patente que prácticamente todos ellos podían bisecarse teóricamente en unidades idénticas de cinco átomos de carbono, con el mismo esqueleto que el hidrocarburo isopreno, C_5H_8 . Este hallazgo condujo a la formulación de la *regla del isopreno*, que establece que todos los terpenos deben ser divisibles formalmente en unidades de isopreno. A continuación se dan algunos ejemplos de terpenos sencillos acíclicos que responden a esta regla. (Las líneas de puntos muestran las unidades de isopreno.)



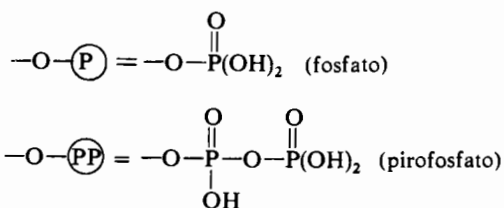
Las raras excepciones a la regla del isopreno corresponden a compuestos que se forman en las plantas a partir de terpenos «normales» por pérdida de uno o más átomos de carbono o por algún tipo de transposición de iones carbonio.

Hoy sabemos que los terpenos no se forman realmente en la naturaleza a partir del isopreno, ya que éste nunca ha sido detectado como producto natural. El verdadero precursor universal de todos los terpenos es el *ácido mevalónico*, compuesto que no fue aislado de la naturaleza hasta 1956. El ácido mevaló-

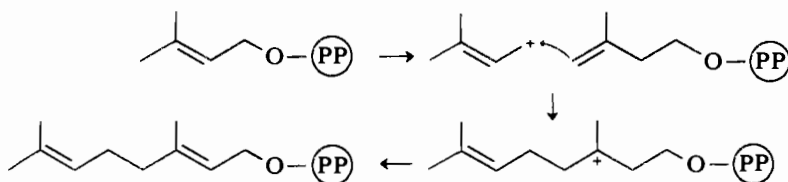
nico proviene del acetyl-CoA (acetato «activo») según demuestra el siguiente esquema:



Se observará en las reacciones indicadas a continuación en la figura 27.2, que la naturaleza emplea fosfato y especialmente pirofosfato como grupos salientes adecuados en lugar de los halógenos y ésteres sulfónicos que emplea el químico orgánico sintético.



En la biosíntesis de los poliisoprenos (figura 27.2), el ácido mevalónico se activa por fosforilación interviniendo a continuación una eliminación descarboxilante (sección 23.2) que rinde el pirofosfato de 3-isopentenilo. Éste se isomeriza a pirofosfato de 2-isopentenilo, fácilmente ionizable, que se adiciona a una molécula de pirofosfato de 3-isopentenilo en una reacción que recuerda mecánicamente a la formación del diisobutileno a partir del isobutileno (sección 14.13).



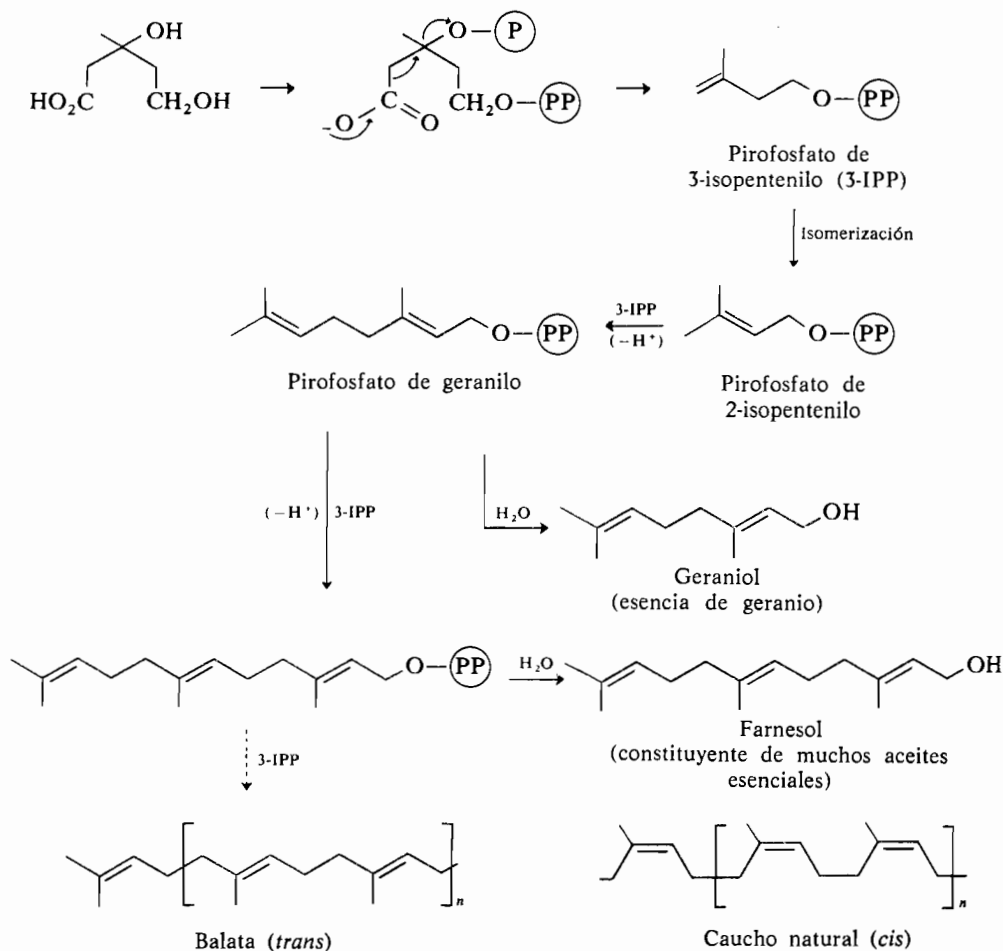
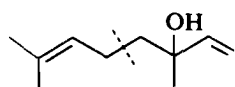


Figura 27.2
Biosíntesis de poliisoprenos.

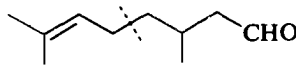
El pirofosfato de geranilo, producto de reacción inicial, da, por hidrólisis, el geraniol. Pero también puede dar un ion carbonio que se adiciona a otra molécula de pirofosfato de 3-isopentenilo obteniéndose así el pirofosfato de farnesilo. Por repetición de este proceso se obtiene un polímero isoprénico con todos los dobles enlaces *trans* que se obtiene del látex de ciertos árboles tropicales y se denomina *balata* o *gutapercha*. El *caucho natural* más corriente se forma de manera análoga en el látex de árboles que contienen enzimas que originan poliisoprenos *cis*.

27.4 Terpenos más complejos

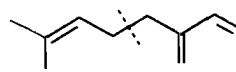
Además de los terpenos que se forman directamente a partir del pirofosfato de isopentenilo, se hallan en la naturaleza varios alcoholes alílicos isómeros, y diversos productos de oxidación y reducción, como los indicados a continuación:



Linalol
(esencia de lavanda)



Citronelal
(esencia de citronela)

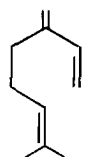


Mirceno
(esencia de laurel)

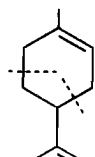
EJERCICIO 27.1

Sugerir un mecanismo plausible de la biosíntesis del linalol.

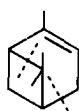
Muchos terpenos conocidos son compuestos cíclicos biosintetizados a partir de precursores de cadena abierta por reacciones de ciclación a través de iones carbonio. Por ejemplo la estructura del mirceno debe relacionarse con las del limoneno, α -pineno y β -pineno.



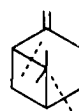
Mirceno



Limoneno
(esencia de limón)

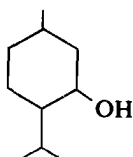


α -Pineno
(trementina)

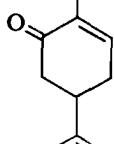


β -Pineno
(trementina)

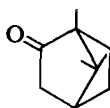
Ejemplos de terpenos cíclicos oxigenados sencillos son el *mentol* y el *alcanfor* de amplio uso en preparaciones farmacéuticas; la *carvona*, constituyente odorante principal de las semillas de alcaravea; y el *1,8-cineol*, componente mayoritario del aceite de eucalipto.



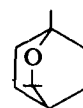
Mentol
(esencia de menta)



Carvona
(esencia de alcaravea)



Alcanfor
(esencia de alcanfor)

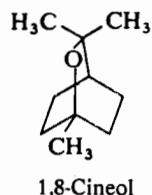
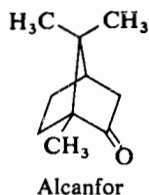
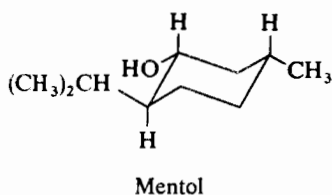


1,8-Cineol
(esencia de eucalipto)

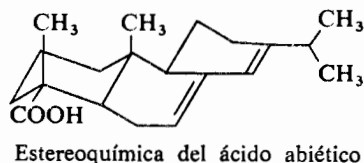
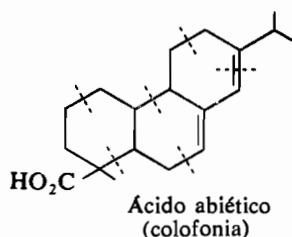
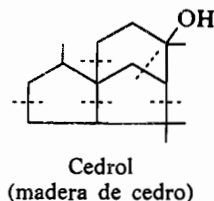
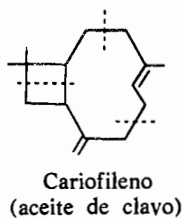
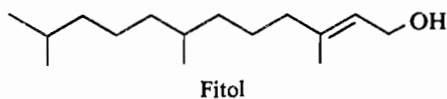


MATERIA OPTATIVA

Estructura y estereoquímica de algunos terpenos complejos. Se conocen las configuraciones absolutas de muchos terpenos, dándose a continuación algunas de ellas en fórmulas de perspectiva.



Algunas estructuras poco corrientes entre los *sesquiterpenos* son las del hidrocarburo *cariofileno*, y la del *cedrol*, un alcohol tricíclico que confiere su olor característico a la madera de cedro. El *diterpeno* mejor conocido es el *ácido abiético* que es el principal componente de la resina de pino, subproducto de la fabricación de la trementina. La resina, que es una de las sustancias orgánicas más baratas, se utiliza en la fabricación de barnices y jabones para lavar. El *fitol* es uno de los *diterpenos* de cadena abierta más abundantes, encontrándose en forma de ester en la molécula de clorofila (sección 28.4).

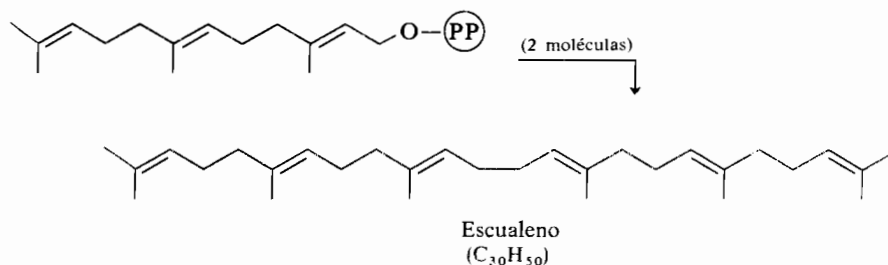


EJERCICIO 27.2

El reteno, $C_{18}H_{18}$, es un hidrocarburo que se obtiene por deshidrogena-

ción vigorosa del ácido abiético. Sugerir una estructura para dicho hidrocarburo.

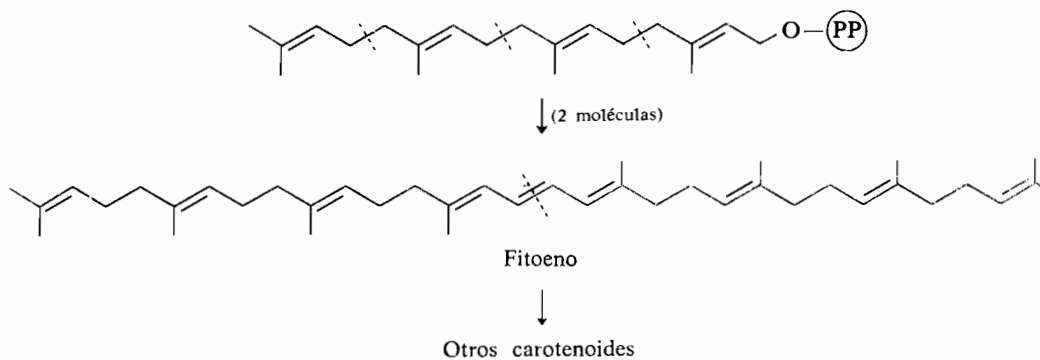
El pirofosfato de farnesilo experimenta una copulación reductora catalizada enzimáticamente, en la que dos grupos farnesilo se unen «cola a cola», originándose el *escualeno* que es el más importante de los *triterpenos*. Originalmente constituía una curiosidad obtenida del aceite de hígado de tiburón, pero ahora se reconoce que el escualeno es el precursor biosintético de los esteroides.



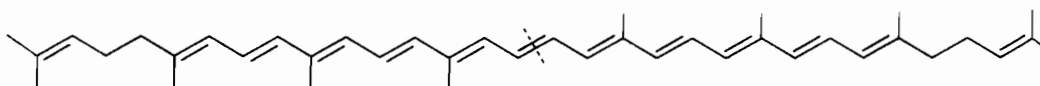
27.5 Carotenoides

Los *carotenoides* constituyen un grupo de terpenos muy difundidos en los reinos animal y vegetal. Tienen color amarillo, naranja, o rojo debido al gran número de dobles enlaces conjugados.

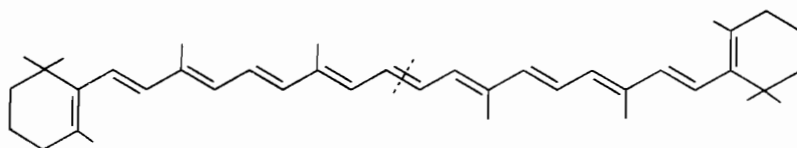
Los carotenoides provienen de reacciones de copulación «cola a cola» de análogos del pirofosfato de farnesilo con 20 átomos de carbono. El primer producto de reacción detectable, el hidrocarburo en C_{40} llamado *fitoeno*, se modifica posteriormente por acción de los enzimas del organismo (deshidrogenación y a veces ciclación y oxidación) dando una gran variedad de carotenoides en C_{40} .



Las estructuras de los carotenoides más corrientes, el β -caroteno y el licopeno, cada uno de los cuales contiene 11 dobles enlaces conjugados, son las siguientes:



Licopeno (tomates, pimentón)

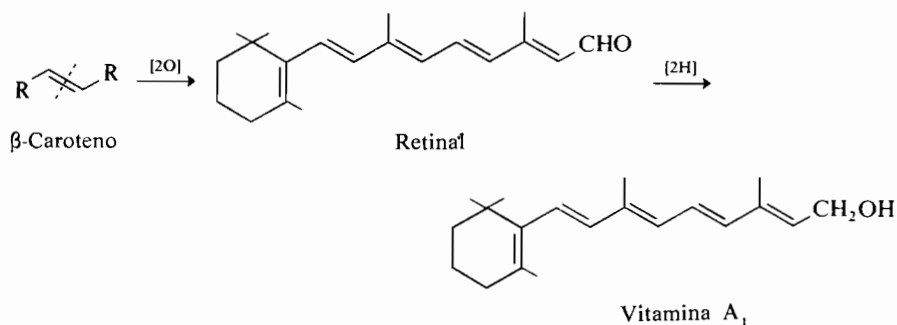


β -Caroteno (zanahorias)

EJERCICIO 27.3

Predecir todos los productos resultantes de la ozonólisis seguida de reducción del β -caroteno. Si todos los rendimientos fueran excelentes, ¿en qué relación se obtendrían dichos productos?

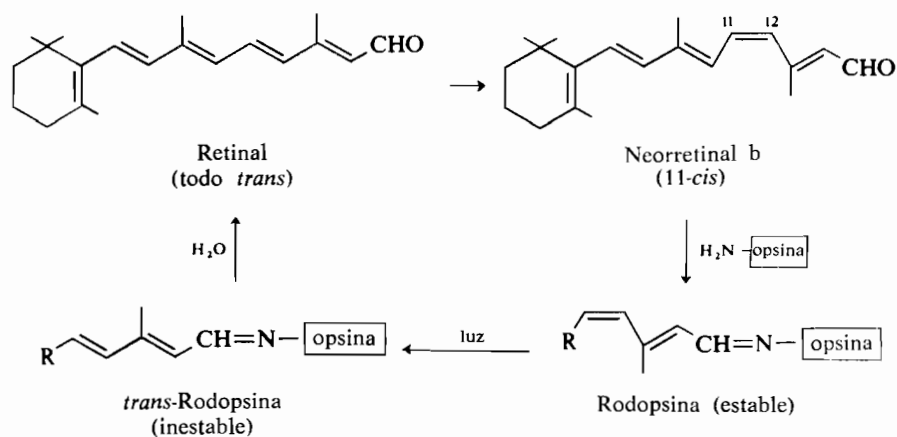
En los mamíferos, incluido el hombre, el β -caroteno se oxida con facilidad rompiéndose por el doble enlace central y originando dos equivalentes del aldehído que se conoce como *retinal*. La reducción bioquímica del carbonilo aldehídico produce la *vitamina A₁* que es un factor de crecimiento importante.



MATERIA OPTATIVA

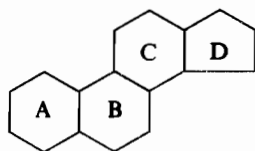
Química de la visión. El retinal desempeña un papel clave en la química de la visión. Mediante un proceso bioquímico se convierte en su isómero 11-cis, el *neorre-*

retinal *b*, que reacciona con una proteína llamada *opsina* dando la base de Schiff *rodopsina*, que es el principal pigmento fotosensitivo de la retina (púrpura visual). Cuando la luz alcanza la retina, el doble enlace *cis* vuelve otra vez a la configuración *trans* más estable. Pero la unión de la base de Schiff de la rodopsina sólo es estable si existe un doble enlace *cis* en 11, y por lo tanto se hidroliza, liberándose la *opsina* y el *retinal-todo-trans*, que pueden volver a entrar en otro ciclo de reacciones. Aún no se comprende cómo la isomerización fotoquímica transmite el impulso resultante desde el nervio óptico al cerebro.



27.6 El colesterol, esteroide fundamental

Los esteroides constituyen una numerosa e importante clase de compuestos que poseen en común el sistema tetracíclico de perhidrociclopentanofenantreno:



Sistema cíclico de los esteroides

Aunque los esteroides se encuentran en todos los organismos vegetales y animales, los más importantes son los de origen animal que tienen a veces destacadas funciones biológicas. El esteroide animal más abundante es el *colesterol*, un al-

cohol cristalino de fórmula $C_{27}H_{46}O$. Se aisló por vez primera a principios del siglo pasado en cálculos biliares humanos. Representa una sexta parte del peso en seco de los tejidos cerebral y nervioso, y se extrae comercialmente del espinazo de ganado. El cuerpo humano no sólo puede sintetizar colesterol sino que también puede absorberlo de los alimentos por medio de los intestinos e integrarlo en la corriente sanguínea. Una concentración elevada de colesterol en la sangre puede provocar su precipitación en los vasos sanguíneos con el consiguiente aumento de la presión sanguínea y aparición de arteriosclerosis.

Las exhaustivas investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado que la biosíntesis del colesterol se realiza a través del escualeno; la secuencia de reacciones es la indicada en la figura 27.3. En primer lugar se obtiene el epó-

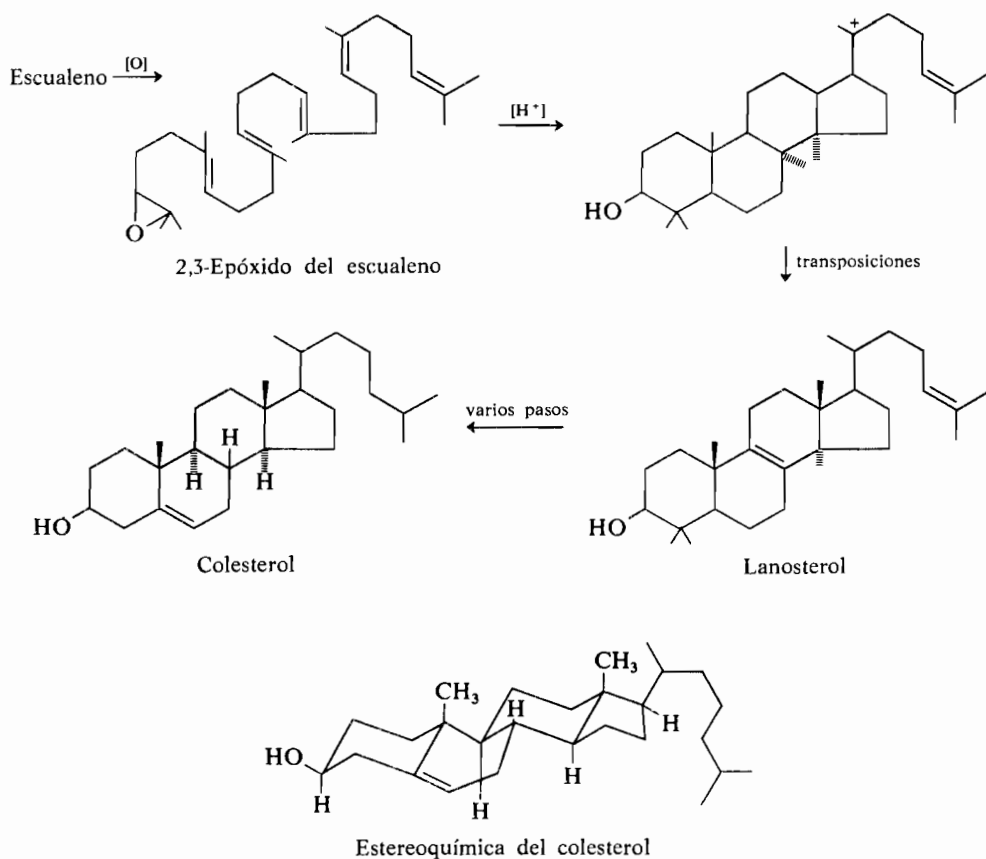
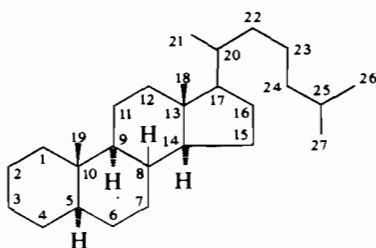


Figura 27.3
Biosíntesis del colesterol.

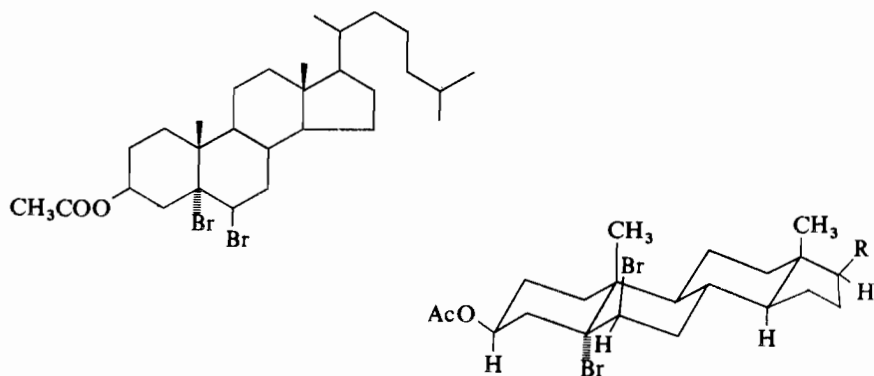
xido 2,3 por oxidación del escualeno. A continuación, y mientras la molécula se mantiene en una conformación adecuada sobre la superficie de un enzima, se abre el anillo epoxídico en reacción catalizada por ácido, y se produce una ciclación interesante en la que todo el núcleo tetracíclico del esteroide se construye estereoespecíficamente. La subsiguiente transposición de varios hidrógenos y grupos metilo produce el primer producto de ciclación aislable, el *lanosterol*, que es un producto bien conocido de los químicos por ser el constituyente principal de la lanolina (grasa de la lana). La conversión del lanosterol en colesterol precisa la pérdida de tres grupos metilo, el desplazamiento de un doble enlace, y la reducción de otro. El proceso no es tan sencillo como parece a primera vista, puesto que en él se han podido distinguir unos 20 pasos independientes controlados todos ellos enzimáticamente.

El hidrocarburo saturado correspondiente al colesterol se denomina *colestano*. El sistema de numeración que se indica para el colestano es el que se utiliza universalmente para los esteroides.



Colestano

Obsérvese que las uniones entre los tres anillos son trans. La molécula es casi plana, con los tres anillos ciclohexánicos en forma de silla. La cadena lateral en C₁₇ es ecuatorial, mientras que los denominados *grupos metilo angulares* (C₁₈ y C₁₉) son axiales. La rigidez del núcleo esteroídico es tan grande que los esteroides sustituidos específicamente poseen sustituyentes en conformaciones fijas; el halogenuro indicado a continuación, por ejemplo, tiene dos bromos axiales y un grupo acetoxi ecuatorial. Es evidente que el estudio de los esteroides ha sido uno de los principales estímulos para el desarrollo del análisis conformacional.



3β-Acetoxy-5α,6β-dibromocolesterol

(Nótese que α y β indican, respectivamente, sustituyentes situados encima y debajo del plano medio del sistema cíclico.)

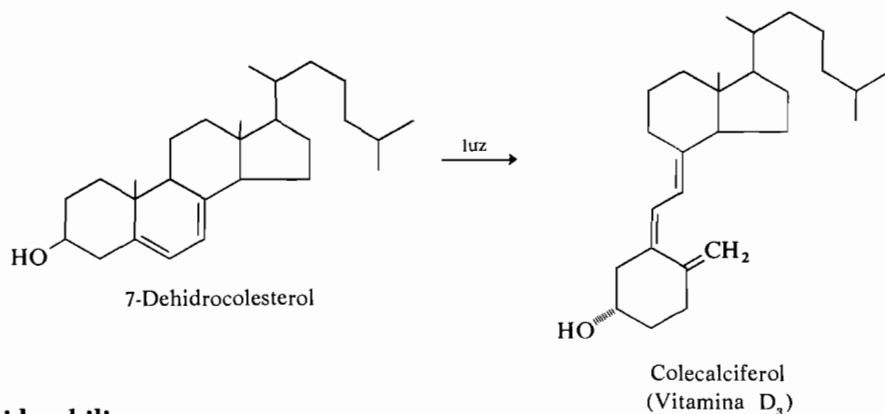
EJERCICIO 27.4

Predecir la estructura y la estereoquímica del producto mayoritario que se obtiene al tratar con peróxido de hidrógeno en medio alcalino el producto de la reacción del éter metílico del colesterol con diborano.

27.7 Otros esteroides importantes

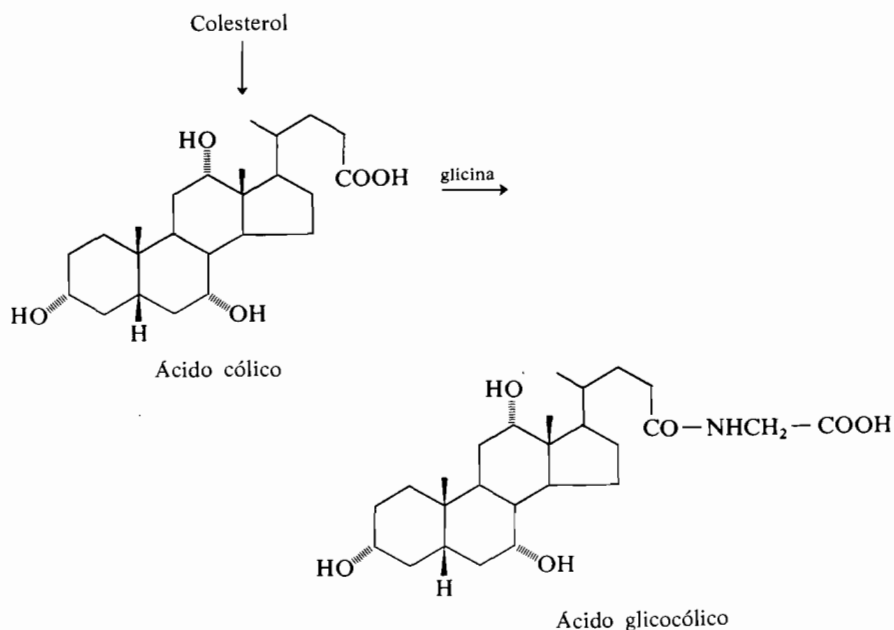
Mencionaremos a continuación algunos de los muchos productos de importancia fisiológica que se producen por degradaciones biológicas del colesterol en el organismo. (En la sección 35.2 trataremos otros.)

El 7-dehidrocolesterol, que se encuentra en proporciones relativamente altas en la piel, origina una serie compleja de reacciones fotoquímicas bajo la acción de la luz del sol. Uno de los productos es el calciferol, o *vitamina D₃*, un esteroide con el sistema cíclico abierto, que regula el metabolismo del calcio e impide el *raquitismo*. La forma activa de la vitamina parece ser 1,25-dihidroxicolecalciferol; la hidroxilación enzimática en el C-25 tiene lugar en el hígado y la en el C-1 en los riñones. La irradiación del esteroide vegetal ergosterol produce *vitamina D₂* (calciferol), que aparece en la leche. Las vitaminas *D₂* y *D₃* difieren en la cadena lateral en C-17.



Ácidos biliares

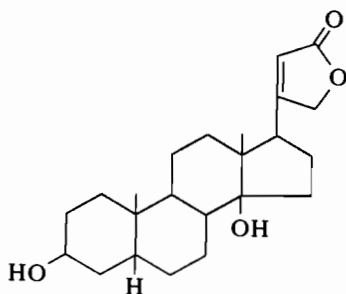
El colesterol sufre en el hígado una serie de reacciones, que comprenden una reducción del doble enlace, oxigenación del anillo, y destrucción parcial de la cadena lateral, originándose varios ácidos íntimamente relacionados que se denominan *ácidos biliares* porque se segregan en la bilis. El más importante de ellos es el *ácido cólico*. Los ácidos biliares actúan en forma de péptidos sencillos, como el ácido glicocólico, como detergentes naturales emulsificantes de las grasas en el intestino, facilitando su digestión. Obsérvese la unión *cis*, poco corriente, de los ciclos A y B del ácido cólico.



Por degradación bioquímica más completa de la cadena lateral del colesterol, el hombre y otros mamíferos producen un grupo de esteroides en C_{21} , C_{19} , y C_{18} que son las hormonas de las gónadas y la corteza suprarrenal (sección 35.2).

MATERIA OPTATIVA

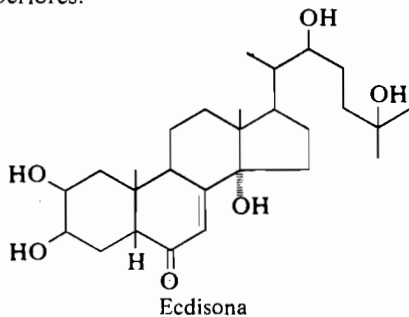
Glicósidos cardíacos. Los glicósidos cardíacos constituyen un grupo de esteroides, de origen vegetal principalmente, que ejercen una poderosa acción sobre el corazón. Por hidrólisis se obtiene uno o más azúcares (algunos de ellos raros y poco frecuentes), y una *aglicona esteroídica* que contiene un ciclo de lactona unido al C-17. La *digital* es una droga muy valiosa que se utiliza en el tratamiento de enfermedades del corazón. Se prepara por extracción de la digital púrpura (*Digitalis purpurea*) y contiene una mezcla compleja de glicósidos cuya principal aglicona es la *digitoxigenina* (sección 25.4).



Digitoxigenina

(Nótese que las uniones de los ciclos A/B y C/D son cis.)

Hormonas de la muda de los insectos. Se ha descubierto que los compuestos que efectúan la transformación de una larva a la forma crisálida son derivados del colesterol muy oxigenados. En 1954 se aislaron 25 mg de la hormona denominada *ecdisona*, a partir de 500 kg de crisálidas del gusano de seda. En 1965 se determinó su estructura completa por medio del análisis de rayos X, y en 1966 se dieron a conocer dos síntesis que partían de esteroides vegetales corrientes. Se cree que la ecdisona puede llegar a ser un insecticida elegante y eficaz ya que puede matar a los insectos provocando una metamorfosis prematura y al mismo tiempo no tiene efectos aparentes sobre los animales superiores.

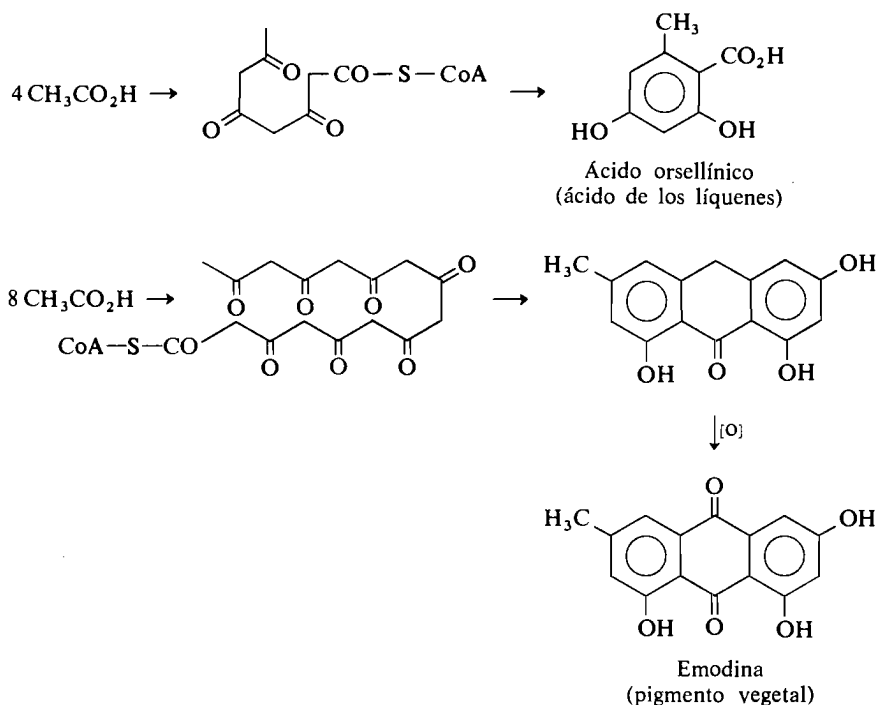


Ecdisona

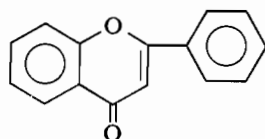
27.8 Otros productos naturales derivados del ácido acético

MATERIA OPTATIVA

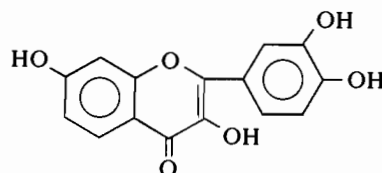
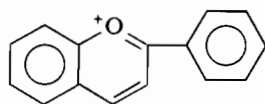
Ya hemos visto que el ácido acético, en forma de acetil-CoA, sirve para construir, por condensación con malonil-CoA, unidades del tipo $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COSR}$ como las que aparecen en el transcurso de la síntesis de ácidos grasos. Si el proceso se repite pueden obtenerse largas cadenas lineales β -dicetónicas, que son materia prima para reacciones aldólicas cíclicas en las que se forma una gran variedad de productos naturales, y en particular fenoles aromáticos. Los compuestos derivados del ácido acético por este proceso general, se denominan *acetogeninas*. Se indica a continuación la formación biosintética de dos acetogeninas representativas.



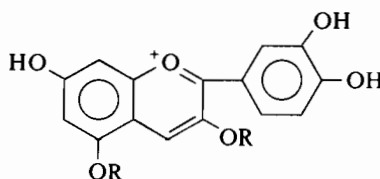
Entre las *acetogeninas* más importantes se encuentran los pigmentos vegetales de los tipos antocianidina y flavona, que se presentan generalmente como glicósidos (denominados respectivamente *antocianinas* y *antoxantinas*). Algunos pigmentos típicos, y los heterociclos de que derivan, son los siguientes:



Flavona

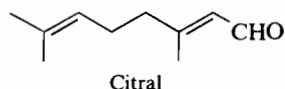
Fisetina
(pigmento del zumaque)

Cación de la antocianidina

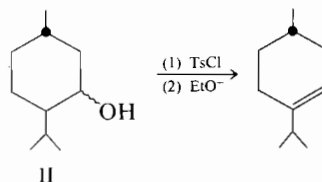
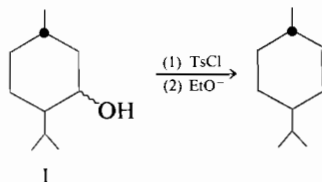
Cianina
(pigmento de la rosa)
(R = β -D-glucosa)**PROBLEMAS**

- ¿Qué es un *triterpeno*? ¿Y un *sesquiterpeno*? Explique la regla del isopreno empleando como ejemplo el geraniol.
- El *ácido mevalónico* es el precursor de los terpenos. Formule su estructura. Esquematice el mecanismo de la *eliminación descarboxilante* que, tras su fosforilación, le convierte en pirofosfato de 3-isopentenilo. ¿De dónde proviene la fuerza impulsora de esta reacción?
- Sugerir un mecanismo por etapas, detallado, para la formación del pirofosfato de geranilo a partir del pirofosfato de 3-isopentenilo.
- El ozono ataca con facilidad al caucho natural. Si el material resultante se trata con H_2O_2 en ácido acético se obtiene principalmente ácido levulínico $C_3H_8O_3$.
 - ¿Cuál es la estructura del ácido levulínico?
 - Si una planta de caucho se alimenta con acetato sódico radiactivo, marcado *únicamente* en el metilo ($*CH_3CO_2Na$), al cabo de un cierto tiempo se podrá obtener del látex un caucho radiactivo. Al degradarlo con ozono, el ácido levulínico resultante también será radiactivo. Indicar qué átomos de carbono del ácido levulínico serán específicamente radiactivos.
- El α -terpineno, un aceite (esencia) con el agradable olor de los limones, se aisló del orégano; su fórmula es $C_{10}H_{16}$. Por ozonólisis, seguida de tratamiento oxidante, originó dos compuestos: ácido oxálico y una sustancia neutra de fórmula $C_8H_{14}O_2$. Cuando esta última fue oxidada con hipoclorito sódico se convirtió en un compuesto ácido de fórmula $C_7H_{12}O_3$ que fue identificado como el ácido 5-metil-4-oxo-hexanoico. ¿Cuál es la estructura del α -terpineno?

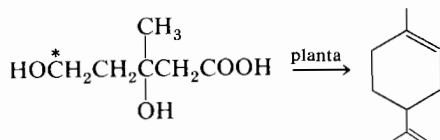
6. El compuesto denominado γ -terpineno, y su isómero el α -terpineno, se aíslan juntos a partir de las esencias de numerosas plantas. Tras la ozonólisis y el tratamiento oxidante, el γ -terpineno produce dos compuestos, uno de los cuales es el ácido 4-metil-3-oxopentanoico. El segundo compuesto es un ácido que se descarboxila al calentarlo dando acetona. Hay dos posibles estructuras para el γ -terpineno compatibles con estos datos. ¿Cuáles son? Es posible descartar una de ellas, basándose en la regla del isopreno, por ser muy improbable. ¿Cuál es la estructura real del γ -terpineno?
7. La *balata* (gutapercha) es un polímero natural cuyas propiedades físicas son análogas a las del polietileno. ¿Cuál es su estructura?
8. El citral es el componente principal del aceite esencial de limón. Cuando se calienta durante varias horas con álcali acuoso diluido se convierte en un aceite neutro de fórmula $C_8H_{14}O$, que por ozonólisis y posterior oxidación da acetona y ácido levulínico.
 - (a) ¿Cuál es la estructura del producto resultante del tratamiento con álcali?
 - (b) Dar un mecanismo para la formación de este producto a partir del citral.



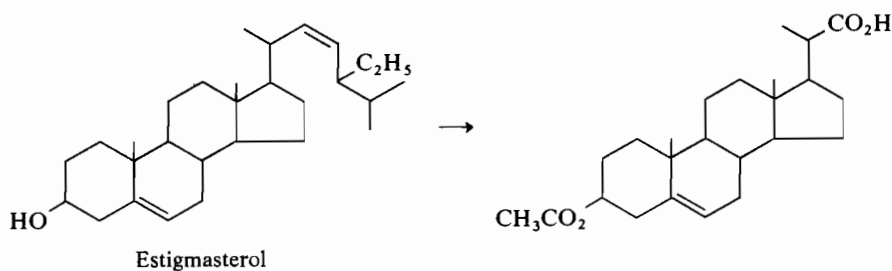
9. El mentol y el neomentol poseen, respectivamente, las estructuras I y II que únicamente difieren en la configuración del hidroxilo. Cuando se transforman en sus tosilatos y éstos se tratan con etóxido sódico en etanol, tienen lugar, predominantemente, las reacciones siguientes:



- ¿Qué cabe concluir acerca de la estereoquímica del hidroxilo? ¿Cuál de los tosilatos (el de I o el de II) reaccionará más deprisa? Explique su predicción.
10. Si se marca con ^{14}C la posición número 5 del ácido mevalónico con el que se alimenta una planta y posteriormente se aísla de ella el limoneno producido, ¿en qué carbonos aparecerá la radiactividad?

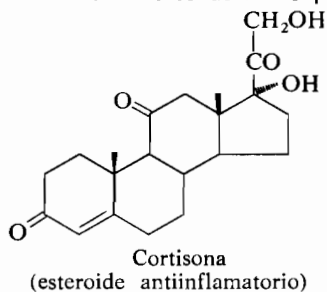


11. ¿Qué son los carotenoides?
12. La conversión del colesterol en 7-dehidrocolesterol es un proceso importante en la fabricación de la vitamina D₃. Sugerir una secuencia de reacciones para esta conversión.
13. El esteroide vegetal estigmasterol se obtiene comercialmente de la soja. Sugerir un método para su conversión en el ácido indicado a continuación, que se utiliza como materia prima para la fabricación de esteroides de interés farmacéutico.

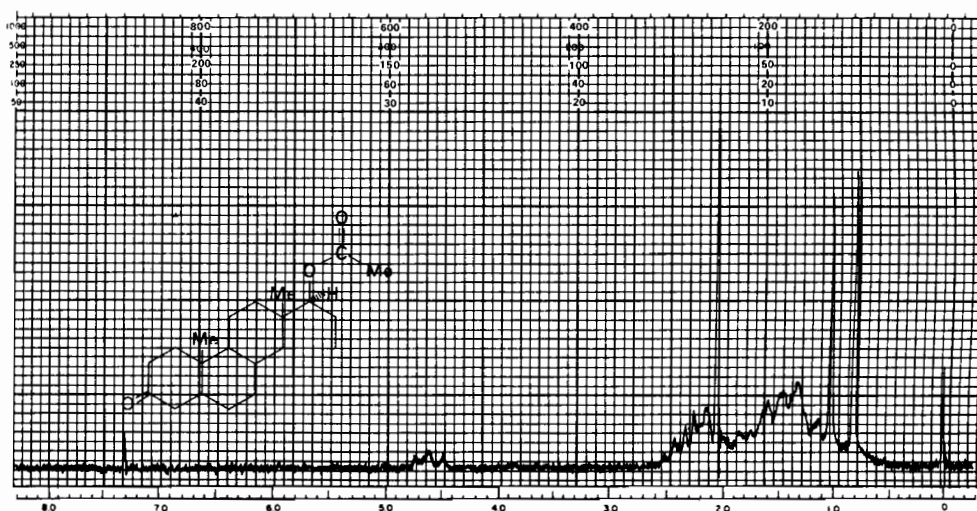


(PISTA: Los enlaces dobles trisustituídos suelen ser más reactivos frente a los electrófilos que los disustituídos. ¿Por qué?)

14. La adición de bromo al colesterol ocurre rápidamente y se obtiene un dibromuro A (p.f. 114°). En disolución clorofórmica a 40° el dibromuro A se convierte lentamente en una mezcla en equilibrio que contiene 85,5 % del dibromuro isómero B (p.f. 143°). Se ha sugerido que esta transformación implica un mecanismo de transposición interna, puesto que su velocidad no se afecta por la adición de iones bromuro. Los dos bromuros reaccionan con yoduro sódico en acetona regenerando el colesterol, pero el dibromuro A reacciona mucho más deprisa que el dibromuro B. Asignar estructuras a A y B y dar a cada compuesto su nombre sistemático.
15. Predecir la estructura del compuesto cristalino neutro que se forma cuando la cortisona reacciona con un exceso de ácido peryódico.



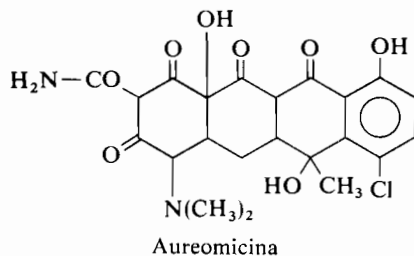
16. (a) Interpretar todas las características posibles del espectro de RMN del acetato de dihidrotestosterona, dado a continuación.
 (b) Predecir el espectro infrarrojo del acetato de dihidrotestosterona en la región 1 600-1 800 cm^{-1} .



Espectro de RMN del acetato de dihidrotestosterona. **Problema 16.**

PROBLEMA OPTATIVO

17. El antibiótico *aureomicina*, que tiene la estructura indicada más abajo, es producido por un hongo. Si dicho hongo crece en presencia de $\text{CH}_3\text{-}^{14}\text{CO}_2\text{H}$, ¿qué átomos de carbono del antibiótico resultante deben presentar radiactividad?



CAPÍTULO 28

Heterociclos aromáticos y productos naturales que los contienen

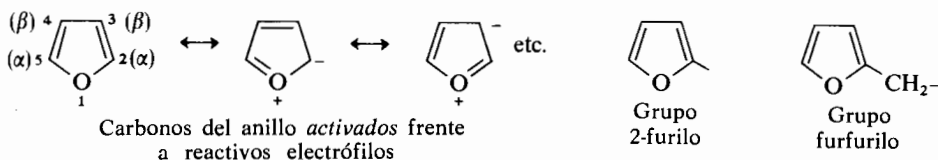
28.1 Introducción

Los *heterociclos* son compuestos cíclicos en los que uno o más carbonos del anillo han sido reemplazados por otro átomo (un «heteroátomo»). La literatura sobre la química heterocíclica es enorme, y más de la cuarta parte de los trabajos de investigación que se publican están relacionados con este campo. En este capítulo consideraremos sólo los heterociclos aromáticos más importantes de entre los más sencillos, incluyendo alguno de sus derivados que existen en la naturaleza, y que son a veces componentes esenciales de los organismos vivos. Trataremos en primer lugar los heterociclos que contienen un solo heteroátomo y después los que contienen más de un heteroátomo.

Un breve resumen sobre la estructura, nomenclatura, y las bases teóricas de la aromaticidad en los sistemas heterocíclicos se encuentra en la sección 11.5.

28.2 Furanó

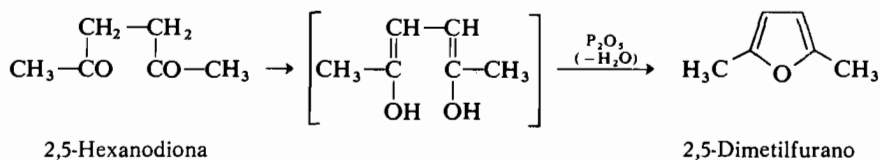
Se indican a continuación el sistema de numeración y las principales formas de resonancia del furano.



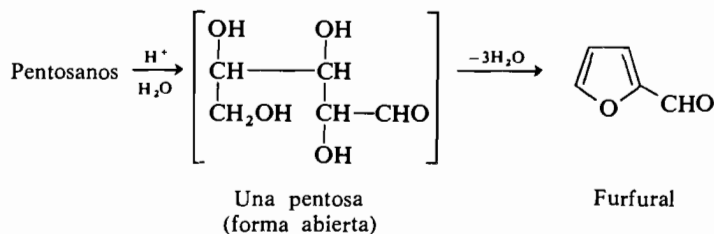
Al heteroátomo se le asigna el número más bajo, el 1. Los carbonos adyacentes pue-

den denominarse también carbonos α , y los más alejados carbonos β . El mismo esquema de nomenclatura sirve para otros heterociclos sencillos.

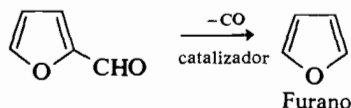
Síntesis. El método más general de obtención de furanos sustituidos consiste en la deshidratación de una dicetona 1,4 por medio de un reactivo ácido como el H_2SO_4 o el P_2O_5 . La reacción puede considerarse en principio como la deshidratación de la forma dienólica de una dicetona, aunque en realidad su mecanismo es más complejo.



El derivado furánico más corriente y más barato es con mucho el furano 2-carboxaldehído, conocido comúnmente como *furfural*. Se obtiene por reflujo con ácido sulfúrico acuoso, de productos vegetales que contengan grandes cantidades de pentosanos, polisacáridos de pentosas (sección 25.11). Por este método se fabrica en gran escala a partir de productos agrícolas de desecho, como salvado de avena y mazorcas de maíz. El furfural se emplea como materia prima para la preparación de otros furanos.



El furano (punto de ebullición 31°C) se prepara industrialmente por descarboxilación catalítica del furfural en estado de vapor.



Química. Se estima que la energía de conjugación del furano es sólo de unas 16 kcal/mol, mucho menor, por lo tanto, que la del benceno (36 kcal/mol). Esto es consecuencia de que el sextete de electrones π del furano está sólo parcialmente

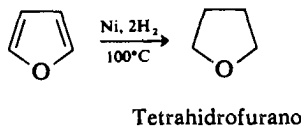
deslocalizado. En consecuencia, el furano debe tener, y tiene, propiedades químicas intermedias entre las de un sistema aromático altamente deslocalizado como el benceno, y las de un dieno cíclico sencillo que sea también un éter de enol.

Muchas reacciones del furfural son análogas a las del benzaldehído. Experimenta, por ejemplo, una reacción semejante a la condensación benzoinica (sección 18.4) cuando se le trata con ion cianuro, y con bases fuertes acuosas sufre la reacción de Cannizzaro (sección 18.10) dando el alcohol furfúrico y la sal del ácido correspondiente, el ácido 2-furoico.

EJERCICIO 28.1

¿Qué producto se formará al tratar el furfural con cantidades catalíticas de ion cianuro? Escribir el mecanismo de la reacción.

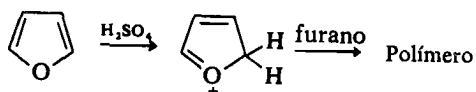
Por reducción catalítica del furano se obtiene un éter saturado estable, el tetrahidrofurano (se suele escribir en forma abreviada THF), que es un disolvente muy útil.



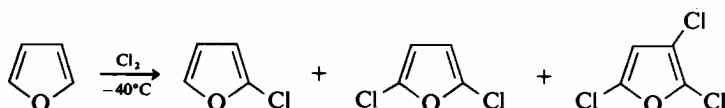
Sustitución electrófila

Las reacciones de sustitución electrófila aromática son mucho más fáciles con el furano que con el benceno. Sin embargo, muchas de las reacciones de este tipo (por ejemplo la cloración, nitración y sulfonación) no tienen demasiada importancia práctica por las razones siguientes: (1) el furano es muy sensible a los ácidos fuertes (el ácido sulfúrico concentrado provoca una vigorosa polimerización exotérmica del furano); (2) es muy difícil, incluso a bajas temperaturas, controlar el número de sustituyentes entrantes (en el caso de la cloración, por ejemplo); (3) la adición en 2,5 del reactivo al anillo furánico ocurre más fácilmente que la sustitución. Los productos resultantes pueden convertirse a veces en el furano verdaderamente sustituido en una etapa posterior.

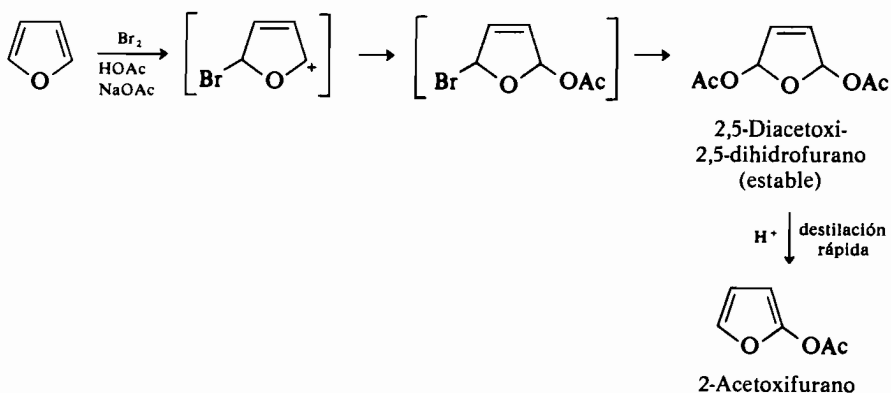
(1) Sensibilidad a los ácidos



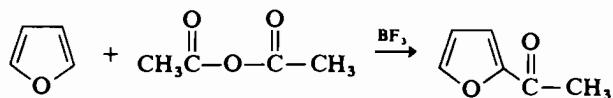
(2) Gran capacidad de sustitución



(3) Formación del producto de adición 2,5



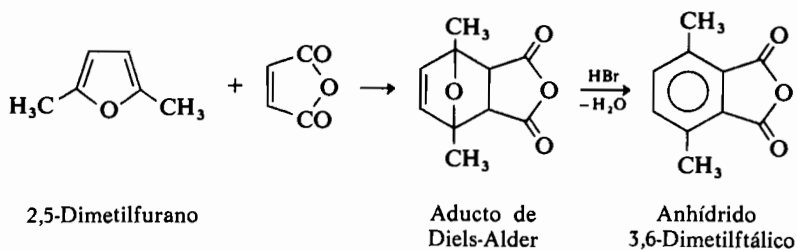
La reacción electrófila más segura del furano es la acilación de Friedel-Crafts, que se efectúa en condiciones muy suaves, como se ilustra a continuación en la síntesis de 2-acetilfurano. Obsérvese que las posiciones α del furano son las más fáciles de atacar por un reactivo electrófilo.

**EJERCICIO 28.2**

Explicar en función de los intermedios de Wheland por qué la sustitución electrófila se efectúa preferentemente en la posición α .

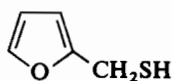
MATERIA OPTATIVA

Una consecuencia interesante del modesto grado de aromaticidad del furano es su capacidad para actuar como dieno en la reacción de Diels-Adler. Esta reacción es común a los furanos que no poseen grupos atrectores de electrones (como $-\text{CHO}$, y $-\text{COOH}$). Los aductos furánicos de Diels-Adler tratados con un ácido mineral, como HBr , se deshidratan dando derivados bencénicos; esta reacción es útil en síntesis:

**EJERCICIO 28.3**

Sugerir un mecanismo de aromatización del aducto de la reacción precedente.

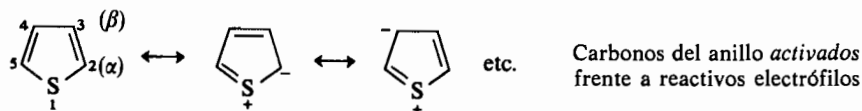
LOS FURANOS EN LA NATURALEZA. *En la naturaleza no se encuentran muchos derivados del furano, y los que existen, raramente desempeñan funciones bioquímicas importantes (véase, sin embargo, la morfina, pág. 1100). El furfural mercaptano es un constituyente esencial del aroma de café natural; tiene un agradable olor a café pero sólo a muy bajas concentraciones. Seguramente se forma durante el tostado del café a partir de un hidrato de carbono precursor.*



Furfuril mercaptano

28.3 Tiofeno

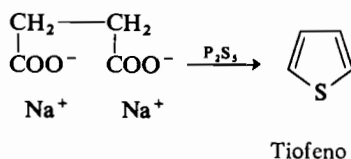
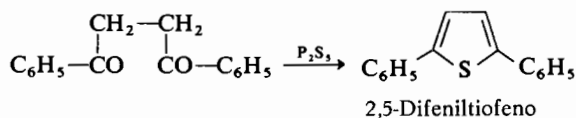
El sistema de numeración y las principales formas de resonancia del tiofeno son las siguientes:



Grupo 2-tienilo

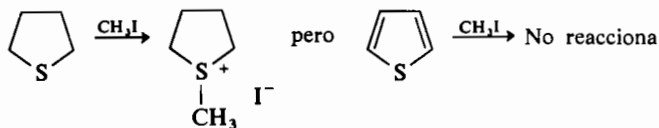
El tiofeno (punto de ebullición 84° C), se halla como impureza en el benceno comercial obtenido a partir del alquitrán de hulla. En esa forma fue descubierto por el químico alemán Victor Meyer en 1882.

Síntesis. La síntesis más general de tiofenos a partir de precursores de cadena abierta consiste en calentar compuestos dicarbonílicos 1,4 con pentasulfuro de fósforo. Es un método de más amplia aplicación que el similar de los furanos, ya que uno o incluso los dos carbonilos pueden estar en forma de ion carboxilato, que se reduce durante la reacción. El mismo tiofeno ha sido sintetizado de esta forma partiendo de succinato sódico.

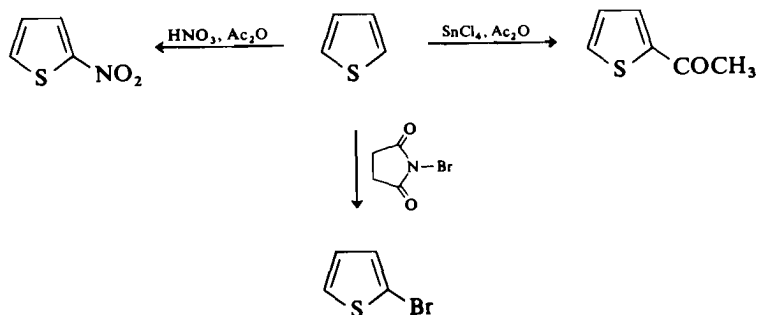


Química. La energía de conjugación calculada para el tiofeno es de 29 kcal/mol, valor considerablemente más alto que el del furano y bastante próximo al del benceno. Se ha sugerido que la participación en pequeña cantidad de los orbitales 3d del azufre en el sistema enlazante π es un factor que contribuye a la excepcional estabilidad del tiofeno, pero éste es un punto algo incierto. El tiofeno es mucho más estable frente a los ácidos que el furano, pero con los ácidos fuertes como el sulfúrico del 100 %, el fluoruro de hidrógeno líquido, y el cloruro de aluminio, se polimeriza.

La baja nucleofilia del tiofeno se pone de manifiesto en el hecho de que no reaccione con yoduro de metilo para dar una sal de sulfonio, mientras que el tetrahidrotiofeno reacciona rápidamente.

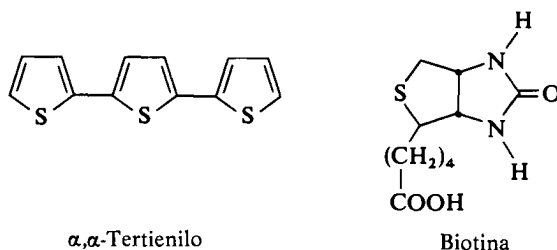


El tiofeno da reacciones de sustitución aromática electrófila más rápidamente que el benceno; el ataque se realiza preferentemente en las posiciones α . Se suele emplear condiciones de reacción muy suaves para evitar la polimerización del tiofeno y para que se formen sólo productos monosustituídos.



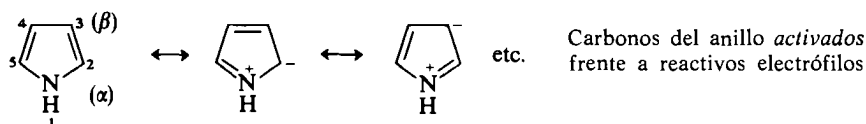
Consecuencia de la mayor estabilidad del tiofeno con respecto al furano, es que el tiofeno no da reacciones de Diels-Alder con dienófilos reactivos como el anhídrido maleico.

TIOFENOS NATURALES. *Existen pocos derivados del tiofeno en la naturaleza. Una excepción interesante es el α,α -tertienilo, que se encuentra en las flores de ciertas especies de caléndulas. La biotina, un derivado reducido del tiofeno, es un coenzima importante, que desempeña un papel esencial en algunas reacciones bioquímicas de carboxilación; interviene en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga a partir de ácido acético (sección 27.2).*



28.4 Pirrol

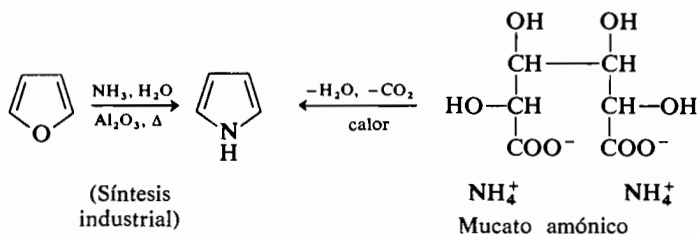
El sistema de numeración del pirrol, y sus principales formas de resonancia son las siguientes:





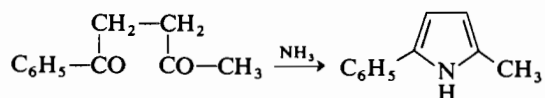
Grupo 2-pirrolilo

Síntesis. El pirrol (punto de ebullición 129° C) se sintetizó por vez primera en 1860, al pirolizar la sal amónica del ácido múxico (obtenido por oxidación de la galactosa, pág. 976). Antes, se había aislado del *aceite de huesos*, material complejo que se obtiene en la destilación destructiva de los huesos. El pirrol se prepara hoy industrialmente pasando una mezcla de furano, amoníaco, y vapor sobre alúmina caliente.



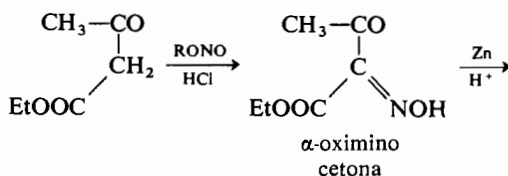
Los pirroles sustituidos se preparan por una gran variedad de métodos. El más sencillo consiste en la reacción de una dicetona 1,4 con amoníaco o una amina.

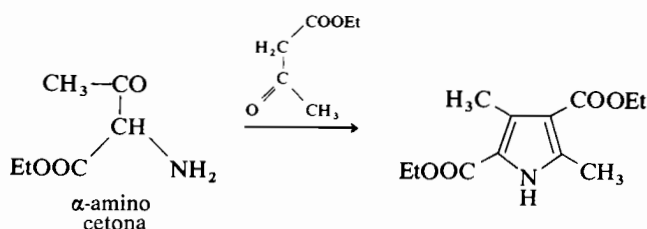
Síntesis 1,4-dicetónica



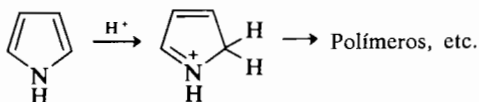
Otra síntesis muy utilizada, debida a Knorr, se basa en la condensación de un compuesto β -dicarbonílico con una α -aminocetona. La ventaja del método de Knorr es que consigue la construcción del anillo pirrólico partiendo de dos unidades más pequeñas. Como las α -aminocetonas son bastante inestables y sufren reacciones de autocondensación, es conveniente generarlas en la mezcla de reacción por reducción de la correspondiente α -oximinocetona. (Ver sección 20.7.)

Síntesis de Knorr



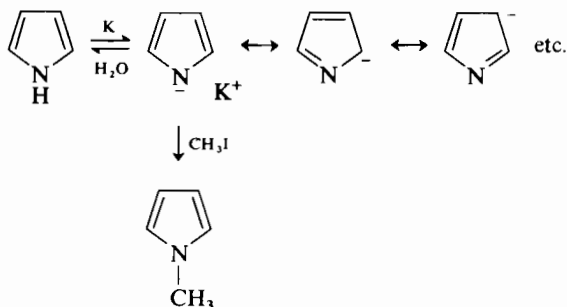


Química. El pirrol tiene una energía de resonancia de 21 kcal/mol, por lo que su reactividad recuerda más a la del furano que a la del tiofeno. El pirrol, como el furano, se protona por ácidos minerales acuosos dando un catión reactivo que, consecuentemente, no es aromático, y se polimeriza fácilmente. Por otra parte el pirrol no se protona tan fácilmente como las aminas normales alifáticas o aromáticas. Es casi neutro, porque el par de electrones incompañado está muy deslocalizado ya que es parte integrante del sextete aromático de la molécula. En consecuencia el pirrol no reacciona con alógenuros de alquilo para dar sales cuaternarias.



Cationo no aromático

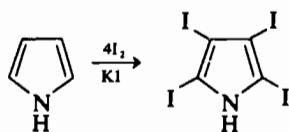
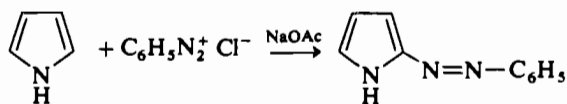
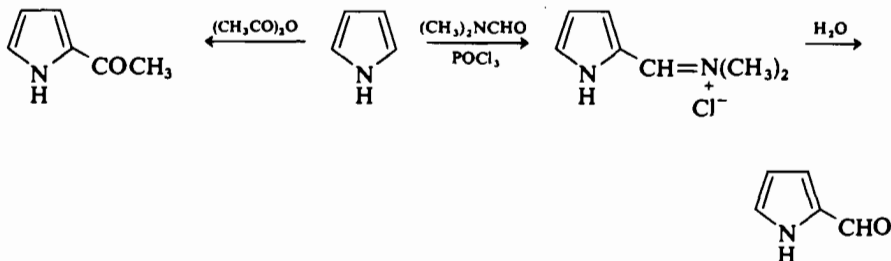
El pirrol tiene propiedades anfóteras; no sólo es una base débil (pK_a del catión = 0,4), sino también un ácido muy débil. Como tal, el pirrol reacciona con potasio metálico dando un compuesto potásico iónico. El anión pirrol, que está muy estabilizado por resonancia, es un nucleófilo activo, que reacciona rápidamente con reactivos como el yoduro de metilo formándose el 1-metil pirrol. Debido a la poca acidez del pirrol ($pK_a = 16,5$), el agua hidroliza el anión a pirrol.



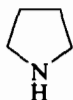
El pirrol no origina reacciones de Diels-Alder, ni tampoco lo hacen, en general, sus productos de sustitución, aunque se conoce alguna excepción a esta regla.

MATERIA OPTATIVA

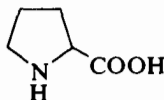
Sustitución electrófila. El pirrol es muy reactivo en las reacciones de sustitución electrófila; su reactividad es comparable a las del fenol o la anilina. Veamos algunos ejemplos: reacciona rápidamente con el yodo dando el tetrayodopirrol, se copula con el cloruro de benceno diazonio, y con anhídrido acético en ausencia de catalizador da el producto de acilación de Friedel-Crafts. Una reacción de importancia en la química del pirrol es la introducción directa de un grupo aldehído por el método de Vilsmeier-Haack (ver pág. 808). Como ocurre con el furano y el tiofeno, la sustitución se efectúa principalmente en las posiciones α .

Halogenación rápida**Copulación con sales de diazonio****Acilación**

Los pirroles en la naturaleza. En la naturaleza existen muy pocos pirroles puros, pero ciertos compuestos de gran importancia bioquímica derivan formalmente de sistemas pirrólicos. El más sencillo de todos es el α -aminoácido *prolina*, que es un carboxi derivado del tetrahidropirrol o *pirrolidina*.

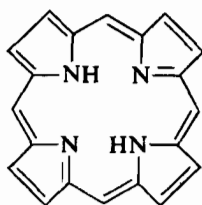


Pirrolidina

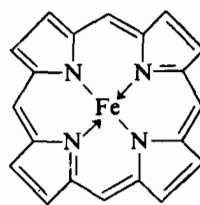


Prolina

Las *porfirinas* son compuestos interesantes formados por cuatro unidades de pirrol cuyas posiciones alfa están unidas por puentes CH (metínicos). Las porfirinas no son en realidad derivados del pirrol, sino de un sistema aromático nuevo, muy estable, cuyo término más sencillo es la *porfina*. La característica más saliente de las porfirinas es la facilidad que tienen para formar quelatos con iones de muchos metales; el metal queda firmemente aprisionado en el espacio que limitan los cuatro átomos de nitrógeno del sistema plano. Las porfirinas tienen colores



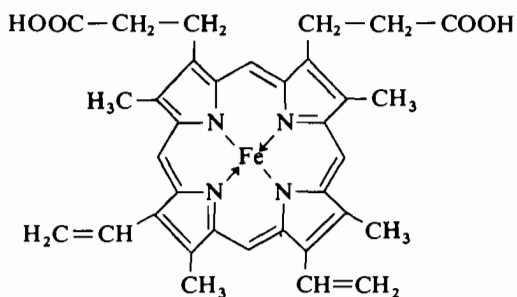
Porfina
(la porfina más sencilla)

Complejo porfina-Fe²⁺

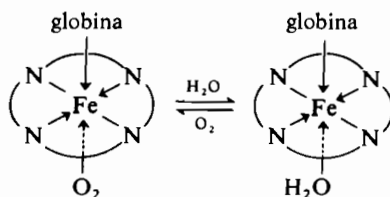
vivos. El sistema básico tiene color rojo anaranjado, pero el color de cada compuesto depende de la naturaleza de los sustituyentes que lleve y de la del átomo metálico central si lo hay. Algunas porfirinas parcialmente reducidas son verdes.

El sistema porfirínico tiene gran importancia porque forma las unidades básicas del pigmento rojo de la sangre, *hemoglobina*, y del pigmento verde de las hojas, *clorofila*.

La hemoglobina consta de una porción proteínica llamada *globina* y de un complejo de porfirina y hierro llamado *hemo*. El estado de oxidación del átomo de hierro del hemo es el ferroso. La función de la hemoglobina en la sangre es transportar el oxígeno a los tejidos, y se realiza por medio de un complejo ferroso



Hemo

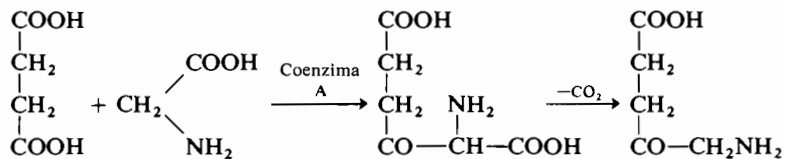


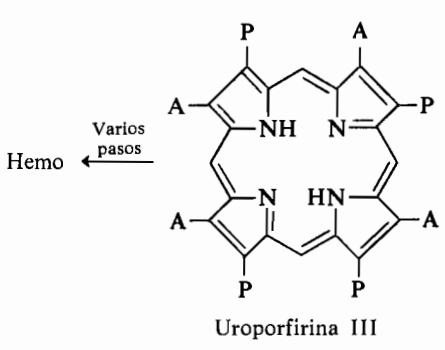
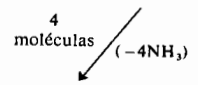
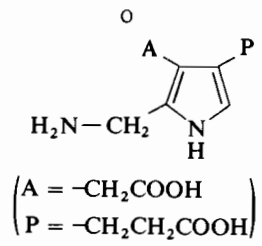
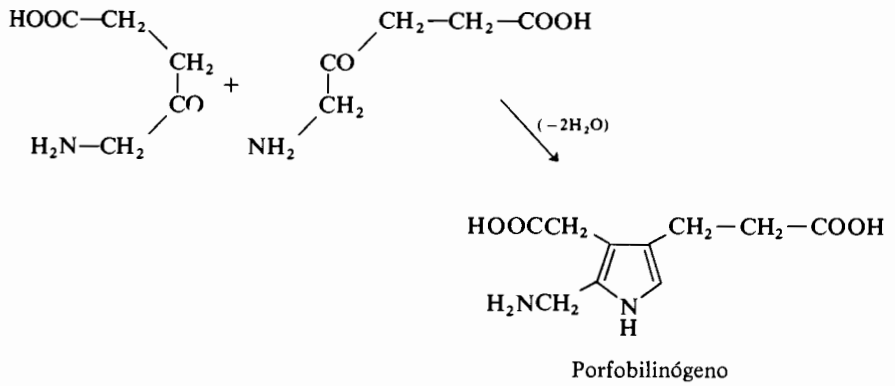
Transporte de oxígeno por la hemoglobina

hexacoordinado en el que el átomo de hierro del hemo está coordinado también con un nitrógeno imidazólico de la proteína globina y con una molécula de oxígeno. El oxígeno se suelta con facilidad, probablemente por intercambio con una molécula de agua. El monóxido de carbono actúa como veneno porque el CO forma con la hemoglobina un complejo más estable que el del oxígeno. Una baja concentración de CO en el aire es suficiente para causar la muerte por asfixia, ya que bloquea la mayor parte de la hemoglobina en la corriente sanguínea. La hemina $[(RN)_4Fe]^+$ es la forma oxidada del hemo y deriva del ion férrico; es el grupo prostético (porción no proteínica) de cierto número de enzimas importantes como la *catalasa*, proteína capaz de descomponer eficazmente el peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua.

MATERIA OPTATIVA

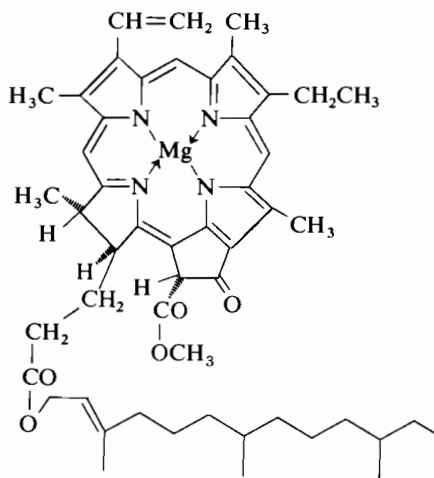
Biosíntesis del hemo. Los bioquímicos han conseguido recientemente elucidar los principales pasos en la síntesis del hemo. Por condensación de la glicina con ácido succínico (en su forma activa de succinil coenzima A, pág. 1035) se forma el ácido α -amino- β -cetoalópico, que se descarboxila a ácido δ -aminolevulínico. Dos moléculas de este último ácido se condensan, en una reacción similar a la síntesis del pirrol de Knorr, dando un pirrol sustituido denominado *porfobilinógeno*. Por condensación de cuatro moléculas de porfobilinógeno con pérdida de amoníaco se obtiene un compuesto conocido como *uroporfirina III*, que como indica su nombre se ha aislado de la orina. Obsérvese el aspecto poco corriente de la condensación de formación de uroporfirina III, en la que una de las cuatro unidades pirróticas se ha vuelto del revés con lo que la porfirina está asimétricamente sustituida. La conversión de la uroporfirina III

Ácido δ -aminolevulínico



en hemo se efectúa cómodamente por descarboxilación de todos los restos de ácido acético, y degradación de dos cadenas propiónicas a vinilos, insertándose a continuación el átomo de hierro.

La clorofila es el pigmento verde de las plantas y desempeña un papel esencial en el proceso de la fotosíntesis; se trata en realidad de una mezcla de compuestos muy relacionados. La estructura de la clorofila *a*, el pigmento más abundante, es la siguiente:

Clorofila *a*

Esta estructura presenta varias características interesantes. Es un complejo de magnesio de una *dihidroporfirina*. Contiene una cadena de ácido propiónico modificada en forma de β -cetoéster cíclico. Contiene también una cadena de ácido propiónico esterificada con un alcohol diterpénico, el *fitol*, característica que confiere liposolubilidad a la molécula. El hecho más sorprendente, sin embargo, es la íntima similitud estructural de la molécula de clorofila con la de hemo, lo que sugiere que la importancia de las porfirinas con esta estructura general se remonta a antes de la separación evolutiva de los reinos animal y vegetal.

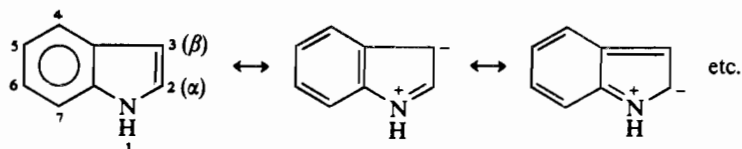
Un grupo de enzimas que contienen porfirinas, llamadas citocromos, forman parte del transporte electrónico o cadena respiratoria en todas las células capaces de metabolismo aerobio. Están incluidas las bacterias, que son posiblemente los organismos vivos más primitivos que se conocen.

La síntesis total de la clorofila *a* fue realizado en 1960 por R. B. Woodward * y sus colaboradores en Harvard; ésta realización puede indicar al lector el actual estado de refinamiento en el arte de la síntesis orgánica.

* Robert B. Woodward. Nacido en 1917, Boston. Universidad de Harvard. Premio Nobel 1965.

28.5 Indol

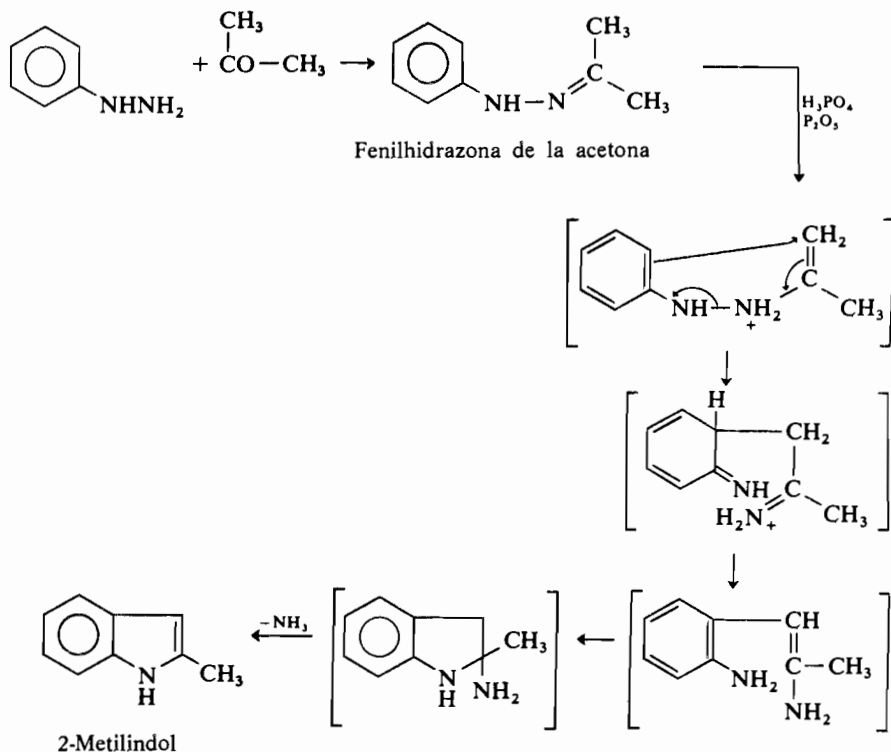
El compuesto resultante de la unión de un anillo bencénico a las posiciones α, β del pirrol se llama *indol*. El sistema de numeración y algunas de sus formas de resonancia más importantes son:



Activado frente a reactivos electrofilos especialmente en las posiciones C-2 y C-3

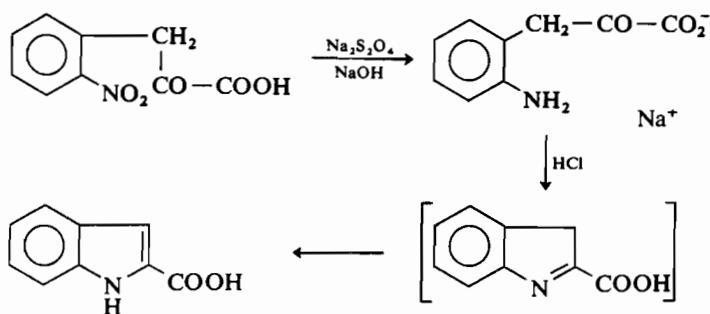
Síntesis. El método más general de creación de un sistema indólico es la *síntesis del indol de Fischer*. En esta reacción se calienta en condiciones no hidrolíticas la fenilhidrazona de un aldehído o una cetona con un ácido fuerte. Como reactivos de este tipo se han utilizado el cloruro de zinc fundido y más recientemente el ácido polifosfórico ($\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{P}_2\text{O}_5$).

Mecanismo de la síntesis del indol de Fischer

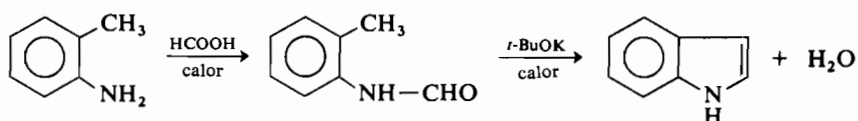


MATERIA OPTATIVA

Otras síntesis de indoles. Algunos indoles se preparan por reducción de compuestos nitroaromáticos que posean un grupo carbonilo convenientemente situado en una cadena lateral en orto. De esta forma se obtiene el ácido indol 2-carboxílico por reducción suave del ácido *o*-nitrofenilpirúvico.



El propio indol se prepara por una deshidratación poco usual en la que la *N*-formil-*o*-toluidina se calienta con *t*-butóxido potásico sin disolvente. Actualmente el indol es un producto comercial.



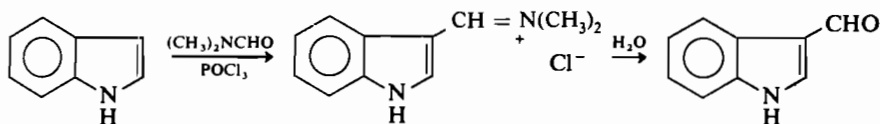
EJERCICIO 28.4

Sugerir un mecanismo para la reacción precedente.

Química. El indol (punto de fusión 52° C) forma cristales incoloros, y tiene un olor penetrante que a bajas concentraciones es agradable por lo que el indol se utiliza comercialmente en formulaciones de perfumería. ¡Pero por otra parte el indol y su β -metil derivado (escatol) son los responsables del desagradable olor de las heces! El par de electrones sin compartir del nitrógeno indólico forma parte, como el del pirrol, del sistema aromático π ; el indol tiene una energía de resonancia de unas 47 kcal/mol. Al igual que el pirrol, el indol es prácticamente neutro pero por acción del potasio metálico se convierte en sal potásica.

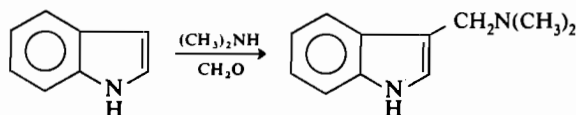
El indol reacciona bien con los reactivos electrófilos, pero las reacciones de

sustitución corrientes (halogenación, nitración, etc.) tienen poca importancia en la química del indol. La introducción de una función aldehído se efectúa limpiamente, como en el caso del pirrol, por reacción de Vilsmeier-Haack (sección 20.5); en las sustituciones electrófilas del indol las posiciones más reactivas y por ello las que sufren preferentemente el ataque son las β



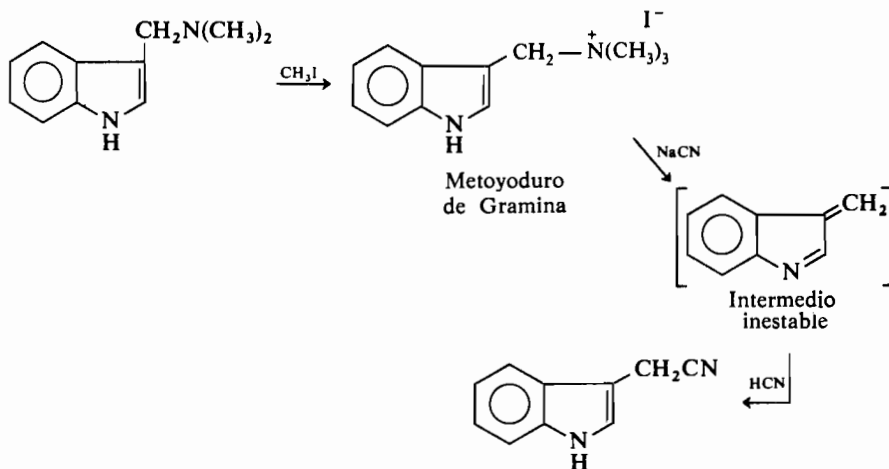
Indol-3-carboxaldehído

La posición β del indol es suficientemente nucleófila para intervenir en reacciones de Mannich (sección 20.3). Así el indol reacciona, a temperatura ambiente y en disolución en ácido acético, con formaldehído y dimetilamina dando el 3-(di-metilaminometil)indol, llamado comúnmente *gramina*. La gramina fue descubierta como un constituyente natural de la cebada.



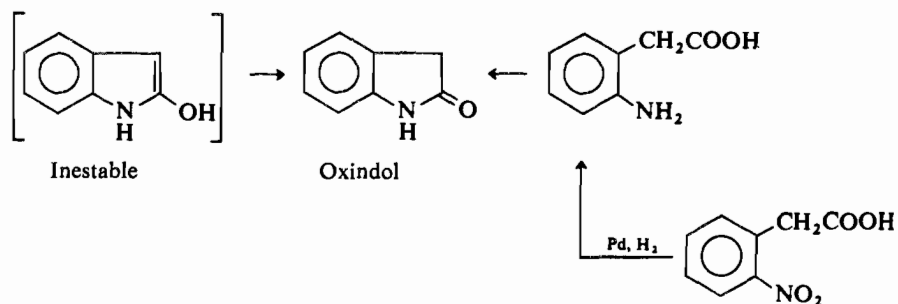
Gramina

Las sales cuaternarias de la gramina se comportan como halogenuros muy reactivos y varios aniones provocan el desplazamiento del grupo trimetilamina. En realidad la reacción implica una eliminación seguida de una reacción de adición de tipo Michael (sección 23.5), como se ilustra en la siguiente síntesis del 3-acetonitrilo del indol.

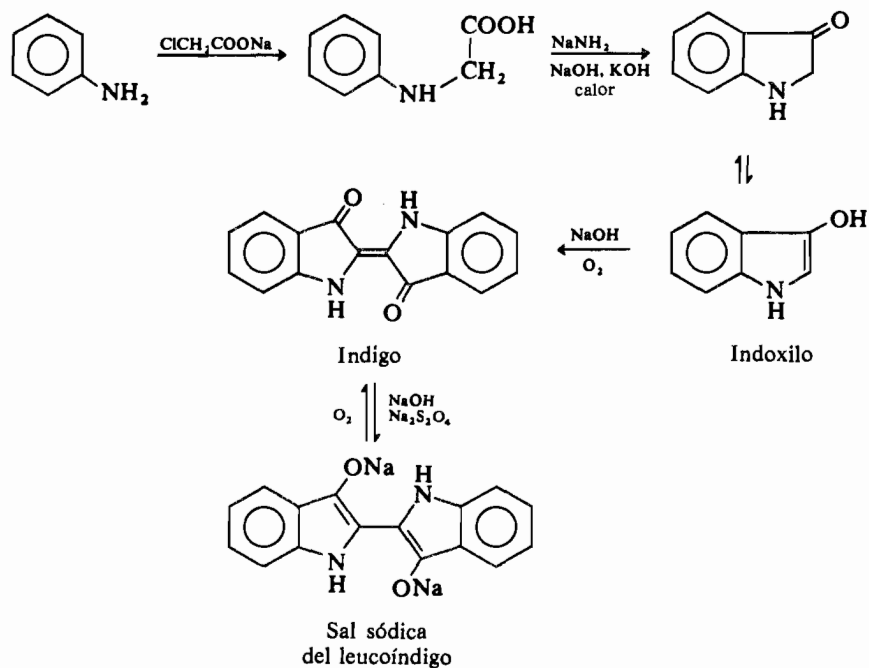


MATERIA OPTATIVA

Hidroxiindoles. El 2-hidroxiindol no es estable como enol, pero se conoce como tautómero lactámico en forma *oxindol*. El oxindol se forma por deshidratación espontánea del ácido *o*-amino-fenilacético que a su vez se obtiene por reducción del ácido *o*-nitro-fenilacético.



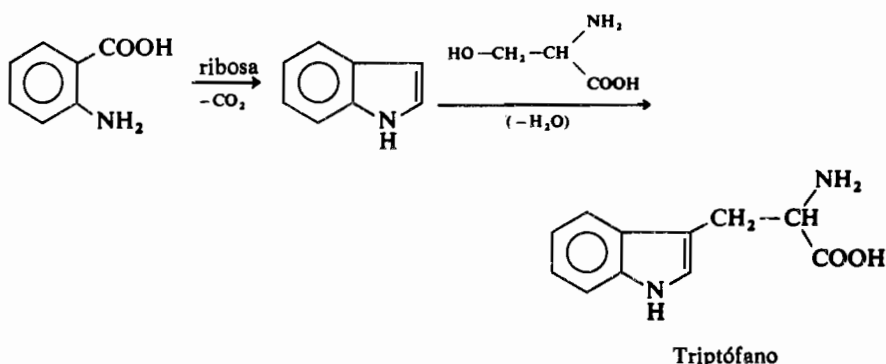
El 3-hidroxiindol se conoce como *indoxilo* y muestra propiedades químicas atribuibles a ambas formas enólica y cetónica; es probable que exista principalmente como enol. Se han proyectado muchas síntesis del indoxilo. La más sencilla consiste



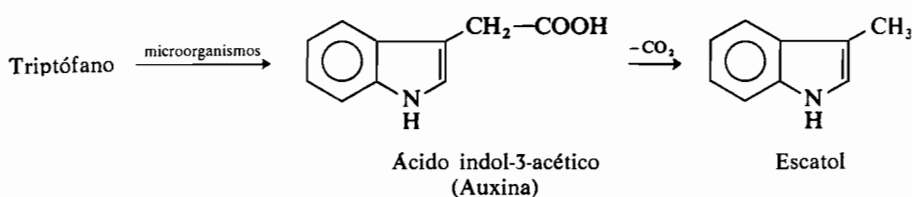
en hacer reaccionar la anilina con ácido cloroacético obteniéndose la *N*-fenilglicina, que por calefacción con una mezcla de amiduro sódico e hidróxido sódico y potásico se cicla por un mecanismo desconocido. La importancia del indoxilo reside en el hecho de ser fácilmente oxidable por el aire en medio alcalino dando un colorante azul oscuro muy estable e insoluble que se llama *índigo*. Para teñir fibras textiles con índigo hay que reducirlo primero a la sal soluble de leucoíndigo por medio de ditionito sódico en presencia de una base. El tejido se impregna con una disolución de esta sal y después se expone al aire que oxida y precipita al índigo sobre las fibras.

El índigo se ha utilizado en la tinción desde tiempos antiguos porque se preparaba fácilmente partiendo de una planta (*Indigofera tinctoria*) que lo contiene en forma de su β -glicósido, llamado *indican*. (Puede juzgarse su influencia en la cultura moderna considerando que es el colorante responsable del color de los pantalones vaqueros.)

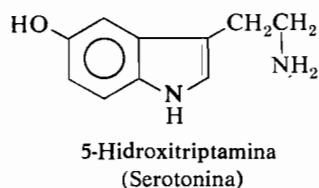
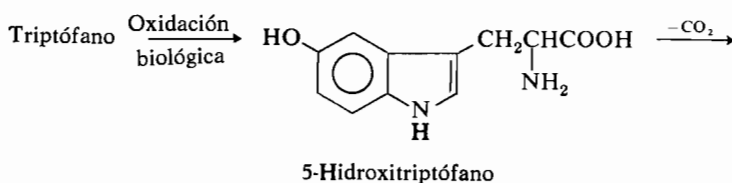
Indoles naturales. Los derivados del indol son muy corrientes en la naturaleza y algunos de ellos tienen considerable importancia bioquímica. El mismo indol se ha aislado de ciertas esencias de flores, incluyendo el aceite de jazmín. El aminoácido *triptófano* es el más importante de los derivados sencillos del indol. Su biogénesis no está completamente elucidada, aunque se cree que procede de la condensación de la serina con el indol; éste a su vez parece que se forma a partir del ácido antranílico y de dos carbonos del azúcar *ribosa*.



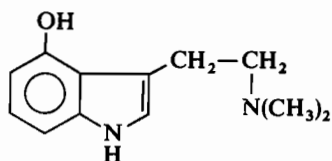
Los microorganismos como las bacterias intestinales degradan la cadena lateral del triptófano. La desaminación oxidante del triptófano conduce al ácido indol 3-pirúvico, que se oxida después a ácido indol 3-acético. La descarboxilación de este último ácido produce el escatol (3-metilindol). El ácido indol 3-acético, conocido como *auxina*, existe en las plantas, en las que actúa como hormona del crecimiento.



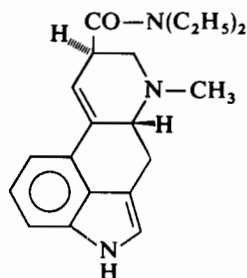
COMPUESTOS IMPORTANTES RELACIONADOS CON EL TRIPTÓFANO. *La oxidación biológica de la posición 5 del triptófano, seguida de descarboxilación, produce una hormona importante llamada serotonina. La serotonina afecta la presión sanguínea, provoca movimientos peristálticos del intestino, e incluso aparece implicada en el mecanismo de los fenómenos psíquicos del cerebro.*



Otros derivados de la forma descarboxilada del triptófano (triptamina) producen potentes efectos psíquicos y están clasificados como drogas alucinógenas. Una de ellas es la psilocina que se encuentra (generalmente en forma de ester fosfórico) en algunas especies de hongos mejicanos. Una estructura del mismo tipo pero mucho más compleja es la del ácido lisérgico producido en el cornezuelo del centeno en forma de derivados peptídicos. La dietilamida del ácido lisérgico (que no se halla en la naturaleza) es conocida popularmente como LSD y es el alucinógeno más activo conocido hasta ahora; la dosis efectiva está por debajo de un milígramo.

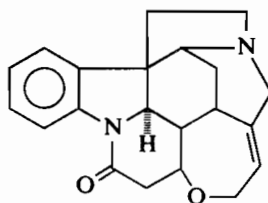


Psilocina
(4-Hidroxi-*N,N*-dimetiltriptamina)

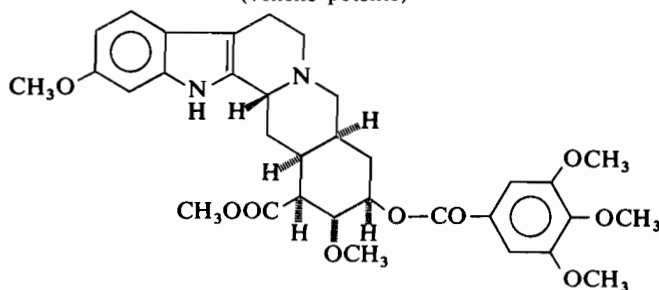


Dietilamida del ácido lisérgico
(LSD)

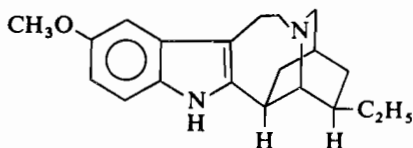
Los *alcaloides* constituyen el extenso grupo de bases heterocíclicas complejas (excluyendo los ácidos nucleicos, sección 26.10, y las proteínas, sección 26.1), y se hallan ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Entre los millares de alcaloides aislados de diferentes plantas, unos 500 se pueden clasificar como *alcaloides indólicos*. Está fuera del alcance de este capítulo entrar en la química de estas sustancias complejas y a veces de potente actividad farmacológica. Se reseñan algunos compuestos para indicar la variedad y complejidad de las estructuras encontradas entre los alcaloides indólicos. Debe observarse, sin embargo, que todos los alcaloides indólicos de las plantas derivan originalmente del triptófano por intermedio de la triptamina; la «unidad de triptamina» se puede detectar con facilidad en la mayoría de las estructuras.



Estricnina
(veneno potente)



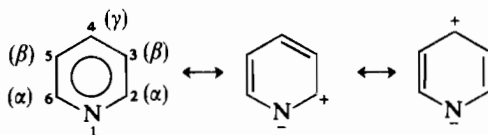
Reserpina
(tranquilizante)



Ibogaina
(estimulante)

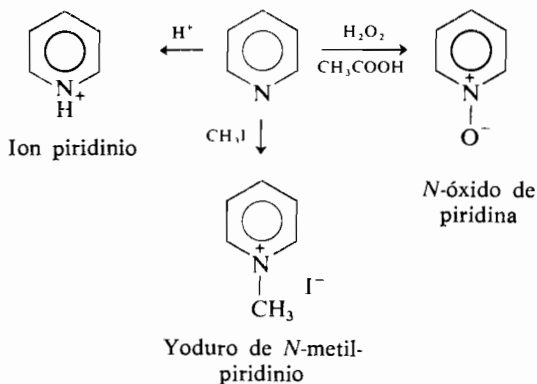
28.6 Piridina

Las formas resonantes más importantes y el sistema de numeración de la piridina son:

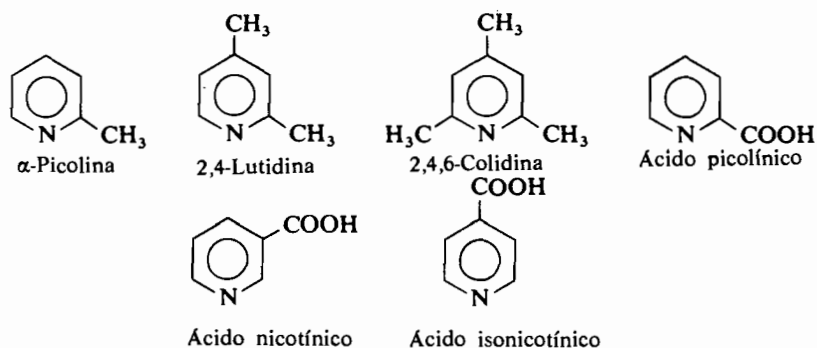


Átomos del anillo *desactivados*
frente a ataques electrófilos

El átomo de nitrógeno tiene el par de electrones no compartidos en un orbital sp^2 que está situado en el plano del sistema sigma de la molécula (sección 11.5). El nitrógeno de la piridina es menos básico que el de una amina alifática y los pK_a de sus correspondientes sales son 5 y 9, respectivamente. (¿Por qué?) El nitrógeno actúa como nucleófilo y experimenta reacciones de acuerdo con lo que cabría esperar. Por lo tanto forma sales de piridinio con los suministradores de protones. El nitrógeno puede alquilarse por reacción con un halogenuro de alquilo y se transforma en un óxido de amina por tratamiento con peróxido de hidrógeno en ácido acético.



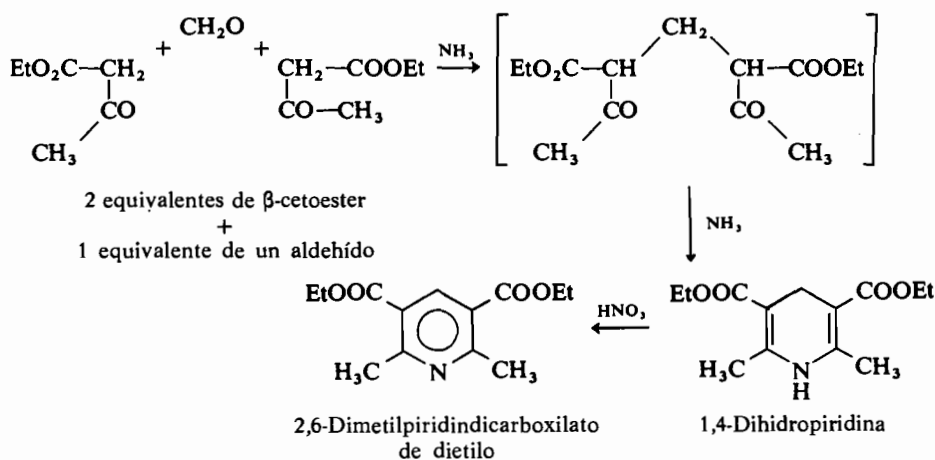
La nomenclatura de las piridinas sencillas requiere una atención especial porque generalmente se utilizan nombres triviales para las metilpiridinas y los ácidos carboxílicos. Así, las monometilpiridinas se llaman *picolinas*, las dimetilpiridinas, *lutidinas*, y las trimetilpiridinas son las *colidinas*. Obsérvese que son posibles tres piridinas monosustituidas, frente a un solo derivado monosustituido en el benceno.



La piridina y las piridinas metiladas más sencillas se encuentran en el alquitrán de hulla y son productos comerciales. Otros derivados sencillos de la piridina se preparan a partir de estos productos por reacciones de interconversión, de la misma forma que los derivados del benceno se preparan casi siempre a partir de otros derivados bencénicos o del mismo benceno.

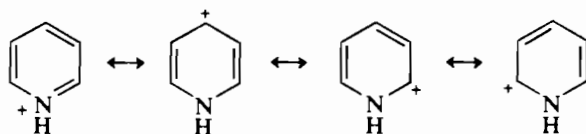
MATERIA OPTATIVA

Síntesis de Hantzsch de piridinas. Se han proyectado, sin embargo, síntesis en las que el núcleo de piridina se crea a partir de precursores de cadena abierta. A continuación se ilustra la *síntesis de Hantzsch*.

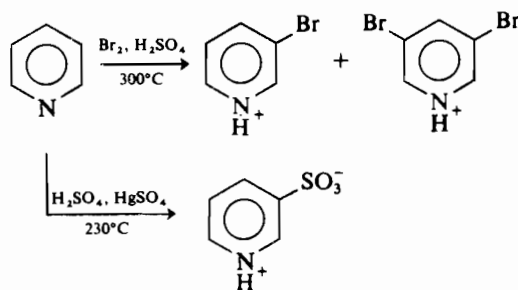


Química. La piridina es un líquido (punto de ebullición 115° C) miscible con el agua, con un olor característico y desagradable completamente diferente del olor a pescado propio de las aminas alifáticas terciarias. El sistema piridínico está muy estabilizado por resonancia; su energía de conjugación es de 23 kcal/mol. A diferencia del pirrol el par de electrones incompártidos del átomo de nitrógeno no forma parte del sextete aromático de la molécula. Consecuentemente la piridina tiene propiedades básicas (pK_a del ion piridinio = 8,6) y con los ácidos minerales forma sales de piridinio estables. Dado que la piridina es un excelente disolvente de muchos compuestos orgánicos, y una base muy estable, se la utiliza corrientemente como neutralizadora de los ácidos minerales que se producen en las síntesis de ésteres y amidas cuando se parte de cloruros de ácido (secciones 19.5 y 19.6).

Debido a que el nitrógeno es más electronegativo que el carbono, las estructuras de resonancia dipolares que más contribuyen a la fórmula de la piridina son las que tienen una carga positiva parcial en las posiciones *alfa* y *gamma* del anillo. El ion piridinio también tiene una carga positiva parcial en estas posiciones ya que en este caso no es necesaria una separación de cargas.



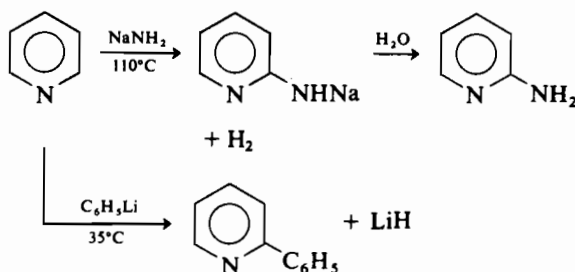
Tanto en la piridina como en el ion piridinio, todo el anillo está desactivado frente a reactivos electrófilos, pero las posiciones *beta* (C-3 y C-5) están menos desactivadas que las posiciones 2, 4 y 6, portadoras de una carga positiva parcial. La imagen global de las fórmulas resonantes es en cierto aspecto similar a la del nitrobeneno. La sustitución electrófila en el anillo de piridina (o en el del ion piridinio) ocurre, por lo tanto, en las posiciones β , pero sólo bajo condiciones muy enérgicas como se indica a continuación. La piridina, como el nitrobeneno, no es susceptible en absoluto de sustituciones de Friedel-Crafts.



EJERCICIO 28.5

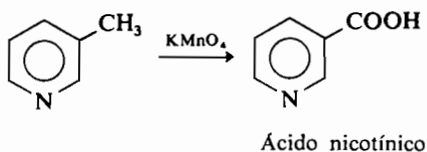
Explicar en función de los intermedios de Wheland por qué la sustitución electrófila ocurre preferentemente en la posición β de la piridina.

Contrastando con la conducta del benceno y del pirrol, la piridina da algunas reacciones poco frecuentes con *nucleófilos* fuertes. La reacción de este tipo más útil, descubierta por el químico ruso Chichibabin, consiste en la introducción directa de un grupo amino por acción del amiduro sódico con lo que se obtiene la 2-aminopiridina. Otro ejemplo de sustitución nucleófila es la reacción de la piridina con fenil-litio para obtener la 2-fenilpiridina.

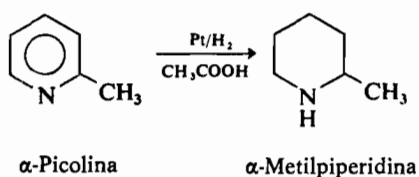
Sustitución nucleófila en la piridina**EJERCICIO 28.6**

Sugerir por qué mecanismos transcurren las reacciones precedentes. Explicar por qué dichas reacciones tienen lugar, y las correspondientes del benceno no ocurren.

La estabilidad del anillo piridínico frente a la oxidación es al menos tan grande como la del anillo bencénico con sustituyentes análogos. Por ello, los ácidos piridincarboxílicos se preparan normalmente por oxidación de las cadenas laterales de las alquilpiridinas. Un buen ejemplo lo constituye la preparación del ácido nicotínico por oxidación de la β -picolina o de la nicotina (véase líneas abajo).

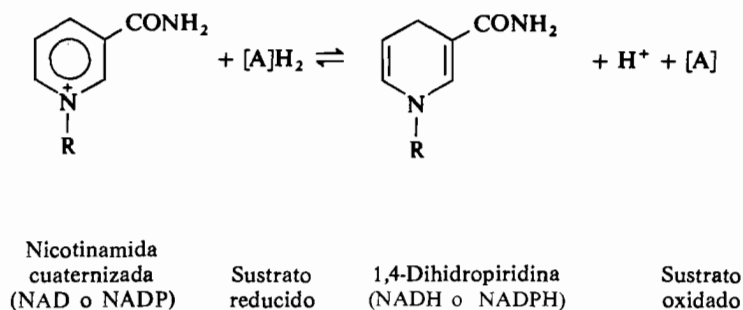


La reducción catalítica de las piridinas a derivados de la piperidina ocurre generalmente con más facilidad que la correspondiente reducción de los derivados del benceno.

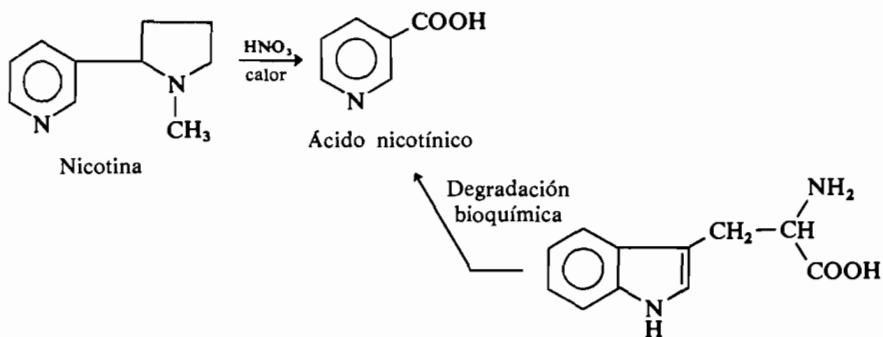


Piridinas naturales. En la naturaleza existen varios derivados de la piridina y algunos de ellos desempeñan funciones bioquímicas importantes.

El ácido nicotínico en forma de nicotinamida es un miembro de la familia de la vitamina B. Las sales cuaternarias complejas de la nicotinamida, conocidas por los bioquímicos como NAD (dinucleótido de nicotinamida y adenina) (sección 26.10) y NADP (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina), juegan un papel esencial en procesos fundamentales de óxido-reducción de muchos tipos; entre los más importantes se encuentran las reacciones de respiración celular, la síntesis de ácidos grasos, la fotosíntesis y el proceso de la visión. La reacción básica, mostrada esquemáticamente a continuación, es una reducción reversible del ion piridinio de la nicotinamida cuaternizada a 1,4-dihidropiridina.

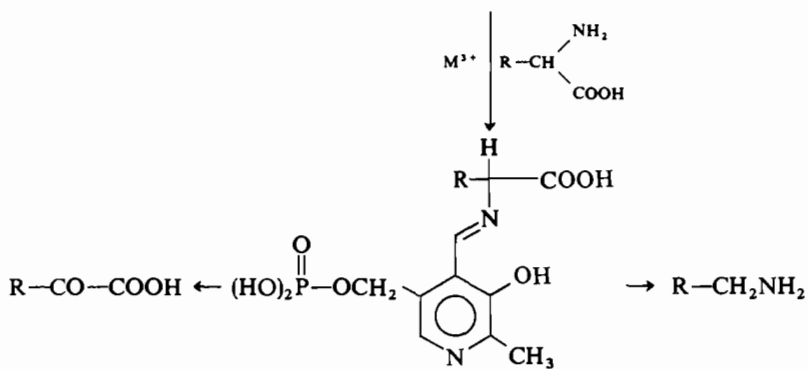
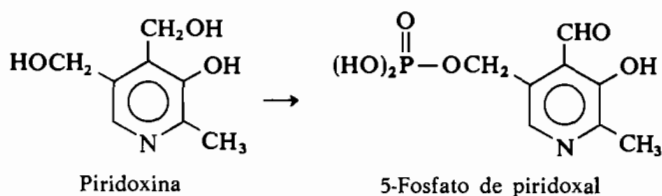


El ácido nicotínico se produce en el organismo animal por degradación del triptófano. Su nombre deriva del de la nicotina, el principal alcaloide del tabaco, del que se obtuvo por vez primera en el laboratorio por oxidación. La nicotina, que es muy venenosa, es una piridina sencilla con una unidad pirrólica reducida (pirrolidina) como sustituyente en posición β .



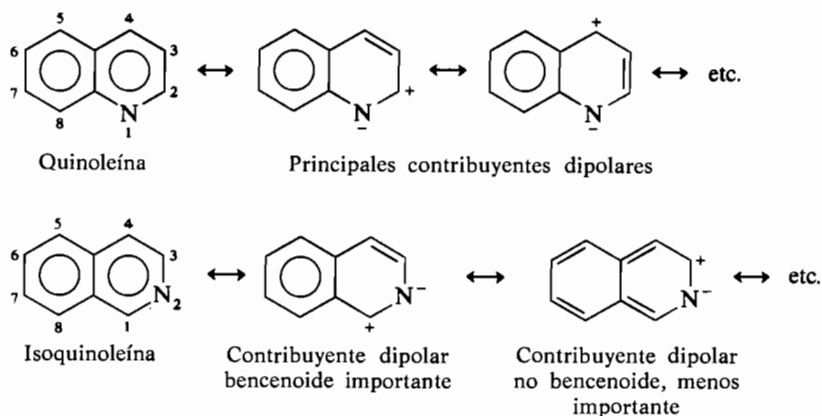
MATERIA OPTATIVA

Piridoxina. La vitamina B₆ o *piridoxina*, es un derivado de la 3-hidroxipiridina. Su ester fosfórico oxidado, conocido como *5-fosfato de piridoxal*, es esencial en buen número de transformaciones de los aminoácidos. Entre estas reacciones se encuentran la descarboxilación ($\text{RCHNH}_2\text{COOH} \rightarrow \text{RCH}_2\text{NH}_2$) y la desaminación oxidante ($\text{RCHNH}_2\text{COOH} \rightarrow \text{RCOCOOH}$). Se cree que estas reacciones ocurren a través de un complejo de la base de Schiff, formada a partir del aminoácido y el 5-fosfato de piridoxal.



28.7 Quinoleína e isoquinoleína

La quinoleína y la isoquinoleína son dos análogos del naftaleno que resultan de la fusión de un anillo bencénico con otro piridínico. La numeración y las principales formas de resonancia son las siguientes:

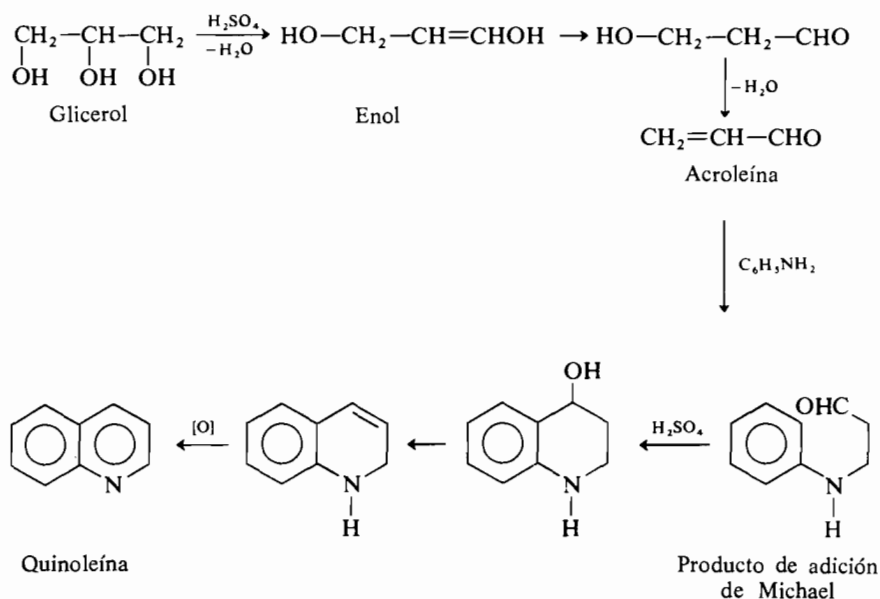


La quinoleína y la isoquinoleína se encuentran en el alquitrán de hulla, de donde se extrajo la primera (punto de ebullición 237° C) en 1834. La isoquinoleína (punto de fusión 26,5° C, punto de ebullición 243° C) fue descubierta en 1885 como una impureza de la quinoleína bruta del alquitrán. Los dos compuestos son comerciales, pero la quinoleína es mucho más accesible y barata y se emplea a veces, como la piridina, para retener ácidos o como disolvente básico de alto punto de ebullición.

Como regla general puede decirse que el anillo nitrogenado de la quinoleína e isoquinoleína origina reacciones químicas análogas a las de la piridina, mientras que el anillo carbocíclico da reacciones similares a las del benceno.

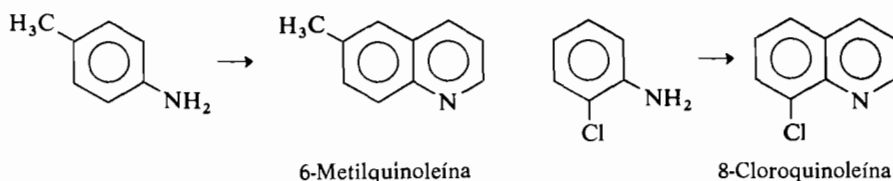
MATERIA OPTATIVA

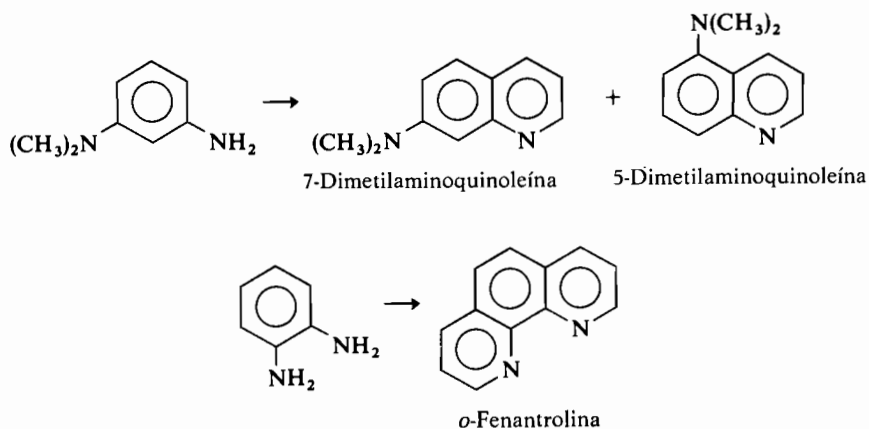
Síntesis. La propia quinoleína se sintetiza por una reacción poco corriente denominada *síntesis de Skraup*. En esta reacción se calienta una mezcla de anilina, glicerol, y ácido sulfúrico en presencia de un agente oxidante suave como el nitrobenzeno o el pentóxido de arsénico. El glicerol se deshidrata a acroleína a la que se adiciona la anilina dando el producto de adición de Michael, que se cicla, se deshidrata y finalmente se oxida pasando de dihidroquinoleína a quinoleína. Aunque no se aísla ningún intermedio, el rendimiento en quinoleína es bastante bueno. El esquema de reacción completo es el siguiente:



La síntesis de Skraup se aplica a una gran variedad de anilinas sustituidas; en estos casos se emplea como oxidante el pentóxido de arsénico, pues el nitrobeneno podría ser convertido por la anilina en la propia quinoleína, con la consiguiente contaminación del producto deseado. Las anilinas sencillas sustituidas en 2 ó en 4 dan un solo producto, pero las anilinas sustituidas en 3 dan una mezcla de quinoleínas sustituidas en 5 y en 7. La *o*-fenilendiamina puede dar una doble condensación de Skraup con formación de un heterociclo tricíclico, la *o*-fenantrolina, que se utiliza mucho en química analítica como indicador especial de valoraciones redox.

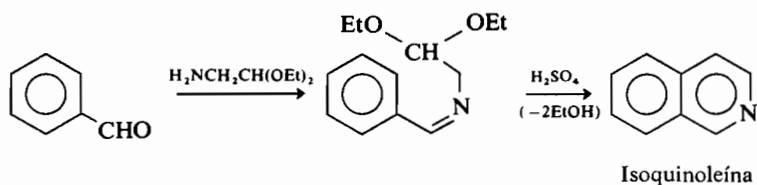
Quinoleínas sustituidas por síntesis de Skraup



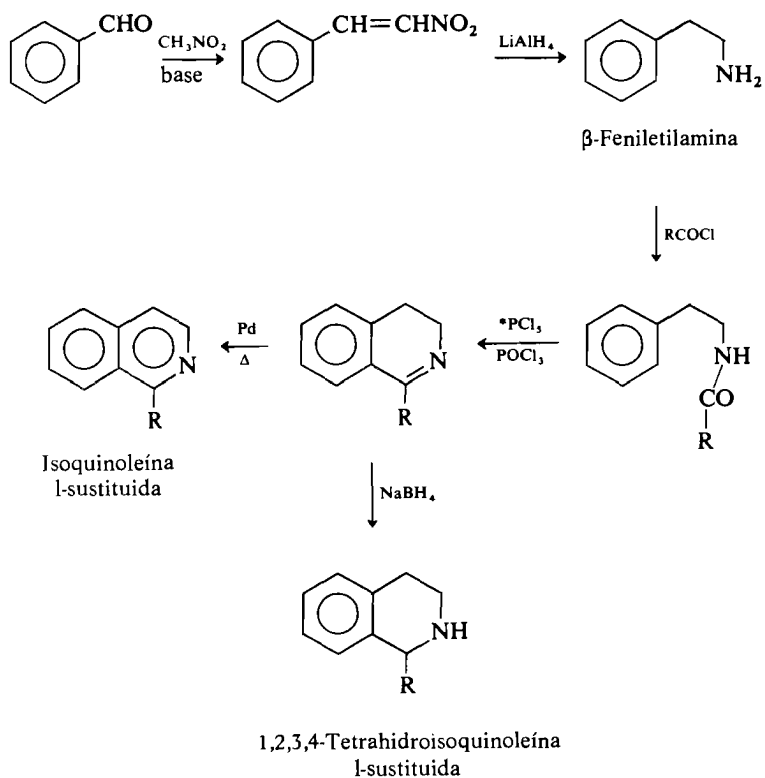
**EJERCICIO 28.7**

Escribir la estructura de los productos que se obtendrán por síntesis de Skraup con las siguientes anilinas: (a) *o*-toluidina, (b) 3,5-dimetilanilina, (c) 1,4-fenilendiamina.

La isoquinoleína se obtiene a partir del benzaldehído por una reacción de ciclación conocida como *síntesis de Pomeranz-Fritsch*. El benzaldehído se convierte en su base de Schiff por reacción con aminoacetal (el aminoacetaldehído libre no debe utilizarse porque es inestable y da reacciones de autocondensación); la isoquinoleína se obtiene por ciclación de la base de Schiff con ácido sulfúrico.



Las isoquinoleínas y las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas sustituidas en 1 se preparan cómodamente utilizando el método de ciclación conocido como *síntesis de Bischler-Napieralski*. El esquema general reseñado a continuación se emplea a menudo en la síntesis de alcaloides isoquinoleínicos naturales.

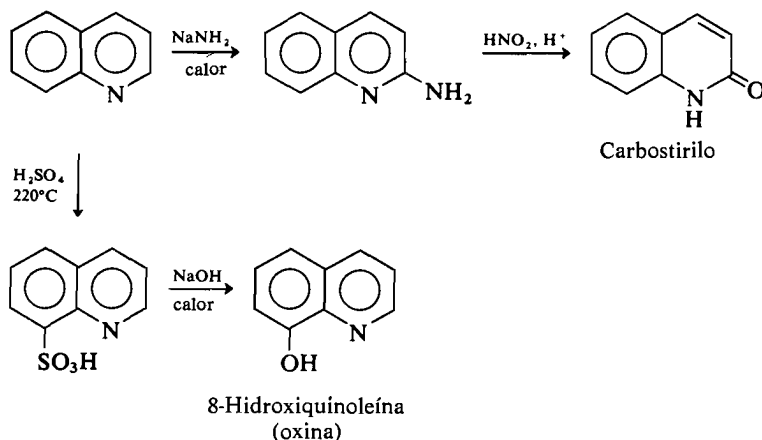


EJERCICIO 28.8

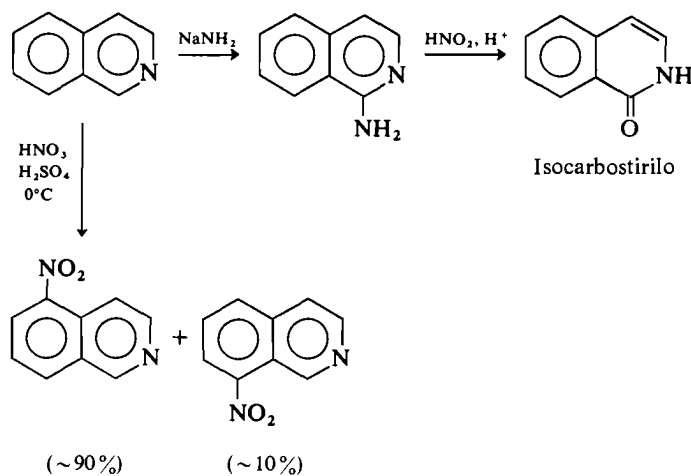
Sugerir un mecanismo para el paso marcado con un asterisco (*) en la síntesis precedente.

Química. El amiduro sódico, que es un nucleófilo fuerte, interviene en la reacción de Chichibabin con la quinoleína dando 2-aminoquinoleína, y con la isoquinoleína dando 1-aminoisoquinoleína. En las reacciones de sustitución electrófila de la quinoleína y la isoquinoleína, las posiciones 5 y 8 son las más reactivas, con ligera ventaja para el C-5 en la isoquinoleína y para el C-8 en la quinoleína. Así por ejemplo la sulfonación de la quinoleína a 220° da el ácido quinoleín-8-sulfónico, del que por fusión alcalina se obtiene la 8-hidroxiquinoleína (8-quinolinol, *oxina*), compuesto que forma quelatos insolubles con muchos metales por lo que se utiliza mucho en análisis cuantitativo inorgánico.

Algunos productos de transformación de la quinoleína

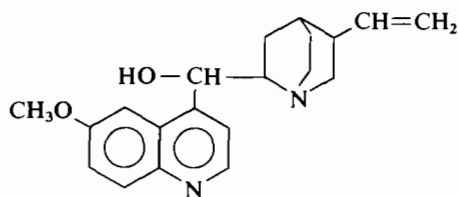


Algunos productos de transformación de la isoquinoleína



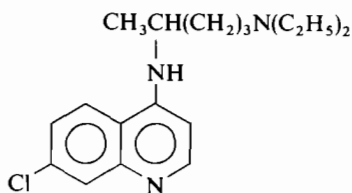
Quinoleínas e isoquinoleínas naturales. En las plantas existen relativamente pocos alcaloides derivados de la quinoleína. Entre todos descuella la *quinina* que se encuentra en la corteza de cinchona. La quinina es la droga antimalárica conocida de más antiguo, y todavía hoy es el agente más eficaz contra alguna de las especies de malaria más virulentas. Se cree que el sistema quinoleínico de la quinina se forma en la naturaleza por una degradación compleja de la unidad indólica de un alcaloide precursor de este tipo. Se ha realizado la síntesis total de la qui-

nina (R. B. Woodward y W. von E. Doering, 1944), pero todavía resulta más económico extraerla de la corteza de cinchona. La quinina en pequeña cantidad sirve para aromatizar el agua tónica.

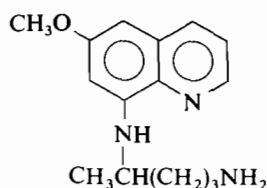


Quinina

ANTIMALÁRICOS. *En el período inmediatamente anterior a la segunda guerra mundial, la producción anual de sulfato de quinina era de aproximadamente medio millón de kilos, un 90 % de los cuales provenían de las plantaciones del sudeste asiático. Al pasar esta zona a manos de los japoneses en 1942, se promovieron programas gubernamentales de investigación destinados a descubrir antimaláricos sintéticos. De esta forma se produjeron varias drogas útiles, algunas de las cuales, como la cloroquina y la primaquina, derivan de la quinoleína.*



Cloroquina



Primaquina

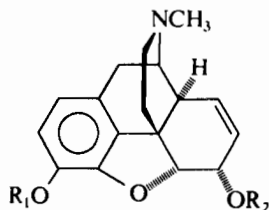
Por desgracia, parece ser que recientemente han aparecido nuevos tipos de malaria que son más o menos resistentes a algunos o a todos los antimaláricos sintéticos. De aquí la necesidad de seguir preparando nuevos antimaláricos capaces de combatir las nuevas clases de protozoos que se vayan desarrollando.

El sistema cíclico de la isoquinoleína constituye la característica estructural común de varios cientos de alcaloides de estructuras muy diversas. La mayoría de estos compuestos derivan de la 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína o de sus productos de transformación, y se originan en las plantas por reacciones de *Manich*.

El *opio* es el látex seco de la cápsula seminal verde de la amapola del opio, y contiene alrededor de un 30 % de una compleja mezcla de alcaloides. El principal constituyente del opio (10 % en peso) es la *morfina*, un narcótico que pro-

duce hábito. El ester diacético de la morfina, que se conoce como *heroína*, produce más hábito todavía que la morfina. Por otra parte el éter metílico de la morfina, llamado *codeína*, se utiliza mucho en medicina por ser un narcótico débil y no producir apenas hábito (sección 35.5).

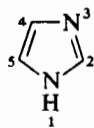
Estudios recientes con trazadores radiactivos han demostrado que la morfina se produce en las plantas de adormidera por una complicada serie de transformaciones que parten de la 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.



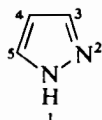
Morfina: $R_1 = R_2 = H$
 Heroína: $R_1 = R_2 = COCH_3$
 Codeína: $R_1 = CH_3, R_2 = H$

28.8 Imidazol y heterociclos relacionados

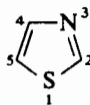
Se conocen muchos sistemas heterocíclicos pentagonales con más de un heteroátomo en el anillo (sección 11.5). Algunos de los más corrientes son los siguientes:



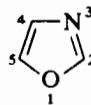
Imidazol



Pirazol

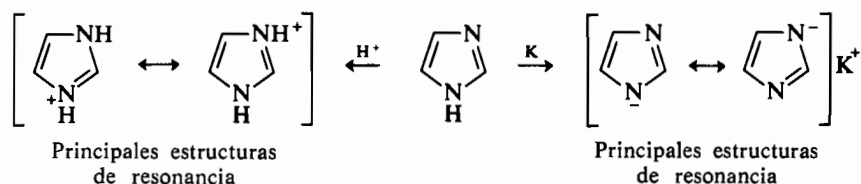


Tiazol

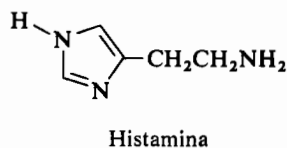
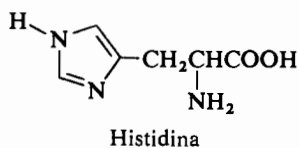


Oxazol

El más importante de estos sistemas es el *imidazol*. El imidazol (punto de fusión 90°) está relacionado formalmente con el pirrol, pero es mucho más estable que éste frente a la oxidación, la reducción y los ácidos. El imidazol no sólo es más básico que el pirrol, es incluso más básico que la piridina. La razón es que la protonación de uno de los dos nitrógenos (N-3) del imidazol no destruye el sextete aromático del sistema cíclico. De hecho la forma protonada es particularmente estable ya que posee dos posibles formas de resonancia. Las mismas razones explican que el imidazol sea también algo más ácido que el pirrol.

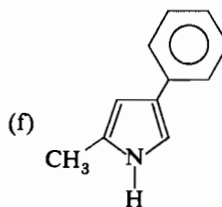
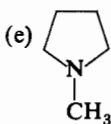
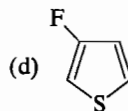
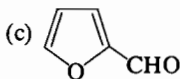
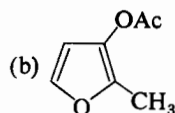
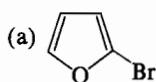


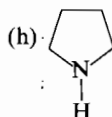
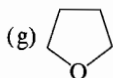
El derivado más importante del imidazol es el aminoácido natural *histidina*. Los ciclos imidazólicos derivados de la histidina desempeñan un papel vital en las reacciones que ocurren en los puntos activos de ciertos enzimas. El producto biológico de descarboxilación de la histidina es la *histamina*, un producto muy activo farmacológicamente y que produce gran número de efectos entre los que se cuenta la dilatación de capilares. La superproducción de histamina está relacionada con las reacciones alérgicas; las drogas conocidas como *antihistamínicos* son compuestos que contrarrestan los efectos de la histamina (sección 35.6).



PROBLEMAS

1. Nombrar los siguientes compuestos:

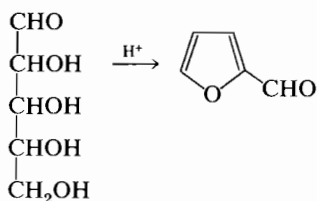




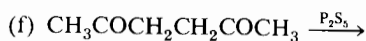
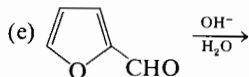
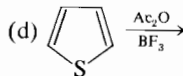
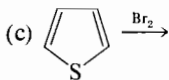
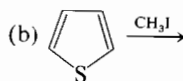
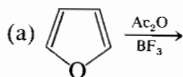
2. Formule las estructuras de los compuestos siguientes:

- (a) 3-Clorofurano
- (b) 2-Nitrofurano
- (c) Acetal dimetilico del furfural
- (d) 3-Acetilpirrol
- (e) 2,3-Dimetilpirrol
- (f) Tetrahidrotiofeno

3. Sugiera un mecanismo que explique cómo se forma el furfural al tratar una pentosa con un ácido:



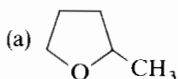
4. Complete las siguientes reacciones:



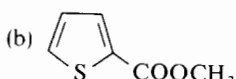
5. Comparar la acidez y basicidad del pirrol y la pirrolidina.

- (a) ¿Cuál de los dos es más básico y por qué?
- (b) ¿Cuál de los dos es más ácido y por qué?

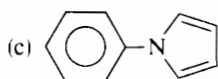
6. Indicar síntesis de los siguientes compuestos:



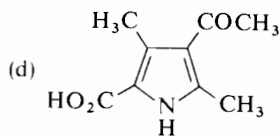
a partir de la arabinosa



a partir del ácido succínico

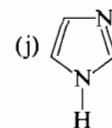
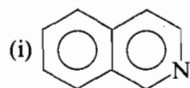
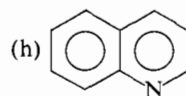
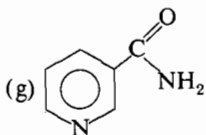
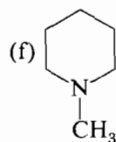
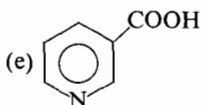
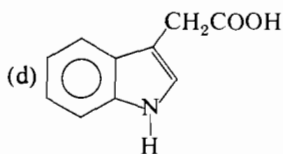
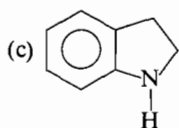
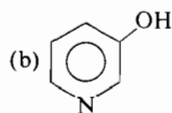
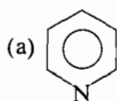


a partir del ácido múxico



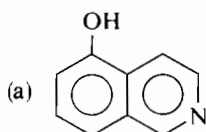
a partir del ester acetoacético

7. La sangre de la langosta contiene un complejo azul de cobre y porfirina.
 (a) Como modelo para el pigmento de la sangre de langosta, diseñar la estructura del pigmento de Cu^{2+} con octametilporfirina.
 (b) ¿Qué carga, si existe alguna, debe tener el complejo de (a)?
8. La nitración de la piridina con una mezcla de HNO_3 y H_2SO_4 se realiza muy lentamente incluso a 200° .
 (a) Dar las bases teóricas de esta observación.
 (b) ¿Cuál es la estructura de la nitropiridina formada en la reacción?
9. Nombre los compuestos:

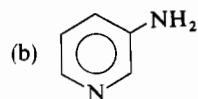


10. Formule las estructuras de las siguientes sustancias:
 (a) 3-Metilindol
 (b) 3-Bromoquinoleína
 (c) Ácido nicotínico
 (d) 4-Metilisoquinoleína
 (e) Histidina
 (f) 2-Metilimidazol
11. ¿Por qué es más básico el imidazol que el pirrol?

12. Los intentos de síntesis de los isómeros 4-metilimidazol y 5-metilimidazol han proporcionado siempre una sola e idéntica sustancia. ¿Por qué?
13. Indicar síntesis de los siguientes compuestos:

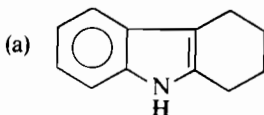


a partir de isoquinoleína

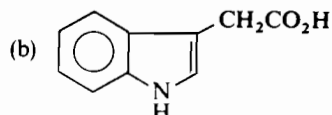


a partir de β -picolina

14. El espectro RMN de un compuesto neutro de fórmula C_6H_9N muestra únicamente señales no acopladas a δ 2,07, 2,20, 5,73, 6,37, y 7,50 en la relación 3 : 3 : 1 : 1 : 1. La señal a δ 7,50 desaparece por agitación con D_2O . ¿Cuál es la estructura del compuesto?
15. Explique, basándose en la química del naftaleno y de la piridina, por qué la quinoleína reacciona con el ácido sulfúrico sustituyéndose en la posición 8.
16. Indicar síntesis de los siguientes compuestos:



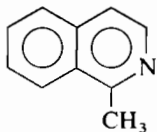
a partir de ciclohexanol



a partir de indol

PROBLEMAS OPTATIVOS

17. Esquematice una síntesis que partiendo del benzaldehído conduzca a este compuesto.



18. Formule detalladamente el mecanismo de la desaminación oxidante, biológica, de la alanina que implica el coenzima 5-fosfato de piridoxal.

CAPÍTULO 29

Espectros en el ultravioleta y fotoquímica

En este capítulo se discute la *espectroscopia electrónica* y la *fotoquímica*. Aunque frecuentemente se tratan como dos temas distintos, el desarrollo de los conceptos modernos de la fotoquímica orgánica requiere un conocimiento previo de los principios fundamentales de la espectroscopia electrónica. Si un cambio químico se efectúa por acción de la luz, es evidente que dicha luz será absorbida por las especies que originan el cambio. La absorción de luz visible o ultravioleta por una molécula es, generalmente, el resultado de una transición electrónica y puede estudiarse por medio de la espectroscopia electrónica. Examinaremos primero la naturaleza de los espectros de absorción electrónicos.

29.1 Espectros de absorción electrónicos

Al irradiar una molécula con luz visible o ultravioleta, puede originarse una *transición electrónica* durante la cual la molécula absorbe un cuanto de energía, y se excita un electrón desde el orbital que ocupa en el estado fundamental a otro orbital de energía más elevada (sección 9.1). Es esencial, por supuesto, que la frecuencia de la radiación corresponda a la diferencia de energía entre los dos orbitales implicados ($\Delta E = h\nu$).

Como ejemplo de un tipo corriente de excitación electrónica consideremos el etileno, que absorbe radiación ultravioleta a 170 nm. El estado fundamental del etileno ($\text{H}_2\text{C} = \text{CH}_2$) puede describirse por 12 orbitales moleculares: 6 orbitales moleculares enlazantes que corresponden a los cuatro enlaces σ C—H, al enlace σ C—C y al enlace π C=C; y 6 orbitales antienlazantes (5 σ^* y 1 π^*). En la configuración electrónica del estado fundamental del etileno aparecen los 12 electrones de valencia ocupando los seis orbitales enlazantes (fig. 29.1). La absorción de luz de 170 nm corresponde a la promoción de un electrón desde un orbital π enlazante a un orbital π^* . El primer estado excitado del etileno (figu-

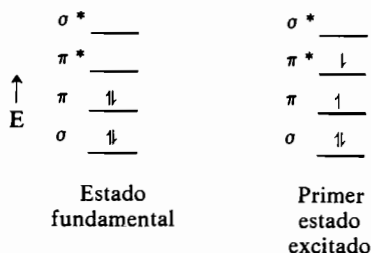


Figura 29.1

Orbitales del etileno implicados directamente en el enlace $C = C$.

ra 29.1) tiene los mismos orbitales moleculares que el estado fundamental, pero la *configuración electrónica* es diferente. El etileno excitado tendrá 10 electrones en los cinco orbitales enlazantes σ , y 1 electrón en cada uno de los orbitales π y π^* . Esta clase de excitación electrónica recibe el nombre de *transición $\pi \rightarrow \pi^*$* .

Los espectros visible y ultravioleta de las moléculas son *espectros de absorción*. Se realizan colocando la sustancia en un espectrómetro que analiza la energía transmitida, comparándola con la incidente, para cada longitud de onda. La mayor parte de los estados excitados tienen vidas muy cortas, y es lógico preguntarse qué es lo que ocurre con la energía absorbida. Casi toda la energía absorbida en el ultravioleta se reemite como luz en forma de *fluorescencia* o *fosforescencia*, o se convierte en energía térmica. Pero en algunos casos, como veremos en la sección 29.7, la energía absorbida induce *reacciones fotoquímicas*.

En un proceso de excitación dado, una molécula absorberá una cantidad discreta de energía que está relacionada con la frecuencia de la luz que causa la transición por medio de la ecuación.

$$E = h\nu = hc/\lambda$$

en la que h es la constante de Plank, ν es la frecuencia, λ es la longitud de onda y c es la velocidad de la luz. La cantidad de energía de la excitación es inversamente proporcional a la longitud de onda de la luz que la provoca. La luz de longitud de onda corta es más energética que la luz de longitud de onda grande. En espectroscopia ultravioleta y visible las longitudes de onda varían entre 50 y 900 nm, lo que corresponde a energías de excitación electrónica de 1 000 a 35 kcal/mol (la excitación de un electrón del etileno al orbital π^* , λ_{\max} 170 nm, requiere 135 kcal/mol). Estas energías son bastante altas y sólo son superadas por las de las radiaciones cósmicas, los rayos gamma, y los rayos X. Como el aire es opaco a las radiaciones de longitudes de onda cortas, las medidas por debajo de 190 nm se efectúan en el vacío, y la región del espectro electromagnético de longitudes de onda comprendidas entre 50 y 190 nm se denomina frecuentemente

ultravioleta al vacío. Esta región no es accesible con los espectrómetros usuales por lo que las medidas en esta región son poco corrientes.

Si todas las moléculas de una sustancia absorbieran radiación ultravioleta de una determinada longitud de onda, el espectro observado constaría de una serie de *líneas de absorción* que correspondería a cada transición. Pero las moléculas de un compuesto existen en varios estados vibracionales que sólo difieren entre sí en pequeñas cantidades de energía. Cuando un grupo de moléculas sufre la misma transición electrónica, experimenta simultáneamente cambios en los estados rotacional y vibracional de cada *molécula* que no son idénticos. La suma de todas las absorciones origina una *banda de absorción*, y no una línea de absorción. Las bandas de absorción electrónica son generalmente más anchas que las bandas en infrarrojo o las de resonancia magnética nuclear.

La longitud de onda de la luz correspondiente a la absorción máxima (el pico de una banda de absorción) se designa por λ_{\max} . La intensidad de una banda de absorción particular se expresa generalmente por su *coeficiente de extinción molar*, ϵ (o $\log \epsilon$), que se deduce de la ley de Beer-Lambert:

$$\epsilon = \frac{\log(I_0/I)}{cl}$$

donde I_0 es la intensidad de la luz incidente, I la intensidad de la luz transmitida ($\log(I/I_0) = A$ = densidad óptica tal como la dan muchos espectrómetros), c es la concentración molar, y l es el camino recorrido por el rayo a través de la disolución expresado en centímetros. La magnitud de ϵ de una absorción está asociada con la *probabilidad* de la transición electrónica. No todas las transiciones son igualmente probables; las que tienen una probabilidad alta presentan coeficientes de extinción grandes ($\epsilon = 10^4$ - 10^5), y las poco probables tienen coeficientes de extinción pequeños ($\epsilon = 10^0$ - 10^3). Desgraciadamente no existen métodos *sen-cillos* para predecir estas probabilidades, aunque se conocen algunas reglas que pueden utilizarse como guía, tal como veremos en la próxima sección.

EJERCICIO 29.1

Se preparó una solución de un compuesto de peso molecular 130 disolviendo 8,125 mg en alcohol etílico y diluyendo con más alcohol hasta 250 ml. Se midió el espectro ultravioleta de esta solución en una célula de 1,0 cm encontrando una absorción (A) en el máximo de 0,45. ¿Cuánto vale el coeficiente de extinción molar (ϵ) para esta absorción? ¿Y $\log \epsilon$?

29.2 Tipos de transiciones electrónicas

Hasta ahora hemos hecho referencia únicamente a la transición electrónica que consiste en la excitación de un electrón de un orbital molecular π a otro de energía más elevada, es decir a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$. Otras transiciones importantes se designan análogamente con $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, y $n \rightarrow \pi^*$.

Como los enlaces σ son generalmente muy fuertes, la separación entre los orbitales σ y σ^* es muy grande, y la energía necesaria para una transición $\sigma \rightarrow \sigma^*$ es muy alta; por esta razón los compuestos orgánicos en los que todos los electrones de valencia están formando enlaces σ no absorben en la región del ultravioleta normal. Los hidrocarburos saturados, por ejemplo, como el metano, propano y ciclohexano son de este tipo y sus λ_{\max} caen por debajo de 140 nm.

La excitación de un electrón de un par no compartido (electrones no enlazantes) del nitrógeno, oxígeno, azufre, o un halógeno a un orbital molecular σ no enlazante se denomina transición $n \rightarrow \sigma^*$. Como la energía del orbital n es más alta que la del orbital σ (fig. 29.2) estas transiciones necesitan menor ener-

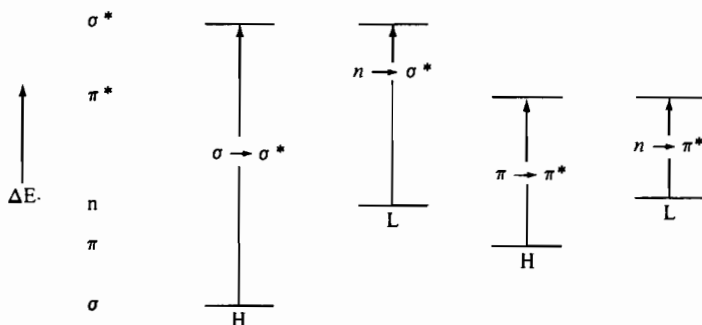


Figura 29.2

Energías relativas y coeficientes de extinción de los espectros electrónicos. (H, extinción elevada; L, extinción baja.)

gía que las $\sigma \rightarrow \sigma^*$. Ejemplos de moléculas que muestran absorciones debidas a las transiciones $n \rightarrow \sigma^*$ son el metanol, $\lambda_{\max} = 183$ nm ($\epsilon = 500$); el 1-yodobutano, $\lambda_{\max} = 257$ nm ($\epsilon = 486$) y la trimetilamina, $\lambda_{\max} = 227$ nm ($\epsilon = 900$).

Si un átomo con un par electrónico sin compartir está unido, o forma parte de un centro de insaturación de la molécula, todavía es posible una transición de menor energía, que consiste en la excitación de un electrón n a un orbital π anti-enlazante: es la transición $n \rightarrow \pi^*$. Estas transiciones son características de los espectros de los aldehídos y cetonas. Un ejemplo es la transición $n \rightarrow \pi^*$ de la acetona que ocurre a 279 nm ($\epsilon = 15$).

Parece aconsejable considerar con más detalle las absorciones características de compuestos que contengan un grupo carbonilo $>C=O$, ya que son muy corrientes y los rasgos esenciales de sus espectros son muy útiles en la práctica. En el espectro de un aldehído o de una cetona pueden apreciarse dos bandas que corresponden a una transición intensa $\pi \rightarrow \pi^*$ a longitudes de onda cortas (entre 180 y 200 nm) y a una transición de poca intensidad (menor probabilidad) $n \rightarrow \pi^*$ hacia 280 nm. En casos sencillos es fácil decir a simple vista si una transición es $n \rightarrow \pi^*$ o $\pi \rightarrow \pi^*$, puesto que la primera tiene poca probabilidad de producirse ($\epsilon < 200$), y la segunda es muy probable ($\epsilon > 1\,000$). En las moléculas complejas se encuentran a veces valores intermedios.

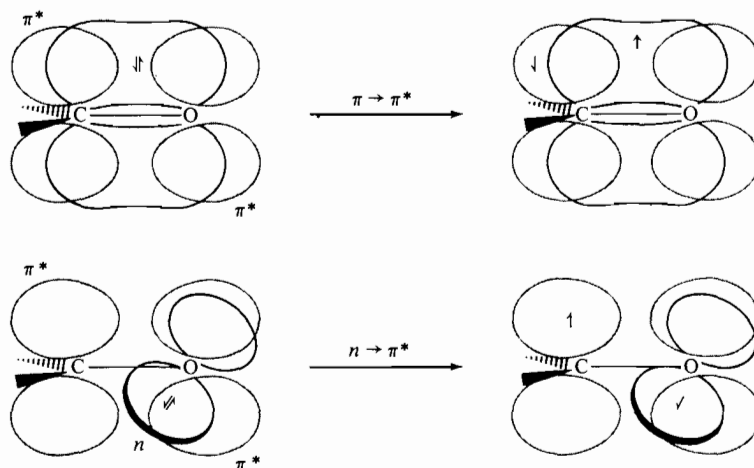


Figura 29.3

Representación de los orbitales electrónicos en las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ de un grupo carbonilo (los orbitales π y n están en trazo continuo, los orbitales π^* en gris, y los enlaces σ se representan por líneas; sólo está dibujado un orbital n).

La figura 29.3 representa los orbitales electrónicos en estas dos transiciones del grupo carbonilo: se han indicado los orbitales implicados en la excitación, pero la distribución electrónica media no puede representarse adecuadamente. Es evidente que en la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ «permitida» (de alta intensidad) los dos orbitales tienen sus ejes en el mismo plano (el del papel) mientras que en la excitación $n \rightarrow \pi^*$ «prohibida» (de baja intensidad) los ejes están en planos perpendiculares. Como ejemplo típico se da el espectro ultravioleta de la ciclopentanona en la figura 29.4.

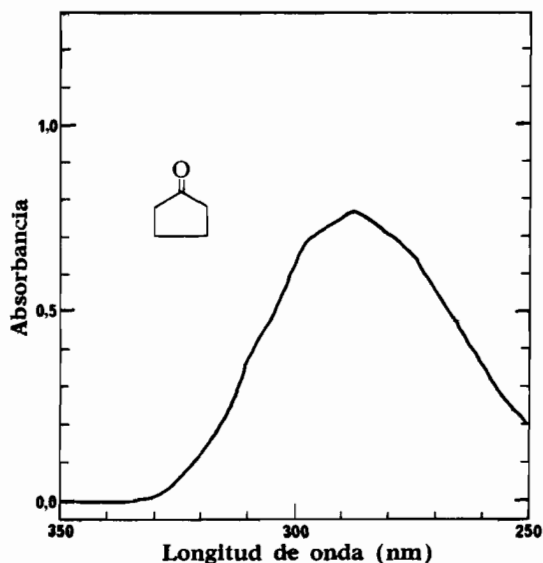


Figura 29.4
Espectro ultravioleta de la ciclopentanona en etanol a una concentración de $3,8 \times 10^{-2}$ mol por litro (célula de cuarzo de 1 cm).




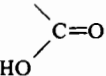

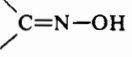





Como los hidrocarburos saturados, los alcoholes y los éteres sólo contienen grupos alquilo saturados, no absorben en la región 200-1 000 nm (son transparentes), y son disolventes útiles para determinaciones espectrales en esta región. Los disolventes que se utilizan más en espectroscopia ultravioleta son el isoocatano (2,2,4-trimetilpentano), el agua, el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano, y el dioxano.

29.3 Grupos cromóforos

Se denomina cromóforo a todo grupo aislado, covalente e insaturado, que tiene una absorción característica en la región ultravioleta o visible. Cuando una serie de compuestos posee el mismo cromóforo, todos ellos absorben aproximadamente a la misma longitud de onda, salvo si existen peculiaridades estructurales perturbadoras como heteroátomos unidos al cromóforo o grupos insaturados conjugados con él (véase la sección siguiente). En la tabla 29.1 se da una lista de las absorciones de algunos cromóforos típicos aislados.

En general, los sustituyentes alquílicos unidos a un doble enlace provocan un desplazamiento del máximo de absorción hacia longitudes de onda más grandes (*desplazamiento rojo*, o en términos espectroscópicos *desplazamiento batocromo*), como ejemplo se puede comparar el etileno, λ_{\max} 170 nm, con el 1-buteno, λ_{\max} 175 nm, y el isobutileno, λ_{\max} 188 nm. Este desplazamiento hacia longitudes de onda más grandes puede explicarse cualitativamente como resultado de los cambios que el efecto inductivo del grupo alquilo produce en los niveles de energía π y π^* . Puesto que un desplazamiento batocrómico corresponde a una disminución de energía, el nivel energético π será más alto, o el nivel π^* más bajo, o ambas cosas a la vez. Los alquenos cíclicos muestran absorciones típicas que se

Tabla 29.1 Absorciones características de cromóforos insaturados seleccionados.

| Cromóforo | Compuesto | λ_{\max} (nm) | ϵ_{\max} | Disolvente |
|---|----------------------------|-------------------------------|-------------------|------------|
|  | Etileno | 170 | 15 800 | (Vapor) |
| | <i>trans</i> -2-Hexeno | 184 | 10 000 | (Vapor) |
| | Ciclohexeno | 182 | 7 600 | Hexano |
|  | 1-Octino | 185 | 2 000 | Heptano |
| | | 222 | 126 | |
|  | Acetaldehído | 277 ($n \rightarrow \pi^*$) | 8 | Agua |
| | | 290 ($n \rightarrow \pi^*$) | 16 | Heptano |
| | Acetona | 279 ($n \rightarrow \pi^*$) | 15 | Heptano |
|  | Ácido acético | 204 | 60 | Agua |
|  | Cloruro de acetilo | 235 | 53 | Hexano |
|  | Acetonoxima | 190 | 5 000 | Agua |
|  | Diazometano | 410 | 1 200 | (Vapor) |
|  | Acetonitrilo | 160 | Débil | (Vapor) |
|  | Azometano | 340 | 5 | Etanol |
|  | Nitrometano | 271 | 19 | Etanol |
|  | Ciclohexil metil sulfóxido | 210 | 1 500 | Etanol |

parecen mucho a las de los compuestos acíclicos, lo que indica que la presencia o ausencia de un ciclo y su tamaño tienen poca influencia sobre la absorción en el ultravioleta.

Si un heteroátomo que posea un par electrónico no enlazante (O, N, S, Cl, etc.) está unido a un doble enlace, el compuesto absorbe a longitudes de onda más grandes que el que no contiene dicho heteroátomo. Los grupos portadores de estos átomos se llaman *auxocromos* (reforzadores del color), ya que, aunque ellos no muestran absorción por encima de 200 nm, cuando están unidos a un cromóforo alteran la longitud de onda y la intensidad de su máximo de absorción. Los grupos *hidroxilo*, *alcoxilo*, *amino*, *sulfhidrilo*, y los *halógenos* son grupos auxocromos corrientes. El benceno, por ejemplo, tiene λ_{\max} 255 nm ($\epsilon = 230$); y la anilina, $C_6H_5NH_2$, tiene λ_{\max} 280 nm ($\epsilon = 1430$).

Cuando un auxocromo está unido directamente a un grupo carbonilo, la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ exhibe el esperado desplazamiento batocrómico, pero la transición $n \rightarrow \pi^*$ está desplazada hacia longitudes de onda más cortas (*desplazamiento azul* o en términos espectroscópicos *hipsocromo*). Estas dos transiciones tienen frecuentemente energías análogas y cada una de ellas puede situarse a longitudes de onda más grandes en función del heteroátomo. Es difícil individualizar estas absorciones en compuestos como ácidos carboxílicos, ésteres o amidas.

EJERCICIO 29.2

Dibujar la estructura del diazometano (CH_2N_2) mostrando todos los orbitales atómicos de la capa de valencia. Dibujar los orbitales moleculares indicando los que están ocupados por electrones y sus energías relativas. Predecir los rasgos esenciales del espectro ultravioleta, y discutir el hecho de que el compuesto tenga un color amarillo brillante.

EJERCICIO 29.3

Explicar, en función de la naturaleza de los orbitales respectivos, el hecho de que el azobenceno sea de color rojo-naranja oscuro, mientras el hidrazobenceno es incoloro.

29.4 Sistemas conjugados

Si en una molécula coexisten dos o más grupos cromóforos y están separados entre sí por dos o más enlaces sencillos, el espectro ultravioleta de la molécula puede considerarse generalmente como la suma de los espectros de los cromóforos ais-

lados. Sin embargo, si dos grupos cromóforos están conjugados, constituyen en esencia un nuevo cromóforo y el espectro presentará características particulares. Por ejemplo, en la molécula conjugada de butadieno, λ_{\max} 217 nm ($\epsilon = 21\ 000$), los orbitales π y π^* tienen energías más próximas que las de los mismos orbitales del etileno (ver figura 7.14), por lo que la energía de excitación es más pequeña. Todos los dienos acíclicos conjugados presentan absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$ intensas en la región 215-230 nm lo que supone un desplazamiento batocromo de unos 40 nm con respecto al cromóforo alqueno no conjugado. Ulteriores conjugaciones con otros cromóforos provocan desplazamientos batocromos adicionales con el consiguiente aumento de intensidades. Un ejemplo extremo lo constituyen los carotenoides (sección 27.5), que contienen muchos dobles enlaces conjugados y tienen colores fuertes.

Los dienos 1,3 monocíclicos presentan un desplazamiento batocromo mucho más marcado, pero la intensidad de absorción es bastante más pequeña. Ejemplos típicos son el 1,3-ciclopentadieno, λ_{\max} 239 ($\epsilon = 3\ 400$) y el 1,3-ciclohexadieno λ_{\max} 256 ($\epsilon = 8\ 000$). La tabla 29.2 resume las absorciones características de algunos dienos conjugados.

Tabla 29.2 Datos sobre la absorción de alquenos conjugados.

| Compuesto | λ_{\max} (nm) | ϵ_{\max} |
|--|-----------------------|-------------------|
| 1,3-Butadieno | 217 | 21 000 |
| <i>cis</i> -1,3-Pentadieno | 223 | 22 600 |
| <i>trans</i> -1,3-Pentadieno | 223,5 | 23 000 |
| 2,3-Dimetil-1,3-butadieno | 226 | 21 400 |
| 1,3-Ciclopentadieno | 239 | 3 400 |
| 1,3-Ciclohexadieno | 256 | 8 000 |
| <i>cis</i> -C ₆ H ₅ CH = CHC ₆ H ₅ | 280 | 10 500 |
| <i>trans</i> -C ₆ H ₅ CH = CHC ₆ H ₅ | 295 | 29 000 |
| 1,3,5-Hexatrieno | 253 | 50 000 |
| | 263 | 52 500 |
| | 274 | 50 000 |

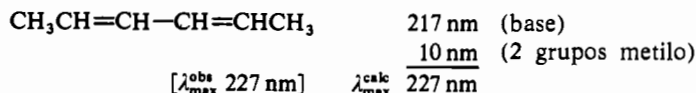
Los compuestos que contienen una serie de grupos cromóforos conjugados presentarán color si absorben radiación por encima de 400 nm. Dado que las bandas en el ultravioleta son generalmente anchas, un pico a λ_{\max} 350 nm con un coeficiente de extinción razonablemente alto se extenderá hasta la región del visible. Como regla general un compuesto será coloreado si contiene cuatro o cinco cro-

mórfos conjugados y auxocromos. Existen algunas excepciones importantes: las α -dicetonas, los azo y diazo compuestos, los compuestos tiocarbónicos y los compuestos nitroso monómeros son todos coloreados.

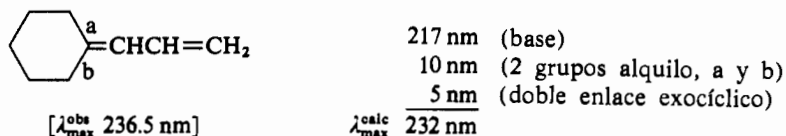
MATERIA OPTATIVA

Predicción de espectros ultravioletas. Se han desarrollado varias reglas empíricas (denominadas reglas de *Woodward-Fieser*) que permiten predecir la λ_{\max} de dienos conjugados con sustituyentes alquilo sobre los enlaces insaturados. Las reglas funcionan bastante bien dada la aditividad aproximada de los efectos de los sustituyentes. Se utiliza el valor base de 217 nm para el butadieno, al que se añaden 5 nm por cada grupo alquilo unido a los carbonos insaturados. También se añaden 5 nm por cada doble enlace del sistema conjugado que sea exocíclico. Se obtienen valores calculados que generalmente sólo difieren en 2 o 3 nm de los valores experimentales. Veamos dos ejemplos de cálculo de λ_{\max} .

En el 2,4-hexadieno

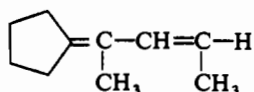


En el 3-ciclohexilidenpropeno



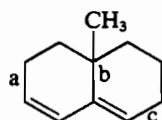
EJERCICIO 29.4

Calcular la λ_{\max} de



Cuando se trata de dienos conjugados implicados en sistemas alicíclicos se modifican algo los cálculos. Si los dobles enlaces están en dos anillos (dienes heteroanulares) se utiliza como valor base el de 214 nm; con dienos homoanulares (ambos dobles enlaces en el mismo ciclo) el valor base es 253 nm. Por cada sustituyente alquilo y doble enlace exocíclico se añaden, como antes, 5 nm.

En el compuesto

[$\lambda_{\text{max}}^{\text{obs}}$ 235 nm]

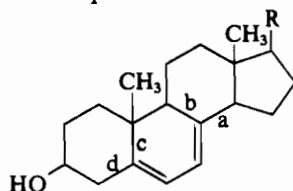
214 nm (base)

15 nm (3 grupos alquilo, a, b y c)

5 nm (doble enlace exocíclico)

 $\lambda_{\text{max}}^{\text{calc}}$ 234 nm

Y en el compuesto

Ergosterol
[$\lambda_{\text{max}}^{\text{obs}}$ 282 nm]

253 nm (base)

20 nm (4 grupos alquilo, a, b, c y d)

10 nm (2 enlaces dobles exocíclicos)

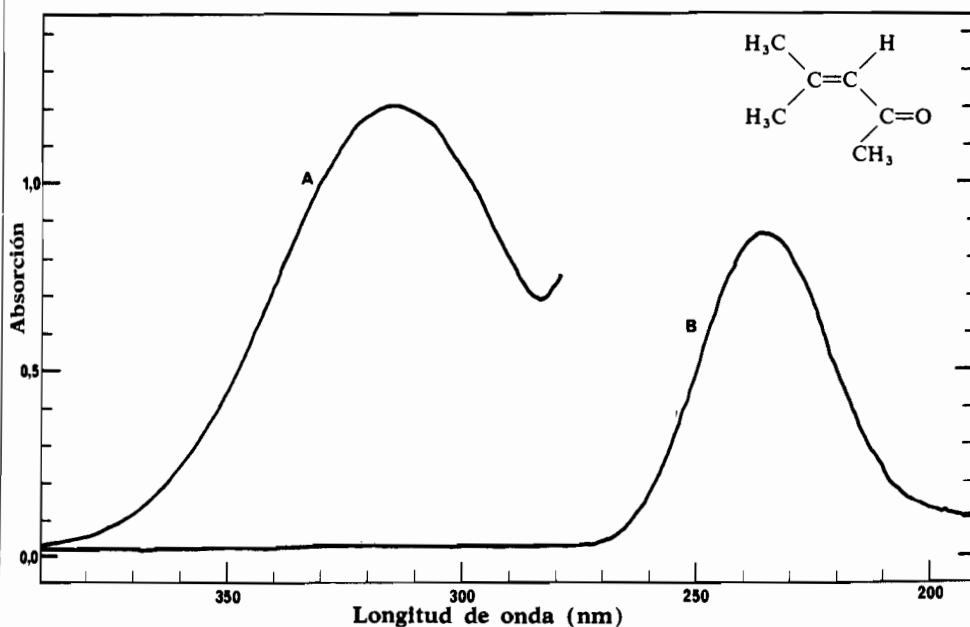
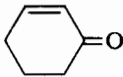
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{calc}}$ 283 nm

Figura 29.5

Espectro ultravioleta del óxido de mesitilo en etanol.

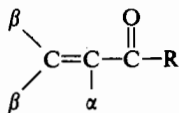
Curva (A): $2,2 \times 10^{-2}$ mol por litro, célula de 1 cm.Curva (B): $7,3 \times 10^{-5}$ mol por litro, célula de 1 cm.

Tabla 29.3 Absorción de aldehídos y cetonas conjugados en disolución alcohólica.

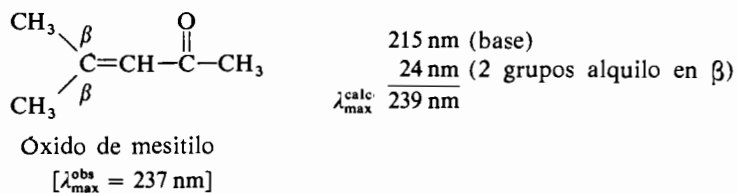
| Compuesto | λ_{\max} (nm) | ϵ_{\max} |
|---|-----------------------|-------------------|
| $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ | 213 320 | 7 100 27 |
| $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ | 218 315 | 7 800 25 |
| $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ | 236 315 | 11 700 57 |
| $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$ | 218 320 | 18 000 30 |
|  | 227 | 10 300 |

Grupos carbonilo conjugados. Los compuestos que tienen un grupo carbonilo conjugado con un doble enlace carbono-carbono presentan una absorción intensa en la región 215-250 nm ($\pi \rightarrow \pi^*$, desplazamiento batocromo debido a la conjugación) y una transición débil $n \rightarrow \pi^*$ hacia 310-330 nm (desplazada también hacia longitudes de onda más grandes por la conjugación). La banda $n \rightarrow \pi^*$ no se observa a veces por estar oscurecida por la $\pi \rightarrow \pi^*$ que es muy intensa ($\epsilon \sim 10\,000\text{-}20\,000$). La tabla 29.3 da algunas absorciones típicas de aldehídos y cetonas conjugados, y la figura 29.5 representa el espectro del óxido de mesitilo.

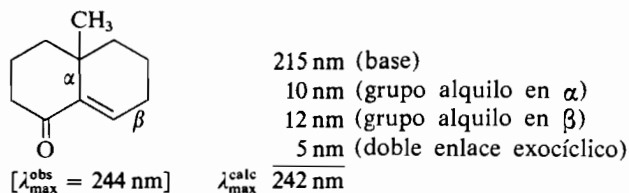
Las reglas de Woodward-Fieser para predecir los máximos de absorción ($\pi \rightarrow \pi^*$) de cetonas α,β no saturadas han demostrado su utilidad especialmente en la caracterización de estructuras desconocidas. Se considera que el sistema base es



y se le asigna un valor base de 215 nm si el sistema enona es acíclico o se encuentra en un ciclo de seis eslabones (en un ciclo pentagonal el valor base es 202 nm). Por cada sustituyente alquilo en α se añaden 10 nm, y en β , 12 nm. Si el doble enlace carbono-carbono es exocíclico se suman 5 nm adicionales. La λ_{\max} del óxido de mesitilo, según este método será



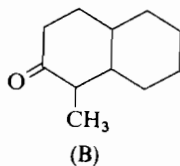
Otro ejemplo



Estas correlaciones empíricas han encontrado muchas aplicaciones. También se han determinado los incrementos debidos a auxocromos en posiciones α y β , y a dobles enlaces conjugados adicionales. Y además se han establecido correlaciones empíricas similares para aldehídos α,β no saturados y ácidos α,β no saturados.

EJERCICIO 29.5

Un compuesto (A) de fórmula $C_{11}H_{16}O$ da, por reducción con hidrógeno en presencia de paladio, otro compuesto (B), $C_{11}H_{18}O$, que tiene la estructura



En el espectro ultravioleta de A se observa una fuerte absorción a λ_{max} 225 nm, que no existe en el espectro de B. ¿Cuál es la estructura de A?

29.5 Sistemas aromáticos

Los espectros de absorción de los compuestos aromáticos son mucho más complejos que los de sus análogos alifáticos. El benceno muestra tres bandas de absorción a λ_{\max} 184 nm ($\epsilon = 47\,000$), λ_{\max} 204 nm ($\epsilon = 7\,400$) y λ_{\max} 254 nm ($\epsilon = 204$). Todas son debidas a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, pero las dos que aparecen a longitudes de onda más cortas son bandas aromáticas primarias (llamadas también *bandas E*). La absorción débil de la región 230-270 nm (denominada *banda B*) tiene estructura fina. Esta transición $\pi \rightarrow \pi^*$ es de las llamadas prohibidas (no deben ocurrir en moléculas simétricas rígidas), pero resulta débilmente permitida a causa de las vibraciones de la molécula que destruyen la simetría. El espectro UV del benceno está representado en la figura 29.6.

Casi todos los sustituyentes que pueden unirse al benceno producen un desplazamiento batocromo de las bandas E y B. Si el sustituyente es un cromóforo (un grupo insaturado) la banda B sufre un desplazamiento hacia el visible de unos 30 nm y su intensidad aumenta. Al mismo tiempo aparece una nueva banda $\pi \rightarrow \pi^*$ muy intensa en la región 240-290 que frecuentemente oscurece a la banda B.

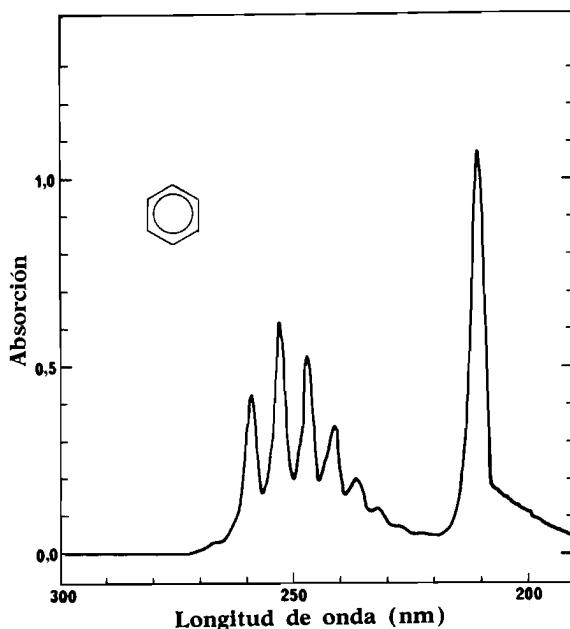


Figura 29.6
Espectro ultravioleta del benceno en disolución en hexano.

La sustitución por grupos auxocromos ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, etc.) también provoca un desplazamiento de las bandas E y B hacia longitudes de onda más largas. Normalmente la banda B se altera de forma que aumenta su intensidad y disminuye la estructura fina.

29.6 Estados excitados

La fotoquímica de las moléculas en disolución es realmente la química de los estados excitados. Es posible excitar selectivamente los electrones asociados con determinados grupos de átomos en una molécula sin alterar significativamente los niveles de energía de los otros electrones, controlando cuidadosamente la frecuencia de la luz empleada. Esta selectividad potencial hace de la fotoquímica una herramienta inapreciable, ya que pueden efectuarse muchas reacciones en condiciones suaves y a bajas temperaturas, y pueden obtenerse productos específicos que serían inaccesibles bajo condiciones térmicas debido a equilibrios desfavorables o a reacciones secundarias.

La excitación electrónica origina una reorganización de los electrones de valencia en la molécula. Las distribuciones electrónicas en los estados excitados son diferentes de las de los estados fundamentales. Los cambios químicos están controlados principalmente por las distribuciones electrónicas en las capas de valencia, y la química de las moléculas en estados electrónicamente excitados, diferirá considerablemente de la de las moléculas en estado fundamental.

Antes de considerar procesos específicamente fotoquímicos, examinaremos los factores que intervienen en la generación, vida media, y destrucción de los estados fotoexcitados. Esta tarea será más fácil con ayuda de la figura 29.7 (*diagrama de Jablonski*), que representa las transformaciones de energía resultantes de la absorción de radiación ultravioleta por una molécula. La molécula se excita a uno de los estados electrónicos singlete (llamados aquí S_1 y S_2) en los que un electrón está en un orbital de energía más elevada que la del estado fundamental. (Existen muchos de estos estados posibles, y el electrón puede pasar a un orbital vacío, un orbital antienlazante π^* o σ^* , o a un orbital atómico más alto como los $3d$, $4p$, $5f$, etc.). Los estados excitados singlete (todos los spines electrónicos apareados, es decir $\downarrow \uparrow$) se generan por irradiación directa porque las moléculas en el estado fundamental son singletes (con raras excepciones) y la excitación sigue la ley de conservación de spin (es decir, las transiciones entre estados de diferente multiplicidad están prohibidas). La conversión del estado fundamental singlete (S_0) en el primer triplete excitado (T_1) es sumamente improbable (transición prohibida).

Si la molécula excitada está en el estado S_2 (o en cualquier estado S más alto) cae al estado singlete de menor energía (S_1) por una serie de transiciones no radiantes (indicadas por líneas onduladas) denominada *conversión interna*. El proceso total ocurre en 10^{-10} a 10^{-12} segundos. El exceso de energía rotacional y vi-

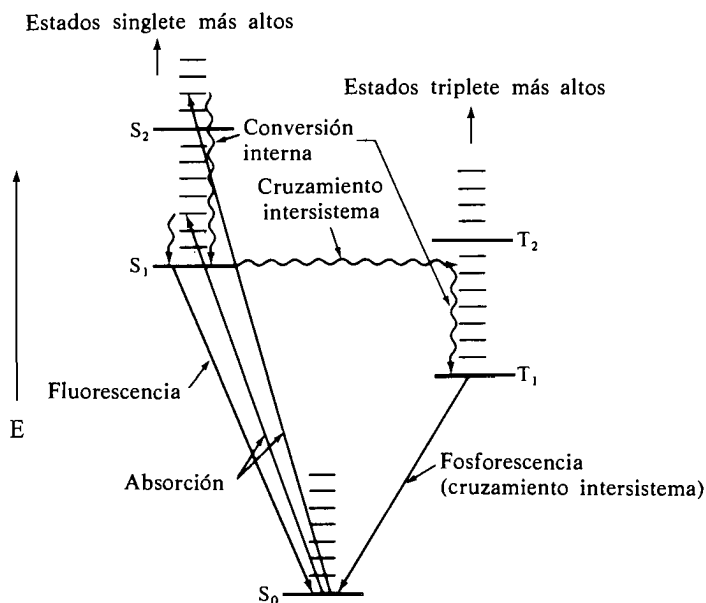


Figura 29.7

Transformaciones de energía por absorción de radiación ultravioleta.

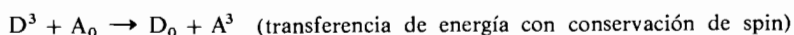
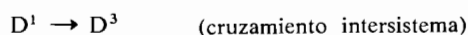
bracional que la molécula adquiere en los procesos no radiantes, se disipa rápidamente en forma de calor por colisiones con las moléculas adyacentes incluidas las del disolvente.

Una vez en el estado S_1 , la molécula puede seguir varios caminos: (1) puede desprender energía y volver al estado S_0 emitiendo radiación de longitud de onda apropiada, proceso que se conoce como *fluorescencia* (las duraciones de estos procesos son del orden de 10^{-7} a 10^{-9} segundos); (2) puede desprender energía en forma de calor (desactivación térmica) y retornar a S_0 ; (3) puede reaccionar químicamente (fotoquímica de S_1); o (4) puede saltar a T_1 (primer estado *triplete* excitado) sin emitir radiación, lo que requiere una inversión de spin. Este último proceso se denomina *cruzamiento intersistema*, y su duración varía entre 10^{-11} y 10^{-7} segundos, valor lo suficientemente rápido para competir con la fluorescencia en la desactivación de S_1 .

Los estados triplete tienen electrones cuyos spines no están apareados; son dirradicales. El primer triplete excitado (T_1) es de menor energía que el S_1 porque las repulsiones electrónicas son más pequeñas. [La regla de Hund se aplica a las moléculas igual que a los átomos; cuando dos orbitales contienen un electrón cada uno, la configuración con spines paralelos $\uparrow\uparrow$ (el triplete) tiene menor ener-

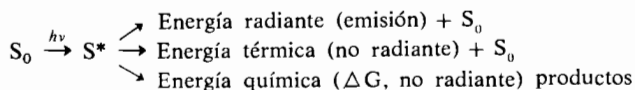
gía que la configuración de electrones con spines antiparalelos $\downarrow \uparrow$ (el singlete).] Por lo tanto el cruzamiento intersistema seguido de conversión interna es un proceso exotérmico. El estado T_1 tiene una vida más larga que el S_1 . La emisión de radiación asociada con la conversión $T_1 \rightarrow S_0$ se llama *fosforescencia*. Las conversiones triplete-singlete (lo mismo que las excitaciones singlete-triplete) son muy poco probables. Consecuentemente las vidas medias de T_1 son del orden de 10^{-4} segundos. T_1 persiste durante mucho más tiempo que S_1 , y la mayoría de las *reacciones fotoquímicas* ocurren a través del estado excitado T_1 .

En muchas moléculas el cruzamiento intersistema ($S_1 \rightarrow T_1$) no es muy efectivo, y si fuera el único medio para producir tripletes excitados, la fotoquímica vía T_1 estaría muy limitada. Afortunadamente es posible excitar selectivamente moléculas que producen tripletes con alto rendimiento (por cruzamiento intersistema) y hacer que transfieran su energía de excitación a un segundo tipo de moléculas (es condición necesaria que la energía del estado triplete, E_T , de las primeras sea más elevada que la energía del triplete del aceptor). Como la transferencia de energía requiere conservación total de spin, la segunda molécula se convertirá en su primer triplete excitado, mientras que la molécula donadora irá desde un triplete hasta un singlete de estado fundamental. Este método general para generar tripletes se llama *sensibilización*. Se puede describir la sensibilización mediante etapas como las siguientes en las que D es el *sensibilizador* (dador) y A el *aceptor* cuyo triplete deseamos crear.



Sensibilizadores corrientes son el benceno ($E_T = 85$ kcal/mol), la benzofenona ($E_T = 70$ kcal/mol), el biacetilo ($E_T = 55$ kcal/mol), y el criseno ($E_T = 57$ kcal/mol).

¿Qué le ocurre a la energía total del sistema en una reacción fotoquímica entre el momento en que una molécula absorbe un fotón (cuanto de luz) y el momento en el que aparecen los productos finales en el estado fundamental? El sistema ha absorbido una gran cantidad de energía y deseamos saber adónde ha ido a parar. El esquema general es el siguiente:

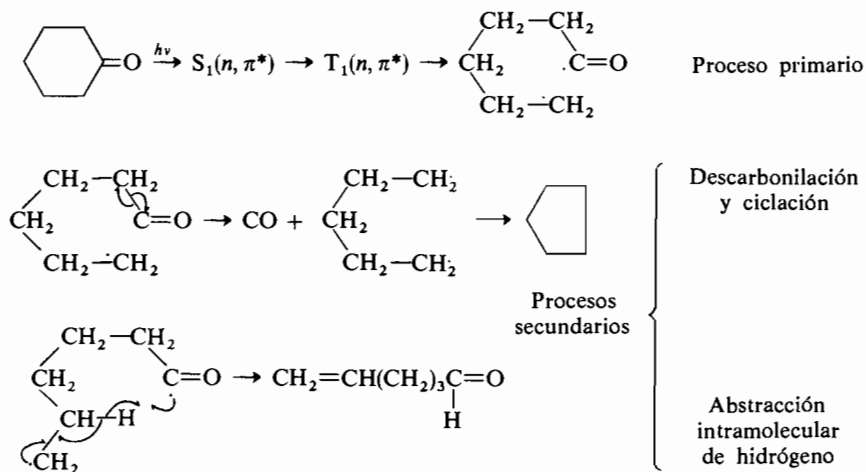


Los dos primeros caminos son *procesos fotofísicos*, y los tres procesos posibles pueden realizarse simultáneamente estableciéndose una competición entre ellos. La energía química se utiliza en fragmentar la molécula originándose iones o radicales intermedios, o en provocar transposiciones concertadas. Los productos finales se hallan en su estado fundamental. Como la reacción $S^* \rightarrow$ productos es exotérmica, parte de la energía aparecerá como ΔG . Además si la reacción global $S_0 \rightarrow$ productos es endotérmica, parte de la energía química quedará retenida en los productos en forma de energía interna.

29.7 Fotoquímica de cetonas

Comenzaremos el estudio de las reacciones fotoquímicas examinando el comportamiento de las cetonas, que dan lugar a varias reacciones fáciles de interpretar. Las cetonas en disolución sufren cuatro procesos fotoquímicos primarios importantes: (1) ruptura del enlace en α del grupo carbonilo; (2) ruptura de un enlace en β del grupo carbonilo acompañada de abstracción intramolecular de hidrógeno; (3) abstracción intermolecular de hidrógeno por el átomo de oxígeno carbonílico; y (4) adición del átomo de oxígeno carbonílico a un doble enlace carbono-carbono. Cada reacción primaria ocurre a partir del estado triplete n, π^* (T_1 en la figura 29.7). Los productos de reacción finales provienen de reacciones secundarias que ocurren *después* de la etapa primaria. En muchos casos los cuatro procesos son competitivos, y el que ocurre *preponderantemente* es sensible a variaciones estructurales de la cetona y a la elección del disolvente.

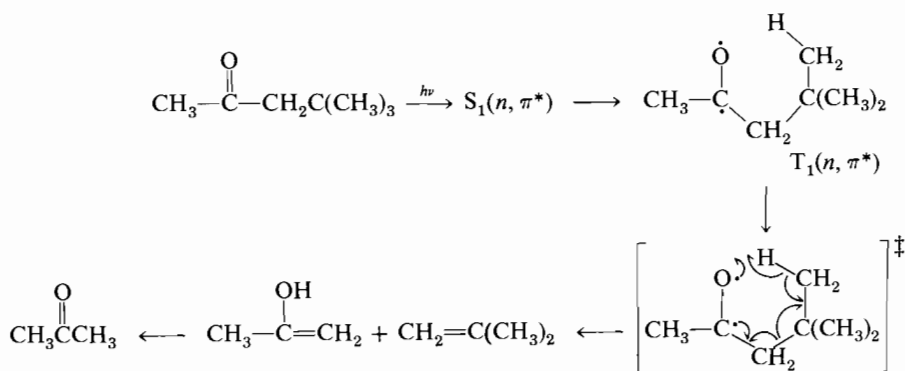
La fotólisis de la ciclohexanona es un buen ejemplo de ruptura del enlace α . En esta reacción se produce una mezcla de 5-hexenal, ciclopentano, y monóxido de carbono.



Nótese que mientras para representar el desplazamiento de un par electrónico se utiliza una flecha con dos dientes (\curvearrowright), el desplazamiento de un solo electrón se indica con una flecha cuya cabeza tiene un solo diente (\curvearrowleft).

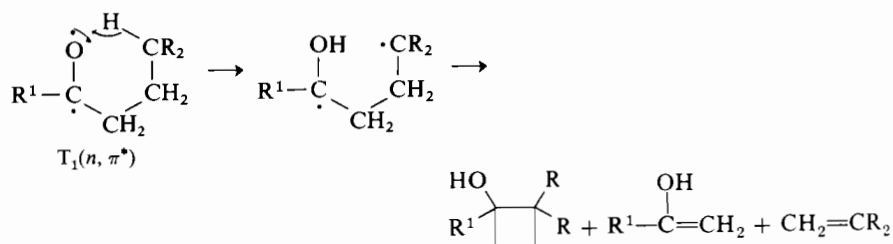
Este mecanismo implica una fragmentación inicial que produce un dirradical, y se denomina frecuentemente *Ruptura de Tipo I*. La pérdida de monóxido de carbono (fotodescarbonilación) da el dirradical pentametileno que colapsa a ciclo-pentano. Existe otra alternativa que consiste en que el dirradical inicial sufra una abstracción de hidrógeno intramolecular a través de un estado de transición cíclico de seis eslabones, que conduce al aldehído no saturado. Este último proceso secundario se favorece generalmente operando en disolución. La fotodescarbonilación es preponderante si la tensión del anillo se reduce, o si la ruptura α produce radicales relativamente estables.

La reacción de ruptura β (*Ruptura de Tipo II*) ocurre siempre que un hidrógeno está convenientemente separado por cuatro átomos del oxígeno carbonílico. Esta fotodescomposición implica también una transferencia de hidrógeno a través de un estado de transición cíclico de seis miembros, como se ve en el caso de la metil neopentil cetona.

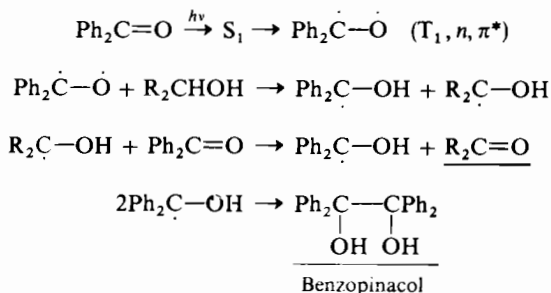


Los productos aislados, que se forman con buen rendimiento, son el isobutileno y la acetona. Por consiguiente la ruptura β es una reacción que origina un alqueno y un enol que se tautomeriza rápidamente a la cetona correspondiente. Siempre que este camino sea posible, predominará sobre la ruptura α .

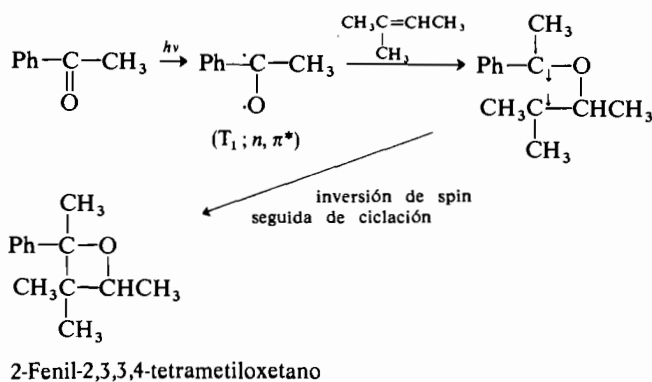
Sin embargo, si la abstracción *intramolecular* de hidrógeno genera un radical relativamente estable, puede ocurrir que se forme ciclobutanol en competición con la eliminación en β . Por ejemplo:



Cuando los aldehídos y las cetonas se irradian en disolventes dadores de átomos de hidrógeno, puede producirse una reducción bimolecular a pinacol. Los disolventes más útiles para este fin son los alcoholes (especialmente los secundarios), y los alquilbencenos como el cumeno o el tolueno. Si el alcohol elegido deriva de la cetona que se va a reducir se obtiene un solo producto. El mecanismo propuesto hace intervenir una *abstracción de hidrógeno intermolecular* por el átomo de oxígeno carbonílico de la cetona fotoexcitada como se ve más abajo en la fotorreducción de la benzofenona por un alcohol. Se produce un radical benzhidrol y un radical alcohol; este último transfiere otro átomo de hidrógeno a la benzofenona dando una cetona ($\text{R}_2\text{C}=\text{O}$) y un segundo radical benzhidrol. El pinacol resulta de la copulación de los dos radicales benzhidrol.

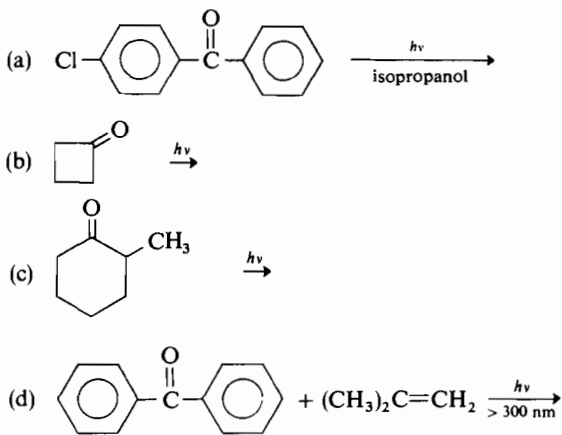


Finalmente el cuarto proceso primario ocurre si una cetona (o un aldehído) se fotoliza en presencia de un alqueno. Por adición del triplete n, π^* de la cetona al alqueno (orientación anti-Markovnikov, ver sección 14.6) se obtiene un birradical, que se transforma en un óxido de trimetileno (oxetano) por inversión de spin y ciclación secundaria.



EJERCICIO 29.6

Predecir los productos de las siguientes reacciones fotoquímicas de cetonas:

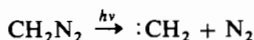


EJERCICIO 29.7

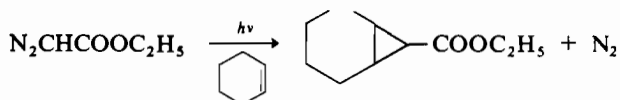
Explicar por qué la acetofenona ($E_T = 74$ kcal/mol) no ayudará a un dieno conjugado ($E_T = 60$ kcal/mol) a dar un oxetano. En su lugar el dieno se dimeriza.

29.8 Fotodescomposición de diazoalcanos

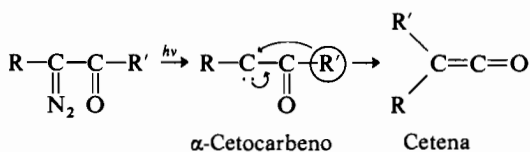
Uno de los métodos más importantes para producir carbenos es la fotodescomposición de los diazoalcanos. El metileno ($:CH_2$) se obtiene fotoquímicamente a partir del diazometano (sección 20.10). Se le puede «atrapar» por adición a un al-



queno o por inserción entre enlaces carbono-hidrógeno. Un carbeno especialmente útil, el *etoxicarbonilmetileno*, se prepara por fotodescomposición del diazoacetato etoxicarbonilciclopropano.



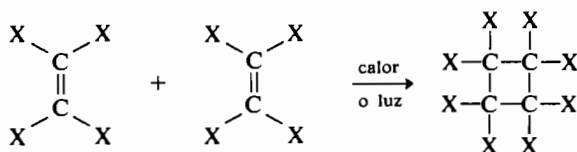
Las α -diazocetonas también pierden nitrógeno suavemente por irradiación ultravioleta dando α -cetocarbenos, que normalmente se transponen a cetenas:



Esta reacción es una *transposición de Wolff* (ver sección 20.10) catalizada por la luz.

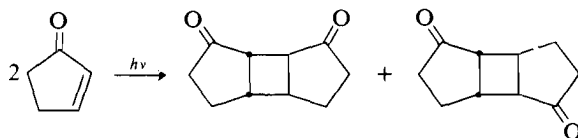
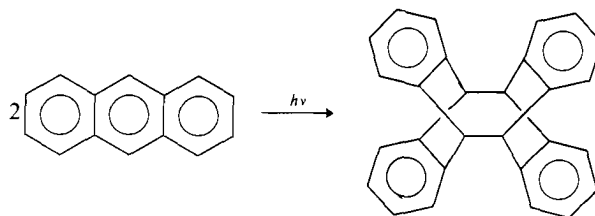
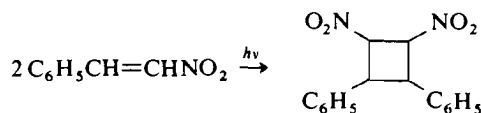
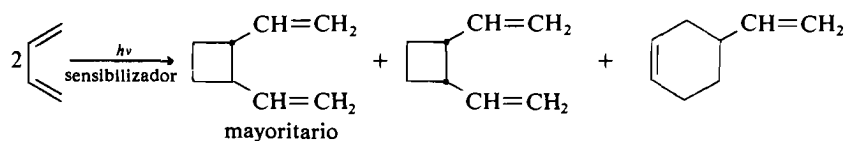
29.9 Reacciones de cicloadición fotoquímica de los alquenos

La reacción de adición entre dos alquenos sustituidos constituye una importante vía de síntesis de compuestos cíclicos de cuatro eslabones (ciclobutanos); se trata de cicloadiciones $[2 + 2]$, que se realizan a veces fácilmente en condiciones térmicas, pero que son más generales bajo la acción catalizadora de la luz.

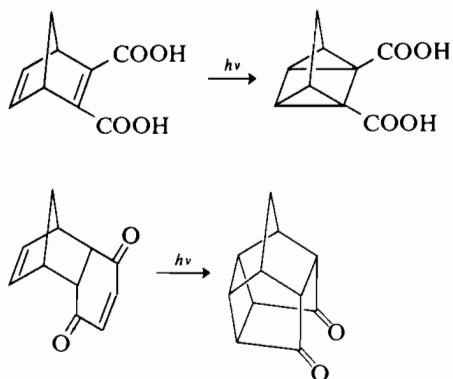


Las cicloadiciones intermoleculares entre dos alquenos idénticos son *fotodimerizaciones*, y si los dos grupos alqueno están en la misma molécula puede ocurrir una fotoadición intramolecular. En las fotocicloadiciones que se efectúan por irradiación directa, el estado singlete excitado de un alqueno reacciona con el estado fundamental del otro alqueno. Generalmente uno de los alquenos es conjugado, por lo que la excitación directa se produce a longitudes de onda razonablemente largas. Las reacciones de adición fotoquímicas también se pueden sensibilizar y en este caso transcurren a través de los estados triplete. En varios casos las reacciones con y sin sensibilizador conducen a productos diferentes.

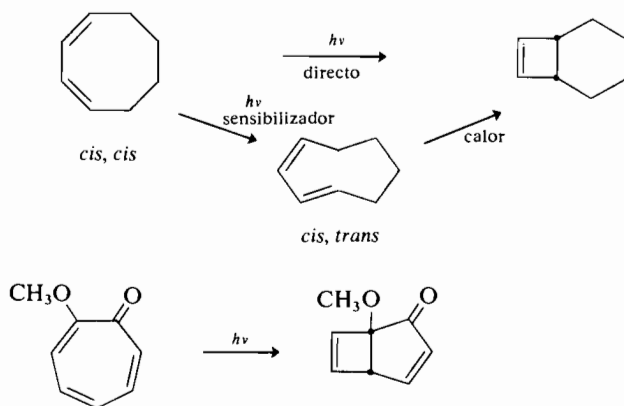
He aquí algunas reacciones de fotodimerización



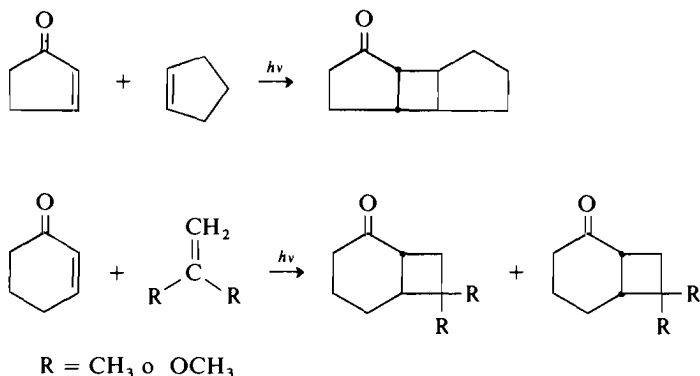
Las fotocicloadiciones intramoleculares originan productos con esqueletos carbonados poco corrientes, como los siguientes:



No es necesario que las fotoadiciones intramoleculares ocurran en ambos extremos de un doble enlace. Cuando las reacciones se realizan con dienos o trienos conjugados, los productos finales contienen anillos de más de cuatro átomos. Estos reordenamientos se denominan *reacciones electrocíclicas* (ver también página 1134), y frecuentemente son altamente estereoespecíficos.

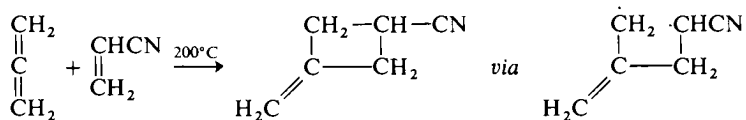
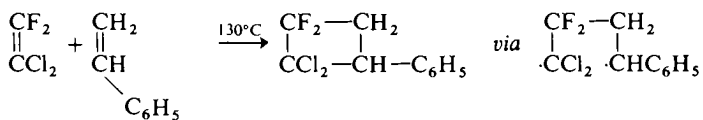


Las fotocicloadiciones de alquenos a alquenos son generalmente fáciles. Recientemente se han estudiado varias reacciones importantes de adición de ciclohexenas y ciclopentenonas a otros alquenos. Los mecanismos detallados de estas reacciones no están completamente dilucidados, pero la estereoquímica y la orientación encontradas son poco corrientes; por ello las posibilidades sintéticas que ofrecen son prometedoras.



Las reacciones de cicloadición térmicas [2 + 2] se realizan mejor con (1) flúoralquenos del tipo R₂C = CF₂; (2) alquenos activados como CH₂ = CH—X, siendo X por ejemplo, —COR, —COOR, —C ≡ N, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array}$; y (3) alenos (dienos 1,2). Veamos algunos ejemplos:

(dirradicales más estables)



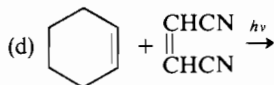
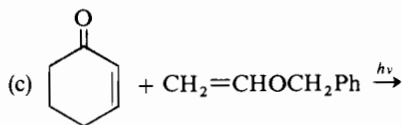
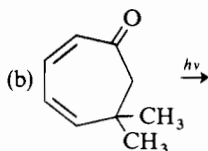
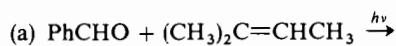
Diferentes de las reacciones de Diels-Alder (sección 14.11), las cicloadiciones térmicas [2 + 2] no son concertadas; es más probable que ocurran en dos etapas diferentes. En la primera se rompen los dos enlaces π y se crea un nuevo enlace σ, en un intermedio dirradical. A continuación el dirradical colapsa al producto ciclobutánico. Este mecanismo por dirradicales es muy útil para predecir los productos formados en cicloadiciones de etilenos asimétricos. Todo consiste

en determinar cuál de los posibles dirradicales será más estable. En cada una de las reacciones de los tres ejemplos mostrados anteriormente son posibles por lo menos dos dirradicales intermedios; a la derecha de cada ecuación se indica el que se puede considerar como más estable y que conduce a los productos de reacción observados.

Es interesante señalar que el octaflúorociclobutano, que se obtiene por ciclo-dimerización térmica del tetraflúoroetileno, no es tóxico y se emplea mucho como aerosol para pulverizar nata batida.

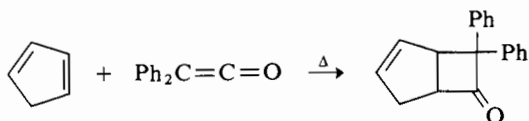
EJERCICIO 29.8

Indicar los productos de las siguientes reacciones de fotocicloadiación:



EJERCICIO 29.9

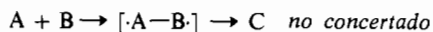
Explicar la orientación observada en la siguiente cicloadiación térmica:



29.10 Correlaciones de orbitales en cicloadiciones intra e intermoleculares

MATERIA OPTATIVA

Una reacción de cicloadición entre dos especies no saturadas A y B que da un producto cíclico C, puede proceder por dos mecanismos límite: en un solo paso (no concertado) a través de un dirradical intermedio (ecuación 1); y en un proceso concertado (ecuación 2).*



Si asumimos que los reactivos A y B están en el estado fundamental singlete (todos los electrones con spines apareados), y comparamos el dirradical intermedio $\cdot A - B \cdot$ de una reacción no concertada inducida térmicamente con los reactivos, observamos que el dirradical posee un orbital enlazante menos, otro orbital antienlazante menos, y dos orbitales no enlazantes de más que contienen los dos electrones desapareados. El resultado global es que los electrones enlazantes de los materiales de partida se han convertido en el intermedio en electrones no enlazantes. En muchos casos se tratará de un proceso endotérmico asociado con una energía de activación, relativamente alta y la cantidad de endotermicidad dependerá de la estabilidad relativa de los orbitales enlazantes implicados.

Por otra parte el proceso concertado (ecuación 2) se caracteriza, en su aspecto más favorable, por una transición suave de los orbitales moleculares enlazantes de los materiales de partida (A + B) a los del producto (C) de forma tal que el carácter enlazante se preserva en todos los pasos de la reacción. Para que este tipo de mecanismo sea posible debe ir asociado con una energía de activación relativamente baja.

Después de describir dos mecanismos de las reacciones de cicloadición, nos gustaría saber si ambos son posibles. Si pueden ocurrir los dos, el mecanismo concertado deberá prevalecer porque normalmente irá asociado con una menor energía de activación. Para analizar una reacción de cicloadición y saber si el proceso concertado estará favorecido, es necesario examinar los orbitales (de los reactivos) que participen en la reacción, y seguirlos desde el estado de transición hasta el producto final. En otras palabras, debemos determinar qué orbitales del producto provienen de cada orbital de los reactivos. En las reacciones concertadas todos los orbitales enlazantes de los reactivos deben correlacionarse ** con todos los orbitales enlazantes del producto. Por otra parte, si en el camino hasta el estado de transición, un orbital enla-

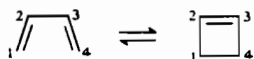
* También es posible un tercer mecanismo en una etapa a través de un intermedio dipolar (por ejemplo $A + B \rightarrow A - B: \rightarrow C$).

** El seguir la pista o la transformación de un orbital del material de partida en otro del producto final se conoce como una *correlación* de estos orbitales.

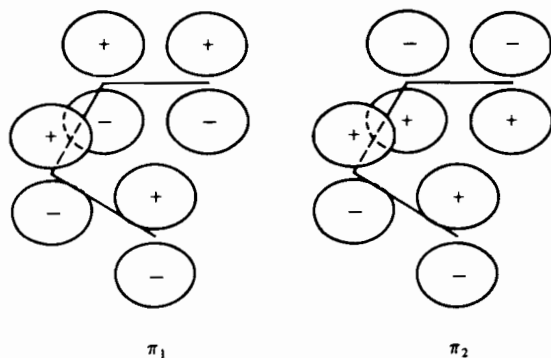
zante de los reactivos, deja de serlo, se crea una importante barrera energética y la reacción ya no será concertada. Podemos concluir que una reacción concertada será «permitida» o «prohibida». Si es permitida, tendrá consecuencias estereoquímicas netas y predecibles, lo cual es muy importante.

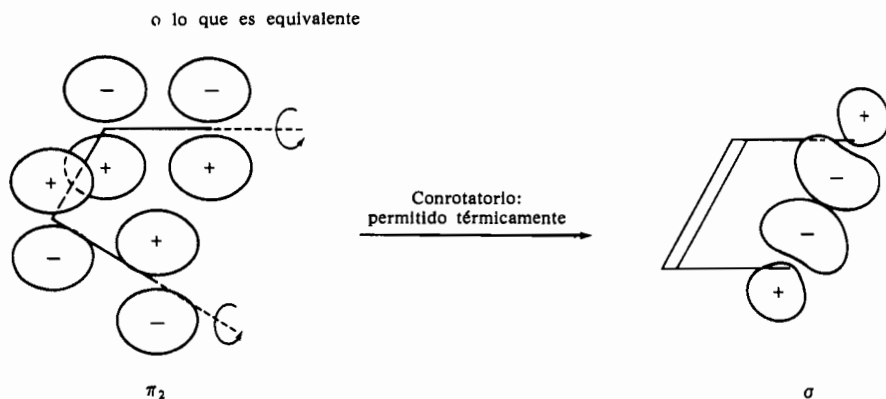
Los términos «permitido» y «prohibido» no deben interpretarse como absolutos. Derivan de los términos espectroscópicos que relacionan las probabilidades de transición y las intensidades. En el sentido utilizado aquí, «permitido» indica que la reacción concertada está permitida pero no es obligatoria. Y, si la reacción es «prohibida», lo más probable es que el mecanismo conste de más de una etapa.

¿Cómo se correlacionan los orbitales? Se puede ilustrar el método considerando una transformación electrocíclica corriente, por ejemplo la interconversión butadieno \rightleftharpoons ciclobuteno.



Los enlaces esenciales a considerar son los cuatro orbitales moleculares π del butadieno, las orbitales π y π^* del doble enlace (C-2—C-3) del ciclobuteno y los orbitales σ y σ^* del enlace sencillo formado o roto (C-1—C-4) en el ciclobuteno. Los orbitales moleculares π del butadieno, π_1 , π_2 , π_1^* , π_2^* (ver sección 7.13) se indican a continuación como orbitales atómicos p con la designación de sus lóbulos; por interacción de estos orbitales se obtienen los orbitales moleculares reales.

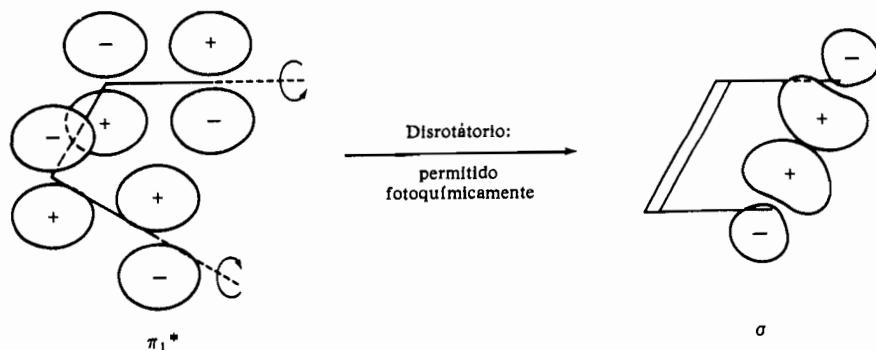




Por otra parte una rotación *disrotatoria* (los lóbulos de un carbono en un sentido y los del otro en sentido contrario, para lo que existirán dos posibilidades) forzará a un lóbulo más a interactuar con uno menos; la repulsión entre ellos produce un orbital antienlazante del ciclobuteno.

Por lo tanto la ciclación de butadieno a ciclobuteno está térmicamente «permitida» en un proceso conrotatorio (el HOMO enlazante pasa a orbital molecular, MO, enlazante). (Recuérdese que bajo condiciones «térmicas» una molécula suele permanecer en su estado electrónico fundamental.)

Consideremos ahora una reacción inducida fotoquímicamente. El primer estado excitado del butadieno tiene una configuración electrónica con dos electrones en π_1 , un electrón en π_2 y otro en π_1^* . El orbital molecular ocupado más alto es el π_1^* (lóbulos de igual signo en C-1 y C-4), y la ciclación disrotatoria permitirá una correlación con el orbital σ del ciclobuteno.



Estas reacciones son cicloadiciones intramoleculares, llamadas *reacciones electrocíclicas* (ver también sección 29.9), en las que se forma un enlace sencillo entre los átomos terminales de un sistema π conjugado (o viceversa). Las correlaciones ponen

de manifiesto que las reacciones electrocíclicas térmicamente permitidas (estado fundamental), serán las conrotatorias si el número de electrones π del polieno es igual a $4q$ (siendo q cualquier entero 0, 1, 2 ...; y por lo tanto $4q$ puede ser 0, 4, 8, 12, ... electrones π) y las disrotatorias si el número de electrones π es igual a $4q + 2$ (es decir 2, 6, 10, 14, ... electrones π). En la interconversión butadieno \rightleftharpoons ciclobuteno el número total de electrones π es 4, y la transformación conrotatoria es la concertada. En el caso de la reacción 1,3,5-hexatrieno \rightleftharpoons 1,3-ciclohexadieno, entran en juego 6 electrones π y la reacción térmica será la disrotatoria. Las reacciones electrocíclicas permitidas fotoquímicamente (reacciones de estados excitados) son las inversas: disrotatorias si el número total de electrones π del polieno es $4q$, y conrotatorias si dicho número es $4q + 2$.

Un tratamiento más exacto consiste en considerar todos los orbitales pertinentes, como se indica en la figura 29.8 para la interconversión conrotatoria del butadieno y ciclobuteno. π_1 se convertirá, por un proceso conrotatorio, en el orbital enlazante π o en el orbital σ^* del ciclobuteno. Se citan en este orden porque el primero representa el paso de un orbital enlazante del reactivo a un orbital enlazante del producto.¹ Análogamente π_2 se correlaciona directamente con σ o π^* del ciclobuteno y si resulta σ se preserva de nuevo el carácter enlazante. Por lo tanto *los dos orbitales enlazantes del butadieno pueden dar directamente los dos orbitales enlazantes del ciclobuteno*, si se produce una ciclación conrotatoria. Obsérvese también que los orbitales antienlazantes están directamente relacionados (como debe ser): π_1^* da σ^* (en vez de π) y π_2^* da π^* (en vez de σ). *Todos los orbitales están correlacionados.*

EJERCICIO 29.10

Las correlaciones de orbitales pueden darse en ambas direcciones. Demostrar que la apertura conrotatoria del anillo de ciclobuteno para dar butadieno conduce a las siguientes correlaciones: $\sigma \rightarrow \pi_2$ (y no π_2^*); $\pi \rightarrow \pi_1$ (y no π_1^*); $\pi^* \rightarrow \pi_2^*$ (y no π_2); y $\sigma^* \rightarrow \pi_1^*$ (y no π_1).

Los diagramas de energía de orbitales que muestran la correlación entre los orbitales de los reactivos y los orbitales de los productos se llaman *diagramas de correlación*. La figura 29.8 es un diagrama de correlación de la interconversión conrotatoria butadieno \rightleftharpoons ciclobuteno «permitida térmicamente». El mismo diagrama simplificado se muestra en la figura 29.9 a, mientras que la figura 29.9 b indica el diagrama de correlación de un proceso disrotatorio. Este último proceso no es permitido en reacción del estado fundamental (reacción térmica), porque π_2 en el butadieno contiene dos electrones que deberían pasar al orbital antienlazante (π^*) del ciclobuteno, venciendo la correspondiente barrera de energía. En cambio, el primer estado excitado del butadieno π_1^* contiene un electrón y mediante un proceso disrotatorio se transforma en el orbital enlazante (π) del ciclobuteno.

¹ Las correlaciones pueden parecer sorprendentes a primera vista porque al pasar de π_1 a π del ciclobuteno se ven desaparecer interacciones extra y nodos. La dificultad reside en el hecho que estamos representando orbitales moleculares en función de los orbitales atómicos que los componen y examinando sólo el resultado final. Un tratamiento más detallado y general del orbital molecular consiste en mezclar π_1 y π_1^* conforme ocurre la reacción que conduce a π y σ^* .

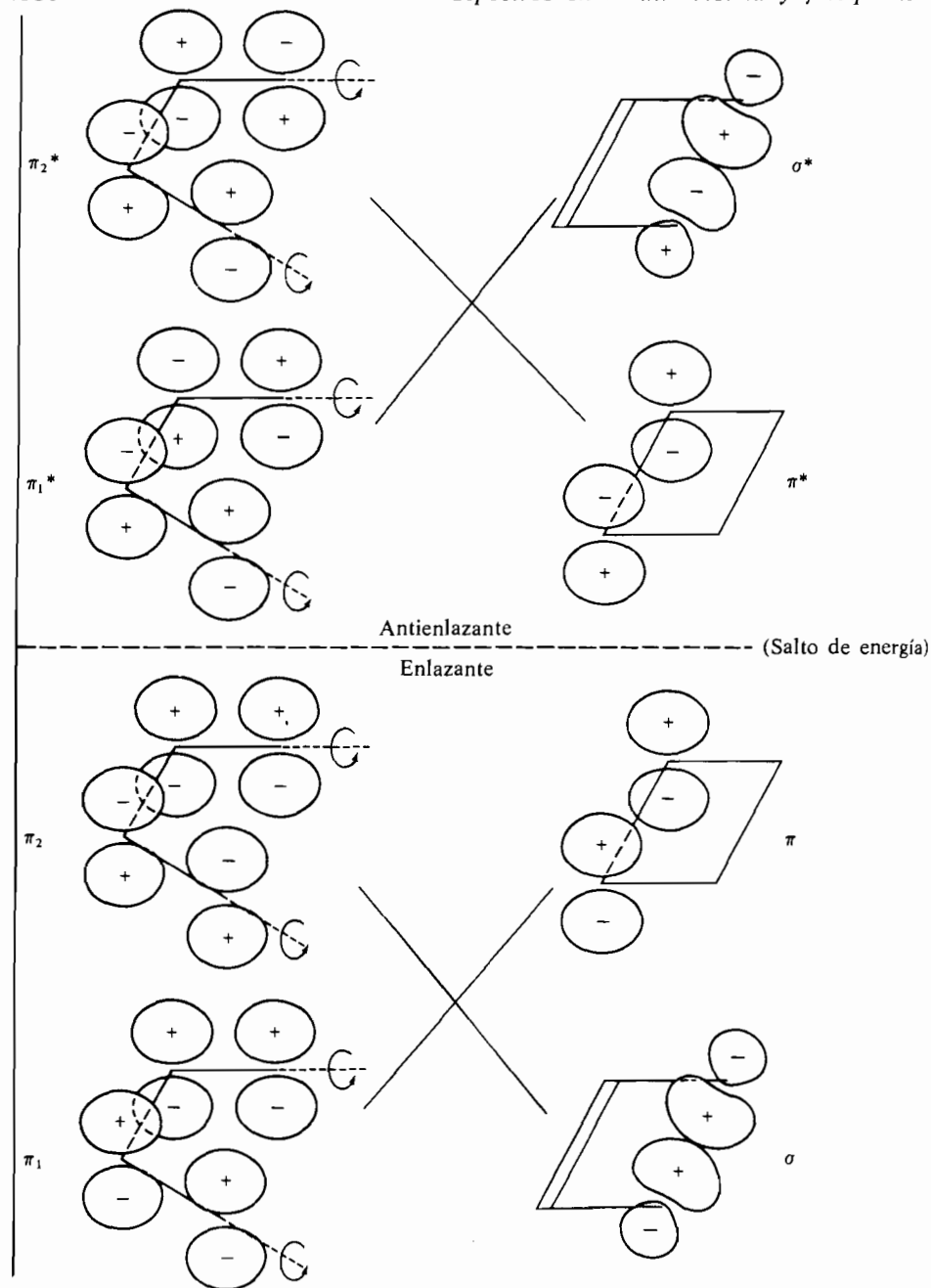


Figura 29.8
Orbitales moleculares del butadieno y del ciclobuteno correlacionados para una interconversión conrotatoria.

La clave del análisis de reacciones concertadas es la correlación de orbitales que puede efectuarse por cálculos teóricos. Pero a causa de sus propiedades de fase los orbitales también pueden analizarse cualitativamente en función de sus características de simetría. Una reacción concertada debe efectuarse con conservación de la simetría de los orbitales. De estos análisis provienen los términos corrientes (empleados con el mismo significado que hemos precisado antes) reacciones concertadas de «simetría permitida» y de «simetría prohibida». El principio de conservación de la simetría de orbitales es, por lo tanto, una ayuda para establecer correlaciones cualitativas de orbitales. Los principales iniciadores de este principio son R. B. Woodward y R. Hoffmann,¹ y las reglas de selección para las reacciones concertadas se denominan reglas de Woodward-Hoffmann.

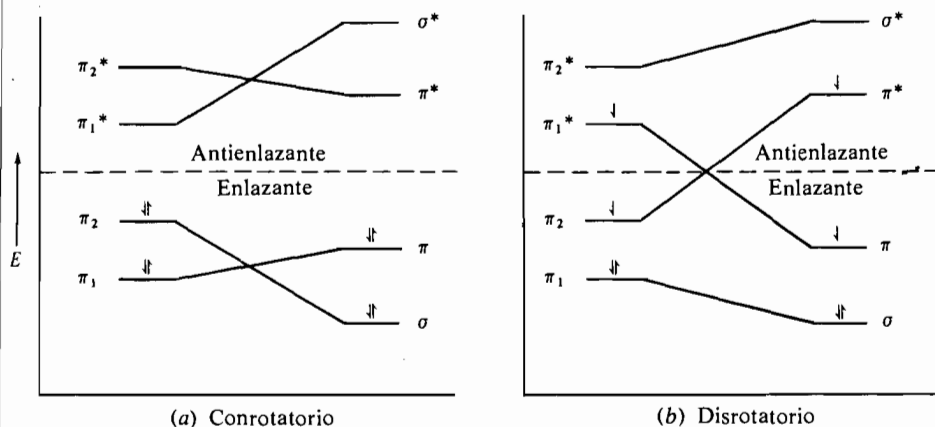
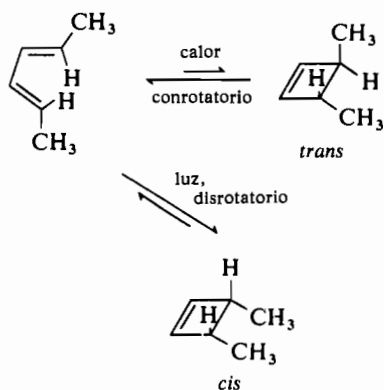


Figura 29.9

Diagramas de correlación para la interconversión butadieno \rightleftharpoons ciclobuteno (a) conrotatoria permitida térmicamente; (b) disrotatoria permitida fotoquímicamente.

La estereoquímica adquiere importancia en las reacciones electrocíclicas si consideramos grupos unidos a los carbonos terminales del sistema conjugado. Por ejemplo, en el sistema *trans*, *trans*-2,4-hexadieno \rightarrow 3,4-dimetilciclobuteno, tenemos los siguientes resultados:

¹ Roald Hoffmann. Nacido en 1937 en Zloczow, Polonia. Universidades de Harvard y Cornell.

**EJERCICIO 29.11**

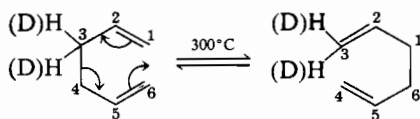
Predecir la estereoquímica del 2,4-heptadieno obtenido por apertura térmica del anillo de *cis*-3-etil-4-metilciclobuteno.

Se pueden utilizar argumentos análogos para predecir si una cicloadición intermolecular será concertada térmica o fotoquímicamente. Si un sistema con m electrones π se adiciona al extremo de un sistema que posee n electrones π , la reacción estará permitida térmicamente cuando $m + n = 4q + 2$, y será fotoquímicamente permitida si $m + n = 4q$.

Prácticamente esto indica que las cicloadiciones térmicas de dos etilenos ($m = n = 2$; $m + n = 4$) para dar ciclobutanos se efectuarán en un proceso por etapas a través de dirradicales, y en cambio la reacción fotoquímica será concertada (sección 29.9). También puede predecirse que las reacciones de Diels-Alder ($m = 4$, $n = 2$; $m + n = 6$) han de ser procesos concertados térmicamente (sección 14.11).

29.11 Transposiciones sigmatrópicas

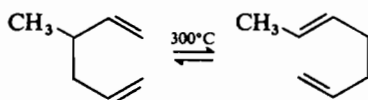
Una *transposición sigmatrópica* se define como la emigración de un enlace sigma (σ), flanqueado por uno o más sistemas de electrones π , a otra posición nueva. Un ejemplo bien conocido de este tipo de cambio tiene lugar al calentar a unos 300° C el 1,5-hexadieno. El compuesto se transpone convirtiéndose en sí mismo:



Se trata de una transposición *degenerada* porque la sustancia de partida y el producto obtenido son idénticos. La transposición puede detectarse, por ejemplo, sustituyendo hidrógeno por deuterio ya que la localización de los átomos de deuterio es diferente después de la transposición.

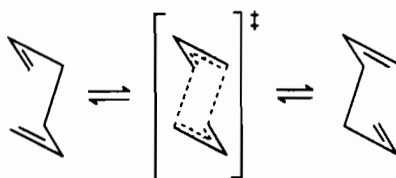
Esta es una transposición sigmatrópica de orden [3,3] porque el enlace σ entre los átomos de carbono 3 y 4 emigra hasta tres átomos más allá a través de ambos sistemas π situándose entre los átomos de carbono 1 y 6.

Los 1,3-hexadienos sustituidos también experimentan estas reacciones, no siendo equivalentes las dos estructuras en algunos casos:



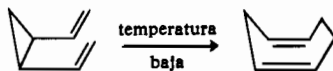
Esta transposición sigmatrópica [3,3] de un sistema dialílico a otro se denomina *transposición de Cope*, y es bastante general.

Estas reacciones son procesos concertados de desplazamientos de enlaces con estados de transición de cuatro centros:



Las reacciones sigmatrópicas se han tratado por los métodos de correlación de orbitales de la misma manera que las reacciones de cicloadición.

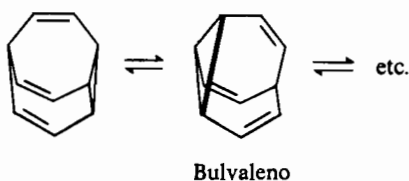
Una reacción parecida, que no es *degenerada* pero sí mucho más fácil, es la que experimenta el *cis*-divinilciclopropano que no puede aislarse porque se transpone a la vez que se forma:



Obsérvese que es el mismo tipo de transposición dialilo \rightleftharpoons dialilo. El incremento notable de la velocidad en el caso del divinilciclopropano obedece a la geometría favorable y al alivio de la tensión del anillo al abrirse el del ciclopropano.

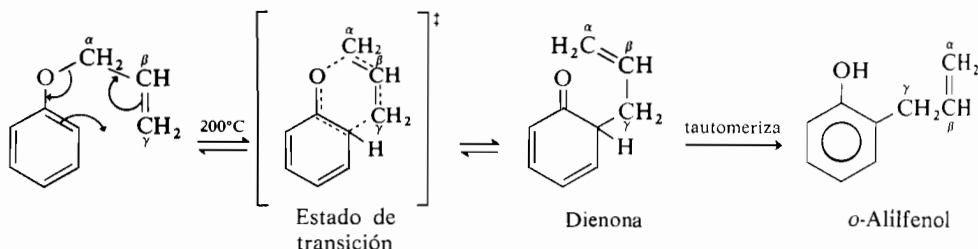
La molécula más notable de las que dan las transposiciones fáciles y degeneradas del divinilciclopropano es el triciclo [3.3.2.0^{4,6}]deca-2,7,9-trieno, denomi-

nado vulgarmente *bulvaleno*. William von E. Doering* predijo en 1962 que por transposiciones sucesivas de divinilciclopropano, cada una de las 1 209 600 disposiciones diferentes de los 10 grupos C—H de bulvaleno podía convertirse en las otras haciendo aparecer como equivalentes a cada uno de los 10 átomos de carbono y a cada uno de los 10 átomos de hidrógeno.



Desde esa fecha, diferentes grupos de investigadores han preparado el bulvaleno. A temperaturas bajas el espectro RMN indica cuatro clases de átomos de hidrógeno diferentes químicamente lo que prueba que la transposición ha quedado parada. Por encima de 80° C sólo se observa un único pico muy nítido a δ 4,22 mostrando que la transposición degenerada está transcurriendo rápidamente.

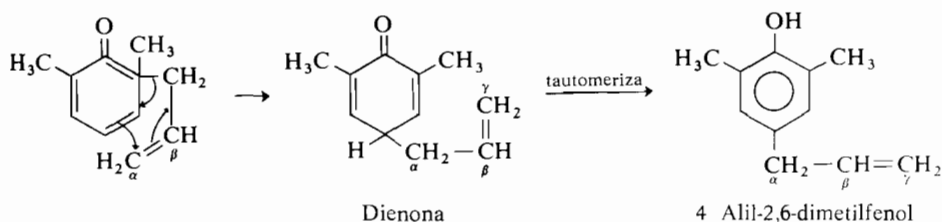
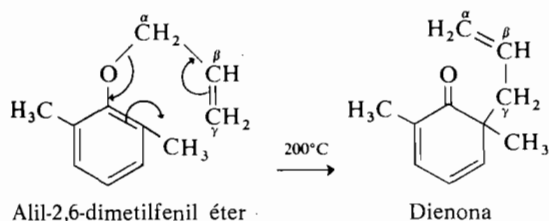
Las transposiciones sigmatrópicas no están restringidas a sistemas que consten únicamente de carbono. El éter alil fenílico se transpone al *o*-alilfenol cuando se calienta a 200° C. El mecanismo es intramolecular y cíclico, formándose un nuevo enlace C—C entre el carbono en γ y el anillo a la vez que se rompe el enlace C—O:



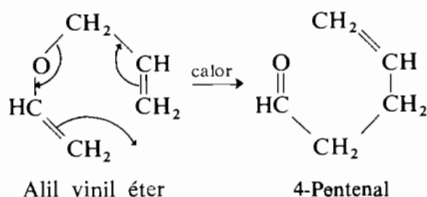
Si hay ^{14}C radiactivo en la posición γ del grupo alilo del alil fenil éter aparece en el átomo de carbono unido al anillo aromático en el *o*-alilfenol.

Esta transposición se conoce como *transposición de Claisen en orto*. Si la posición orto está bloqueada y por tanto la dienona no puede reconstruir el sistema aromático, la emigración prosigue hasta la posición para.

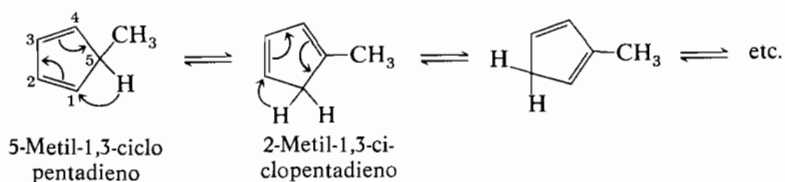
* William von E. Doering. Nacido en 1917 en Forth Worth, Texas. Universidades de Columbia, Yale, y Harvard.



En los alil vinil éteres tienen lugar transposiciones análogas.



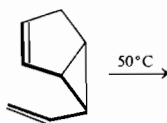
Las transposiciones sigmatrópicas [1,5] térmicas (especialmente las que implican un átomo de hidrógeno) se dan en gran número de sistemas. Esta rápida transposición es la que impide aislar puro el 5-metil-1,3-ciclopentadieno, pues aparece acompañado del isómero 2-metil-1,3-ciclopentadieno.



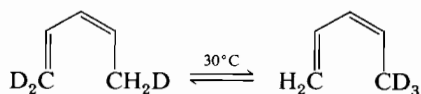
Obsérvese que el átomo de hidrógeno emigra desde un carbono hasta el que ocupa el quinto lugar a través del sistema diénico.

EJERCICIO 29.12

Prediga el producto obtenido por transposición de Cope del siguiente dieno (el sistema dialílico va marcado con trazos gruesos):

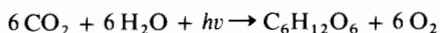
**EJERCICIO 29.13**

Muestre cómo se interconvierten los dos siguientes 1,3-pentadienos mediante sucesivas transposiciones sigmatrópicas [1,5] de H (o D).

**29.12 La fotoquímica en la naturaleza**

En la naturaleza ocurren algunos de los procesos fotoquímicos más complejos. Los procesos naturales de la fotosíntesis, de la visión, de la pigmentación de la piel, la aceleración fotoquímica del crecimiento, y la quimiluminiscencia representan combinaciones intrincadas de reacciones fotoquímicas, transferencias de energía e interconversiones químicas, extraordinariamente eficaces. Gracias a los esfuerzos conjuntos de bioquímicos, fotoquímicos, y químicos orgánicos de síntesis, se ha adelantado mucho en la explicación de los detalles de estos procesos. Podemos esperar que en un futuro próximo salgan a la luz muchos descubrimientos científicos importantes sobre estos temas.

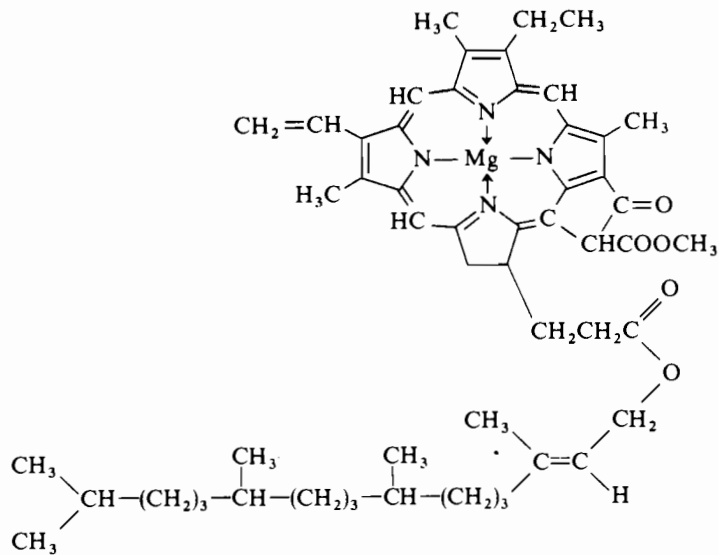
La *fotosíntesis* de las plantas verdes superiores está asociada con la formación de glucosa a partir de dióxido de carbono y agua. En el proceso total el dióxido de carbono se *reduce* a glucosa y el agua se *oxida* a oxígeno. Sin embargo, esta reacción requiere mucha energía, que es suministrada por la energía solar radiante en forma de luz según indica la ecuación:



A nivel molecular la fotosíntesis es sumamente compleja. Aunque la palabra *fotosíntesis* se aplica a todo el proceso de conversión de CO_2 en azúcar, la luz sólo

interviene en las primeras etapas. La energía electrónica adquirida en ellas desencadena una serie complicada de transferencias de energía y reacciones oscuras que conducen por fin a la glucosa. Evidentemente el primer paso de la fotosíntesis debe ser la absorción de la luz por un cromóforo, y a continuación esta energía se transfiere entre moléculas hasta el lugar apropiado donde será utilizada como energía química.

El aceptor de luz en las plantas verdes es el pigmento denominado *clorofila* (sección 28.4). En realidad existen varios tipos de clorofila que tienen en común un sistema cromofórico básico de cuatro anillos de pirrol unidos en un sistema cíclico plano alrededor de un ion central Mg^{2+} . La diferencia estriba en las estructuras de las cadenas laterales unidas a los núcleos de pirrol. La estructura de la clorofila *a* es la siguiente:



Clorofila *a*

La cadena larga que se ve en la parte inferior es el *fitol*, alcohol unido a la clorofilina por una unión éster, y que es soluble en lípidos o grasas. Las moléculas de clorofila están en los *cloroplastos* que son los «almacenes de energía» de las células fotosintéticas. En los cloroplastos existen muchas estructuras en forma de discos apilados que contienen la clorofila, proteínas y lípidos en una disposición de doble membrana como la ilustrada en la figura 29.10. Este ordenamiento estricto y compacto es absolutamente necesario para la función fotosintética, porque la transferencia de energía requiere sin duda que las moléculas estén muy pró-

ximas en el espacio. Si la luz fuera absorbida únicamente por la clorofila, la fotosíntesis sólo sería eficaz en la región en la que la clorofila *a* absorbe fuertemente (entre 650-700 nm). Pero también están presentes los carotenoides (sección 27.5) muy coloreados y solubles en grasas, que actúan como aceptores accesorios de la luz y transfieren la energía radiante absorbida a las moléculas de clorofila.

La energía radiante absorbida durante la fotosíntesis en cualquier lugar de un agregado de moléculas de clorofila, se transmite entre dichas moléculas hasta alcanzar la zona de reacción. Los detalles de este proceso de transferencia de energía todavía no se conocen completamente. Parece que es esencial la excitación simul-

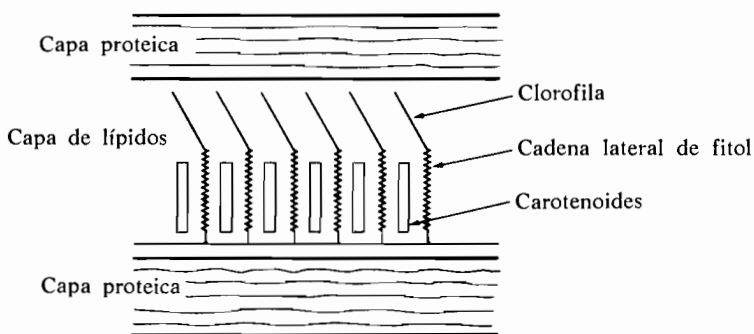
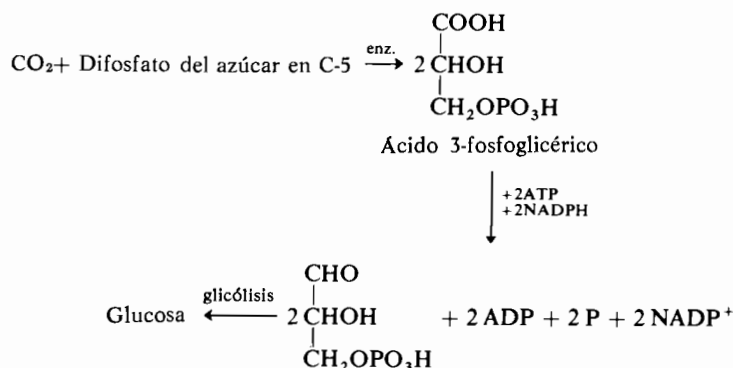


Figura 29.10

Disposición de la clorofila en el cloroplasto.

tánea de dos tipos de clorofila. Una molécula dadora (similar a los *citocromos* de la cadena respiratoria) adquiere energía de excitación, se desprende de electrones y se convierte en una forma oxidada, que inicia una serie de reacciones de transferencia electrónica que termina con la apropiación de electrones del H^+ del agua. El H^+ se oxida a oxígeno y la molécula dadora se reduce. Al mismo tiempo que se produce este ciclo de oxidación-reducción ocurre una reacción entre el ADP y fosfato inorgánico que da el ATP de gran contenido energético. Esta forma de obtener ATP se llama *fotofosforilación*. Por otra parte, y en alguna zona cercana, los electrones liberados intervienen junto con clorofila excitada en otra secuencia de oxidación-reducción que culmina con la reducción del fosfato del dinucleótido nicotinamida-adenina (NADP^+) a su forma reducida NADPH (secciones 26.10 y 28.6). El dióxido de carbono reacciona enzimáticamente con el difosfato de un azúcar de cinco carbonos, produciendo 2 moles de ácido 3-fosfoglicérico que, por acción del enzima, de 2 moles de ATP y de otros 2 de NADPH, se reducen a 2 moles de 3-fosfogliceraldehído (uno de los cuales contiene el CO_2). El fosfogliceraldehído entra en el ciclo de glicólisis para producir glucosa; el ATP re-

vierte a ADP y fosfato, y el NADPH es oxidado a NADP^+ . Esta secuencia, que ha sido confirmada por estudios con $^{14}\text{CO}_2$, es la siguiente. (Ver en la sección 26.10 una discusión sobre el ATP y el ADP.)



Esta secuencia repetida muchas veces constituye el proceso de la fotosíntesis.

Casi todo el trabajo de identificación de los compuestos producidos fotosintéticamente a partir del CO_2 hasta llegar a la glucosa se deben a M. Calvin * y su grupo de Berkeley. Aunque su trabajo queda fuera de los límites de este texto, mencionaremos su idea básica. Una planta fue alimentada con $^{14}\text{CO}_2$ y sometida a irradiación en diferentes períodos. Al cabo de unos segundos de actividad fotosintética se encontró que el ^{14}C se había incorporado en uno o dos compuestos sencillos. Al aumentar gradualmente el período de actividad fotosintética se halló que el ^{14}C aparecía progresivamente en diferentes series completas de compuestos que permitían establecer todos los pasos de la síntesis.

La química de la *visión*, otro tema fotoquímico, se discutió en la sección 27.5, al tratar los carotenoides directamente implicados en ella.

La *quimiluminiscencia*, química o biológica, es una situación que se alcanza cuando los productos de reacciones de oxidación se generan en sus estados electrónicamente excitados. La desactivación hasta el estado fundamental va acompañada de emisión de luz. Un ejemplo biológico familiar es la luciérnaga.

PROBLEMAS

1. Calcular la densidad óptica (A) a 279 nm de una disolución 0,001 M de acetona en heptano contenida en una célula de cuarzo de 0,5 cm de espesor.
2. Un compuesto absorbe en disolución etanólica a λ_{max} 235 nm; una disolución 0,0001 M en una célula de cuarzo de 1,0 cm tiene una densidad óptica (A) igual a 1,03. Calcular ϵ_{max} .

* Melvin Calvin. Nacido en 1911 en St. Paul, Minnesota. Universidad de California (Berkeley). Premio Nobel 1961.

3. Ordenar por orden de incremento de energía los tipos de transiciones electrónicas que pueden esperarse en los siguientes compuestos:

(a) Formaldehído $\text{CH}_2=\ddot{\text{O}}$:

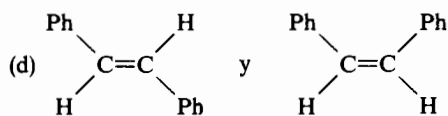
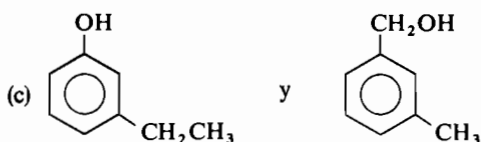
(b) Metil vinil cetona, $\text{CH}_2=\text{CH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$

(c) 1-Octeno, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}_2$

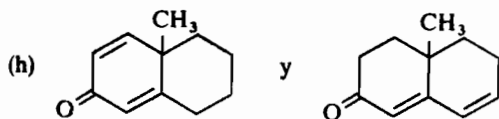
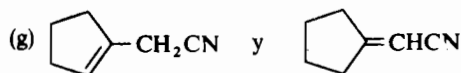
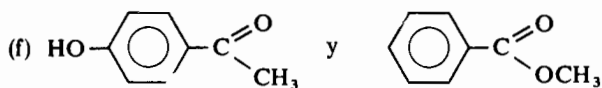
4. El espectro de absorción del *trans*-azobenceno, $\text{Ph}-\text{N}=\text{N}-\text{Ph}$, tiene λ_{max} a 430 nm ($\epsilon_{\text{max}} \sim 500$) y un segundo λ_{max} a 320 nm ($\epsilon_{\text{max}} \sim 25\,000$). ¿A qué tipos de transiciones corresponden estas bandas de absorción?
5. Explicar en qué casos y cómo se puede distinguir mediante la espectroscopia ultravioleta la identidad de cada uno de los miembros de las siguientes parejas de isómeros

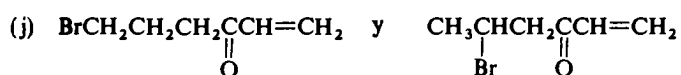
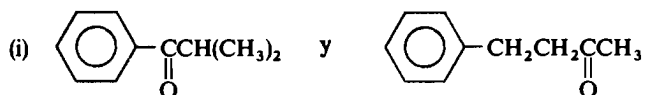
(a) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ y $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_3$

(b) $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOCH}_3$

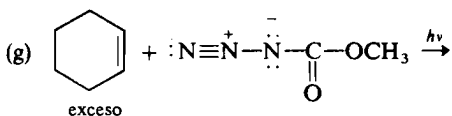
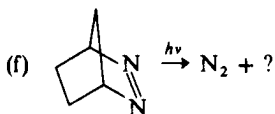
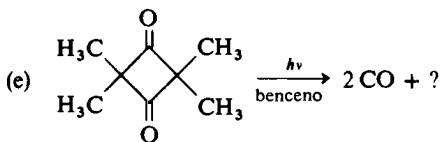
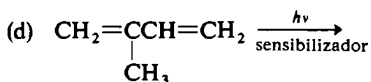
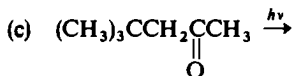
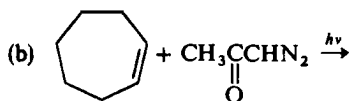
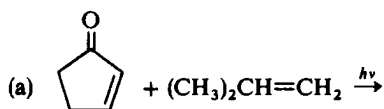


(e) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$

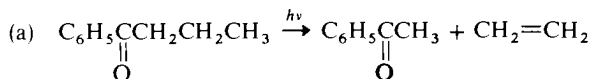


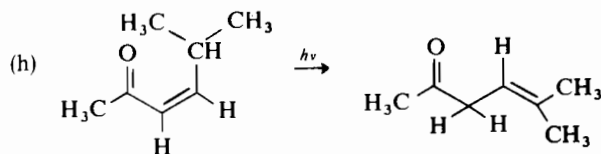
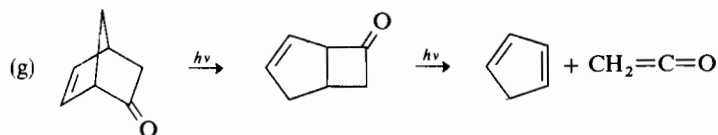
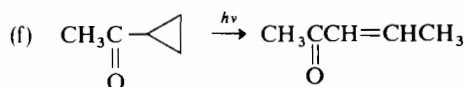
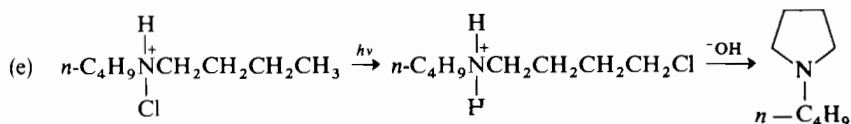
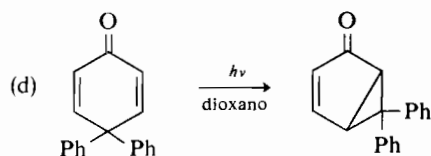
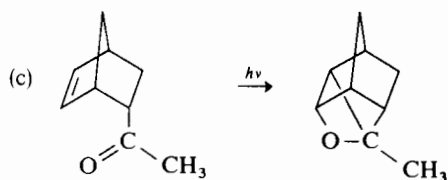
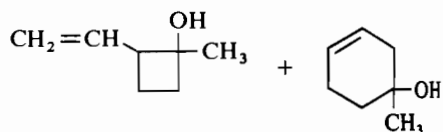
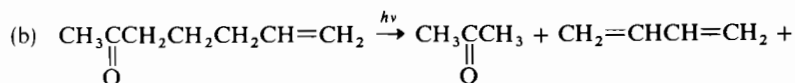


6. Predecir los productos de las siguientes reacciones:



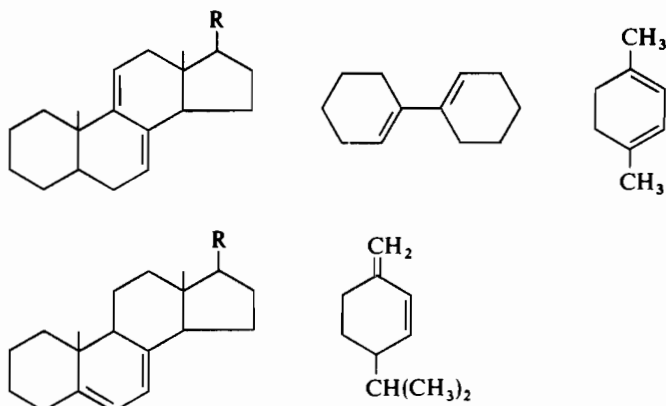
7. Sugerir mecanismos de las siguientes fotorreacciones:



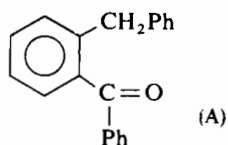


PROBLEMAS OPTATIVOS

8. Relacionar las siguientes absorciones en etanol: λ_{max} 231 nm (ϵ 21 000); 236 nm (ϵ 12 000); 245 nm (ϵ 18 000); 265 nm (ϵ 6 400); y 282 nm (ϵ 11 900), con cada uno de los siguientes dienos.

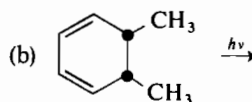
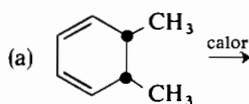


9. Explicar por qué las disoluciones en isopropanol o metanol de la *o*-bencil-benzofenona

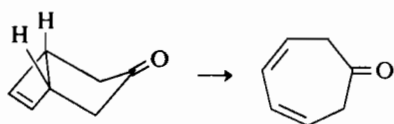


no experimentan fotorreducción, mientras que por irradiación en disolución en MeOD se introduce deuterio en el átomo de carbono bencílico (*Advertencia*: compárese con la ruptura de tipo II, sección 29.7).

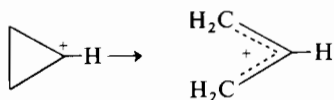
10. Predecir qué productos se obtendrán en las siguientes reacciones (no olvidándose de su estereoquímica). (*Advertencia*: Se trata de apertura de ciclos; consulte el HOMO del 1,3,5-hexatrieno.)



11. Indicar si la siguiente reacción se efectuará más suavemente con activación térmica o luminosa.

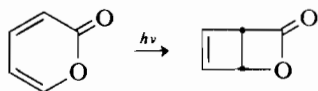


12. La reacción electrocíclica catión ciclopilolo \rightarrow catión alilo:

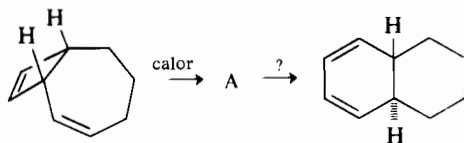


¿se efectuará concertadamente por proceso conrotatorio o disrotatorio?

13. Explicar la formación y la estabilidad térmica del producto de la siguiente reacción:



14. La siguiente secuencia representa una transformación electrocíclica en dos pasos. ¿Qué estructura tiene el intermedio A? ¿Qué condiciones (calor o luz) son más convenientes para la conversión de A en el producto final?





CAPÍTULO 30

Compuestos orgánicos con azufre

30.1 Introducción

El azufre se encuentra inmediatamente debajo del oxígeno en el grupo VI de la tabla periódica. El azufre, como los demás elementos de la segunda fila, presenta una reaccionabilidad más diversificada que la de sus compañeros de la primera fila. El oxígeno actúa generalmente en los compuestos oxigenados (alcoholes, éteres, y compuestos carbonílicos), modificando la química del átomo de carbono al que está unido. En los compuestos con azufre se observa también un efecto similar, pero una abrumadora mayoría de sus reacciones ocurre directamente sobre el átomo de azufre a causa de su elevada reactividad frente a reactivos electrófilos, nucleófilos e incluso radicales. El azufre, al revés que el oxígeno, interviene en enlaces π *p-p* con dificultad. El silicio y el fósforo (capítulo 31) todavía son más reacios que el azufre a formar enlaces π *p-p*.

El interés de la química orgánica del azufre, al igual que la del silicio y fósforo, ha aumentado mucho en los últimos años. Los compuestos de azufre son de primera importancia en muchas operaciones industriales, en la industria farmacéutica, y en la investigación fundamental de laboratorio. Participan, además, en todos los procesos metabólicos. Deben repasarse los aspectos estructurales de la química de los compuestos de azufre en las secciones 4.13 y 10.6.

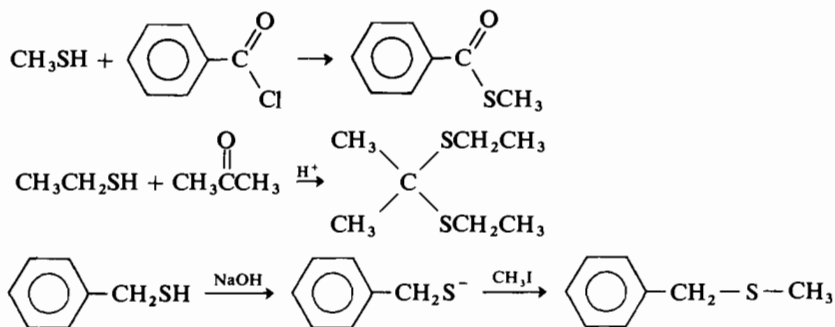
30.2 Tioles (Mercaptanos)

Los *tioles*, RSH, son los elementos fundamentales en la síntesis de otros compuestos organoazufrados. Son más ácidos y más volátiles que los alcoholes correspondientes y se reconocen bien por sus desagradables olores. Existen varios tioles en la secreción defensiva de la mofeta. Las cebollas recién cortadas desprenden *propilmercaptano*; el olor y el sabor del ajo se debe en parte al *alilmercaptano* y al

disulfuro de alilo Los tioles son sustancias muy reactivas que intervienen en cantidades ínfimas en los procesos biológicos. Una fracción pequeña, aunque significativa, del petróleo está constituida por tioles junto con otros compuestos organoazufrados.

Los tioles reaccionan como el sulfuro de hidrógeno con los iones de ciertos metales pesados. La formación de derivados insolubles del mercurio es una de sus características más sorprendentes y de ella deriva el nombre común mercaptano (*mercurium captans*, captador de mercurio). El ditiol $\text{HSCH}_2\text{—CHSH—CH}_2\text{OH}$, más conocido como BAL (Británica, anti-Lewisita), fue concebido como agente protector contra los gases de guerra arsenicales (la Lewisita es uno de ellos) y es un antídoto eficaz en los envenenamientos por arsénico, mercurio y otros metales pesados.

Los tioles y sus aniones son más nucleófilos que los alcoholes y alcóxidos respectivamente. Los tioles muestran menos basicidad que los alcoholes frente a protones ácidos. El sulfuro de hidrógeno no es un grupo saliente tan efectivo como el agua, y los tioles no reaccionan con reactivos como el bromuro de hidrógeno para dar bromuros de alquilo. Sin embargo gran número de reacciones de los tioles recuerdan a las de los alcoholes.



EJERCICIO 30.1

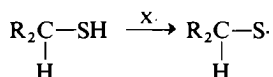
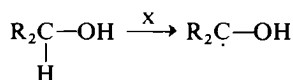
Sugerir mecanismos específicos para las tres reacciones precedentes.

La diferencia más significativa entre la química de los alcoholes y la de los tioles es la facilidad de oxidación de estos últimos. Por acción de diversos agentes oxidantes suaves como I_2 , HOCl , O_2 (en presencia de cobre o hierro como catalizador), o H_2O_2 , se convierten en disulfuros. Los agentes oxidantes fuertes como el HNO_3 provocan la posterior oxidación del disulfuro a ácido sulfónico. La oxi-

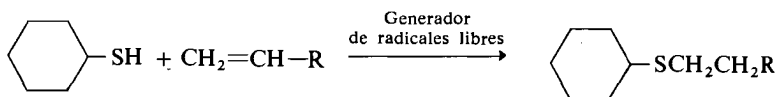
dación de un alcohol aumenta el estado de oxidación del átomo de carbono, mientras que la oxidación de un tiol atañe sólo al átomo de azufre.



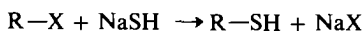
La oxidación monoeléctrica de un alcohol provoca la ruptura homolítica de un enlace C—H (~85 kcal.) en vez de la del enlace O—H (~110 kcal), mientras que idéntica oxidación de un tiol origina la homólisis de un enlace S—H (~80 kcal).



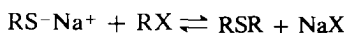
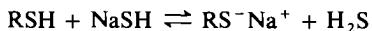
La formación de $\text{RS}\cdot$ a partir de tioles es fácil, y la adición de radicales libres de tioles o alquenos es una reacción suave y útil. Los tioles son agentes de transferencia de cadena muy eficientes, y las polimerizaciones en estas reacciones son nulas o muy pequeñas. La orientación es anti-Markovnikov (sección 14.7).



Parece a primera vista que el camino más directo para preparar un tiol es la reacción del sulfuro de hidrógeno y sodio (bisulfuro sódico) con un halogenuro de alquilo.

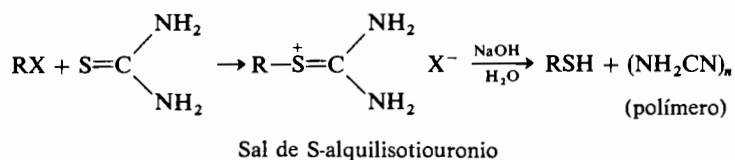


Pero este método puede conducir también a cantidades apreciables de sulfuro, a menos que se emplee un gran exceso del sulfuro ácido o se haga pasar sulfuro de hidrógeno en la mezcla de reacción.



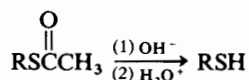
La alquilación de la tiourea, que es muy nucleófila, constituye la base de un método

de laboratorio apropiado para la preparación de tioles sin el inconveniente de la formación de sulfuro.



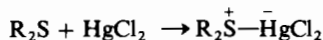
Las sales de S-alquilisotiuronio son estables, cristalinas casi siempre, y se pueden aislar y purificar.

Los tioles se preparan también con buen rendimiento por acción del azufre sobre los reactivos de Grignard, o por hidrólisis de los esteres tiólicos.

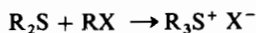


30.3 Sulfuros y disulfuros

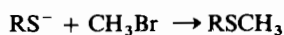
La reactividad de los sulfuros depende en gran parte de la accesibilidad de los pares sin compartir del azufre. Los sulfuros son bases de Lewis débiles, altamente nucleófilas y fácilmente oxidables a sulfóxidos y sulfonas (sección 30.4). Una reacción característica de los sulfuros es la formación de complejos cristalinos insolubles al tratarlos con cloruro mercúrico.

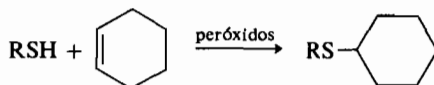


La alquilación de un sulfuro para dar una sal de sulfonio es una reacción típica S_N2 . Con los sulfuros de dialquilo la reacción es rápida en condiciones suaves.

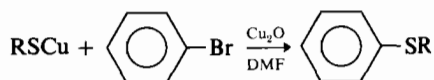


Los sulfuros de arilo y los de alquilo se obtienen fácilmente mediante reacciones nucleófilas o por radicales.



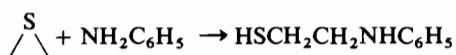


Aunque los halogenuros de arilo no den normalmente reacciones directas de desplazamiento nucleófilo (sección 16.12), la siguiente reacción se efectúa con facilidad.

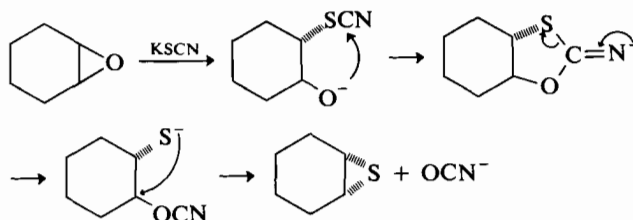


MATERIA OPTATIVA

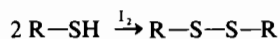
Episulfuros. Como sus análogos los epóxidos, los episulfuros (tiiranos) sufren con facilidad, y bajo muy variadas condiciones, reacciones de apertura de ciclo.



En cambio, no pueden obtenerse por «sulfuración» directa de los alquenos. Se dispone de varios métodos para su obtención, pero el más general e interesante es la reacción de tiocianato con un oxirano.



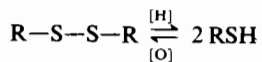
El camino más adecuado para obtener *disulfuros* es la oxidación suave de los tioles (pág. 1152); como agente oxidante suele emplearse yodo.



EJERCICIO 30.2

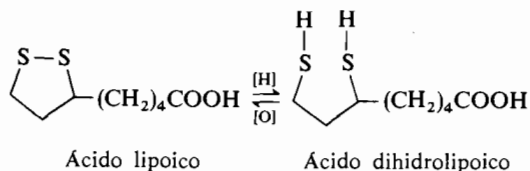
Sugerir un mecanismo válido para la oxidación anterior.

La reacción más importante de los disulfuros es quizás su reducción a tioles.



Para efectuarla pueden utilizarse diversos reactivos como el sulfito de hidrógeno y sodio, sodio en éter, e hidruro de aluminio y litio. La formación y la reducción de los enlaces disulfuro es un proceso biológico de gran importancia.

ÁCIDO LIPOICO. *El ácido lipoico es un cofactor importante en numerosas oxidaciones y reducciones biológicas tales como la conversión de piruvato en acetato y dióxido de carbono. El aislamiento de tan importante material biológico en forma pura data de 1953; por hidrólisis y extracción de 10 toneladas de hígado de vaca se obtuvieron 30 mg de ácido lipoico cristalino.*



Las *proteínas* son polímeros biológicos muy complejos (biopolímeros) esenciales para las funciones de todos los sistemas vivos (capítulo 26). Son poliamidas formadas a partir de α -aminoácidos, $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$. La *cisteína* es un aminoácido que entra en la composición de todas las proteínas.

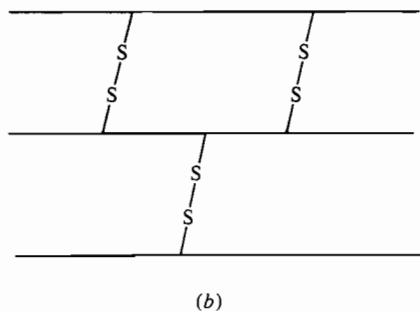
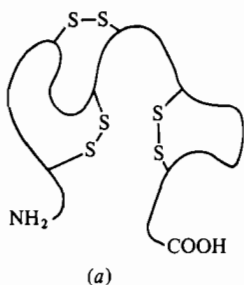
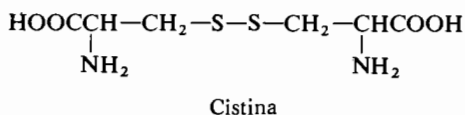
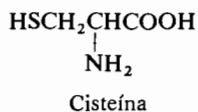


Figura 30.1

Ilustraciones esquemáticas de la utilidad de los enlaces disulfuro de la cistina (a) como determinantes del tamaño de la molécula de proteína, y (b) como enlaces cruzados entre cadenas de proteína.

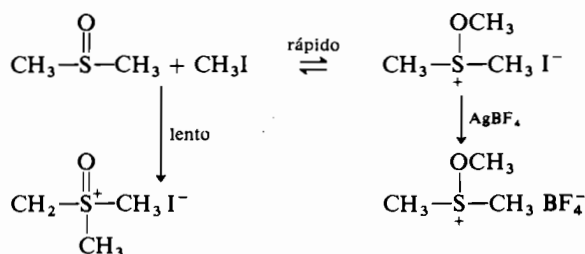
A partir de la cisteína se forma el disulfuro *cistina*, importante unidad estructural de las proteínas, que determina el tamaño de la molécula y sirve de unión entre las cadenas de proteína (fig. 30.1). La proteína *insulina*, por ejemplo, consiste en dos largas cadenas poliamídicas unidas entre sí por cistina. Las proteínas constitutivas del cabello y la piel tienen un contenido especialmente alto en cistina; las ondas o rizos «permanentes» del cabello se consiguen reduciendo los puentes disulfuro de la proteína y rehaciéndolos cuando el cabello ha adoptado la forma deseada.

30.4 Sulfóxidos y sulfonas

El dimetilsulfóxido (DMSO) es un disolvente excepcionalmente potente tanto de compuestos polares como apolares. Como medio de reacción es particularmente útil en las reacciones nucleófilas bimoleculares en las que el nucleófilo atacante porta una carga negativa. Es un disolvente muy polar pero no forma enlaces de hidrógeno con pares electrónicos compartidos, por lo que se asemeja a la dimetilformamida; estos disolventes se llaman *apróticos dipolares*. El DMSO tiene una propiedad intrigante: la piel lo absorbe rápidamente; una gota colocada en la palma de la mano, denota casi inmediatamente un ligero sabor a ajo. El dimetilsulfóxido tiene interés en medicina no sólo por su poder de penetración en los tejidos sino también por su efecto calmante de dolores, pero su empleo no ha sido aprobado debido a indeseables efectos secundarios.

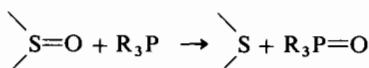
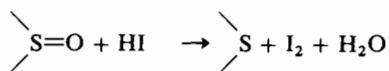
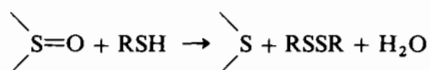
MATERIA OPTATIVA

Algunas reacciones de los sulfóxidos. Los sulfóxidos con pares electrónicos compartidos en el oxígeno y en el azufre, actúan como *nucleófilos ambidentados* (sección 18.13).



La alquilación del oxígeno de los sulfóxidos es fácil de realizar, pero si el anión es nucleófilo, como en el caso del ion yoduro, la reacción es reversible. El fluoborato de dimetilmetoxisulfonio se forma rápidamente por reacción del dimetilsulfóxido con yoduro de metilo y fluoborato de plata (el anión BF_4^- es un nucleófilo muy débil). El dimetilsulfóxido y el yoduro de metilo forman al cabo de bastante tiempo yoduro de

trimetiloxosulfonio. Los sulfóxidos se oxidan fácilmente a sulfonas, pero también se reducen a sulfuros por acción de muy diversos reactivos.

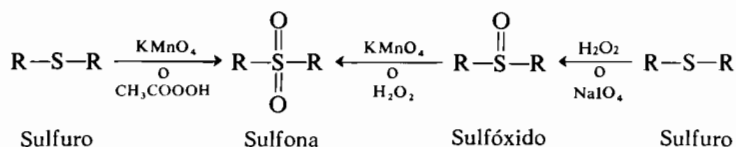


Las sulfonas son mucho menos reactivas frente a ataques directos sobre el azufre o el oxígeno. En bastantes casos, sin embargo, se reducen a sulfuros por acción del hidruro de aluminio y litio.



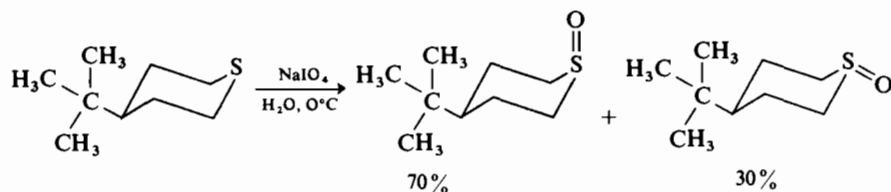
Otras reacciones de las sulfonas son las que ocurren principalmente sobre el carbono en α (sección 30.6).

Los sulfóxidos y las sulfonas se preparan por oxidación de los correspondientes sulfuros. En el caso de las sulfonas no existen prácticamente dificultades de preparación; los sulfuros o los sulfóxidos se convierten cuantitativamente en sulfonas por tratamiento con permanganato o con un exceso de peróxido de hidrógeno.



Los sulfóxidos son un poco más difíciles de obtener puesto que muchos reactivos que oxidan los sulfuros también son capaces de oxidar los sulfóxidos a sulfonas. Reactivos apropiados para el trabajo de laboratorio son el peróxido de hidrógeno (un equivalente en acetona) o el metaperiodato sódico. Este último reactivo a bajas temperaturas no produce nada de sulfona. Dado que los sulfóxidos son configura-

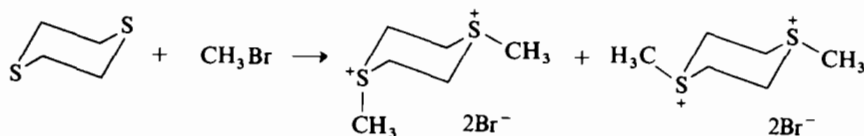
cionalmente estables, al oxidar sulfuros apropiados se pueden obtener isómeros geométricos.



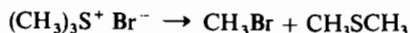
30.5 Sales de sulfonio

MATERIA OPTATIVA

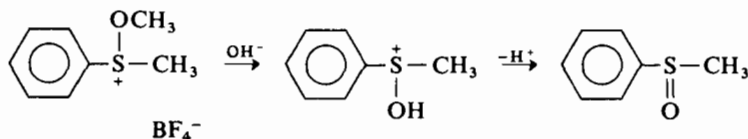
Las sales de sulfonio son configuracionalmente estables y pueden obtenerse en modificaciones diastereómeras.



Las sales de sulfonio, como las de amonio y fosfonio, sufren ataques por reactivos nucleófilos. En muchos casos el ataque ocurre sobre el carbono en α y se regenera el sulfuro. Un ejemplo lo constituye la pirólisis del bromuro de trimetilsulfonio.



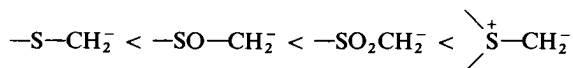
Pero cuando sobre el azufre de la sal de sulfonio existe un buen grupo saliente (caso de las sales de alcoxisulfonio), el ataque ocurre directamente sobre el azufre.



En este caso, como en muchos otros ejemplos estudiados hasta ahora, la sustitución nucleófila en el azufre trivalente ocurre con inversión de configuración del azufre. No se sabe si las reacciones de desplazamiento sobre el azufre ocurren directamente o a través de un intermedio.

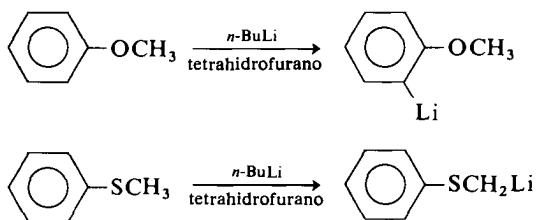
30.6 Carbaniones estabilizados por azufre

Los carbaniones adyacentes a un átomo de azufre están estabilizados por enlaces por retroceso del átomo de azufre. La situación de los enlaces es similar a la discutida en la sección 10.6 en el caso de los sulfóxidos. Como el azufre es más electropositivo en los estados de coordinación más altos, la estabilidad del carbanión está favorecida tanto por participación de los orbitales *d* como por interacciones coulombianas. La estabilidad de un carbanión adyacente a un átomo de azufre aumenta en el orden



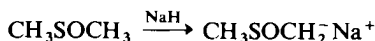
MATERIA OPTATIVA

Más sobre los carbaniones estabilizados por azufre. El tioanisol reacciona con *n*-butil-litio dando el feniltiometil-litio, lo que contrasta con la conducta del anisol que en las mismas condiciones origina el *o*-metoxifenil-litio.

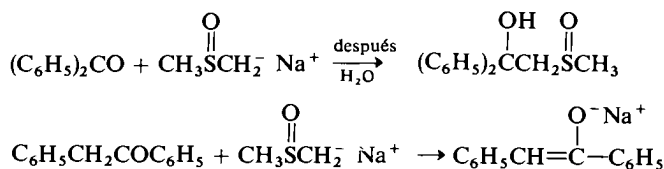


Los derivados de litio estabilizados por azufre tienen muchas propiedades químicas idénticas a las de los reactivos órgano-metálicos corrientes.

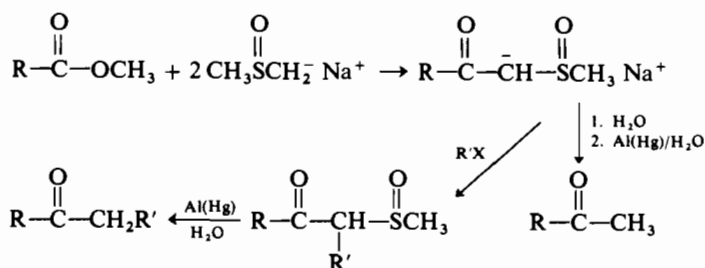
El anión metilsulfinilmetilo, que se genera al calentar dimetilsulfóxido con hidruro sódico o al tratarlo con *n*-butil-litio, es a la vez una base fuerte y un potente nucleófilo.



Se adiciona a las cetonas no enolizables dando *hidroxisulfóxidos*; con las cetonas enolizables se forma exclusivamente el enolato. También son corrientes casos intermedios.

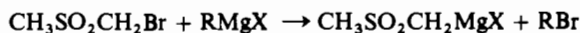


Los ésteres que no sufren eliminación protónica fácilmente, reaccionan con dos equivalentes del anión metilsulfinilmetilo dando aniones de cetosulfóxidos. El grupo metilsulfinilo de tales cetonas se reemplaza por hidrógeno utilizando amalgama de aluminio; el proceso total constituye un método de síntesis de cetonas a partir de ésteres, muy útil.

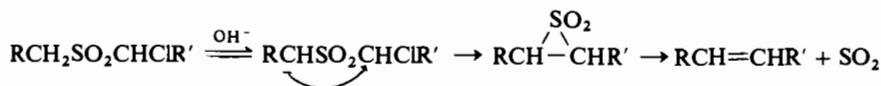


El anión metilsulfinilmetilo en dimetilsulfóxido es un excelente reactivo para la generación de reactivos de Wittig y otros iluros.

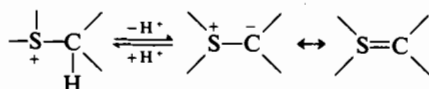
Las reacciones de las sulfonas α -halogenadas son nuevas. A diferencia de los compuestos carbonílicos α -halogenados, dichos productos no experimentan fácilmente reacciones de sustitución nucleófila sobre el carbono. En muchos casos, el ataque nucleófilo ocurre sobre el halógeno, actuando el carbanión estabilizado por la sulfona como grupo saliente.



Las sulfonas α -halogenadas dialquiladas reaccionan con las bases dando una episulfona que por pérdida de dióxido de azufre conduce a un alqueno.

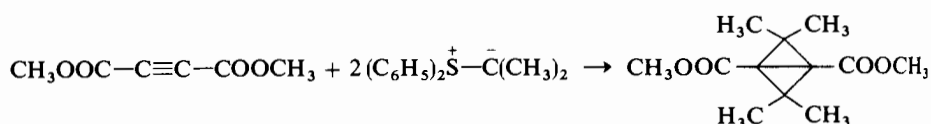
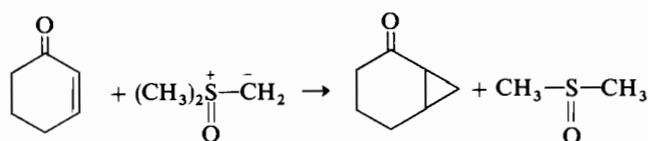
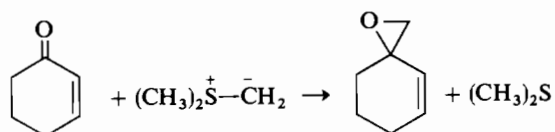


Las sales de sulfonio portadoras de protones en α reaccionan con bases produciendo iluros.

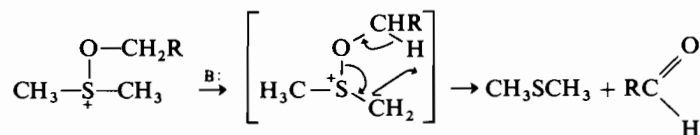


Ciertos iluros de azufre de estabilidad intermedia son excelentes reactivos de transferencia de metileno o metilenos sustituidos a compuestos carbonílicos (sección 18.9)

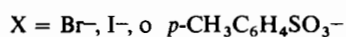
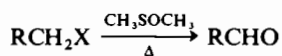
o a olefinas y acetilenos electrófilos. El que los iluros de azufre se condensan con las cetonas α - β -insaturadas dando oxiranos o ciclopropanos parece estar principalmente en función de la naturaleza del iluro. En general los metiluros de dimetilsulfonio originan oxiranos, mientras que los metiluros de dimetiloxulfonio dan ciclopropilcetonas.



Algunos iluros de azufre, especialmente los que poseen buenos grupos salientes sobre el azufre, son totalmente inestables y se descomponen o se transponen al generarse. Un método de oxidación muy útil se basa en la fácil descomposición de los iluros derivados de las sales de alcoxisulfonio.

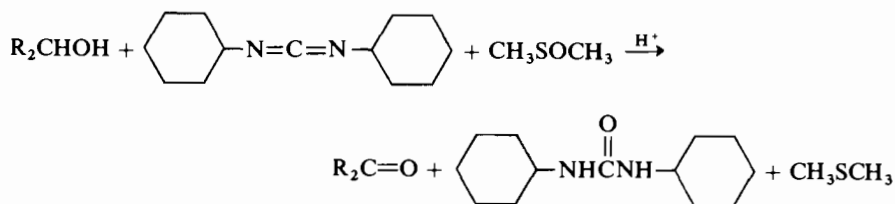


Los halogenuros y tosilatos pueden convertirse en compuestos carbonílicos a través de las sales de alcoxisulfonio.



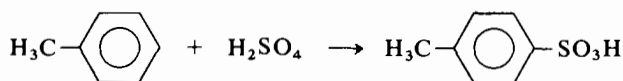
Los alcoholes sufren una reacción análoga oxidándose a aldehídos o cetonas por acción

del dimetilsulfóxido en presencia de agentes condensantes como el pentóxido de fósforo, el trióxido de azufre, el anhídrido acético, y la *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida.

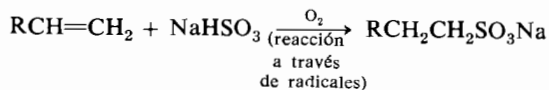
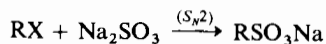
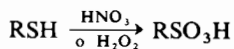


30.7 Ácidos sulfónicos y derivados

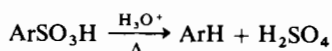
Los ácidos sulfónicos (RSO_3H) son ácidos muy fuertes comparables a los ácidos sulfúrico y perclórico, pero como agentes oxidantes son mucho más débiles. Por esta razón los ácidos sulfónicos, especialmente el *p*-toluensulfónico, son muy útiles como catalizadores ácidos. Los ácidos sulfónicos aromáticos se preparan casi siempre por sulfonación de los correspondientes hidrocarburos.



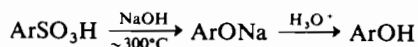
Los ácidos alcanosulfónicos se preparan a partir de tioles, halogenuros de alquilo, o alquenos.



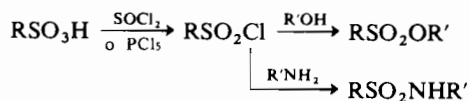
La sulfonación de los hidrocarburos aromáticos es reversible; la hidrólisis se realiza con facilidad por ebullición con ácidos minerales fuertes como el clorhídrico (sección 15.4).



La fusión de ácidos sulfónicos con hidróxido sódico fundido constituye un importante método de producción de fenoles (sección 15.8).

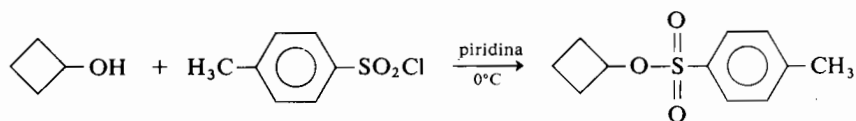


Las amidas y los ésteres de los ácidos sulfónicos no se obtienen directamente a partir de los ácidos, pero se preparan con buen rendimiento partiendo de los cloruros de sulfonilo.



R = alquilo o arilo

Los alcoholes y las aminas reaccionan con los cloruros de sulfonilo más rápidamente que el agua, por lo que los ésteres y las amidas se preparan frecuentemente en presencia de álcali acuoso, que elimina el cloruro de hidrógeno formado. En la formación de ésteres se utiliza a menudo la piridina que actúa a la vez como disolvente y como catalizador básico (sección 20.1).



Los grupos sulfonato sobre un carbono son grupos salientes excepcionalmente aptos para las reacciones de sustitución nucleófila, por lo que la conversión de un alcohol en su sulfonato es un buen método de «activar» un alcohol y favorecer su desplazamiento por buen número de nucleófilos. Los ésteres sulfónicos más empleados son los metansulfonatos, los *p*-toluenesulfonatos (*tosilatos*) y los *p*-bromobenzenosulfonatos (llamados también *broxilatos*).

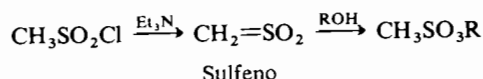
EJERCICIO 30.3

Sugerir un esquema de síntesis apropiado para la siguiente transformación:

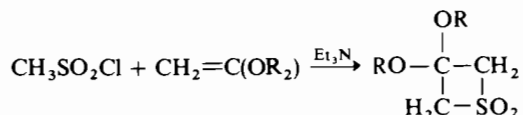


MATERIA OPTATIVA

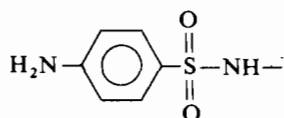
Sulfenos. Los cloruros de sulfonilo con hidrógenos en α reaccionan con las bases produciendo unos intermedios muy reactivos denominados *sulfenos*. La reactividad de los sulfenos es muy parecida a la de las cetenas. Adicionan alcoholes y aminas produciendo sulfonatos, sulfonamidas, etc.



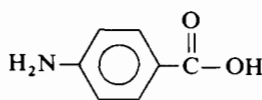
Los sulfenos sufren reacciones de cicloadición con olefinas ricas en electrones.



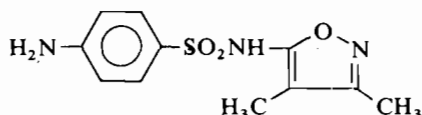
Varias sulfonamidas se utilizan como agentes terapéuticos. Los importantes agentes bactericidas conocidos como *sulfanilamidas* o *sulfas* son derivados de la sulfonamida. La unidad estructural clave en todas las sulfas es el grupo «sulfanilamido».



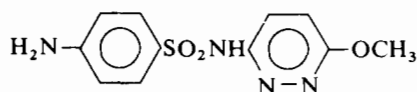
Grupo sulfanilamido

Acido *p*-aminobenzoico

Se cree que estas drogas compiten en funciones microbiológicas normales con el ácido *p*-aminobenzoico, actuando por lo tanto contra dichos organismos como bacteriostáticos. El hombre y los animales superiores no necesitan ácido *p*-aminobenzoico, y las sulfanilamidas no actúan sobre el paciente. Se han sintetizado y ensayado como bactericidas más de 3 000 sulfonamidas. Las dos siguientes representan algunas de las más utilizadas.

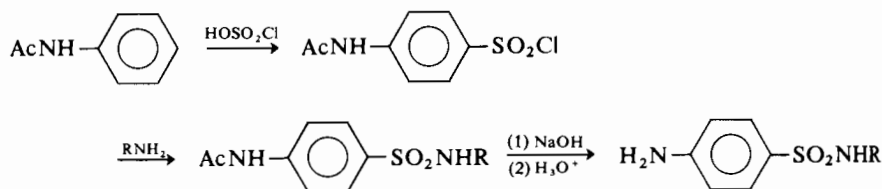


3,4-Dimetil-5-sulfanilamidoisoxazol

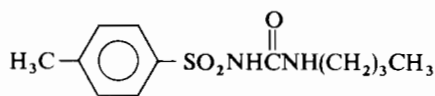


2-Sulfanilamidopirimidina

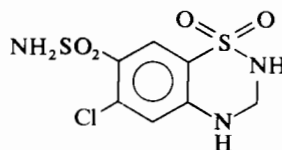
Casi todos estos compuestos se sintetizan por un esquema de reacciones común.



DROGAS RELACIONADAS. Apoyándose principalmente en los extensos estudios sobre las sulfas, se han descubierto otros materiales de actividad terapéutica, como por ejemplo,

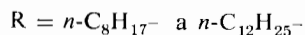
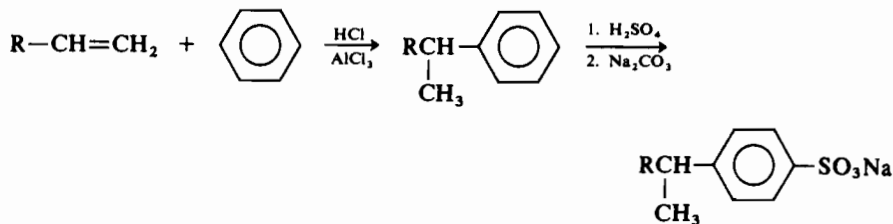


Tolbutamida
agente antidiabético



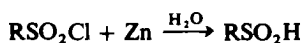
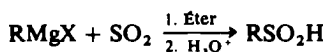
Hidroclorotiazida
agente antihipertensor

El mayor consumo de ácidos sulfónicos es, en forma de sales sódicas, como detergentes (secciones 8.12 y 36.16). La ventaja principal que tienen los detergentes sobre los jabones ordinarios es que no producen depósitos, incluso en aguas duras ya que sus sales de calcio y magnesio son solubles. El método general de síntesis empleado en la fabricación de casi todos los detergentes es el siguiente:



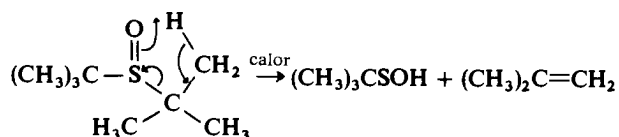
MATERIA OPTATIVA

Otros ácidos con azufre. Los ácidos sulfinicos (RSO_2H), pueden prepararse por acción del dióxido de azufre sobre reactivos de Grignard, o por reducción de los cloruros de sulfonilo.

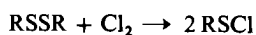


Los ácidos sulfínicos no son particularmente estables, pero sus sales, amidas, ésteres y cloruros sí lo son. Las amidas y los ésteres pueden obtenerse en formas ópticamente activas.

Los ácidos sulfénicos (RSOH) son inestables y normalmente no se aislan. El ácido 2-metil-2-propanosulfénico, que se obtiene por pirólisis del di-*t*-butilsulfóxido, constituye una excepción.



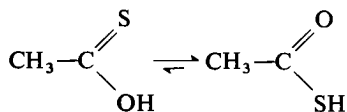
Los derivados de los ácidos sulfénicos como los ésteres (RSOR), las amidas (RSNH₂), y los halogenuros (RSCl) son sustancias relativamente estables. Los cloruros de sulfenilo se preparan por adición de un mol de cloro a un disulfuro.



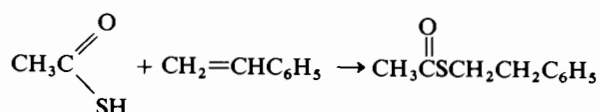
30.8 Compuestos tiocarbonílicos

A diferencia del fósforo y del silicio, el azufre es capaz de formar compuestos en los que esté implicado en enlaces π *p-p*. Este tipo de enlace se encuentra preferentemente en los compuestos tiocarbonílicos. Tales compuestos, en general, no son muy estables, y su química tiene una importancia limitada, por lo que sólo presentaremos aquí algunos ejemplos ilustrativos.

El ácido tioacético, que existe casi exclusivamente en la forma tiol, es más reactivo que el acético.



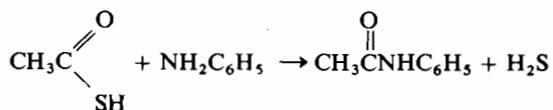
Como tiol que es, se adiciona con facilidad a compuestos insaturados; la reacción ocurre normalmente de forma espontánea y completa,

**EJERCICIO 30.4**

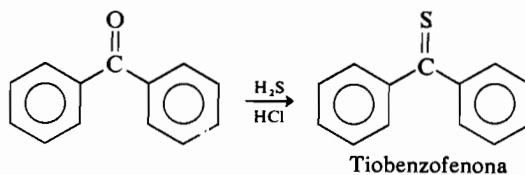
Sugerir esquemas de síntesis útiles para efectuar la siguiente transformación:



El ácido tioacético acetila rápidamente las aminas aromáticas, incluso en disolución acuosa y a temperatura ambiente.



Las tioacetonas y los tioaldehídos son generalmente inestables por su tendencia a dimerizarse y polimerizarse. Es excepcional el caso de la *tiobenzofenona*, de hermoso color azul, que se prepara y manipula con relativa facilidad.



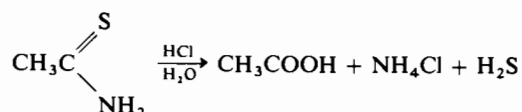
Pocos compuestos orgánicos azufrados tienen olores agradables; se dice que el olor de la tioacetona es «el más malo de todos».

MATERIA OPTATIVA

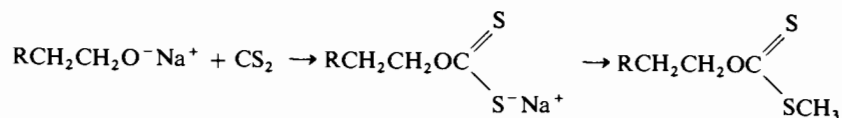
Algunas reacciones especiales de los compuestos de azufre. Las tioamidas se preparan a partir de las amidas por acción del pentasulfuro de fósforo.



La hidrólisis catalizada por ácido de la tioacetamida suministra sulfuro de hidrógeno de tal forma que se utiliza como adecuada fuente «in situ» de él, en análisis cualitativo inorgánico.



Los alcóxidos se adicionan al sulfuro de carbono produciendo xantatos (ditiocarbonatos), que se convierten en xantatos de metilo por reacción con yoduro de metilo.

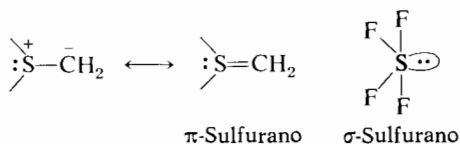


Por pirólisis de los xantatos de metilo (*eliminación de Tschugaev*) se obtienen alquenos (sección 19.13).

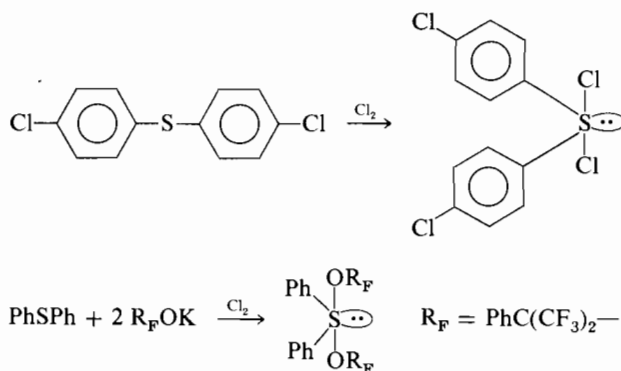
30.9 Sulfuranos

MATERIA OPTATIVA

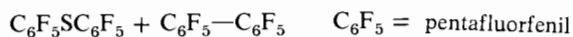
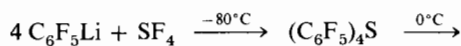
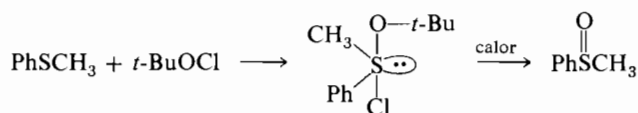
Se conocen muchos compuestos de azufre cuya estructura está de acuerdo con la expansión del octeto del no metal. Estos compuestos de azufre «hipervalente» se suelen denominar *sulfuranos*. Teóricamente puede tener lugar la expansión del octeto por adición de un enlace σ o π . Las estructuras con retro-enlace de un iluro (sección 10.6) y el SF_4 son ejemplos clásicos de ambas clases de sulfuranos.



Los σ sulfuranos han sido propuestos como posibles intermedios de numerosas reacciones que tienen lugar en los átomos de azufre. Numerosos sulfuranos son suficientemente estables para ser aislados; las ecuaciones líneas abajo ilustran varios ejemplos. Se ha hallado que estos compuestos tienen una forma geométrica de bipirámide trigonal con los ligandos más electronegativos en las posiciones correspondientes a los vértices.



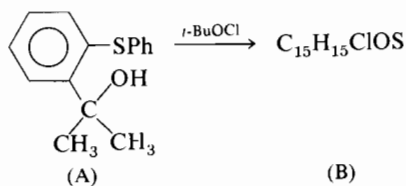
Entre los sulfuranos de los que está probada su existencia en solución figuran:



El último sulfurano presenta el interés de ser el primer compuesto observado con cuatro enlaces carbono-azufre.

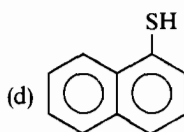
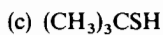
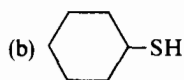
EJERCICIO 30.5

Cuando se trató el compuesto A con hipoclorito de *t*-butilo se obtuvo el compuesto B, con la composición indicada y cuyo espectro infrarrojo no muestra las absorciones debidas al S = O o al O—H. Sugiera una estructura para B.

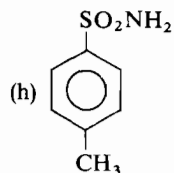
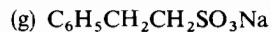
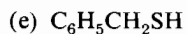
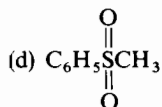
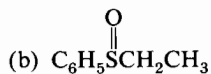


PROBLEMAS

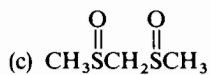
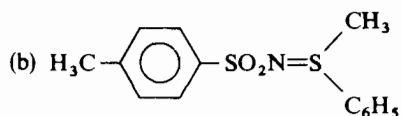
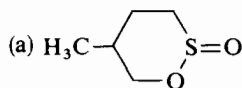
1. Los tioles pueden obtenerse por una gran variedad de métodos. Sugerir síntesis adecuadas de cada uno de los siguientes tioles utilizando en cada caso métodos diferentes.



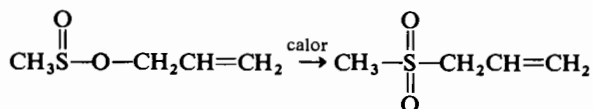
2. Diseñar métodos de síntesis apropiados para los siguientes compuestos.



3. Escribir las fórmulas de proyección para los posibles estereoisómeros de los siguientes compuestos.

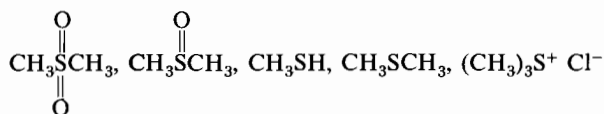


4. (a) Sugerir un mecanismo para la siguiente reacción.

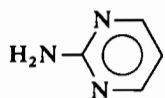


- (b) Sugerir un experimento adicional que corrobore la interpretación mecánica propuesta.
 (c) La mayoría de los sulfóxidos ópticamente activos no sufren racemización térmica. Sin embargo, el alil metil sulfóxido ópticamente activo se racemiza por calefacción. Explicar por qué.

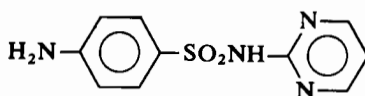
5. Ordenar según su acidez creciente:



6. Diseñar un esquema de síntesis de la «sulfadiazina», partiendo del benceno y de la 2-aminopirimidina.

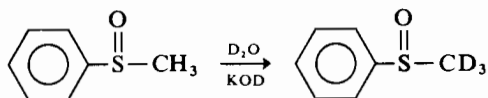


2-Aminopirimidina

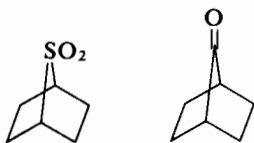


Sulfadiazina

7. (a) ¿Puede esperarse que la siguiente reacción ocurra sin racemización en el azufre? Explicar por qué.



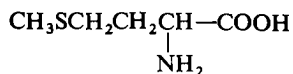
- (b) La acetona y la dimetilsulfona tienen aproximadamente la misma acidez. ¿Qué se puede pensar de las acideces relativas de los siguientes compuestos?



8. Sugiera un método para convertir el (S)-2-octanol puro en (R)-2-octanotiol puro.

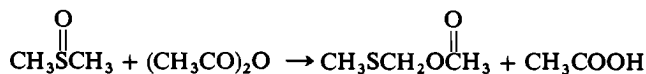
PROBLEMAS OPTATIVOS

9. La metilación del dimetilsulfóxido puede ocurrir en el azufre o en el oxígeno. Sugerir un método físico que permita decidir cuándo una reacción concreta produce una sal *S*-metilada o una sal *O*-metilada del dimetilsulfóxido.
10. (a) Cuando el sulfuro de metilo y etilo se trata con yoduro de etilo a temperatura elevada se forma una mezcla de sales entre las que se encuentran los yoduros de trimetil- y trietilsulfonio. Explicar por qué.
- (b) Sugerir un método para preparar una sal de dietilmetilsulfonio exenta de otras sales contaminantes.
- (c) El aminoácido metionina actúa en muchas reacciones biológicas como dador de grupos metilo. Las reacciones de transmetilación en las que interviene la metionina requieren la presencia de trifosfato de adenosina (ver pág. 1034). Considerar la respuesta al apartado (a) y sugerir un mecanismo similar para explicar cómo la combinación de ATP y metionina lleva a cabo la metilación de un sustrato nucleófilo.

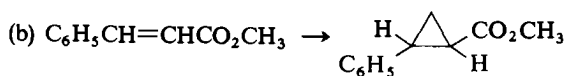
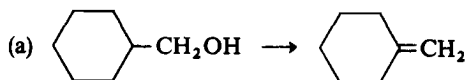


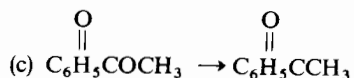
Metionina

11. El reactivo de *Kharasch*, cloruro de 2,4-dinitrobenzensulfenilo, es un valioso reactivo para preparar derivados cristalinos de numerosas clases de compuestos como aminas, alquenos y alquinos. Al adicionar dicho reactivo a *cis* y a *trans*-2-buteno se obtienen productos diferentes. Explicar por qué.
12. Sugerir un mecanismo para la siguiente reacción:

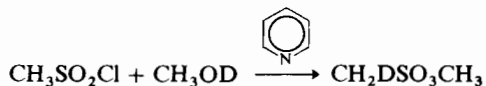


13. Diseñar métodos de síntesis en los que intervengan reactivos con azufre para las siguientes transformaciones:

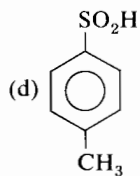
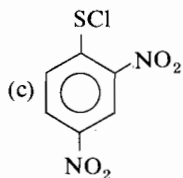
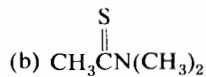
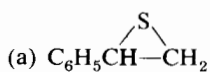




14. Indicar la secuencia de pasos necesarios para convertir un alcohol en una olefina ($\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \rightarrow \text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$) por medio de la reacción de eliminación de Tschugaev. ¿Qué ventajas presenta este método con relación al tratamiento de un alcohol con un ácido fuerte?
15. Sugerir una explicación para la siguiente observación.



16. Esquematice métodos convenientes para sintetizar los compuestos siguientes:



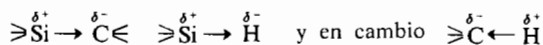
CAPÍTULO 31

Química de los compuestos orgánicos con silicio y fósforo

31.1 Química de los compuestos organosilícicos

El silicio ocupa una posición en la tabla periódica intermedia entre el carbono y los metales del Grupo IV. El silicio reacciona con mucha mayor facilidad que el carbono. En realidad las reacciones del silicio ocurren tan deprisa que no se han podido efectuar estudios cinéticos con las técnicas convencionales. Encontraremos gran número de semejanzas entre la química del carbono y la del silicio, pero deben recordarse cuatro diferencias importantes en la química de estos dos elementos.

1. El silicio, como el carbono, es normalmente tetravalente; pero, a diferencia del carbono y gracias a sus orbitales *d*, puede adoptar un número de coordinación de 5 ó 6.
2. El radio atómico y la polarizabilidad electrónica del silicio son mucho más grandes que los del carbono.
3. El silicio es electropositivo, comparado con el carbono y el hidrógeno; por lo tanto en los enlaces silicio-hidrógeno o silicio-carbono, el silicio es el extremo positivo del dipolo. Recuérdese que el hidrógeno es *positivo* con relación al carbono.



4. El silicio, como otros elementos de la segunda fila, no participa fácilmente en enlaces π *p-p*.

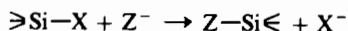
Antes de pasar a las secciones siguientes es conveniente revisar todo lo relativo a la estructura y nomenclatura de los compuestos de silicio expuesto en las secciones 4.19 y 10.8.

EJERCICIO 31.1

El tetrametilsilano origina un singlete a δ 0,00 en resonancia magnética protónica. Justificar por qué esta señal aparece a campos tan altos.

31.2 Sustituciones nucleófilas e iones siliconio

Los compuestos de silicio son más susceptibles a las sustituciones nucleófilas bimoleculares que los correspondientes compuestos de carbono.



El diagrama energético de la reacción es parecido al de las reacciones S_N2 sobre átomos de carbono; la única diferencia importante es la participación de los orbitales $3d$ (fig. 31.1) que pueden contribuir a la estabilización de los estados de transición y/o de los intermedios inestables cuyas estructuras y energías libres estén próximas a las del estado de transición. Obsérvese que tal participación contribuirá al enriquecimiento electrónico del átomo de silicio en el estado de transición. Aunque no se han efectuado muchos estudios cinéticos de las reacciones del silicio, parece evidente que en el estado de transición de una reacción de sustitución bimolecular se acumula una cierta carga negativa sobre el silicio, como se deduce de los efectos de sustituyentes dadores o atractores de electrones.

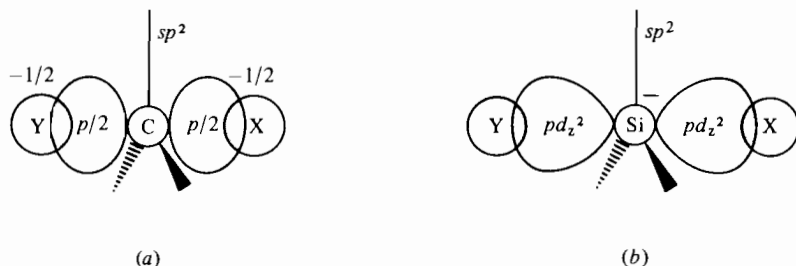
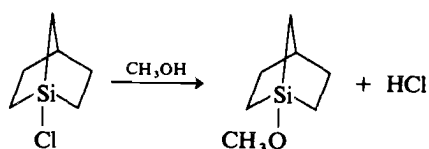


Figura 31.1

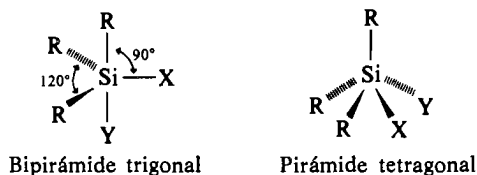
(a) Estado de transición en una reacción S_N2 sobre un átomo de carbono. (b) Estado de transición bipiramidal trigonal o intermedio inestable en una reacción S_N2 sobre un átomo de silicio con participación de los orbitales $3d$.

Se podría suponer, por analogía con la química del carbono, que las reacciones bimoleculares sobre átomos de silicio deberían realizarse con inversión de la

configuración. Se ha comprobado (trabajos de Sommer * y colaboradores) que la inversión de configuración ocurre casi siempre que existe un buen grupo saliente (especialmente en disolventes polares que estabilizan el anión saliente por solvatación). Pero las sustituciones bimoleculares del silicio pueden transcurrir por caminos diferentes del de la inversión.



Las reacciones de sustitución bimolecular son muy rápidas en los compuestos con silicio en cabeza de puente, en contraste con la elevada inercia de los análogos carbonados (secciones 16.2, 16.3). La diferencia puede explicarse de nuevo por mecanismos que no son posibles en la química del carbono. La participación de los orbitales $3d$ en dos mecanismos diferentes produce retención de configuración en el átomo de silicio central a través de intermedios con las siguientes geometrías:

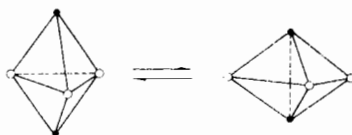


MATERIA OPTATIVA

Intercambio de sustituyentes axiales y ecuatoriales. Cuando la reacción de una molécula dada progresa a lo largo de la coordenada de reacción, los núcleos y los electrones adoptan posiciones que corresponden a la mínima energía libre posible. Estas posiciones deben ser las mismas en las reacciones directa e inversa; es decir, las reacciones directa e inversa deben seguir el mismo mecanismo. Es el denominado *principio de la reversibilidad microscópica*. Obsérvese en la bipirámide trigonal indicada anteriormente que los grupos saliente y entrante (X e Y) no ocupan posiciones iguales; X está en posición ecuatorial e Y en posición axial. Si el estado de transición fuera así, en la reacción directa el grupo Y entraría en dirección axial, y en la reacción inversa el grupo X entraría en dirección ecuatorial, lo que es difícil de aceptar. Para resolver el problema se ha postulado una *seudo-rotación*, que consiste en una deformación de los ángulos de enlace de tal forma que la molécula bipirámide

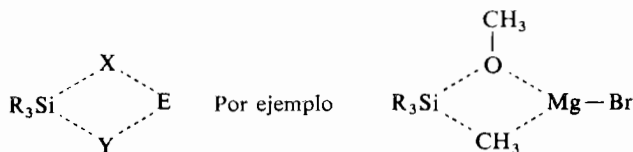
* Leo H. Sommer. Nacido en 1917 en Nueva York. Universidad del Estado de Pensilvania y Universidad de California (Davis).

trigonal parece que haya girado 90° . En la figura, el grupo más próximo al observador queda fijo mientras que los grupos axiales (verticales) se desplazan hacia atrás (transformando un ángulo de 180° en otro de 120°) y los dos grupos ecuatoriales restantes se separan ligeramente y se desplazan hacia adelante (transformando el ángulo de 120° en otro de 180°).

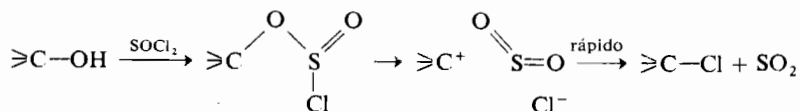


El balance de este proceso de pseudo-rotación es un intercambio de sustituyentes axiales y ecuatoriales. A causa del principio de la reversibilidad microscópica una bipirámide trigonal con grupos entrante y saliente que ocupan posiciones diferentes no representa correctamente el estado de transición; se trata más probablemente de un intermedio metastable de vida media suficiente para sufrir la pseudo-rotación.

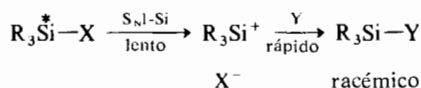
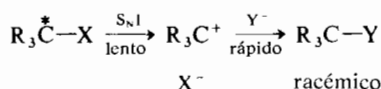
Las reacciones de sustitución bimolecular con retención de configuración en el átomo de silicio no están limitadas a los compuestos con puente. También se observa frecuentemente con compuestos acíclicos que tienen grupos salientes deficientes, sobre todo en disolventes apolares. En muchas de estas reacciones, el reactivo atacante (E-Y) proporciona asistencia electrófila al grupo saliente (X).



En el carbono, las reacciones de sustitución nucleófila con retención de configuración ocurren algunas veces con formación de pares de iones (sección 17.3),



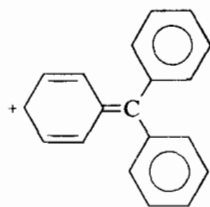
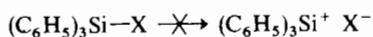
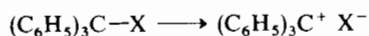
pero en el silicio tales reacciones se efectúan sin intervención de pares de iones siliconio. *A priori*, sería predecible una intervención de los iones siliconio en las reacciones de sustitución nucleófila, análoga a la de los iones carbonio, ya que el silicio es más electropositivo que el carbono.



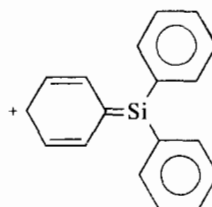
Tales reacciones son muy poco corrientes, si es que ocurren; no se conoce todavía ningún ejemplo seguro de ellas. Incluso en presencia de nucleófilos débiles parece que el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ es incapaz de competir con el $\text{S}_{\text{N}}2$ en las reacciones del Si. Quizás se deba a que los iones silicionio son en general menos estables que los iones carbonio, pero es más probable que la sustitución bimolecular ocurra tan fácilmente con el silicio que el mecanismo a través del ion silicionio no tenga oportunidad de competir con él.

MATERIA OPTATIVA

La poca importancia de los iones silicionio. Los halogenuros de trifenilsililo no muestran tendencia a disociarse. Los iones trifenilcarbonio son muy estables por la deslocalización de los enlaces π *p-p* entre el átomo central y los anillos. En los iones trifenilsilicionio las formas de resonancia con dobles enlaces sobre el silicio contribuyen aparentemente muy poco a la estabilidad del ion.



Contribución importante



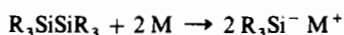
Contribución despreciable

31.3 Silaniones

Los compuestos organosililmetálicos, como el trifenilsilil-litio, están bien estudiados. Puede considerarse en principio que tales compuestos contienen *silaniones* estables. Los aniones sililo no se forman tan fácilmente como sus análogos los carbaniones. Pero, una vez formados, se puede predecir su reactividad por ana-

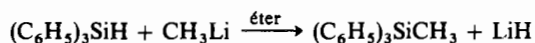
logía con los compuestos organometálicos. Los compuestos del tipo $R_3Si^-M^+$ se preparan fácilmente a partir de los disilanos si uno, dos, o los tres grupos R son arílicos.

Por ejemplo



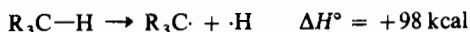
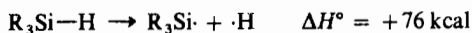
Es posible preparar tales compuestos con los tres grupos R alquilo pero, generalmente, sólo son conocidos como intermedios de reacción fugaces.

Recuérdese que la dirección de la polarización del enlace Si—H es opuesta a la del enlace C—H. Al tratar compuestos como el trifenilsilano con bases fuertes como metil-litio no se obtiene el trifenilsilil-litio, sino el metiltrifenilsilano e hidruro de litio.



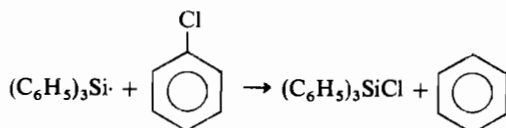
31.4 Radicales libres organosilícicos

Los radicales organosilícicos intervienen en buen número de reacciones de importancia sintética. Los radicales sililo sencillos se forman a partir de los silanos con más facilidad que los radicales libres carbonados a partir de los hidrocarburos.



MATERIA OPTATIVA

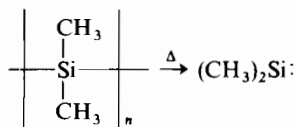
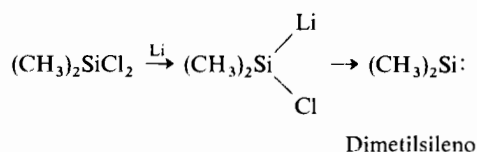
Los radicales trifenilsililo no tienen una estabilidad tan elevada como los análogos carbonados tipo trifenilmetilo. (Recuérdese que con los iones siliconio ocurre lo mismo.) Compuestos como $(C_6H_5)_3C-Si(C_6H_5)_3$ o $(C_6H_5)_3Si-Si(C_6H_5)_3$ no tienen tendencia a disociarse en radicales, al revés que $(C_6H_5)_3C-C(C_6H_5)_3$ que no llega ni a formarse (sección 12.4). Una vez formados, los radicales $(C_6H_5)_3Si\cdot$ son tan reactivos que incluso captan el cloro del clorobenceno:



31.5 Silenos

MATERIA OPTATIVA

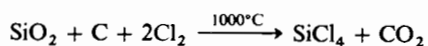
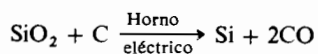
Las especies de silicio divalentes, los *silenos*, análogos a los carbenos o metilenos, se generan por reacciones de α -eliminación. Los métodos generales de preparación de silenos comprenden la reacción de dihalogenosilanos con metales y la termólisis de di- o polisilanos.



Dos reacciones características de los carbenos son la inserción en enlaces sencillos (sección 21.5) y la adición a enlaces múltiples (secciones 14.12, 20.10, 29.8). Aunque los silenos no están estudiados con gran detalle, se conocen ambos tipos de reacción: inserción y adición.

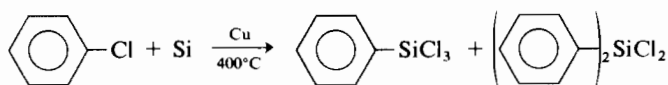
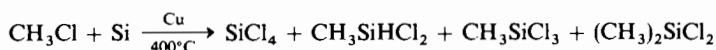
31.6 Preparación y reacciones de los compuestos organosilícicos

Todos los compuestos organosilícicos se preparan en última instancia a partir de la sílice, SiO_2 , que es el constituyente más abundante en la corteza terrestre. Los compuestos de silicio son relativamente caros en comparación con los de carbono. Su alto precio se debe a la gran cantidad de energía necesaria para la conversión de la sílice en silicio o en tetrahalogenuros de silicio, a partir de los cuales se preparan los compuestos de silicio.

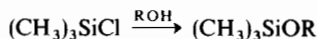
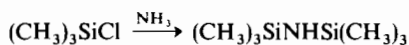
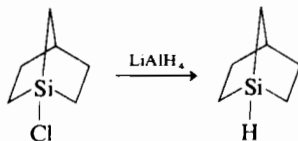


Los cloruros organosilícicos que son los intermedios más importantes en la química de los compuestos organosilícicos, se preparan a partir del silicio o del

tetracloruro de silicio. El silicio reacciona con cloruros de alquilo o arilo a alta temperatura y en presencia de catalizadores de cobre, originando mezclas de cloruros organosilícicos. Esta síntesis directa es un importante proceso comercial. El método está limitado a la producción de los cloruros de alquil- o arilsilicio más sencillos.

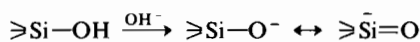


Los productos de la «síntesis directa» proporcionan prácticamente todos los compuestos organosilícicos importantes, mediante reacciones de sustitución nucleófila. Las siguientes ecuaciones ilustran algunas de estas reacciones de los halogenuros de silicio.



La conversión de los alcoholes en éteres de trimetilsililo, por reacción con cloruro de trimetilsililo es muy útil ya que los éteres tienen una volatilidad mucho mayor que la de los alcoholes de partida. Este aumento en la volatilidad no sólo es útil sino incluso necesario para poder estudiar los alcoholes por espectroscopia de masas y cromatografía en fase vapor.

El enlace sencillo silicio-oxígeno es extraordinariamente fuerte ($\text{Si}-\text{O} \sim 105$ kcal frente a $\text{C}-\text{O} \sim 85$ kcal), lo que explica la gran estabilidad térmica de los compuestos de silicio-oxígeno. Es probable que el enlace sigma entre el silicio y el oxígeno esté reforzado por algún tipo de solapamiento π *p-d*.

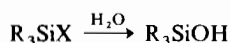


Los silanoles son algo más ácidos que los correspondientes alcoholes, como consecuencia, quizás, del enlace por retroceso del silicio. En general los silanoles y sus sales se comportan como los alcoholes y los alcóxidos.

EJERCICIO 31.2

Puesto que el silicio es más electropositivo que el carbono, debe esperarse que las sililaminas sean más básicas que las correspondientes aminas. En realidad son bases mucho más débiles. Explicar por qué.

Los silanoles se forman por hidrólisis de cierto número de compuestos de silicio; el agua sola es generalmente suficiente para efectuar la hidrólisis.



X = halógeno, OR, OCOR, H, etc.

La característica más notable de los silanoles es la facilidad con que se condensan para formar siloxanos.



Los polímeros obtenidos por condensación de dioles y/o trioles se conocen como *siliconas*, dado que estos productos pueden considerarse formalmente como polímeros de compuestos de silicio análogos a las cetonas, $>\text{Si}=\text{O}$. No se conocen «siliconas» monómeras ni siquiera como intermedios de reacción. Es un ejemplo más de la poca tendencia del silicio a formar enlaces π *p-p*.

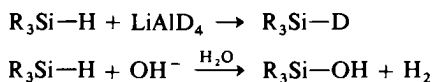
EJERCICIO 31.3

El di-*t*-butilsilanodiol es estable al calor y a los ácidos. No pierde agua aunque se caliente por encima de 400° con agentes deshidratantes. Dar una explicación a esta conducta.

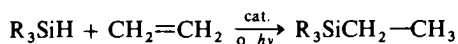
Los silanos con enlaces Si—H se preparan a partir de los halogenuros de silicio por desplazamiento del halógeno con reactivos organometálicos o por reducción con hidruro de aluminio y litio.



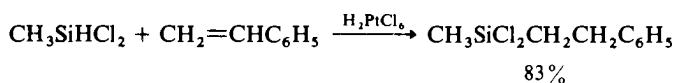
Como se ha indicado ya, el enlace silicio-hidrógeno está polarizado de tal forma que el hidrógeno es negativo. Una sustitución nucleófila, en tales compuestos, puede provocar un desplazamiento de hidruro. Estas reacciones, relacionadas con un grupo saliente pobre, se efectúan con retención de configuración en el átomo de silicio, tal como cabía esperar (pág. 1178).



La formación de enlaces Si—C por adición de hidruros de silicio a alquenos y alquinos tiene importancia en el laboratorio y en la industria. Las reacciones se llevan a cabo en condiciones radicalarias y se inician generalmente por acción de la luz o por peróxidos. El proceso global es una reacción en cadena puesto que los hidruros de silicio son agentes de transferencia de cadena eficaces, pero se puede controlar fácilmente para obtener productos de adición sencillos.

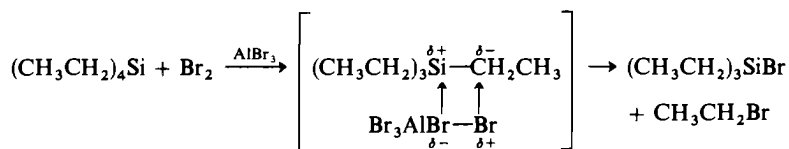


La adición de hidruros silánicos también se realiza con metales pesados como catalizadores. El ácido cloroplátinico, H_2PtCl_6 , a temperatura ambiente, es eficaz en relaciones molares tan pequeñas como 10^{-9} . En estas reacciones intervienen posiblemente intermedios del tipo R_3SiPtH .

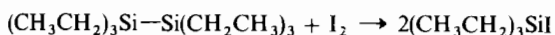
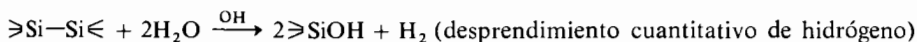


MATERIA OPTATIVA

Fuerzas de los enlaces C—Si y Si—Si. La química de los compuestos del tipo R_4Si está fuertemente influenciada por la estabilidad relativamente alta del enlace Si—C. El tetrametilsilano tiene una inercia química absoluta. A pesar de todo, la gran susceptibilidad del átomo de silicio a los ataques nucleófilos se manifiesta incluso en compuestos en los que el átomo de silicio central está rodeado por cuatro átomos de carbono.



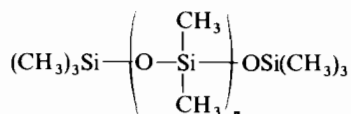
La energía del enlace Si—Si (53 kcal), débil si se compara con la del enlace C—C (83 kcal), sugiere que las cadenas de silicio han de ser menos estables que los correspondientes hidrocarburos. Sólo se conocen compuestos de la serie $\text{Si}_n\text{H}_{2n+2}$, análogos a los hidrocarburos, hasta $n = 6$. El principal método de síntesis de enlaces Si—Si es la reacción de metales activos con halogenuros de sililo como ya se ha visto. He aquí algunas reacciones típicas de estos compuestos.



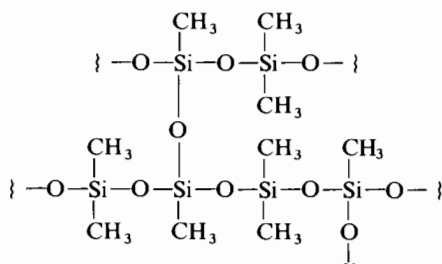
31.7 Aspectos comerciales de la química del silicio

MATERIA OPTATIVA

Casi todos los productos organosilícicos del comercio son siloxanos o siliconas polímeros. Los aceites de silicona son principalmente polímeros lineales del tipo



Hasta $n = 2\,000$ los compuestos son líquidos a temperatura ambiente. Las resinas de silicona y gomas de silicona son polímeros entrecruzados. El entrecruzamiento puede efectuarse de varias maneras, siendo una de las más corrientes la adición de cantidades controladas de metiltriclorosilano a dimetildiclorosilano antes de la hidrólisis.



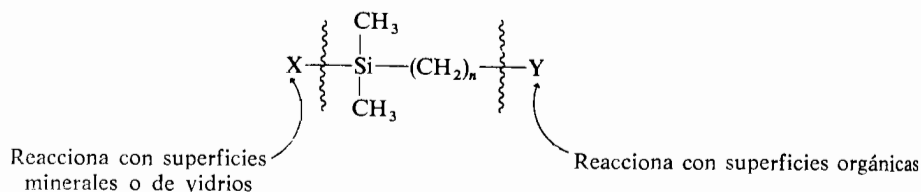
La utilidad de las siliconas se basa principalmente en lo que *no* hacen; son materiales muy inertes, repelen el agua, estables a temperaturas extremas, buenos aislantes eléctricos, inertes a ataques químicos, y no son tóxicos. Se dan a continuación los usos más importantes de las siliconas:

Aceites de silicona: Tratamiento de objetos para hacerlos hidrófobos y resistentes a las manchas, acabado del papel para evitar que se combe, abrillantadores, agentes antiespumantes, fluidos dieléctricos, cremas farmacéuticas impermeables al agua, y lubricantes de utilización en condiciones extremas de frío o calor.

Resinas de silicona: Aislantes eléctricos y pinturas y acabados hidrófobos resistentes al medio ambiente exterior, a la luz del sol, a la oxidación y a las radiaciones de energía elevada.

Gomas o cauchos de silicona: Juntas herméticas, estopadas, y similares, especialmente para trabajar a altas temperaturas o con cambios bruscos de temperatura.

Los compuestos reactivos de silicio intervienen en formulaciones destinadas a modificar las propiedades superficiales.

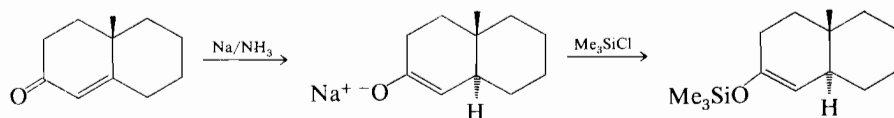


Compuestos como el anterior se usan para el acabado de las partes en fibra de vidrio de los automóviles.

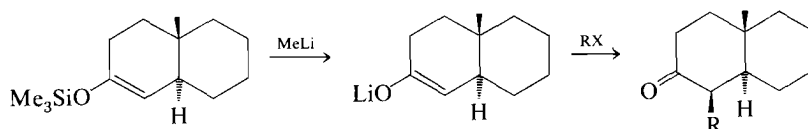
31.8 Reactivos silícicos en síntesis orgánicas

Los reactivos silícicos están desempeñando un papel de importancia creciente en la síntesis de moléculas complejas. Algunos derivados del silicio resultan muy adecuados para atrapar intermedios reactivos, para actuar como grupos protectores o para modificar la reactividad.

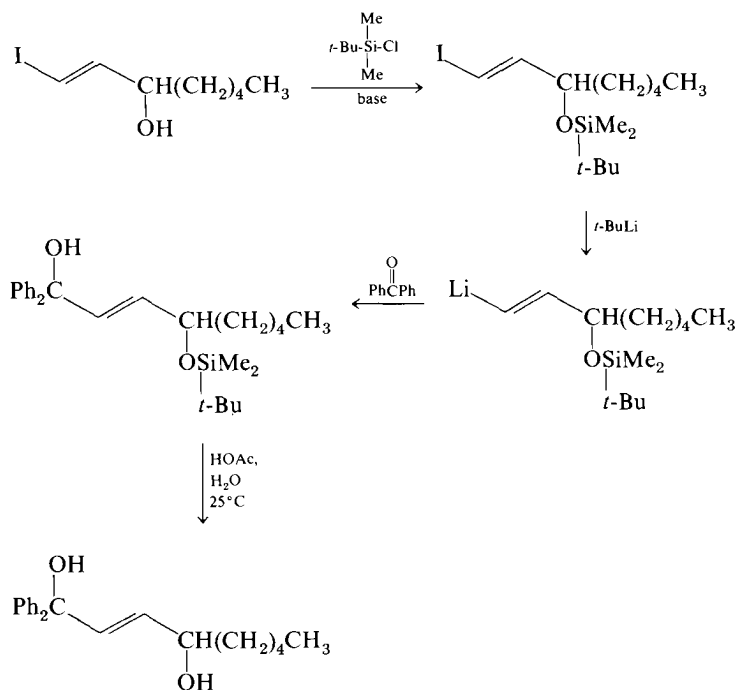
G. Stork y colaboradores han empleado el cloruro de trimetilsililo para capturar el enolato intermedio que se produce al reducir enonas mediante disolución de metales.



El tratamiento del silil-derivado con metil-litio seguido por la acción de un reactivo alquilante resulta en la introducción de un grupo alquilo de manera regio- y estereo-selectiva.



En muchas síntesis hace falta proteger los grupos hidroxilo mientras se llevan a cabo reacciones en otros puntos de la molécula. Aunque los éteres de trimetilsililo son demasiado lábiles para actuar como grupos protectores útiles, Corey* ha encontrado que los éteres de *t*-butildimetilsililo resisten procesos o reacciones como las de Grignard o las oxidaciones con anhídrido crómico. La secuencia de reacciones siguiente ilustra el empleo de este grupo protector:



* Elías J. Corey. Nacido en Methuen, Massachussets, en 1928. Universidades de Illinois y Harvard.

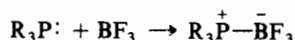
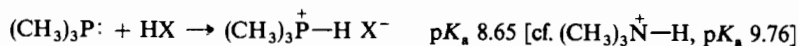
El reactivo de silil-litio indicado ha sido empleado a los intentos de síntesis de prostaglandinas (sección 8.11).

31.9 Química de los compuestos orgánicos del fósforo

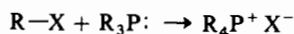
La versatilidad de los compuestos orgánicos del fósforo en lo que se refiere a su estructura y reactividad deriva de la estructura electrónica de dicho elemento. El fósforo cae justo debajo del nitrógeno en la tabla periódica, y hay muchas semejanzas entre la química de los derivados orgánicos de estos dos elementos. Entre ellos existen también los mismos tipos generales de diferencias que entre el carbono y el silicio. El fósforo tiene orbitales *d* accesibles, es más grande, más polarizable y más electropositivo que el nitrógeno. Los compuestos de fósforo trivalente y los aniones de fósforo son mejores nucleófilos que los derivados análogos del nitrógeno. Además los centros fosforados son más electrófilos, es decir, son más propensos a ataques nucleófilos que los centros nitrogenados similares. La coordinación del nitrógeno está limitada a 4, mientras que el fósforo puede aumentar su número de coordinación hasta 5 ó 6 por expansión de su octete. Como se expuso en la sección 10.8, los compuestos de fósforo con números de coordinación 5 y 6 existen no sólo como intermedios de reacción, sino también como compuestos estables.

31.10 Los compuestos de fósforo como nucleófilos

Al igual que las aminas, los compuestos orgánicos del fósforo trivalente son débilmente básicos y forman aductos con los ácidos.

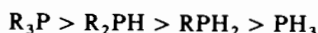


Sin embargo, la característica más saliente de estos compuestos es su gran nucleofilia puesta de manifiesto en la tendencia de las fosfinas a reaccionar con halogenuros de alquilo para dar sales de fosfonio.



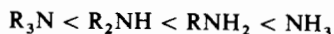
COMPARACIÓN DE LAS FOSFINAS Y LAS AMINAS COMO NUCLEÓFILOS. *La velocidad de la reacción anterior aumenta con la sustitución alquímica de la fosfina, debido al carácter dador de electrones de los grupos alquilo.*

← Más reactivo Menos reactivo →



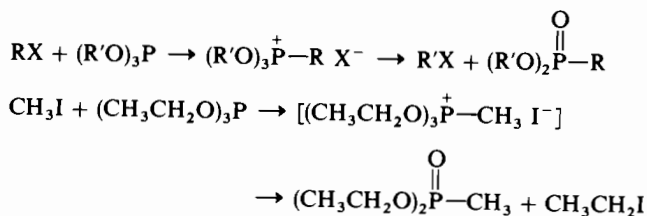
En la reacción de las aminas con agentes alquilantes se observa una secuencia de velocidad inversa, porque los factores estéreos son mucho más importantes en el pequeño átomo de nitrógeno que en el átomo de fósforo de mayor tamaño.

← Menos reactivo Más reactivo →



La trifenilfosfina reacciona fácilmente con el yoduro de metilo, y en cambio la trifenilamina es inerte; en la amina existe un gran impedimento estéreo y el par sin compartir del nitrógeno está bastante deslocalizado en los anillos aromáticos.

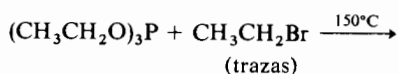
Una de las reacciones mejor conocidas y más útiles en la química del fósforo es la reacción de Arbusov: reacción entre un halogenuro de alquilo y un fosfito de trialquilo que produce un ester fosfonato.



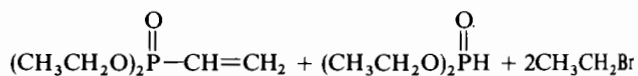
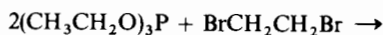
Obsérvese que el subproducto de esta reacción es un halogenuro de alquilo (R'X); si este halogenuro es más reactivo que el RX inicial, se obtendrán mezclas. Los fosfitos, con grupos alcoxi atrayentes de electrones sobre el fósforo, son mucho menos nucleófilos que las fosfinas. Por ello estas reacciones de alquilación requieren frecuentemente reflujos prolongados. Con los fosfitos de triarilo, la reacción se detiene en la primera etapa produciéndose sales de triariloxifosfonio, $(ArO)_3P^+ - RX^-$.

EJERCICIO 31.4

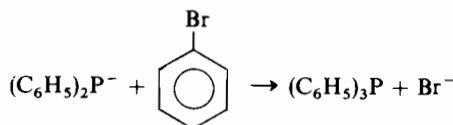
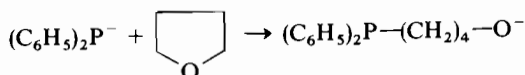
¿Qué productos principales deben esperarse de la siguiente reacción?

**EJERCICIO 31.5**

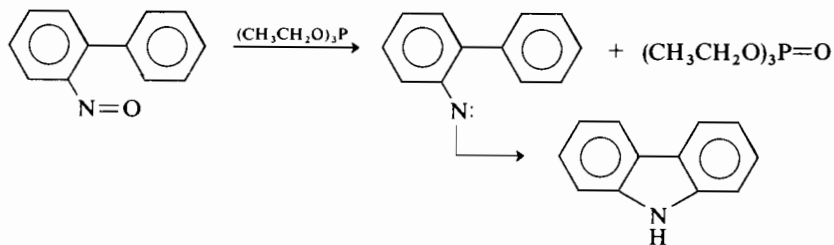
Sugerir un mecanismo razonable para explicar la siguiente observación:

**MATERIA OPTATIVA**

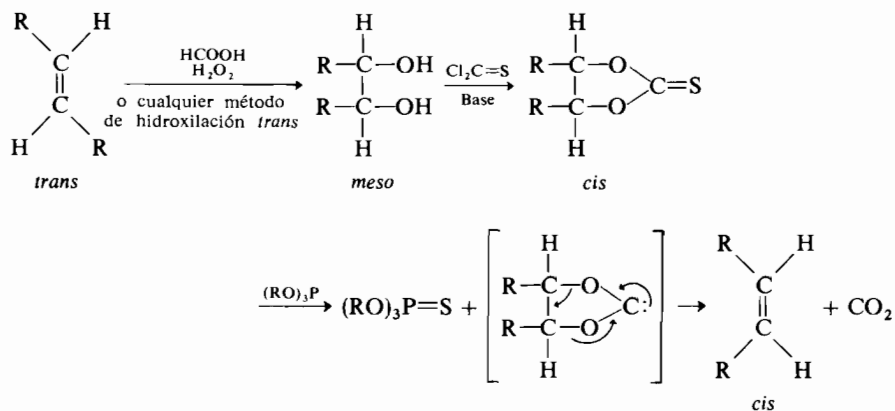
Aniones del fósforo. Los aniones del fósforo en los que la carga negativa reside principalmente en el fósforo son unos extraordinarios nucleófilos. A continuación se dan algunas reacciones características.



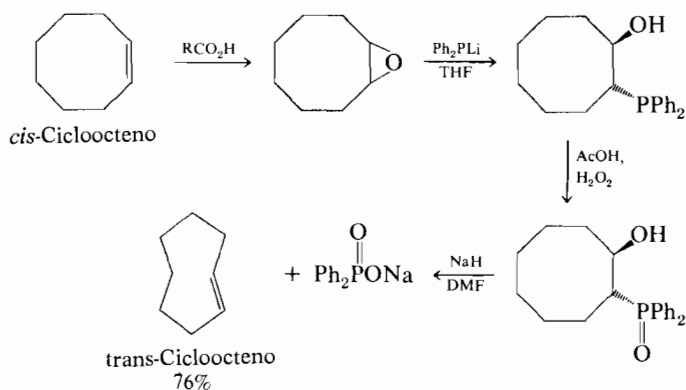
La gran nucleofilia del fósforo le permite reaccionar con otros átomos además del carbono. Se conocen reacciones útiles y misteriosas en las que el fósforo ataca a halógenos, oxígeno, azufre o nitrógeno. Las mejor conocidas son las reacciones entre compuestos de fósforo trivalente y centros oxigenados. El resultado final es la pérdida de un oxígeno.



Un método interesante para la interconversión de alquenos *cis* y *trans*, desarrollado por Corey,* se basa en el ataque de un fósforo trivalente que se resuelve con la eliminación de un átomo de azufre.



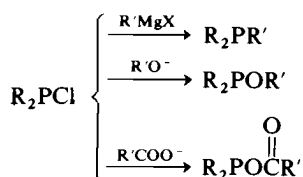
Un segundo método para «invertir» un alqueno empleando un reactivo con fósforo consiste en los siguientes pasos:



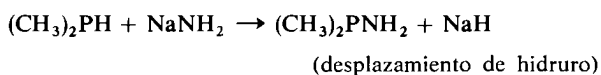
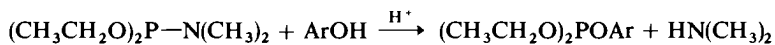
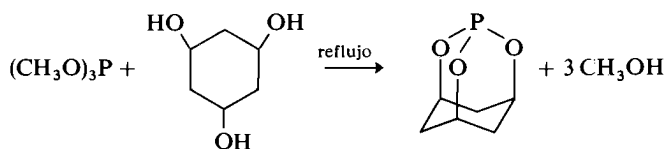
31.11 Ataques nucleófilos sobre el fósforo

Muchos agentes nucleófilos desplazan fácilmente a los halógenos, excepto el flúor, del fósforo trivalente.

* Elías J. Corey. Nacido en 1928 en Methuen, Massachusetts. Universidades de Illinois y Harvard.

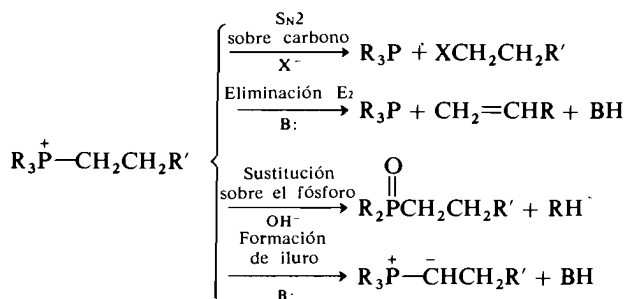


En condiciones apropiadas también pueden ser desplazados hidroxilos, aminas, o incluso iones hidruro.



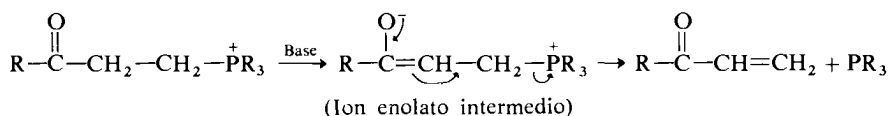
31.12 Reacciones de los compuestos de fosfonio

Los compuestos de fosfonio originan varios tipos de reacciones.



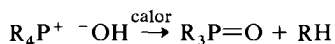
Los desplazamientos en el carbono y las eliminaciones bimoleculares no son tan corrientes en la química de las sales de fosfonio como en la química de las sales de amonio cuaternario. Estas últimas reaccionan con bases dando eliminaciones β

siempre que es posible, mientras que las sales de fosfonio lo hacen únicamente cuando el carbanión intermedio está especialmente estabilizado, por ejemplo,

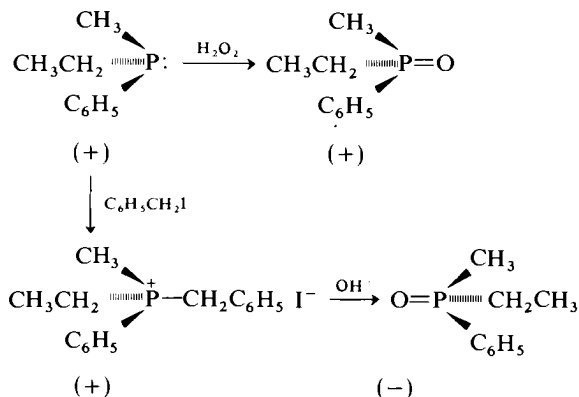


MATERIA OPTATIVA

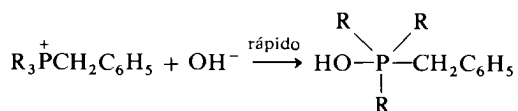
Descomposición térmica de los hidróxidos de fosfonio. El ataque nucleófilo sobre sales de fosfonio mejor estudiado es la descomposición térmica de los hidróxidos de fosfonio.

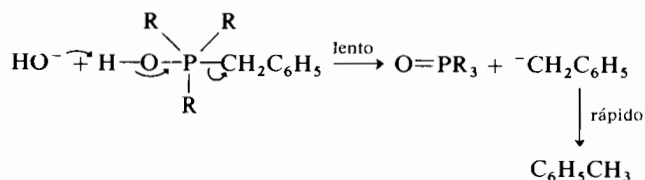


Los estudios cinéticos han demostrado que esta reacción es de tercer orden —orden uno en ion fosfonio y orden dos en hidróxido— lo que supone que en el paso que determina la velocidad intervienen dos hidróxidos. Además, la configuración del átomo de fósforo se invierte durante la reacción, como se demuestra en la siguiente secuencia que parte de la metiletilfenilfosfina ópticamente activa. Puede asegurarse que la configuración del fósforo no cambia durante las reacciones de oxidación y alquilación.

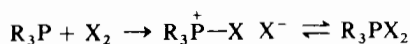


Los factores indicados sugieren el siguiente mecanismo:

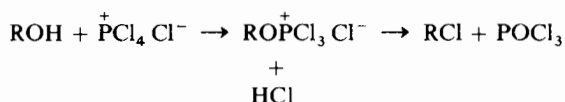




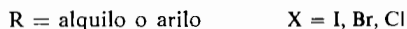
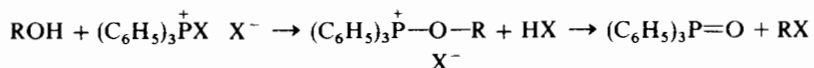
Los compuestos de fósforo trivalente reaccionan con facilidad con halógenos y compuestos relacionados dando aductos que existen en estado sólido en forma pentacovalente.



En disolución están ionizados en gran parte y se comportan efectivamente como sales de fosfonio con grupos salientes extremadamente lábiles. Es bien conocida la reacción de los alcoholes con PCl_5 para obtener cloruros de alquilo (sección 17.3).



Análogamente



Esta última reacción es particularmente interesante porque constituye uno de los pocos métodos eficaces para convertir un fenol en un halogenuro de arilo.

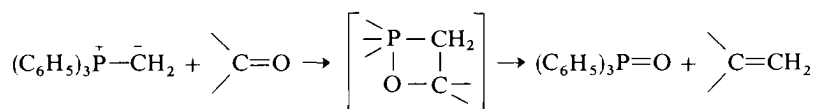
EJERCICIO 31.6

Predecir el producto de la reacción de (R)-2-butanol con el dibromuro de trifenilfósforo.

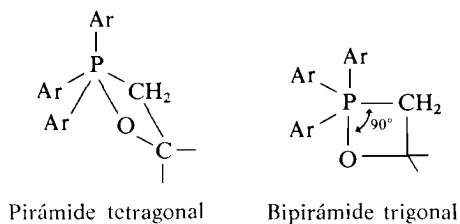
Las bases fuertes reaccionan con las sales de fosfonio dando iluros estabilizados por conjugación π *p-d*. La utilidad de la reacción de Wittig en la producción de alquenos se trató anteriormente (sección 18.9).

MATERIA OPTATIVA

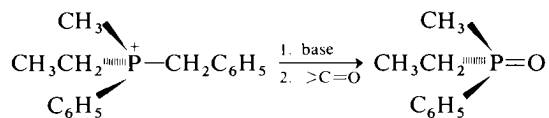
Mecanismo de la Reacción de Wittig



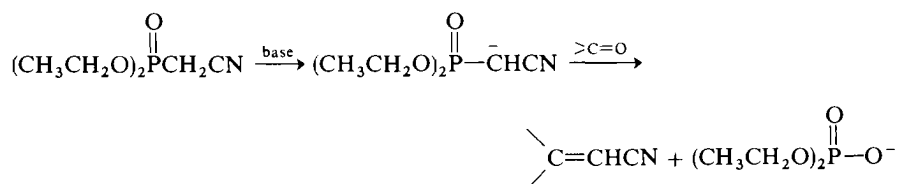
La reacción de Wittig es en esencia un desplazamiento interno sobre el átomo de fósforo a través de un intermedio o estado de transición de cuatro centros. Este ciclo de cuatro eslabones puede acomodarse más confortablemente en los siguientes estados pentacovalentes,



en cada uno de los cuales se preserva la configuración del átomo de fósforo. En contraste con el ataque directo por hidróxido (ver más arriba), el óxido de fosfina obtenido en la reacción de Wittig y el obtenido por oxidación directa de una fosfina ópticamente activa tienen la misma configuración, lo que indica que la configuración del fósforo no se altera durante la reacción de Wittig.



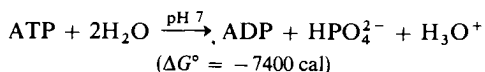
Los iluros muy estabilizados como $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{CHCOOCH}_3^-$, son con frecuencia ineficaces en reacciones de Wittig. Un método alternativo para obtener el mismo tipo de productos consiste en condensar carbaniones α de ésteres fosfónicos con compuestos carbonílicos. Aunque estos reactivos no derivan formalmente de sales de fosfonio, ni son iluros, el mecanismo de la reacción es análogo al de la de Wittig.



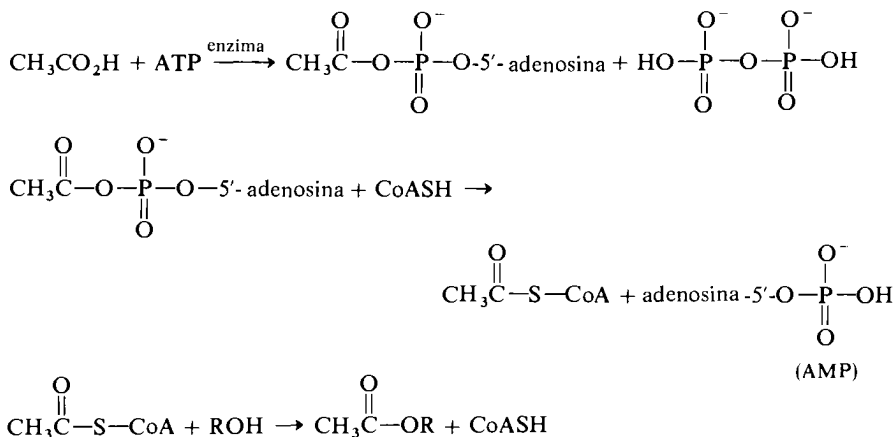
31.13 Importancia biológica del fósforo

Derivados de los fosfatos se hallan en todas partes y desempeñan papeles importantes en los sistemas biológicos; su misión varía desde la de fuente móvil de energía en los pirofosfatos hasta la puramente estructural en el material hereditario del ácido desoxirribonucleico (DNA).

Los compuestos cuyas reacciones con sustratos normalmente presentes en su vecindad fisiológica van acompañadas de grandes cambios negativos en la energía libre (ΔG°), se denominan compuestos de «alta energía» o «ricos en energía». El trifosfato de adenosina (ATP, ver página 1034), producto final de la mayoría de los procesos metabólicos, es el portador más importante de la energía metabólicamente disponible en las células vivas.



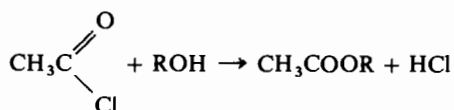
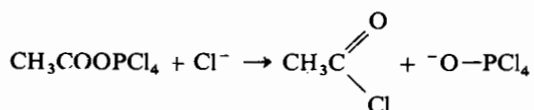
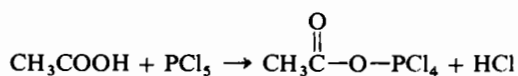
Por acoplamiento juicioso de las secuencias de reacción, la energía liberada en la hidrólisis de los enlaces pirofosfato, suministra la fuerza necesaria para realizar gran número de reacciones endergónicas en biosíntesis y metabolismo. Las ecuaciones siguientes ilustran un ejemplo algo simplificado de este tipo de reacciones acopladas para formar un éster.



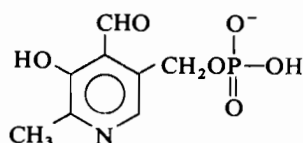
Sumando estas reacciones se obtiene



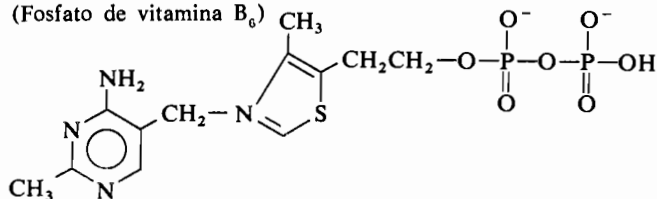
Obsérvese que la secuencia global no es diferente de la que se utiliza en el laboratorio.



Parece que una misión importante del fosfato es la de servir de centro de enlace a los llamados *coenzimas* (frecuentemente derivados de vitaminas, ver página 1034) unidos a los enzimas. Algunos ejemplos de coenzimas son los siguientes:



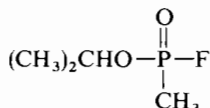
Fosfato de piridoxal
(Fosfato de vitamina B₆)



Pirofosfato de tiamina

Quizás la principal función del fosfato en los fosfatos polímeros RNA y DNA (sección 26.10) sea la de determinar la conformación molecular.

Mientras que muchos compuestos del fósforo desempeñan un papel esencial en el desarrollo de los sistemas vivos, otros derivados de fósforo producen una muerte rápida y segura. La *sarina* es uno de los denominados gases nerviosos más mortífero.

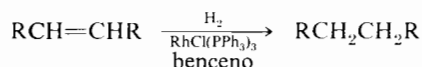


Metilfosfofluorato de isopropilo
[Sarina (Inglaterra), Agente B (Alemania)]

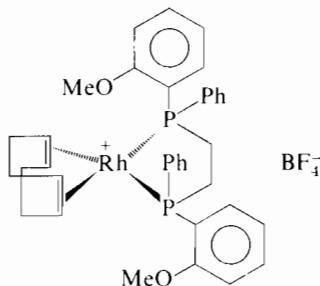
La dosis letal de este producto para el hombre es menor que 1 mg. Estos agentes nerviosos son inhibidores de colinesterasa; inhiben químicamente la transmisión de los impulsos nerviosos. Al final de la segunda guerra mundial, los aliados encontraron almacenados en Alemania grandes cantidades de estos derivados fluofoforados. Tiene interés histórico considerar que en aquella época ningún país poseía armas químicas de tal potencia.

31.14 Complejos fosfinas-metales de transición: catalizadores homogéneos

Las fosfinas se comportan como ligandos excelentes para coordinarse con numerosos metales de transición. La estabilidad y la solubilidad de algunos de estos complejos ha conducido al descubrimiento de una nueva generación de catalizadores, para la hidrogenación. La *hidrogenación catalítica heterogénea* tiene lugar en la interfase entre el catalizador insoluble (Pt, Pd, Rh, etc.) y la solución del sustrato. También puede efectuarse la hidrogenación catalítica empleando catalizadores solubles (*hidrogenación catalítica homogénea*); un ejemplo excelente de estos catalizadores lo constituye el complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$.

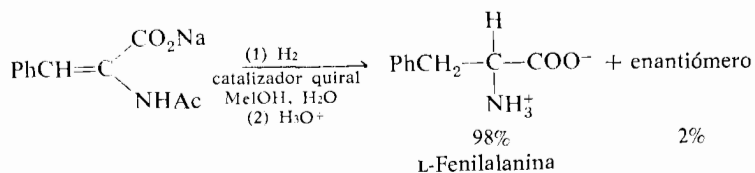


La característica más importante de estos catalizadores es quizá la posibilidad de lograr la hidrogenación asimétrica de sustratos aquirales, que da lugar al predominio de un enantiómero, cuando el catalizador está formado por fosfinas ópticamente activas. El catalizador citado a continuación es uno de los más eficaces para la *inducción asimétrica*:



Tetrafluorborato de (1,5-ciclooctadieno) [1,2-bis(2-metoxifenilfosfino) etano] rodio (I).

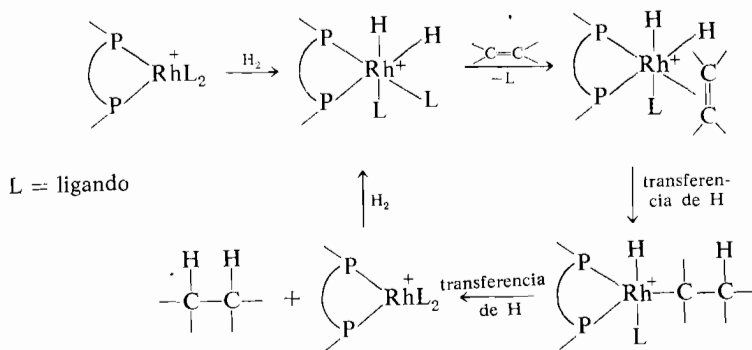
Por ejemplo, se ha logrado la reducción siguiente empleando el citado catalizador (a una concentración de pocas partes por millón):



Semejante procedimiento permitirá la producción comercial de aminoácidos importantes para la nutrición o en medicina.

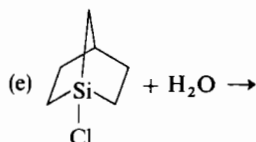
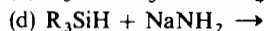
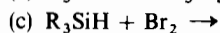
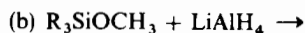
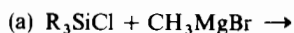
MATERIA OPTATIVA

Mecanismo de la hidrogenación catalítica homogénea. Aunque todavía no se conocen los detalles exactos del momento en que se producen los intermedios ni de su esteoquímica, el esquema mostrado a continuación es, con toda probabilidad, una representación muy próxima a la realidad del mecanismo de la hidrogenación catalítica homogénea. Primero tiene lugar la interacción del catalizador con una molécula de hidrógeno para formar un dihidrocomplejo. A continuación este dihidrocomplejo se coordina con el alqueno; seguidamente se transfiere el hidrógeno al alqueno coordinado formándose un compuesto metal-alquilo. Una segunda transferencia de hidrógeno origina la expulsión del alcano dejando el catalizador dispuesto para adicionar de nuevo H₂.

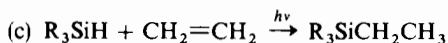
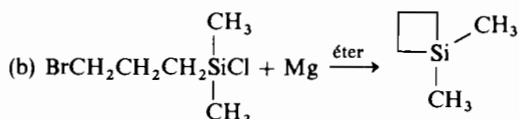
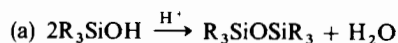


PROBLEMAS

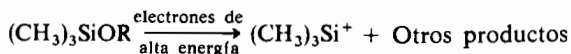
1. Predecir el producto y la esteoquímica (retención, inversión, o racemización en el silicio) de las siguientes reacciones:



2. Proponer mecanismos razonables para las siguientes reacciones:

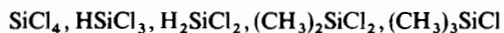


3. Los éteres de trimetilsililo se utilizan frecuentemente en estudios de espectroscopia de masas, por ser mucho más volátiles que los alcoholes de que proceden. Al bombardear electrónicamente estos éteres en fase gaseosa se forman fácilmente iones como $(CH_3)_3Si^+$.

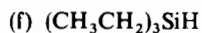
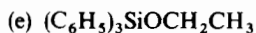
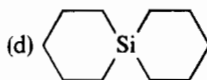
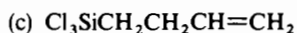
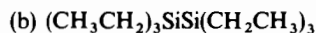
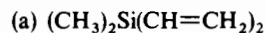


En disolución no se han observado nunca iones de este tipo. Explicar por qué.

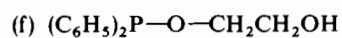
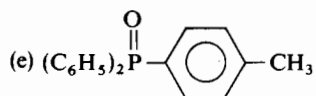
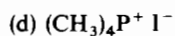
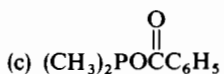
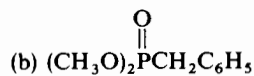
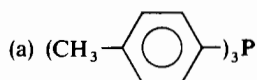
4. Es fácil disponer de los siguientes compuestos en grandes cantidades:



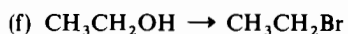
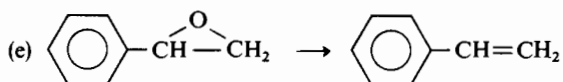
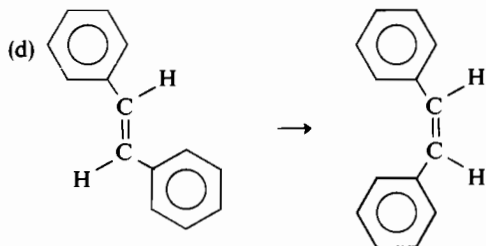
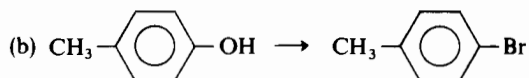
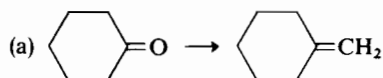
Utilizando uno o más de entre ellos como materias primas diseñar síntesis de los siguientes compuestos:



5. Sugerir métodos de síntesis de los siguientes compuestos partiendo de productos fácilmente accesibles:



6. Sugerir métodos para las siguientes transformaciones utilizando reactivos que contengan fósforo:



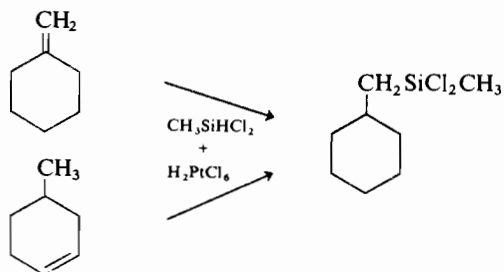
7. En el fósforo ocurre una gran variedad de reacciones por radicales, útiles e interesantes. Se conocen dos series de radicales del fósforo, los radicales fos-

fino R_2P , con siete electrones, y los radicales fosforanilo con nueve electrones, R_4P . Sugerir cómo pueden generarse ambos radicales.

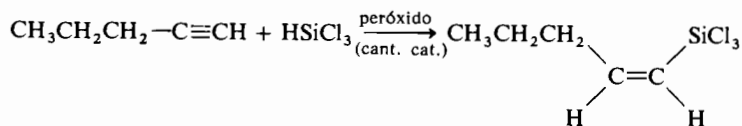
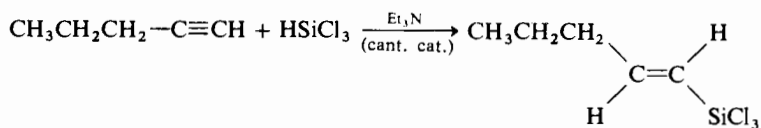
8. Sugerir una síntesis de $(CH_3CH_2)_2PCH_2CH_2CH_2CH_3$, utilizando como materia prima $(CH_3CH_2)_2PH$.
9. ¿Qué propiedades especiales de la trifenilfosfina la hacen aconsejable como materia prima para la síntesis de Wittig? ¿Por qué no se emplea la trifenilamina?
10. El fosfato de tricresilo (TCP), mezcla de los fosfatos de tritolilo isómeros, eliminando lo más posible el isómero orto que es tóxico, se utiliza como aditivo en lubricantes para alta presión, como fluido hidráulico no inflamable, y como secuestrador del plomo de la gasolina. Sugerir un método adecuado para la producción comercial del TCP.

PROBLEMAS OPTATIVOS

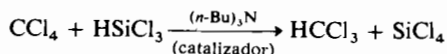
11. Proponer un mecanismo compatible con las siguientes observaciones:



12. Proponer mecanismos compatibles con las siguientes observaciones:



13. Sugerir un mecanismo razonable para la siguiente reacción:



14. Los compuestos de fósforo pentavalente tienen normalmente estructuras de bipirámide trigonal. En dichas estructuras los sustituyentes más electro-negativos tienden a situarse en posiciones axiales. Sabido esto, sugerir explicaciones de los siguientes datos obtenidos en estudios de resonancia magnética nuclear. (Ayuda: Ver página 1177.)

CH_3PF_4 Un tipo de metilo
 Un tipo de flúor

$(\text{CH}_3)_2\text{PF}_3$ Un tipo de metilo
 Dos tipos de flúor en relación 2 : 1

$(\text{CH}_3)_3\text{PF}_2$ Un tipo de metilo
 Un tipo de flúor

CAPÍTULO 32

RMN, espectrometría de masas e identificación de compuestos orgánicos

32.1 Introducción

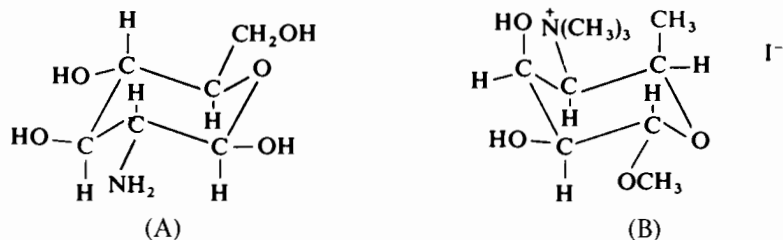
La instrumentación está ejerciendo un impacto tremendo sobre la química moderna. Muchas especializaciones corrientes en el campo de la química precisan del empleo de equipos electrónicos complejos, desconocidos o en estado muy rudimentario antes de la segunda guerra mundial. Datos como pesos, valoraciones de final de reacción, pH, puntos de fusión, y concentraciones, se pueden determinar hoy automáticamente con equipos relativamente baratos. Además, técnicas como la espectroscopia ultravioleta, la cristalografía de rayos X, la espectrometría de masas, la espectroscopia infrarroja, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear y la cromatografía de gases, que no se habían descubierto o estaban en una etapa inicial en los años 30, son hoy herramientas indispensables para los químicos orgánicos y analíticos. Tanto los aparatos como los datos que proporcionan son temas de estudio para los químicos teóricos y físicos.

Todo químico orgánico se ve de vez en cuando frente al problema de identificar un compuesto desconocido. El compuesto puede ser un producto de reacción sencillo, pero inesperado, o una sustancia natural compleja, cuya estructura no ha sido determinada nunca. En ambos casos, el químico orgánico actual acudirá probablemente a métodos instrumentales para estudiar su compuesto desconocido. Una vez obtenida toda la información posible con la instrumentación disponible utilizará los métodos químicos para completarla y confirmar o no la estructura postulada.

La identificación de compuestos desconocidos se describió en términos generales en la sección 5.1, cuyo repaso es aconsejable. Entre los diferentes métodos que sirven de ayuda en la determinación de estructuras, la espectroscopia de RMN, introducida en el capítulo 5, es el más útil. La espectroscopia infrarroja (capítulo 9) y la espectroscopia ultravioleta (capítulo 29) son también de uso corriente y provechoso.

En este capítulo se discutirá con más detalle la espectroscopia de RMN, para ver cómo se puede extraer el máximo de información de los espectros RMN. Se introducirá a continuación la espectrometría de masas y se explorarán algunas de las posibilidades de esta técnica. Después se estudiará la forma general de atacar el problema de una estructura desconocida utilizando métodos espectroscópicos y finalmente se indicará cómo se pueden emplear simultáneamente toda clase de datos químicos y físicos para determinar estructuras moleculares. Estos problemas estructurales se denominan frecuentemente *mapas de carreteras* porque aprovechando toda la información disponible se deben seguir diferentes pasos o etapas hasta llegar al punto final: la estructura del compuesto problema.

Conviene mencionar aquí que las estructuras exactas de muchas moléculas complicadas se han determinado con precisión por un método de análisis estructural que utiliza los rayos X. En esencia, este método permite al químico hacer el retrato de una molécula, utilizando los rayos X para localizar los átomos, de igual forma que se utilizan los rayos de luz para localizar los objetos en una fotografía ordinaria. Un requisito para que este método de determinación de estructuras tenga éxito es que la sustancia exista en forma cristalina. Para poder componer una imagen tridimensional deben obtenerse muchas fotografías desde ángulos diferentes que luego se correlacionan por medio de cálculos laboriosos. Cuando se desarrollaba el método de los rayos X en los años 30 se probó que el amino-azúcar aislado del caparazón de cangrejo era la 2-aminoglucosa (A), pero para ello se necesitaron unas 3 000 fotografías de rayos X y tres largos años de cálculos intrincados y tediosos. Por el contrario, se determinó recientemente la estructura de la α -metil 4,6-bisdesoxi-4-dimetilaminotalosa (B) con un difractor automático que realiza 300 fotografías de rayos X por día, elaborando los datos obtenidos en 35 minutos (por un precio de unas 5 000 ptas.) mediante un ordenador CDC 1604. Pero incluso con las técnicas modernas de cristalografía con rayos X,



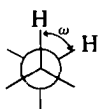
la determinación de la estructura de una molécula de tipo medio puede requerir un trabajo de varias semanas. Muchos problemas estructurales se resuelven más rápidamente con otros métodos, pero si éstos fallan, la cristalografía de rayos X dará seguramente el resultado deseado. Como además es un método que sólo está al alcance de especialistas, no será discutido en este texto.

32.2 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear protónica.

Ampliación sobre el acoplamiento spin-spin

Recuérdese que cuando dos protones adyacentes, químicamente diferentes, se alinean con respecto a un campo magnético externo, el efecto de un núcleo se transfiere al otro. La magnitud de esta interacción de acoplamiento se denomina *constante de acoplamiento*, J , y se expresa en Hz (hertz) (1 Hz \equiv 1 ciclo por segundo). Los momentos magnéticos de los núcleos son independientes de la fuerza del campo aplicado; por lo que J es independiente de la fuerza del campo. En el capítulo 5 describimos el empleo elemental de las constantes de acoplamiento. Aquí ampliaremos detalladamente estas constantes de acoplamiento para ver cómo pueden utilizarse para obtener mucha más información de la discutida previamente.

La magnitud de la constante de acoplamiento es función del ángulo diedro ω entre los dos enlaces vecinos C—H:



Esta relación se describe teóricamente con la ecuación de Karplus:

$$J_{\text{vecinal}} = 4,22 - 0,5 \cos \omega + 4,2 \cos^2 \omega$$

En la figura 32.1 se representa gráficamente la relación entre J y ω . En la tabla 32.1 se incluyen algunas generalizaciones sobre la magnitud de las constantes

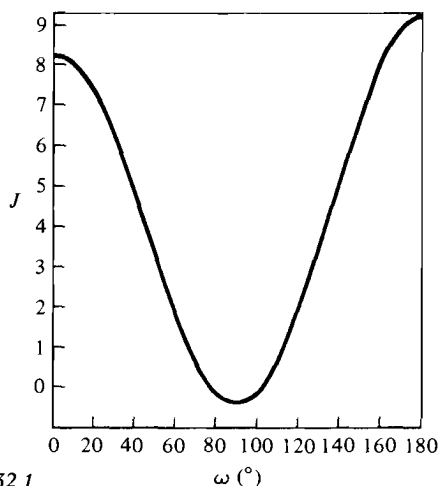
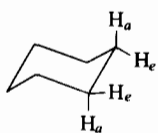


Figura 32.1
Relación entre la magnitud de J_{vecinal} y el ángulo diedro ω .

Tabla 32.1 Constantes de acoplamiento spin-spin de protones unidos a átomos de carbono alifáticos.

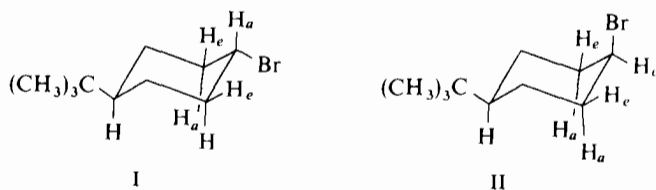
| Estructura | Valores límites de $J_{A,B}$ |
|--|---|
| $\begin{array}{c} \\ \text{H}_A - \text{C} - \text{H}_B \\ \end{array}$ | $J_{A,B} = 9-15 \text{ Hz}^a$ |
| $\begin{array}{c} \quad \\ \text{H}_A - \text{C} - \text{C} - \text{H}_B \\ \quad \end{array}$ | $J_{A,B} = 0-9 \text{ Hz}^b$ |
| $\begin{array}{c} \quad \\ \text{H}_A - \text{C} - \text{C} - \text{X} \\ \quad \\ \text{H}_B \end{array}$ | $J_{A,B} = 0-8,5 \text{ Hz}$ (X es un heteroátomo) ^b |
|  | $J_{a,a} = 6-14 \text{ Hz}$ $J_{a,e} = 0-6 \text{ Hz}$ $J_{e,e} = 0-6 \text{ Hz}$ |

a La magnitud de J depende del ángulo $\text{H}_A-\text{C}-\text{H}_B$, es decir de la hibridación del átomo de carbono.

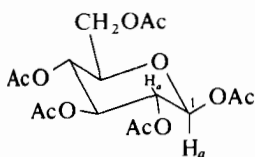
b La magnitud de J depende del ángulo diedro.

de acoplamiento de protones unidos a átomos de carbono alifáticos. Las constantes de acoplamiento en sistemas olefínicos se discutieron en la sección 7.19.

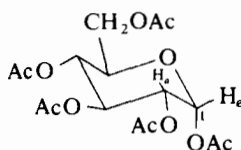
Como ejemplo de acoplamiento en sistemas ciclohexánicos podemos utilizar los bromuros de 4-*t*-butilciclohexilo diastereómeros. En el isómero I el protón alfa con respecto al bromo (unido al mismo carbono) es axial; su señal RMN está escindida por los dos protones axiales adyacentes, que son equivalentes, con $J_{aa} \approx 10 \text{ Hz}$ y por los dos protones ecuatoriales con $J_{ea} \approx 5,5 \text{ Hz}$. Por lo tanto la señal aparece como un triplete de tripletes. En el isómero II, el protón alfa con respecto al bromo es ecuatorial; su señal está desdoblada aproximadamente de igual forma por los cuatro protones adyacentes, es decir $J_{ee} \sim J_{ea} \sim 3,5 \text{ Hz}$. Por lo tanto la señal aparece como un multiplete que en este caso recuerda a un quintete.



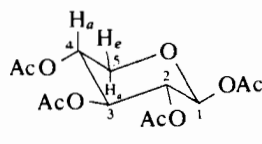
Pueden encontrarse otros ejemplos en los espectros RMN de los hidratos de carbono III-V. En los anómeros III y IV, el protón en C-1 aparece a campos mucho más bajos que el resto de protones de la molécula, por lo que es fácil determinar qué pico le corresponde. Para diferenciar la forma β (III) de la forma α (IV) se utiliza la magnitud de las constantes de acoplamiento J_{aa} y J_{ae} respectivamente.



III
 $J_{aa} = 8 \text{ Hz}$



IV
 $J_{ae} = 3.2 \text{ Hz}$



V
 $J_{ae} = 3.2 \text{ Hz}$
 $J_{aa} = 8 \text{ Hz}$

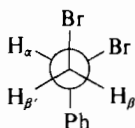
De forma análoga puede deducirse que la configuración en C-4 de la estructura V es axial a partir del espectro RMN, ya que la constante de acoplamiento observada $J = \text{Hz}$ es característica de J_{aa} .

EJERCICIO 32.1

Predecir los valores de δ de los protones en C-1 y C-2 de los isómeros III y IV.

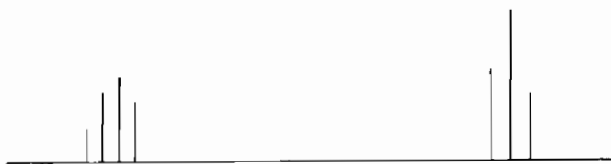
EJERCICIO 32.2

- ¿Qué valor se puede prever para las constantes de acoplamiento entre los protones en C-4 y C-5 en el espectro RMN del epímero en C-4 de V?
- Los dos protones H_β y $H_{\beta'}$, del átomo de carbono beta con respecto al anillo del 1,2-dibromo-1-feniletano son diastereotópicos:

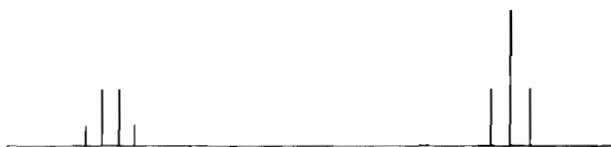


Dibujar las otras proyecciones de Newman que resultan de la rotación sobre el enlace C-1—C-2 y comprobar que H_β y $H_{\beta'}$; no tienen nunca ambientes equivalentes. Predigase el espectro RMN de este compuesto.

En la sección 5.5 se indicó que los multipletes de los espectros RMN reales son menos simétricos que los de los ejemplos idealizados. Vuélvase a la figura 5.11 y compruébese que el aspecto de los picos del grupo etilo se parece más a:

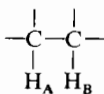


que a los multipletes simétricos predecibles:

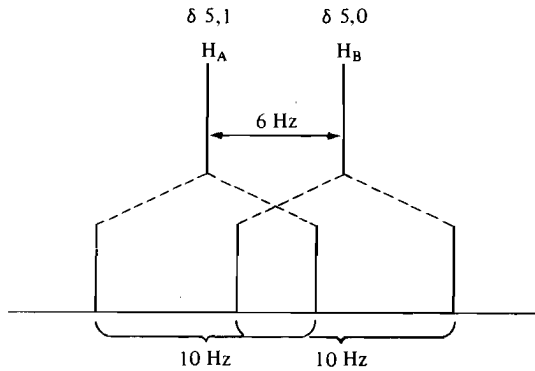


Los picos interiores, esto es los que están más cerca del otro multiplete acoplado, son más grandes que los picos exteriores. Sólo se encuentran multipletes simétricos cuando la diferencia de desplazamientos químicos entre dos conjuntos de núcleos acoplados es mucho más grande que el valor de la constante de acoplamiento.

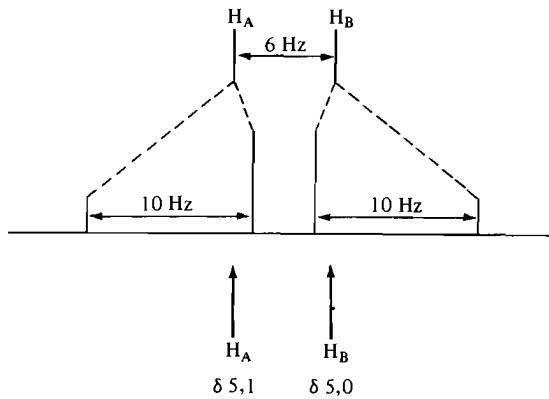
Para comprender el origen de este efecto consideremos un sistema sencillo de dos spines:



Supongamos que $J_{AB} = 10$ Hz y que H_A tiene un desplazamiento químico de δ 5,0 y H_B de δ 5,1 (lo que corresponde a una diferencia de desplazamiento químico de δ 0,1 o 6 Hz en un espectro tomado a 60 MHz). El espectro predecible sería el siguiente:



Sin embargo los cálculos teóricos indican que el acoplamiento spin-spin con el segundo núcleo está prohibido para los estados de energía de un núcleo (y por ende, las líneas de absorción) que cruzan los estados de energía de un segundo núcleo como ocurre en el espectro precedente. Para evitar el cruzamiento de los estados de energía, las líneas interiores se hacen más intensas que las exteriores, y los desplazamientos químicos de H_A y H_B se localizan en el «centro de gravedad» de los dobletes individuales en vez de como se predijo arriba:



A este tipo de espectro, frecuentemente observable, se le da el nombre de *cuartete AB*. En cambio si la diferencia de desplazamientos químicos entre los hidrógenos acoplados es muy grande, se obtiene un espectro AX simétrico sencillo:



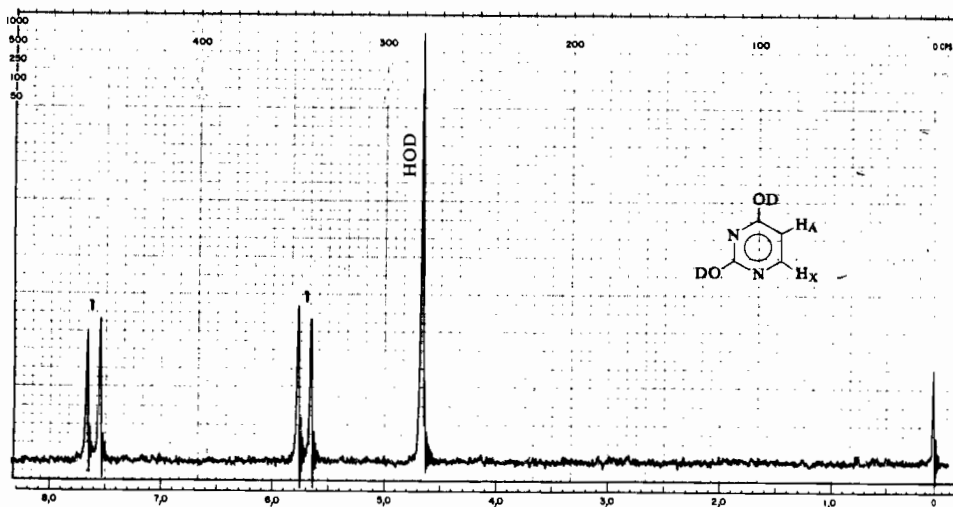


Figura 32.2

Espectro RMN del uracilo en disolución en óxido de deuterio. Obsérvese el cuartete AX producido por los hidrógenos H_A y H_X.

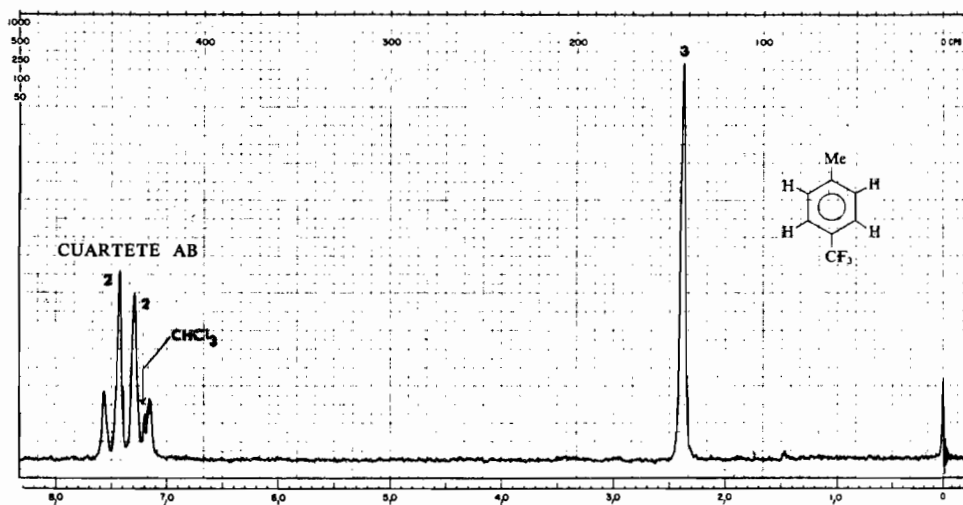
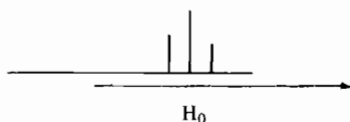


Figura 32.3

Espectro RMN del *p*-trifluorometiltolueno. Obsérvese el cuartete AB producido por los hidrógenos aromáticos.

El cuartete AX del espectro del uracilo en D_2O es casi un prototipo límite (figura 32.2). La transición entre los dos tipos de espectros es gradual y cuanto más pequeñas sean las diferencias entre los desplazamientos químicos, más aumentará la intensidad de las líneas interiores a expensas de la de las exteriores (fig. 32.3). En el caso límite en el que los dos desplazamientos químicos sean idénticos, las líneas exteriores desaparecen sea cual sea el valor de la constante de acoplamiento. Por esta razón los protones equivalentes no muestran escisión por acoplamiento mutuo. Se pueden aplicar argumentos análogos a los sistemas de más de dos núcleos.

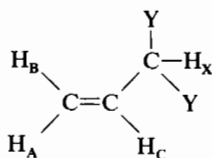
La distorsión de la simetría de las líneas en un multiplete puede ser de utilidad al interpretar un espectro; los picos que han «crecido» nos indican la dirección en la que hay que buscar el multiplete con el que están acoplados. Así, si encontramos un triplete del tipo:



sabemos que debemos buscar a *campos más bajos* los dos núcleos que por acoplamiento han originado este triplete.

Los sistemas con acoplamientos de spines entre más de dos protones que tienen desplazamientos químicos similares, dan espectros muy complicados, que frecuentemente sólo se pueden analizar con ayuda de computadores. En la figura 32.4 encontramos un ejemplo. En el caso de moléculas más complejas, como la de la figura 32.5, únicamente algunas porciones de la molécula dan señales y acoplamientos fáciles de reconocer.

Hasta ahora hemos supuesto que los acoplamientos no se producen a través de más de tres enlaces. La excepción más importante la constituye el acoplamiento alílico, esto es J_{AX} y J_{BX} en el sistema:



$$J_{AB} = 0-3,5 \text{ Hz}$$

$$J_{AC} = 6-14 \text{ Hz}$$

$$J_{AX} = 0-3 \text{ Hz}$$

$$J_{BC} = 11-18 \text{ Hz}$$

$$J_{BX} = 0-3 \text{ Hz}$$

$$J_{CX} = 0-9 \text{ Hz}$$

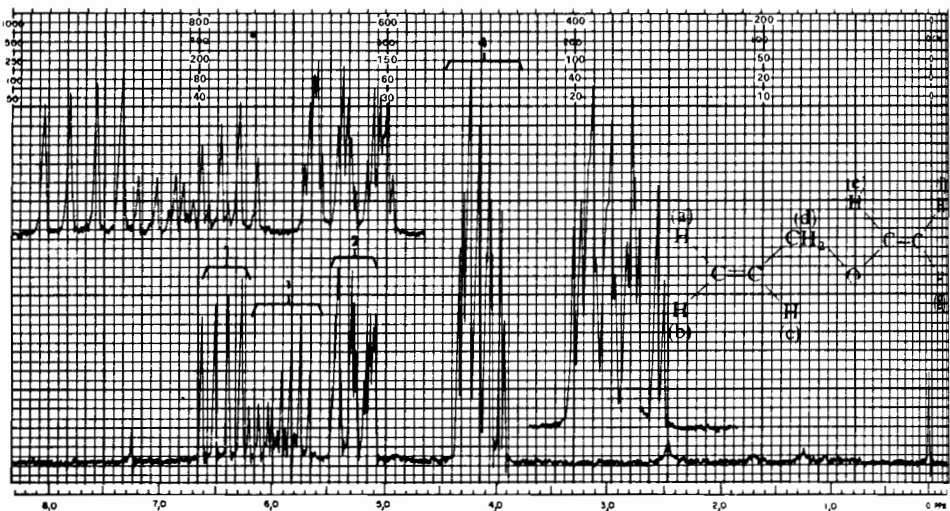


Figura 32.4

Espectro RMN del alil vinil éter. El multiplete a δ 4,2 consta de ocho líneas correspondientes a H(d), cuatro líneas debidas a H(f) y otras cuatro debidas a H(g). El multiplete centrado a δ 5,3 está producido por H(a) y H(b). El multiplete de 12 líneas centrado a δ 5,90 corresponde a H(c). El cuartete a δ 6,45 se asigna a H(e).

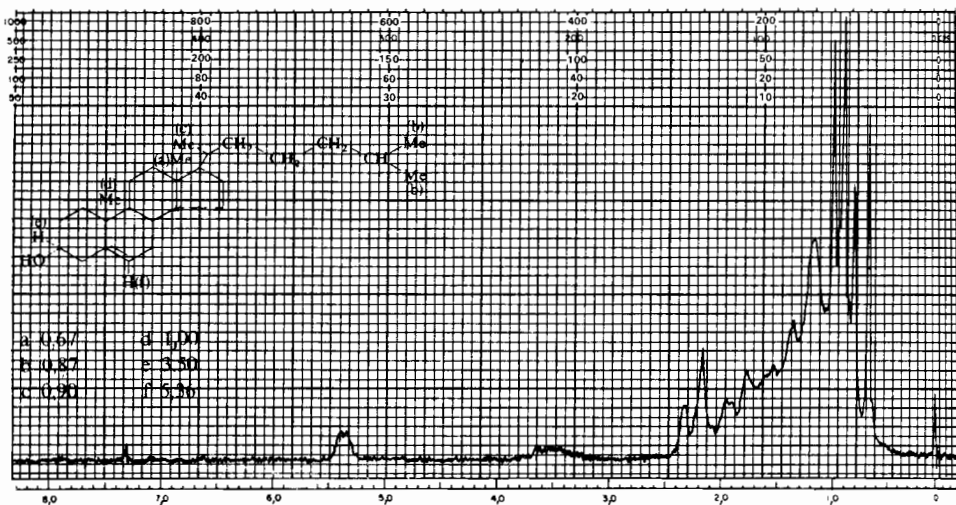


Figura 32.5

Espectro RMN del colesterol.

Dos ejemplos de este acoplamiento los tenemos en los espectros complejos del alil vinil éter (fig. 32.4) y el del yoduro de alilo (fig. 32.6). Obsérvese que el acoplamiento a través de cuatro enlaces es generalmente débil, comparado con el acoplamiento normal a través de tres enlaces.

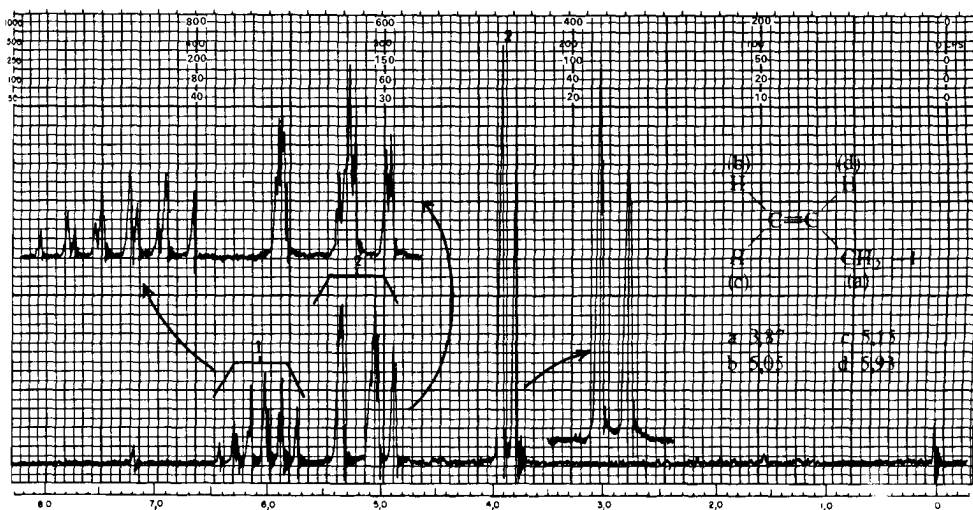


Figura 32.6
Espectro RMN del yoduro de alilo.

EJERCICIO 32.3

Estimar las constantes de acoplamiento J_{ad} y J_{ab} en el espectro de la figura 32.6, y compararlas con los valores típicos dados más arriba para los acoplamientos alílicos (mostrados fuera de escala con un barrido ancho a 250 Hz).

Como resumen de los acoplamientos spin-spin consideremos los siguientes puntos:

1. Los núcleos equivalentes (los tres protones de un grupo metilo, por ejemplo) no interactúan y no originan un desdoblamiento apreciable.
2. Cuando un núcleo interactúa con n núcleos equivalentes originará una señal (multiplete) de $n + 1$ líneas. La interacción está limitada en los casos usuales a distancias que no sean superiores a tres enlaces.
3. El espaciado dentro de cada multiplete debido a un determinado acoplamiento es una constante (J).
4. El valor de la constante de acoplamiento está influenciado de forma sig-

nificativa por la orientación espacial relativa de los núcleos interaccionantes, es decir, por el ángulo dihedro ω .

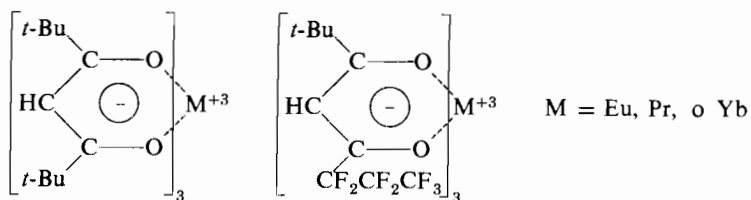
5. En un caso ideal las intensidades relativas de los picos de un multiplete vienen dadas por los coeficientes de la expresión binomial $(r + 1)^n$ (siendo n el número de núcleos equivalentes que interaccionan), como se vio en la sección 5.5

6. En los espectros reales, en los que la relación entre las diferencias de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento no son infinitamente grandes, las líneas de un multiplete más cercanas al otro multiplete son más intensas que las más alejadas. En sistemas multi-spin con desplazamientos químicos del mismo orden de magnitud que las constantes de acoplamiento, los espectros RMN no se pueden interpretar, generalmente, por simple inspección.

Reactivos lantánidos de desplazamiento

Merece la pena citar aquí un último punto. La mayor parte de las dificultades para interpretar los espectros protónicos RMN surge del hecho de la gran proximidad de las señales (lo cual las enmaraña) y de que la separación de los desplazamientos químicos de dos protones acoplados puede no ser grande con respecto a su constante de acoplamiento, lo que origina que el espectro no sea de primer orden. Gran parte del problema podría desaparecer con sólo poder extender el espectro a un mayor intervalo de desplazamientos químicos. En 1969 se publicó en el *Journal of the American Chemical Society* un trabajo de C. C. Hinckley describiendo un método para lograr exactamente ese resultado. La idea básica es bastante sencilla. Si hubiese un átomo con varios electrones no apareados (y se vio que los elementos lantánidos eran lo más adecuados) en la vecindad de la molécula que se está estudiando, los protones investigados quedarían apantallados o desapantallados según el lantánido concreto utilizado; los desplazamientos son tanto mayores cuanto más próximos estén el lantánido y el protón estudiado.

Para situar el lantánido en una posición fija con respecto a la molécula estudiada se le incorpora a un quelato con un sustrato orgánico conveniente, por ejemplo una 1,3-dicetona. Los reactivos lantánidos de desplazamiento que han resultado más prácticos son los que tienen las estructuras siguientes:



La misión del reactivo lantánido de desplazamiento (que es un ácido de Lewis) es formar un complejo con un par de electrones, no compartido (una base de Lewis), del compuesto estudiado. Por consiguiente el método no puede aplicarse a los hidrocarburos saturados. Con quienes va mejor es con los compuestos carbonílicos, los alcoholes y las aminas pero también es útil para otras muchas clases de compuestos.

La figura 32.7 muestra el espectro del 1-hexanol antes y después de añadir el reactivo lantánido. Sin éste las resonancias protónicas de todos los grupos metileno, excepto el contiguo al grupo OH, dan lugar a una única banda, sin ninguna característica, en la región $\delta = 1,2-1,7$. Obsérvese el gran desplazamiento de los protones del carbono en α , el menor desplazamiento de los unidos al carbono en β y así sucesivamente. Es evidente que esta técnica es muy útil para simplificar los espectros de las moléculas complejas. Además, la magnitud del desplazamiento químico inducido puede utilizarse para aprender algo acerca de las distintas distancias, y por tanto de la geometría exacta, de la molécula que se esté investigando.

32.3 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear del carbono

Aunque la RMN protónica (capítulo 5 y sección 32.2) ha resultado ser de tremenda importancia para determinar las características estructurales de las moléculas orgánicas, es corriente encontrar zonas que este método no aclara. El problema que suele presentarse más veces en primer lugar es el que las moléculas de tamaño medio presentan señales que solapan de tal manera que no pueden desenmarañarse totalmente. La segunda dificultad que se presenta es la obtención de espectros con una distribución tan compleja de las señales (debido a que la diferencia entre los desplazamientos químicos de dos protones suele ser de análoga magnitud a la de la constante de acoplamiento) que presentan graves dificultades de interpretación. Los reactivos lantánidos de desplazamiento ayudan pero no resuelven totalmente estos problemas en las moléculas mayores.

Desde el principio ya se consideró la posibilidad de examinar los núcleos del carbono mediante la espectroscopia de resonancia magnética pero los intentos iniciales quedaron frustrados por el hecho de que el ^{12}C no tiene momento magnético ni por tanto origina espectro de RMN. Aunque el ^{13}C sí da este espectro, su señal es mucho más débil que la de los protones; además la abundancia del isótopo ^{13}C en el carbono natural es tan sólo del 1,1 %. Estas dificultades bastaron para impedir que se desarrollase la RMN del ^{13}C durante los años 60, y la RMN del protón dominó la química orgánica. En los años más próximos ha habido avances en los métodos instrumentales hasta el punto de que ahora pueden obtenerse espectros del ^{13}C de forma práctica. Todavía no se ha desarrollado la utilidad de estos espectros en un grado tan amplio como el de los espectros

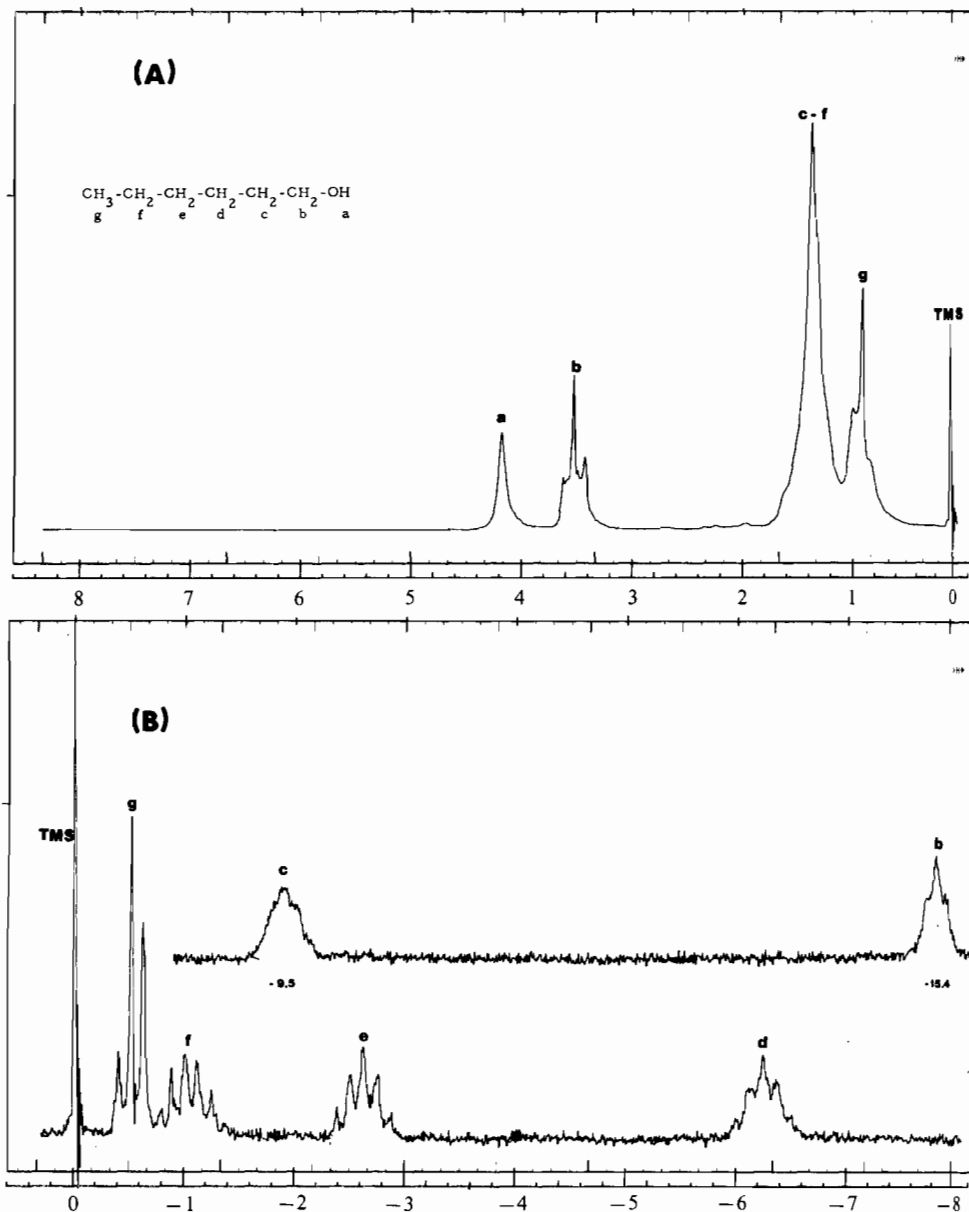


Figura 32.7

Espectro RMN del 1-hexanol. (A): espectro normal a 60 MHz. (B): espectro a 60 MHz de la misma muestra a la que se ha añadido reactivo de desplazamiento con praseodimio. Obsérvese que todos los picos se han desplazado por encima del TMS. La resonancia del hidrógeno del hidroxilo se ha desplazado más allá de -16 y no aparece en la gráfica.

protónicos, pero su interés y aplicación potenciales son grandes y constantemente se descubren más.

Desde el punto de vista práctico hay una importante diferencia entre los espectros de los protones y los del ^{13}C : mientras aquéllos se suelen extender sólo en algunas unidades δ , los del ^{13}C aparecen en el intervalo 0-50 ppm si los carbonos presentan hibridación sp^3 y en el intervalo 100-150 ppm si los carbonos tienen hibridación sp^2 ; los carbonos con hibridación sp aparecen en un intervalo intermedio, 67-92 ppm. Los sustituyentes electronegativos actúan como cabía esperar: los grupos más polares producen desplazamientos crecientes hacia campos más bajos. Por ejemplo el carbono portador de un grupo hidroxilo en un alcohol alifático aparece en la región 50-75 ppm mientras que un carbono carbonílico aparece en la región 160-220 ppm.

| | | | |
|---|------|---|-------|
| a | 11.9 | n | 36.4 |
| b | 18.9 | o | 38.7 |
| c | 19.5 | p | 37.7 |
| d | 21.3 | q | 39.7 |
| e | 22.6 | r | 40.0 |
| f | 22.6 | s | 42.4 |
| g | 24.1 | t | 43.2 |
| h | 24.4 | u | 50.4 |
| i | 28.1 | v | 56.4 |
| j | 28.4 | w | 56.9 |
| k | 32.1 | x | 71.0 |
| l | 32.3 | y | 120.9 |
| m | 38.0 | z | 141.7 |

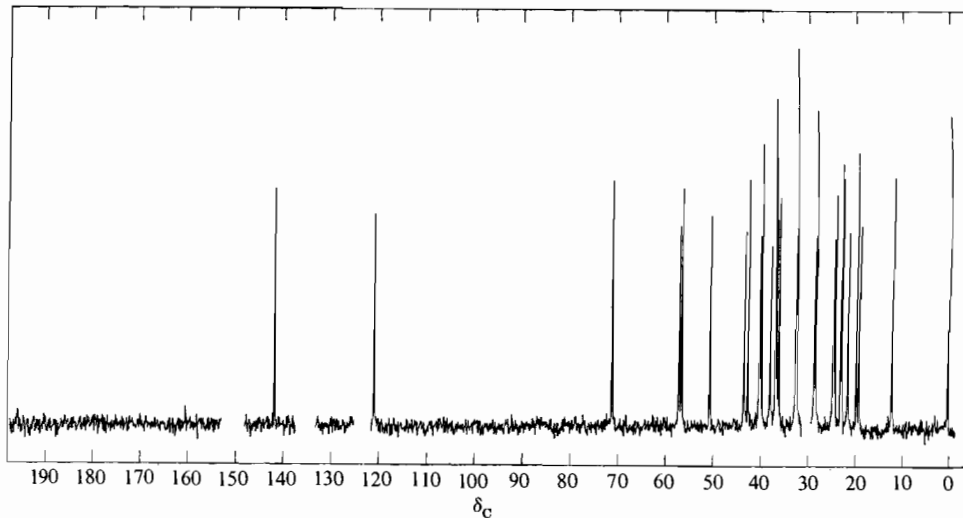
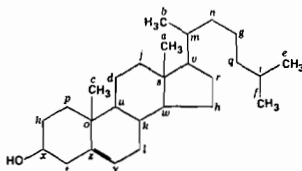


Figura 32.8

Espectro RMN del ^{13}C del colesterol con desacoplamiento protónico.¹

¹ Adaptado del libro *Carbon-13 spectra* de L. F. Johnson y W. C. Jankowski, © John Wiley and Sons, 1972. Reproducido con permiso de John Wiley and Sons.

La consecuencia de poder tener espectros extendidos a una zona tan amplia es que incluso en moléculas muy complejas, como las de los esteroides, no es corriente que dos señales se solapen. De aquí que en una molécula de estructura desconocida, si hay varias señales superpuestas, sea muy probable que estén relacionadas por un plano o eje de simetría. Por consiguiente el espectro del ^{13}C de una molécula nos suele dar información estructural concerniente a su simetría con sólo un vistazo.

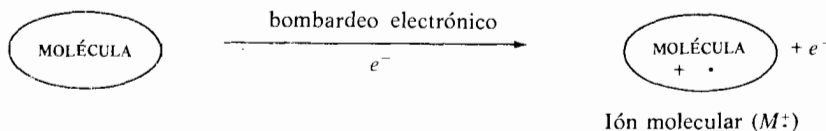
En la figura 32.8 puede verse el espectro del ^{13}C del colesterol. Obsérvese que sólo hay un par de señales que, por casualidad, coinciden. Se ha podido asignar cada señal a un carbono definido basándose en el estudio de varios compuestos relacionados.

Las constantes de acoplamiento en los espectros del ^{13}C no suelen utilizarse como en los espectros protónicos. Los acoplamientos a gran distancia suelen ser muy grandes y el espectro se simplifica usualmente desacoplando los protones inicialmente. Las probabilidades de tener los átomos de ^{13}C enlazados directamente son pequeñísimas, y no suelen observarse tales acoplamientos. Así pues, en el trabajo de rutina no se explota el acoplamiento como se hace en la RMN del protón. Existen aplicaciones especializadas, en número apreciable, para las que son útiles esos acoplamientos, lo que constituye actualmente un área activa de investigación.

32.4 Espectrometría de masas

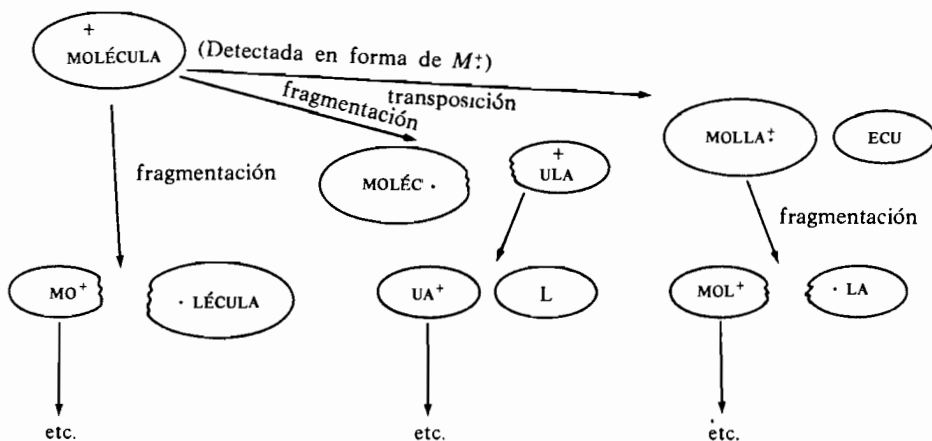
Un *espectro de masas* es el registro gráfico de los «daños» que sufren las moléculas cuando se las bombardea en fase gaseosa por un haz de electrones en un instrumento denominado *espectrómetro de masas*. Las moléculas de partida se destruyen y se rompen en pedazos. Con los datos obtenidos es posible normalmente identificar estas piezas y después deducir la estructura de la molécula original. Los espectros de masas se utilizan también para determinar el emplazamiento y la cantidad de isótopos incorporados a una molécula.

En la interacción entre una molécula y un electrón energético, se transfiere energía a la molécula. Una forma de disipar la energía que la molécula ha tomado consiste en la expulsión de un electrón con lo que la molécula queda positivamente cargada:



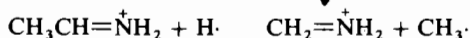
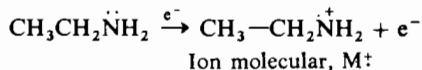
Si el ion molecular (M^+) tiene aún suficiente energía se romperá por uno o más enlaces, formando un fragmento iónico y una molécula neutral o radical.

La presión sobre la muestra en el espectrómetro de masas no es casi nunca superior a 10^{-5} mm, por lo que pueden ocurrir fragmentaciones y transposiciones intramoleculares de los iones, pero la probabilidad de reacciones intermoleculares entre iones y/o moléculas neutras es muy baja. Las concentraciones relativas de los iones dependen de las velocidades relativas de formación, y de las subsiguientes fragmentaciones y reordenaciones, de todos los iones. En resumen, se forman



iones cuyas masas corresponden al peso molecular de la muestra y de los fragmentos producidos.

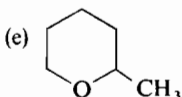
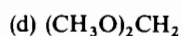
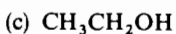
Como las moléculas grandes pueden originar muchos tipos de iones, sería lógico que la interacción con electrones energéticos provocara una fragmentación desordenada. Sin embargo no es esto lo que ocurre. Ciertos iones se forman con preferencia. Es posible razonar la preferencia por ciertas transposiciones y fragmentaciones utilizando conceptos ya discutidos en este texto. Por ejemplo los iones terciarios se forman con preferencia sobre los secundarios, que a su vez están favorecidos con relación a los primarios. Igual ocurre con los iones que tienen la carga deslocalizada sobre más de un átomo. Por ejemplo, las fragmentaciones de la etilamina pueden explicarse de la siguiente manera: las moléculas con exceso de energía pierden más fácilmente un electrón no enlazante que uno enlazante (¿por qué?), de tal forma que el ion molecular es fácilmente predecible; a partir de él se pueden esperar dos fragmentaciones diferentes que son las que se observan experimentalmente:



Por todo ello un espectro de masas debe interpretarse teniendo en cuenta las estabildades relativas de los cationes, de los radicales neutros y de las moléculas que se forman en las fragmentaciones y las transposiciones.

EJERCICIO 32.4

Predecir las fragmentaciones más lógicas de:



Un espectrómetro de masas consta de tres partes: una fuente de iones, un analizador y un sistema de detección y registro. La figura 32.9 es un diagrama es-

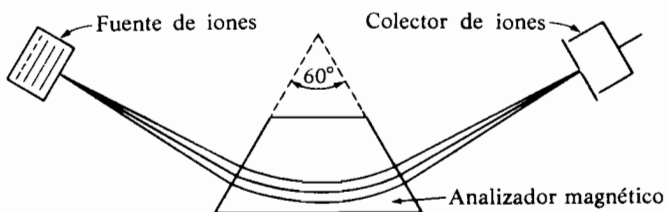


Figura 32.9

Diagrama esquemático de un espectrómetro de masas sencillo con un sector electroimán de 60°.

quemático de un espectrómetro de masas sencillo con un imán de 60°. La fuente de iones se mantiene a 10^{-7} - 10^{-9} mm, y las muestras se calientan a la temperatura adecuada para que se volatilicen a esa presión. En los análisis de rutina se requiere entre una décima de miligramo y menos de un microgramo.

Se calienta un filamento, generalmente de renio o tungsteno, hasta que emite electrones. La energía de estos electrones puede controlarse y generalmente se limita a 70 electrón-volts (eV). Obsérvese que esta energía es muy alta, unas 20 veces la energía de un enlace de tipo medio en la molécula.

Tan pronto como se forman los iones, son impulsados fuera de la fuente de iones por un campo eléctrico. Como parte de las moléculas de la muestra que no se habrán ionizado y los radicales y moléculas neutras formados por fragmentación y transposición de los iones (por ejemplo **MOLEC.** y **ECU**) no están cargados, hay que extraerlos por bombeo puesto que el campo eléctrico no los atrae fuera de la fuente de iones. En la región del analizador los iones se separan en grupos de acuerdo con la relación entre sus masas (m) y su carga (e), m/e . La mayoría de los iones formados tiene una sola carga, es decir $e = +1$, por lo que la separación se realiza esencialmente en función de las masas. Para esta separación se utilizan campos eléctricos o magnéticos o una combinación de ambos.

Para observar la presencia de los iones se utiliza un *detector* eléctrico o fotográfico. Un *espectro de masas*, por ejemplo el de la figura 32.10, es un registro de los grupos m/e presentes y sus abundancias relativas. Los instrumentos difieren

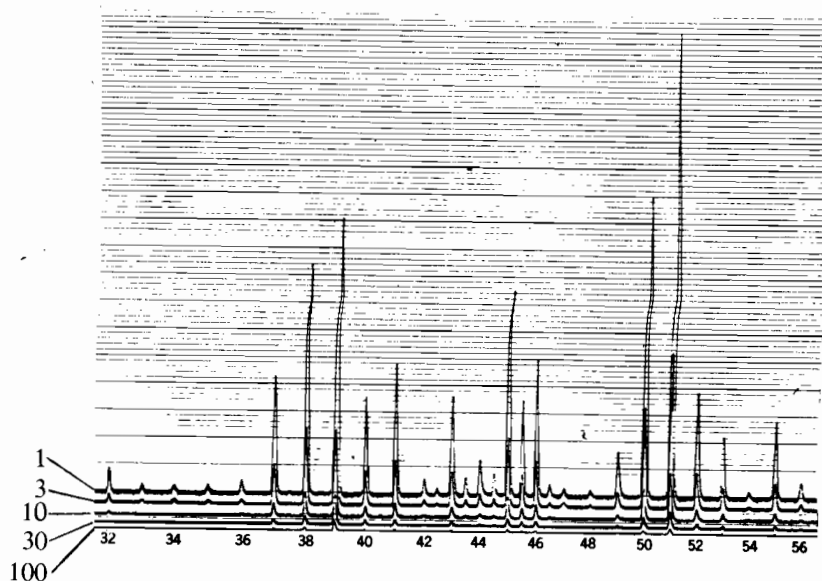


Figura 32.10

Registro fotográfico de un espectro de masas desde m/e 32 a m/e 56, con un galvanómetro de cinco elementos y niveles de sensibilidad que disminuyen en las relaciones 1 : 3 : 10 : 30 : 100.

en su capacidad para resolver los grupos m/e en iones. Un instrumento de alto poder de resolución puede, por ejemplo, resolver iones moleculares $C_3H_6O_2$ y

$C_4H_{10}O$, cuyas masas exactas son 74,0604 y 74,0968 respectivamente. En cambio los instrumentos de bajo poder de resolución sólo separan los iones de unidad en unidad de masa, por lo que $C_3H_6O_2$ y $C_4H_{10}O$ no se separan y dan un pico único a m/e 74, que puede distinguirse de los m/e 73 y 75. Los datos espectrales discutidos en este capítulo se han obtenido con instrumentos que resuelven los iones en unidades de m/e . Este tipo de datos son los que generalmente maneja el químico orgánico.

Los datos obtenidos con un espectrómetro de masas pueden explotarse de varias maneras. Las que se discuten en este capítulo son (1) las encaminadas a obtener el peso molecular exacto de la molécula; y (2) las que facilitan información estructural por interpretación de los fragmentos obtenidos.

La figura 32.10 es parte de un espectro de masas tal como lo suministra el instrumento. Una vez medido el espectro un computador puede redibujarlo en forma de gráfica de líneas. Cada respuesta del registro (visible también en la gráfica de líneas) se llama un *pico*. Las *alturas relativas* de los picos reflejan las concentraciones relativas de los grupos m/e . En la figura 32.11 se da como ejemplo

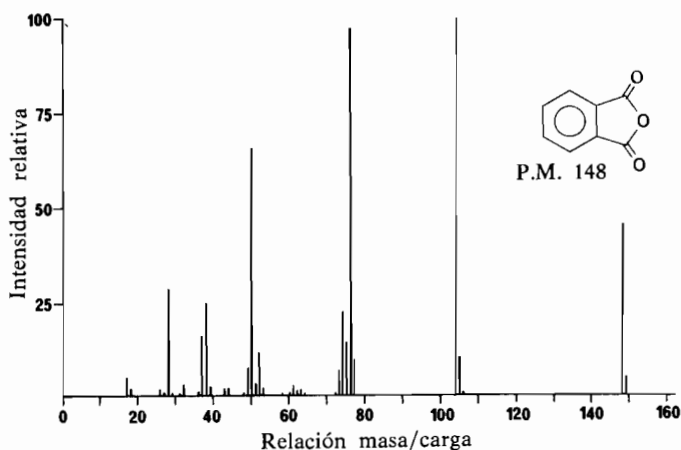


Figura 32.11

Esquema de líneas suministrado por un computador para el espectro de masas del anhídrido ftálico. La fórmula molecular es $C_8H_4O_3$ y corresponde a un peso molecular de 148.

el espectro de masas del anhídrido ftálico. Los picos que se encuentran a relaciones m/e más altas son los de 148, 149, y 150 y corresponden a especies moleculares. La región del ion molecular de un espectro de masas permite obtener

el peso molecular exacto y frecuentemente la fórmula molecular. Dado que cada molécula experimenta individualmente el proceso de ionización, separación, detección y registro, la región del ion molecular engloba picos debidos a las especies que contienen los isótopos más ligeros de los elementos presentes y a las especies que contienen uno o más de los isótopos pesados naturales. En la tabla 32.2 están las abundancias naturales de los isótopos de los elementos más frecuentes en los compuestos orgánicos. La tabla 32.3 reseña las intensidades relativas de los picos

Tabla 32.2 Abundancias naturales de isótopos.

| Isótopos ligeros | Isótopos pesados | | | | |
|---------------------|------------------|-----------------|-------|------------------|--------|
| | (%) | (%) | (%) | | |
| ¹ H | 99,985 | ² H | 0,015 | | |
| ¹² C | 98,893 | ¹³ C | 1,107 | | |
| ¹⁴ N | 99,64 | ¹⁵ N | 0,36 | | |
| ¹⁶ O | 99,759 | ¹⁷ O | 0,037 | ¹⁸ O | 0,204 |
| ³² S | 95,0 | ³³ S | 0,76 | ³⁴ S | 4,2 |
| ¹⁹ F | 100 | | | | |
| ³⁵ Cl | 75,8 | | | ³⁷ Cl | 24,2 |
| ⁷⁹ Br | 50,537 | | | ⁸¹ Br | 49,463 |
| ¹²⁷ I | 100 | | | | |

Tabla 32.3 Intensidades relativas de especies típicas de iones moleculares.

| Fórmula | Isótopos ligeros | | Isótopos pesados | | |
|---|------------------|-----------------|------------------|----------------|--|
| | M | M + 1 | M + 2 | M + 3 | |
| C ₆ H ₁₂ O ₄ | 100 (m/e 148) | 6,83 (m/e 149) | 1,00 (m/e 150) | | |
| C ₈ H ₄ O ₃ | 100 (m/e 148) | 8,83 (m/e 149) | 0,94 (m/e 150) | | |
| C ₉ H ₁₂ N ₂ | 100 (m/e 148) | 10,68 (m/e 149) | 0,52 (m/e 150) | | |
| C ₁₁ H ₁₆ | 100 (m/e 148) | 12,14 (m/e 149) | 0,67 (m/e 150) | | |
| C ₉ H ₈ S | 100 (m/e 148) | 10,63 (m/e 149) | 4,83 (m/e 150) | | |
| C ₅ H ₁₁ Br | 100 (m/e 150) | 5,58 (m/e 151) | 97,8 (m/e 152) | 5,46 (m/e 153) | |
| C ₅ H ₁₁ Cl | 100 (m/e 106) | 5,58 (m/e 107) | 32,7 (m/e 108) | 1,83 (m/e 109) | |

de la región del ion molecular de algunas moléculas; M se refiere a las especies del ion molecular que contienen sólo los isótopos más ligeros de cada elemento; su

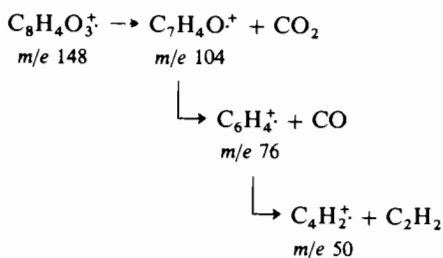
intensidad se toma como 100 por definición. $M + 1$ y $M + 2$ se refieren a las especies que contienen uno o dos isótopos más pesados. (Existen tablas de este tipo muy completas y muy útiles como referencia.)

En el espectro de masas del anhídrido ftálico ($C_8H_4O_3$), los picos a m/e 148-150 son especies iónicas moleculares, correspondiendo la m/e 148 a 8 ^{12}C , 4 1H , 3 ^{16}O , y las m/e 149 y 150 a iones moleculares con uno o más isótopos pesados naturales tales como 7 ^{12}C , 1 ^{13}C , 4 1H , 3 ^{16}O en el caso de m/e 149, y 8 ^{12}C , 4 1H , 2 ^{16}O , 1 ^{18}O en el caso de m/e 150.

EJERCICIO 32.5

Una medida cuidadosa de los picos de la región del ion molecular del espectro de masas de un compuesto desconocido da los siguientes resultados: m/e 148, 100 %; m/e 149, 10,6 %; m/e 150, 4,8 %. Calcular el peso molecular y la composición elemental del compuesto.

En el espectro de masas del anhídrido ftálico (fig. 32.11) se observa la expulsión de moléculas neutras por parte de los iones. El ion molecular pierde CO_2 , después CO , y por fin C_2H_2 :



En este caso la fragmentación está regida por las estabilidades de las especies neutras expelidas: dióxido de carbono, monóxido de carbono y acetileno. Los restantes iones, $C_4H_2^+$ y $C_6H_4^+$, son altamente insaturados.

La presencia de bromo en el espectro de masas del bromuro de etilo, representado en la figura 32.12, puede reconocerse por los picos de intensidades aproximadamente iguales a m/e 108 y 110 debidos a los isótopos ^{79}Br y ^{81}Br (ver tabla 32.2).

EJERCICIO 32.6

En el espectro de masas del cloruro de etilo los iones $C_2H_5^{35}Cl^+$ y $C_2H_5^{37}Cl^+$ se forman a m/e 64 y 66. Predecir sus intensidades relativas

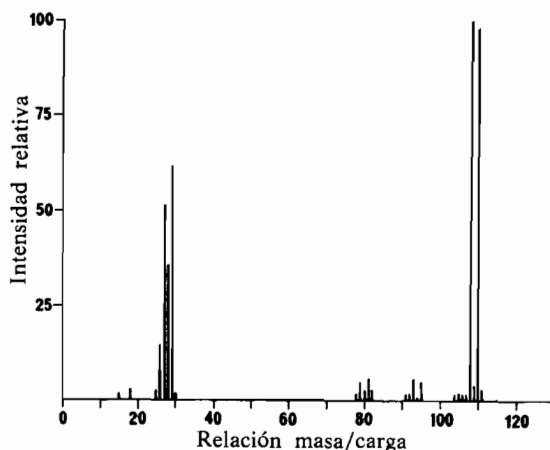
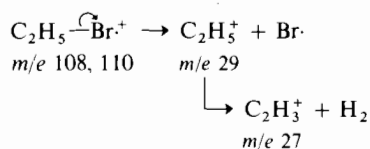


Figura 32.12
Espectro de masas del bromuro de etilo.

(Ayuda: ver tabla 32.2). ¿Cuáles serían las intensidades de los picos en la región del ion molecular del espectro de masas del yoduro de etilo?

El principal modo de fragmentación del ion molecular del bromuro de etilo es la eliminación de Br·.



Estas reacciones que ocurren en el espectrómetro de masas parecen extrañas a primera vista y diferentes de las encontradas en los capítulos anteriores. Sin embargo, no debe olvidarse que:

1. Todas las reacciones se efectúan con iones.
2. La energía requerida para la reacción se adquiere por interacciones de las moléculas iniciales con electrones de elevada energía.
3. Las reacciones ocurren en fase gaseosa y son unimoleculares, es decir, no existen interacciones con otros iones o moléculas ni con un disolvente.

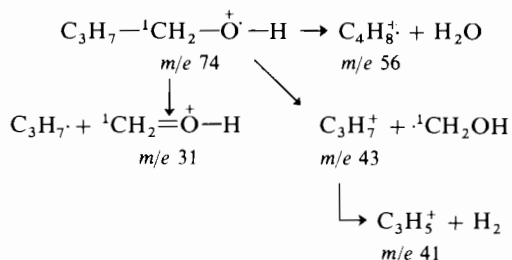
Es posible a veces reconocer características estructurales de una molécula a partir de los picos encontrados en su espectro de masas. Se han interpretado miles de espectros de masas y se han catalogado las fragmentaciones de muchos tipos de moléculas orgánicas, incluso las que no se comprenden bien. Aun cuando no se conozcan las estructuras reales de los iones, es posible sugerir estructuras y utili-

Tabla 32.4 Datos del espectro de masas del 1-butanol y del éter dietílico.

| Compuesto | M ⁺ | Picos más intensos en el espectro de masas |
|--|----------------|--|
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH | m/e 74 | m/e 56, 43, 41, 31, 29, y 27 |
| CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | m/e 74 | m/e 74, 59, 45, 31, 29, y 27 |

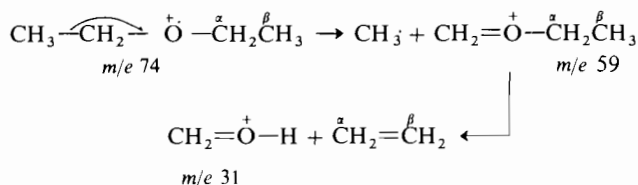
zarlas como «ayudas» visuales en la interpretación de un espectro de masas como se hizo con la etilamina (pág. 1222).

Como ilustración observemos los picos más intensos en los espectros de masas de dos compuestos de idéntico peso molecular (74) el 1-butanol y el éter dietílico. Los picos están resumidos en la tabla 32.4. El ion molecular del 1-butanol no figura entre los más intensos pero aparece en el espectro completo a *m/e* 74. La formación del *m/e* 56 por pérdida de 18 unidades de masa del *m/e* 74 corresponde a la pérdida de agua:



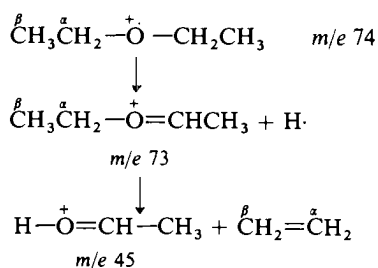
El pico a *m/e* 31, formado por ruptura del enlace C-1—C-2 y con la carga retenida sobre C-1, es el pico más intenso en el espectro de masas del 1-butanol, y junto con *m/e* 56 (M-H₂O), es característico de los alcoholes primarios. El pico a *m/e* 43 resulta de la ruptura del enlace C-1—C-2 con retención de la carga en el C-2. Los picos a *m/e* 43 (C₃H₇⁺) y *m/e* 29 (C₂H₅⁺) resultan por rupturas de enlaces carbono-carbono y son muy corrientes en los espectros de masas de compuestos con cadenas alifáticas. Los picos a *m/e* 41 (C₃H₅⁺) y *m/e* 27 (C₂H₃⁺) se forman por eliminación de hidrógeno molecular a partir de los *m/e* 43 y 29.

A su vez el ion molecular del dietil éter elimina CH₃, y después C₂H₄ por un proceso de transposición: *



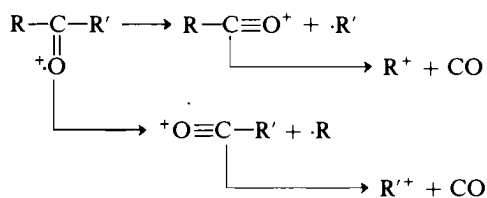
* Véase en la pág. 1123 el significado de las flechas monodentadas.

El pico a m/e 45 se forma por intermedio del m/e 73 (que no consta entre los seis más intensos):

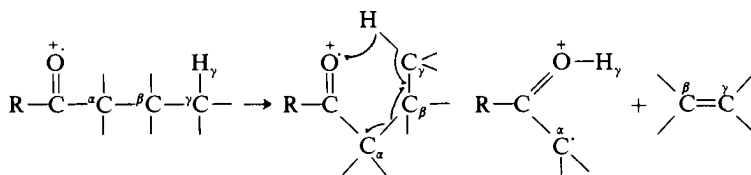


Los picos a m/e 29 y 27 corresponden de nuevo a C_2H_5^+ y C_2H_3^+ , respectivamente.

Una fragmentación característica de aldehídos y cetonas es la ruptura de los enlaces próximos a la función carbonílica.



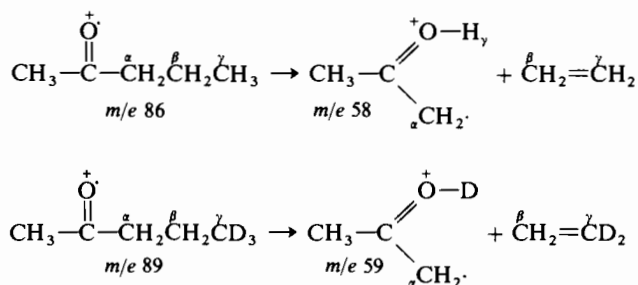
Los picos correspondientes suministran información sobre la identidad de R y R'. Las cetonas y otros compuestos carbonílicos con hidrógenos en γ dan también un proceso característico de transposición del hidrógeno en γ .



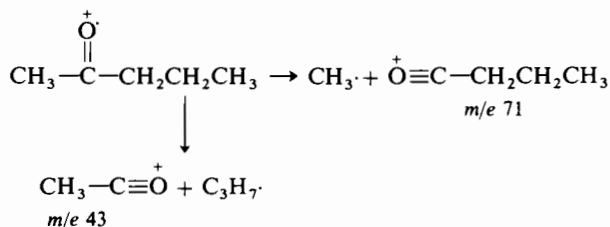
El resultado es la eliminación de los carbonos β y γ en forma de alqueno.

Los mecanismos de fragmentación, como este sugerido para las cetonas, están comprobados por marcajes con isótopos estables. Por ejemplo, la formación de m/e 58 por migración de un hidrógeno en γ y eliminación de etileno en el ion

molecular de la pentanona-2 está confirmado por los resultados obtenidos con la molécula marcada con deuterio.



Los picos a m/e 43 y 71 del espectro de masas de la pentanona-2 son característicos de los grupos metilo y propilo unidos al carbonilo.



En el espectro de masas de la 2-pentanona 5- d_3 , el pico a m/e 71 se desplaza a m/e 74, mientras que el pico a m/e 43 no sufre desplazamiento:

EJERCICIO 32.7

El ion molecular de un isómero de la 2-pentanona se encuentra también a m/e 86. Se encuentran además picos intensos a m/e 71 y 43 pero no a m/e 58. ¿De qué compuesto se trata? Otro isómero tiene picos intensos a m/e 86 y m/e 57. ¿Cuál es?

EJERCICIO 32.8

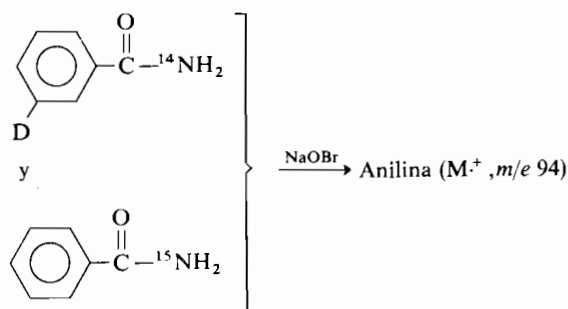
Los principales picos del espectro de masas del pentanal se hallan a

m/e 86, 71, y 44. Sugerir un mecanismo de fragmentación que los explique.

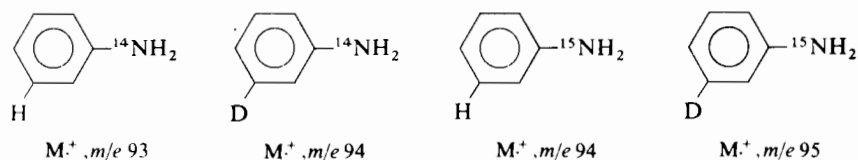
Los picos de absorción en los espectros infrarrojos y de RMN son característicos de los grupos funcionales y su entorno inmediato, pero son generalmente independientes del resto de la molécula. Por ello es posible tabular posiciones absolutas. En cambio, al fragmentarse un ion molecular en espectrometría de masas, los fragmentos dependen de la estructura de toda la molécula. Las fragmentaciones debidas a la presencia de un grupo funcional pueden dominar completamente el espectro. Por esta razón es imposible construir una tabla de relaciones m/e características de cada grupo funcional en particular. No hay más remedio que familiarizarse con las fragmentaciones que cada tipo de grupo funcional puede producir, e interpretar el espectro de masas en función de la competición entre los diversos caminos de fragmentación del ion molecular.

MATERIA OPTATIVA

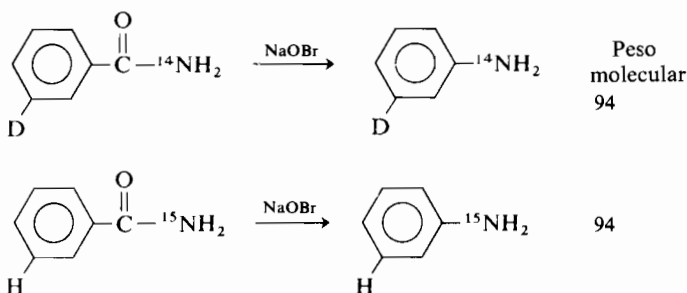
La espectrometría de masas en la determinación de la naturaleza intramolecular de una reacción. Se ha demostrado que la degradación de Hofmann de las carboxamidas es intramolecular, mediante los experimentos con marcaje isotópico descritos a continuación. Por tratamiento de una mezcla de *m*-deuteriobenzamida y benzamida marcada con ^{15}N , con hipobromito sódico, se obtiene anilina que sólo da iones moleculares de m/e 94 en espectrometría de masas.



Si la reacción hubiera sido intermolecular con separación del nitrógeno y posterior formación de anilina, se hubieran formado especies con iones moleculares de m/e 93, 94, y 95:



El que sólo se formen especies con iones moleculares de m/e 94 prueba que la reacción es intramolecular:



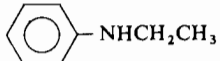
Puesto que los contenidos totales en deuterio y en ^{15}N no cambian durante la reacción, un procedimiento que dé las abundancias promediadas de deuterio y de ^{15}N en la anilina, no sirve para distinguir los dos caminos posibles de la reacción. Por ello los análisis de combustión serían completamente inútiles. En cambio el espectrómetro de masas registra la presencia de especies moleculares individuales en vez de su promedio.

32.5 Identificación espectrométrica

Con frecuencia es posible identificar total o parcialmente un compuesto con la única ayuda de los datos espectroscópicos. En esta sección examinaremos los espectros de masas, de RMN, e IR de tres compuestos para comentar su utilización en este tipo de caracterizaciones.

Ejemplo 1


La tabla 32.5 presenta el espectro RMN completo de la *N*-etilnilina, siete de los iones más abundantes de su espectro de masas, y algunas bandas de absorción seleccionadas de su espectro IR. El pico a m/e 121 del espectro de masas representa el ion molecular y da el peso molecular. (La *regla del nitrógeno* —una molécula con un peso molecular impar contiene un número impar de átomos de nitrógeno— es aplicable en este caso y sugiere la presencia de 1 átomo de nitrógeno.) Los picos isotópicos a m/e 122 y 123 tienen intensidades de 9,2 % y 0,4 % con relación al m/e 121; corresponden a las abundancias isotópicas esperadas para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$.

Tabla 32.5 Datos espectroscópicos de la *N*-etilanimilina, 

| IR (espectro parcial) | RMN (espectro completo) | Espectro de masas (espectro parcial) <i>m/e</i> |
|---------------------------------|--------------------------------------|--|
| 3 430 cm ⁻¹ (media) | δ 1,11 (triplete, <i>J</i> = 7,0 Hz; | 121 (M ⁺) |
| 1 315 cm ⁻¹ (fuerte) | integración relativa: 3H) | 106 |
| 750 cm ⁻¹ (fuerte) | δ 3,31 (cuartete, <i>J</i> = 7,0 Hz; | 79 |
| 690 cm ⁻¹ (fuerte) | 2H) | 77 |
| | δ 6,65 (singlete; 1H) | 65 |
| | δ 6,4-7,3 (complejo; 5H) | 53 |
| | | 51 |

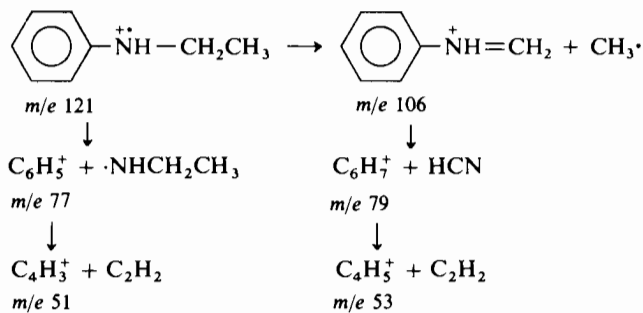
El espectro IR es característico de una amina aromática. La banda única a 3 430 cm⁻¹ representa la tensión de absorción de NH; la vibración C—N absorbe a 1 315 cm⁻¹. Las dos bandas a 750 y 690 cm⁻¹ identifican la presencia de un anillo bencénico monosustituido.

La absorción a δ 6,65 (singlete, 1H) del espectro RMN varía con la concentración y se debe por lo tanto al protón amínico, N—H. El grupo etilo se reconoce por el triplete y el cuartete que integran por 3H y 2H a δ 1,11 y δ 3,31 respectivamente. La constante de acoplamiento, 7,0 Hz,

es del orden previsto para H_A——H_B. Los cinco hidrógenos del ani-

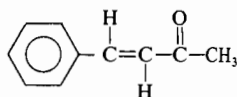
llo aromático producen la absorción compleja a δ 6,4-δ 7,3.

El pico más intenso del espectro de masas es el de *m/e* 106, inferior en 15 unidades de masa al pico del ion molecular, lo que representa pérdida de un radical metilo. Por procesos de fragmentación y transposición complejos se obtienen también moléculas estables como HCN y C₂H₂:



Ejemplo 2

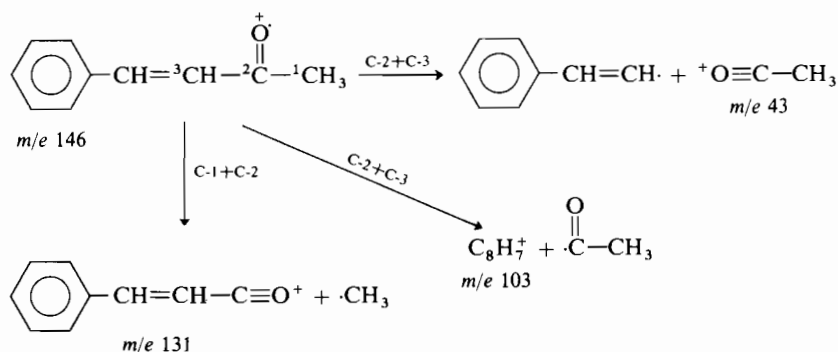
La tabla 32.6 presenta datos espectrales del segundo ejemplo, la *trans*-4-fenil-3-buten-2-ona. El espectro de masas da un peso molecular de 146.

Tabla 32.6 Datos espectroscópicos de la *trans*-4-fenil-3-buten-2-ona,

| IR (espectro parcial) | RMN (espectro completo) | Espectro de masas (espectro parcial) m/e |
|--------------------------------------|--|--|
| 1 665 cm ⁻¹ (fuerte) | δ 2,35 (singlete; integración relativa, 3H) | 146 (M ⁺) |
| 1 610 cm ⁻¹ (fuerte) | | 131 |
| 1 585 cm ⁻¹ (media) | δ 6,70 (doblete, J = 16,2 Hz; 1H) | 103 |
| 1 490 cm ⁻¹ (media) | | 77 |
| 1 455 cm ⁻¹ (fuerte) | δ 7,4 (complejo; 5H) | 51 |
| 1 075 cm ⁻¹ (media) | δ 7,48 (doblete, J = 16,2 Hz; 1H) | 43 |
| 980 cm ⁻¹ (fuerte, ancha) | | |
| 752 cm ⁻¹ (fuerte) | | |
| 690 cm ⁻¹ (media) | | |

El anillo bencénico monosustituido se reconoce fácilmente por sus bandas de absorción IR a 752 y 690 cm⁻¹ más las situadas a 1 585 y 1 490 cm⁻¹. La banda a 1 610 cm⁻¹ es debida al C = C y la de 1 455 cm⁻¹ al CH₃. La absorción RMN compleja a δ 7,4, que integra por 5H, y el pico a m/e 77 (C₆H₅⁺), también son consistentes con la presencia de un grupo fenilo. La absorción IR fuerte a 1 665 cm⁻¹ es la vibración de tensión C = O de la cetona conjugada. La banda de absorción ancha a 980 cm⁻¹ y la banda de absorción media a 1 075 cm⁻¹ provienen de la deformación C—H en el C = C *trans*-disustituido. La *trans*-disustitución del doble enlace se deduce también de los dobletes de RMN (1H cada uno) a δ 7,48 y 6,70 con J = 16,2 Hz (sección 7.19).

En el espectro de masas se ve la fragmentación de los enlaces entre el carbonilo y los carbonos en α:



El pico a m/e 43 y el singlete (3H) a δ 2,35 en el espectro RMN apoyan la estructura de metil cetona.

Ejemplo 3

El espectro RMN (tabla 32.7) del 3-butin-2-ol es prácticamente suficiente para establecer su estructura. El espectro de masas nos da el peso molecular 70. El IR confirma la presencia del alcohol ($3\ 350\ \text{cm}^{-1}$), pero la vibración de tensión del $\text{C}\equiv\text{C}$ es difícil de ver porque la banda a $2\ 080\ \text{cm}^{-1}$ es demasiado débil. La vibración de tensión $\text{C}-\text{H}$ de alquino monosustituido se halla a $3\ 280\ \text{cm}^{-1}$.

Tabla 32.7 Datos espectroscópicos del 3-butin-2-ol, $^1\text{CH}_3\text{-}^2\text{CH}(\text{OH})\text{-}^3\text{C}\equiv\text{CH}$

| IR (espectro parcial) | RMN (espectro completo) | Espectro de masas parcial, m/e |
|--|---|----------------------------------|
| $3\ 350\ \text{cm}^{-1}$ (ancha, fuerte) | δ 1,42 (doblete, $J = 7,1\ \text{Hz}$; 3H) | 70 (M^+) |
| $3\ 280\ \text{cm}^{-1}$ (fuerte, aguda) | δ 2,40 (doblete, $J = 2,3\ \text{Hz}$; 1H) | |
| $2\ 080\ \text{cm}^{-1}$ (muy débil) | δ 4,08 (singlete ancho; 1H) | |
| | δ 5,50 (octete, $J = 7,1$ y $2,3\ \text{Hz}$; 1H) | |

El protón hidroxílico se ve en el espectro RMN como un singlete ancho a δ 4,08, dependiendo su posición de la concentración. El doblete a δ 2,40 con $J_{2,4} = 2,3\ \text{Hz}$ se debe al protón acetilénico. El grupo metilo aparece como un doblete a δ 1,24 con $J_{1,2} = 7,1\ \text{Hz}$. El protón en C-2 aparece a δ 5,50 con una multiplicidad de 8.

En estos tres ejemplos hemos visto la gran cantidad de datos que revelan las técnicas instrumentales, sin necesidad de realizar reacciones químicas (si se exceptúa la formación de iones y las fragmentaciones y transposiciones en el espectrómetro de masas). Las muestras no se consumen, salvo en el espectrómetro de masas, que sólo requiere cantidades del orden del microgramo. Los datos instrumentales son generalmente suficientes para establecer la estructura de moléculas sencillas. Para moléculas más complejas hay que compaginar datos químicos, físicos, y espectroscópicos si se quiere obtener una imagen razonable y coherente de la estructura molecular.

32.6 Mapas de carretera

Cuando se resuelven problemas del tipo *mapas de carretera*, deben analizarse cuidadosamente los datos químicos, físicos y espectroscópicos de que se disponga. Todos los datos deben tabularse y examinarse uno a uno para ver qué nos indican sobre la estructura, hecho lo cual se podrá postular una estructura total o parcial. Antes de consultar espectros de referencia y compilaciones de estructuras, deberá obtenerse toda la información posible con los datos disponibles.

Ejemplo 1

El compuesto I se obtiene de una fracción del petróleo. Por análisis de combustión se obtiene una fórmula empírica C_6H_{12} . Su espectro RMN consiste en un pico agudo a δ 1,9. Por tratamiento con ozono se forma un compuesto inestable Ia, que tratado con zinc en ácido acético se descompone dando un compuesto único Ib.

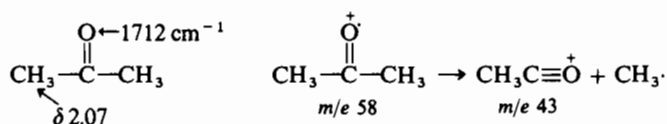
El compuesto Ib se ha estudiado con detalle. Se han podido obtener los siguientes datos físicos:

- (a) Líquido incoloro; densidad 0,7908
- (b) Punto de ebullición, P.E., 56° C
- (c) Infinitamente soluble en agua, etanol, éter, benceno, cloroformo
- (d) La disolución acuosa es neutra.

El espectro IR de Ib presenta, entre otras, bandas de absorción a 3 000, 1 712, 1 425, 1 360 cm^{-1} . Su espectro RMN consta de un solo pico agudo a δ 2,07. En el espectro de masas se observa el pico del ion molecular a m/e 58 y el pico más intenso es el m/e 43.

Del examen de estos datos debemos sacar conclusiones iniciales sobre Ib. La banda IR a 1 712 cm^{-1} es característica de una cetona saturada. Para probar esta deducción podemos efectuar reacciones del grupo carbonilo con Ib. Efectivamente, el compuesto da una oxima (P.F. 59° C)

y una *p*-nitrofenilhidrazona (P.F. 152° C). El peso molecular (58) y el único pico en el espectro RMN sugieren que Ib es la acetona:

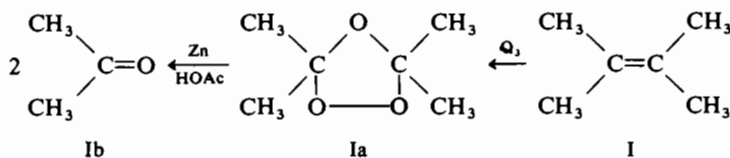


Comparando los datos anteriores con los de manuales de referencias, se ve que toda la información que poseemos sobre Ib es concordante con la acetona. La tabla 32,8, por ejemplo, compara la acetona con otras cetonas y sus derivados.

Tabla 32.8 Algunos datos sobre cetonas.

| Cetona | P.E.°C | P.M. | Oxima P.F°C | <i>p</i> -Nitrofenilhidrazona P. F. °C |
|-------------|--------|---------------|-------------|---|
| Acetona | 56° | 58 | 59° | 152° |
| 2-Butanona | 80° | 72 | — | 129° |
| 2-Pentanona | 102° | 86 | 58° | 117° |
| 3-Pentanona | 102° | 86 | 69° | 141° |
| Ib | 56° | <i>m/e</i> 58 | 59° | 152° |

Retrocediendo en el mapa de reacciones desde la acetona hasta Ia y I veremos que I es el 2,3-dimetil-2-buteno.



Este mapa de carreteras es un ejemplo de degradación de una molécula a otra más sencilla, fácilmente identificable, en este caso una degradación de C₆ a C₃. Una vez identificada la molécula más pequeña, y conociendo familiarmente las reacciones de degradación se puede retroceder hasta la estructura de la molécula original.

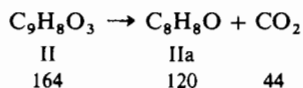
Ejemplo 2

El compuesto II es insoluble en agua pero es soluble en hidróxido só-

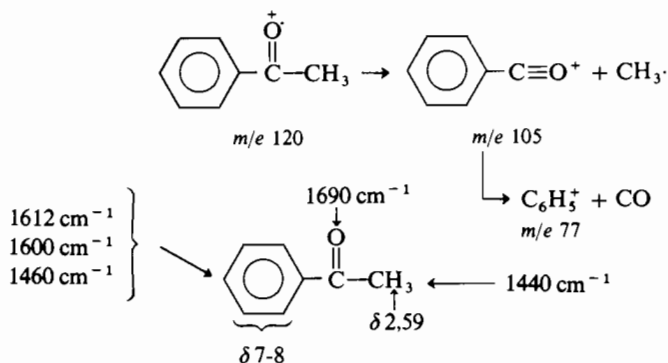
dico diluido. Es un comportamiento característico de ácidos. Cuando II se calienta para determinar su punto de fusión, funde a 103-104° con descomposición. A 180° se desprende un gas y el residuo es un compuesto nuevo IIa. No se puede obtener el espectro de masas de II porque a la temperatura requerida para volatizarlo en la fuente de iones se descompone. Por análisis de combustión se obtiene la fórmula empírica $C_9H_8O_3$.

Los picos principales del espectro de masas de IIa son los de m/e 120, 105 y 77.

La diferencia entre $C_9H_8O_3$, cuyo peso molecular es 164, y IIa, con su ion molecular a m/e 120, es 44 unidades de masa. Por lo tanto la descomposición de II dando IIa debe ser una reacción de descarboxilación:

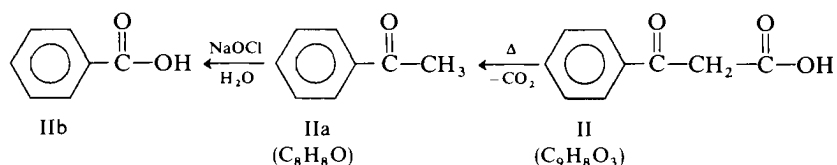


Las absorciones infrarrojas de Ha a 1 690, 1 612, 1 600 y 1 460 cm^{-1} indican que se trata de una cetona arílica. El espectro RMN consta de picos aromáticos en la región δ 7-8 (5H) y un singlete (3H) a δ 2,59. Estos datos permiten pensar que IIa es la acetofenona.



IIa, por reacción con NaOCl en agua, se convierte en el ácido IIb que se identifica como ácido benzoico por su punto de fusión y punto de fusión mixto con una muestra auténtica de ácido benzoico.

Por lo tanto se puede establecer la siguiente secuencia que nos conduce hasta el ácido 3-oxo-3-fenilpropanoico:



El punto de fusión que se encuentra en la literatura para el 3-oxo-3-fenilpropanoico, 103-104°, coincide con el que se ha determinado para II.

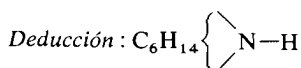
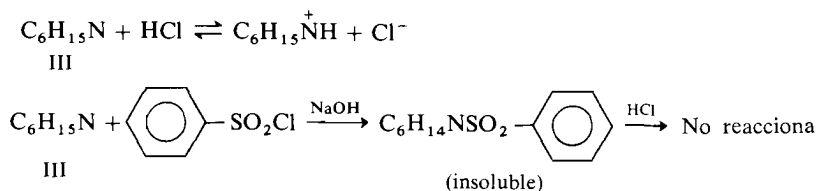
Ejemplo 3

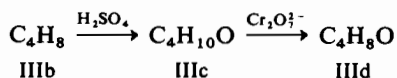
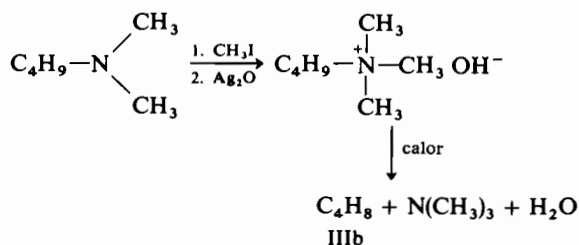
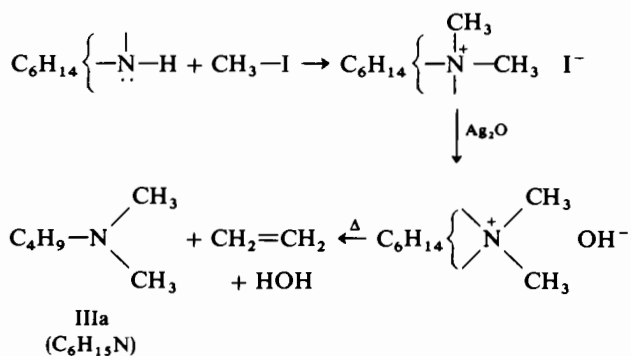
En este ejemplo intentaremos deducir la estructura de III mediante el empleo de reacciones y sin recurrir a la espectroscopia. Para comprobar la estructura propuesta se realizará una síntesis de III.

La fórmula empírica de III, según los análisis de combustión es C₆H₁₅N. Como III es insoluble en agua pero se disuelve en ácido clorhídrico acuoso, su nitrógeno debe estar en forma de amina. Al tratar III con cloruro de bencensulfonilo y exceso de hidróxido sódico (ensayo de Hinsberg), se forma un compuesto insoluble que no reacciona con los ácidos. Por lo tanto III es una amina secundaria.

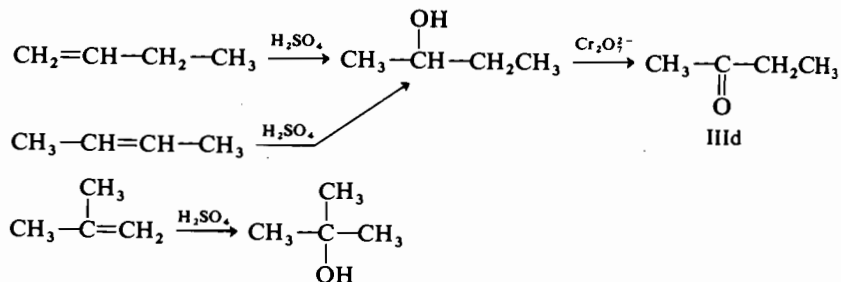
Por reacción con exceso de yoduro de metilo y tratamiento posterior con óxido de plata se forma un hidróxido de amonio cuaternario, que por eliminación de Hoffmann (calefacción) da etileno y un compuesto IIIa, de fórmula C₆H₁₅N, isómero de III. Al tratar IIIa con exceso de yoduro de metilo y óxido de plata se obtiene un segundo hidróxido de amonio cuaternario que por calefacción piroliza a C₄H₈ (IIIb), una olefina que se hidrata por acción de ácido sulfúrico concentrado dando el alcohol IIIc. Por oxidación de IIIc se obtiene la cetona IIId, C₄H₈O.

Podemos resumir estas reacciones como sigue:

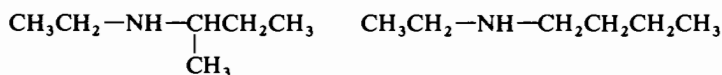




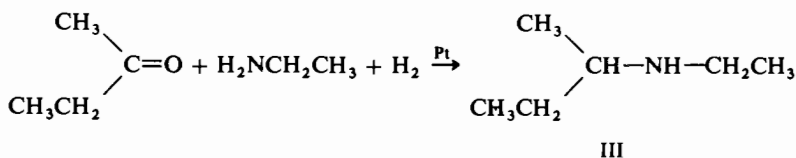
Deducción: IIIc es un alcohol secundario; un alcohol primario se oxidaría a ácido carboxílico, y un alcohol terciario no daría por oxidación un compuesto con el mismo número de átomos de carbono. El compuesto IIIb debe ser el 1-buteno o el 2-buteno. No puede ser el isobutileno ya que por hidratación daría un alcohol terciario:



En este momento existen dos estructuras de III posibles, *N*-etil-*sec*-butilamina y *N*-etil-*n*-butilamina:



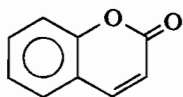
Cuando la 2-butanona reacciona con etilamina e hidrógeno en presencia de platino catalizador, se forma un compuesto idéntico a III. El único compuesto compatible con esta síntesis es la *N*-etil-*sec*-butilamina.



La estructura correcta de III se ha confirmado por síntesis utilizando una reacción conocida y segura.

PROBLEMAS

1. En (a)-(d) se enumeran los picos más prominentes de los espectros de masas de los compuestos mencionados. Sugerir mecanismos de fragmentación que rindan cuenta de la formación de estos picos como se ha hecho en este capítulo para el 1-butanol, el éter dietílico, la 2-pentanona y otros.
 - (a) El espectro de masas de la benzamida presenta picos intensos a m/e 121, 105, 77, y 51.
 - (b) El espectro de masas del *n*-butano presenta picos prominentes a m/e 58, 57, 43, 29 y 15.
 - (c) Los principales picos en el espectro de masas de la cumarina son los siguientes:

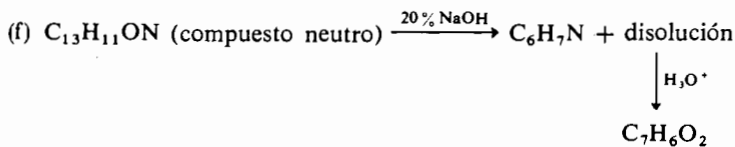
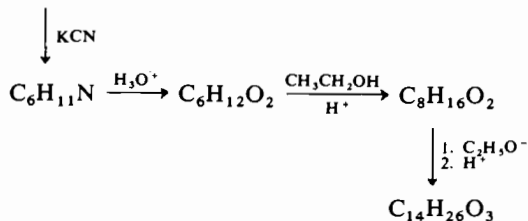
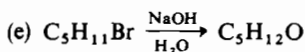
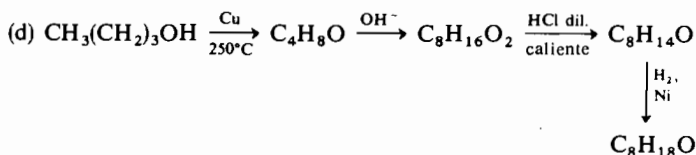
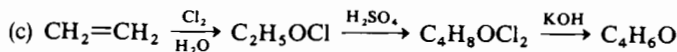
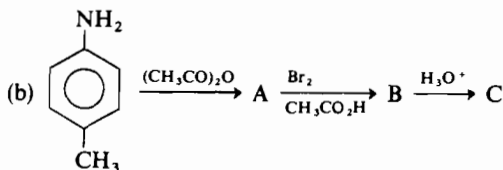
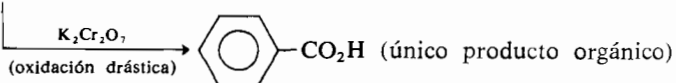
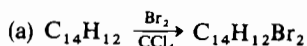


| | |
|-----------|--------|
| m/e 148 | 0,9% |
| 147 | 9,9% |
| 146 | 100,0% |
| 118 | 79,0% |
| 90 | 31,0% |

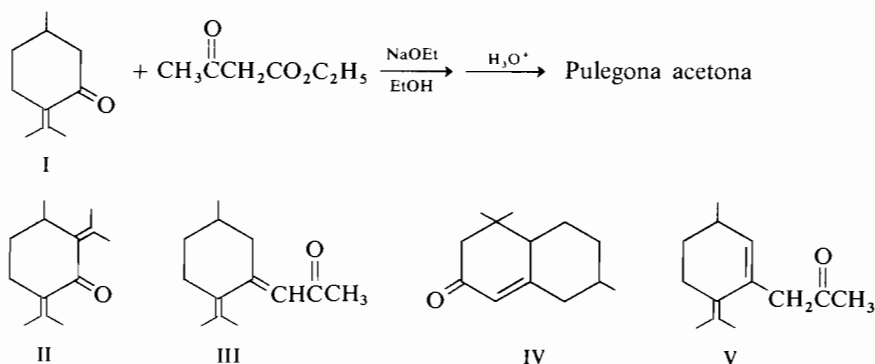
- (d) Interpretar los siguientes picos del espectro de masas del *n*-propilbenzeno:

| | |
|----------------|---------|
| <i>m/e</i> 120 | (62 %) |
| 105 | (4 %) |
| 91 | (100 %) |
| 77 | (3 %) |
| 51 | (4 %) |

2. Identificar los siguientes compuestos con los datos indicados:



3. El producto de condensación de la pulegona I con acetilacetato de etilo en etóxido sódico alcohólico recibe el nombre de «pulegona acetona». En diferentes ocasiones se han propuesto para la pulegona acetona las estructuras II-V.

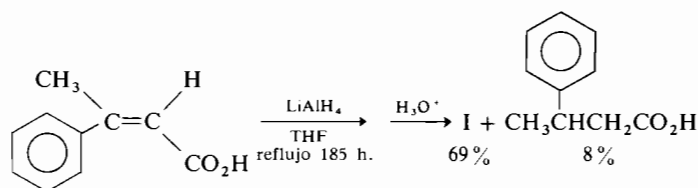


Hoy se dispone de los siguientes datos:

IR (bandas seleccionadas): 1 675 y 1 640 cm^{-1} .

| RMN | δ | Desdoblamiento | Integración |
|-----|----------|----------------|-------------|
| | 0,97 | doblete | 3 |
| | 1,11 | singlete | 6 |
| | 1,2-2,0 | multiplete | 8 |
| | 2,3 | singlete | 2 |
| | 6,1 | singlete | 1 |

- (a) ¿Cuál es la estructura de la pulegona acetona? Interpretar los datos de IR y RMN en función de su respuesta.
- (b) Al ozonizar la pulegona acetona se obtiene un ácido, $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$, que por calefacción da el compuesto $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Este último no tiene hidrógenos olefínicos en su espectro RMN, pero su espectro IR presenta una banda fuerte a 1 775 cm^{-1} y una banda media a 1 686 cm^{-1} . ¿Qué estructuras tienen los dos productos formados a partir de la pulegona acetona?
4. Identificar el producto principal I de la siguiente reacción e interpretar los datos que se dan a continuación en apoyo de su respuesta.



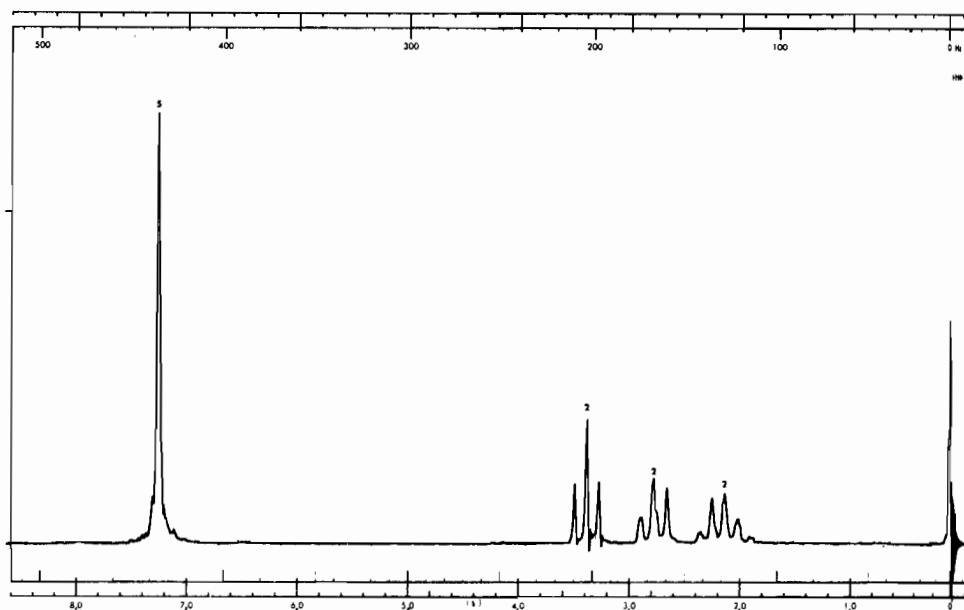
Datos de I: Análisis de combustión: C, 90,88 %; H, 9,21 %
 IR (bandas seleccionadas) 3 030, 1 613, 1 449, 1 020, 847,
 758 cm^{-1}

| RMN: | δ | Integración |
|------|----------|----------------|
| | 0,68 | 4 (multiplete) |
| | 1,22 | 3 (singlete) |
| | 7,11 | 5 (multiplete) |

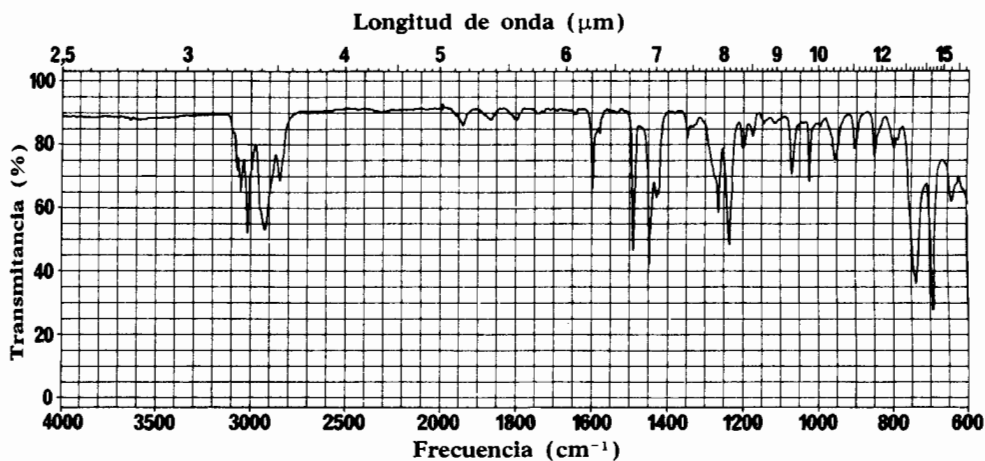
5. Se conocen los espectros IR y RMN de un compuesto desconocido. Las intensidades relativas de los picos de la región del ion molecular de su espectro de masas son:

| | | |
|-------|-----|--------|
| m/e | 201 | 2,0 % |
| | 200 | 20,0 % |
| | 199 | 2,0 % |
| | 198 | 20,0 % |

¿De qué compuesto se trata?

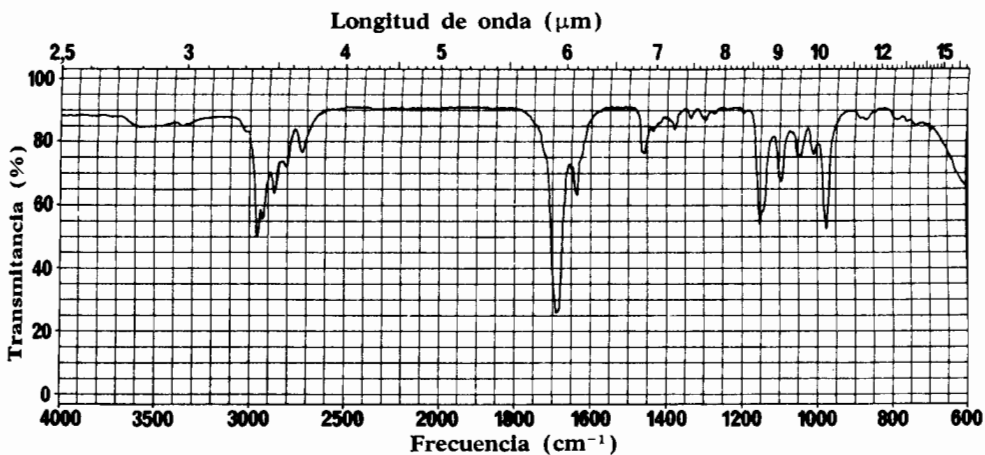
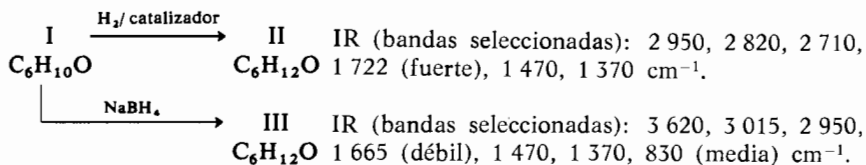


Espectro RMN del compuesto desconocido del problema 5.

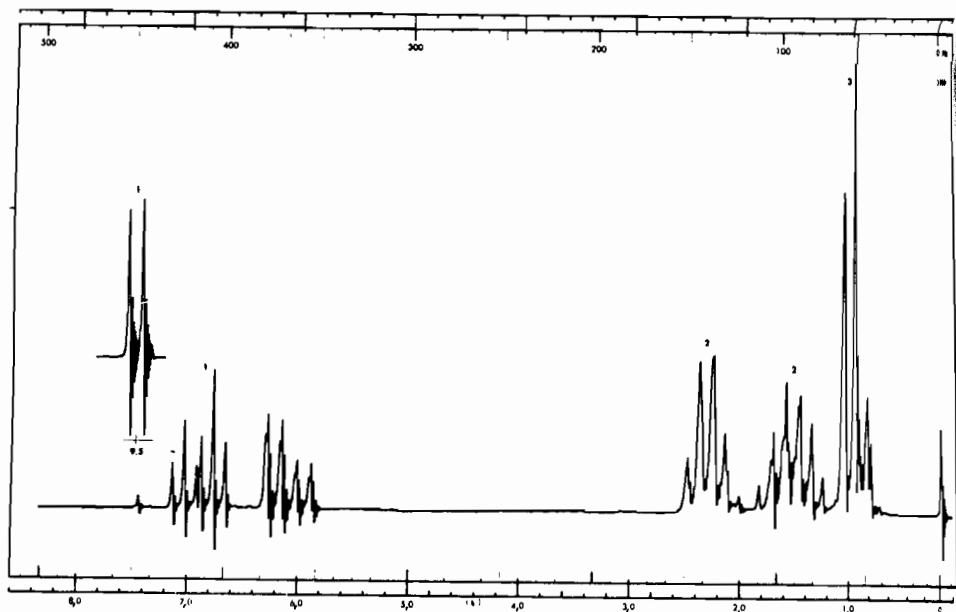


Espectro infrarrojo del compuesto desconocido del problema 5.

6. Identificar los compuestos I, II, y III del siguiente esquema. Se dan los espectros IR, RMN, y UV del compuesto I.



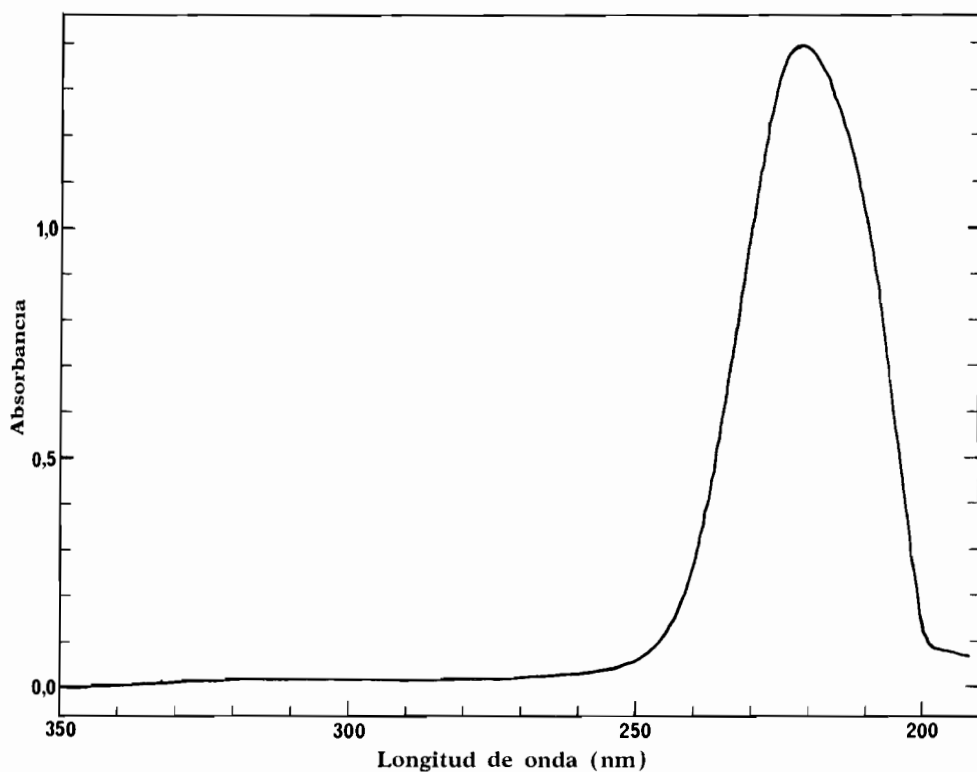
Espectro infrarrojo del compuesto I del problema 6.



Espectro RMN del compuesto I del problema 6.

7. El espectro infrarrojo de un compuesto $C_{10}H_{17}N$ (I) no muestra bandas en las regiones $2,8-3,0 \mu m$ y $5,8-6,0 \mu m$. El compuesto I reacciona con yoduro de metilo dando un sólido $C_{11}H_{20}NI$ (II), que por ebullición con HCl diluido da un líquido neutro $C_6H_{10}O$ (III). El espectro infrarrojo de III presenta una absorción fuerte a 1745 cm^{-1} . Al alcalinizar las aguas madres de esta reacción se libera una base que se identifica como piperidina. El compuesto III intercambia tres hidrógenos por deuterio en disoluciones ácidas de D_2O . Asignar estructuras a I-III.
8. Un líquido $C_7H_{16}O$, insoluble en agua, reacciona con HI al 57 % a 100° dando dos productos: C_2H_5I y $C_5H_{11}I$. Esta última sustancia se convierte en $C_5H_{12}O$ por calefacción con NaOH diluido. El compuesto $C_5H_{12}O$ no da precipitado amarillo cuando se calienta con yodo y base acuosa, pero se convierte en $C_5H_{11}Cl$ por acción de HCl concentrado (lentamente si sólo se calienta, y rápidamente y a temperatura ordinaria si se añade cloruro de zinc). Al calentar $C_5H_{11}Cl$ con KOH alcohólica se obtiene C_5H_{10} . La ozonólisis de C_5H_{10} origina 2-butanona como uno de los productos. Escribir las transformaciones que ocurren e identificar $C_7H_{16}O$ con la mayor precisión posible.
9. Un líquido incoloro, $C_{10}H_{14}O$, da los siguientes resultados en diferentes ensayos; con Ac_2O se produce un líquido de olor agradable; con I_2 y NaOH acuoso se forma lentamente un sólido amarillo brillante; con Na metal se desprenden lentamente burbujas gaseosas; con CrO_3/H_2SO_4 se forma inme-

diatamente una coloración azul verdoso oscuro; al calentarlo con KMnO_4 alcalino se disuelve lentamente y por acidificación posterior precipita ácido benzoico; no decolora el Br_2 en CCl_4 . El líquido existe como un par *dl*. Escribir una estructura coherente con estas observaciones.



Espectro ultravioleta del compuesto I del problema 6 en etanol a una concentración de 1×10^{-4} mol por litro, en células de cuarzo de 1 cm.

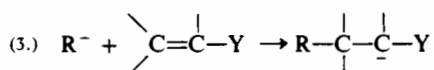
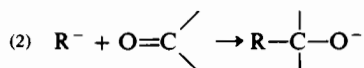
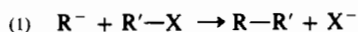
CAPÍTULO 33

Filosofía y práctica de la síntesis orgánica. Parte II

En el capítulo 22 examinamos brevemente cómo el químico orgánico realiza la síntesis de un compuesto partiendo de otro, por medio de una serie de reacciones consecutivas, es decir una síntesis en varias etapas. En este capítulo trataremos del tema con más detalle y discutiremos la utilización de esquemas sintéticos adicionales más complicados.

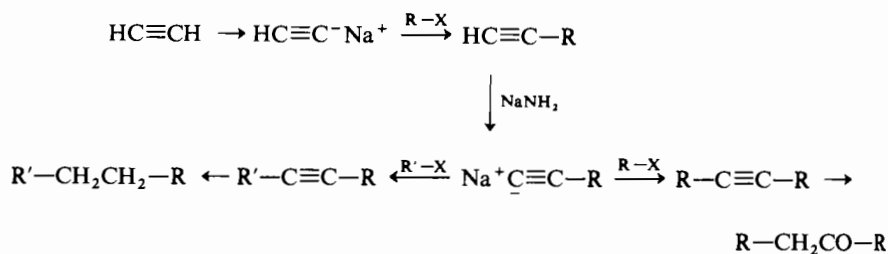
33.1 Elaboración de cadenas carbonadas utilizando intermedios carbaniónicos. Alquilación de carbaniones

En la construcción de moléculas orgánicas grandes a partir de otras más pequeñas el paso crítico implica generalmente la creación de un enlace carbono-carbono. Aunque se conocen muchas reacciones en las que se forman enlaces carbono-carbono por medio de radicales libres, carbenos o iones carbonio intermedios, no hay duda que las reacciones más útiles para este propósito son las que hacen intervenir carbaniones o intermedios carbaniónicos. Subdividiremos la discusión considerando las reacciones en las que la formación del enlace carbono-carbono implica (1) desplazamiento de halógeno (o de otro grupo saliente) por un carbanión, (2) adición de un carbanión a un grupo carbonilo, y (3) adición de un carbanión a un enlace doble carbono-carbono activado. Los procesos esenciales son:



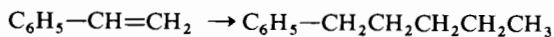
En esta sección consideraremos únicamente las reacciones de tipo (1). Las de los tipos (2) y (3) se discutirán en la sección 33.2.

La sal sódica de un acetileno terminal se obtiene fácilmente por reacción del acetileno con amido sódico en el seno de amoniaco líquido; por este método se prepara incluso la sal monosódica del mismo acetileno (se requiere un exceso de acetileno gaseoso). Estas sales son buenos nucleófilos y reaccionan con los halogenuros de alquilo (o mejor aún con los esteres sulfónicos) dando el correspondiente alquino alquilado. Finalmente el triple enlace del producto puede someterse a otras reacciones como reducciones o hidrataciones.

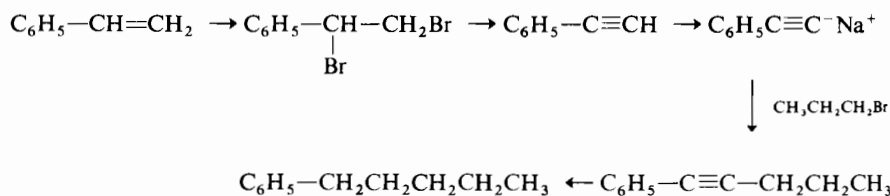


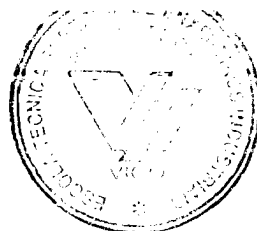
Ejemplo 1

Convertir el estireno en pentilbenceno.



Para efectuar la transformación será necesario unir un grupo *n*-propilo al carbono terminal del estireno, lo que no puede hacerse directamente pero sí previa conversión del estireno en fenilacetileno por adición de bromo y tratamiento con una base fuerte. La sal sódica del fenilacetileno reacciona con bromuro de *n*-propilo dando el 1-fenil-1-pentino que, por reducción catalítica se convierte con buen rendimiento en pentilbenceno.



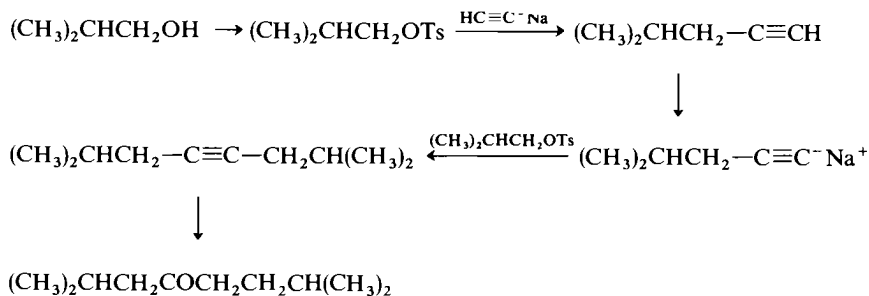


Ejemplo 2

Proyectar una síntesis de la 2,7-dimetil-4-octanona a partir de productos que no tengan más de cuatro átomos de carbono.



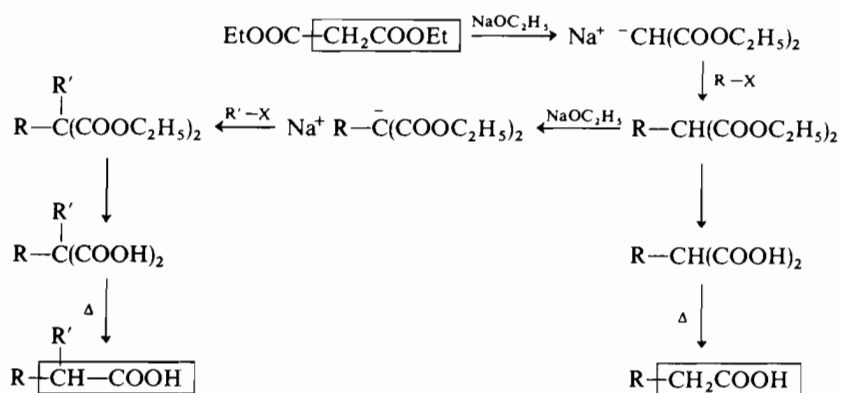
Una disección mental de la molécula deseada en sus unidades más sencillas con cuatro o menos átomos de carbono, muestra que debe considerarse como una estructura del tipo $\text{R}-\text{COCH}_2-\text{R}$, en la que R son grupos isobutilo. Dicha estructura resulta de la hidratación del alquino simétrico $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$, que se prepara fácilmente en varios pasos a partir del acetileno y de dos equivalentes del tosilato del alcohol $\text{R}-\text{OH}$. Obsérvese que la hidratación de un alquino asimétrico $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^1$, no tiene generalmente utilidad sintética puesto que se forma una mezcla de cetonas $\text{R}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{R}^1$ y $\text{R}-\text{COCH}_2-\text{R}^1$; la excepción de esta regla la constituye la hidratación de un alquino terminal, $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$, a metil cetona $\text{R}-\text{COCH}_3$.



La base teórica de los dos clásicos esquemas de síntesis conocidos como *síntesis malónica* y *síntesis acetilacética* (secciones 23.4 y 23.3) reposa en la estabilización por resonancia de un carbanión con uno o más grupos carbonilos adyacentes. Las materias primas en estas síntesis son el malonato de dietilo (ester malónico) y el acetilacetato de etilo (ester acetoacético o acetilacético), cuyos métodos de obtención figuran en el capítulo 23; ambos son hoy día productos comerciales de bajo precio.

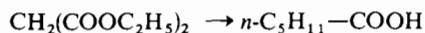
En la síntesis malónica, el malonato de dietilo se convierte en su sal sódica por acción del etóxido sódico, y se le hace reaccionar después con un halogenuro de alquilo (o un ester sulfónico) capaz de originar reacciones normales $\text{S}_{\text{N}}2$. El ester alquilmalónico que se obtiene, se hidroliza en medio básico rindiendo un ácido alquilmalónico, que por calefacción a 150° o por ebullición con ácido sul-

fúrico da un ácido alquilacético. Como el ester alquilmalónico formado inicialmente también puede dar una sal sódica, se le puede transformar en un ester dialquilmalónico y por consiguiente en un ácido dialquilacético. Obsérvese en el siguiente esquema general que el ester malónico inicial actúa como fuente de una unidad de ácido acético en el producto final.

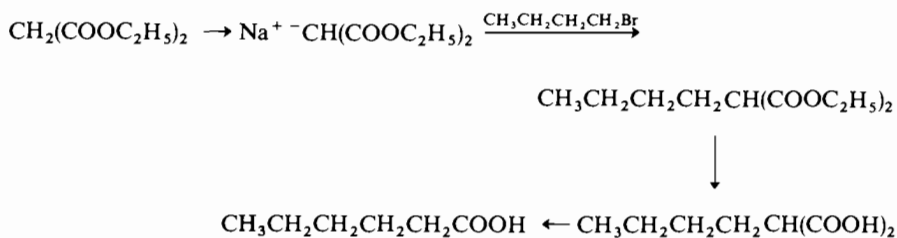


Ejemplo 3

Sintetizar ácido hexanoico por síntesis malónica.

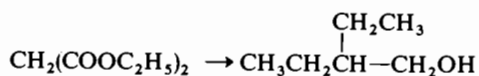


Si mentalmente aislamos una unidad de ácido acético del ácido hexanoico podemos escribir el ácido hexanoico en la forma $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{-CH}_2\text{COOH}$, que nos sugiere el empleo como materias primas de síntesis del ester malónico y del bromuro de *n*-butilo. La reacción de la sal sódica del ester malónico con el bromuro de *n*-butilo da el *n*-butilmalonato de dietilo, cuya hidrólisis conduce al ácido *n*-butilmalónico, que se descarboxila en presencia de ácido sulfúrico acuoso en caliente con producción de ácido hexanoico.

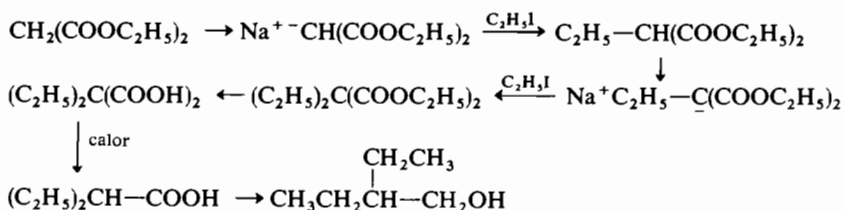


Ejemplo 4

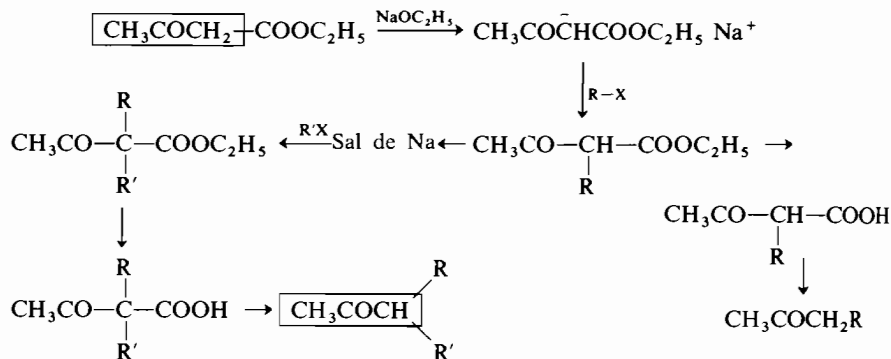
Sintetizar el 2-etil-1-butanol a partir de ester malónico y otros compuestos con cuatro átomos de carbono o menos.



El problema se resuelve pensando que la unidad estructural $\text{R}_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ equivale en síntesis a $\text{R}_2\text{CH}-\text{COOH}$, ya que se puede obtener a partir de ella por reducción con hidruro de aluminio y litio. El ácido es el producto de descarboxilación del ácido malónico disustituido $\text{R}_2\text{C}(\text{COOH})_2$, que puede obtenerse partiendo del halogenuro $\text{R}-\text{X}$. En el caso particular que consideramos la alquilación con yoduro de etilo de la sal sódica del ester malónico conduce al etilmalonato de dietilo, que todavía contiene un hidrógeno ácido y puede convertirse en su sal sódica con etóxido sódico. Por tratamiento con un segundo equivalente de yoduro de etilo se obtiene el dietilmalonato de dietilo, que por hidrólisis y descarboxilación da el ácido dietilacético. El alcohol deseado se obtiene por reducción de este ácido con hidruro de aluminio y litio.

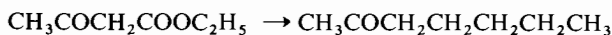


En la síntesis acetilacética, el acetoacetato de etilo se convierte en su sal sódica por acción del etóxido sódico. Por reacción de la sal sódica con un halogenuro de alquilo (capaz de dar una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$) se obtiene un alquilacetoacetato de etilo cuya hidrólisis con álcali diluido frío da una solución de la sal sódica de un ácido alquilacetoacético. Al acidificar la disolución se obtiene el ácido alquilacetoacético libre, que por calefacción moderada se descarboxila dando una cetona. El ester monoalquilado puede alquilarse una segunda vez como ocurría en la síntesis malónica. En el esquema general puede observarse que el ester acetilacético inicial actúa como fuente de la unidad de acetona que aparece en el producto final.

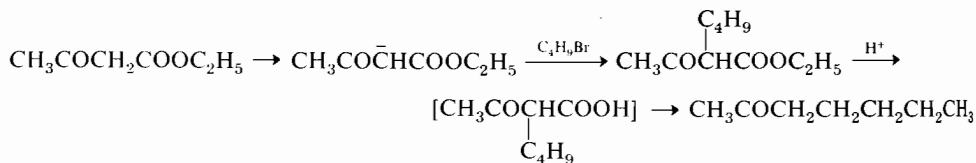


Ejemplo 5

Sintetizar metil pentil cetona a partir de ester acetilacético y otro compuesto que no contenga más de cuatro átomos de carbono.



La división mental del compuesto pedido en una unidad de acetona (derivada del ester acetoacético) y un sustituyente alquílico indica que este último debe ser un grupo *n*-butilo ($\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). La síntesis se efectúa por reacción de la sal sódica del ester acetilacético con bromuro de *n*-butilo, hidrólisis alcalina del *n*-butilacetoacetato formado, y descarboxilación ácida, obteniéndose la metil pentil cetona.

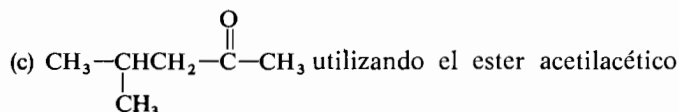


EJERCICIO 33.1

Indicar síntesis de laboratorio razonables de los siguientes compuestos:

(a) $\text{Ph—CH}_2\text{C}\equiv\text{C—CH}_3$ a partir de tolueno, acetileno y metanol

(b) $\text{CH}_3\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{HCH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{HCOOH}$ utilizando el ester malónico




33.2 Uso de las reacciones de adición de carbaniones para síntesis

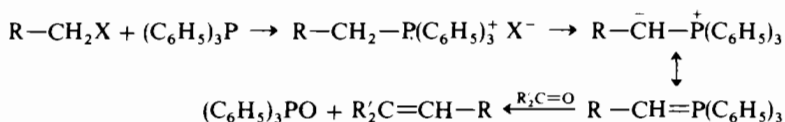
Adición de «carbaniones» a grupos carbonilo

En muchos esquemas de síntesis interviene como etapa esencial la adición de un reactivo de Grignard (o un compuesto organolítico) al grupo carbonilo de un aldehído, de una cetona o de un ester. Los esteres y las cetonas dan alcoholes terciarios; los aldehídos dan alcoholes secundarios, excepto el formaldehído que da alcoholes primarios. Los alcoholes obtenidos pueden someterse a continuación a otras reacciones que proporcionan en último término diferentes tipos de compuestos. La tabla 33.1 resume la formación de varias clases de alcoholes por adiciones de Grignard. Se ha incluido en la lista la reacción de Grignard con el óxido de etileno, reactivo no carbonílico, porque proporciona un alcohol primario con dos nuevos átomos de carbono.

Tabla 33.1 Preparación de alcoholes a partir de RMgX .

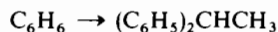
| Reactivo | Producto |
|---|---|
| $\text{H}-\text{CHO}$ | $\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$ |
|  | $\text{R}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |
| $\text{R}'-\text{CHO}$ | $\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{R}' \\ \\ \text{OH} \end{array}$ |
| $\text{R}'-\text{CO}-\text{R}'$ | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \\ \\ \text{R}' \end{array}$ |
| $\text{R}'-\text{CO}-\text{R}''$ | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \\ \\ \text{R}'' \end{array}$ |
| $\text{R}'-\text{COOR}''$ | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \\ \\ \text{R}' \end{array}$ (el grupo R'' del ester se elimina en forma de $\text{R}''\text{OH}$.) |

Los reactivos de Wittig, llamados también iluros de fosfonio o fosforanos (secciones 18.9, 31.12), se preparan fácilmente con trifenilfosfina comercial y algún halogenuro primario o secundario. La sal de alquiltrifenilfosfonio formada inicialmente, da el correspondiente iluro de fosfonio por acción de una base (generalmente el *n*-butil-litio). Normalmente no se aísla el iluro, sino que se le hace reaccionar con un aldehído o una cetona obteniéndose un alqueno. Como en este método de preparación de alquenos no se precisa el empleo de ácidos, queda asegurado el emplazamiento del doble enlace. De esta forma pueden obtenerse alquenos termodinámicamente inestables, que no son accesibles por deshidratación de alcoholes en medio ácido. Todos los tipos de reactivos de Wittig se adicionan preferentemente a la función carbonilo de los aldehídos y las cetonas, incluso en presencia de grupos ester.

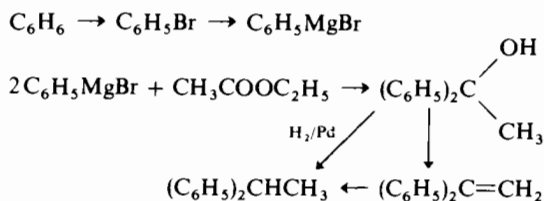


Ejemplo 1

Diseñar una síntesis del 1,1-difeniletano a partir del benceno.



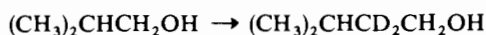
El hidrocarburo deseado tiene la estructura general $\text{R}_2\text{-CH-R}^1$ y se obtendrá fácilmente por deshidratación del correspondiente alcohol terciario $\text{R}^1\text{R}_2\text{COH}$ a alqueno (el 1,1-difeniletano en este caso) seguida de hidrogenación catalítica del alqueno. La mejor forma de preparar alcoholes terciarios, en los que por lo menos dos sustituyentes del carbono alcohólico son idénticos, es la reacción de un compuesto de Grignard con un ester. En nuestro ejemplo, el alcohol necesario se obtendrá a partir del bromuro de fenilmagnesio y de un ester del ácido acético que puede ser el acetato de etilo. Obsérvese que los dos sustituyentes iguales del alcohol provienen del reactivo de Grignard, mientras que el tercer sustituyente y el carbono funcional son los del grupo acilo del ester; el alcoxilo del ester no se incorpora al producto.



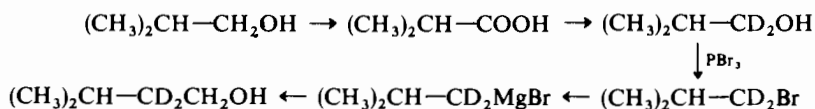
Como el alcohol terciario obtiene en un alcohol de tipo *bencílico*, el grupo hidroxilo se puede eliminar por hidrogenólisis sin necesidad de recurrir a la deshidratación, con lo que nos ahorramos una etapa.

Ejemplo 2

Convertir el alcohol isobutílico en 3-metil-1-butanol-2,2-d₂.

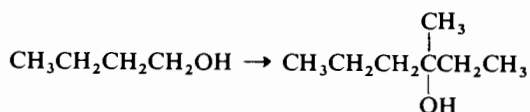


El problema es esencialmente el de la conversión de un alcohol primario, $\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$, en su homólogo superior, $\text{R}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, si ignoramos por el momento la complicación que representa la incorporación específica de dos deuterios. El método más eficaz para realizar la conversión $\text{R}-\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{R}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ es la reacción entre $\text{R}-\text{CH}_2-\text{MgX}$ y formaldehído. En el caso especial que consideramos, habrá que convertir primero $\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$ en su análogo deuterado $\text{R}-\text{CD}_2\text{OH}$, lo que se consigue por oxidación del alcohol a ácido, $\text{R}-\text{COOH}$, y reducción de éste con LiAlD_4 (deuteruro de litio y aluminio) que es un producto comercial. La secuencia completa de reacciones es la siguiente:

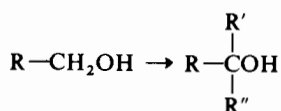


Ejemplo 3

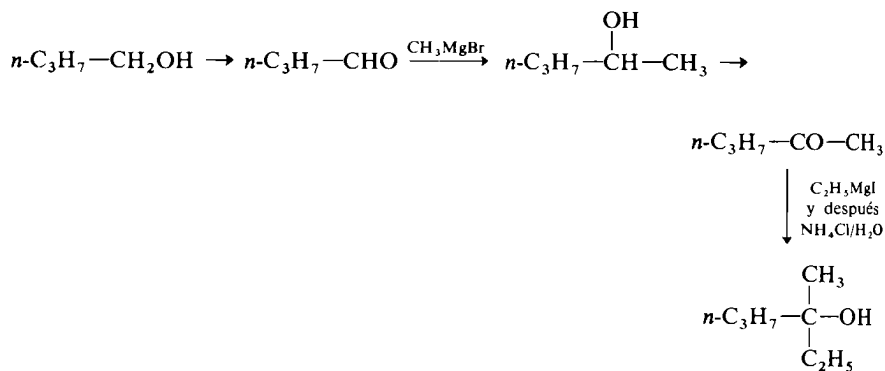
Convertir el alcohol *n*-butílico en 3-metil-3-hexanol.



En términos generales el problema requiere la sustitución de dos hidrógenos alfa de un alcohol primario por dos grupos alquilo *diferentes*:

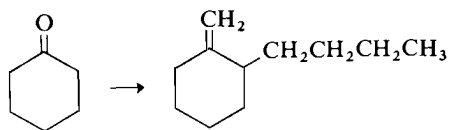


Por supuesto la alquilación directa del alcohol primario no está a nuestro alcance. En primer lugar deberá oxidarse el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ a alguna clase de función carbonílica que pueda reaccionar después con un reactivo de Grignard. La conversión de nuestro alcohol $\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$ en un éster como $\text{R}-\text{COOCH}_3$ por intermedio del ácido $\text{R}-\text{COOH}$ no resuelve el problema, puesto que $\text{R}-\text{COOCH}_3$ reaccionará con el reactivo de Grignard dando un carbinol que sólo tendrá dos tipos diferentes de sustituyentes [es decir, $\text{R}(\text{R}^1)_2\text{COH}$]. Habremos de introducir, por lo tanto, los dos nuevos grupos alquilo R^1 y R^2 en etapas diferentes. El metanol $\text{RR}^1\text{R}^2\text{COH}$ puede obtenerse por adición de R^2MgX a la cetona $\text{R}-\text{CO}-\text{R}^1$. Por otra parte la oxidación controlada de $\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$ a aldehído $\text{R}-\text{CHO}$ se efectúa utilizando ácido crómico en piridina; y la reacción de $\text{R}-\text{CHO}$ con el reactivo de Grignard R^1MgX produce el alcohol secundario $\text{R}^1\text{R}-\text{CHOH}$. Para atar los cabos sueltos del problema basta con oxidar el alcohol secundario que dará la cetona intermedia que necesitamos $\text{R}-\text{CO}-\text{R}^1$. Ciñéndonos a nuestro problema específico se puede proponer la siguiente síntesis:



Ejemplo 4

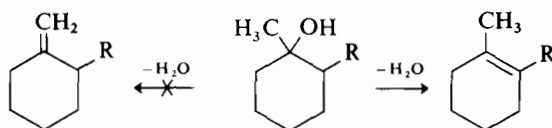
Partiendo de ciclohexanona, sintetizar el 2-butil-1-metilciclohexano.



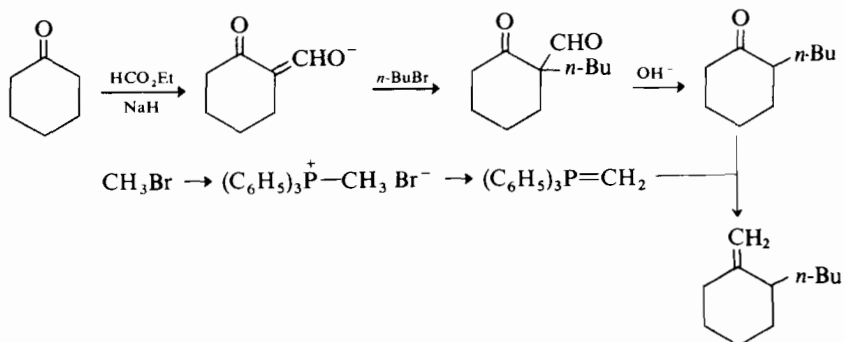
La solución satisfactoria del problema implica la resolución de tres problemas más pequeños pero correlacionados: (1) sustitución del átomo de oxígeno carbonílico por un grupo alquilo; (2) introducción de un segundo grupo alquilo diferente del anterior; y (3) introducción de un en-

lace olefínico en una posición termodinámicamente inestable. En el caso que consideramos, lo mejor es introducir el sustituyente *n*-butilo estando todavía presente el grupo carbonilo para aprovechar la activación que éste produce. La alquilación directa de cetonas por intermedio de los aniones es generalmente poco satisfactoria, puesto que la reacción no puede detenerse en la etapa de monoalquilación (sección 18.13). El mejor procedimiento consiste en la activación del ciclo por formilación; la alquilación se efectúa entonces limpiamente, y el grupo formilo se elimina por reacción de Claisen inversa.

La 2-butilciclohexanona preparada de esta manera, reaccionará con el bromuro de metilmagnesio dando el 1-metil-2-butilciclohexanol, pero por deshidratación de este alcohol terciario no se obtiene el alqueno deseado sino el 1-metil-2-butilciclohexano, más sustituido y termodinámicamente más estable.



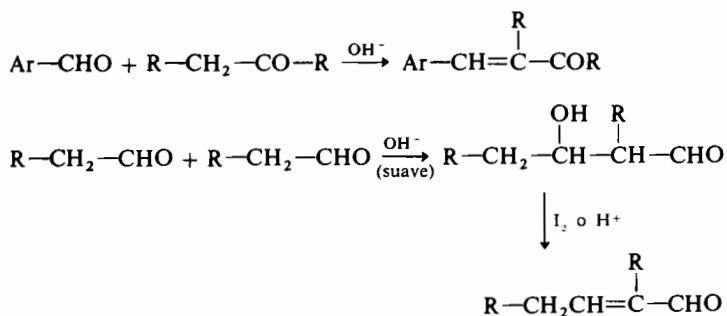
El alqueno pedido se obtiene, en cambio, por medio de una reacción de Wittig, que reemplaza a la adición de Grignard, y deshidratación ácida. Para ello se hace reaccionar bromuro de metilo con trifenilfosfina, y la sal de fosonio resultante, con *n*-butil-litio, da el metiltrifenilfosforano, que se condensa directamente con la 2-butilciclohexanona dando la olefina deseada. La secuencia de reacciones es la siguiente:



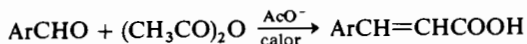
La formación de un compuesto carbonílico α,β -insaturado, por condensación catalizada por bases del grupo carbonilo de un aldehído o una cetona con el grupo «metileno activo» de otro aldehído o cetona, es una reacción de gran utilidad en

síntesis. Como catalizadores se emplean bases de fuerza moderada (hidróxido sódico o etóxido sódico), y las reacciones son normalmente sencillas de efectuar. Los grupos carbonilo aldehídicos se condensan más rápidamente que los cetónicos; los aldehídos aromáticos son particularmente aptos para esta reacción, ya que carecen de átomos de hidrógeno en alfa y, por lo tanto, no pueden funcionar como componentes enólicos en autocondensaciones.

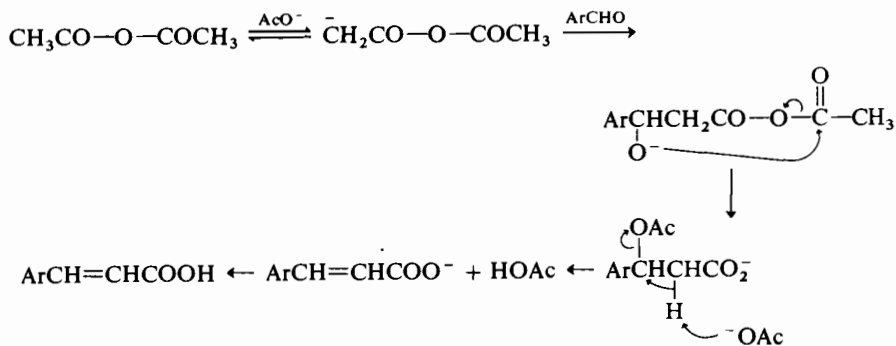
Las condensaciones de aldehídos aromáticos en presencia de catalizadores básicos dan directamente compuestos carbonílicos α,β -insaturados. En el caso de componentes carbonílicos alifáticos se emplean usualmente condiciones básicas suaves y se obtiene el «aldol» intermedio, o un compuesto β -hidroxicarbonílico, que se deshidrata a continuación con un poco de ácido o pequeñas cantidades de yodo.



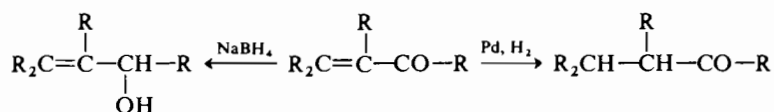
La *condensación de Perkin* de un aldehído aromático con anhídrido acético y acetato sódico es un caso poco corriente de reacción de tipo aldólico.



El ion acetato funciona como base generadora del anión enolato del anhídrido, que es el otro reactivo.

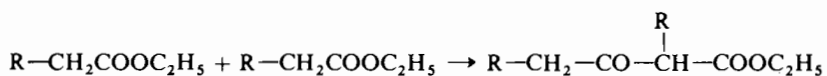


Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados son intermedios muy útiles en la síntesis de otros compuestos. Los dobles enlaces olefinicos pueden reducirse selectivamente, casi siempre con paladio e hidrógeno; por otra parte, los grupos carbonilo también son susceptibles de reducción selectiva con NaBH_4 o LiAlH_4 . Como se verá más adelante, estos compuestos son también reactivos adecuados en las adiciones de Michael.

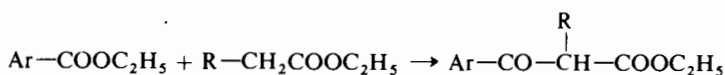


La formación de β -cetoesteres por reacción del anión enolato de un ester con el grupo carbonilo de otra molécula de ester, es una reacción muy general, de gran importancia sintética. Uno de los ejemplos más sencillos lo constituye la condensación, discutida anteriormente, entre dos moléculas de acetato de etilo para formar el acetoacetato de etilo (condensación de Claisen, sección 23.1). Se puede efectuar esta condensación entre dos esterés diferentes, si uno de ellos no tiene átomos de hidrógeno en alfa del carbonilo del ester. Un compuesto de este tipo particularmente útil es el *oxalato de dietilo*, puesto que los compuestos formados dan α -cetoácidos por descarboxilación e hidrólisis.

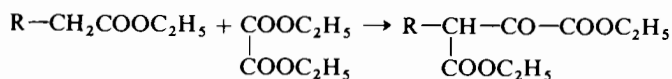
Condensación bimolecular de esterés con grupo metileno activo.



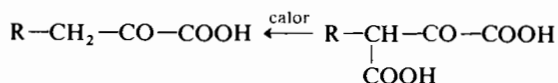
Condensación de un ester sin grupo metileno activo con otro ester que posea grupo metileno activo.



Síntesis de α -cetoácidos a partir del oxalato de dietilo



↓ hidrólisis



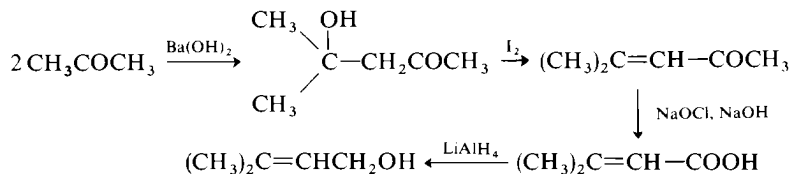
Diferentes β -cetoesteres, análogos al acetoacetato de etilo, pueden alquilarse por intermedio de sus sales sódicas, y son buenos intermedios de síntesis. El proceso general de hidrólisis y descarboxilación conduce a una gran variedad de cetonas.

Ejemplo 5

Convertir la acetona en 3-metil-2-buten-1-ol.

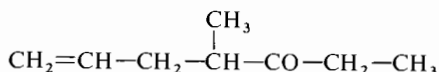


Para encontrar la solución más sencilla de este problema hay que considerar que el producto, aunque sólo contenga cinco átomos de carbono, se parece al sistema en C_6 que se obtiene por autocondensación de dos moléculas de acetona. La condensación de dos moléculas de acetona en presencia de bases suaves, da la β -hidroxicetona, 4-metil-4-pentanol-2-ona; este compuesto se deshidrata fácilmente con yodo, dando una cetona insaturada que se denomina corrientemente *óxido de mesitilo*. En este momento tenemos justamente el compuesto que deseamos preparar, aunque debemos convertir primero el grupo $-\text{COCH}_3$ en el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$; para ello necesitamos oxidar la cetona a ácido RCOOH . Como el ácido contiene un enlace olefínico no podemos utilizar un oxidante fuerte. Pero la reacción del haloformo es ideal para realizar nuestro propósito, ya que únicamente hace intervenir una halogenación de la cetona en condiciones suaves, y una ruptura alcalina. El ácido insaturado en C_5 que se obtiene de esta forma (ácido 3-metil-2-butenoico) se reduce finalmente a alcohol mediante el hidruro de aluminio y litio. La secuencia completa es la siguiente:

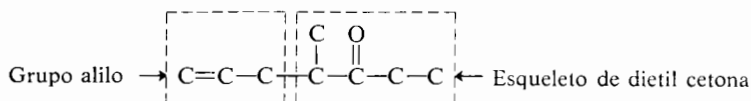


Ejemplo 6

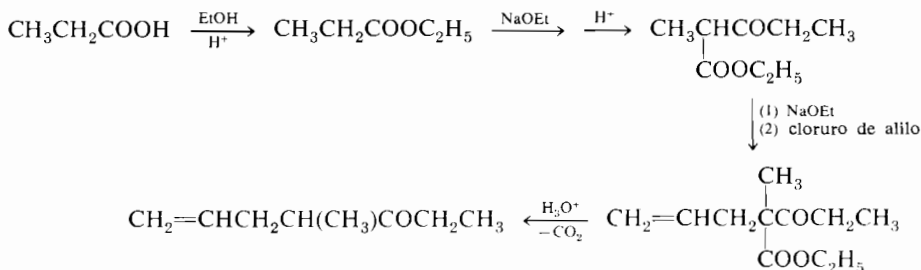
Sintetizar 4-metil-6-hepten-3-ona a partir de sustancias que no contengan más de tres átomos de carbono.



Un examen rápido de la estructura de la cetona pedida nos indica que podemos considerarla como una dietilcetona en la que un hidrógeno alfa con respecto al grupo carbonilo se ha reemplazado por un resto alilo.

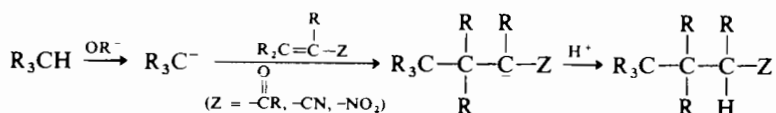


La introducción directa de un grupo alilo en esta posición, se realiza mejor si se utiliza el β-cetoéster correspondiente a la dietil cetona, que si se emplea la propia dietil cetona. El β-cetoéster se prepara por condensación de dos moléculas de propionato de etilo con etóxido sódico como catalizador. La resolución de este problema es sólo ligeramente más complicada que la síntesis del ester acetilacético.



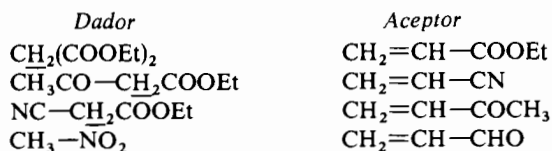
Adición de carbaniones a dobles enlaces activados: adiciones de Michael

La adición 1,4 de un carbanión estabilizado a un compuesto carbonílico α,β-insaturado, a un nitrilo α,β-insaturado, o a un derivado nitrado α,β-insaturado, se conoce como *reacción de Michael* (sección 23.5). Esta reacción constituye uno de los métodos más útiles que se conocen para crear nuevos enlaces carbono-carbono.

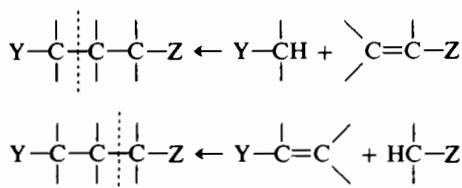


El componente con hidrógeno activo (que suministra el carbanión) se denomina corrientemente el *dador*; el compuesto insaturado es el *aceptor*.

Las reacciones de Michael más útiles en síntesis son aquellas en las que un dador, de acidez adecuadamente elevada (por ejemplo, un compuesto β -dicarbónico), se adiciona a un aceptor apropiado en presencia de cantidades catalíticas de iones alcóxido o hidróxido o, incluso, de bases tan débiles como las aminas secundarias. A continuación se enumeran algunos de los dadores y aceptores empleados más corrientemente en las reacciones de Michael. En la práctica el dador o el aceptor es un reactivo sencillo, mientras que el otro componente es una molécula más compleja sobre cuya estructura se está trabajando.

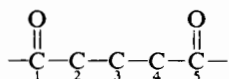


Al considerar un proyecto de síntesis, el estudiante reconocerá que el uso de la reacción de Michael viene sugerido cuando el producto deseado contiene *grupos*



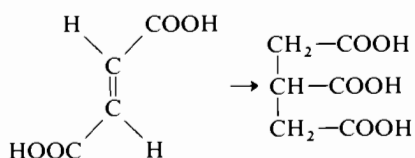
atractores de electrones (es decir, grupos estabilizadores de aniones) *separados por una cadena de tres átomos de carbono*.

En el caso corriente de que tanto el dador como el aceptor sean compuestos carbonílicos, el aducto de Michael es un compuesto 1,5 dicarbónico:

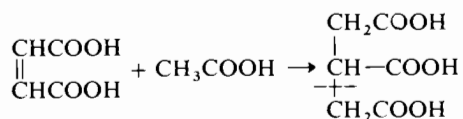


Ejemplo 7

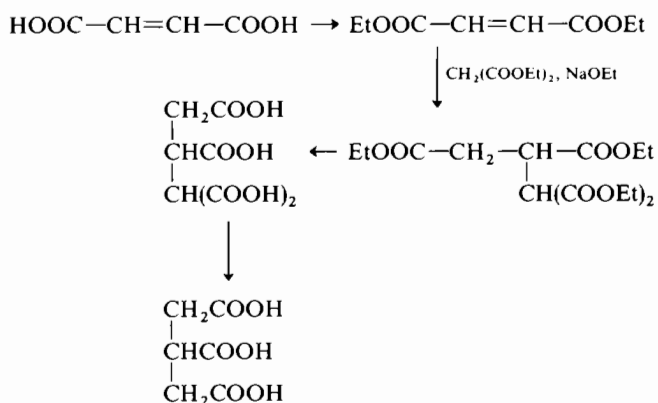
Diseñar una síntesis sencilla del ácido propano 1,2,3-tricarboxílico, partiendo del ácido fumárico.



La inspección del producto revela la existencia de un sistema 1,5-dicarbonílico. Una división de la molécula en porciones dador y aceptor indica que formalmente puede derivarse del aceptor, ácido fumárico (o ácido maleico) y del dador, ácido acético.

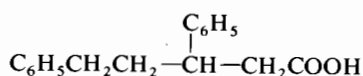


La reacción directa de una mezcla de estos ácidos con una base, sólo proporcionaría las sales de los ácidos, que no son suficientemente reactivas para participar en una reacción de Michael. El ácido fumárico se activa convenientemente, para que actúe como aceptor de Michael, por conversión en fumarato de dietilo. El ácido acético también se activa algo al pasar a acetato de etilo, pero este último todavía es un ácido muy débil y un dador de Michael muy pobre. Podemos obtener mejores resultados sustituyéndolo por el malonato de dietilo sensiblemente ácido. En el último paso de la síntesis el grupo carbonilo extra de la unidad de ácido malónico se elimina, por calefacción, en forma de dióxido de carbono.

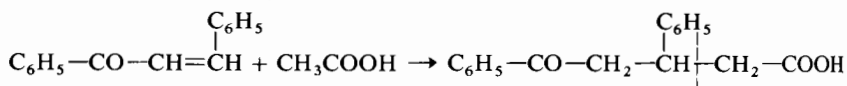


Ejemplo 8

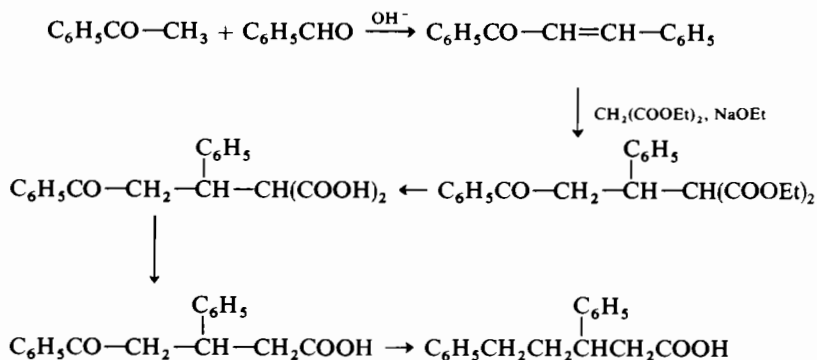
Sintetizar el ácido 3,5-difenilpentanoico a partir de productos sencillos y baratos.



El examen de la estructura del compuesto deseado revela la inexistencia de un sistema 1,5-dicarbonílico. Su estructura, sin embargo, es tal, que puede prepararse fácilmente por reducción (reducción de Wolff-Kishner por ejemplo) del δ -cetoácido indicado más abajo, que *contiene* dicho sistema. Este cetoácido es, de hecho, el aducto formal del dador ácido acético y del aceptor benzalacetofenona:



Al preparar realmente la molécula en el laboratorio, utilizaremos el excelente dador de Michael que es el *malonato de dietilo* como fuente de la unidad de ácido acético. La *benzalacetofenona*, como indica su nombre, es sencillamente el producto de condensación del benzaldehído con la acetofenona. La síntesis final del ácido difenilpentanoico es la siguiente:



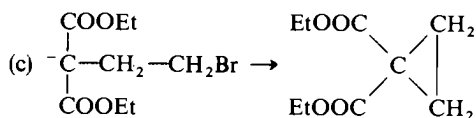
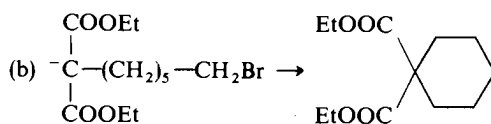
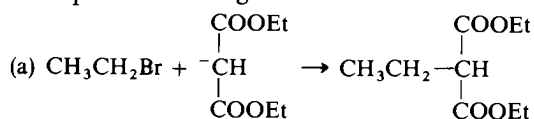
EJERCICIO 33.2

Dar las estructuras de las moléculas dador y receptor que deben utilizarse en la síntesis de (a) ácido 3-*p*-tolilhexanoico; (b) ácido 2,5-difenilpentanoico;

33.3 Formación de sistemas carbocíclicos

Cuando un enlace carbono-carbono se rompe, la molécula pasa del estado fundamental, en el que la longitud de enlace es normal, a un estado de transición con el enlace distendido. Apenas hay diferencias cuando el enlace forma parte de un ciclo; el cambio del estado fundamental al de transición, y por lo tanto la velocidad de reacción, son similares a los de los compuestos acíclicos. Por esta razón, la ruptura por oxidación del doble enlace del ciclohexeno se efectúa con una velocidad que no difiere mucho de la observada en el 2-hexeno. Este paralelismo entre compuestos de cadena abierta y compuestos cíclicos sin tensión, en lo referente a ruptura de enlace o apertura de ciclo, *no* es aplicable a las reacciones de cierre o formación de anillo. Si dos compuestos acíclicos reaccionan para formar un producto acíclico, éste, prácticamente, no tendrá tensión y se formará a una determinada velocidad. Pero si los dos compuestos ya están unidos entre sí por uno de sus extremos, la reacción conducirá a un ciclo. En el estado de transición el ciclo está ya completamente formado pero uno de los enlaces es sólo parcial. Si el ciclo tiene tensión (como el de ciclopropano), la energía del estado de transición es más alta que la de la reacción análoga en serie abierta, debido a la cantidad de tensión cíclica presente. Estos cierres de ciclo son difíciles y se efectúan lentamente.

Como ejemplo comparemos las siguientes reacciones:



Tomemos como referencia la reacción (a) en la que sólo intervienen materiales de cadena abierta. La figura 33.1 muestra el diagrama de coordenadas de reacción,

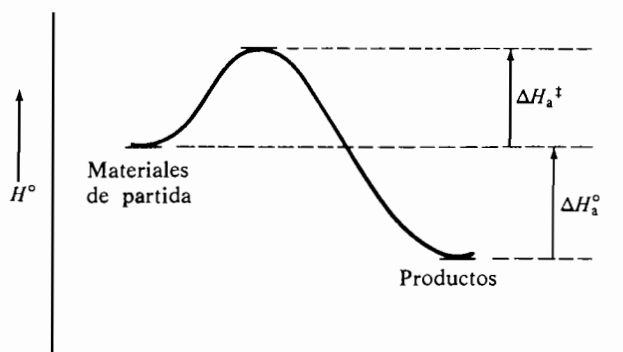


Figura 33.1

Diagrama de la coordenada de reacción en el caso (a).

donde podemos ver la energía de activación (entalpía) de la reacción, no su energía libre. La reacción es exotérmica (ΔH_a° es negativa), pero ocurre a velocidad moderada porque ΔH_a^\ddagger es bastante grande.

El diagrama correspondiente a la reacción (b) es esencialmente idéntico al de la reacción (a) puesto que los productos de partida y los finales carecen de tensión. En cambio en la reacción (c) los reactivos no tienen tensión, pero se obtienen productos finales con tensión, por lo que el estado de transición también estará sujeto a tensión. Reuniendo en un solo diagrama los datos de las reacciones (a) y (c) obtendremos la figura 33.2. Casi toda la tensión de ciclo del producto (c) ya

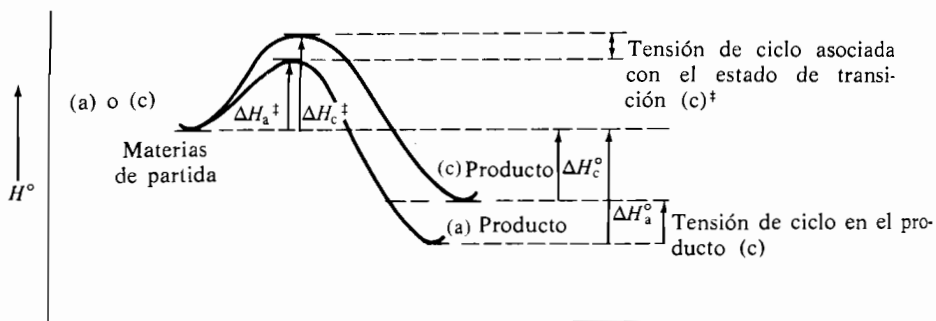
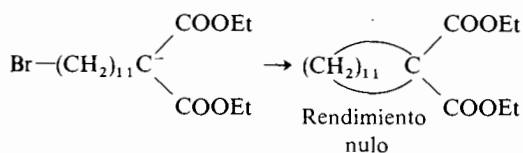


Figura 33.2

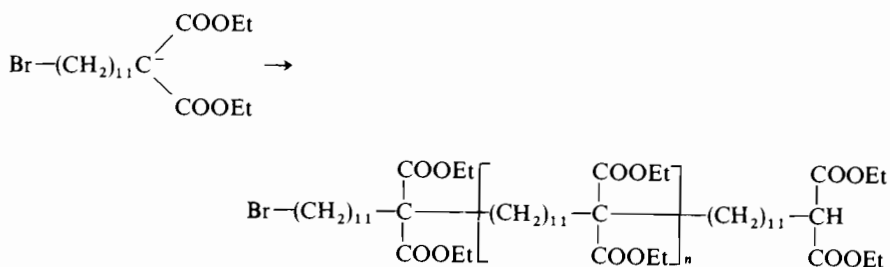
Diagrama de la coordenada de reacción en los casos (a) y (c).

está presente en (c)[‡], y por ello el cierre del ciclo en el ciclopropano se hace más difícil.

Los argumentos precedentes que muestran por qué el cierre de un anillo ciclopropánico supone ciertas dificultades, pueden aplicarse de manera general a todas las reacciones de ciclación. Los ciclos pequeños (3 y 4 eslabones) están forzados (tensión angular), y son más difíciles de cerrar que los ciclos corrientes (5 a 7 eslabones). Los ciclos de tamaño medio (8 a 11 eslabones) son difíciles de cerrar porque también tienen tensión, como ya se discutió en detalle en la sección 3.5. Podemos considerar, por lo tanto, que la tensión de un ciclo es función de su tamaño (tabla 3.4), y que sobre esta base se puede predecir la velocidad relativa de ciclación. Los resultados de estas predicciones suelen ser buenos pero no perfectos. Por ejemplo, los ciclos grandes (de 12 o más átomos en el ciclo) no están tensionados y deberían formarse fácilmente si todo dependiera de la tensión de ciclo; pero sus reacciones de formación no ocurren en las condiciones normales.



En su lugar se forma un polímero.



La velocidad de la reacción de ciclación es lenta comparada con la de polimerización. Esta diferencia de velocidad no es atribuible a una entalpía de la reacción de ciclación desfavorable, como en el caso de la formación del ciclopropano discutida previamente, sino que es más bien el factor *entrópico* el que desfavorece el cierre del ciclo. La dificultad consiste en que los dos extremos reactivos de la molécula están tan alejados, que es muy improbable que se encuentren entre sí. En cambio, es más probable que se encuentren con otras moléculas, por lo que las reacciones bimoleculares que conducen a polímeros son predominantes. La entropía de formación de ciclos (ΔS^\ddagger) es tanto menos favorable cuanto más grande

es la longitud de la cadena. Es muy favorable en el caso de formación de ciclopropano, porque los dos extremos están muy próximos, y va disminuyendo al aumentar el tamaño del ciclo que deba formarse.

Para resumir los efectos de la entalpía y la entropía sobre las reacciones de ciclación, podemos comparar los rendimientos obtenidos con el mismo tipo de reacción en condiciones idénticas. El efecto entálpico augura malos rendimientos en los ciclos pequeños y medios, y buenos rendimientos en los ciclos corrientes y grandes (fig. 33.3). La entropía de ciclación varía desfavorablemente cuando aumenta el tamaño del ciclo. La energía libre de ciclación es una combinación de estas dos cantidades ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$), los valores obtenidos están indicados por x.

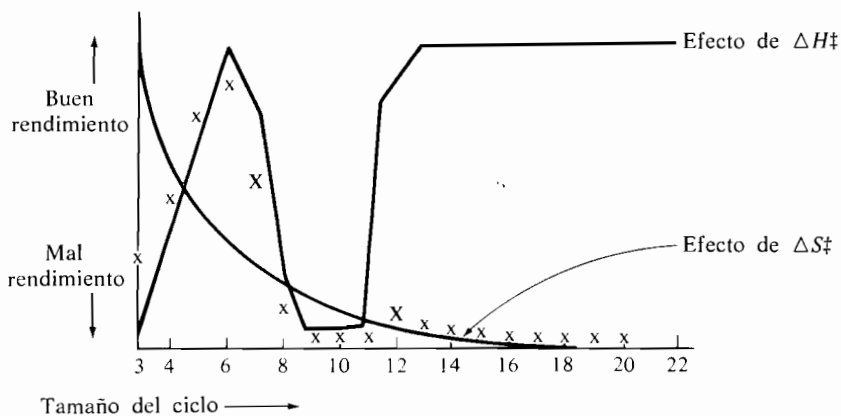


Figura 33.3

Rendimiento de ciclaciones en función del tamaño del ciclo. Los puntos experimentales están indicados por x.

MATERIA OPTATIVA

Síntesis de ciclos grandes. Naturalmente, los investigadores con ingenio han encontrado caminos para sortear las limitaciones que parecen imponer los efectos representados en la figura 33.3. Los ciclos grandes, por ejemplo, se forman con rendimientos pobres en circunstancias normales porque la polimerización (secuencia de reacciones bimoleculares) es más rápida. Supongamos que la reacción se verifica en disolución muy diluida. Será más difícil que una molécula se encuentre con otra, y la ciclación, aunque sea lenta, se efectuará con mejor rendimiento. En términos más exactos, las velocidades de ciclación (Vel_c) y dimerización (polimerización) (Vel_p) serán:

$$Vel_c = k_c [\text{monómero}]$$

$$Vel_p = k_p [\text{monómero}]^2$$

puesto que el primero es un proceso monomolecular y el segundo bimolecular. Sabemos que k_C es mucho menor que k_D a causa del efecto desfavorable de ΔS^\ddagger ya discutido. La velocidad real Vel_C es también más pequeña que la velocidad Vel_D cuando la concentración de monómero es 1 molar. Al diluir la disolución 10 veces, la velocidad Vel_C es sólo 0,1 de k , pero Vel_D disminuye en un factor de $(0,1)^2$, siendo por lo tanto 0,01 de k_D . Si la disolución se diluye suficientemente, Vel_C puede sobrepasar a Vel_D , a pesar de que k_C sea más pequeña que k_D .

Volvamos a las reacciones (a)-(c) de la página 1268, para compararlas en función de sus ΔS^\ddagger . Como mencionamos previamente, (c) tiene un ΔS^\ddagger más favorable que (b), pero (b) tiene un ΔG^\ddagger más favorable que (c). Si comparamos (a) y (b) observamos que tienen ΔH^\ddagger análogos, pero que ΔS^\ddagger favorece a (b). La ciclación para formar (b) implica cierta pérdida de libertad rotacional, y ΔS^\ddagger sólo es medianamente desfavorable. En el caso de (a) para formar una molécula hay que unir otras dos. El gran contenido entrópico de las dos moléculas se reduce mucho al formarse una sola. Las reacciones bimoleculares, por lo tanto, tienen valores de ΔS^\ddagger altamente desfavorables. El valor poco propicio de ΔS^\ddagger en (a) hace que el ΔG^\ddagger de (b) sea más favorable que el de (a).

Estos hechos conducen a generalizaciones importantes que rigen las reacciones de ciclación:

1. El cierre de anillos de tres, cinco o seis eslabones es más fácil y más rápido que las reacciones análogas en sistemas de cadena abierta.
2. El cierre de anillos que no sean triangulares, pentagonales o hexagonales es más difícil y más lento que la reacción análoga en sistemas de cadena abierta, pudiendo, incluso, ser más lento que la polimerización.
3. La relación entre la ciclación y la polimerización aumenta conforme la reacción se efectúa en medios más diluidos, puesto que la probabilidad de que una molécula se encuentre con otra disminuye en disoluciones diluidas.

Frecuentemente el químico orgánico se enfrenta con el problema de construir un nuevo ciclo a base de átomos de carbono. Para formar ciclos se utiliza un gran número de reacciones; muchas de ellas, *pero no todas*, pueden considerarse como aplicaciones especiales de reacciones que se han utilizado para unir dos cadenas carbonadas. Como los métodos sintéticos más adecuados para formar un ciclo varían mucho en función del tamaño del ciclo, consideraremos separadamente las reacciones de ciclación en función de dicho tamaño.

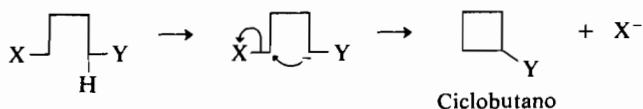
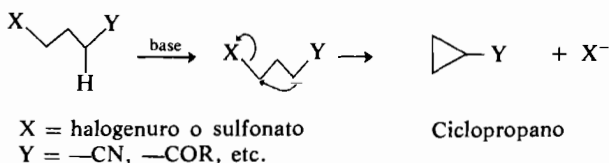
Ciclos pequeños (tres y cuatro átomos de carbono)

Debido a la considerable tensión de los ciclos pequeños, la síntesis de ciclopropanos y ciclobutanos no puede efectuarse mediante reacciones que sean reversibles. Reacciones como la versión intramolecular de la acilación de Friedel-Crafts,

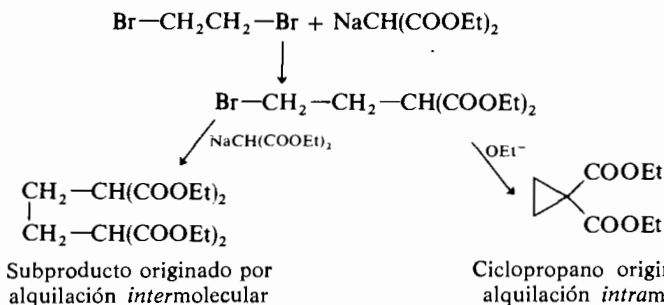
la condensación aldólica, o las condensaciones de ésteres no son útiles en la síntesis de ciclos pequeños, aunque sean adecuadas para construir ciclos de cinco o seis eslabones sin tensión. En cambio, la *alquilación intramolecular* es un método valioso en la síntesis de pequeños ciclos.

Las alquilaciones, en las que un carbanión fuertemente básico reacciona formando un anión de menor basicidad como el tosilato o los halogenuros, están favorecidas termodinámicamente, y se ha observado en la práctica que son irreversibles.

La materia prima necesaria es un halogenuro (o sulfonato) que contenga por lo menos un «hidrógeno activo» en el carbono alejado una o dos posiciones del carbono portador del halógeno. La activación se consigue con un grupo adyacente estabilizador de aniones que puede ser $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, o $-\text{CN}$.



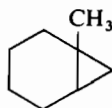
Como las materias primas necesarias (γ - o δ -halogenoésteres, cetonas o nitrilos) son a menudo difíciles de preparar, se emplea una variación de esta síntesis que consiste en una doble alquilación de un dihalogenuro 1,2 o 1,3 con un compuesto con hidrógeno activo que es generalmente el éster malónico. La reacción está esquematizada a continuación; obsérvese la formación de subproductos derivados de la condensación con dos equivalentes molares de éster malónico.



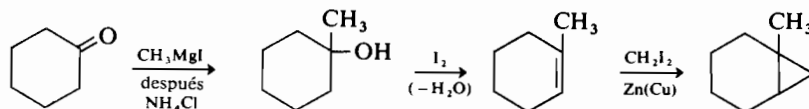
Sin embargo, el método más general para sintetizar ciclopropanos es la adición de un metileno al doble enlace de un alqueno (ver sección 14.12). Los ciclos de cuatro eslabones se preparan convenientemente por cicloadiciones [2 + 2] (ver sección 29.9).

Ejemplo 1

Sintetizar 1-metilbicyclo[4.1.0]heptano partiendo de materias primas corrientes.

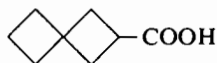


El producto deseado es sencillamente el de adición de un metileno (sección 14.12) al 1-metilciclohexeno, que se prepara cómodamente a partir de la ciclohexanona por reacción con bromuro de metilmagnesio, y posterior deshidratación con ácido o yodo como catalizadores.

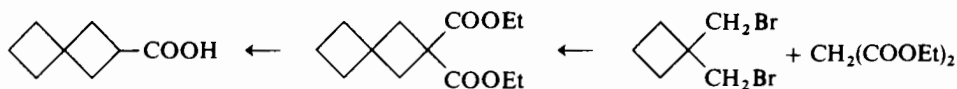


Ejemplo 2

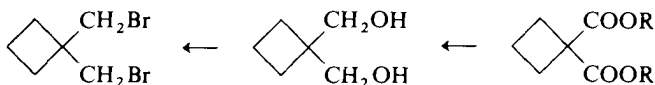
Sintetizar el ácido espiroheptanocarboxílico indicado, partiendo de reactivos orgánicos de fácil adquisición.



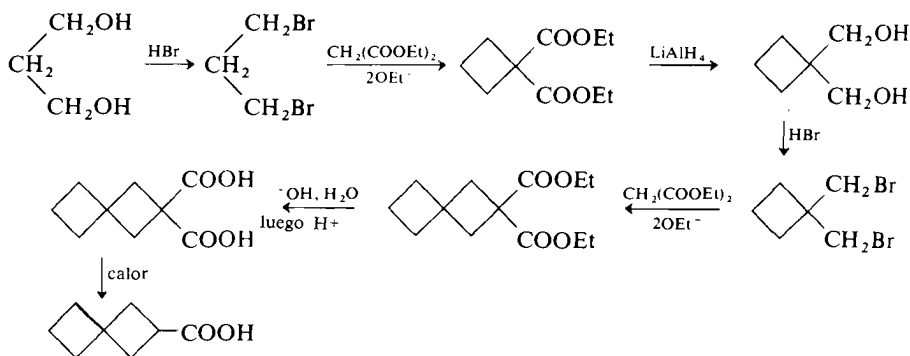
La clave de la solución consiste en ver que el grupo carboxilo y el átomo de carbono al que está unido se pueden derivar de una molécula de ester malónico, mientras que el resto de la molécula proviene de un dihalogenuro 1,3:



El dihalogenuro 1,3 se obtiene a su vez a partir de un diol 1,3 que es el producto de reducción con hidruro de litio y aluminio del ácido ciclobutano 1,1-dicarboxílico o de alguno de sus ésteres.

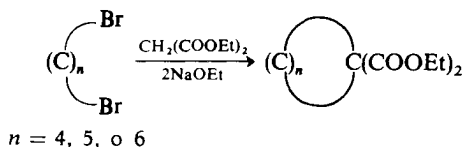


El éster dietílico del ácido ciclobutano 1,1-dicarboxílico se prepara directamente con 1,3-dibromopropano y éster malónico en presencia de etóxido sódico. La síntesis completa partiendo del 1,3-propanodiol y el éster malónico es la siguiente:



Ciclos corrientes (cinco, seis y siete átomos de carbono)

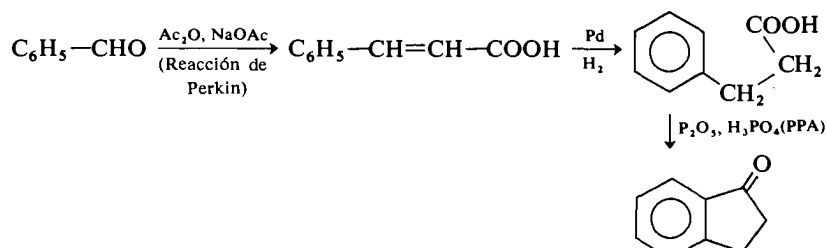
Dado que los ciclos penta y hexagonales carecen prácticamente de tensión, y que los átomos que deben unirse para cerrar el ciclo no están nunca muy alejados, la ciclación puede efectuarse mediante una gran variedad de reacciones intramoleculares. En el caso de compuestos cicloheptánicos pueden emplearse, en general, los mismos métodos, pero los rendimientos no son normalmente tan buenos. Como ocurre con los ciclos pequeños, las materias primas más adecuadas para preparar ciclos corrientes son los dihalogenuros (1,4, 1,5, y 1,6) y un compuesto que suministra el carbono de cierre del ciclo como el éster malónico:



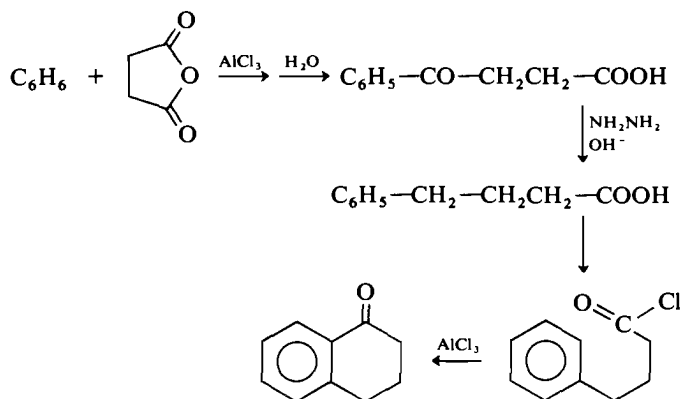
Varias reacciones, potencialmente reversibles, que no sirven para sintetizar ciclos pequeños, son muy útiles en la síntesis de ciclos corrientes. Se trata de (a) la síntesis intramolecular de Friedel-Crafts, (b) la condensación intramolecular de ésteres o *síntesis de Dieckmann*, y (c) las condensaciones intramoleculares de tipo aldólico. Examinémoslas brevemente.

Acilación intramolecular de Friedel-Crafts. La fusión de un ciclo de cinco o seis eslabones con un anillo bencénico se realiza fácilmente mediante una acilación intramolecular de Friedel-Crafts. Las variantes más comunes de la reacción consisten en tratar un cloruro de ácido con cloruro de aluminio o calentar sencillamente el ácido libre con ácido polifosfórico (PPA, disolución de P_2O_5 en H_3PO_4). La ciclación del ácido *o*-benzoilbenzoico con ácido sulfúrico caliente dando antraquinona es un caso notable puesto que la reacción ocurre a pesar de la presencia de un grupo carbonilo en orto que debe desactivar la posición en la que se cierra el ciclo. Obsérvese la naturaleza de las materias primas en los siguientes casos sencillos:

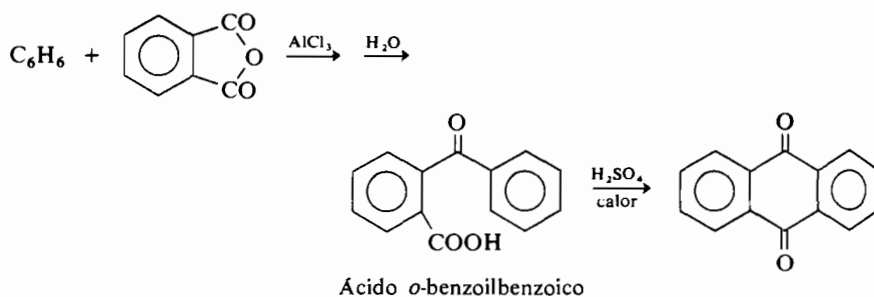
Síntesis de la 1-indanona



Síntesis de la 1-tetralona

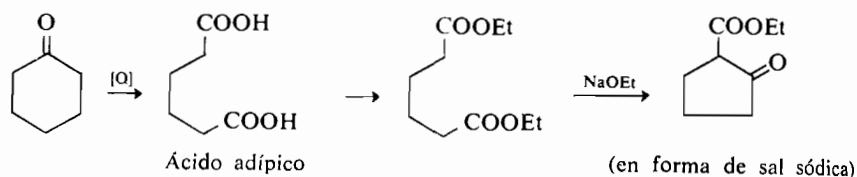


Síntesis de la 9,10-antraquinona



Las tetralonas y las antraquinonas se utilizan mucho como materias primas para sintetizar una gran variedad de derivados del naftaleno y del antraceno.

Síntesis de Dieckmann. La reacción de Dieckmann (sección 23.6) consiste en la ciclación intramolecular del éster de un ácido dicarboxílico, en presencia de una base fuerte. No es más que una aplicación especial de la síntesis de β -cetoésteres en la que se forma un ciclo. Esta reacción se emplea sobre todo para preparar ciclos pentagonales. El ejemplo más útil y mejor conocido es la síntesis de la 2-etoxicarbonilciclohexanona partiendo del éster dietílico del ácido adípico. Este ácido es un producto comercial barato que se emplea en la manufactura del nylon (secciones 24.2 y 36.11).



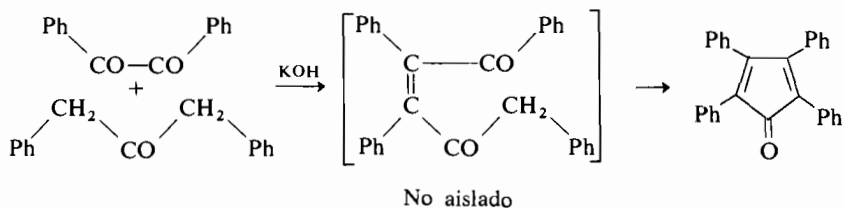
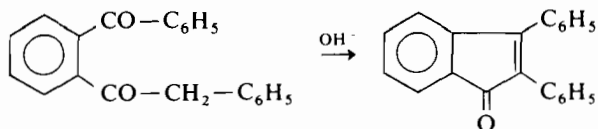
La utilidad de la reacción de Dieckmann está limitada por la disponibilidad de los ácidos dicarboxílicos de partida. La 2-etoxicarbonilciclohexanona, por ejemplo, no se prepara normalmente a partir del ácido pimélico porque éste es caro y difícil de preparar en gran cantidad.

EJERCICIO 33.3

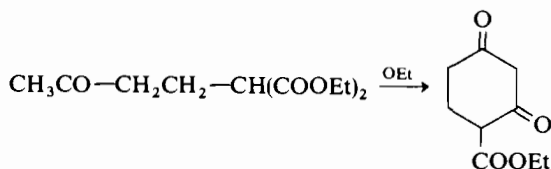
Sugerir una síntesis de la 2-etoxicarbonilciclohexanona más práctica que la que se efectúa por reacción de Dieckmann.

Reacciones intramoleculares de tipo aldólico. Muchos compuestos dicarbonílicos (1,4, 1,5, ó 1,6) con funciones aldehído, cetona o ester pueden dar reacciones intramoleculares de tipo aldólico catalizadas por bases y a veces por ácidos. Según la naturaleza del producto de partida, el producto final contiene un nuevo ciclo penténico o hexénico en el que el doble enlace está conjugado con el grupo carbonilo. En el caso de ciertos cetoesteres puede obtenerse una β -dicetona cíclica. Los siguientes ejemplos muestran algunas posibilidades de síntesis:

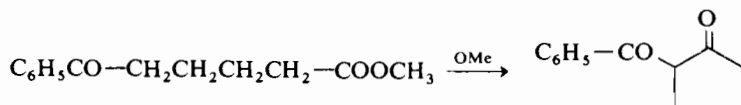
Compuestos 1,4-dicarbonílicos



Compuestos 1,5-dicarbonílicos



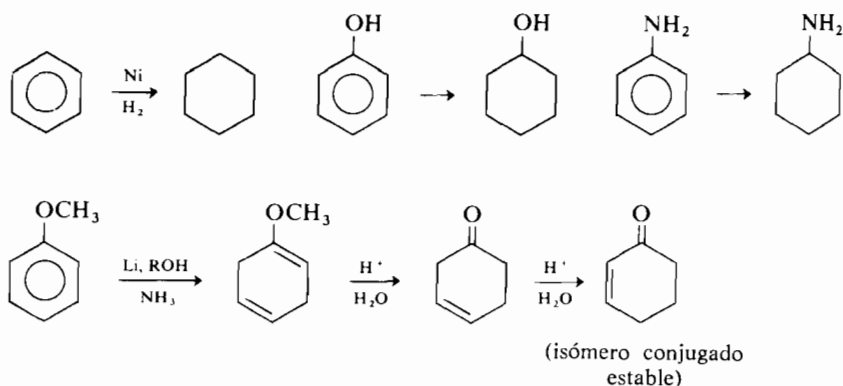
Compuestos 1,6-dicarbonílicos



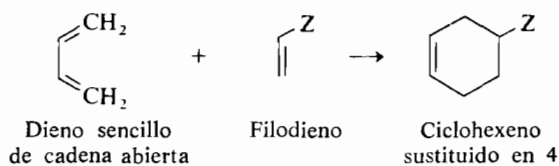
Las ciclaciones más útiles son las de los compuestos 1,5-dicarbonílicos fácilmente accesibles a partir de compuestos carbonílicos α - β -insaturados por *reacción de Michael*. Esta importante secuencia de reacciones se discute con más detalle en varios ejemplos (ejemplos 5 y 6) de la próxima sección.

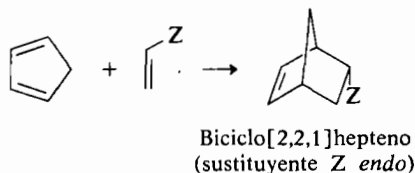
Síntesis especiales de compuestos que contienen ciclos de seis eslabones

Frecuentemente las síntesis más sencillas de derivados del ciclohexano no son las que implican el cierre del ciclo sino las que consisten en reducir un derivado del benceno abundante y barato. La mejor manera de preparar el propio ciclohexano es la hidrogenación catalítica del benceno. De forma análoga el fenol proporciona ciclohexanol y la anilina ciclohexilamina. La 2-ciclohexenona se prepara por reducción del anisol con litio en amoníaco líquido (reducción de Birch, sección 15.10), y posterior tratamiento del éter de enol resultante con un ácido, como se indica a continuación.



La reacción de Diels-Alder (sección 14.11) es el método sencillo más versátil para sintetizar ciclos hexagonales. Partiendo de compuestos fácilmente accesibles y en pocas etapas se pueden sintetizar estructuras de complejidad considerable, en particular compuestos ponteados derivados de dienos cíclicos. Al intentar utilizar la reacción de Diels-Alder en una síntesis, debe recordarse que el ciclo hexagonal se produce siempre por adición *cis* de un dieno (cuatro átomos de carbono del nuevo ciclo) a una filodieno (dos carbonos del nuevo ciclo). La posición específica del doble enlace resultante puede aprovecharse para ulteriores transformaciones. Finalmente los aspectos estereoespecíficos de la reacción de Diels-Alder (ver sección 14.11) también contribuyen a su utilidad en síntesis.

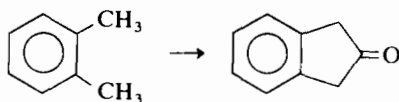




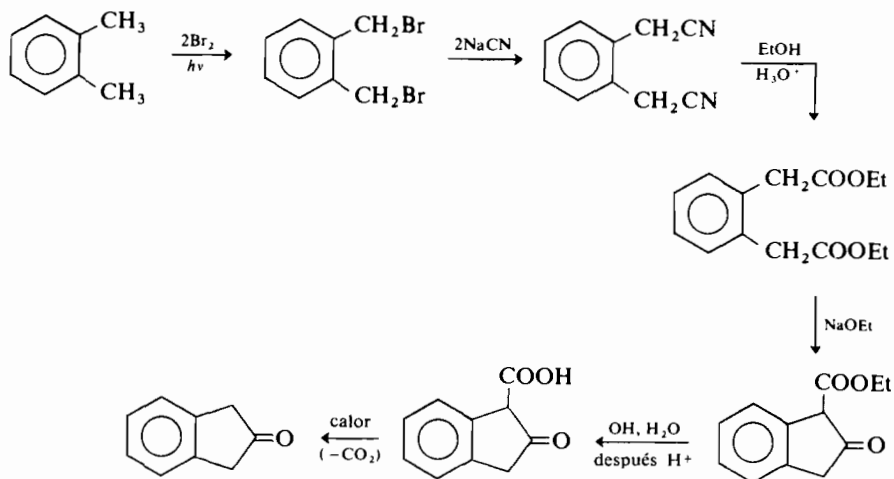
En los siguientes ejemplos se describen algunos de los métodos de síntesis empleados en la construcción de ciclos de tamaño normal.

Ejemplo 3

Sintetizar la 2-indanona a partir del *o*-xileno.

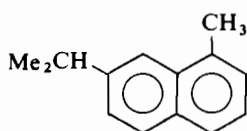


En términos sintéticos, la 2-indanona equivale a la 1-etoxicarbonil-2-indanona, ya que puede obtenerse a partir de este β -cetoéster por hidrólisis suave y descarboxilación. El β -cetoéster es el producto de ciclación de Dieckmann del *o*-fenilendiacetato de dietilo. Este diéster se prepara partiendo del *o*-xileno por halogenación directa sobre las cadenas laterales, reacción con cianuro sódico y conversión del dinitrilo obtenido en el ester dietílico por reacción directa con etanol y ácido sulfúrico.



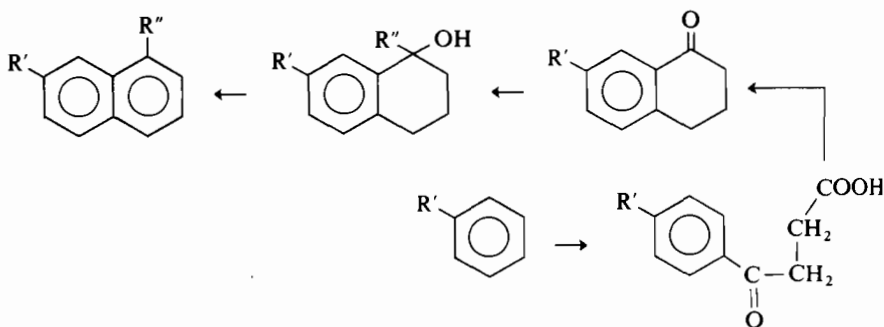
Ejemplo 4

Sintetizar el 1-metil-7-isopropilnaftaleno partiendo de un derivado del benceno poco costoso.



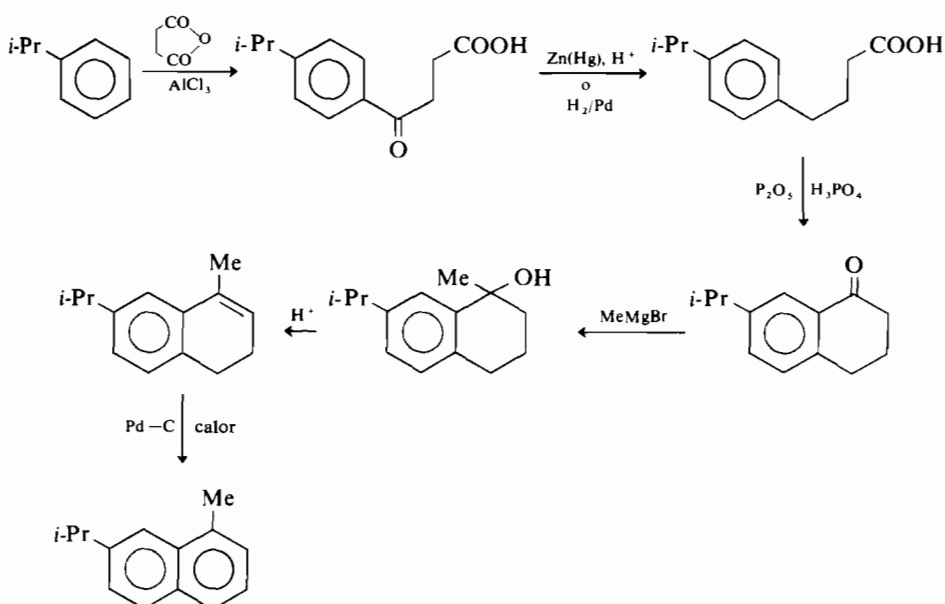
En los problemas de síntesis de naftalenos a partir de derivados del benceno lo más lógico es intentar construir uno de los dos anillos por una acilación intramolecular de Friedel-Crafts, siempre que los sustituyentes deseados permitan utilizar este método.

En el caso que consideramos esto es posible si partimos del isopropilbenceno (cumeno), pero no si escogemos como materia prima el tolueno. La razón es que la reacción de Friedel-Crafts sobre el isopropilbenceno se efectuará principalmente en posición para con respecto al grupo alquilo, y que en la etapa de ciclación, el grupo carbonilo de la cetona cíclica ocupará una posición meta con respecto a dicho grupo, que de esta forma se convierte en un sustituyente en β del nuevo ciclo naftalénico. Por su parte el carbonilo constituye un eventual punto de unión para un sustituyente α . Los intermedios claves pueden visualizarse describiendo la síntesis hacia atrás como se muestra a continuación en forma generalizada.



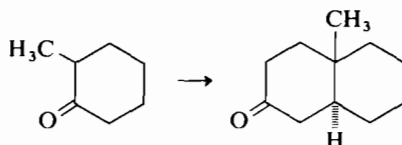
Los intermedios específicos son los indicados en el esquema siguiente. El último paso es una aromatización del dihidronaftaleno a naftaleno por pérdida de dos hidrógenos. Esta reacción se lleva a cabo con facilidad calentando el naftaleno parcialmente reducido con paladio so-

bre carbono, azufre, o tetracloro *p*-benzoquinona (cloranilo) (secciones 15.9 y 21.3).



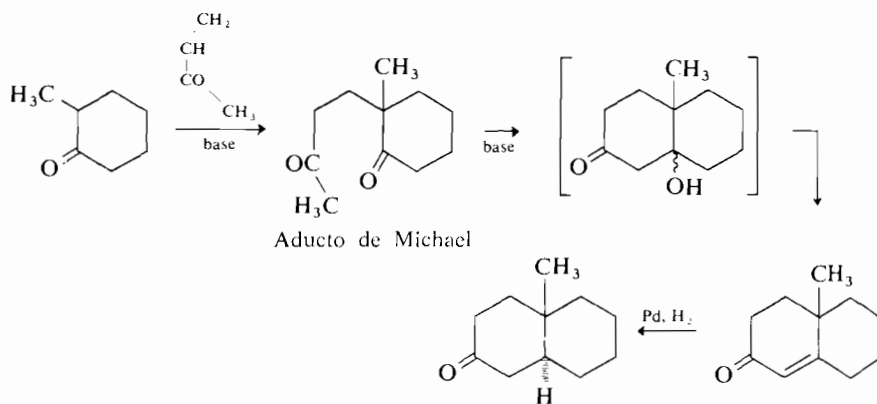
Ejemplo 5

Convertir la 2-metilciclohexanona en el derivado de la decalona indicado.



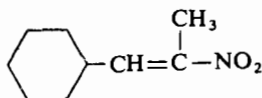
Esta conversión es un ejemplo sencillo de un método muy general de construcción de ciclos introducido por el químico inglés Sir Robert Robinson en 1937. El método de Robinson se ha empleado mucho desde entonces en la síntesis de esteroides y terpenos complejos que también se encuentran en la naturaleza.

Volviendo a nuestro problema, la cetona bicíclica saturada se obtiene por reducción catalítica de la correspondiente cetona α,β -insaturada con el doble enlace en el carbono de unión de los ciclos. Esta ciclohexenona es el producto cíclico de condensación aldólica de una dicetona 1,5, abierta; que a su vez es el producto de adición de Michael de la metil vinil cetona y de la 2-metilciclohexanona. A pesar de que la 2-metilciclohexanona es un mal dador de Michael, sirve para obtener la cetona bicíclica insaturada en una sola operación que consiste en refluir una disolución de la metil vinil cetona y la 2-metilciclohexanona con una base fuerte: el éxito de la reacción se debe a la estabilidad de la cetona α,β -insaturada que es el producto final de una serie de reacciones reversibles. (En otras síntesis de ciclos por el método de Robinson, hay que ensayar cuáles son las mejores condiciones, y a veces es preferible aislar el producto intermedio de la adición de Michael.)



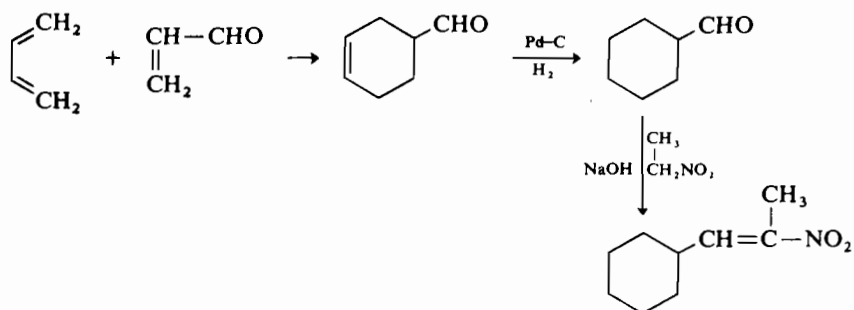
Ejemplo 6

Preparar el nitrocompuesto α,β -insaturado indicado, partiendo de productos sencillos, comerciales y baratos.



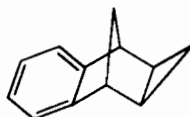
El compuesto deseado es el producto de condensación aldólica del nitroetano y el ciclohexancarboxaldehído. La manera más sencilla de

preparar este último, es la reducción catalítica suave del 3-ciclohexencarboxaldehído, que es el aducto de Diels-Alder del butadieno y la acroleína, dieno y filodieno muy baratos.

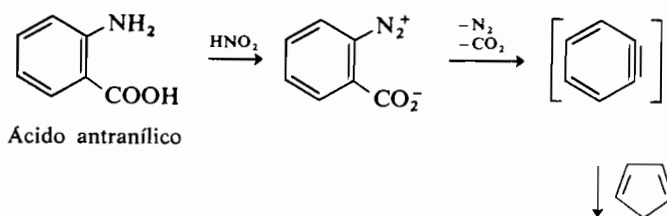


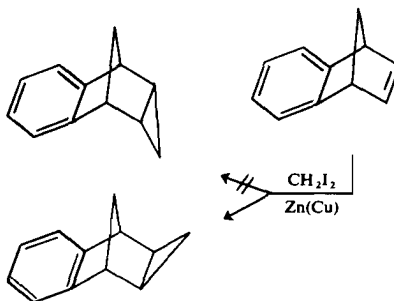
Ejemplo 7

Sintetizar el siguiente hidrocarburo utilizando materias primas corrientes.



La presencia de un ciclopropano sugiere de inmediato la adición de un grupo metileno (sección 14.12). Además la adición del metileno a la parte olefínica de la molécula daría el ciclopropano *exo* pedido, con preferencia al isómero *endo*, puesto que la adición tiende a efectuarse por el lado menos impedido del alqueno. El alqueno tricíclico, que parece a primera vista una estructura compleja, es sencillamente el aducto de Diels-Alder de ciclopentadieno y bencino. Por supuesto el bencino es demasiado inestable y no se aísla, pero se genera conforme se va necesitando por descomposición lenta del *o*-bencendiazoniocarboxilato en presencia de ciclopentadieno. La síntesis completa a partir del ácido antranílico es la siguiente.

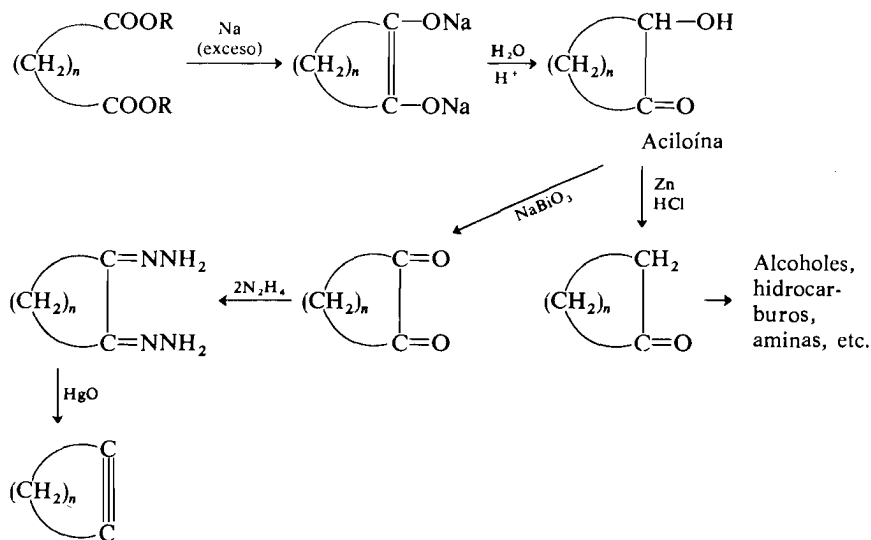




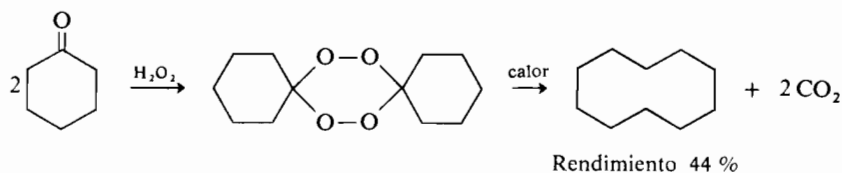
MATERIA OPTATIVA

Ciclos medianos y grandes (ocho o más átomos)

La formación de ciclos de ocho o más átomos de carbono es bastante difícil con la mayoría de los métodos descritos (por ejemplo, la síntesis de Dieckmann, condensación aldólica, alquilación o acilación intramolecular). Excepto cuando la ciclación se efectúa en condiciones de gran dilución, la formación de polímeros es mucho más rápida que el cierre del ciclo entre los extremos alejados de una cadena larga. Los peores resultados (algunas veces el rendimiento es nulo) de estas reacciones se producen en las series C-9 a C-11, porque los cicloalcanos de estos tamaños tienen mucha tensión interna. La única excepción útil a esta regla es la *condensación aciloínica* de un diéster, reacción que da rendimientos satisfactorios en ciclos de tamaño medio y grande (secciones 19.9 y 23.6). Se cree que la razón del éxito de esta reacción es que los dos extremos de la cadena quedan unidos a puntos muy próximos en la superficie del sodio. Las aciloínas (α -hidroxicetonas) obtenidas de esta forma pueden convertirse en muchos tipos de compuestos; se indican a continuación algunas de las transformaciones más corrientes.

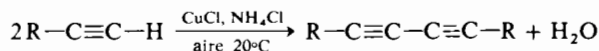


Story * ha descubierto recientemente (1968) una nueva síntesis de ciclos grandes (compuestos macrocíclicos). Consiste en la termólisis controlada de peróxidos de cetona dimeros, que son inestables y se obtienen a partir de cetonas y peróxido de hidrógeno. Un ejemplo es la preparación de ciclodecano partiendo del diperoxido de ciclohexanona:

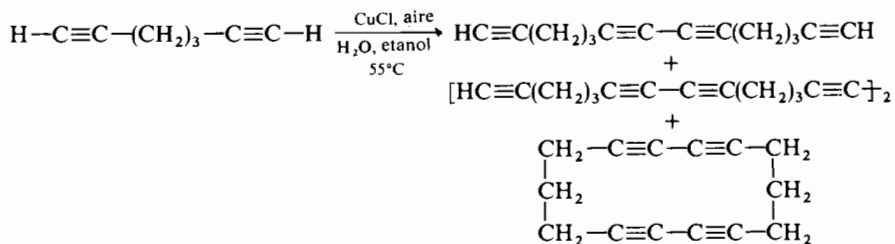


Esta reacción promete ser muy útil en la preparación de diversas estructuras macrocíclicas sustituidas.

También se ha aprovechado la oxidación con dimerización de los alquinos terminales (Sondheimer); se obtienen diinos según la siguiente reacción:

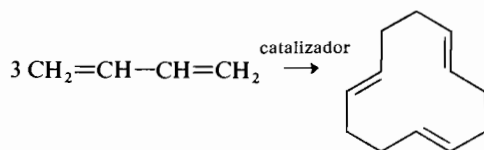
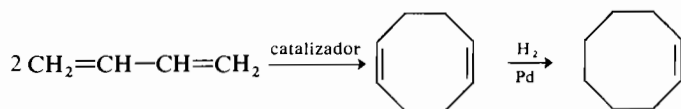


Aparentemente la reacción se efectúa por ionización del 1-alquino a ion alquinuro ($R-C \equiv C^-$), seguida de oxidación (pérdida de un electrón) a radical alquino, $R-C \equiv C\cdot$. El dímero se forma por acoplamiento de dos radicales. Se han hecho dimerizaciones cruzadas entre dos alquinos diferentes, obteniéndose sólo una mezcla de los dos auto-dímeros y del producto deseado. Los dialquinos terminales se ciclan en condiciones algo diferentes. Además de dímeros, tetrameros y polímeros lineales, se han separado dímeros cíclicos muy interesantes. Gran número de anulenos (sección 34.2), se han preparado partiendo de diacetilenos que también contienen dobles enlaces, reduciéndose después los triples enlaces de los productos, a enlaces dobles (sección 14.14).



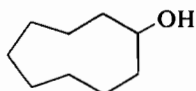
* P. R. Story. Nacido en 1933 en Cape Girardeau, Missouri. Laboratorios Bell Telephone, Universidad de Georgia, y Story Chemical Company.

Hasta hace muy poco no se disponía en el comercio de compuestos cíclicos de tipo medio o grande a precios asequibles. Hoy día se prepara industrialmente el 1,5-ciclooctadieno y el 1,5,9-ciclododecatrieno por dimerización y trimerización del butadieno con catalizadores organometálicos. Por hidrogenaciones parciales se pueden obtener el cicloocteno y el ciclododeceno, que a su vez pueden transformarse en compuestos como la ciclooctanona y la ciclododecanona.

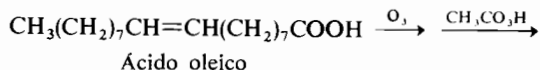


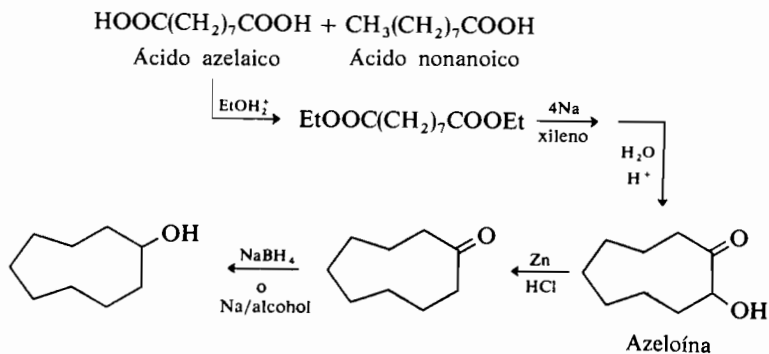
Ejemplo 8

Sintetizar el ciclononanol partiendo de materias primas accesibles.

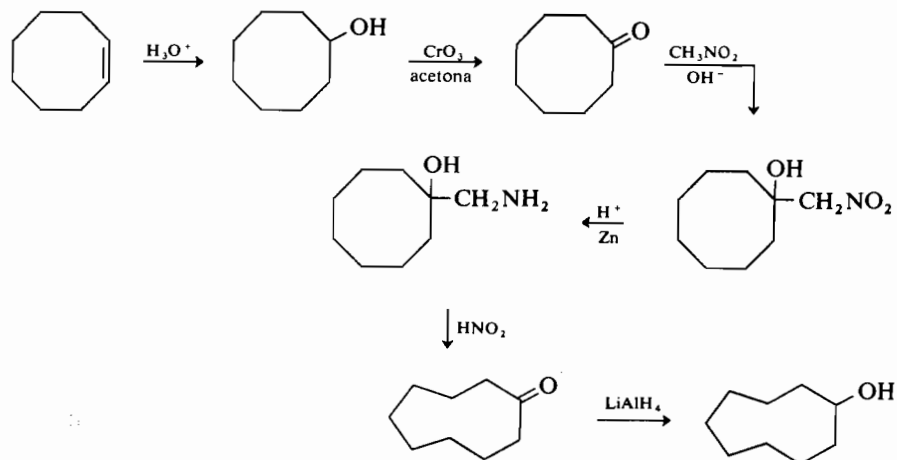


La síntesis más práctica de este compuesto es la que sólo implica transformaciones directas de la aciloína de nueve eslabones llamada *azeloína*. Su nombre vulgar indica que la aciloína cíclica deriva del ácido azelaico, el ácido nonanodioico. Pueden diseñarse muchos esquemas de síntesis del ácido azelaico, pero el más práctico y con utilidad comercial es la oxidación del ácido oleico. El ácido oleico es un producto natural barato puesto que se prepara por hidrólisis alcalina de muchos aceites naturales insaturados, como el aceite de oliva.





Una síntesis alternativa partiendo del cicloocteno sería:

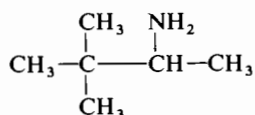


33.4 Utilización de las reacciones de transposición en la síntesis

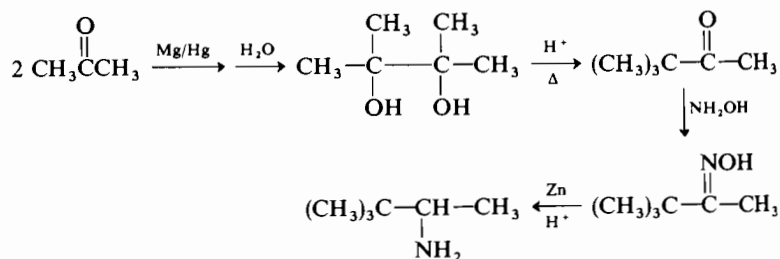
Las reacciones de transposición que conducen a la formación de nuevos enlaces carbono-carbono son a veces muy útiles en una secuencia de síntesis. Entre las muchas reacciones que han sido utilizadas con este fin se encuentran varias transposiciones de iones carbonio, así como la transposición de Favorski, y la transposición de Wolff. Veamos algunos ejemplos de la utilización de tales transposiciones.

Ejemplo 1

Sintetizar la 3,3-dimetil-2-butanamina partiendo de un producto corriente y barato.

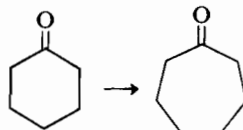


Las aminas primarias de este tipo se obtienen cómodamente por reducción de la oxima de la cetona correspondiente. En el caso presente se trata de la metil *t*-butil cetona, más conocida por pinacolona, que se prepara por transposición catalizada por ácidos del *pinacol* (2,3-dimetilbutano-2,3-diol), que a su vez se obtiene por reducción bimolecular de la acetona («reducción pinacolínica», sección 18.10) utilizando como agente reductor amalgama de magnesio.

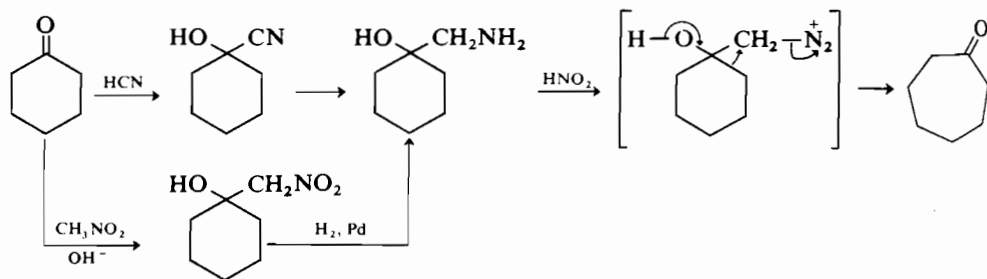


Ejemplo 2

Convertir la ciclohexanona en cicloheptanona.



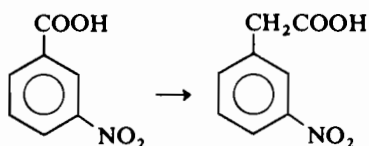
Es un ejemplo de la utilización de una expansión de ciclo con fines sintéticos. (Ver en la sección 20.10 una discusión de los fundamentos teóricos.) El caso específico mencionado tiene interés práctico puesto que es realmente el mejor método para preparar la cicloheptanona.



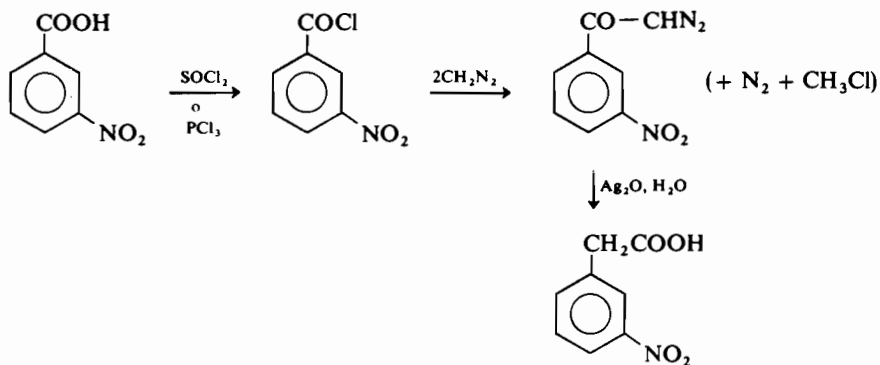
El primer camino implica la reducción de la cianhidrina de la ciclohexanona y reacción del aminoalcohol resultante con ácido nitroso (método de Demyanov, sección 20.1). El segundo, y quizás el mejor, difiere únicamente del primero en que el aminoalcohol se prepara por adición aldólica de nitrometano a la ciclohexanona y posterior reducción.

Ejemplo 3

Convertir el ácido *m*-nitrobenzoico en ácido *m*-nitrofenilacético.



Es un ejemplo de la utilización de la *síntesis de Arndt-Eistert* (sección 20.10), método general que permite convertir un ácido $R-COOH$ en su homólogo $R-CH_2COOH$, en condiciones muy suaves. El ácido se transforma en el correspondiente cloruro de ácido, que se adiciona a un exceso (por lo menos dos equivalentes molares) de solución etérea de diazometano. Se obtiene una α -diazocetona que se transpone con plata u óxido de plata como catalizador, dando el ácido homólogo y perdiendo nitrógeno. (Ver también en la sección 20.10 la contracción fotoquímica de ciclos en las α -diazocetonas cíclicas).



33.5 Síntesis de estereoisómeros

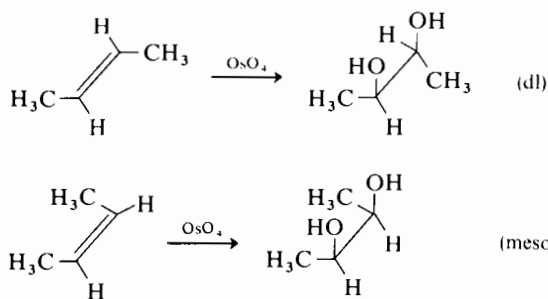
Durante un siglo y hasta 1940, se desarrollaron métodos de síntesis excelentes que permiten la interconversión de grupos funcionales, la modificación de cadenas, la formación de ciclos, y la utilización de grupos protectores y orientadores. Sin embargo, casi todos los grandes avances en las síntesis en muchas etapas se han producido después de 1945, y han sido posibles gracias a los métodos de síntesis desarrollados después de 1940. Los nuevos métodos hacen intervenir generalmente elementos de estereoquímica, y su descubrimiento ha sido motivado, en parte, por la creciente importancia de productos medicinales, muchos de los cuales sólo son activos en una determinada forma estereoquímica.

La síntesis de un compuesto con un átomo de carbono asimétrico se efectúa casi siempre por reacción de un producto con un átomo de carbono trigonal, y en los casos más sencillos se obtienen cantidades iguales de dos enantiómeros. Cuando en una reacción se generan dos centros asimétricos, o cuando en una molécula que ya posee un centro de asimetría se introduce otro, se obtienen diastereómeros, que normalmente se forman en cantidades desiguales. En los últimos años se han desarrollado muchas reacciones en las que se puede predecir y controlar las cantidades relativas de diastereómeros formados. Los factores más importantes a considerar en la estimación de los resultados estereoquímicos de dichas reacciones son (1) las diferencias de energía entre el estado fundamental y los estados de transición posibles; frecuentemente se pueden deducir considerando la conformación reactiva de la molécula y la dirección de ataque del reactivo (control cinético); (2) las diferencias de energía entre los propios productos, que también dependen en gran parte de las conformaciones (control termodinámico).

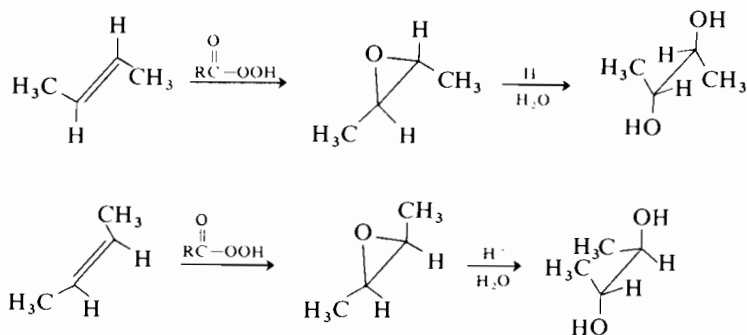
MATERIA OPTATIVA

Reacciones estereoespecíficas y estereoselectivas

Se denominan reacciones *estereoselectivas* las que, a partir de una materia prima determinada, conducen preferentemente (velocidad más grande) a un diastereoisómero; el otro diastereoisómero se forma en menor proporción. Las reacciones pueden ser completamente estereoselectivas, altamente estereoselectivas, o de baja estereoselectividad. Se dice que una reacción es *estereoespecífica* cuando dos materias primas estereoisómeras dan productos diastereómeros diferentes. Por ejemplo, el tetróxido de osmio es un reactivo estereoespecífico de la *cis*-hidroxilación, puesto que el *trans*-2-buteno da el diastereoisómero *dl*, mientras que el *cis*-2-buteno da el diastereoisómero meso.



La *trans*-hidroxilación estereoespecífica puede realizarse por una epoxidación *cis* estereoespecífica seguida de una apertura estereoespecífica de tipo *trans* del epóxido.



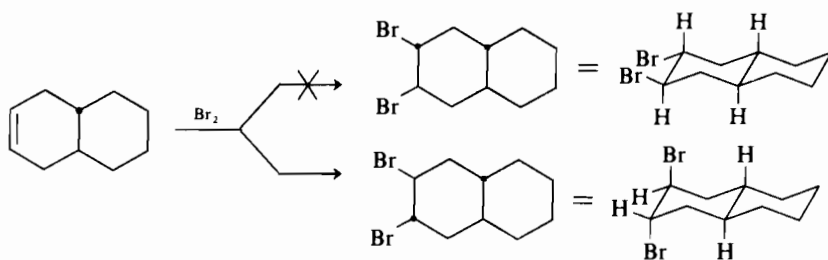
La diferencia entre los términos *estereoselectivo* y *estereoespecífico* es la siguiente. Cuando hablamos de estereoselectividad nos referimos al hecho de la obtención predominante de uno de los varios diastereómeros posibles independientemente de la estereoquímica del material de partida o del mecanismo de la reacción. El término estereoespecificidad indica que la reacción de un estereoisómero determinado conduce a un diastereómero específico, de tal forma que todos los átomos que sufren cambios configuracionales lo hacen de una manera característica (frecuentemente predecible) que depende del mecanismo de la reacción. Es evidente que si otro isómero interviene en la misma reacción estereoespecífica, producirá un diastereómero diferente.

Energías relativas de los estados de transición

Cuando un reactivo puede reaccionar con una molécula de dos formas estereoquímicamente diferentes, la más favorecida será la que suponga el menor incre-

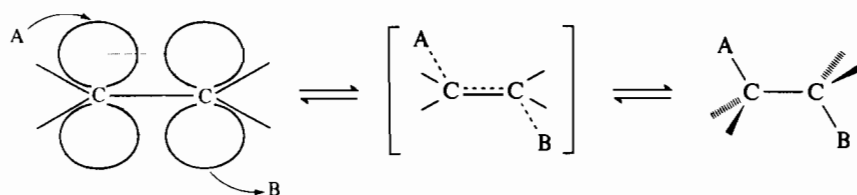
mento de energía libre entre el estado fundamental y el estado de transición. Aunque la predicción de energía libre de un estado de transición es muy difícil, es posible estimar en ciertos casos las diferencias de energía libre entre los posibles estados de transición diferentes, como en los ejemplos que se discuten a continuación.

La adición de bromo a un doble enlace es una adición estereoespecífica *trans*, como se discutió en la sección 14.4. Por lo tanto el bromo se adicionará al ciclohexeno dando el *trans*-1,2-dibromociclohexano. En realidad la estereoquímica de la reacción no se limita a una *trans* adición. Las implicaciones estereoquímicas adicionales pueden detectarse experimentalmente utilizando moléculas más complicadas que el ciclohexeno. Consideremos, como ejemplo, la adición de bromo a la *trans*-2-octalina.

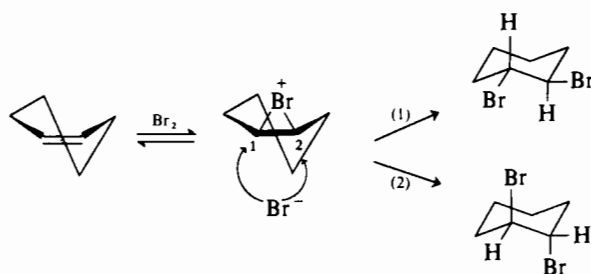


De los dos diastereómeros posibles con los bromos en *trans*, sólo se forma uno: el que contiene ambos átomos de bromo en posición axial. El producto diaxial es el producto cinético, que por calefacción se convierte en el producto termodinámico que es una mezcla de los dos diastereómeros indicados.

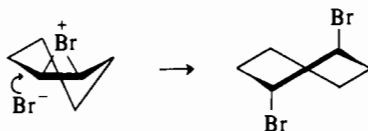
El ejemplo anterior representa en realidad una consecuencia estereoquímica corrientemente observada en las adiciones a ciclohexeno. En los procesos controlados cinéticamente, el producto resultante de una adición *trans* es usualmente diaxial. Lo inverso también es verdad; las eliminaciones *trans* de los ciclohexanos que conducen a ciclohexenos son más fáciles si los grupos salientes son axiales. La razón por esta preferencia general de las adiciones o eliminaciones diaxiales, cuando ocurren procesos *trans*, puede explicarse en función de la estructura del alqueno. Los grupos entrantes o salientes deben ser anticoplanares para permitir la formación o el ataque de los orbitales p que forman el enlace π . Los grupos diaxiales son anticoplanares y los diecuatoriales no.



En realidad la adición de bromo es un caso especial que difiere del esquema indicado ya que inicialmente se forma un ion bromonio; la apertura de este ion determina el carácter de la reacción. Consideremos la adición de bromo al ciclohexeno. Una vez formado el ion bromonio puede abrirse de las siguientes maneras:



La apertura del ciclo es un desplazamiento como el de las reacciones S_N2 y los átomos de bromo deben estar formando ángulo de 180° mientras uno sale y otro entra. Esto es posible en el caso 2 pero no en el 1 (utilizar modelos). El ataque en C-1, que presupone una apertura diaxial, sólo puede ocurrir si el ciclo está en forma de «bote-retorcido» (twist-boat).

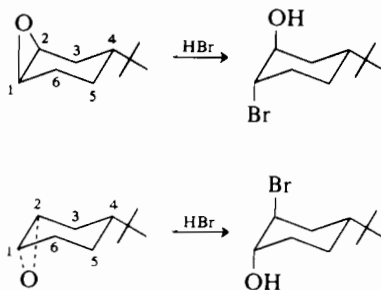


Aunque este proceso no es imposible, el producto (y por lo tanto el estado de transición) está en forma bote en vez de silla, y por ello la reacción es muy lenta.

En consecuencia, la regla general es que las adiciones trans a ciclohexenos tienden a dar productos diaxiales. También procede así la apertura de un ciclo

de tres miembros construido sobre el ciclohexano (iones bromonio, o, como veremos, los epóxidos). Las reacciones inversas también se efectúan mejor sobre materias primas diaxiales.

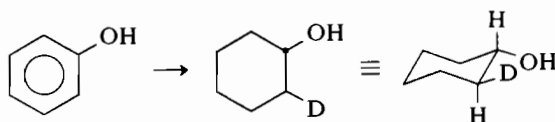
Los dos epóxidos representados a continuación, reaccionan con bromuro de hidrógeno dando bromhidrinas estructuralmente isómeras. (El grupo *t*-butilo está en un caso en posición 3 con respecto al hidroxilo, y en posición 4 en el otro caso.)



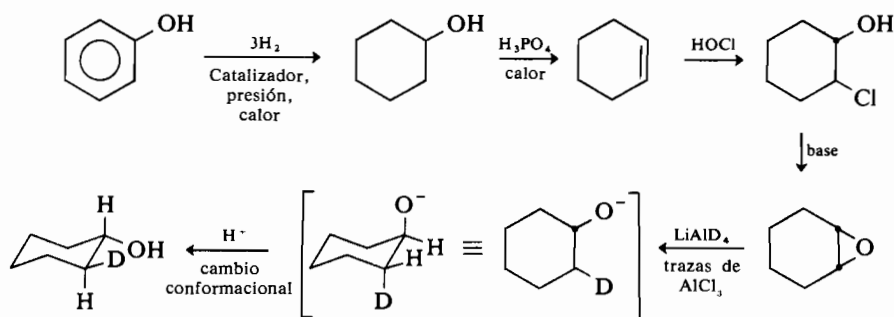
En el primer ejemplo, el ataque del bromo con inversión en el C-2 del epóxido «protonado» requerirá un estado de transición que se parezca a una conformación retorcida («twist») porque el producto debe formarse inicialmente en la conformación «twist». Por otra parte el ataque del bromo en el C-1 conduce directamente a una conformación silla del producto. Es lógico esperar un ataque preferencial sobre el C-1 puesto que la energía del estado de transición será menor que en el caso de ataque sobre el C-2. En el segundo ejemplo, el epóxido se abre en dirección opuesta (ataque por el bromo en C-2) ya que el producto que se obtiene así proviene de un estado de transición en conformación silla, mientras que la otra posibilidad necesitaría una conformación «twist» menos estable.

Ejemplo 1

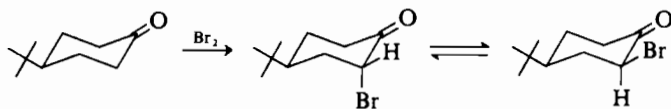
Partiendo del fenol, diseñar una síntesis del *trans*-2-deuteriociclohexanol exento de isómero *cis*.



La observación clave a realizar es que el grupo hidroxilo y el átomo de deuterio están en posición *trans*, lo que sugiere que ambos centros asimétricos deben introducirse simultáneamente. El mejor camino para asegurarse de que el grupo hidroxilo es *trans* con respecto a un grupo (o átomo) adyacente, es la ruptura de un epóxido, ya que el nuevo nucleófilo terminará por colocarse en *trans* respecto al grupo hidroxilo liberado. Los epóxidos pueden convertirse en alcohol con hidruro de aluminio y litio, reacción en la que el epóxido sufre el ataque nucleófilo del ion hidruro (sección 17.9). Puesto que deseamos introducir deuterio en vez de hidrógeno utilizaremos deuterio de aluminio y litio. El óxido de ciclohexeno se prepara a partir de ciclohexeno, que proviene de la deshidratación del ciclohexanol. El ciclohexanol se obtiene por hidrogenación catalítica del fenol. La secuencia global es la siguiente:

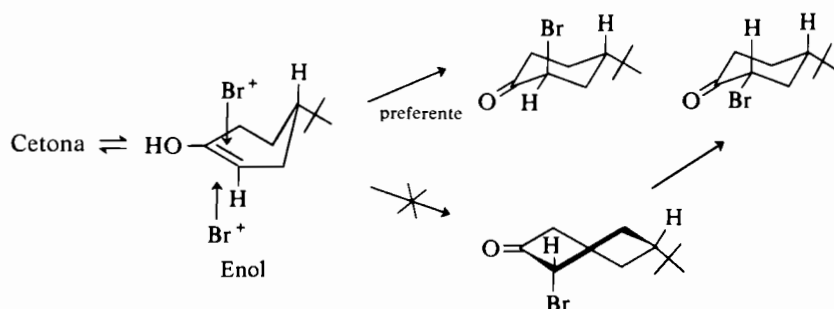


La bromación de ciclohexanonas sustituidas da las 2-bromocetonas (bromo axial) en reacción controlada cinéticamente. La bromocetona axial se puede aislar o puede llevarse a equilibrio con el isómero ecuatorial.



En la bromación catalizada por ácidos de las cetonas, la etapa determinante de la velocidad es la enolización de la cetona (sección 18.12), que es seguida por una adición electrófila rápida del bromo al doble enlace del enol. En ausencia de efectos estéreos la bromación de un enol (o de un acetato de enol) originará el producto *axial* por ataque del bromo sobre el costado del doble enlace resultando directamente la conformación silla del producto. El estado de transición de este ataque tiene menor energía que el que conduciría a una conformación «twist»

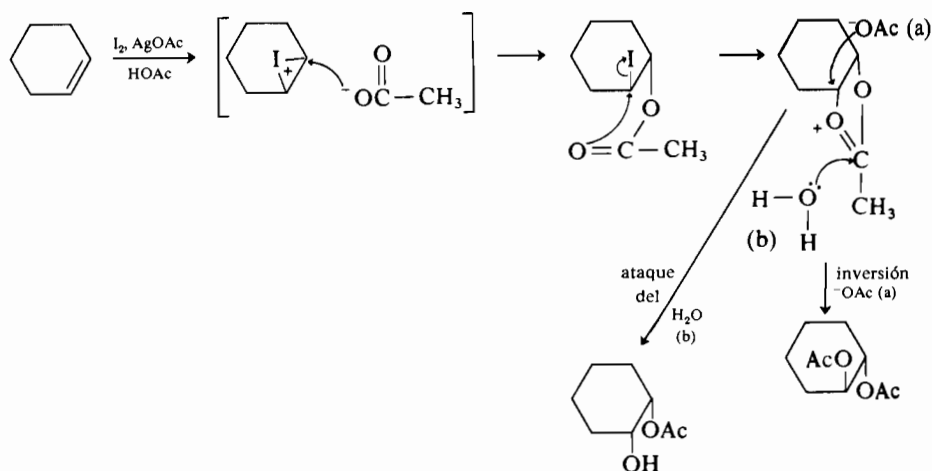
del producto, y es por ello el modo normal de adición. El estudiante reconocerá que éste es un caso particular de la regla general de adición diaxial a un



doble enlace ciclohexénico. En presencia de bromuro de hidrógeno (subproducto de la reacción) la bromocetona axial (*trans*) formada inicialmente se enlizará y se alcanzará un equilibrio con la bromocetona ecuatorial (*cis*). Si esta última es más estable, es la que se aislará después de establecido el equilibrio.

MATERIA OPTATIVA

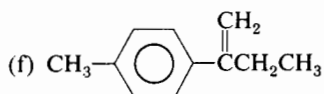
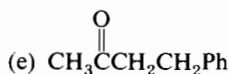
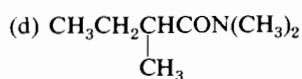
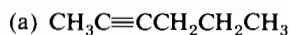
Reacciones de grupos vecinos. Los grupos funcionales próximos entre sí en una molécula pueden determinar la estereoquímica de reacciones en las que se vean implicados (sección 17.4). Veamos un ejemplo; el acetato de plata y el yodo en ácido acético seco, reaccionan con ciclohexeno dando el diacetato del *trans*-1,2-ciclohexanodiol, pero los mismos reactivos en presencia de un equivalente de agua dan el monoacetato del diol *cis*.



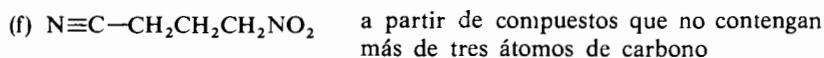
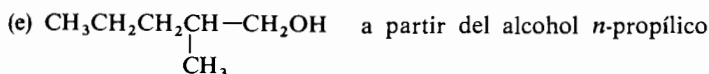
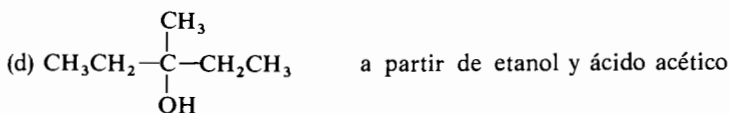
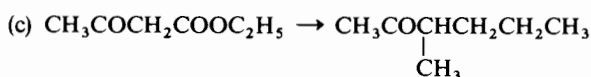
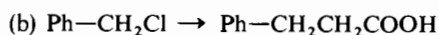
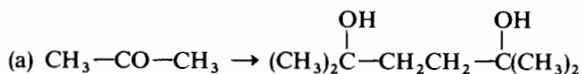
En la explicación de este cambio de estereoquímica interviene el yodo acetato intermedio *trans*, cuyo yodo es desplazado fácilmente con inversión por el oxígeno del acetato *trans* vecino originándose un nuevo intermedio. Un acetato del exterior puede reaccionar entonces con el intermedio simétrico dando el producto de inversión que es el *trans* diacetato. Si existe agua, es ella la que reacciona preferentemente sobre el átomo de carbono carbonílico del intermedio dando el monoacetato del diol *cis*.

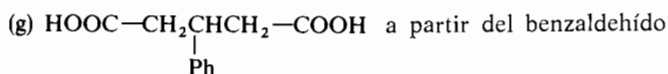
PROBLEMAS

1. Ofrezca esquemas lógicos de síntesis para los compuestos formulados, empleando como sustancias de partida cualquier compuesto de tres, o menos, átomos de carbono, malonato de dietilo, acetilacetato de etilo o tolueno:

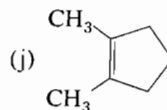
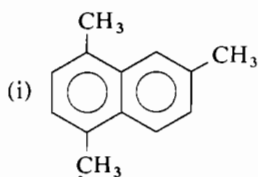
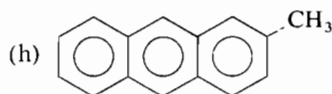
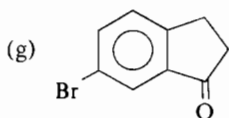
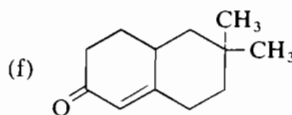
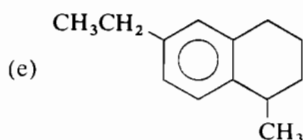
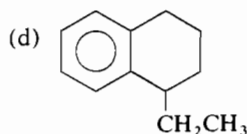
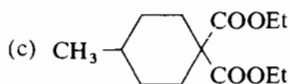
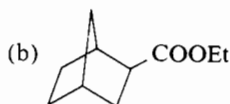
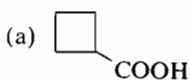


2. Diseñar síntesis de laboratorio razonables de los siguientes compuestos:





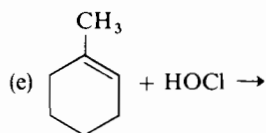
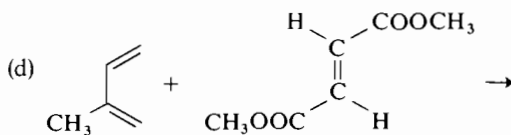
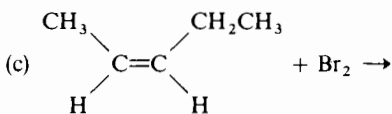
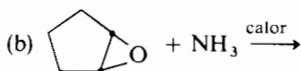
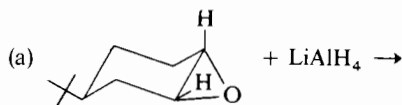
3. Idee síntesis para cada uno de los compuestos siguientes:



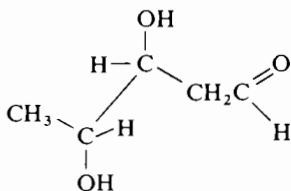
4. En el ejemplo 2 de la sección 33.4 se han expuesto dos métodos para convertir la ciclohexanona en cicloheptanona. Sugiera un tercer método relacionado con los anteriores.
5. ¿Cuál de las siguientes reacciones se considera como estereoespecífica? Dar un ejemplo concreto de cada una de ellas.
- Adición de HOBr a un alqueno.
 - Reducción de cetonas con borohidruro sódico.
 - Hidroboración-oxidación de alquenos.
 - La reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ de halogenuros secundarios con $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}^- \text{Na}^+$
 - La reacción de epóxidos con amoníaco.
 - La reacción de Diels-Alder.

- (g) Reducción de alquinos con sodio en amoníaco.
- (h) Epoxidación de alquenos con perácidos.
- (i) Reacción de cetonas con iluros de fosfonio.
- (j) Degradación de Hofmann de amidas a aminas.
- (k) Descarboxilación de ácidos malónicos disustituidos.
- (l) Adición de reactivos de Grignard a cetonas.

6. Predecir la estructura y la estereoquímica de los productos de las siguientes reacciones:



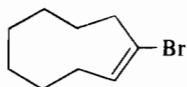
7. Diseñar una síntesis estereoespecífica de



partiendo de materias fácilmente accesibles.

PROBLEMAS OPTATIVOS

8. Diseñar una síntesis de la 5,5-dimetilciclooctanona partiendo de $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ y otros reactivos de fácil adquisición.
9. La ciclododecilamina es relativamente barata. Sugerir su posible preparación a partir de materias asequibles.
10. Sugerir una síntesis del ácido ciclooctano-1,2,3,4-tetracarboxílico partiendo del 1,3-ciclooctadieno.
11. El siguiente compuesto puede obtenerse en tres etapas partiendo del cicloocteno. Sugerir el método.



CAPÍTULO 34

Regla de Hückel

La estabilidad extraordinaria del benceno, puesta de manifiesto por su falta de reactividad, era ya conocida por los primeros químicos orgánicos (capítulos 11 y 15). Cuando la formulación de Kekulé tuvo aceptación general, los químicos de entonces se preguntaron si los vinólogos del benceno, ciclobutadieno y ciclooctatetraeno, no podrían ser también muy estables y nada reactivos. Es posible escribir fórmulas resonantes para estas moléculas que son muy similares a las del benceno. ¿Serían aromáticos estos compuestos?

(Formas de Kekulé)

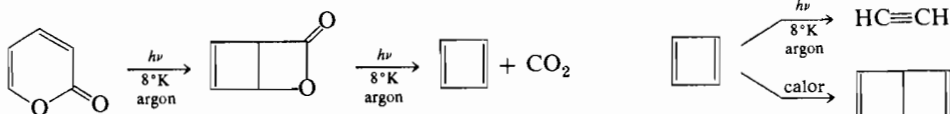


Ciclobutadieno

Benceno

Ciclooctatetraeno

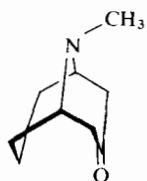
Los químicos del siglo pasado trataron de obtener tanto el ciclobutadieno como el ciclooctatetraeno. Kekulé anunció en 1872 un intento infructuoso de obtener ciclobutadieno. En años sucesivos se anunciaron otros fallidos intentos y sólo recientemente se ha podido demostrar su existencia. El ciclobutadieno no es compuesto aislable en el sentido usual de la palabra. Se le ha obtenido en una matriz de argón solidificado a 8°K mediante la reacción indicada líneas abajo. Los recientes estudios espectroscópicos de Chapman¹ indican la presencia de una molécula plana y cuadrada que, sin embargo, es inestable a la irradiación posterior o al calentamiento a 35°K.



¹ Orville L. Chapman. Nacido en 1926 en New London, Connecticut. Universidad estatal de Iowa y Universidad de California en los Angeles.

Evidentemente el ciclobutadieno tiene una estabilidad muy distinta de la del benceno.

La primera preparación del «ciclooctatetraeno» fue anunciada por Willstätter* y colaboradores en dos artículos publicados en 1911 y 1913. Emplearon la degradación química del alcaloide del granado, *seudopeletierina*, que contiene un esqueleto de carbono del ciclooctano, con un grupo *N*-metilamino que forma puente entre las posiciones 1 y 5. Durante mucho tiempo los químicos dudaron de si el



Seudopeletierina

hidrocarburo de Willstätter era el ciclooctatetraeno, y durante los años 1939-1943 aparecieron varios trabajos criticando su estructura. La evidencia que se aducía en contra de la formulación del producto de Willstätter como 1,3,5-7-ciclooctatetraeno, se basaba en la analogía del producto con el estireno ($C_6H_5CH = CH_2$), en cuanto la deshidrogenación catalítica del cicloocteno daba estireno y no ciclooctatetraeno, y en el resultado anómalo obtenido con los compuestos de cadena abierta que se investigaron como modelos para el último paso de la síntesis de Willstätter. En 1946, apareció en la literatura un camino sencillo que conducía a ciclooctatetraeno por tetramerización catalítica del acetileno. Esta síntesis fue una consecuencia del extenso estudio de la química del acetileno durante 1928-1944, dirigido por W. Reppe** y colaboradores en Alemania, que no se publicó hasta después de terminada la II Guerra Mundial. No hubo duda de que este compuesto era el ciclooctatetraeno. En 1947, A. C. Cope*** y C. G. Overberger† comprobaron por comparación directa de las propiedades químicas y físicas, que los productos obtenidos por los métodos de Willstätter y Reppe eran idénticos. El ciclooctatetraeno se comporta químicamente como un polieno típico, no tiene una estabilidad especial y experimenta reacciones de adición en vez de sustitución.

Así pues, quedaba claro, desde temprana fecha, que el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno eran muy diferentes del benceno no siendo válidas para ellos formas de Kekulé.

* Richard Willstätter. 1872-1942. Nacido en Karlsruhe (Alemania). Universidades de Zurich y Munich. Premio Nobel, 1930.

** Walter Reppe. Nacido en 1892, Foeringen, Alemania. Badische Anilin und Sodafabrik, Ludwigshafen, Alemania.

*** Arthur C. Cope. 1909-1966. Nacido en Dunreith, Indiana. Bryn Mawr College, Universidad de Columbia, Instituto de Tecnología de Massachusetts.

† Charles G. Overberger. Nacido en 1920 en Barnesboro (Pensylvania). Instituto Politécnico de Brooklyn, Universidad de Michigan.

34.1 El descubrimiento de la regla: polienos monocíclicos

En 1931, cuando la ecuación de Schrödinger «cumplió» cinco años, los químicos teóricos estaban buscando átomos y moléculas a los que pudiera aplicarse para obtener información útil. Como no se habían inventado aún las computadoras, no había muchos sistemas cuyo estudio fuese atractivo. En aquel año Hückel * publicó un famoso trabajo en el que presentó el método conceptual de separar el sistema π de una molécula insaturada y plana del sistema σ y aplicar al π el método LCAO. Cuando se resuelve la ecuación de Schrödinger para el sistema de un polieno monocíclico regular, plano, las energías calculadas de los orbitales tienen una distribución característica muy sencilla. Existe siempre un orbital de menor energía, seguido de pares de orbitales de energía creciente y, finalmente, de un solo orbital de energía más alta. Así, si observamos las energías de los orbitales del ciclobutadieno, benceno, ciclooctatetraeno, y ciclodecapentaeno, suponiendo que son regulares y planos, vemos que la distribución de las mismas tiene la forma indicada en la figura 34.1. Hay un solo orbital de menor energía y otro de mayor energía. Entre ellos existen pares de orbitales de igual energía. Un sistema de esta clase tendrá estabilidad aromática o de capa saturada, cuando el sistema π análogo de un gas noble contenga dos electrones (que llenan la capa

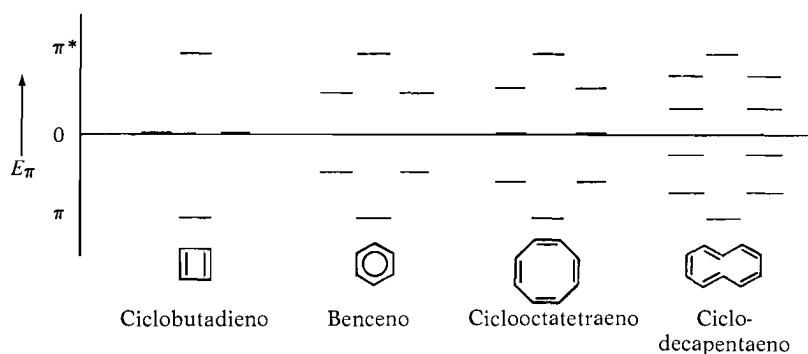


Figura 34.1

Energías de los orbitales para los sistemas π de algunos polienos cíclicos considerando que son regulares y planos.

inferior), o seis electrones (que llenan las dos capas inferiores), o diez electrones (que llenan las tres capas inferiores), etc., hasta llenar todos los orbitales enlazantes.

* Erich Hückel. Nacido en 1896. Charlottenburg, Alemania. Universidades de Stuttgart y Marburg.

Hückel pensó que esta estabilidad «de capas completas» era la razón fundamental de la extraordinaria estabilidad del benceno y de su carácter inerte y aventuró que podía predecirse el «carácter aromático» a partir de las soluciones de la ecuación de Schrödinger. A continuación ideó una regla sencilla para predecir si tales sistemas serán o no aromáticos. La regla consiste en que si el número de electrones π es igual a $2 + 4n$, donde n es igual a 0, 1, 2, 3, ..., el sistema será aromático, en caso contrario no lo será. La regla es consecuencia de tomar dos electrones para llenar el orbital más bajo y cuatro para llenar la capa siguiente, de este modo $4n$ más los dos de la capa más baja dará siempre una configuración saturada, tal como se indica en la figura 34.2 para el benceno y el ciclodecapentaeno.

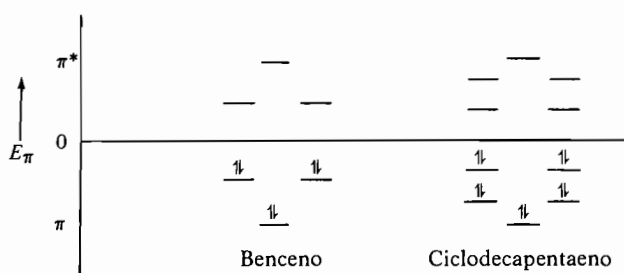
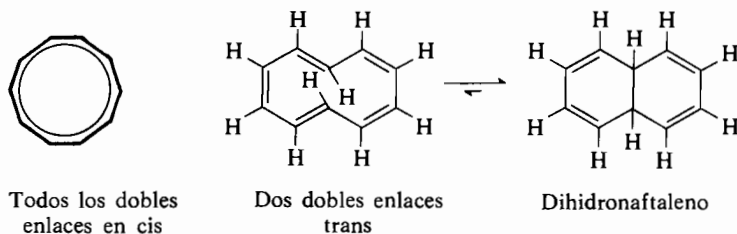


Figura 34.2
Configuraciones fundamentales de los sistemas π del benceno y ciclodecapentaeno.

Mientras la regla de Hückel predice que un polieno cíclico de 10 carbonos debe tener un sistema π completo, el compuesto no es tan estable como el benceno. El problema está en el sistema σ . Si el compuesto tuviera todos los dobles enlaces en cis, la tensión angular σ sería muy grande. Si dos de los dobles enlaces tuviesen estereoquímica trans, como se indica, el ciclodecapentaeno podría existir en la conformación indicada.



La única dificultad de esta estructura es que tiene dos hidrógenos interiores donde realmente no existe demasiada cabida para ellos. La molécula no podría ser plana, pero podría doblarse para hacer sitio a estos hidrógenos. Este compuesto se ha observado realmente, pero está en equilibrio con la estructura bicíclica, dihidronaftaleno, y existe casi exclusivamente en esta última forma. La conjugación del sistema se interrumpe por falta de coplanaridad, y en consecuencia, quizás, de la tensión del sistema σ .

El elevado grado de estabilidad del benceno se comprende por la regla de Hückel, y la poca estabilidad del ciclodecapentaeno es un caso de tensión σ ; del mismo modo se explica la pérdida de estabilidad de otros compuestos semejantes. Al ciclobutadieno, por ejemplo, se le considera el vinólogo menor de benceno. Podría pensarse que tuviera una energía de conjugación similar y un correspondiente grado de estabilidad, excepto, quizás, la tensión del sistema σ .

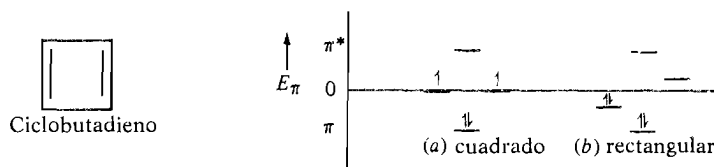


Figura 34.3
Orbitales π del ciclobutadieno.

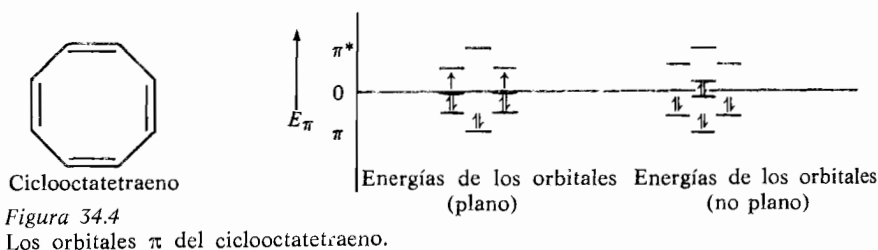
El sistema π contiene cuatro electrones, y por consiguiente, no satisface la regla de Hückel. Así pues, aunque las fórmulas de Kekulé sugieren un parecido con el benceno, el diagrama de orbitales moleculares muestra lo contrario.

La regla de Hund se aplica a los sistemas moleculares al igual que a los átomos. Establece que la ordenación más estable para los dos electrones del ciclobutadieno que deben situarse por encima del orbital más abajo, es la que los distribuye en orbitales distintos con sus spines paralelos. Esto significa que el estado fundamental de una molécula cuadrada, plana, de ciclobutadieno será la de un birradical, en lugar de la de una sustancia covalente. Con esta base no es sorprendente que el compuesto adolezca de falta de la estabilidad que caracteriza a un sistema aromático. Teniendo en cuenta que hay 4 electrones π , es evidente que no se satisface la regla de Hückel, puesto que requiere 2, 6, ó 10 electrones para formar un sistema aromático estable.

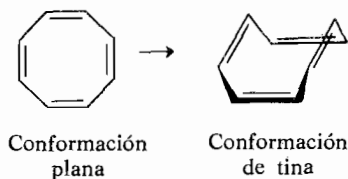
En realidad, el ciclobutadieno tiene otra alternativa posible para su estructura, Si la molécula tuviera alternativamente enlaces largos y cortos, en forma rectangular, entonces, la regla de Hückel no sería aplicable. La solución de la ecuación de Schrödinger para la molécula rectangular, da el diagrama de energía orbital indicado (figura 34.3 b), y el estado fundamental contiene una capa completa de electrones. Es, simplemente, un dieno conjugado (la forma rectangular

significa que tiene una sola forma de Kekulé), con mucha tensión debido al anillo de cuatro miembros. La teoría indica que la forma rectangular es de menor energía que la cuadrada. Los estudios espectroscópicos indican que la molécula presenta una geometría cuadrada. La teoría se aplica a una molécula aislada (fase gaseosa) mientras que el trabajo experimental se ha hecho en un sólido (vidrio). La discrepancia no se ha resuelto hasta la fecha.

El ciclooctatetraeno es otra de las moléculas que la regla de Hückel prevece que no deben ser aromáticas. Como se indicó en la página 1302, la molécula real es suficientemente estable para ser aislada, pero el calor de hidrogenación indica que posee una energía de conjugación muy pequeña. En este caso, la molécula no es de hecho un birradical como indica el diagrama de energía orbital (fig. 34.4), sino que sortea la dificultad no siendo plana. El sistema no plano tiene las ener-



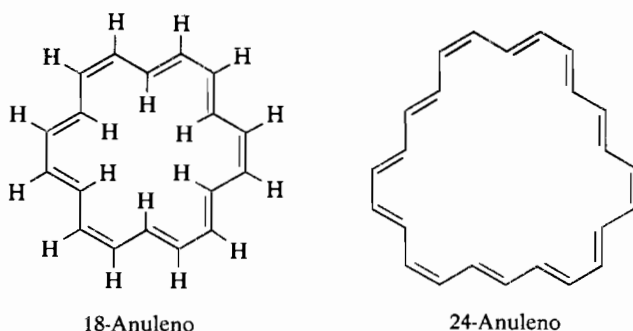
gías orbitales indicadas, de tal modo que es posible una capa completa (pero pequeña energía de conjugación, tabla 34.1) con ocho electrones. El sistema σ juega un papel importante en la determinación de la geometría de esta molécula. Para



los átomos de carbono con hibridación sp^2 , los ángulos de enlace óptimos son de 120° , mientras que el ángulo interior de un octógono regular, plano, es de 135° . Doblando el anillo para formar una conformación de tina, puede estabilizarse mucho el sistema σ . Ya que el sistema π no estaba especialmente estabilizado en la conformación plana, el sistema σ domina la situación. La molécula es, en efecto, un polieno típico en lugar de un sistema aromático. El valor experimental de la energía de conjugación de ciclooctatetraeno es sólo de 3,8 kcal/mol. El espectro de RMN muestra una sola línea de resonancia definida a δ 5,78, característica de un polieno, en lugar de un sistema aromático.

34.2 Anulenos

En los últimos años se han sintetizado muchos de los vinílogos superiores del benceno, principalmente por F. Sondheimer* y sus discípulos. Para facilitar la discusión de estos compuestos, se ha ideado una nomenclatura que denomina *anulenos* a los polienos cíclicos completamente conjugados. El ciclodecapentaeno se denomina más convenientemente 10-anuleno. Pueden escribirse estructuras razonables para los polienos cíclicos con 18 ó 24 átomos de carbono, por ejemplo,


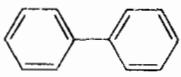
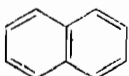
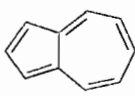
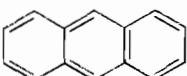
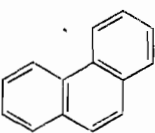

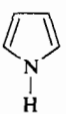





El primero de ellos sería aromático según la regla de Hückel, mientras que el segundo no lo sería. Se han preparado ambos compuestos y se han obtenido sus espectros de RMN. A temperatura ambiente, el 18-anuleno presenta dos picos anchos a δ 8,9 y δ -1,8, con una relación de intensidades de 2 : 1. El pico grande está en la región aromática típica y debe proceder de los protones exteriores del anillo, mientras que la absorción en el valor negativo de δ debe proceder de los protones interiores del anillo (ver figura 11.6). A temperaturas superiores (por encima de 110° C) ambos picos se confunden indicando que el anillo gira de dentro afuera, haciendo equivalentes todos los protones. La energía de conjugación del 18-anuleno, calculada a partir del calor de combustión es de 37 kcal/mol, y parece adecuado considerar este compuesto como aromático. Contrariamente a lo observado en el 18-anuleno, se halló que el espectro de RMN del 24-anuleno mostraba un singlete definido a δ 6,84, que está dentro del intervalo de un polieno normal (no aromático).

Las energías de conjugación de los compuestos expuestos en este capítulo se resumen en la tabla 34.1.

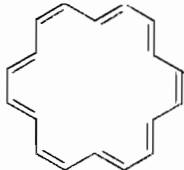
* Franz Sondheimer. Nacido en 1926, Stuttgart. Syntex, México; Instituto Weizmann, Israel; y University College, Londres.

Tabla 34.1
Energías de conjugación derivadas de los calores de combustión^a (kcal/mol).

| Compuesto | Estructura | $-\Delta H_{\text{calc}}^a$ | $-\Delta H_{\text{obs}}$ | Energía de conjugación |
|-------------------|---|-----------------------------|--------------------------|------------------------|
| Benceno |  | 825,1 | 789 | 36,1 |
| Bifenilo |  | 1584,7 | 1514 | 70,7 |
| Naftaleno |  | 1311,4 | 1250 | 61,4 |
| Azuleno |  | 1312,3 | 1279 | 33,3 |
| Antraceno |  | 1796,3 | 1712 | 84,3 |
| Fenantreno |  | 1797,7 | 1705 | 92,7 |
| Piridina |  | 697,7 | 675 | 22,7 |
| Pirrol |  | 599,2 | 578 | 21,2 |
| Furano |  | 522,7 | 507 | 15,7 |
| Tiofeno |  | 640,7 | 612 | 28,7 |
| Ciclooctatetraeno |  | 1098,8 | 1095 | 3,8 |

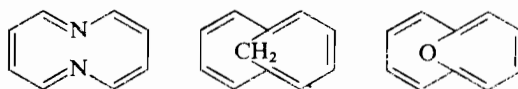
continúa

Tabla 34.1
Energías de conjugación derivadas de los colores de combustión (kcal/mol)
(continuación)

| | | | | |
|------------|---|--------|--------|-------|
| 18-Anuleno |  | 2466.3 | 2346.8 | 119.5 |
|------------|---|--------|--------|-------|

^a Los valores de combustión calculados se obtienen de la forma descrita en el capítulo 13.

SISTEMAS ELECTRÓNICOS RELACIONADOS CON EL 10-ANULENO. Como se mencionó anteriormente (sección 34.1), por lo menos parte de la inestabilidad del 10-anuleno procede de que los dos hidrógenos del centro de la molécula interfieren entre sí. Pudiera ser posible preparar un compuesto análogo en el que los dos átomos de carbono centrales estuvieran sustituidos por nitrógenos del tipo de la piridina. En este compuesto no habría problema de interferencia de los hidrógenos centrales, debido a que no tendría ninguno. Sin embargo, todavía no ha sido posible sintetizar este compuesto. Otra alternativa consistiría en reemplazar los dos hidrógenos por otro grupo, por ejemplo, un grupo CH_2 . Se ha preparado un compuesto de esta clase, así como sus heterociclos análogos.



Estos compuestos se consideran, en general, como aromáticos, aunque sus geometrías no son exactamente las planas preferidas por los sistemas aromáticos.

34.3 Moléculas aromáticas y antiaromáticas

En este punto quizá resulte útil discutir un poco más a fondo la idea de la *energía de resonancia*. Ésta no es una cantidad medible directamente, sino la diferencia entre una magnitud medida y el valor esperado para la energía en un caso normal. Según lo que se defina como un caso normal se obtienen diversos valores para las energías de resonancia. Distintos químicos han utilizado distintos compuestos como casos normales. En consecuencia no deben tomarse números al azar de diversas procedencias y compararlos directamente. Primero han de ajustarse los puntos de referencia.

El concepto *compuesto aromático* no tiene una definición precisa. Primitivamente, aromático significaba «semejante el benceno» y esto se decía por referencia a las reacciones químicas. Sin embargo, la velocidad de una reacción está gobernada por la diferencia entre las energías del estado inicial y del estado de transición y no nos dice directamente nada acerca del mencionado estado inicial. Las medidas de calores de combustión nos informan acerca de la energía del estado inicial (o fundamental) y aunque es más o menos cierto que los estados fundamentales más estables conducen a reactividades menores, no es necesariamente cierto en todos los casos. Los cálculos teóricos como los que se realizan normalmente se refieren a la energía del estado fundamental.

Existe otra definición diferente del término *aromático* basada en los desplazamientos químicos de los protones en los espectros de RMN cuando van enlazados a un sistema cíclico. Esta definición es útil y sencilla porque los protones vinílicos y los de tipo bencénico tienen desplazamientos químicos muy distintos que pueden atribuirse a la corriente magnética anular que va a la par que la aromaticidad en muchos compuestos. Sin embargo, no siempre hay una correspondencia exacta entre las definiciones basadas en los desplazamientos químicos y los calores de combustión. Por consiguiente algunos compuestos son aromáticos según una de las definiciones pero no según la otra.

Cuando hay dos dobles enlaces conjugados, el calor de hidrogenación del primero es menor de lo que sería si no estuviese presente el segundo (sección 7.14). A este descenso energético se le denomina *energía de conjugación*. Volviendo de nuevo al benceno, podría compararse a un hexatrieno; este último tiene una cierta energía de conjugación. Sin embargo, la del benceno es mucho mayor que la del hexatrieno. Esta *diferencia en las energías de conjugación* puede denominarse *energía de resonancia* del benceno y su valor positivo parangonarse con el carácter aromático. Puesto que no se conocen experimentalmente las energías de conjugación de muchos compuestos que se pretende considerar, suele procederse comúnmente comparando la energía de conjugación *calculada* para un compuesto cíclico con la de su homólogo de cadena abierta y ésta será la comparación que utilizaremos de ahora en adelante. Así pues, podremos comparar al ciclobutadie-

Tabla 54.2

Energías de resonancia de los *n*-anulenos.

| <i>n</i> | Energía de resonancia (kcal/mol) | <i>n</i> | Energía de resonancia (kcal/mol) |
|----------|----------------------------------|----------|----------------------------------|
| 4 | -18 | 14 | 3.5 |
| 6 | 20 | 16 | 2.8 |
| 8 | -2.8 | 18 | 3.0 |
| 10 | 7.8 | 20 | 2.8 |
| 12 | 1.8 | 22 | 2.8 |

no con el butadieno, encontrando en este caso que el ciclobutadieno es menos estable que el butadieno de cadena abierta, o lo que es lo mismo, tiene una energía de resonancia negativa. Un compuesto con energía de resonancia negativa se denomina *antiaromático*. De manera análoga se ha hallado que el ciclooctatetraeno es débilmente antiaromático mientras que el ciclodecapentaeno sería moderadamente aromático si fuese plano. Al hacerse mayores los tamaños de los ciclos se hacen menores las diferencias entre las series antiaromática y aromática (tabla 34.2).

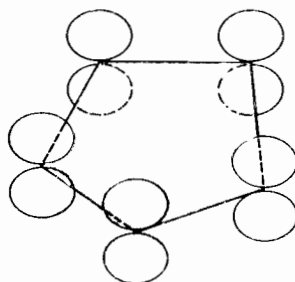
34.4 Iones y radicales aromáticos

Como se expuso en el capítulo 11, la regla de Hückel $4n + 2$ ha sido una valiosa ayuda para poder anticipar el carácter aromático de un sistema π . La regla se refiere sólo a la presencia o ausencia de capas electrónicas llenas, no al número de átomos presentes ni a la carga de la molécula. Por consiguiente, es aplicable tanto a los iones como a las moléculas que ya hemos discutido.

Consideremos ahora el sistema ciclopentadienilo. El radical ciclopentadienilo consiste en cinco carbonos que forman un pentágono regular plano. La molécula es neutra, y en lugar de ser una sustancia covalente normal es un radical libre. Se escribe mediante las formas de resonancia que indicamos:



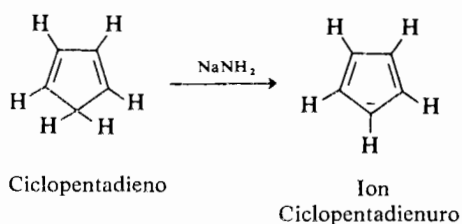
Podemos escribir los orbitales atómicos que forman el sistema y observar que es análogo al del benceno.



Orbitales atómicos π
del ciclopentadienilo

Sin embargo, el radical es francamente reactivo y no es un compuesto químico estable. Contiene cinco electrones π y si los colocamos en los orbitales según el

diagrama de energía (fig. 34.5) observaremos que la capa externa (enlazante) no está completa. Nos falta un electrón. En efecto, si se añade un electrón al sistema, resulta una especie mucho más estable. Experimentalmente no es posible añadir un electrón a un radical, pero el anión ciclopentadienilo, con seis electrones puede obtenerse por un camino distinto. Cuando el ciclopentadieno se trata con una base fuerte, se elimina un protón y queda el anión (el ion ciclopentadienuro).



Por lo general, los hidrocarburos no son ácidos y es muy poco frecuente poder formar un carbanión a partir de un hidrocarburo con una base tal como el metóxido sódico o la sodamida. En este caso el ion se forma debido a la estabilidad poco corriente de la configuración de la capa electrónica completa. El diagrama de energía π del anión ciclopentadienilo es como se indica (fig. 34.5) para el ion con seis electrones.

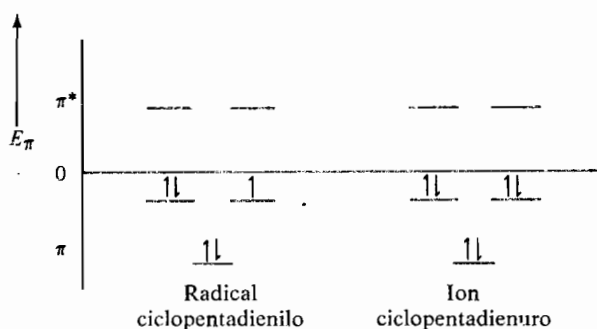
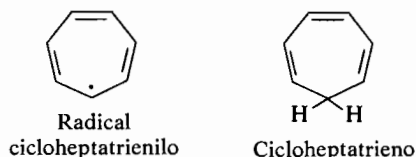


Figura 34.5
Sistema ciclopentadienilo.

EJERCICIO 34.1

Escribir las cinco formas de Kekulé del ion ciclopentadienuro.

Consideremos a continuación el radical cicloheptatrienilo.



Tiene la configuración electrónica indicada en la figura 34.6 y no es un compuesto con una capa electrónica completa. Naturalmente, no es una especie estable, y no puede aislarse y conservarse en un frasco. Por otra parte, si el sistema pierde un electrón, forma un catión estable con la configuración indicada en la figura 34.6. El bromuro de cicloheptatrienilo, por ejemplo, existe más bien en forma de sal que de compuesto covalente. Se disuelve en agua, y se comporta en disolución como una sal iónica.

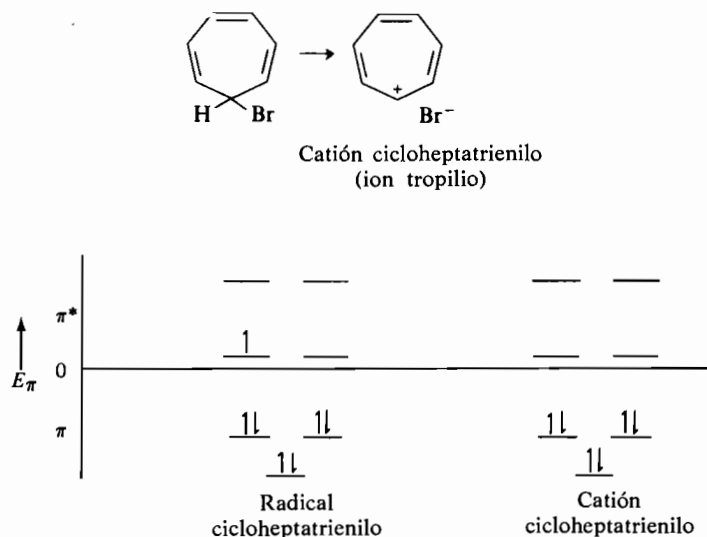
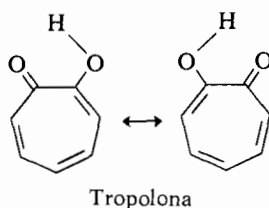


Figura 34.6
Sistema cicloheptatrienilo.

El catión cicloheptatrienilo se designa algunas veces con el nombre vulgar de *ion tropilio*. Este nombre se deriva de la *tropolona*, un sistema cíclico que se encuentra en algunos compuestos naturales. En 1945, Dewar* observó que podían

* Michael J. S. Dewar. Nacido en 1918, en Ahmednagar, India. Queen Mary's College; Universidades de Londres, Chicago y Texas.

escribirse dos formas de Kekulé, para el compuesto entonces desconocido tropolona-



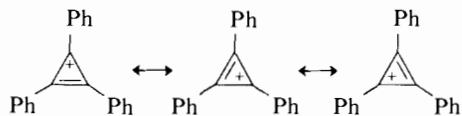
na (si se deja el protón hidroxílico en una posición intermedia o si se prescinde de él). Sugirió correctamente que este sistema cíclico estaba presente en varios productos naturales que se habían aislado con anterioridad pero cuyas estructuras eran desconocidas. Todos los enlaces carbono-carbono de la tropolona tienen una longitud de 1,40 Å, y las medidas del calor de combustión indican que tiene una energía de conjugación de unas 20 kcal/mol.

EJERCICIO 34.2

Interpretar la energía de conjugación de la tropolona mediante la regla de Hückel.

MATERIA OPTATIVA

Se conocen también compuestos que contienen el sistema del catión ciclopropenilo y son razonablemente estables habida cuenta de la tensión del sistema. La síntesis del primero de estos compuestos la señaló Breslow * en 1958. Obsérseve que el catión ciclopropenilo sigue la regla de Hückel.



Recuérdese que el ciclooctatetraeno es un sistema electrónico de ocho electrones π , y que no es plano ni aromático. En cambio, si se añaden dos electrones al sistema π del ciclooctatetraeno, se produce un sistema aromático (fig. 34.7), que es plano y regular (simetría D_{8h}). El dianión ciclooctatetraenuro no es, sin embargo, un sistema particularmente estable, debido a la situación electrostática desfavorable producida por

* Ronald Breslow. Nacido en 1931, Rahway, New Jersey. Universidad de Columbia.

la doble carga negativa. Pero tiene una estructura de capa completa, y es estable cuando se mantiene fuera del contacto del aire y del agua.

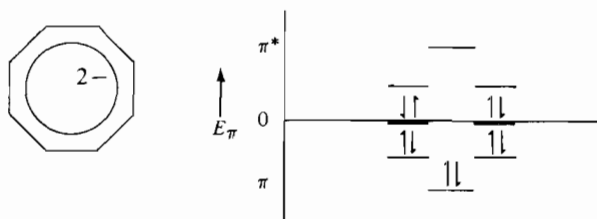
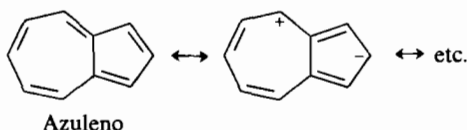


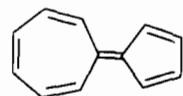
Figura 34.7
Dianión ciclooctatetraenuro.

El *azuleno* es un isómero del naftaleno que contiene un anillo de cinco eslabones condensado con otro de siete. Es aromático y tiene dos formas de Kekulé. La propiedad espectacular de este compuesto es su intenso color azul, que es muy poco usual en moléculas tan sencillas. La energía de conjugación del azuleno es considerable (33 kcal/mol), pero menor que la de su isómero el naftaleno (61 kcal/mol). Sin duda, parte de la diferencia procede de que el sistema del naftaleno no tiene tensión, mientras que en el azuleno tiene una tensión moderada. Se observa también que el azuleno posee un momento dipolar 1,0 D. Teniendo en cuenta que la mayoría de los hidrocarburos son apolares, esto también es poco corriente. Sin embargo, si recordamos que el ciclopentadienuro es un anión particularmente estable y que el catión cicloheptatrienilo es aromático, podemos adivinar que el azuleno tendrá una descompensación en la distribución de la carga del sistema π . El anillo de siete eslabones tendría una carga positiva parcial y el de cinco tendría otra negativa. Esto es lo que ocurre.



EJERCICIO 34.3

¿Podría esperarse que el sesquifulvaleno fuera aromático? Explicarlo.

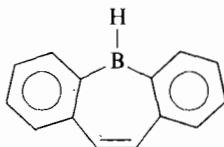


fuera aromático?

MATERIA OPTATIVA

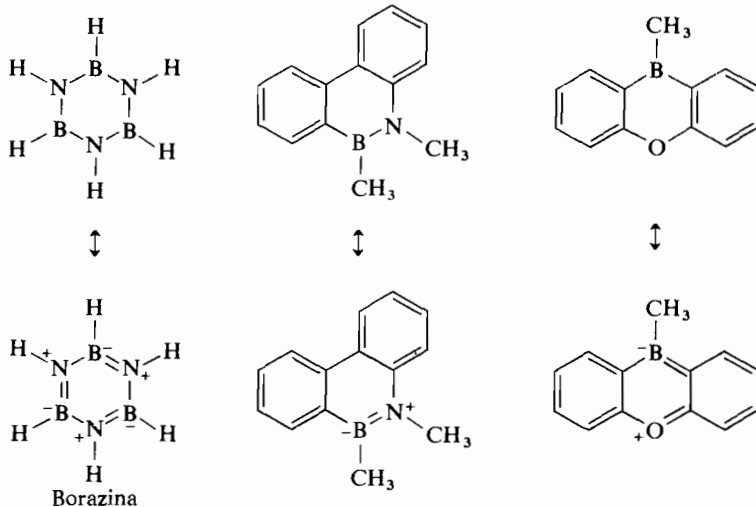
Longitudes de enlace del azuleno. Las dos formas de Kekulé sugieren que los enlaces periféricos deberán ser análogos al benceno tanto en orden como en longitud de enlace, y además que el enlace central tiene un orden de enlace bajo y es más largo. Los valores experimentales (difracción de rayos X) dan $1,39 \pm 0,05 \text{ \AA}$ para los enlaces periféricos y $1,48 \pm 0,01 \text{ \AA}$ para el enlace central.

Algunas clases adicionales de sistemas aromáticos. Entre los compuestos aromáticos menos comunes se encuentran los heterociclos que contienen átomos deficientes de electrones. Por ejemplo, cuando el boro se une a otros tres átomos le queda un orbital p vacío. Es muy análogo estructural y químicamente a un ion carbonio. En tanto el ion cicloheptatrienilo es un catión estable según la regla de Hückel, también lo serán los compuestos análogos de boro, uno de cuyos ejemplos indicamos a continuación:

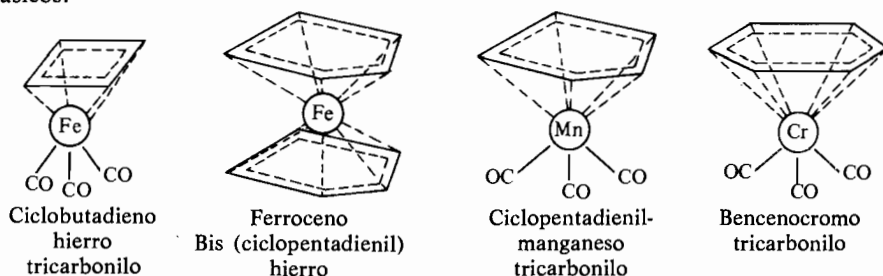


El compuesto fundamental de esta serie (el boracicloheptatrieno, sin los anillos benzenicos condensados adicionales) no se ha preparado todavía.

Un átomo deficiente de electrones contiguo a otro con un par no compartido da un sistema π análogo al existente entre dos átomos de carbono unidos por doble enlace. Los siguientes ejemplos son una muestra de compuestos aromáticos que contienen un sistema heterocíclico de esta clase.



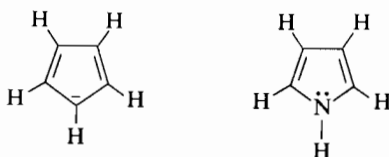
Finalmente, existen una clase de compuestos denominados *metallocenos*, que contienen anillos que han logrado la aromaticidad por interacción con un metal. Quizás el compuesto mejor conocido y más estudiado de la serie es el *ferroceno*, que puede considerarse formalmente constituido por dos radicales ciclopentadienilo unidos por un átomo de hierro. Dando dos de sus electrones, uno a cada anillo de ciclopentadienilo, el átomo de hierro alcanza (formalmente) un estado de oxidación confortable de +2, mientras que el radical relativamente inestable se convierte en el anión del tipo ciclopentadienuro relativamente estable. El conjunto forma una molécula neutra electrónicamente estable. Tales compuestos se denominan algunas veces *complejos π* y actualmente se conocen muchos tipos distintos de complejos π . El ciclopentadienil-manganeso tricarbonilo y el bencenocromo tricarbonilo, constituyen otros ejemplos clásicos.



Es interesante hacer notar que mientras el propio ciclobutadieno, como se indicó anteriormente, no es una sustancia estable, forma con el hierro y tres moléculas de óxido de carbono un complejo que es perfectamente estable.

34.5 Heterociclos aromáticos

En la sección 11.5 se mencionó que los heterociclos pentagonales tales como el pirrol, el tiofeno y el furano también son aromáticos. Podemos comprender por qué, extendiendo la regla de Hückel a estos casos. En el pirrol hay cinco orbitales moleculares π con seis electrones ocupándolos como en el ion ciclopentadienuro (pág. 1312).



El átomo de nitrógeno del pirrol proporciona dos de los electrones del sistema π , y en el caso del ciclopentadienuro, es un átomo de carbono el que da dos electro-

nes siendo un anión. El último es más simétrico que el primero, y, por consiguiente, los pares de orbitales π que son de análoga energía en el pirrol (fig. 34.8), son degenerados en el anión (fig. 34.5), pero en conjunto son análogos. Como vimos en el capítulo 28 estos heterociclos son muy reactivos; sin embargo, poseen notables energías de conjugación (tabla 34.1).

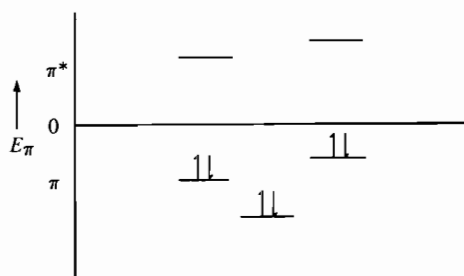
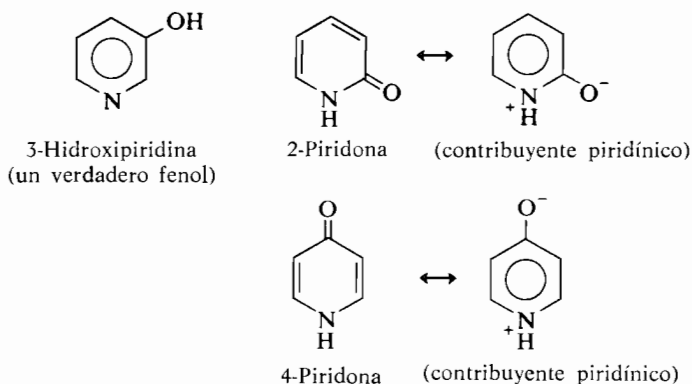


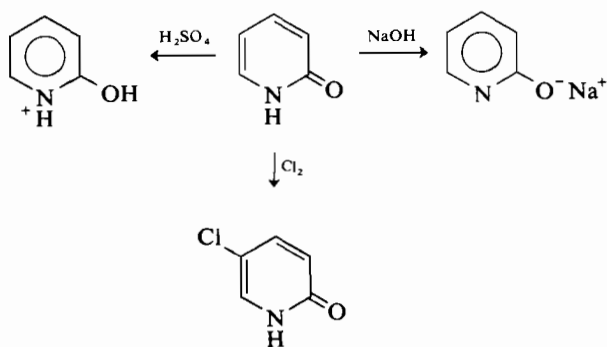
Figura 34.8
Energías de los orbitales moleculares π del pirrol.

MATERIA OPTATIVA

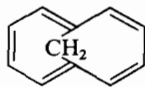
Se ha encontrado que numerosos compuestos heterocíclicos existen preferentemente en formas tautómeras inesperadas. Éstas pueden explicarse lógicamente en muchos casos basándose en la regla de Hückel. Por ejemplo, consideremos las hidroxipiridinas. La 3-hidroxipiridina tiene las propiedades típicas de un fenol normal; da, por ejemplo, un complejo coloreado con cloruro férrico. La 2-hidroxipiridina y la 4-hidroxipiridina se denominan usualmente α -piridona y γ -piridona, y se escriben en consecuencia como tautómeros cetónicos. Pueden considerarse como híbridos de resonancia de las formas cetónicas y de las estructuras dipolares de piridinio. Refiriéndonos a la regla de Hückel podemos imaginar que el nitrógeno aporta un par de electrones y que el oxígeno se lleva otro, con lo cual sigue habiendo un sextete presente en el anillo. El tautómero piridona puede considerarse, por tanto, como un compuesto aromático.

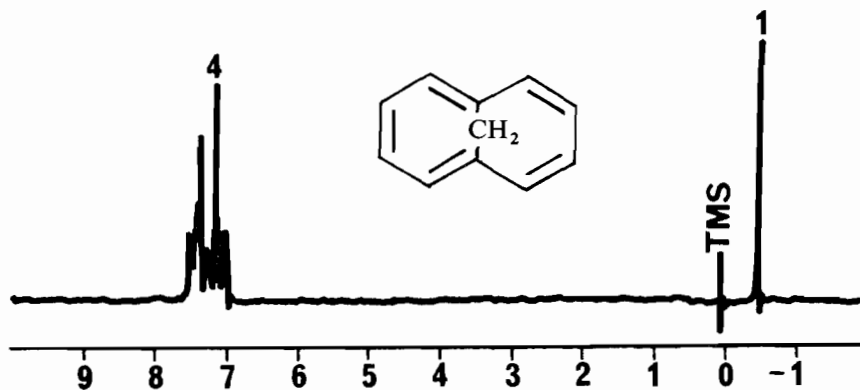


Sus propiedades químicas responden a este tipo de fórmulas de resonancia. La 2-piridona no es fenólica: no da la prueba del cloruro férrico y no copula con sales de diazonio. Por otra parte, con hidróxido sódico forma una sal de sodio cristalina, y se clora con facilidad en posición para con respecto al carbono portador del oxígeno como si fuera un fenol.

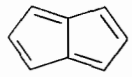


PROBLEMAS

- El espectro de RMN de  se indica a continuación. ¿Qué conclusiones se pueden sacar de este espectro?

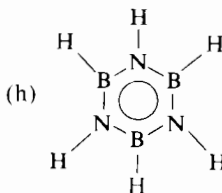
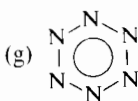
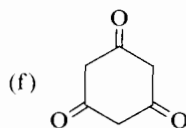
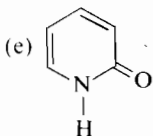
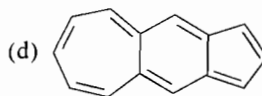
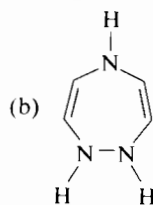
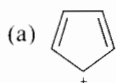


Espectro de RMN del 1,6-metanocyclodecapentaeno.

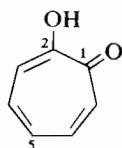
- ¿Podría anticiparse que el pentaleno () fuera un sistema aromático estable? ¿Por qué?

Respóndanse las mismas preguntas para el dianión del pentaleno (es decir, tras añadir dos electrones al sistema π).

3. Discutir la aromaticidad o la falta de ella en los siguientes compuestos:



4. La tropolona tiene un calor de combustión experimental 20 kcal/mol menor que el calculado.

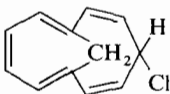


Tropolona

Su momento dipolar es 3,71 D; el de la 5-bromotropolona es 2,07 D. La tropolona es a la vez ácida ($K_a \sim 10^{-7}$) y débilmente básica y forma un hidrocloreto en éter.

- (a) ¿A qué clase de compuestos se parece la tropolona? ¿Está representada adecuadamente por la fórmula indicada anteriormente?

- (b) Empleando estructuras de enlace de valencia y orbitales, explíquense las propiedades de la tropolona.
- (c) ¿En qué dirección va el momento dipolar de la tropolona? ¿Es concordante con la estructura propuesta?
- (d) El espectro infrarrojo de la tropolona presenta una banda ancha a unos $3\ 150\text{ cm}^{-1}$ que cambia sólo ligeramente por dilución. ¿Qué nos indica esto sobre la estructura de la tropolona?

5. Si se disolviese el compuesto  en $\text{SbF}_5\text{-SO}_2$, ¿qué compuesto

crea que se formaría? ¿Cómo podría demostrar si se ha formado o no?

CAPÍTULO 35

Química médica

Los químicos orgánicos han hecho posibles algunos de los más nobles logros de la historia de la humanidad mediante el aislamiento o la síntesis de agentes terapéuticos. Empleando el arte de las síntesis, el químico orgánico ha sido el autor de la mayoría de las medicinas que se emplean modernamente. En los últimos 25 años, poco más o menos, el empleo de tales medicamentos ha aliviado o evitado un número incontable de sufrimientos y muertes. En este capítulo pasaremos revista a los hitos históricos en la química médica, examinaremos todo un ejército de medicinas corrientes, presentaremos parte de un vocabulario técnico y discutiremos el estado actual de las innovaciones terapéuticas.

Los nombres sistemáticos de la mayoría de las medicinas son tan largos y tan complicados que se suelen designar mediante nombres genéricos o marcas comerciales. Los nombres genéricos son los que han sido aceptados por los departamentos gubernamentales o por los grupos profesionales y se relacionan con el uso del medicamento, su origen o su relación con otras medicinas. La mayoría de los nombres genéricos más recientes son contracciones fácilmente pronunciables de los nombres químicos. Por ejemplo, un tranquilizante suave muy utilizado tiene como nombre sistemático el de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-óxido, siendo su nombre comercial *Librium* y su nombre genérico clordiazepóxido. En este capítulo nos referiremos a los fármacos mediante sus nombres genéricos.

Para facilitar la exposición daremos al principio de muchas secciones un vocabulario de términos nuevos los cuales se utilizan mucho en química médica, medicina y farmacia.

35.1 Quimioterapia: guerra a la infección

Quimioterapia — *tratamiento con fármacos que perjudica al agente causante de una enfermedad sin dañar al paciente.*

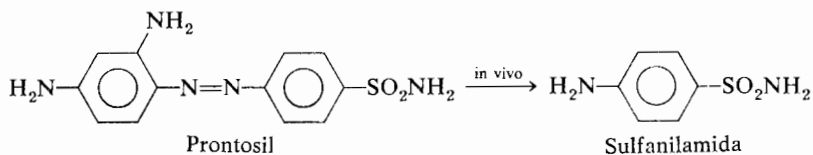
Septicemia — *infección que afecta a todo el organismo.*

«In vitro» — *en vidrio, o sea en un tubo de ensayo.*

«In vivo» — *en un ser vivo, en su cuerpo.*

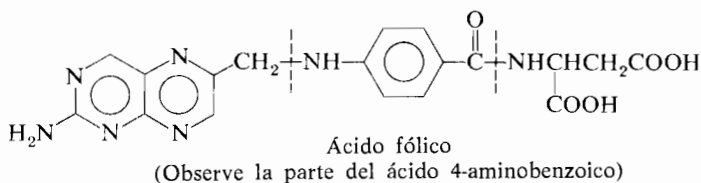
Antibióticos — *compuestos producidos por microorganismos que inhiben el crecimiento de otros microorganismos.*

Antes de 1932 no se conocían medicamentos eficaces para tratar las infecciones bacterianas septicémicas, las cuales resultaban fatales con frecuencia. En aquel año se descubrió que un colorante diazoico rojo denominado *Prontosil* curaba a los pacientes atacados por ciertas septicemias. Este descubrimiento fue una auténtica «piedra miliar», o hito, en la historia de la quimioterapia. Se observó curiosamente que el colorante era ineficaz *in vitro* frente a las bacterias y pronto se descubrió que el citado colorante diazoico se degradaba *in vivo* originando la sustancia 4-amino-bencenosulfonamida a la que se dio el nombre de sulfanilamida y que era ella el medicamento eficaz.



Muy poco después de este descubrimiento se sintetizaron miles de derivados de la sulfanilamida y muy pronto pudieron combatirse muchas infecciones mediante estas *sulfamidas*.

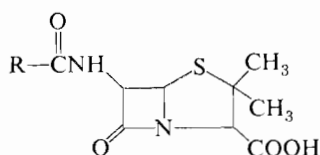
¿Por qué son tan eficaces como agentes terapéuticos estos compuestos? La mayoría de los organismos requieren ácido fólico para el crecimiento celular. El ácido fólico es una vitamina para el hombre, es decir una sustancia que ha de suministrarse con la dieta. Muchas bacterias no necesitan una fuente externa que les suministre la molécula completa de ácido fólico sino tan sólo una parte, el ácido 4-aminobenzoico, que les basta para su crecimiento ya que pueden sintetizar en su interior el ácido fólico a partir de ese componente. Las sulfanilamidas son análogas estructuralmente al ácido 4-aminobenzoico y evitan el crecimiento de muchas bacterias porque inhiben competitivamente la acción de los enzimas responsables de la incorporación del ácido 4-aminobenzoico durante la biosíntesis del ácido fólico. Por consiguiente las sulfamidas no tienen ningún tipo de efecto sobre el hombre, puesto que no sintetizan en su organismo el ácido fólico, pero son letales para muchas bacterias.



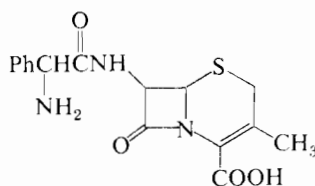
El éxito con las sulfamidas hizo renacer el interés por los *antibióticos*. El bacteriólogo británico Fleming descubrió en 1929 que el hongo verde *Penicillium*

notatura producía una sustancia, que se denominó posteriormente penicilina, que desintegraba las colonias de bacterias formadas por estafilococos. En 1937 los científicos de la Universidad de Oxford comenzaron los estudios que condujeron al aislamiento de penicilina impura. El medicamento se probó por vez primera en un ser humano en 1941 tratando con éxito a un policía de Oxford que padecía una infección muy grave. Había comenzado una nueva era en la quimioterapia. Las industrias farmacéuticas de todo el mundo iniciaron extensamente la búsqueda de microorganismos que produjeron antibióticos. Conocemos hoy día más de 1 400 antibióticos pero sólo se fabrican unos 60 en cantidades industriales que permitan su uso como medicamentos.

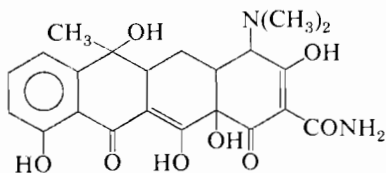
Los antibióticos muestran un asombroso despliegue de variaciones estructurales. A continuación se citan algunos ejemplos de los más utilizados como medicinas para el hombre.



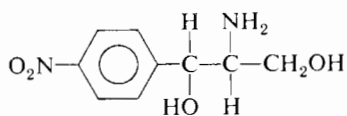
Penicilina G (R = PhCH₂)
 Penicilina V (R = PhOCH₂)
 Ampicilina [R = PhCH(NH₂)]



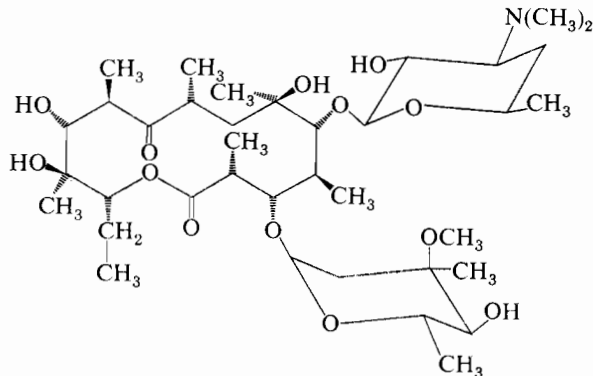
Cefalexina (Kelfex)



Tetracyclina



Cloramfenicol
 (Cloromicetina)



Eritromicina

La mayoría de los antibióticos que se emplean actualmente se obtienen por fermentación microbiana. Algunos se obtienen por transformación química de antibióticos microbianos (sección 36.13). El cloramfenicol se obtiene por síntesis.

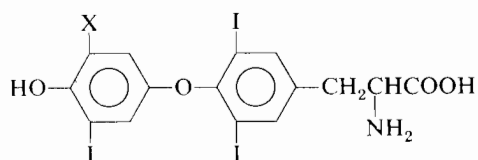
35.2 Endocrinoterapia

Glándulas endocrinas —*glándulas reguladoras que producen y segregan hormonas vertiéndolas directamente en la sangre.*

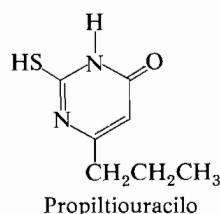
Hormonas —*emisarios químicos producidos por las glándulas endocrinas que estimulan o inhiben la actividad metabólica de otros tejidos u órganos.*

El empleo de las hormonas naturales, en estado bruto o puro, y el de sustancias que imitan o contrarrestan su acción constituye una importante parte de la terapia. Las hormonas varían desde estructuras muy sencillas a grandes proteínas.

Los aminoácidos *tiroxina* y *3,3',5-triyodotironina* son dos de las hormonas de la glándula tiroides; estas sustancias regulan los procesos de oxidación y están comercializadas en forma pura para el tratamiento del hipotiroidismo (déficit del tiroides). Para tratar el hipertiroidismo (excesiva actividad del tiroides) se administra *propiltiouracilo*, sustancia que interfiere la biosíntesis de la tiroxina y de la 3,3',5-triyodotironina.



Tiroxina (X = I)
3,3',5-Triyodotironina (X = H)

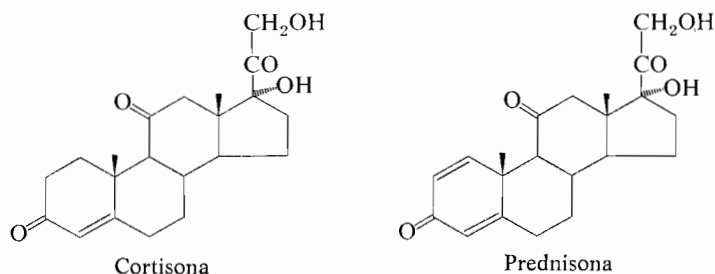


Propiltiouracilo

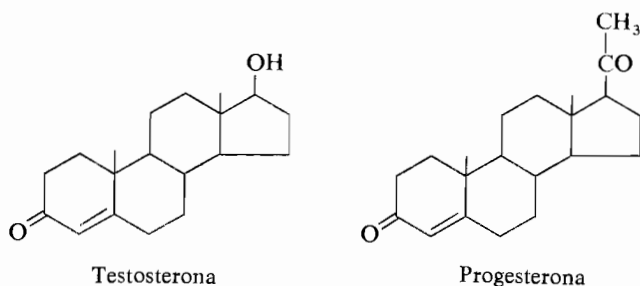
La glándula pituitaria es considerada frecuentemente como la más importante, la glándula clave, del organismo. Dos de sus hormonas son péptidos cíclicos relativamente sencillos y estructuralmente relacionados, con pesos moleculares próximos a 1 000. Uno de ellos, la vasopresina, controla la presión o tensión arterial y el funcionamiento de los riñones; el otro, la oxitocina (sección 26.4), estimula la secreción láctea y las contracciones uterinas. Una tercera hormona es una proteína denominada hormona adrenocorticotropa (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) que estimula las cápsulas suprarrenales para que elaboren numerosos compuestos esteroidales (sección 27.7).

Las hormonas de las glándulas suprarrenales gobiernan una extensa variedad de procesos y son necesarias para la vida. El miembro mejor conocido del grupo es la *cortisona* que ha despertado gran interés como medicamento para tratar la

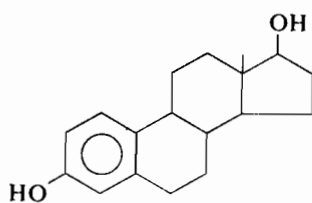
artritis y muchos otros procesos inflamatorios. Las modificaciones químicas de la molécula de cortisona han conducido a numerosas sustancias análogas, no naturales, como la *prednisona*, que son mejores para usos médicos específicos.



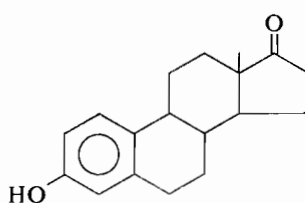
La *testosterona* se produce en los testículos y es la principal hormona sexual masculina. Es la responsable de los caracteres sexuales secundarios que se desarrollan durante la pubertad en el hombre y en los animales machos siendo necesaria en los adultos para la potencia sexual.



Hay dos clases distintas de hormonas sexuales femeninas. La *progesterona* u hormona principal del cuerpo lúteo, constituye un ejemplo de uno de los tipos; su función más importante es el mantenimiento del embarazo. Digno de destacar es que la progesterona también actúa como precursora en la biosíntesis de la hormona masculina testosterona. La principal hormona femenina del otro grupo o clase es el estrógeno *estradiol* que regula y actúa sobre el estro (o celo) y los ciclos menstruales. Este compuesto es un esteroide C_{18} en el que no existe el metilo en C-19 y el anillo A se ha hecho aromático. La hormona sexual masculina testosterona es un precursor en la biosíntesis del estradiol.

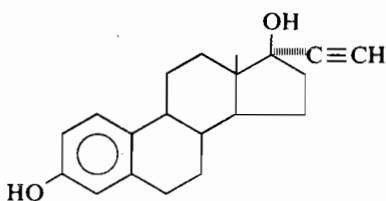
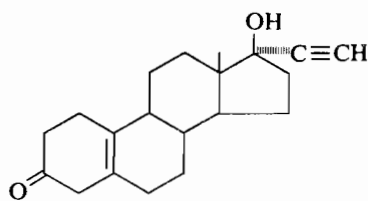


Estradiol



Estrona

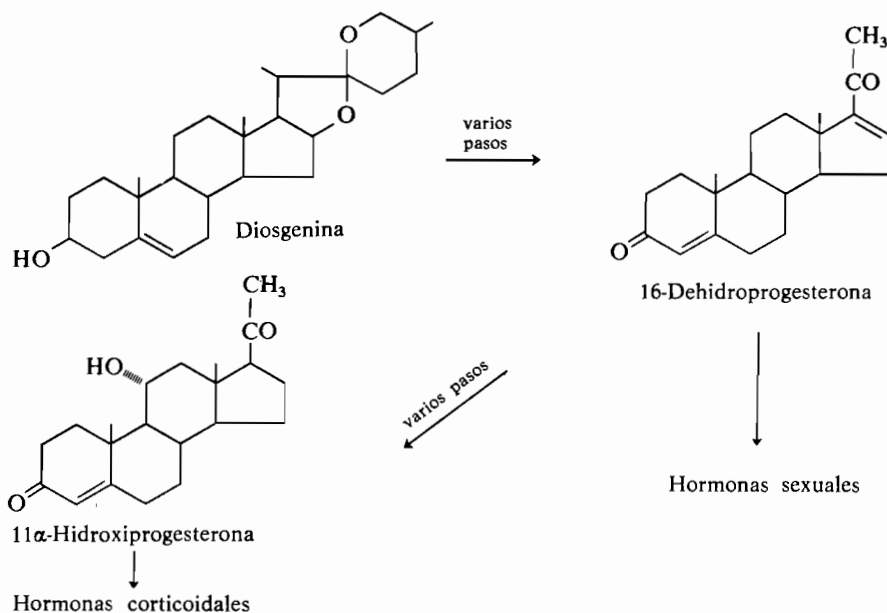
Los estrógenos tienen utilidad clínica en el tratamiento de las deficiencias hormonales menopáusicas. En este aspecto se ha encontrado que el *17 α -etinilestradiol* (obtenido de *estrona* y acetiluro sódico) tiene una actividad estrógena mayor que la de la estrona o el estradiol. En el curso de investigaciones sobre hormonas esteroídicas modificadas, se encontró que el compuesto cetónico relacionado con el éter 3-metilico del *17 α -etinilestradiol*, es un anticonceptivo oral muy eficaz; se expende con el nombre de *Enovid*. Este, y otros productos análogos, son de los más provechosos y sociológicamente significativos, entre los que prepara la industria farmacéutica.

17 α -Etinilestradiol

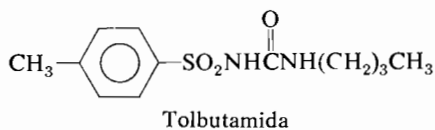
Componente cetónico del enovid

La gran demanda actual de drogas relacionadas con la cortisona, y de anticonceptivos orales, exige una fuente de materias primas esteroídicas adecuadas, abundante y barata. Desgraciadamente no se ha descubierto un buen método de laboratorio para degradar selectivamente la cadena lateral del colesterol. Actualmente la mejor materia prima disponible es la *diosgenina*, un esteroide que se halla en forma de glicósido en los tubérculos de ñame del género *Dioscorea* de México. Por degradación de la *diosgenina* en varias etapas sencillas se obtiene, con un 60 % de rendimiento, la 16-dehidroprogesterona, que se puede convertir, mediante reacciones químicas adecuadas, en hormonas sexuales, anticonceptivos orales, y drogas del tipo cortisona. Estas últimas contienen siempre una función oxigenada en C-11 que no puede introducirse fácilmente por métodos químicos. La conversión directa de la progesterona en 11 α -hidroxiprogesterona se realiza enzimáticamente, con un 90 % de rendimiento, por acción del moho *Rizopus nigricans*; esta reacción ha adquirido enorme importancia en la fabricación en gran

escala de cortisona y productos relacionados. Sirva de ejemplo este proceso para demostrar que, mientras las reacciones químicas ordinarias en una molécula de tipo parafínico no son en absoluto selectivas, las reacciones bioquímicas catalizadas por enzimas transcurren con una notable selectividad.



La diabetes es una enfermedad que se caracteriza por un déficit de insulina (sección 26.4), segregada por el páncreas lo que produce un desequilibrio en el transporte de glucosa al interior de las células, el cual, a su vez, origina graves complicaciones metabólicas. El tratamiento de la diabetes se ha efectuado frecuentemente administrando insulina obtenida de animales. La inyección de insulina produce casi inmediatamente un descenso del contenido de azúcar (glucosa) en la sangre. En 1942 se observó en Francia que ciertas sulfonamidas que se estaban experimentando como agentes quimioterápicos contra el tifus, producían hipoglucemia (bajos niveles de azúcar en la sangre). Las intensas investigaciones tras este descubrimiento condujeron a la introducción de la *tolbutamida* y otros medicamentos con ella relacionados que se utilizan ahora oralmente para tratar ciertos tipos de diabetes. Las sulfonilureas promueven la secreción de insulina por el páncreas.



35.3 Medicamentos empleados en enfermedades cardiovasculares

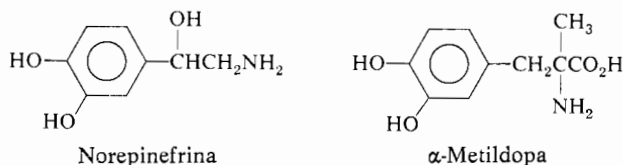
Cardiovascular — *perteneciente al corazón y a los vasos sanguíneos.*

Hipertensión — *presión sanguínea anómalamente alta.*

Arritmia — *variaciones del ritmo normal de latidos del corazón.*

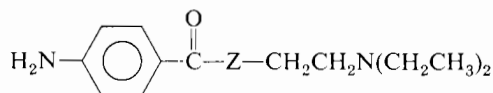
Diurético — *medicamento que aumenta la emisión de orina.*

La hipertensión es muy frecuente y su control es difícil porque generalmente no suele conocerse su causa. La *norepinefrina* es un transmisor químico de impulsos nerviosos; entre sus muchos efectos figura la contracción de los vasos sanguíneos. El compuesto α -*metildopa* (*L*- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina) es un agente hipertensor clínicamente útil, pero menos efectivo que la norepinefrina, que actúa a través de su conversión en α -metilnorepinefrina en los sitios receptores de impulsos nerviosos para la contracción de los vasos sanguíneos.



El alcaloide *reserpina* (sección 28.5) se utiliza ampliamente como agente contra la hipertensión.

Las enfermedades cardíacas responden a varios tipos de terapias muchos de los cuales se utilizan combinados. Los glicósidos esteroidales de la *digitalis* (sección 27.7) tienen la singular propiedad de aumentar la eficacia mecánica del corazón que falla. La *quinina* (sección 28.7) se emplea para tratar la malaria; su enantiómero, la *quinidina*, se utiliza para corregir ciertas arritmias cardíacas. La *amida procaína* se comporta igual. Este descubrimiento se hizo tras observar que la utilización de la procaína como anestésico local en ciertas intervenciones quirúrgicas evitaba problemas cardíacos. Continuando esta línea clínica se sintetizaron numerosos compuestos estructuralmente relacionados y se exploraron sus propiedades contra la arritmia. La sustitución del grupo ester por el grupo amida, hidrolizable con menor facilidad, trajo como resultado un compuesto con la actividad terapéutica deseada.

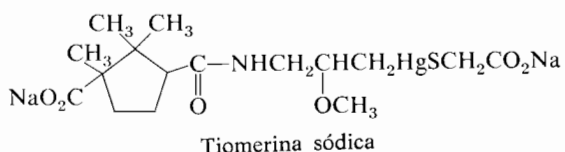


Procaína (Z = O)

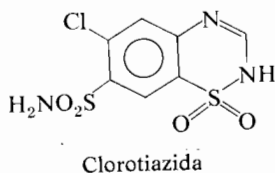
Amida procaína (Z = NH)

La angina de pecho es una enfermedad de corazón asociada al suministro insuficiente de sangre al músculo cardíaco. En un ataque de angina el paciente sufre agudos dolores de pecho y brazos. Su alivio puede conseguirse en cuestión de minutos colocándole bajo la lengua una tableta de 0,4 mg de *nitroglicerina* (sección 10.2). La nitroglicerina así como otros nitritos y nitratos relaja suavemente los músculos de las arterias coronarias y produce un aumento del flujo sanguíneo.

Se denomina edema a la retención de un exceso de líquido extracelular. El edema tiende a aumentar la presión arterial y el trabajo del corazón. Los *diuréticos* se emplean para aliviar este estado. Los diuréticos modernos (denominados frecuentemente *saluréticos*) también liberan al cuerpo del exceso de iones sodio (principal causa del edema) inhibiendo un enzima de los riñones, la anhidrasa carbónica. La historia del descubrimiento de los modernos diuréticos es bastante típica como ejemplo de los avances de la química médica; el descubrimiento fue el resultado del seguimiento cuidadoso de las pistas reveladas durante el uso o la búsqueda de otras medicinas. Anteriormente se utilizaban ciertos compuestos organomercurícos para el tratamiento de la sífilis; se observó que tenían una potente acción diurética. La subsiguiente búsqueda de compuestos organomercurícos condujo a utilizar diuréticos como la *tiomerina sódica*.

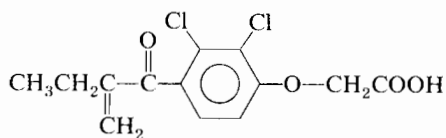


Se observó que los pacientes a los que se trataba quimioterápicamente con sulfamidas perdían en la orina excesivas cantidades de Na^+ , K^+ y agua. Se pudo demostrar que este efecto era una consecuencia de inhibir la anhidrasa carbónica en los riñones y que la inhibición estaba asociada con el grupo SO_2NH_2 . La *clorotiazida* («Diuril»), una sulfamida heterocíclica modificada, es uno de los medicamentos más populares hoy día para el tratamiento del edema y de la hipertensión.



El ácido etacrínico es un poderoso diurético que se ha descubierto por lógica química. Se sabía que los compuestos organomercuriales se combinaban con los

grupos SH de los enzimas. Los químicos sabían que los grupos SH se adicionaban fácilmente a las cetonas α,β -insaturadas (sección 23.5) en forma conjugada. La idea fue combinar una sustancia para atrapar SH, en este caso una cetona α,β -insaturada, con un ácido ariloxiacético del que se conocía que se concentraba en los riñones. El *ácido etacrínico* resultante es un diurético tan potente que ha de vigilarse cuidadosamente que no sobrevenga una deshidratación.



Acido etacrínico

35.4 Medicamentos que afectan al sistema nervioso central

Alucinógeno — *agente causante de psicosis.*

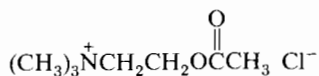
Tranquilizante — *medicina que suprime el comportamiento anómalo y la psicosis no produciendo sueño apenas.*

Agente antiangustia — *medicina que alivia la ansiedad neurótica.*

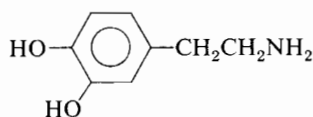
Hipnótico — *medicina que produce sueño «normal».*

Sedante — *medicina de efectos relajantes y tranquilizantes que no van necesariamente acompañados de sueño.*

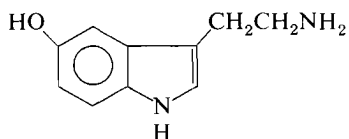
En las últimas décadas ha aumentado enormemente el interés por los medicamentos que influyen en el estado de ánimo y el comportamiento. Los efectos alucinógenos de ciertas sustancias químicas y los tranquilizantes de otras han hecho dirigir la atención hacia la posibilidad de que el comportamiento y el estado de ánimo estén controlados químicamente. Las aminas actúan como transmisores en el sistema nervioso central; entre las que se piensa que juegan papeles clave figuran la *acetilcolina*, la *norepinefrina* (pág. 1330), la *dopamina*, la *serotonina* (5-hidroxitriptamina) y el *ácido γ -aminobutírico* (GABA, γ -aminobutyric acid).



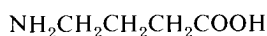
Cloruro de acetilcolina



Dopamina



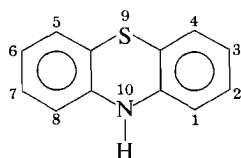
Serotonina



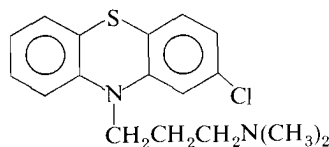
Ácido γ -aminobutírico

Muchos medicamentos que influyen en el sistema nervioso central lo hacen compitiendo con las sustancias transmisoras de impulsos o alterándolas en su liberación, reutilización o destrucción.

Desde el principio de los años 50 los tranquilizantes han revolucionado el tratamiento de los desarreglos mentales. Los *tranquilizantes fuertes* o agentes antipsicóticos pertenecen a una de estas dos clases: los alcaloides de la reserpina o los derivados de la fenotiazina. La observación clínica casual de que un antihistamínico que era un derivado de la *fenotiazina* poseía un efecto sedante significativo, indujo a los investigadores franceses a buscar modificaciones estructurales que aumentasen esta actividad sobre el sistema nervioso central. En 1950 se sintetizó la *clorpromazina* (Thorazine) encontrándose que poseía singulares y sorprendentes actividades frente al sistema nervioso central. Hoy día hay numerosos tranquilizantes en el mercado que derivan de la fenotiazina; sus estructuras difieren principalmente en la naturaleza de los sustituyentes como cadena lateral del nitrógeno o en la posición 2 del núcleo de fenotiazina. Además de su efecto antipsicótico la mayoría de los tranquilizantes a base de fenotiazinas tienen un peculiar efecto antiemético; son muy útiles para aliviar las náuseas y los vómitos motivados por varias causas.



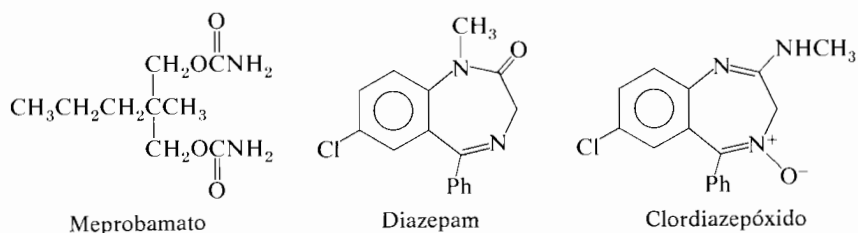
Fenotiazina



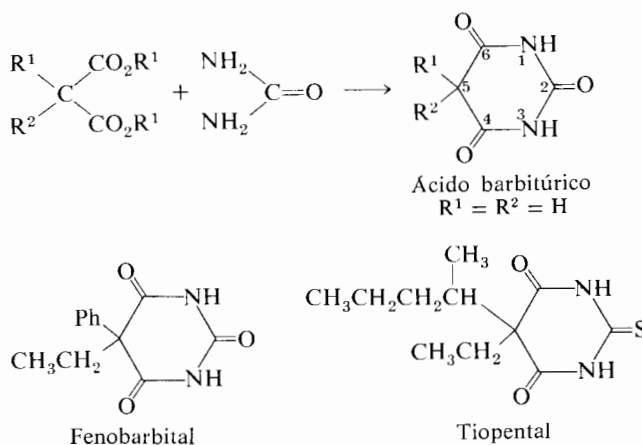
Clorpromazina

Aproximadamente a la vez que se descubrían los efectos de la clorpromazina, llamó la atención de los médicos la acción antipsicótica de la reserpina. La reserpina (sección 28.5) es el componente alcaloide más importante de la planta india *Rauwolfia* que se ha venido utilizando desde hace siglos por los médicos hindúes, y sus predecesores, para tratar la locura. La reserpina en dosis pequeñas es eficaz para el tratamiento de la hipertensión. Se han empleado dosis mayores para calmar a pacientes psicóticos presas de grave agitación e hiperactivos; ya no se usa en psiquiatría. La reserpina se obtiene extrayéndola de la *Rauwolfia* y también por síntesis.

Los *agentes antiangustia*, que son mucho más suaves que los tranquilizantes fuertes, se recetan al ama de casa agobiada o al ejecutivo sometido a tensión. Tres de los más utilizados responden a los nombres de *meprobamato* (Equanil o Miltown), *clordiazepóxido* (Librium) y *diazepam* (Valium). Cada uno de estos compuestos posee significativos efectos sedantes y relajantes de los músculos. Los dos últimos figuran entre las medicinas más recetadas en el mundo.



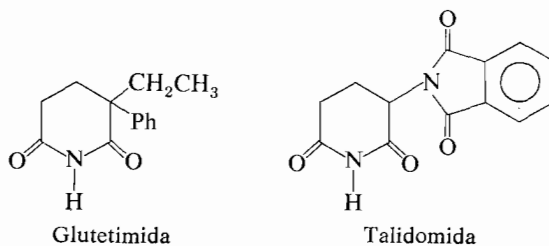
Los hipnóticos más corrientes e importantes son los *barbitúricos* que fueron introducidos en la medicina en 1903. Los barbitúricos se obtienen por condensación de la urea con esteres malónicos sustituidos.



La naturaleza de la sustitución efectuada en la posición 5 del ácido barbitúrico influye en la rapidez y en la duración de su efecto. Los barbitúricos de efecto breve (por ejemplo el *pentobarbital* (Nembutal) con R¹ = etilo y R² = l-metilbutilo) se emplean en pacientes que necesitan ayuda para poder dormir. Los barbitúricos de acción medianamente prolongada (por ejemplo el *amobarbital* (Amytal) con R¹ = etilo y R² = 3-metilbutilo) se utilizan para pacientes sonámbulos. Los barbitúricos de efecto o acción prolongados, de los que el *fenobarbital* es el

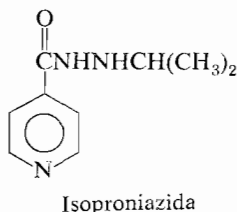
más importante, se utilizan ampliamente como sedantes suaves. Si en la condensación con el ester malónico se utiliza tiourea, se obtienen barbitúricos de acción brevísima. El *tiopental* se administra intravenosamente como anestesia quirúrgica; en cuestión de segundos induce un sueño profundo. Desgraciadamente los barbitúricos crean hábito cuando se emplean a grandes dosis en casos crónicos.

Varias piperidindionas son hipnóticos eficaces. La *glutetimida* (Doriden) posee un efecto breve, se elimina pronto y no produce sensación de estar suspendido ni de niebla mental.



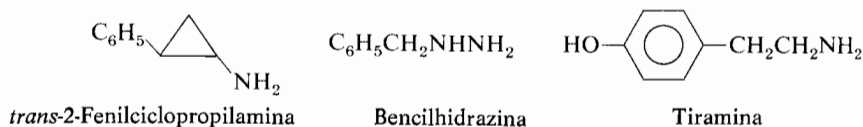
La *talidomina*, muy relacionada estructuralmente con la anterior, se utilizó como hipnótico en muchos países (pero no en los Estados Unidos) hasta 1963, aproximadamente. En diciembre de 1962 se descubrió que estaban relacionadas las malformaciones fetales de cierto tipo con el hecho de que las madres respectivas habían tomado talidomida en las primeras semanas después de la concepción. Esta tragedia catastrófica de todos conocida marcó un giro en la adopción de estrictas regulaciones para los ensayos clínicos de medicamentos. Éste fue el primer ejemplo conocido de daño producido a fetos por suministrar productos químicos a mujeres embarazadas.

La *isoproniazida* fue introducida como agente quimioterápico contra la tuberculosis en 1952.



Aunque no resultó ser el agente quimioterápico deseado, los médicos observaron que los pacientes que tomaban el medicamento mostraban mejor estado de ánimo y mejor apetito. Las investigaciones posteriores revelaron que esta medicina era un inhibidor potencial del enzima monoaminoxidasa y que esta acción era la

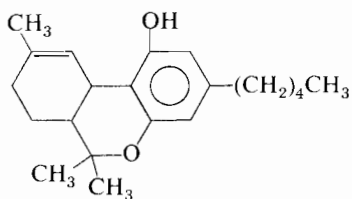
responsable de su efecto *antidepresivo*. La monoaminoxidasa cataliza la descomposición de varias aminas primarias incluyendo las que son responsables de la transmisión de impulsos nerviosos. La isoproniazida dejó de utilizarse casi inmediatamente porque se observó que dañaba gravemente al hígado. Los dos únicos inhibidores de MAO (monoaminoxidasa) que todavía se emplean son la *trans*-2-fenilciclopropilamina (*tranylcypromine*) y la bencilhidrazina (*phenelzine*).



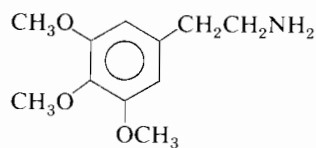
Deben utilizarse a la vez que se vigila cuidadosamente la dieta. Ciertos alimentos como el queso roquefort y los plátanos que contienen cantidades relativamente elevadas de tirosina (sección 26.2) o su derivado descarboxilado, la *tiramina*, han de suprimirse. Cuando se inhiben las MAO no es posible desaminar la tiramina y su acumulación puede elevar peligrosamente la tensión sanguínea en el cerebro.

Los medicamentos, o drogas, que más intrigan y quizá los más peligrosos de los que influyen en el sistema nervioso central son los *alucinógenos*. Estas drogas alteran la percepción del espacio, del tiempo, de las formas, de los colores y de los sonidos. Las personas bajo la influencia de agentes alucinógenos pueden permanecer conscientes y penetrar en estados psicodélicos incontrolados en los que todas las sensaciones no tienen su sentido o significado habitual: los sonidos se perciben como colores y los colores como sonidos. El uso ilícito y sin supervisión de las drogas alucinógenas puede producir complicaciones psíquicas duraderas. El alucinógeno más conocido es la *N,N*-dietilamida del ácido (+)-lisérgico [*LSD*, (+)-*lisérgic acid diethylamide*] (sección 28.5). Las poderosas propiedades alucinógenas de esta sustancia fueron descubiertas por primera vez por un químico sueco que inhaló inadvertidamente algo de esta sustancia al obtenerla del ácido lisérgico natural.

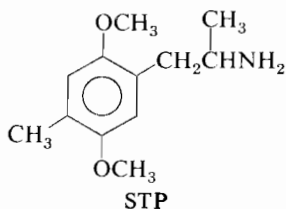
Entre otros alucinógenos muy conocidos podemos citar los *tetrahidrocannabinoles* (presentes en el hachis y la marihuana), la *mescalina* (del cacto peyote), la sustancia sintética 2,5-dimetoxi-4-metilamfetamina (conocida con su nombre callejero en los EE.UU., *STP*), la *psilocina* (de una seta «sagrada» mexicana, sección 28.5) y la *N,N*-dimetiltriptamina (o *DMT* existente en ciertos «rapés mágicos» sudamericanos). La *STP* es un derivado de la anfetamina ($C_6H_5CH_2CH(CH_3)NH_2$). La *N*-metilamfetamina ($C_6H_5CH_2CH(CH_3)NHCH_3$) a grandes dosis es uno de los agentes psicomiméticos más peligrosos y del cual más se abusa actualmente.



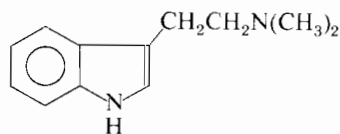
Un tetrahidrocannabinol
(hay varios compuestos muy relacionados)



Mescalina



STP



DMT

35.5 Analgésicos

Analgésico — medicamento que alivia el dolor sin producir inconsciencia apreciable.

Antipirético — medicamento que baja la fiebre.

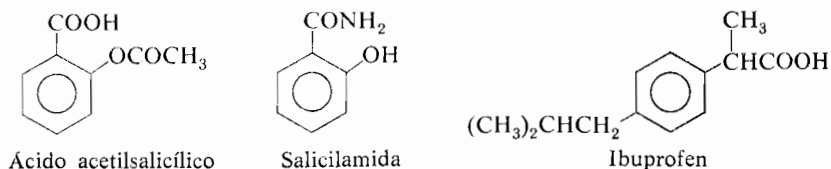
Euforia — sensación de bienestar.

Hábito o dependencia — estado en el que el cuerpo depende físicamente de una droga cuya privación provoca síntomas carenciales.

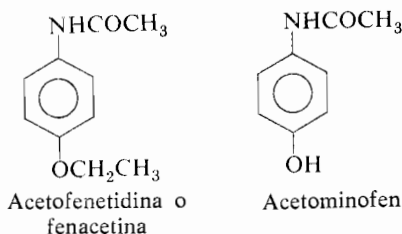
Tolerancia — estado en el que hay que administrar dosis cada vez más altas de un medicamento para lograr el efecto deseado.

El paciente que tiene un dolor suele querer antes que otra cosa que el doctor le elimine en primer lugar el dolor. Los analgésicos que alivian los dolores pueden actuar periféricamente modificando los impulsos nerviosos en el punto donde se origina el dolor o bien en los centros nerviosos bloqueando la transmisión del dolor por los nervios. El analgésico de acción periférica más utilizado es el ácido acetilsalicílico o aspirina. Este compuesto tan sencillo posee un notable espectro de actividades biológicas: además de ser un analgésico suave y eficaz es antipirético, antiinflamatorio, antirreumático y efectivo para prevenir coágulos sanguíneos en las arterias. Es curioso que si una persona en estado totalmente normal toma dosis normales de aspirina no le produce ningún otro tipo de efecto apreciable. Varios otros salicilatos, así como el ácido libre y la salicilamida, son también eficaces analgésicos. El compuesto bastante sencillo conocido como Ibu-

profen (Motrin) y que es el ácido *dl*-2-(*p*-isobutilfenil) propanoico, es un nuevo analgésico antiinflamatorio que se utiliza ampliamente para aliviar los síntomas de la artritis. Los salicilatos son medicamentos extraordinariamente seguros pero las dosis excesivas pueden producir efectos adversos e incluso la muerte, especialmente en los niños.



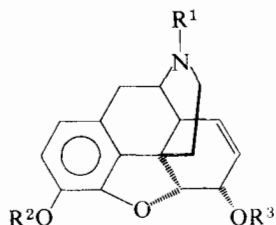
Varios derivados sencillos de la anilina poseen una significativa acción analgésica y antipirética.



La *acetanilida* es bastante tóxica y propensa a producir graves problemas con el sistema de la hemoglobina que transporta el oxígeno. Su *p*-etoxiderivado, la *fenacetina*, se emplea mucho en combinación con los salicilatos aunque hay pocas pruebas de que la combinación sea más eficaz que la aspirina sola. El *acetaminofen* (*N*-acetil-*p*-aminofenol) es bastante soluble en agua y se usa frecuentemente en medicamentos líquidos (por ejemplo Tylenol Teinpra) como analgésico y antipirético para niños.

El *opio*, que es el látex seco de las cápsulas verdes (sin madurar) de las amapolas del opio, contiene unos 25 alcaloides de los que el más importante y abundante (aproximadamente el 10 %) es la morfina (sección 28.7). La *morfina* es un poderoso analgésico que actúa en los centros nerviosos. A semejanza de la mayoría de las drogas de este tipo causa muchos más efectos además de aliviar el dolor; produce euforia, náuseas, estreñimiento, contracción de las pupilas, actúa como sedante y deprime el sistema respiratorio (una de las causas más importantes de muerte por dosis excesivas de narcóticos es la parada de la respiración). La repetida administración produce hábito y tolerancia. La morfina, que se aisló por vez primera en 1803, ha sido sintetizada en 1952 en los laboratorios de Gates.¹

¹ Marshall D. Gates, Jr. Nacido en 1915 en Boyne City, Michigan. Universidad de Rochester.



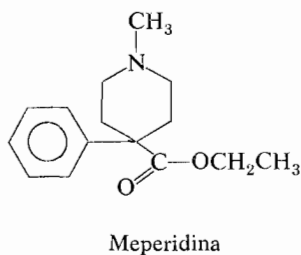
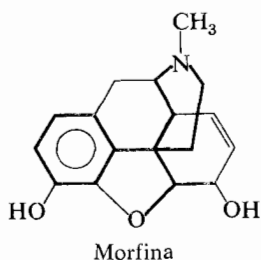
- Morfina ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$)
 Codeína ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$)
 Heroína ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3\text{CO}$)
 Nalorfina ($R^1 = \text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$, $R^2 = R^3 = \text{H}$)

La *codeína* es el segundo alcaloide, por su abundancia (0,5 %), del opio. Se fabrica en cantidad metilando la morfina. La codeína posee efectos sedantes y analgésicos más suaves que los de la morfina y el hábito y la tolerancia se presentan mucho más tarde.

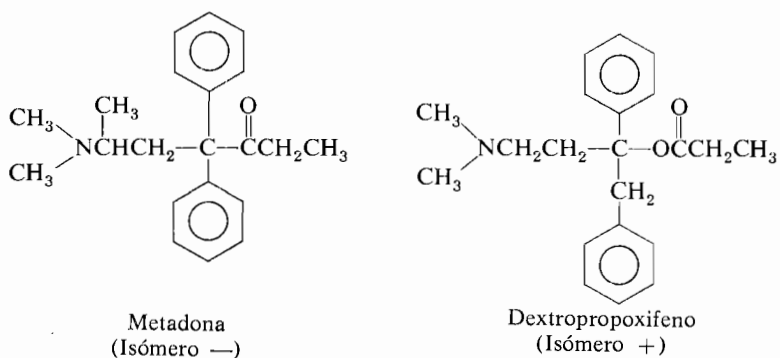
La *heroína* es una sustancia artificial obtenida por diacetilación de la morfina. Es la droga preferida por los adictos debido a su gran efecto eufórico. A causa de que produce gran hábito es ilegal, en la mayoría de los países, su posesión o utilización.

La *N*-alilmorfina (*nalorfina*, «Nalline») es otra sustancia artificial que posee la sorprendente propiedad de compensar prácticamente todos los efectos de la morfina y de otros narcóticos. Es un importante antídoto en todos los casos de dosis excesivas de narcóticos. En los pacientes con hábito, una inyección de *N*-alilmorfina puede iniciar la desaparición inmediata de los síntomas debidos a no suministrar la droga a la que estaban habituados.

Hay varios analgésicos relativamente sencillos que imitan en mayor o menor proporción la acción de la morfina; desgraciadamente también imitan la propiedad de crear hábito. El narcótico sintético más ampliamente utilizado es la *meperidina* («Demerol»). Las fórmulas siguientes muestran las analogías estructurales entre la meperidina y la morfina.



La *metadona* es un narcótico analgésico que sólo presenta ligeros efectos sedantes y eufóricos. Su uso más importante es el tratamiento de los adictos a la morfina y a la heroína. Cuando se administra metadona a un adicto, en sustitución de la morfina o de la heroína, son menos traumáticos los efectos de la supresión de la droga a la que estaba habituado.

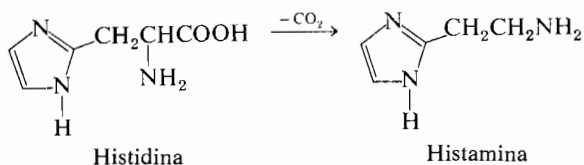


El *dextropropoxifeno* («Darvon»), que está relacionado estructuralmente con la metadona, es un analgésico eficaz que no suele producir hábito. Se receta con frecuencia, en combinación con la aspirina, para aliviar los dolores de cabeza o de muelas y también para las molestias de las pequeñas operaciones quirúrgicas.

35.6 Histamina y antihistamínicos

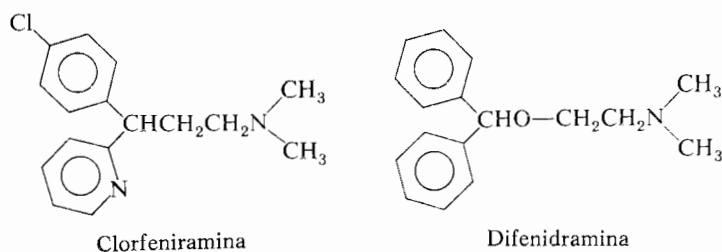
Sinergismo — *acción conjunta cuyo efecto total es mayor que la suma de los efectos de los componentes tomados individualmente.*

La *histamina* se origina por descarboxilación del aminoácido *histidina*.



Muchos agentes físicos y químicos, así como las reacciones antígenos-anticuerpos, pueden desencadenar la liberación de histamina. La histamina puede producir un bajón en la tensión arterial, aceleración de los latidos del corazón, enrojecimientos, dolor de cabeza, estimulación de la secreción gástrica de ácido clorhídrico y difi-

cultades respiratorias (ataques de asma). La aplicación local produce hinchazón y enrojecimiento que van paralelos, como respuesta, a diversas heridas. Los medicamentos que bloquean los efectos de la histamina reciben el nombre de *antihistaminas* o *antihistamínicos*. Su mayor utilidad radica en el tratamiento de las enfermedades alérgicas tales como la sinusitis, la fiebre del heno y similares. Los antihistamínicos tienen todos en común con la histamina el grupo etilamino, pero disustituido ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \langle$) y parece que su efecto se debe a que compiten con la histamina en los centros receptores. La *clorfeniramina* («Chlor-trimeton») y la *difenidramina* («Benadryl») son dos antihistamínicos utilizados corrientemente.



Algunos antihistamínicos producen somnolencia porque deprimen el sistema nervioso central. Por este motivo se recomienda que los pacientes no conduzcan o manejen máquinas que entrañen peligro mientras tomen antihistamínicos. La acción depresiva sinérgica de los antihistamínicos en combinación con el alcohol o con los barbitúricos puede tener efectos mortales.

Los efectos colaterales sobre el sistema nervioso central asociados a los antihistamínicos han llevado al empleo específico de algunos de ellos para prevenir los mareos en los viejos (por ejemplo «Dimenhydrinate», «Dramamina») o como sedantes suaves (por ejemplo «Compoz», «Cope»), los cuales pueden adquirirse sin receta médica. Algunos de los tranquilizantes más potentes que se descubrieron primero lo fueron como desarrollo de los estudios sobre antihistamínicos.

35.7 Tratamiento sintomático de los resfriados

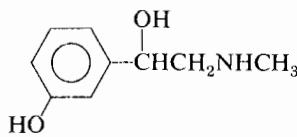
Antitusígeno — *que suprime la tos.*

Vasoconstrictor — *agente que constriñe los vasos sanguíneos.*

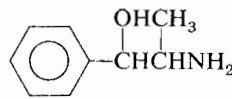
Los norteamericanos padecen los síntomas del resfriado unos 500 millones de veces al año. Las pérdidas totales económicas debidas a la disminución de la eficacia o del tiempo de trabajo se estiman en unos 5 000 000 000 \$ anuales. Actualmente no hay ningún agente quimioterápico disponible que sea capaz de controlar el virus del resfriado común. El alivio o mejoría de los síntomas que acompañan a los resfriados se logran habitualmente por el autotratamiento del paciente con

medicinas obtenidas en la farmacia más próxima o en otras tiendas (autoservicios). La mayoría de los medicamentos patentados son mezclas de ingredientes que pretenden aliviar uno o más de los siguientes síntomas: congestión nasal, tos, o malestar general (dolor tenue extendido a todo el organismo).

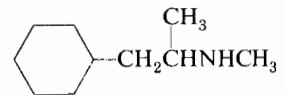
La descongestión nasal se suele lograr mediante el empleo local o generalizado de un vasoconstrictor nasal. Estas sustancias imitan la acción vasoconstrictora de los transmisores nerviosos epinefrina y norepinefrina, pero de forma mucho más persistente. La mayoría de estos medicamentos son derivados de la β -feniletilamina. La *fenilefrina* («Neo-Synephrine») y la *fenilpropanolamina* («Propadrine») son dos ejemplos corrientes. La *propilhexadrina* («Benzedrex») se emplea como descongestionante nasal por inhalación.



Fenilefrina

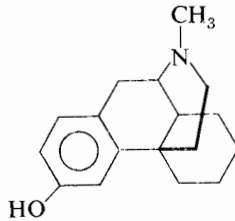


Fenilpropanolamina

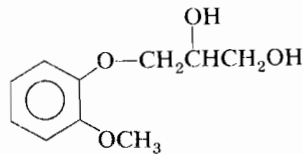


Propilhexadrina

Los antitusígenos suprimen la tos bloqueando los impulsos nerviosos implicados en la tos por reflejo o bien alterando la cantidad y la viscosidad de las secreciones del aparato respiratorio. La mayoría de los narcóticos suprimen radicalmente los movimientos reflejos que producen la tos. La *codeína* ha sido siempre el antitusígeno tradicional pero produce algo de hábito y estreñimiento. Diversas modificaciones en la estructura del esqueleto básico de la morfina han originado compuestos que poseen actividad antitusígena más específica. El *dextrometorfano* es quizá el de mayor éxito, esta sustancia no es analgésica ni crea hábito, es el (+)-enantiómero del analgésico levofano, que sí produce hábito. Su acción antitusígena es tan potente como la de la codeína.



Dextrometorfano



Guayacolato de glicerilo

Entre los antitusígenos que actúan sobre la viscosidad de las secreciones mucosas del aparato respiratorio figuran el *guayacolato de glicerilo*, la *ipecacuana*, el ion yoduro, el cloruro amónico, el cloroformo y el hidrato de terpina.

Los antihistamínicos (por ejemplo, la clorfeniramina) se suelen incluir en los medicamentos contra el resfriado. Algunos poseen acción antitusígena e incluso suprimen ciertas respuestas de tipo alérgico frente a los virus del resfriado. Frecuentemente se incluye la aspirina para aliviar el malestar general.

35.8 Quimioterapia del cáncer

Cáncer — conjunto de enfermedades caracterizadas por división de células (multiplicación) anormal e incontrolada.

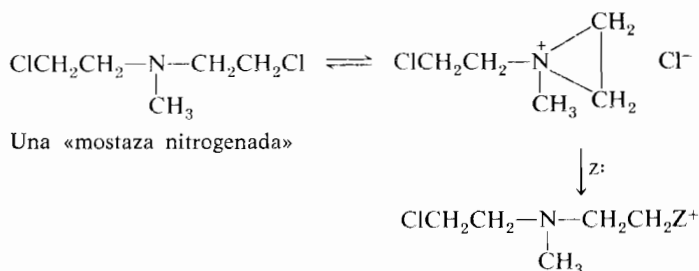
Leucemia — modalidad cancerosa que afecta al tejido formador de la sangre y que se caracteriza por un aumento notable de los leucocitos (glóbulos blancos).

Antimetabolito — sustancia que interfiere con la utilización normal de los metabolitos celulares.

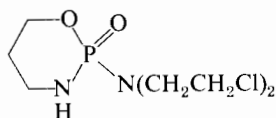
Cancerígeno — agente que produce cáncer.

Quizá la esperanza que más acarician los químicos actuales sea el hallazgo de compuestos que proporcionen a los médicos un conjunto de agentes quimioterápicos que aseguren la supervivencia a largo plazo, y libres de tumores, de los pacientes con cáncer. En el momento actual la quimioterapia es la que ofrece las mayores esperanzas para controlar el cáncer.

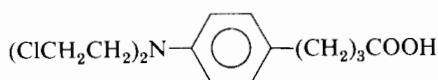
Numerosos compuestos, que son útiles para parar o detener ciertas clases de cáncer, se caracterizaron como *agentes alquilantes*. Estos compuestos son agentes electrófilos muy reactivos capaces de alquilar los átomos nucleófilos de oxígeno, nitrógeno o azufre en moléculas biológicamente muy importantes (proteínas o nucleótidos). Esta alquilación probablemente tiene el efecto de inhibir el crecimiento y la multiplicación celular. El interés en la quimioterapia mediante el empleo de agentes alquilantes es una ramificación que deriva de las investigaciones durante la 2.^a Guerra Mundial sobre agentes agresivos químicos como las «mostazas nitrogenadas». La capacidad del nitrógeno de las «mostazas» para actuar como poderoso agente alquilante queda clara en la siguiente ecuación:



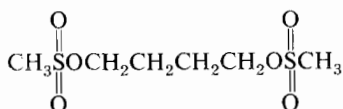
Algunos de los agentes alquilantes sintéticos que se emplean habitualmente en la quimioterapia del cáncer son:



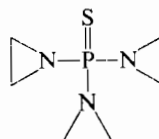
Ciclofosfamida



Clorambucil

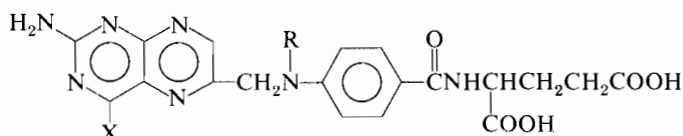


Busulfan

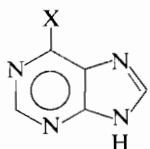


Trietilentiofosforamida

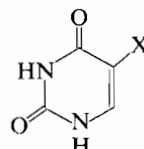
Varios antimetabolitos han mostrado resultados esperanzadores en la quimioterapia del cáncer. La mayor parte de los antimetabolitos han sido creados efectuando pequeños cambios en la estructura de los metabolitos esenciales, por ejemplo sustituyendo H por F, o bien S por O o poniendo un NH en vez de O. Los antimetabolitos tienden a alterar la actividad celular compitiendo para sustituir a los metabolitos esenciales. A continuación se citan algunos medicamentos que actúan como antimetabolitos y que han resultado útiles en el tratamiento de la leucemia.



Metabolito: ácido fólico (R = H, X = OH)
 Antimetabolito: metoxitrato (R = CH₃, X = NH₂)



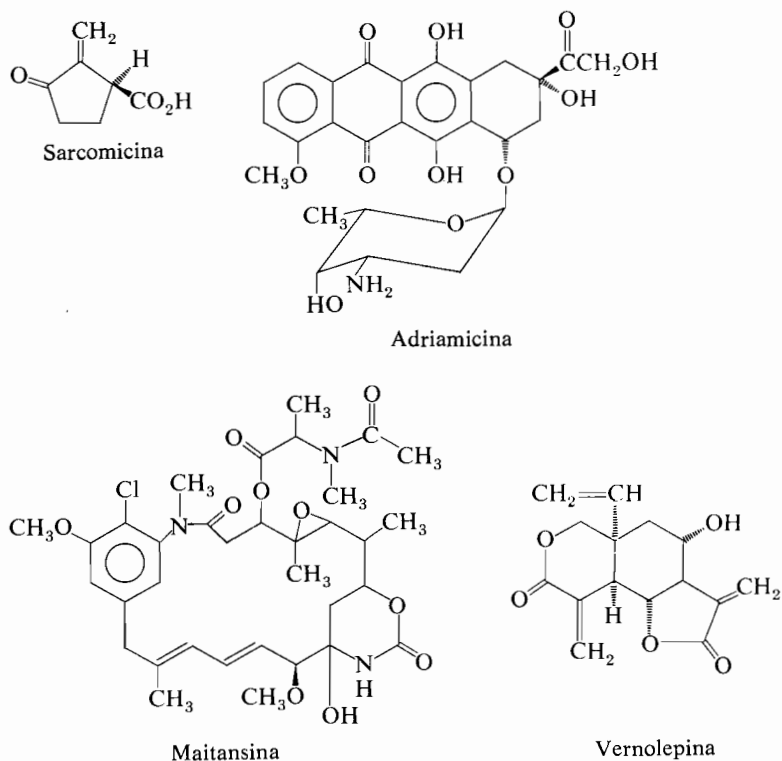
Metabolito: hipoxantina (X = OH)
 Antimetabolito: mercaptopurina (X = SH)



Metabolito: uracilo (X = H)
 Antimetabolito: 4-fluoruracilo (X = F)

La naturaleza proporciona una apasionante cacería para los químicos, con premios altísimos. Es bastante probable que los agentes más eficaces para la quimioterapia del cáncer sean productos naturales que estén esperando ser descubiertos en plantas poco conocidas que estén en el interior de las selvas o tal vez en nuestros jardines.

Dos alcaloides complicados aislados de la pervencha son agentes anticancerígenos bastante potentes; la vimblastina y la vincristina interfieren en la síntesis del RNA de transferencia pudiendo radicar aquí el fundamento de su actividad. Otras numerosas sustancias naturales también presentan considerable acción contra los tumores; las estructuras de algunas de las más interesantes son las siguientes:



La *sarcomicina* y la *adriamicina* son antibióticos. Se han obtenido algunos resultados muy esperanzadores con la *adriamicina* pero parece que esta sustancia es de muy difícil obtención. La *vernolepina* y la *maitansina*, obtenidas de extractos de plantas, fueron descubiertas en los laboratorios de Kupchan¹ en la Universidad de Virginia.

¹ S. Morris Kupchan. Nacido en 1922 en la ciudad de Nueva York. Universidad de Wisconsin y Virginia.

Aunque la actividad antitumoral de la maitansina parece muy prometedora, es poco probable que se puedan obtener cantidades suficientes para utilizarla ampliamente. Se obtuvieron 6 gramos de maitansina extrayendo 9,1 millones de gramos de maderas y cortezas. Su estructura es lo suficientemente complicada como para que su síntesis a gran escala sea improbable.

Actualmente parece que la mayoría de los compuestos naturales con actividad antitumoral tienen una o más posiciones electrófilas (sistema carbonílico α,β -insaturado, epóxido, etc.). La actividad de estos compuestos puede consistir en su capacidad para actuar como agentes alquilantes biológicos.

El problema de la quimioterapia del cáncer es muy complejo. Debido a las limitaciones de espacio sólo hemos considerado dos clases de medicamentos: los alquilantes y los antimetabolitos. Reflexionando un poco sobre estos compuestos que paralizan el crecimiento celular surge un grave problema: ¿Cómo diseñar un medicamento que pueda distinguir una célula de un tumor de una célula normal? La ciencia no ha dado respuesta satisfactoria a esta pregunta. Hoy en día la mayoría de medicamentos empleados en la quimioterapia del cáncer han de emplearse a niveles muy próximos a la toxicidad lo que ocasiona indeseables efectos secundarios. A medida que se descubran más y más compuestos contra los tumores y sus características comunes queden puestas de manifiesto, los químicos serán capaces de diseñar racionalmente y de sintetizar más agentes antitumorales.

Hay muchas causas de cáncer. La más conocida y documentada es la exposición a ciertos agentes químicos conocidos como cancerígenos. Se sabe desde hace mucho que bastantes hidrocarburos policíclicos son cancerígenos. Recientemente se ha descubierto que la exposición prolongada al cloruro de vinilo puede llevar a una forma rara de cáncer de hígado. Se reconoce ahora que muchos reactivos fuertemente alquilantes son cancerígenos. Los compuestos agrupados en la tabla 35.1 son cancerígenos tan potentes que han de emplearse sólo en condiciones rigurosamente controladas.

Tabla 35.1

Lista de «agentes que se suponen cancerígenos» dada por el *National Institute for Occupational Safety and Health*.

| | |
|------------------------|----------------------------------|
| Aziridina | 4-Bifenilamina |
| Clorometil metil éter | 4-Nitrobifenilo |
| Bis(clorometil) éter | 4,4'-Bifenildiamina |
| β -Propiolactona | 3,3'-Diclorobifenil-4,4'-diamina |
| N-Nitrosodimetilamina | Bis(4-amino-3-clorofenil)metano |
| 1-Naftalenamina | N-Acetil-2-fluorenamina |
| 2-Naftalenamina | 4-Dimetilaminoazobenceno |

35.9 Descubrimiento de nuevos medicamentos

La utilización de un medicamento nuevo es un proceso laborioso, caro y altamente refinado. Hay muchos años y muchos millones de dólares por medio, entre el descubrimiento de una nueva sustancia por parte de un químico y el que ésta sea un medicamento nuevo. En la figura 35.1 se ofrece un esquema simplificado del «nacimiento» de un medicamento nuevo.

Tras la tragedia de la talidomida, la última década ha sido testigo de la introducción de regulaciones gubernamentales más severas concernientes a la seguridad de los nuevos productos medicinales. El resultado ha sido la aparición de menos medicamentos nuevos pero más seguros. Otro resultado ha sido la eliminación del mercado de medicamentos cuya utilidad y seguridad eran dudosas.

¿Cómo se descubre un medicamento nuevo? Una de las formas es la búsqueda al azar de sustancias nuevas. Este camino es muy costoso porque sólo una de cada 15 000 sustancias nuevas examinadas tiene probabilidades de ser un medicamento aceptable. En el otro extremo del espectro de posibilidades se tiene el empleo de teorías sobre relaciones entre estructura y actividad biológica para diseñar un medicamento nuevo con la actividad deseada. En el momento presente nuestras teorías no son tan refinadas ni tampoco nuestra comprensión del mecanismo de su acción. En la práctica se procede de la siguiente forma para diseñar medicamentos nuevos. Utilizando lo que se conoce o supone acerca de las relaciones entre estructura y actividad biológica, los químicos formulan sobre el papel series de estructuras relacionadas que creen puedan tener actividad fisiológica interesante. Luego se sintetizan uno o más compuestos de la serie en un laboratorio de investigación y se envían para ensayos biológicos. Si el compuesto muestra alguna actividad biológica deseable, independientemente de que sea o no la que se buscaba, se introducen variaciones sistemáticas en su estructura y se ensaya para buscar el compuesto que posea el conjunto más adecuado de actividades deseadas. Los químicos médicos experimentados suelen tener excelentes ideas concernientes a los tipos de cambios estructurales que tienden a aumentar o disminuir diversas actividades biológicas. La investigación sobre medicamentos y las innovaciones al nivel desarrollado por las grandes firmas requieren examinar muchos, muchísimos compuestos que han de ser sintetizados, probados y desarrollados en diversas cuantías hasta que finalmente se obtiene un medicamento satisfactorio.

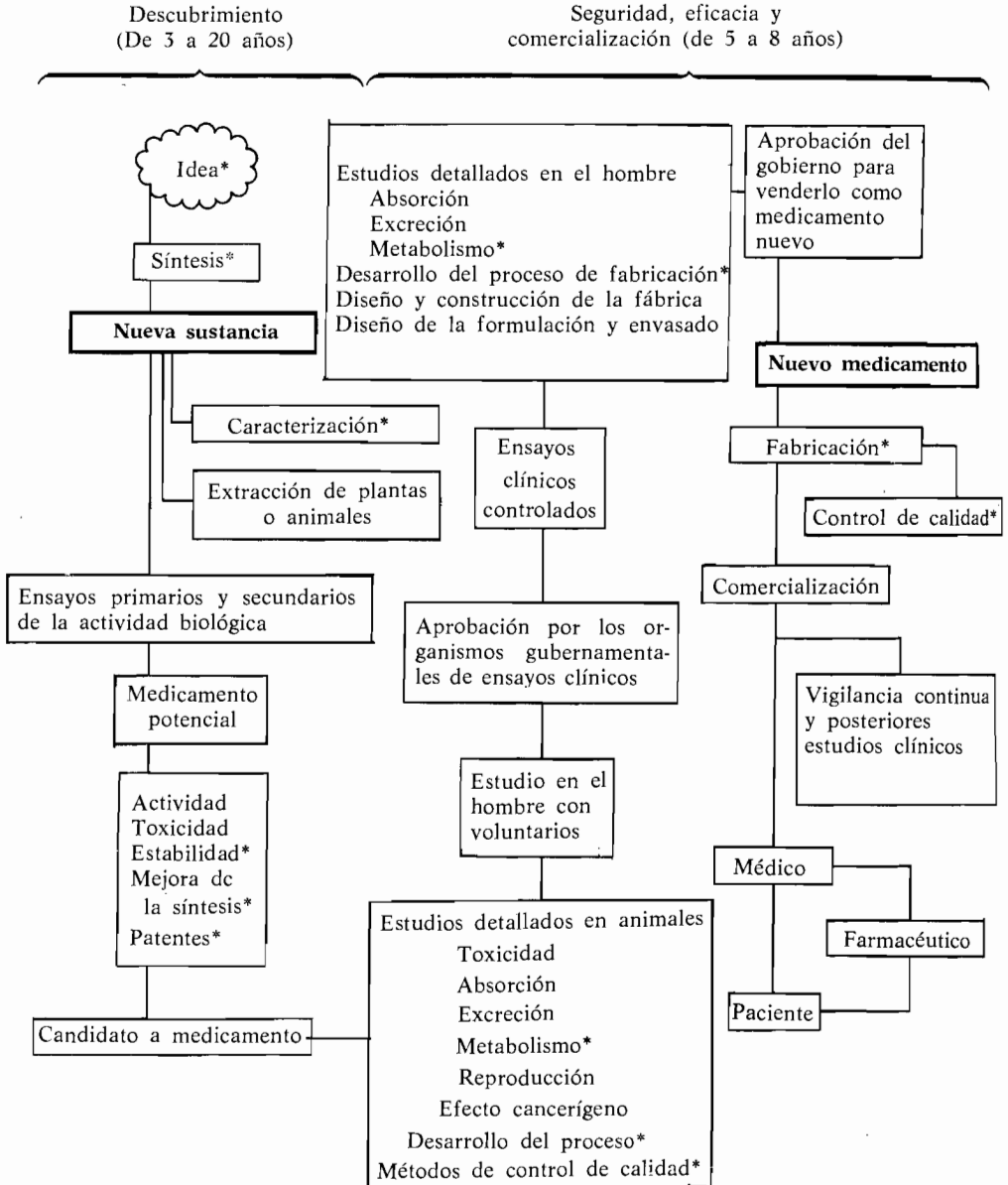


Figura 35.1
El nacimiento de un medicamento nuevo.

* En los puntos así marcados están más implicados los químicos.

CAPÍTULO 36

Aspectos industriales y económicos de la química orgánica

36.1 Introducción

Hace unos 100 años, en 1876, Graebe y Liebermann, dos químicos orgánicos, sintetizaron el colorante alizarina a partir de sustancias fácilmente asequibles. Este colorante había sido durante muchos años un importante artículo comercial en Francia. Se extraía de las raíces de rubia, planta cultivada por los granjeros de una cierta área geográfica. Se hizo posible sintetizar el colorante con un coste más bajo que el correspondiente a su aislamiento a partir de las fuentes naturales; en menos de cinco años quedaron arruinados los granjeros franceses, resultado que fue catastrófico para aquella región y supuso un detrimento para la economía francesa considerada como un todo. Desde aquel momento, hace un siglo, los químicos orgánicos han estado produciendo un impacto cada vez mayor en las economías de varias naciones del mundo. Al principio de la década actual, cuando la renta nacional de los EE.UU. se aproxima a un billón de dólares, las industrias químicas y similares alcanzan casi cincuenta mil millones. El número habitual de personas que trabajan como químicos en EE.UU. asciende a unas 150.000.

Los combustibles fósiles, sustancias que se han originado por la destrucción o transformación de residuos animales y vegetales, son las materias primas orgánicas para la industria. Los bosques prehistóricos que se convirtieron en pantanos originaron gas metano que si quedó atrapado en ciertos terrenos constituyó nuestro actual gas natural. Las sustancias carbonadas se convirtieron en petróleo y luego en carbón mediante procesos en los que intervinieron el calor y la presión. Las primeras sustancias orgánicas de partida se obtuvieron, bajo el punto de vista histórico, calentando carbón fuera del contacto del oxígeno, proceso que origina coque y un conjunto de subproductos volátiles que se denomina alquitrán. Del alquitrán se aislaron varias sustancias orgánicas aromáticas entre las que figuran el benceno, el tolueno, los xilenos, el etilbenceno, el naftaleno,

bases piridínicas y aceite de creosota. Estos compuestos aromáticos fueron muy útiles para emplearlos como sustancias iniciales en las transformaciones químicas que condujeron en definitiva a los colorantes sintéticos, resultando así que la industria de colorantes ha sido una de las mayores industrias químicas orgánicas. Otras industrias basadas en el carbón, las sales inorgánicas y los componentes de la atmósfera se desarrollaron rápidamente en Europa, viéndose suplementadas por la industria de las fermentaciones y por el tratamiento de las grasas y aceites animales y vegetales. La primera guerra mundial demostró que los Estados Unidos dependían mucho de Europa respecto a productos estratégicos; cuando se reconoció esto surgió el ímpetu inicial para el crecimiento de la industria química estadounidense. Actualmente el 90 % de las sustancias químicas se obtienen a partir del petróleo o del gas natural (por lo que se denominan *productos petroquímicos*).

La química orgánica industrial difiere de la química de laboratorio en algunos aspectos importantes. Como las operaciones de laboratorio se llevan a cabo en pequeña escala, el coste de los productos químicos necesarios para una experiencia suele ser pequeño comparado con el valor del tiempo del químico lo que motiva que las reacciones se hagan para ahorrar tiempo y no dinero. A escala industrial se procede al revés. Así, mientras que en un laboratorio un químico puede reducir una cetona a un alcohol con hidruro de litio y aluminio, que es caro, la correspondiente reacción industrial implicará el empleo de hidrógeno gaseoso y catalizador de níquel que son más baratos.

Como la lectura cuidadosa de este capítulo indicará, las reacciones industriales favoritas serán las que se lleven a cabo a temperatura ambiente o en sus proximidades (puesto que el calor en grandes cantidades es caro) y requerirán materias primas de las que se pueda disponer en abundancia y a bajo precio. También se elegirán reactivos que sean baratos (por ejemplo resulta frecuente el empleo del aire como agente oxidante).

Otra diferencia importante entre la química industrial y la química de laboratorio es que casi siempre se desea un compuesto puro en el último caso. En el trabajo industrial se emplean muchos disolventes, líquidos o incluso productos que son mezclas de compuestos análogos. Así las reacciones que dan mezclas suelen ser útiles para síntesis industriales pero no para trabajo de laboratorio. Finalmente ocurre que hay mezclas de reacción que pueden separarse provechosamente a escala industrial mediante artificios como columnas de destilación fraccionada que trabajan continuamente; en cambio en el laboratorio tal proceso gastaría demasiado tiempo y se prefiere utilizar una ruta más cara pero más rápida.

El estudiante suele encontrar al principio grandes dificultades para distinguir un proceso industrial y un proceso de laboratorio. Hemos tratado en este libro de no mezclar ambos y hemos tenido siempre presente que los procesos

industriales no son adecuados para el trabajo de laboratorio. Los procesos industriales que han sido mencionados antes de llegar a este punto lo han sido indicando claramente que lo eran.

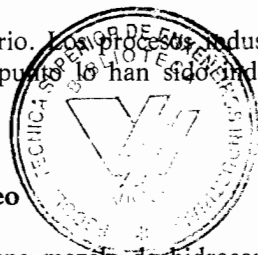
36.2 Materias primas químicas a partir del petróleo

Como se señaló en la sección 3.2, el petróleo crudo es una mezcla de hidrocarburos que son principalmente alcanos aunque también hay naftenos (cicloalcanos) y compuestos aromáticos. Todos ellos pueden separarse mediante la destilación en distintas fracciones según sus puntos de ebullición; cuanto mayor es el punto de ebullición tanto mayor es el número de átomos de carbono. Los nombres comerciales más frecuentes de las distintas fracciones son: gas y gases licuados, C_1 — C_4 (desde metano a butano); éter de petróleo y ligroína (naftas ligeras), C_5 — C_7 ; gasolinas, C_6 — C_{12} ; queroseno, C_9 — C_{15} ; fuel-oil, C_{14} — C_{18} ; aceites lubricantes y parafinas, C_{18} o más, y finalmente asfalto. Estas diferentes fracciones del petróleo tienen aplicaciones distintas, pero no se producen en las mismas cantidades relativas en que serían útiles para nuestra economía (cantidades que varían con el transcurso del tiempo). Por lo tanto, se han desarrollado métodos que permiten obtener moléculas pequeñas a partir de las grandes, o viceversa, según lo que se desee. También se ha visto que los hidrocarburos de cadenas ramificadas suelen ser más útiles que los de cadena lineal. Esta propiedad coincide favorablemente con el hecho de que los ramificados son más estables termodinámicamente mientras que los lineales son los que existen naturalmente. Ajustando adecuadamente las condiciones de equilibrio es posible convertir los productos naturales en mezclas de hidrocarburos de casi cualquier tipo de ramificación deseada.

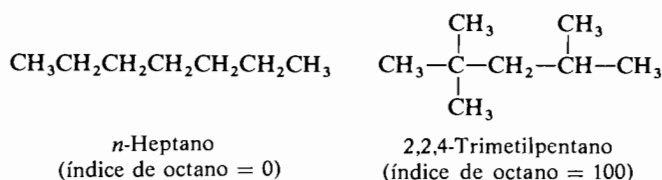
Las tres operaciones más importantes en el refino o refinado del petróleo son la *isomerización*, el *craqueo* y la *alquilación* y serán tratados a continuación. El proceso de *reformado catalítico* requiere un comentario especial. Si, por ejemplo, se calienta heptano sobre un catalizador adecuado, se convierte en tolueno. En este proceso tienen lugar la isomerización, la ciclación y la deshidrogenación. Este reformado catalítico se utiliza para obtener hidrocarburos aromáticos a partir de mezclas de alcanos y cicloalcanos. En la actualidad el benceno, el tolueno y los xilenos se obtienen a partir del petróleo por reformado catalítico; anualmente se obtienen más de 450 millones de litros de benceno así y cantidades algo menores de los otros hidrocarburos.

Isomerización

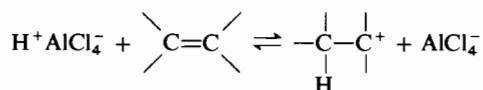
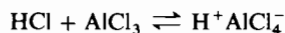
Es harto conocido en las industrias del petróleo que cuanto más ramificado es un alcano mayor compresión resistirá sin inflamarse espontáneamente (sin «de-



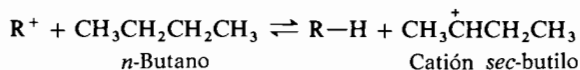
tonar»). Permitirá, por tanto, utilizar un pistón con mayor relación de compresión o sea más eficaz. Las industrias del petróleo comparan el comportamiento de una gasolina con el del *n*-heptano al que se le asigna arbitrariamente un índice de octano cero y con el 2,2,4-trimetilpentano al que se le da un índice de octano de 100.



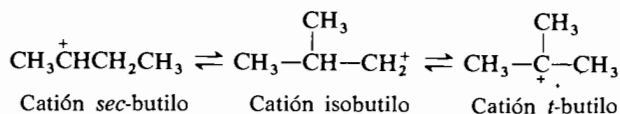
La isomerización de alcanos es un proceso muy importante en las industrias del petróleo. Los combustibles se someten a un proceso de isomerización para aumentar la cantidad de alcanos ramificados y mejorar así su comportamiento en los motores de los automóviles. Hace falta un catalizador para la isomerización; se suele emplear el cloruro o el bromuro de aluminio. También debe haber inicialmente una pequeña cantidad de un halogenuro de alquilo, o de un alqueno y halogenuro de hidrógeno, para que el catalizador produzca un ion carbonio:



El ion carbonio extrae un ion hidruro de una molécula de alcano, por ejemplo del *n*-butano:

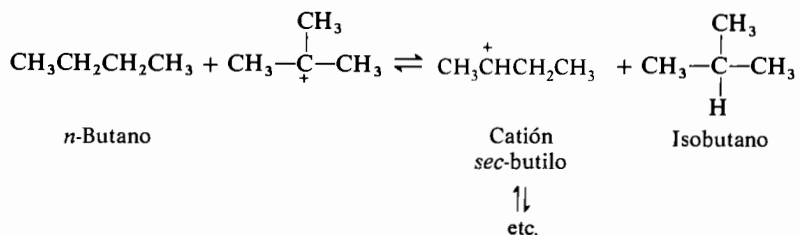


Entonces el cation *sec*-butilo se transpone al cation *t*-butilo por medio de un desplazamiento 1,2 de un metilo seguido de otro desplazamiento 1,2 de un hidruro:



Debe recordarse que los iones carbonio primarios se producen con extraordinaria dificultad y parece verosímil que aunque interpretemos la reacción de una manera formal como si transcurriese a través de semejante intermedio, la reacción de transposición o migración escrita como un paso posterior tenga lugar probablemente a la vez que se origina el ion.

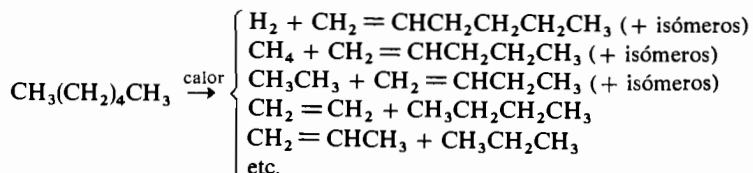
La fuerza que desplaza el equilibrio hacia el catión *t*-butilo es la mayor estabilidad de un ion carbonio terciario comparado con uno secundario o primario (sección 12.2). La transposición se propaga cuando un catión *t*-butilo extrae un hidruro del *n*-butano:



Como la isomerización implica una serie de equilibrios, la composición de la mezcla de productos refleja la estabilidad termodinámica relativa de los isómeros. Por tanto se llega a la misma mezcla de equilibrio partiendo del *n*-butano o del isobutano; a 150° C se forman aproximadamente cuatro veces más de isobutano que de *n*-butano.

Craqueo

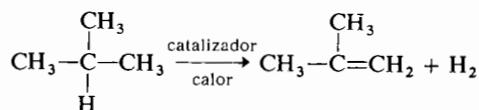
Si se calientan los alcanos a temperaturas elevadas en ausencia de oxígeno se fragmentan dando alcanos y alquenos de menor tamaño y mayor ramificación. Por ejemplo el *n*-hexano se degrada principalmente a metano, etileno, propeno, buteno y butadieno:



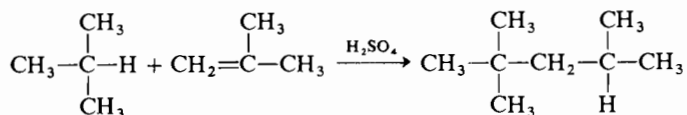
En la industria del petróleo se denomina a este proceso *craqueo térmico* y se emplea para fabricar gasolina a partir de las fracciones del petróleo de mayores puntos de ebullición. El mecanismo consiste en la formación y ruptura de radicales. En el *craqueo catalítico* se emplea un catalizador a base de cromita y alúmina. En este caso es probable que intervengan iones carbonio en la formación de alcanos ramificados y alquenos.

Alquilación

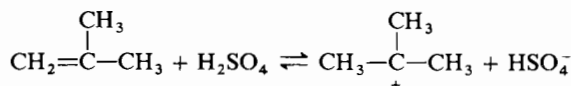
La industria del petróleo ha desarrollado un procedimiento para combinar alcanos pequeños con alquenos y formar hidrocarburos muy ramificados que puedan emplearse como gasolina. Por ejemplo, el isobutano obtenido a partir del *n*-butano por isomerización se utiliza para preparar 2,2,4-trimetilpentano (el patrón cuyo índice de octano vale 100). Primero se convierte el isobutano en isobutileno por calentamiento a temperatura elevada en presencia de un catalizador adecuado, con lo cual se elimina hidrógeno.



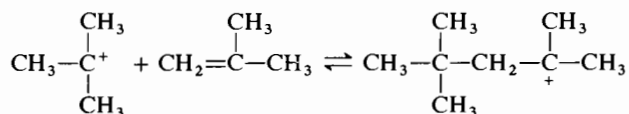
Después se combina el isobutileno con isobutano a baja temperatura y en presencia de un ácido fuerte, como el sulfúrico, que actúa de catalizador. La reacción total es una alquilación que da 2,2,4-trimetilpentano:



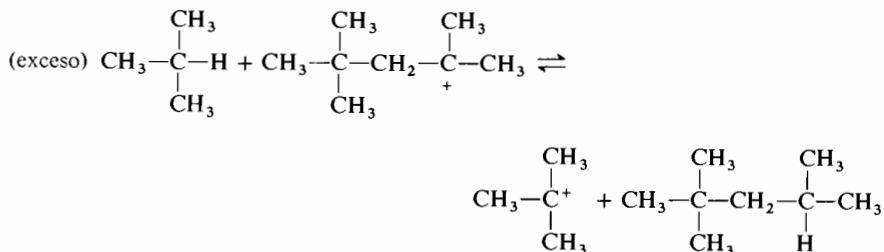
El ácido sulfúrico (el catalizador) forma con el alqueno un ion carbonio, en este caso el catión *t*-butilo, en la primera etapa de la reacción:



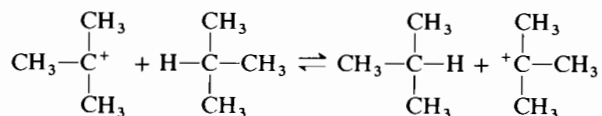
La reacción del catión *t*-butilo con otra molécula de alqueno produce un ion carbonio de ocho carbonos:



El 2,2,4-trimetilpentano se forma luego por transferencia de un hidruro desde el isobutano:



Con objeto de favorecer esta última etapa y evitar que el catión 1,1,3,3-tetrametilbutilo reaccione con más alqueno, se emplea un exceso de isobutano. El catión *t*-butilo formado en esta etapa reacciona entonces con el isobutileno para continuar esta *reacción en cadena*. El catión *t*-butilo y el exceso de isobutano están en equilibrio pero como los productos son idénticos a las sustancias reaccionantes no se observa ningún cambio neto.



La alquilación es un negocio fabuloso en la industria del petróleo. Con este procedimiento los hidrocarburos de bajo peso molecular obtenidos en los procesos de craqueo se convierten en alcanos de pesos moleculares medios, muy ramificados (que se llaman *alquilatos*) y se utilizan para mejorar el índice de octano de las gasolinas.

36.3 Hidrocarburos insaturados

El papel dominante de los alquenos de menor tamaño como materias primas en química es evidente cuando se examinan las cifras de su consumo. Se ha esti-

mado que en EE.UU. se fabrican anualmente más de 9 millones de toneladas de etileno, la sustancia química orgánica cuya producción supera a las demás. El consumo anual de propileno asciende a 4,5 millones de toneladas. Los tantos por ciento de estos dos alquenos que se utilizan para obtener otros productos químicos pueden verse en la tabla 36.1.

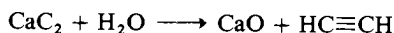
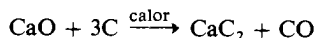
Tabla 36.1 Empleo del etileno y del propileno.

| Etileno | | Propileno | |
|------------------------|-----|------------------------------|-----|
| Polietileno | 40% | Polipropileno | 15% |
| Oxido de etileno | 20% | Oxido de propileno | 10% |
| Etanol | 10% | Alcohol isopropílico | 20% |
| Etilbenceno y estireno | 10% | Cumeno | 8% |
| Compuestos halogenados | 15% | Acrilonitrilo | 12% |
| Otros productos | 5% | Hepteno | 10% |
| | | Trímero y tetrámero | 10% |
| | | Otros productos ^a | 15% |

^a Butiraldehído, glicerol, epiclorhidrina, isopreno, ácido acrílico y cauchos.

Además del etileno y del propileno hay otros alquenos pequeños muy importantes como materias primas: butileno, isobutileno y butadieno; y también el acetileno.

El *acetileno* se ha obtenido tradicionalmente por hidrólisis del carburo cálcico que a su vez se obtenía calentando caliza y coque a 2 000° C.



Todavía se emplea este proceso pero la tendencia actual es preparar acetileno a partir del petróleo. Los procesos para conseguirlo son muy complejos y requieren un elevado consumo de energía y un control severo por lo que no se van a discutir aquí. Una segunda tendencia actual consiste en reemplazar el acetileno por el etileno, que es mucho más barato, como sustancia de partida para la obtención de cloruro de vinilo, acetato de vinilo y etilenos clorados tales como el tricloroetileno (*triclono*) y el percloroetileno (*percleno*) (véase la sección 7.8).

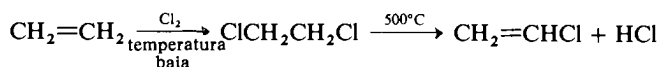
La copolimerización (sección 24.3) del *isobutileno* con una pequeña cantidad de un dieno (por ejemplo isopreno) da un producto vulcanizable conocido como *caucho butílico*. La mayor parte del *butadieno* se copolimeriza con otros monómeros para obtener caucho sintético para neumáticos de automóviles; el caucho SBR (styrene/butadiene rubber) representa más de la mitad del que se

consume (sección 24.3). El butadieno también es un componente de las resinas ABS (acrilonitrilo-butadieno-stireno) para recubrimientos y otros usos. Un logro reciente es el caucho *cis*-poliisopreno, producto muy parecido al caucho natural.

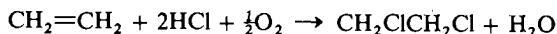
36.4 Hidrocarburos halogenados

Los compuestos orgánicos que contienen halógenos se preparan industrialmente a partir de hidrocarburos saturados o insaturados por reacciones de sustitución (capítulo 21) o de adición (capítulo 14), respectivamente. Varios compuestos de este tipo se emplean directamente como tales pero la mayor parte de la producción se convierte en otras sustancias intermedias.

El producto con cloro que se obtiene en mayor cantidad es el *1,2-dicloroetano*, cuya mayor parte se transforma en *cloruro de vinilo*, principal componente de las resinas polivinílicas (sección 24.3). El primer proceso de obtención se basa en la adición, en fase gaseosa, del cloruro de hidrógeno al acetileno con un catalizador como el cloruro mercuríco depositado sobre carbón. Sin embargo, el cloruro de vinilo también se fabrica a partir del etileno mediante la siguiente secuencia de reacciones, proceso que es hoy día el más importante:

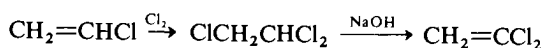


El empleo del cloro en la fabricación del cloruro de vinilo por medio del dicloroetileno o en otros procesos se vio dificultado a lo largo de varios años porque el subproducto cloruro de hidrógeno se llevaba la mitad del cloro (y de su valor económico). El desarrollo de una técnica útil de «oxiclорación» en la que el cloruro de hidrógeno se oxida catalíticamente a cloro con el oxígeno del aire ha tenido un acusado efecto en la economía de los procesos de cloración. Por ejemplo:



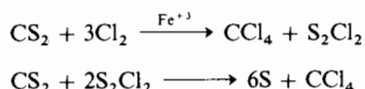
El catalizador está formado por cloruro cuproso y un halogenuro alcalino sobre un lecho de una sustancia inerte como la alúmina o la sílice.

El *cloruro de vinilideno*, que se copolimeriza con el cloruro de vinilo para obtener el Saran (sección 24.3), puede obtenerse a partir del cloruro de vinilo de esta forma:

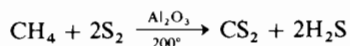


La adición de cloruro de hidrógeno al cloruro de vinilideno origina 1,1,1-tricloroetano, conocido también como *metilcloroformo*. Este compuesto es el menos tóxico de los hidrocarburos halogenados y su empleo como desengrasante, para la limpieza en seco y como disolvente va en aumento. Hay dos alquenos clorados importantes: el *tricloro-* y el *percloro-etileno*, que se utilizan, respectivamente, como desengrasante y para la limpieza en seco (ver sección 36.3).

El *tetracloruro de carbono* se solía preparar a partir de cloro y disulfuro de carbono. El subproducto del primer paso, dicloruro de azufre, se convertía posteriormente en tetracloruro de carbono por reacción con más disulfuro de carbono. Este proceso, que ya no se emplea mucho en la actualidad, produce un tetracloruro de carbono de elevada pureza:

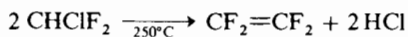


El sulfuro de carbono de partida se prepara hoy día principalmente a partir del metano y del azufre a unos 700° y con arcilla y alúmina como catalizadores. La reacción puede representarse así:

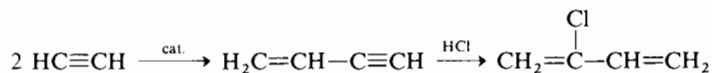


La aplicación más importante del sulfuro de carbono en los Estados Unidos es la fabricación del rayón viscosa y del celofán (un 70 %) mientras que un 20 % se emplea para convertirlo en tetracloruro de carbono. La cloración directa del metano (gas natural) es la fuente más importante del tetracloruro de carbono así como de los otros clorometanos.

El *cloroformo* se fabrica por reducción del tetracloruro de carbono y por cloración directa del metano. Las principales aplicaciones actuales tanto del cloroformo como del tetracloruro de carbono son su empleo como sustancias de partida para obtener refrigerantes propulsores y plásticos a base de flúorcarburos de los que el triclorofluórometano (Freón 11) y el diclorodifluórometano (Freón 12) son dos ejemplos. El clorodifluórometano se convierte en tetrafluoretileno cuando se piroliza a 250° C siendo éste el monómero que origina el popular polímero *Teflón*, estable térmicamente y resistente a los disolventes:



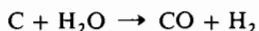
El *neopreno*, caucho más resistente a los disolventes, es un polímero del *cloropreno* el cual se obtiene del acetileno como sigue:



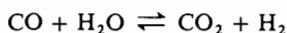
36.5 Alcoholes alifáticos

Se suelen clasificar como alcoholes «pequeños» los que contienen a lo sumo cinco átomos de carbono; si contienen seis o más tendremos los términos superiores. Los alcoholes de todas las categorías son siempre productos químicos fabricados en gran cantidad y se obtienen mediante numerosos procesos. El metanol se fabrica a partir del monóxido de carbono e hidrógeno; los restantes alcoholes inferiores (o pequeños) se pueden obtener por una ampliación del proceso que se conoce como *proceso oxo* y que supone la hidroformilación de alquenos. Otros procesos emplean la condensación aldólica de los aldehídos (sección 18.14) seguida por deshidratación y posterior hidrogenación. La polimerización del etileno con trietilaluminio (catalizador de Ziegler) y la reducción de glicéridos son los procedimientos más utilizados para los alcoholes superiores. Estos procedimientos serán descritos brevemente.

Una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno, conocida como «gas de agua» es la que se emplea para sintetizar amoníaco, metanol y compuestos de ellos derivados. La producción de gas de agua a partir de coque tuvo una gran importancia para la primitiva industria química europea. La reacción básica es:



En una reacción reversible consecutiva, el monóxido de carbono y el agua se convierten en hidrógeno y dióxido de carbono:

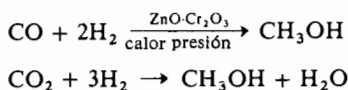


Al principio de la década de 1930 se desarrolló un proceso que partiendo del gas natural obtenía una mezcla rica en hidrógeno:



Aunque sigue existiendo el equilibrio antes aludido, se puede mantener al mínimo (el dióxido de carbono es un subproducto no conveniente). La oxidación parcial del metano es otra fuente importante de gas de agua.

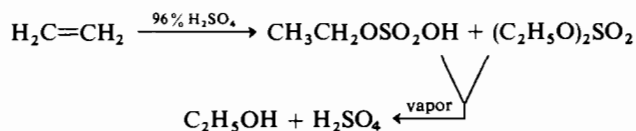
El *metanol* se obtiene a partir del gas de agua utilizando catalizadores, y temperaturas y presiones elevadas (300° C y 300 atmósferas). Las reacciones más importantes son:



También se obtiene algo de metanol por oxidación del metano e incluso se obtiene todavía un poco (un 1 %) por destilación destructiva de la madera.

La producción anual de metanol en los Estados Unidos supera los 3 millones de toneladas, de las que aproximadamente el 45 % se convierte en formaldehído para obtener resinas fenólicas. El resto se distribuye en su empleo para disolvente o para la obtención de metacrilatos, poliformaldehído, metilaminas, tereftalato de dimetilo, halogenuros de metilo, etilenglicol, anticongelantes o combustible para aviones.

El *alcohol etílico* se obtiene tanto por fermentación de melazas, cereales o almidón, como sintéticamente, a partir del etileno, por hidratación (sección 14.3). El proceso de hidratación catalizado por ácidos supone el paso de etileno a través de ácido sulfúrico del 96 % y la posterior hidrólisis con vapor de agua de los sulfatos de mono- y dietilo obtenidos:



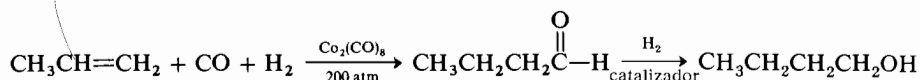
El procedimiento más moderno para la obtención de etanol transcurre en fase vapor pasando etileno y vapor de agua a presión (60-70 atm.) sobre un catalizador formado por ácido fosfórico y un soporte, a 300°. Sin embargo, la posición de equilibrio contiene poco etanol haciéndose necesario un reciclado.

El etanol se utiliza principalmente para obtener acetaldehído (45 %), para disolventes (30 %) y para diversos procesos químicos. El acetato de etilo se fabrica anualmente en cantidades de unas 45 000 toneladas como disolvente de secado rápido para nitrocelulosa, etilcelulosa, shellac (goma laca), cauchos y resinas vinílicas.

El propileno se hidrata a *alcohol isopropílico* empleando ácido sulfúrico del 80 % a menos de 40° C; en estas condiciones el 1-buteno y el 2-buteno dan *alcohol sec-butílico*. El isobutileno exige sólo ácido sulfúrico del 60 % para hidratarse a *alcohol t-butílico* (sección 14.3). La producción anual de alcohol isopropílico es de unas 700 000 toneladas de las que la mitad se convierten en acetona. En Estados Unidos se dispone de *alcohol n-propílico*, que proviene de la oxidación de mezclas de propano y butano o de la reducción de la acroleína, un derivado del propileno.

El *1-butanol* se obtiene por fermentación de ciertas melazas, fuente de menor importancia cada día. Los procedimientos de síntesis más importantes son el proceso oxo y la condensación aldólica del acetaldehído.

El *proceso oxo* tiene amplia aplicación para alcoholes primarios. Según la forma convencional del proceso, los alquenos se convierten en aldehídos por hidroformilación con una mezcla equimolecular de monóxido de carbono e hidrógeno.



En una modificación reciente del proceso oxo se emplean presiones más bajas (30 atm.) y un catalizador formado por cobaltocarbonilo acomplejado con tributilfosfina. Así se obtiene 1-butanol directamente empleándose 2 mol de hidrógeno por cada mol de monóxido de carbono.

La producción total de todos los butanoles asciende a 450 000 toneladas anuales. Los ésteres butílicos son disolventes para lacas; los butanoles en sí mismos tienen muchas aplicaciones que incluyen su empleo como plastificantes.

Otros alcoholes inferiores incluyen varios de los alcoholes amílicos así como sus ésteres; se emplean como agentes de flotación, productos farmacéuticos, plastificantes y disolventes para pinturas y lacas. Hay que notar el empleo como agente extractor del acetato de amilo en la fabricación de penicilina.

Los *alcoholes superiores* (desde C₆ e incluyendo los alcoholes «grasos») poseen estructuras variadísimas que incluyen cadenas lineales y ramificadas con el grupo hidroxilo en carbonos primario, secundario o terciario. Muchos productos comerciales son mezclas. Sus principales aplicaciones consisten en su empleo para agentes tensoactivos, detergentes sintéticos y plastificantes para resinas vinílicas. Todas estas aplicaciones suponen la utilización de los alcoholes como productos intermedios que deben ser transformados en otros.

Los *alcoholes grasos* son los que derivan de las grasas y aceites (y ceras) naturales, principalmente del aceite de coco y del sebo que son triglicéridos. El aceite de coco contiene principalmente ácidos C₁₂ y C₁₄ y el sebo los C₁₆ y C₁₈. Los ésteres pueden hidrogenarse a los correspondientes alcoholes y glicerina, directamente, o pueden convertirse en otros ésteres antes de su reducción. En un proceso típico como ejemplo se opera a 300° C y a 200 atm. utilizando óxido cúprico y cromito cúprico como catalizadores (sección 19.9). El alcohol laúrico, uno de los alcoholes grasos más importantes, se usa como tensoactivo (en forma de sulfato) y como plastificante en forma, por ejemplo, de ftalato de di-*n*-dodecilo.

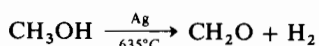
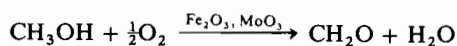
Estos alcoholes grasos procedentes de fuentes naturales compiten con los productos sintéticos obtenidos por el proceso oxo a partir de los alquenos o por polimerización del etileno con catalizadores Ziegler.

El alcohol superior más utilizado es quizás el *2-etil-1-hexanol* que se produce anualmente a razón de más de 90 000 toneladas. El alcohol se obtiene a partir del propileno por el proceso oxo modificado con la inclusión de una dimerización aldólica (sección 18.14) del *n*-butiraldehído que es el producto intermedio. La reducción del aldehído insaturado de ocho átomos de carbono da directamente el *2-etil-1-hexanol*. Un proceso aldólico múltiple que afecta al acetaldehído se emplea también en los EE. UU. para convertir un 20 % de su producción de acetaldehído en ese alcohol. La principal aplicación del alcohol es la obtención

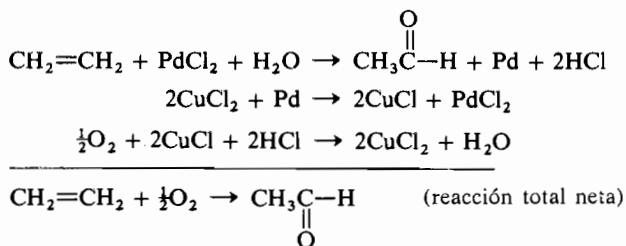
del ftalato de dioctilo (DOP, dioctyl phthalate), un plastificante importante para resinas vinílicas, que es en realidad ftalato de di(2-etil)hexilo.

36.6 Aldehídos y cetonas alifáticos

Anualmente se obtienen 3 000 000 de toneladas de *formaldehído* (disolución acuosa al 37 %), principalmente por condición catalítica en fase vapor o deshidrogenación del metanol. El catalizador es cobre o plata sobre un soporte, utilizado a 400-600° C si bien se afirma que ciertos óxidos metálicos son eficaces a temperaturas más bajas. Como ejemplo de ambos tipos de reacción pueden citarse:



El *acetaldehído* se obtenía por hidratación del acetileno en fase líquida empleando una sal mercúrica como catalizador (sección 14.15). Actualmente la mayor parte del acetaldehído se obtiene a partir del etanol por oxidación o por deshidrogenación (sección 17.7) de una forma análoga a la indicada para el formaldehído. Una mezcla de aire y etanol pasa a través de una rejilla de plata (catalizador) a 450° C; el calor de la reacción mantiene la reacción paralela de deshidrogenación, que es endotérmica. La deshidrogenación sin oxidación puede lograrse utilizando catalizadores a base de cobre y óxidos metálicos a 250-300° C, siendo el hidrógeno el subproducto obtenido. Recientemente se ha convertido en un procedimiento importante la oxidación directa del etileno a acetaldehído por medio de un catalizador a base de paladio (procedimiento Wacker):



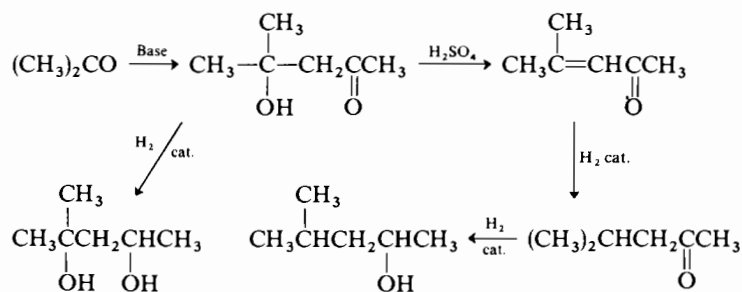
El cloruro cuproso promueve la oxidación del Pd a PdCl₂.

La *acroleína* se prepara por oxidación del propileno sobre un soporte que contiene óxido de cobre como catalizador, en presencia de vapor de agua y

a 350° C. Como se expondrá más adelante la acroleína se utiliza para obtener glicerina; puede oxidarse a ácido acrílico.

La *acetona* es un producto de máxima importancia industrial. La producción anual en los EE.UU. es de 1 000 000 toneladas. Sus aplicaciones más importantes comprenden la transformación a metilisobutilcetona, metilisobutilcarbinol, 4-metil-2-pentanol, metacrilato de metilo y bisfenol A. Su aplicación como disolvente se extiende a pinturas, lacas y acetato de celulosa. La acetona se obtiene principalmente por deshidrogenación catalítica en fase gaseosa del 2-propanol (sección 17.7). Se han citado muchos catalizadores tales como el cobre, el níquel Raney y el óxido de zinc, a temperaturas que van desde 150 a 500° C. También es factible la oxidación con aire u oxígeno produciéndose a la vez la oxidación y la deshidrogenación sobre plata o cobre como catalizador pero sin aislarse hidrógeno. La acetona surge como subproducto en el procedimiento para obtener fenol a partir del cumeno (sección 21.1); la acetona es uno de los coproductos de la oxidación de las mezclas propano/butano.

La obtención de la *metil isobutil cetona*, de la que se utilizan unas 80 000 toneladas anuales como disolvente para lacas y pinturas, es un ejemplo de un proceso integrado conducente a varios productos. La acetona se dimeriza con cal apagada en frío a diacetonalcohol el cual es deshidratado con ácido sulfúrico a óxido de mesitilo (sección 18.14); su hidrogenación con níquel Raney como catalizador da la cetona. La posterior hidrogenación rinde el 4-metil-2-pentanol mientras que la hidrogenación del diacetonalcohol dará un hexilenglicol, el 2-metil-2,4-pentanodiol:



El hidrógeno necesario para la operación proviene de la deshidrogenación paralela del isopropanol que sirve para obtener la acetona de partida.

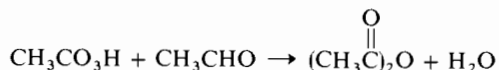
La *metil etil cetona* se obtiene por deshidrogenación del alcohol *sec*-butílico a 350-400° C sobre un catalizador de óxido de zinc o de latón, de una forma análoga a la deshidrogenación del 2-propanol. Aproximadamente el 70 % de las 140 toneladas obtenidas anualmente se destina a disolvente de lacas o de recubrimientos superficiales compitiendo con el acetato de etilo.

La *ciclohexanona* es a la vez un disolvente excelente y un intermedio clave en la obtención de caprolactama; se obtiene por hidrogenación catalítica (níquel) del fenol a ciclohexanol (sección 15.10), el cual se deshidrogena en fase gaseosa sobre un catalizador de zinc-hierro.

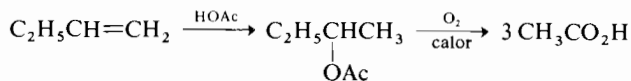
36.7 Ácidos y anhídridos alifáticos

La producción anual de *ácido acético* en los EE.UU. se estima en un millón de toneladas siendo el método más importante la oxidación del acetaldehído (sección 18.15). La producción de *anhídrido acético*, cuya mayor aplicación es la obtención de acetato de celulosa, es de unas 800 000 toneladas anuales. Más del 40 % del ácido acético se destina al anhídrido y al acetato de celulosa; un 30 % se transforma en acetato de vinilo; aproximadamente un 10 % sirve para obtener otros ésteres y un 5 % se convierte en ácido monocloroacético.

Las complejas relaciones de las materias industriales quedan de manifiesto por el hecho de que el 40 % del etanol fabricado se convierte en acetaldehído y que el 40 % del acetaldehído obtenido por todos los métodos se convierte en ácido y anhídrido acéticos. Se puede oxidar el acetaldehído con aire o con oxígeno, en fase líquida, empleando acetato de cobalto o de manganeso(II) a temperatura y presión moderadas. El anhídrido acético es un coproducto de la siguiente reacción del ácido peracético, producto intermedio de la reacción en condiciones anhidras:

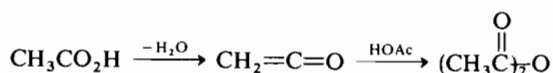


Un procedimiento nuevo e interesante consiste en catalizar en fase líquida la formación del acetato de *sec*-butilo a partir de 1-buteno y ácido acético (que se recicla); la oxidación y craqueo del ester con aire a 50-60 atm. y 200° C rinde 3 moles de ácido acético:



Los métodos industriales primitivos para obtener anhídrido acético son los que se utilizan todavía en el laboratorio, por ejemplo calentar la sal sódica del ácido acético con oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo o variantes análogas. Uno de los procedimientos más importantes de los que se emplean actualmente en los EE. UU. ya ha sido expuesto: la oxidación del acetaldehído para dar el ácido y el anhídrido. En otro procedimiento se piroliza el ácido acético a 700° C en presencia del fosfato de trietilo para dar cetena, la cual reacciona después

con ácido acético dando el anhídrido (sección 19.14). También puede pirolizarse la acetona a 650-700° C para dar cetena y metano.

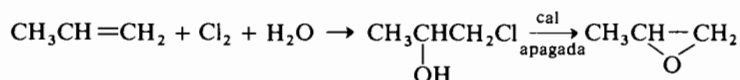


El *acetato de vinilo* puede considerarse como un derivado del ácido acético. Se obtenía tradicionalmente por adición del ácido acético al acetileno en fase gaseosa a 200° C sobre un catalizador de acetato de zinc o de cadmio (sección 14.15). Una técnica basada en el etileno ha aparecido recientemente, desafiando la producción del acetato de vinilo a partir del acetileno. El ejemplo es análogo al procedimiento de Wacker descrito anteriormente para la obtención del acetaldehído (catalizador de paladio) pero con el ácido acético sustituyendo al agua. También hace falta acetato sódico.

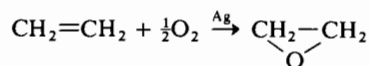
El acetato de polivinilo puede hidrolizarse a *alcohol polivinílico* que compete con el almidón como carga textil. El tratamiento del alcohol polivinílico con butiraldehído rinde *polivinilbutiral*, producto que se emplea como capa interna en los vidrios de seguridad.

36.8 Óxidos de alquenos y glicoles

Anualmente se obtienen aproximadamente 1,8 millones de toneladas de óxido de etileno y de 1000000 toneladas de óxido de propileno. Estos versátiles intermedios que se obtienen a partir de los alquenos respectivos dan una gran variedad de productos químicos importantísimos. Los primitivos procedimientos de obtención de estos óxidos de alquenos se basaban en el conocido método de las clorhidrinas, es decir, de la adición Markovnikov de HOCl a los alquenos (sección 14.5) cuyo ejemplo para el propileno se da a continuación:



Los procedimientos de oxidación directa para la obtención del *óxido de etileno* se desarrollaron tras extensas investigaciones y han sustituido en la actualidad a los procesos antiguos:



El 50 %, aproximadamente, del óxido de etileno se transforma en etilenglicol cuyas principales aplicaciones son anticongelantes para automóviles y fibras y láminas de poliésteres.

Para obtener óxido de propileno, han aparecido métodos indirectos que utilizan peróxidos de hidrocarburos como intermedios. Los hidroperóxidos, como el del isobutano (hidroperóxido de *t*-butilo), oxidan al propileno a óxido de propileno dando (en el ejemplo) alcohol *t*-butílico o isobutileno (su producto de deshidratación) como coproducto:



Las reacciones químicas del óxido de propileno son análogas a las del óxido de etileno (véase sección 17.9). Alrededor de un 30 % se convierte en propilén-glicol para fibras tipo poliéster, plastificantes para diésteres vinílicos, líquidos para frenos o para su empleo en el celofán o como humectante. Un 40 % del óxido de propileno se hace reaccionar con alcoholes polihidroxílicos para dar polipropoxi éteres (polioles) de peso molecular elevado; un 15 % sirve para obtener glicoles polipropilénicos y quizá un 5 % para dipropilenglicol, sirviendo el resto para otros derivados.

36.9 Glicerina

La *glicerina* es un compuesto versátil que se incorpora literalmente a centenares de productos como humectante, en las industrias de la alimentación, tabaco, cosmética y farmacéutica. También se emplea como lubricante, plastificante, agente espesante y como componente de las resinas alquílicas (gliptales). El ester trinitrico de la glicerina es el explosivo conocido como nitroglicerina. Debido a ser extraordinariamente sensible al choque, la nitroglicerina se utiliza diluída en tierras sílicas o en serrín dando el potente explosivo denominado dinamita.

Durante el transcurso de los años la producción de glicerina procedía a partes casi iguales de fuentes naturales (a partir de la saponificación de las grasas, sección 19.8) y sintéticas. El declive en el empleo de jabones ha afectado, lógicamente, a la producción de glicerina. Los procedimientos sintéticos desarrollados a lo largo del tiempo aparecen resumidos en la figura 36.1; todos los pasos se basan en reacciones normales.

La epíclorhidrina es un intermedio muy útil que puede aislarse en la síntesis de la glicerina. La epíclorhidrina (en exceso) y el bisfenol A se condensan en presencia de un álcali para dar un polímero lineal que se emplea para adhesivos y para recubrimientos superficiales (sección 24.3).

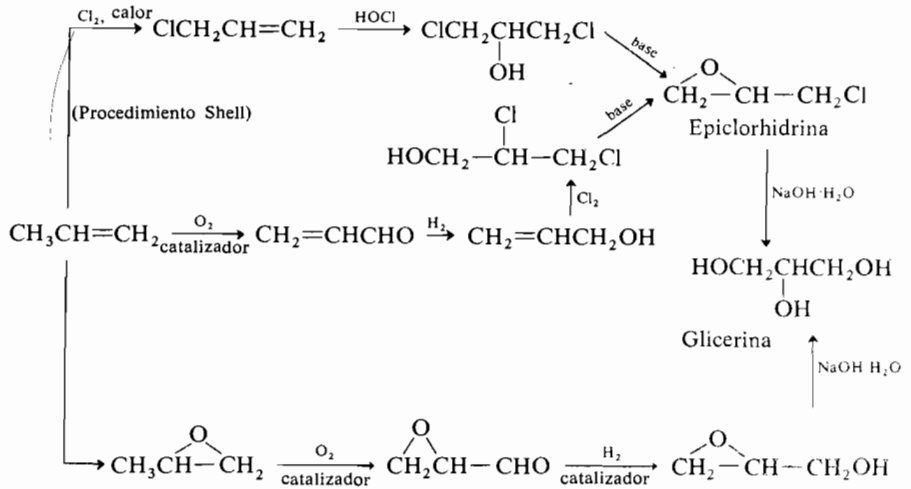


Figura 36.1 Producción sintética de glicerina

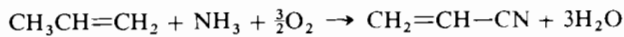
36.10 Acrilonitrilo y acrilatos

El *acrilonitrilo* se consume (unas 900 000 toneladas anuales) para fabricar fibras sintéticas —Orlon, Acrilan— (un 60 %), resinas (un 20 %) y cauchos de tipo nitrilo (un 10 %).

En el primer procedimiento se condensaba el óxido de etileno con el cianuro de hidrógeno para dar un β-hidroxinitrilo que se deshidratava a acrilonitrilo:



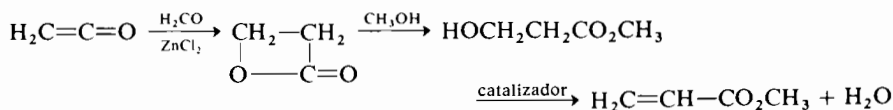
Otro procedimiento importante utiliza la amonioxidación en fase gaseosa del propileno sobre un catalizador adecuado:



El acrilonitrilo puede copularse catódicamente en sentido «cola-cola» para dar un hidrodímero, el adiponitrilo, que se utiliza para fabricar el nylon 6,6 (sección 36.11). Este proceso electroquímico es uno de los más importantes en la industria actual.



La cetena (procedente del craqueo de la acetona) y el formaldehído dan en presencia de cloruro de zinc o de cloruro de aluminio la β -propiolactona que es muy versátil. La adición de metanol en frío, catalizada por bases, da hidroxiacrilato de metilo que se deshidrata a acrilato de metilo:



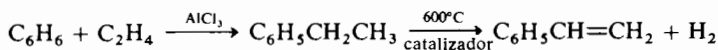
Véase la sección 24.3 donde se describen los polímeros acrílicos.

36.11 Productos derivados del benceno

El benceno ocupa el segundo lugar por la cantidad en que se produce; en EE.UU. se consumen anualmente unos 5 millones de toneladas. Se estima que sus usos principales comprenden: obtención de estireno (40 %), de ciclohexano (30 %) y de fenol (20 %). El resto se destina a detergentes, anilina, anhídrido maleico y otros productos.

El *estireno* es uno de los productos más importantes de la industria del petróleo habiéndose alcanzado anualmente unos 2,7 millones de toneladas. Es el monómero utilizado para el poliestireno (sección 24.3). Otras aplicaciones incluyen las resinas y los elastómeros estireno-butadieno: resinas ABS (acrylonitrile-butadiene-styrene) y cauchos modificados con estireno.

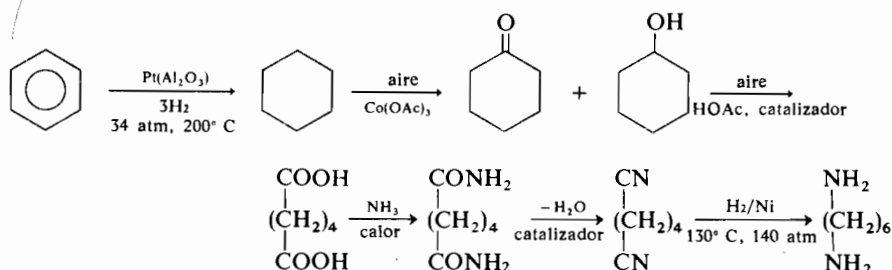
La mayoría de los procedimientos para obtener estireno se basan en la alquilación del benceno con etileno en fase líquida, empleando cloruro de aluminio, una temperatura de 90° C y una presión moderada (sección 15.5):



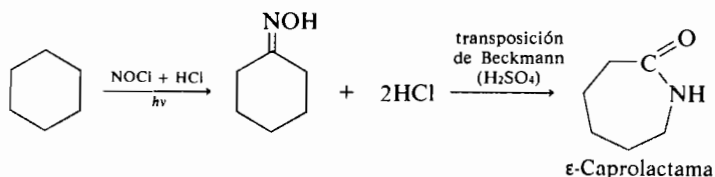
Se emplea exceso de benceno para evitar la polialquilación. También se ha anunciado un procedimiento en fase gaseosa a temperatura y presión más altas y sobre ácido fosfórico o alúmina-sílice como catalizadores. El etilbenceno se deshidrogena a estireno a 600° C o más, en presencia de vapor de agua y con óxidos metálicos como catalizadores. La mezcla de reacción se purifica por destilación a presión reducida en presencia de inhibidores de polimerización.

El *ciclohexano* se obtiene en grandes cantidades (1 100 000 toneladas anuales) por hidrogenación del benceno (sección 15.10). Se destina principalmente a la fabricación del nylon 6,6. Su oxidación con aire o con oxígeno da una mezcla

de ciclohexanona y ciclohexanol, que se oxidan posteriormente a ácido adípico. La hexametilendiamina, que es el otro componente de nylon 6,6 (sección 24.2), puede obtenerse a partir del ácido adípico. Las ecuaciones correspondientes son:

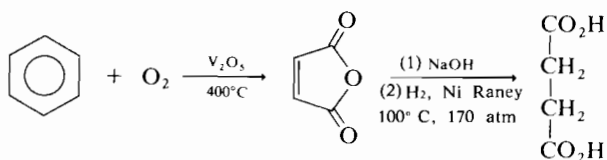


Se puede conseguir que la oxima de la ciclohexanona experimente una transposición de Beckmann con ácido sulfúrico como catalizador, para dar una amida cíclica de siete eslabones, la caprolactama (véase sección 20.7). Esta amida cíclica puede polimerizarse para dar una fibra textil, el nylon 6, que en los Estados Unidos se fabrica en cantidad equivalente a la cuarta parte de la producción de nylon 6,6. El ácido sulfúrico (oleum) se neutraliza con amoníaco dando cinco kilos de sulfato amónico (abono) por cada kilo de caprolactama. Para evitar esto un procedimiento japonés trata la ciclohexanona con cloruro de nitrosilo y cloruro de hidrógeno fotoquímicamente, obteniendo así la oxima. Si bien sigue necesitándose ácido sulfúrico (oleum) para la transposición de la caprolactama, la cantidad es sólo del 50 % y el cloruro de hidrógeno puede reciclarse:



El *fenol* es el tercer producto químico importante obtenido del benceno. Los métodos tradicionales, consistentes en la fusión con álcali del benzenosulfonato sódico o la hidrólisis del clorobenceno (sección 17.11), están siendo sustituidos por métodos nuevos. El camino más económico parece ser el que utiliza el hidroperóxido de cumeno. El benceno se alquila con propileno para dar cumeno el cual es oxidado con aire a su hidroperóxido; este último se descompone mediante un catalizador ácido a fenol y a acetona como subproducto (está detallado en la sección 21.1). El 50 %, aproximadamente, de la producción de fenol se utiliza para obtener resinas fenólicas que se emplean como láminas, en recubrimientos, y como adhesivos.

El benceno puede oxidarse en presencia de pentóxido de vanadio a 400° C a *anhídrido maleico*. La hidrogenación de la sal disódica del ácido maleico sobre un catalizador de níquel Raney produce *ácido succínico* en forma de sal:



El anhídrido maleico es indudablemente el más importante de los dos productos, y se emplea principalmente para resinas tipo poliéster proporcionando las insaturaciones para el entrecruzamiento.

36.12 Productos derivados del tolueno

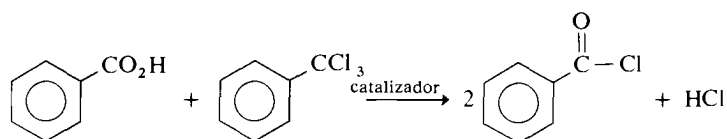
Mucho tolueno del que se obtiene en los EE. UU. se transforma en benceno siendo su otra aplicación importante el empleo como disolvente para resinas sintéticas, recubrimientos superficiales, adhesivos o usos similares. Su empleo tradicional como producto químico intermedio, aún importante, es la fabricación del potente explosivo TNT. El tolueno se trata con una mezcla de ácidos sulfúrico y nítrico, normalmente en tres pasos, para dar sucesivamente el mono-, el di- y finalmente el 2,4,6-trinitrotolueno. El efecto activante del metilo permite que el proceso tenga lugar.

La producción de tolueno se ha visto estimulada por el rápido crecimiento e importancia de los polímeros de uretano (sección 24.2). El diisocianato comercial más importante es el de tolueno (TDI) que se prepara a partir del 2,4-dinitrotolueno que ha sido reducido a la diamina correspondiente. El tratamiento con fosgeno da el dicarbamilcloruro que con aire caliente a 115° C forma el diisocianato liberando cloruro de hidrógeno (sección 24.2).

El tolueno se cloraba, y aún se sigue haciendo, en etapas, para dar cloruro de bencilo, cloruro de bencilideno y benzotricloruro, los cuales se hidrolizan a alcohol bencílico, benzaldehído y ácido benzoico respectivamente. Anualmente se fabrican más de 36 000 toneladas de cloruro de bencilo de las que un 60 % se transforman en ftalato de bencilo, un plastificante para baldosas vinílicas para suelos. Se fabrican al año 3 600 toneladas de alcohol bencílico, una de cuyas aplicaciones de importancia creciente es servir como agente para contribuir a disolver el nylon en el proceso de teñido de esas fibras textiles.

La oxidación con aire del tolueno en fase líquida a ácido benzoico tiene lugar a 150-175° C y utiliza naftenatos de cobalto y de manganeso como catalizadores. El ácido benzoico bruto contiene varias impurezas y reacciona con

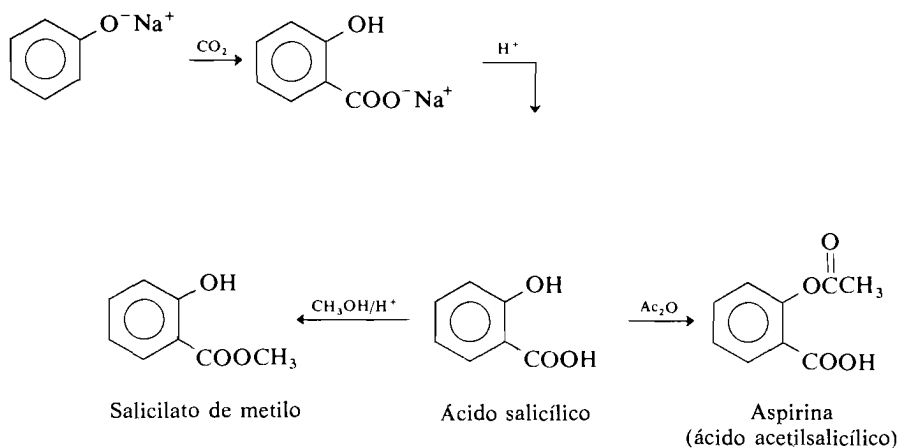
el benzotricloruro en presencia de cloruro de zinc u otros catalizadores formando cloruro de benzoilo que puede purificarse por destilación:



36.13 Productos farmacéuticos y medicamentos

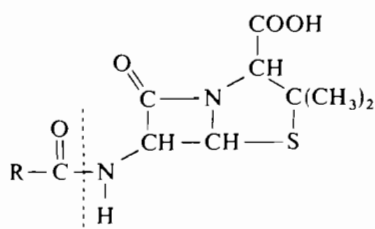
Algunos medicamentos importantes proceden de fuentes naturales; en algunos casos se modifican los medicamentos primitivos buscando otros análogos que tengan las propiedades deseadas. Otros tienen un origen exclusivamente sintético; las reacciones químicas utilizadas para sintetizarlos son extraordinariamente parecidas a las reacciones típicas de laboratorio y no tan diferentes como las que se han descrito en las secciones precedentes de este capítulo. A continuación se citan algunos procedimientos típicos de fabricación u obtención.

La aspirina se obtiene calentando fenóxido sódico y dióxido de carbono a presión (reacción de Kolbe). La acidificación libera ácido salicílico que se acetila con anhídrido acético. La esterificación del ácido salicílico con metanol en medio ácido produce salicilato de metilo que es la esencia de pirola.



La penicilina se obtiene industrialmente aislándola de cultivos de unos mutantes del hongo *Penicillium chrysogenum*. Hay una gran variedad de penicilinas

activas, todas ellas con la estructura general indicada más adelante. El hongo *P. chrysogenum* produce la penicilina G (bencilpenicilina, $R = C_6H_5CH_2$) que es aún la obtenida en mayor cantidad.



Penicilinas

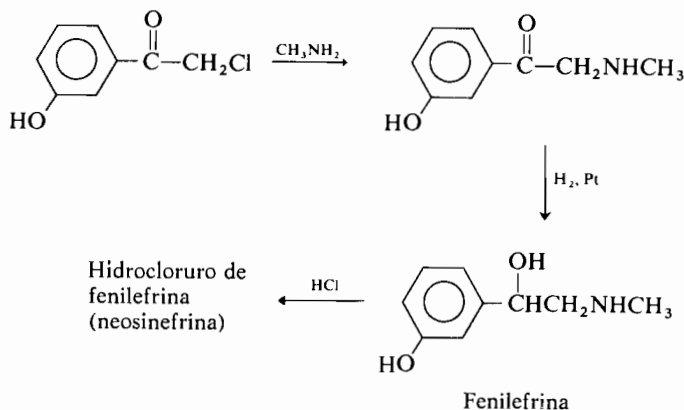
| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| Penicilina G | $R = C_6H_5CH_2-$ (natural) |
| Penicilina F | $R = CH_3CH_2CH=CHCH_2-$ (natural) |
| Penicilina V | $R = C_6H_5OCH_2-$ (biosintetizada) |
| Fenoxietilpenicilina | $R = C_6H_5OCH-$ (semisintética) |
| | CH_3 |

La penicilina se administra en forma de sal del grupo carboxilo ácido; generalmente sal sódica, potásica o la sal de procaína (una amina, véase más adelante). Se pueden obtener otras penicilinas mediante otras cepas de *Penicillium* o añadiendo a los medios de cultivo precursores de cadenas laterales. Un ejemplo importante de penicilina biosintética es la penicilina V ($R = C_6H_5OCH_2-$) obtenida por fermentación en presencia de ácido fenoxiacético. Actualmente, y en proporción significativa, se obtienen las penicilinas conocidas y otras nuevas a partir del ácido 6-aminopenicilánico (la estructura vista anteriormente con el grupo RCO sustituido por H) el cual, aunque también puede aislarse de hongos se obtiene mejor por ruptura enzimática de la penicilina G. Condensando este compuesto con el anhídrido de ácido conveniente o haciéndolo reaccionar con el ácido en presencia de diclorohexilcarbodiimida, se obtiene la penicilina deseada. Una de estas penicilinas semisintéticas es la fenoxietilpenicilina ($R = C_6H_5OCHCH_3$). El método biosintético de obtención se ha convertido en importante debido a la necesidad de obtener antibióticos nuevos que ataquen a las bacterias resistentes a las penicilinas naturales, de las que existen muchas.

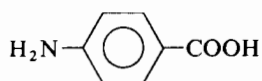
Las sulfamidas se discutieron en la sección 30.7. Aunque todavía son importantes, su fabricación se ha estancado bastante desde que se dispuso de los antibióticos.

El hidrocloreuro de fenilefrina (neosinefrina) es uno de los muchos medicamentos simpatomiméticos de los que constituyen otros ejemplos corrientes la

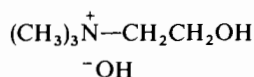
amfetamina (benedrina, 1-fenil-2-propanamina) y la epinefrina (adrenalina). El hidrocloreto de fenilefrina se suele preparar así:



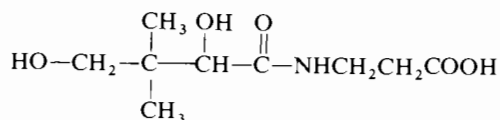
Ciertos «factores» hidrosolubles parecen tener una gran importancia en el metabolismo de las plantas y de los animales. El cloruro de colina, el ácido *p*-aminobenzoico y el ácido pantoténico son tres de ellos. Su importancia en la nutrición humana es dudosa pero actúan como constituyentes normales de las células y desempeñan un papel importante en el metabolismo celular. En el cuerpo humano son sintetizados por la flora intestinal; existen en muchos alimentos. Estos compuestos se obtienen industrialmente para utilizarlos como suplementos alimenticios para crecimiento (especialmente para aves). El ácido *p*-aminobenzoico se obtiene por oxidación del *p*-nitrotolueno con dicromato potásico (o permanganato potásico) en presencia de sulfúrico lo que le transforma en ácido *p*-nitrobenzoico. Éste se reduce con ácido clorhídrico y estaño o hierro al hidrocloreto del ácido *p*-aminobenzoico. La colina, hidróxido de trimetil-β-hidroxi-etilamonio, se suele obtener por reacción del óxido de etileno con trimetilamina acuosa y puede transformarse en una gran variedad de sales neutralizándolo con el ácido adecuado (por ejemplo el clorhídrico para obtener el cloruro). La acetilación del grupo hidroxilo del cloruro de colina con anhídrido acético da el cloruro de acetilcolina.



Ácido *p*-aminobenzoico

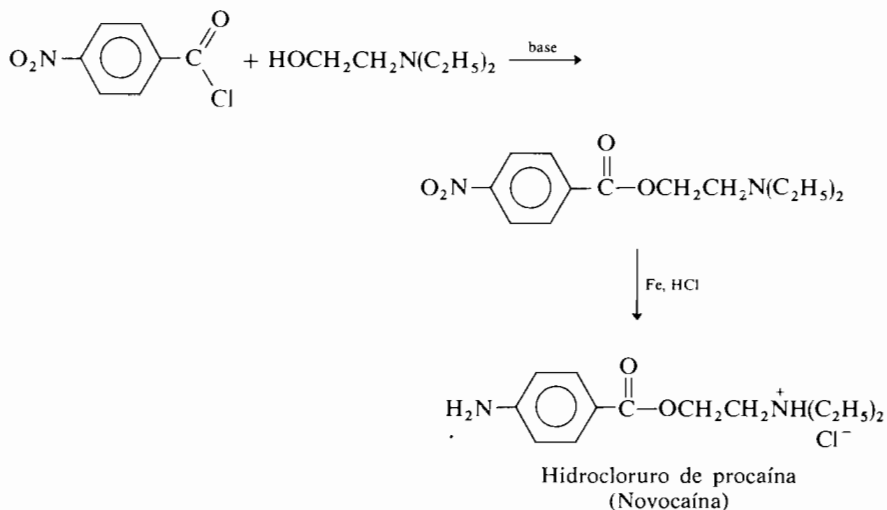


Colina

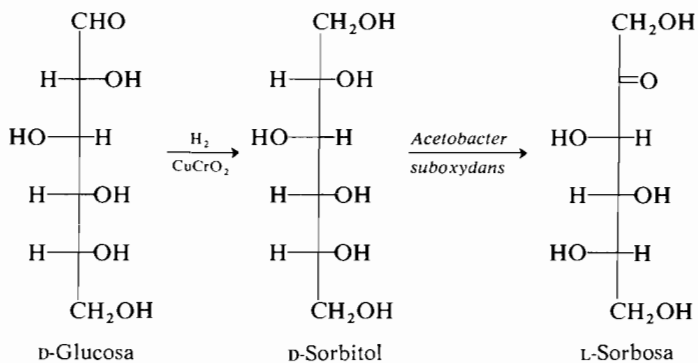


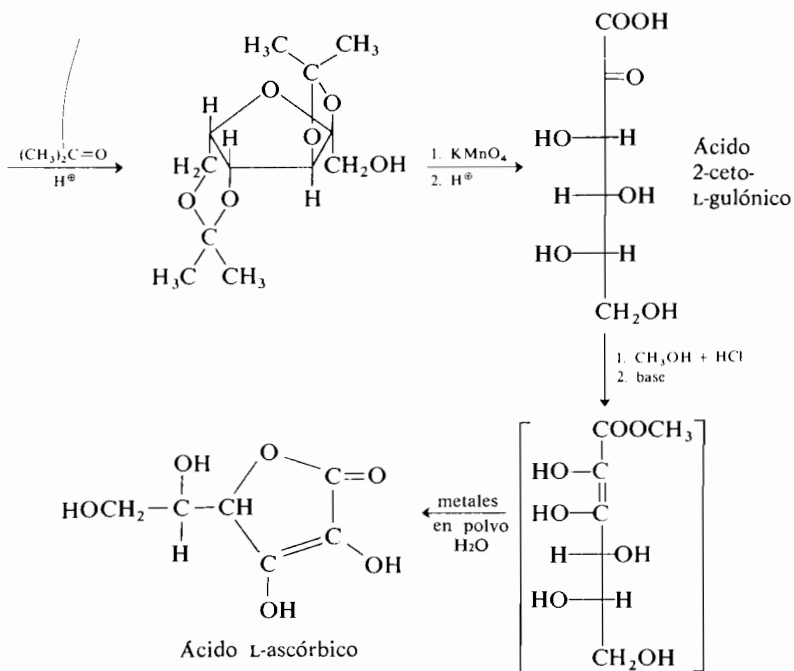
Acido pantoténico

Ciertos ésteres del ácido *p*-aminobenzoico actúan como anestésicos locales. Uno muy corriente es el hidrocloreto de procaína (novocaína); se obtiene como se indica a continuación (lo que constituye un esquema general para la síntesis de estos compuestos):



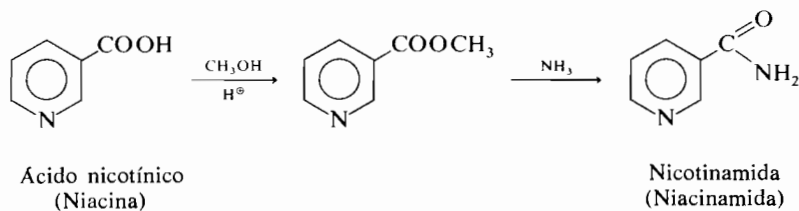
Finalmente se esquematizan las síntesis del ácido ascórbico (vitamina C), del ácido nicotínico y de la nicotinamida (del grupo de vitaminas B) como ejemplos de las obtenciones industriales de vitaminas:





Obsérvese la oxidación microbológica utilizada en el segundo paso.

Para la obtención del ácido nicotínico y de la nicotinamida se parte del alquitrán de hulla o de la quinoleína o de la β -picolina sintéticas (secciones 28.6 y 28.7). La oxidación con permanganato da ácido nicotínico el cual se convierte en la nicotinamida a través del ester metílico:



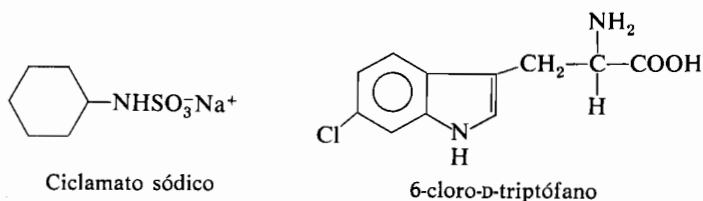
36.14 La química y las industrias de la alimentación

Las industrias de la alimentación de los EE.UU. venden anualmente productos por valor de 105 000 millones de dólares. Antigamente cada familia manipulaba

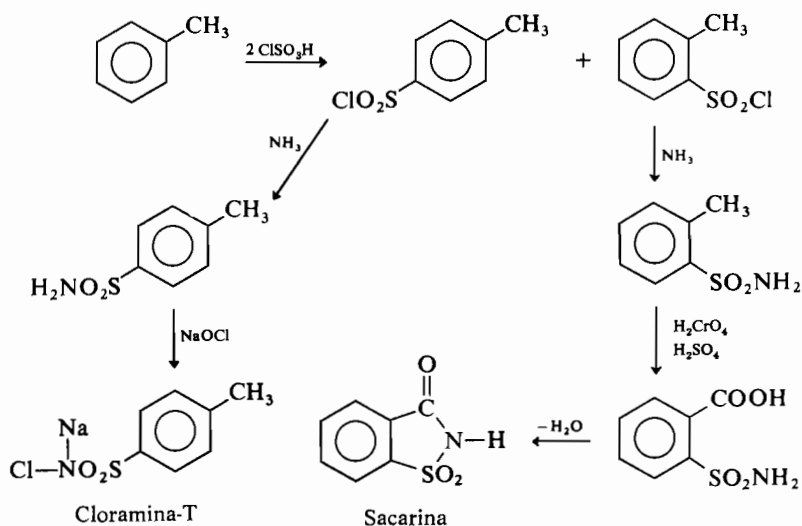
sus propios alimentos; hoy día, y en su mayor parte, lo hacen en su lugar las industrias de la alimentación. Los logros de los químicos cimentan parte de los avances de estas industrias. Los químicos suministran productos que conservan, emulsifican, espesan, colorean, dan aroma, acidulan, fermentan, o enriquecen el valor nutritivo de los alimentos. Los elevados rendimientos de las cosechas están asegurados gracias a los productos químicos que las protegen del daño causado por los microbios y por los insectos así como de la competencia de la cizaña y otras malas hierbas. Los animales alcanzan mayor peso en menos tiempo y con menos alimentos gracias al empleo de aditivos en su dieta alimenticia. Hasta la recogida de cosechas puede verse facilitada empleando productos químicos, los cuales, por ejemplo, pueden hacer que todas las naranjas de un árbol dado maduren y caigan solas al suelo simultáneamente.

El almidón, la goma arábiga, el agar-agar, la carboximetilcelulosa y la metilcelulosa son los agentes espesantes más importantes. Los emulsificantes comprenden mono- y di-glicéridos. Los antioxidantes más ampliamente utilizados para evitar la degradación oxidante de las grasas, son el BHA («butylated hidroxianisol»), mezcla del 2- y del 3-*t*-butil-4-metoxifenol y el BHT, 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol. El ácido benzoico y el benzoato sódico se emplean para conservar alimentos ácidos como zumos de frutas o componentes de ensaladas. Los esterres alquílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico («parabens») se emplean para conservar artículos de panadería y pastelería (horneados), cervezas y frutas. Los propionatos sódico o cálcico se añaden a los productos horneados o a los lácteos para evitar el crecimiento de hongos. En los EE.UU. se emplean anualmente casi 2 000 toneladas de colorantes sintéticos para colorear dulces, postres, helados, bebidas, «perros calientes» y pasteles. Los aromas o esencias constituyen hoy día la clase de aditivos más importante, utilizándose unos 750 ingredientes distintos.

Los norteamericanos golosos, pero conscientes de su peso, han creado un mercado enorme para los sucedáneos del azúcar carentes de calorías. La sacarina ha venido empleándose desde hace muchos años pero presenta el inconveniente de dejar después un gusto amargo. Los ciclamatos sódico y cálcico se utilizaron hasta ser prohibidos en 1970 debido a los informes de que podían originar cáncer de vejiga en las ratas. Tanto la sacarina como los ciclamatos están siendo revisados para mayor seguridad. Mientras, se han desarrollado nuevos edulcorantes. El aminoácido sintético, 6-cloro-D-triptófano que está siendo ensayado, es unas 100 veces más dulce que la sacarosa. El edulcorante (o endulzante) más llamativo es una proteína denominada *miraculina*, aislada de ciertas bayas africanas. La *miraculina* puede tomarse como pequeños caramelos de frutas. Tomando uno antes de comer, todos los zumos que saben ácidos adquieren sabor dulce. ¡Hasta los postres con zumo de limón parecen dulces! Sin embargo, esta proteína no afecta al sabor de los alimentos que no son ácidos, como el pan o la carne.



La síntesis industrial de la sacarina es un ejemplo de las clásicas síntesis orgánicas adaptado a la producción a gran escala. La secuencia de pasos se indica a continuación. Hay dos aspectos importantes de esa ruta que merecen destacarse: (1) el subproducto cloruro de *p*-toluensulfonylo que se separa de su isómero orto (el que se busca) puede convertirse en el útil desinfectante cloramina-T; y (2), debe advertirse la enorme utilidad del ácido clorosulfónico para las reacciones de sustitución aromática (véase la exposición de las sulfamidas en la sección 30.7).



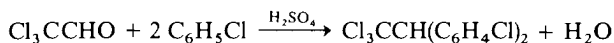
El glutamato monosódico (MSG, *monosodium glutamate*, «Accent») se ha empleado durante mucho tiempo como agente que exalta el sabor de una gran variedad de productos alimenticios. Aunque existe un camino sintético, todavía es más económico su aislamiento a partir de fuentes naturales. Se hidrolizan proteínas vegetales (harina, maíz, soja, remolacha) y tras un complicado esquema para la purificación se logra aislar el producto. También se ha desarrollado un método a base de fermentación. Es curioso que el Japón sea a la vez el mayor productor (alrededor de un 50 %) y el mayor consumidor (~ 40 %) del L-glutamato monosódico. Las cocinas china y japonesa emplean mucho el MSG. Esta sustancia pro

duce en ciertas personas el conjunto de síntomas conocido como «enfermedad de los restaurantes chinos».

36.15 Pesticidas

Los productos químicos que entran en la amplia denominación de pesticidas y que se clasifican según su función como insecticidas, herbicidas y fungicidas, son de gran importancia para el hombre y su ecología. A esas categorías hay que añadir los productos empleados en fumigaciones, los larvicidas, acaricidas, repelentes de insectos, roedoricidas, reguladores del crecimiento vegetal y agentes desfoliantes. Los pesticidas nos benefician enormemente ayudándonos a aumentar las cosechas suministrando más alimentos a una población en aumento y a controlar las plagas transmisoras de enfermedades. Se supone que los 10^{18} insectos que habitan nuestro mundo son los responsables de que mueran casi la mitad de los seres humanos y del consumo o destrucción de un tercio de lo que el hombre cultiva o almacena. El crecimiento de la industria de pesticidas ha sido espectacular; la de los EE.UU. produce casi 500 000 toneladas por valor de mil millones de dólares.

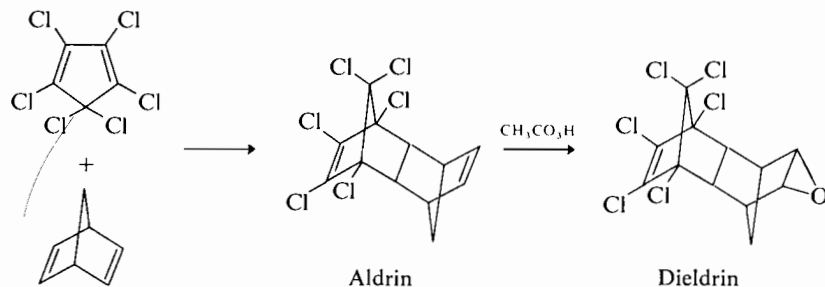
Los insecticidas muy clorados han sido los predominantes desde un punto de vista histórico y el ejemplo clásico y más importante es, sin duda alguna, el DDT o 2,2-di(*p*-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano que se obtiene por condensación del clorobenceno con el cloral (tricloroacetaldehído) en presencia de ácido sulfúrico (sección 15.5). El producto es en realidad una mezcla que contiene del 65 al 85 % del isómero citado y como subproducto más importante el isómero orto-para.



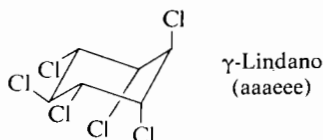
El DDT es un insecticida persistente, es decir estable frente a las fuerzas destructivas del medio ambiente, y existe durante meses y años no sólo en los suelos y en las aguas sino también en los vegetales y animales. Si se emplea anisol (metoxibenceno) en la condensación en vez de clorobenceno, se obtiene metoxi-cloro, 2,2-di(*p*-metoxifenil)-1,1,1-tricloroetano.

Otros insecticidas persistentes derivan del hexaclorociclopentadieno (hex) por reacciones de Diels-Alder. El hex se obtiene en la cloración de los pentanos mediante dos pasos. El primero consiste en la fotocloración del pentano con una relación cloro/pentano de 9 : 1, y el segundo implica una reacción con cloración catalítica, isomerización y deshidrocloración que conduce finalmente al hexaclorociclopentano que es muy estable termodinámicamente. El *aldrin* es el aducto del hex con el biciclo [2,2,1]heptadieno y el *dieldrin* es el monoepóxido del aldrin.

El *clordano* se forma por adición de cloro al doble enlace, muy reactivo, del

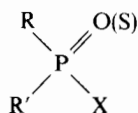


aducto de Diels-Alder formado por el hex y el ciclopentadieno. La fotocloración del benceno da una mezcla bruta de productos en la que predominan los isómeros del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano. El isómero activo es el γ , presente en la mezcla en un 10-18 % y constituye el insecticida persistente denominado *lindano*:

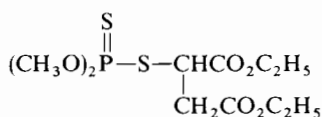


Aunque es extraordinariamente eficaz en el control de los insectos transmisores de enfermedades y destructores de cosechas, el uso de los insecticidas persistentes debe ser severamente restringido debido al peligro que entrañan para otros seres vivos incluido el hombre.

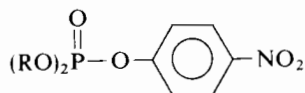
Otro gran grupo de insecticidas está formado por los fosfatos orgánicos representados por el malation y los parationes, especialmente el metilparation. Estos compuestos se preparan por la acción de un agente fosforilante de estructura general.



con un nucleófilo, por ejemplo el *p*-nitrofenóxido sódico en el caso de los parationes. Tal esquema general permite una enorme diversidad de agentes tóxicos por formación de enlaces O—P o S—P. Estos compuestos son menos persis-



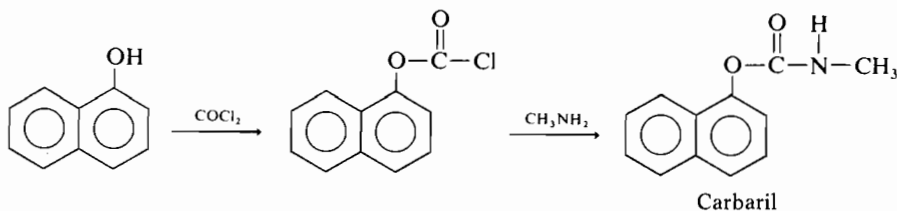
Malation



R = CH₃ y C₂H₅
Metil y etil-paration

tentes, es decir están sujetos a una destrucción más rápida por hidrólisis y oxidación. Los fosfatos orgánicos pueden designarse como *anticolinesterasas* ya que actúan bloqueando los centros activos de la acetilcolinesterasa, enzima común a mamíferos e insectos. Algunos son muy tóxicos para el hombre.

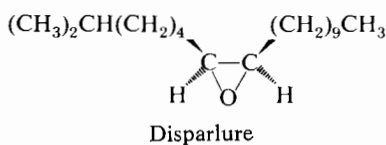
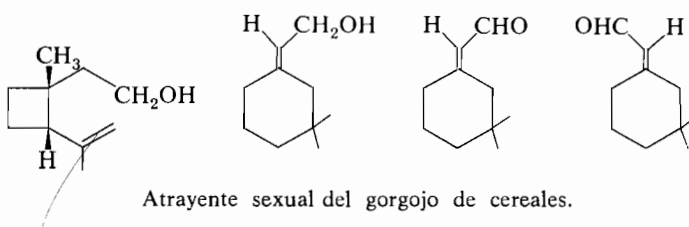
El tercer gran grupo de insecticidas está formado por los carbamatos, de los cuales el carbaril («Sevin») es el ejemplo más importante. La síntesis parte del α -naftol que se condensa con el fosgeno para formar el clorocarbonato; el tratamiento con metilamina rinde el carbamato:



Los pesticidas aparecieron como armas para controlar las enfermedades del hombre y de los animales transmitidas por los insectos (paludismo, tifus, fiebre amarilla y peste), las de los vegetales también transmitidas por insectos y la destrucción de cosechas producidas por ellos (gorgojo de los cereales, lombrices de tierra), hierbas perjudiciales, y hongos. Sin embargo, los límites de toxicidad para las especies vivientes no tienen una separación tajante y el problema con que nos enfrentamos en la década actual consiste en descifrar las complejas interrelaciones de los factores ambientales que resultan de la aplicación de los pesticidas. Se buscan nuevos caminos para controlar los insectos obteniéndose progresos en las áreas de los atrayentes sexuales y de la esterilización de insectos que hacen que la reproducción no sea fecunda.

Un producto químico segregado por un animal puede actuar como mensajero para atraer el sexo opuesto, marcar rutas o territorios, avisar un peligro o congrega individuos. Se denominan feromonas los mensajeros químicos utilizados por miembros de la misma especie para comunicarse. Los agentes atrayentes sexuales de los insectos son las feromonas más notables. ¡La mariposa macho del gusano de la seda, gracias a los detectores de sus antenas, puede ser atraída por las feromonas de una hembra a 4 km de distancia! ¡Bastan 30 moléculas de feromona sexual para excitar a una cucaracha macho norteamericana! Existen varias formas de empleo de feromonas obtenidas por síntesis para controlar los insectos. Por ejemplo, se pueden emplear pequeñas cantidades de atrayentes sexuales para cebar trampas, o distribuir feromonas sintéticas sobre áreas infectadas para confundir a los insectos en su búsqueda de pareja. Los insectos contienen tan minúsculas

cantidades de feromonas que su aislamiento y la determinación de su estructura seguirán constituyendo apasionantes desafíos. El atrayente sexual del gorgojo de los cereales (mezcla de cuatro compuestos) y el de la polilla (denominado «Disparlure») existen disponibles tras su síntesis y se están empleando experimentalmente para controlar estas plagas. Estos métodos para combatir insectos presentan grandes ventajas tanto desde el punto de vista económico como desde el ecológico.



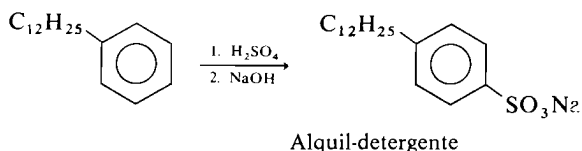
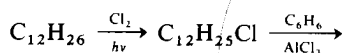
Dentro de los herbicidas, el 2,4-D, ácido (2,4-diclorofenoxi)acético, supone el 40 % de un mercado de 20 000 toneladas. Esta sustancia se califica como herbicida a posteriori para trigo y maíz y se obtiene por reacción del ácido cloroacético con el fenóxido sódico. Aproximadamente el 15 % del mercado lo constituyen dos triazinas, la *atrazina* y la *simazina*, que son herbicidas a priori para el trigo y el maíz. La atrazina es la 2-cloro-4-etilamino-6-isopropilamino-*s*-triazina; la simazina es idéntica salvo que lleva en la posición 6 un grupo etilamino. Otros herbicidas son ácidos benzoicos sustituidos como el *amiben* y el 2,4,5-T, ácido (2,4,5-triclorofenoxi)acético, antigua sustancia de total eficacia para controlar los matorrales en los linderos y servidumbres de paso.

Los fungicidas tienen estructuras y funciones muy variadas. Entre ellos figura el antiguo «caldo bordelés» preparado por los agricultores con cal y sulfato cúprico, los compuestos orgánicos tipo tiocarbamatos, los compuestos de estaño o de mercurio así como muchos otros.

36.16 Detergentes sintéticos

Los detergentes sobrepasan actualmente a los jabones en los EE.UU. en una proporción de 7 a 1. El único jabón que se consume hoy día en cantidad es el de tocador. La producción de jabones y detergentes en los EE.UU. asciende a 3 mi-

lones de toneladas anuales. Los alquilbencenos forman el armazón de la industria de detergentes sintéticos y esta situación durará indefinidamente. El dodecilbenzeno se sulfona (sección 30.7) y neutraliza para dar el alquilsulfonato lineal comercial (LAS, linear alkylte sulfonate); éste se mezcla con fosfatos y otros aditivos para satisfacer las diferentes demandas de los consumidores. Los productos de tipo LAS se califican de «blandos» en tanto cuanto que la cadena lineal produce sustancias relativamente biodegradables y por tanto menos propensas a dar espumas en las plantas de tratamiento de aguas residuales. El consumo de detergentes en los EE.UU. pertenece exclusivamente a los de esta categoría. Los detergentes ABS (alkylbenzene sulfonate) o alquilbencenosulfónicos son los que tienen el grupo alquilo muy ramificado y como consecuencia muy resistente a la biodegradación; son los *detergentes «duros»*.



La fuente u origen de los alquilbencenos de partida ha variado con el transcurso de los años. Al principio, en los años 40, se monocloraba fotoquímicamente una fracción de queroseno adecuada conteniendo de 11 a 14 átomos de carbono y el cloruro de «querilo» resultante se utilizaba para aquilar el benceno con cloruro de aluminio como catalizador (sección 15.5).

El procedimiento quedó anticuado y fuera de uso cuando se dispuso del tetrámero del propileno a bajo coste. La alquilación del benceno con este alqueno C_{12} a temperaturas moderadas y con fluoruro de hidrógeno como catalizador da el dodecilbenzeno muy ramificado, detergente «duro». Al desarrollarse los tamices moleculares han resultado asequibles las *n*-parafinas partiendo de las fracciones del petróleo y sirviendo como fuente para los detergentes LAS y reviviendo la alquilación de Friedel y Crafts con cloruro de cetilo.

La competencia a los alquilbencenos les viene de los alcoholes primarios sintéticos de intervalo C_{12} — C_{18} como se ha descrito en otra parte. Éstos se esterifican con ácido sulfúrico y se neutralizan con hidróxido sódico dando productos de fórmula ROSO_3Na . El sulfato de laurilo constituye un ejemplo importante pero los sulfatos se venden en una cantidad que es, quizá, una quinta parte de los productos tipo LAS.

Además del problema de la biodegradabilidad, también ha levantado muchas críticas el elevado porcentaje de fosfatos de muchos de los productos que emplea el consumidor (que alcanza al 50 % o más). Los fosfatos exaltan la eficacia limpiadora. Sin embargo, la incorporación de estos detergentes a los ríos y a los lagos por medio de las aguas residuales aumenta el contenido nutritivo de las aguas; en el proceso denominado *eutrofización* ocurre que el exceso de sustancias nutritivas produce el crecimiento de algas y hierbas lo cual a su vez ocasiona el consumo del oxígeno del agua. Otros orígenes de estos fosfatos nutritivos son los abonos agrícolas y los desechos del organismo humano.

La sustitución de todos o parte de los fosfatos por otras sustancias puede tener un gran impacto en las industrias de detergentes y en ciertos aspectos de las industrias químicas. Tanto la industria de los detergentes como ciertas ramas de las industrias químicas están actualmente dedicadas al descubrimiento y desarrollo de sustitutos adecuados para los fosfatos.

CAPITULO 37

Historia concisa de la química orgánica

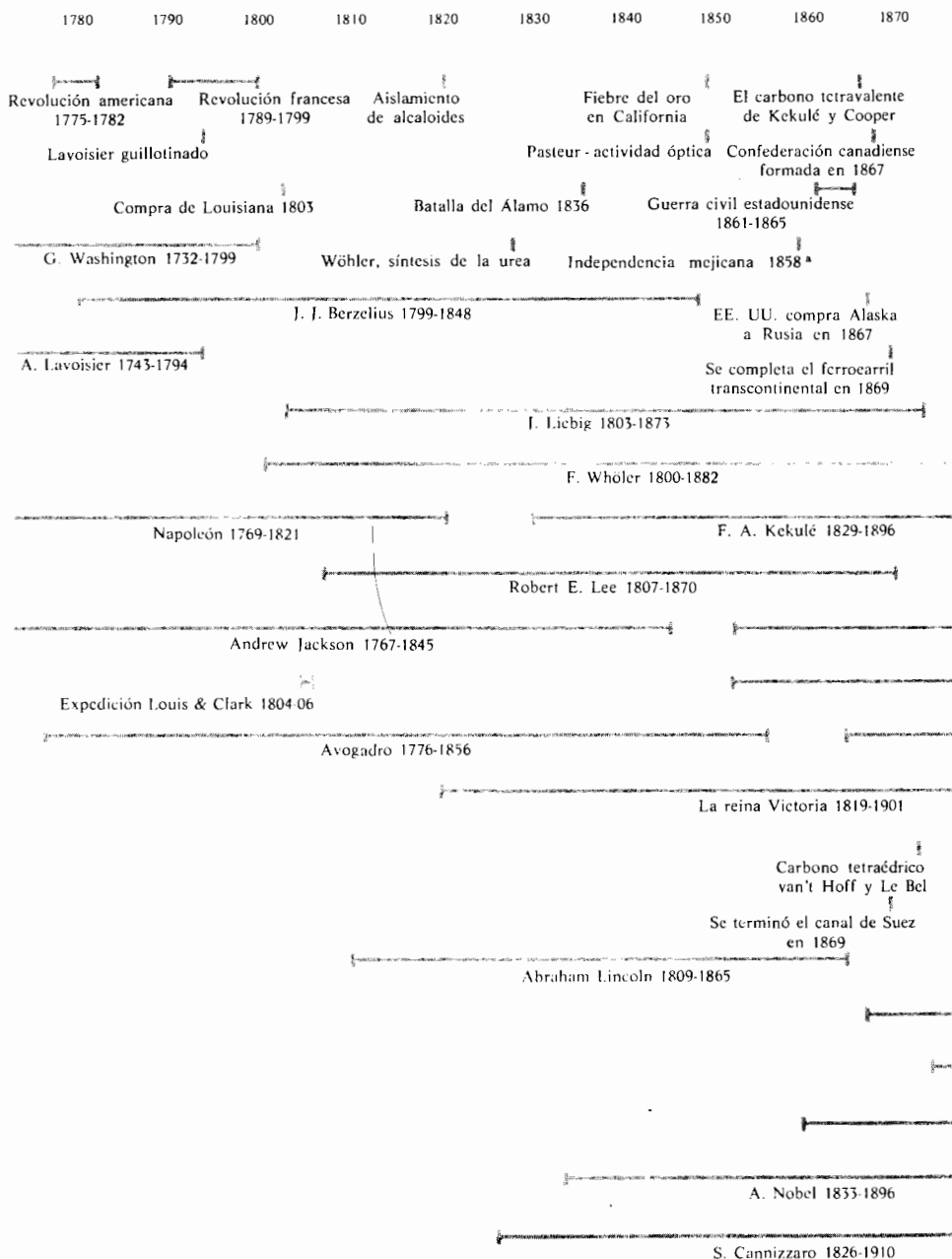
En el capítulo 2 se hizo la introducción a la parte más antigua de la historia de la química orgánica y a lo largo de todo el texto han aparecido notas a pie de página de carácter histórico. Los acontecimientos más importantes de la historia de la química orgánica no pueden comprenderse en toda su importancia a menos que se aprecie la química orgánica en sí misma, pudiéndose entonces entender por qué ciertos sucesos fueron muy significativos justo en el momento en que ocurrieron.

Nos gustaría reunir en este breve capítulo algunos acontecimientos históricos de la química orgánica que son importantes desde un punto de vista científico, por su interés humano o por otras razones.

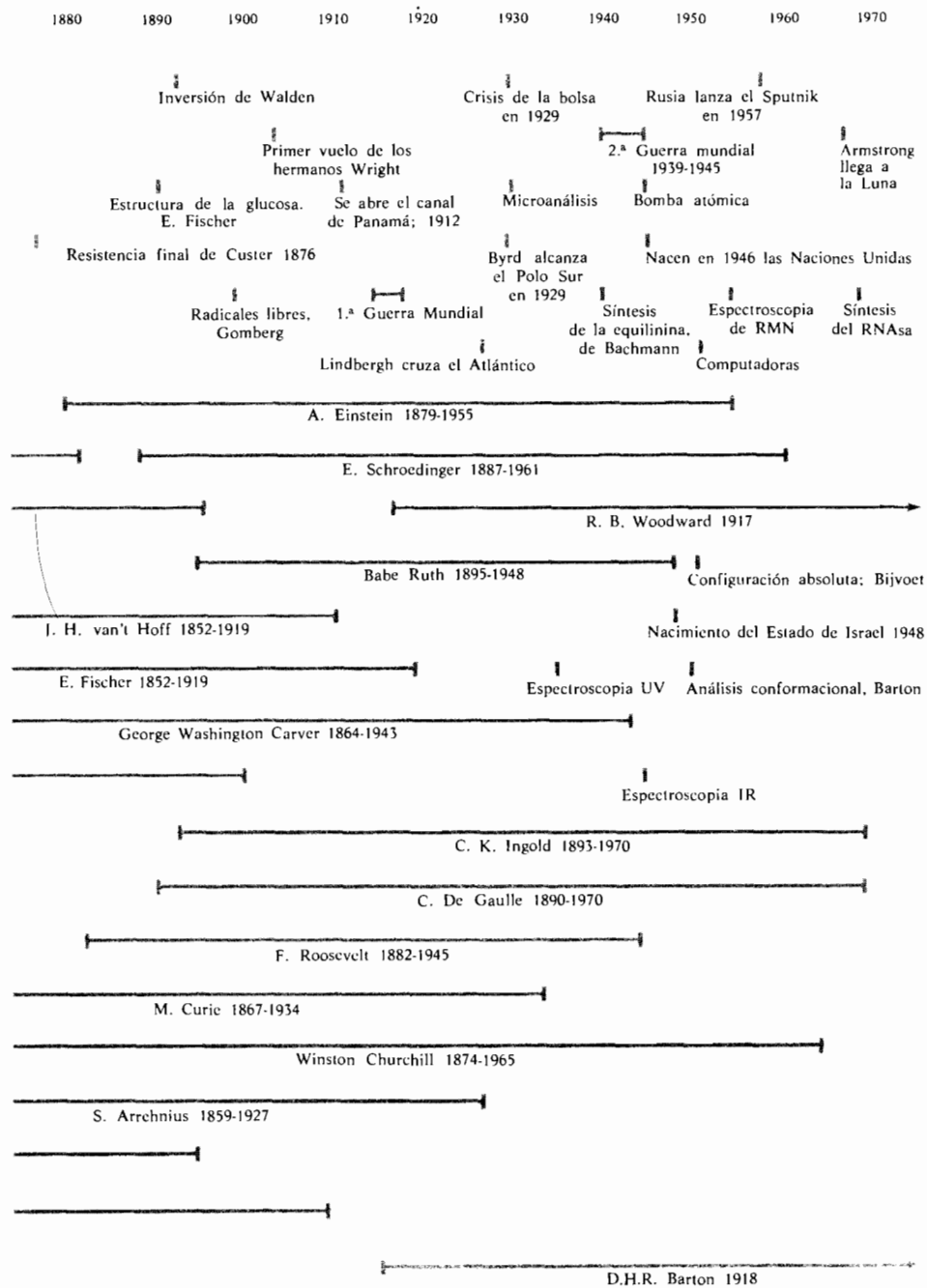
Para ayudar al lector a coordinar la historia de la química orgánica con otros sucesos históricos que quizá le resultan más familiares hemos resumido algunos hechos destacados de ambos aspectos de la Historia en la tabla de las dos páginas siguientes.

Aunque ciertos procesos químicos tradicionales como la fabricación de jabón, colorantes, las fermentaciones y el refinado del azúcar, eran conocidos y se llevaban a cabo en gran escala desde hace muchos siglos, se conocían muy pocos compuestos orgánicos puros en una fecha relativamente reciente: 1800. El aislamiento de alcohol relativamente puro se publicó en el siglo XI y la obtención del éter a partir del alcohol y del ácido sulfúrico se descubrió en el siglo XVI. Los primeros ácidos carboxílicos conocidos fueron el ácido fórmico procedente de la destilación seca de las hormigas y el ácido procedente de la destilación del vinagre. El ácido benzoico pudo destilarse de la goma benzoínica y el ácido succínico pudo obtenerse por destilación del ámbar. Sin embargo, la bibliografía químico-orgánica de hace 200 años era, en su mayor parte, descriptiva con un énfasis especial en las fuentes vegetales o animales y en el valor medicinal de muchos preparados.

La asociación de la química orgánica y de los compuestos orgánicos con sustancias de origen animal tales como sangre, orina, saliva, piel, o con otras de



* NOTA DE LOS TRADUCTORES.— Ignoramos si esta fecha de independencia mejicana, tan alejada de la real, supone el reconocimiento por parte de los EE. UU. tras la guerra entre ambas naciones en la que Méjico tuvo que ceder casi el 50 % de su territorio.



origen vegetal como azúcares y resinas condujo a la explicación sostenida por muchos químicos de aquella época según la cual esas sustancias se producían en los organismos gracias a una fuerza vital inherente a los sistemas vivos, fuerza que quedaba destruida cuando alguna de esas materias quedaba separada del ser vivo. Sin embargo Wöhler, en 1828, sintetizó urea casualmente a partir de cianato de plata y de cloruro amónico y reconoció que el producto era idéntico a la urea natural que había sido sintetizada previamente a partir de compuestos orgánicos. De hecho y en 1811, John Davy, hermano menor de Humphrey Davy, había sintetizado urea también pero no la reconoció. Así es como ha quedado 1828 reconocido generalmente como el año en que comenzó la caída de la teoría de la fuerza vital en química orgánica.

El descubrimiento de compuestos orgánicos puros por manipulación química o física de sustancias naturales ha sido un proceso lento y penoso en los comienzos del siglo XIX. Scheele fue indiscutiblemente el pionero y el maestro. Aisló muchos ácidos carboxílicos directamente de sus fuentes naturales por formación de sales seguida de su liberación por tratamiento con ácido sulfúrico. También aisló muchos ácidos por degradación química de productos naturales, siendo su método favorito la oxidación. El metano (bajo el nombre de *gas de los pantanos*) y el etileno (con el nombre de *gas olefiante*) se conocían antes de 1800. Joseph Louis Proust, el que formuló la ley de las proporciones definidas, abrió también el campo de la química de los hidratos de carbono aislando e identificando la glucosa, la fructosa, la sacarosa y el manitol.

La morfina cristalizada se aisló en 1805 pero los alcaloides como tal grupo no fueron reconocidos hasta, aproximadamente, 1820 cuando la estricnina, la brucina y la quinina quedaron aisladas y descritas. Durante los siguientes 15 años se añadieron a este grupo unos 25 alcaloides.

M. E. Chevreul * fue el químico orgánico pionero de la investigación y aislamiento de compuestos orgánicos relativamente puros a partir de las grasas. Se dio cuenta de que el proceso de fabricación del jabón a partir de las grasas daba glicerol además de la sustancia jabonosa que él identificó correctamente como una sal de un ácido graso y no como ácido graso en sí mismo que era lo que se creía. Como ocurre muchas veces, este descubrimiento, estrictamente académico en el momento en que se realizó, adquirió muy pronto gran importancia industrial. Mientras la fabricación de jabones necesitaba las sales de los ácidos grasos, la de velas requería los ácidos grasos. La fabricación y consumo de velas no eran muy pulcros en aquella época porque las velas eran blandas y ardían con llama productora de humos y de olor desagradable. Al calentarse, la vela se ablandaba y chorreaba profusamente. Sólo después de identificar las reacciones orgánicas necesarias pudo la industria de fabricación de velas buscar mejores condiciones sin hacerlo de una manera empírica. Gracias a los datos y a los resul-

* Michel E. Chevreul. 1786-1889. Nacido en Angers, Francia. Universidad de París.

tados de Chevreul dicha industria fue capaz de cambiar el sebo blando y de bajo punto de fusión utilizado previamente por el ácido esteárico de punto de fusión más alto.

Chevreul también reconoció e introdujo el concepto de los puntos de fusión como criterio de pureza y estableció con toda claridad que un compuesto era puro sólo si su punto de fusión no experimentaba crecimiento tras varias cristalizaciones.

En esta época del desarrollo de la química orgánica introdujo Berzelius el concepto de *isomería* para distinguir los compuestos químicos cuya composición elemental era idéntica. También introdujo el término *polímero* que aplicó a los compuestos que tenían los mismos elementos en la misma proporción pero cuyos pesos moleculares eran unos múltiplos de otros.

Aunque Lavoisier había hecho el primer intento serio de analizar cuantitativamente los compuestos orgánicos y había sido imitado por la mayoría de los químicos más famosos de aquel tiempo que también trataron de experimentar aparatos para el análisis cuantitativo, fue Liebig quien satisfizo finalmente la necesidad que sintieron todos aquellos hombres de poseer análisis exactos. Completó el desarrollo final de un tren de combustión que todavía se usa hoy día con ligerísimas modificaciones, utilizando el trabajo de los investigadores que le precedieron.

Tras los intentos de muchos químicos para determinar cuantitativamente el carbono, el hidrógeno y el nitrógeno mediante el mismo experimento, Liebig llegó a la conclusión de que el nitrógeno tenía que determinarse a partir de una muestra independiente; Dumas presentó muy pronto un procedimiento satisfactorio.

El aumento rápido en el conocimiento relativo a la química orgánica experimental condujo a la síntesis de más y más compuestos puros. La síntesis de Wöhler comunicó un mayor estímulo a la investigación en orgánica y sugirió que no había un abismo insalvable entre la química mineral y los misterios de los compuestos orgánicos. El siguiente paso clave, el que realmente lanzó la investigación orgánica sistemática, fue el desarrollo de la idea de los radicales como equivalentes orgánicos de los átomos. La primera investigación realmente significativa fue probablemente la de Liebig y Wöhler sobre el radical benzoilo. Animó a otros a descubrir nuevos radicales mediante transformaciones sistemáticas de las sustancias orgánicas. Este esfuerzo en síntesis acoplado con la creciente rapidez en el aislamiento y purificación de sustancias orgánicas a partir de fuentes naturales condujo a un período de confusión y caos terribles. Como no se podían determinar con exactitud los pesos atómicos y no se comprendían bien las diferencias entre peso atómico y peso equivalente, permanecían en el misterio las magnitudes de las moléculas individuales.

Por ejemplo, la tabla siguiente muestra la diferente formulación del alcohol y del éter por tres de los más prestigiosos y experimentados químicos orgánicos de aquella época:

| | <i>Berzelius</i> | <i>Liebig</i> | <i>Dumas</i> |
|---------|------------------------|--------------------|----------------------|
| Alcohol | $C_2H_5O \cdot H$ | $C_2H_3O \cdot 3H$ | $C_4H_4 \cdot H_2O$ |
| Éter | $C_4H_{10} \cdot H_2O$ | $C_4H_6O \cdot 6H$ | $2C_2H_4 \cdot H_2O$ |

Las diferentes fórmulas eran debidas en parte a los distintos pesos atómicos que se utilizaban comúnmente entonces, tal como se indica en esta tabla:

| | <i>Berzelius</i> | <i>Liebig</i> | <i>Dumas</i> |
|---|------------------|---------------|--------------|
| C | 12 | 6 | 6 |
| H | 1 | 1 | 1 |
| O | 16 | 8 | 16 |

Los trabajos de Hoffman sobre las aminas, los de Williamson sobre los éteres y los de Wurtz sobre los hidrocarburos trajeron como resultado el aislamiento de muchos productos orgánicos sintéticos y nuevos cuya formulación condujo claramente al concepto de valencia. Hoffman fue capaz de aislar y preparar aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias a partir de yoduros de alquilo y amoníaco. Williamson consiguió obtener éteres utilizando yoduros de alquilo y alcoholatos y Wurtz preparó hidrocarburos mediante los mismos halogenuros de alquilo y sodio. Las fórmulas utilizadas por ellos para describir numerosos compuestos nuevos tienen mucha semejanza con las actuales a base de guiones para los enlaces, y permitieron a Franklin y a Kolbe deducir el concepto de valencia para cada átomo de los compuestos orgánicos. Muy poco después Kekulé y Couper hicieron una notable contribución al reconocer que el átomo de carbono era tetravalente (1857) y que los átomos de carbono tenían la propiedad de poder enlazarse unos con otros (1858). Incluso con estas ideas la química orgánica estaba en un estado de confusión increíble y la interpretación de ciertos resultados experimentales publicados en la bibliografía de la época requería saber el significado concreto de las fórmulas utilizadas por un químico determinado y su escuela. La situación no era muy diferente de la que existe hoy día en lo que a la bibliografía de los denominados iones «no clásicos» se refiere, cuya interpretación del significado de las fórmulas con líneas de puntos es distinta para los químicos o escuelas individuales.

La confusión se hizo tan grave que se convino en celebrar un congreso en Karlsruhe en 1860 al que se invitó a 140 químicos eminentes. La finalidad era intentar encontrar respuestas a las preguntas acerca de los átomos, moléculas, radicales y equivalentes. El químico italiano Cannizzaro* es sin duda el que hizo la mejor contribución porque clarificó el camino para el progreso al afir-

* Stanislao Cannizzaro. 1826-1910. Nacido en Palermo, Italia. Universidades de Génova, Palermo y Roma.

mar que existía una única explicación para todas las cuestiones confusas mencionadas y que se llegaba a ella admitiendo simplemente la hipótesis de Avogadro (enunciada 50 años antes) y determinando experimentalmente los pesos moleculares por pesada de sus vapores. Cannizzaro fracasó al tratar de convencer a sus oyentes y llevarlos a su postura pero la fría lógica y la utilidad de su propuesta se hicieron evidentes una vez que los miembros del congreso volvieron a sus laboratorios.

Aunque Kekulé introdujo el concepto de enlace químico, no lo representó por puntos o líneas. Fue Couper en 1858 quien utilizó un guión para un enlace y Hoffman quien en 1865 empleó modelos construidos con pelotas de croquet y palos para representar las moléculas orgánicas.

El problema de la formulación del benceno y de las estructuras aromáticas fue particularmente difícil y fue Kekulé en 1865 quien hizo la mejor contribución para solucionarlo atribuyendo una estructura cíclica en la que alternaban enlaces sencillos y dobles al benceno. La cita que sigue está tomada de la *Kekulé Memorial Lecture* (Conferencia en memoria de Kekulé) de R. Japp:

Según su propia versión la idea le vino durante un sueño: «yo estaba sentado escribiendo en mi cuaderno pero el trabajo no avanzaba y mis pensamientos se encontraban en otra parte. Volví mi silla hacia el fuego y me quedé dormido. De nuevo brincaban los átomos ante mi vista. Esta vez los grupos más pequeños se quedaron modestamente al fondo. Mi vista mental, que se había hecho más aguda debido a numerosas visiones de este tipo, pudo distinguir estructuras mayores, de conformación múltiple: cadenas largas que a veces estaban más juntas; todas uniéndose y retorciéndose como serpientes. Y de repente ¿qué era aquello? Una de las serpientes había mordido su propia cola y giraba mofándose ante mis ojos. Desperté como ante un relámpago y pasé el resto de la noche sacando las consecuencias de la hipótesis.

«Aprendamos a soñar, caballeros», añade Kekulé, «entonces quizá encontraremos la verdad, pero librémonos de publicar nuestros sueños antes de haberlos sometido a prueba haciéndolos comprensibles.»

Ladenburg señaló que la fórmula de Kekulé predecía la existencia de dos isómeros *orto* y Kekulé solucionó esta dificultad proponiendo que los átomos de la molécula de benceno oscilaban alrededor de una posición intermedia. Aunque muchos químicos interpretaron la sugerencia de Kekulé en el sentido de una rápida alternancia de enlaces dobles y sencillos, su idea era mucho más complicada.

Uno de los descubrimientos más importantes de la química orgánica se debió a Louis Pasteur* en 1848, durante la investigación de la quiralidad y de la actividad óptica de las sales de ácido tartárico (ácido 2-3-dihidroxisuccínico) ácido tartárico existente en las uvas. La forma corriente del tartárico era dextrógira pero se descubrió otra forma que recibió el nombre de *ácido racémico*.

* Louis Pasteur. 1822-1895. Nacido en Dole, Francia. Universidades de Dijon, Estrasburgo, Lille y La Sorbona.

Aunque Biot había demostrado que el ácido racémico y sus sales no desviaban el plano de la luz polarizada, Pasteur descubrió que cuando se cristalizaba por debajo de 28° C el tartrato sódico-amónico se obtenía un tetrahidrato la mitad de cuyos cristales tenían sus caras hemiédricas dirigidas hacia la derecha mientras que la otra mitad las tenía orientadas a la izquierda. Pasteur separó a mano esos cristales, con ayuda de una lupa, y demostró que unos correspondían a la ya conocida forma dextrógira mientras que los otros correspondían al entonces desconocido ácido levógiro. La naturaleza excepcional del descubrimiento queda patente por el hecho de que desde aquel tiempo sólo se han publicado unos diez casos donde ha sido posible la separación de cristales asimétricos relativamente grandes con pinzas y lupa.

Aunque el descubrimiento de Pasteur exigía claramente la asimetría en la estructura molecular de estas sustancias, él sólo llegó a especular con la posibilidad de que las moléculas fuesen hélices enrolladas hacia la derecha o hacia la izquierda. Hasta 1874 no tuvo lugar la sugerencia del átomo de carbono asimétrico hecha independientemente por van't Hoff y por LeBel. La publicación de este nuevo concepto hizo que el famoso químico H. Kolbe * enfureciese y publicase en una de las revistas de Química más prestigiosas de aquel momento lo siguiente:

En un trabajo publicado recientemente con el mismo título (*Signs of the Times*) señalé que una de las causas del retroceso actual de la investigación química en Alemania es la falta de conocimientos generales y a la vez de fundamentos químicos; con esta carencia trabajan un número nada pequeño de nuestros profesores de Química, con grave daño para la Ciencia. Una consecuencia de esto es la extensión de una filosofía natural aparentemente académica y culta pero en realidad trivial y estúpida que fue desplazada hace exactamente cincuenta años por las ciencias naturales exactas pero que ahora aparece de nuevo saliendo de los puertos de refugio de los errores de la mente humana conducida por los pseudocientíficos que quieren meterla de contrabando, como si se tratase de una prostituta vestida a la última moda y recién maquillada, en la buena sociedad a la que no pertenece.

Cualquiera que crea que esto es exagerado, puede leer, si es capaz, el libro de los señores van't Hoff y Hermann sobre «La disposición de los átomos en el espacio» que ha aparecido últimamente y que nos inunda con locuras fantásticas. Yo ignoraría este libro, como muchos otros, si no fuese porque un químico de notable reputación lo ha tomado bajo su protección y lo recomienda con un excelente cumplido.

Un doctor, J. H. van't Hoff, de la Facultad de Veterinaria de Utrecht no parece gustar de la investigación química exacta. Ha considerado más conveniente cabalgar en un Pegaso (aparentemente prestado por la Facultad de Veterinaria) y proclamar en su «La chimie dans l'espace» cómo le parece que se disponen los átomos en el espacio cuando lo que hace es llegar al Monte Parnaso de la química con su intrépida elevación de ideas.

* Herman Kolbe. 1818-1884. Nacido en Alemania. Universidades de Marburg y Leipzig.

Otros químicos famosos de entonces también criticaron las ideas de van't Hoff pero tales ideas fueron ganando aceptación. Van't Hoff investigó en 1874 la isomería geométrica e indicó que los enlaces dobles impedían la libre rotación y producían un tipo de isomería cuyo ejemplo eran los ácidos fumárico y maleico. En 1896 se aislaron las formas cetónica y enólica de un cetoéster confirmando una clase de isomería que había sido descubierta y denominada *tautomería* en 1885.

El escenario estaba a punto para un rápido avance en la química orgánica. Además de las ya conocidas transformaciones de alcoholes a halogenuros y de la síntesis de Williamson para éteres, Wurtz y Fitting habían introducido métodos de preparación de hidrocarburos tanto alifáticos como aromáticos. La reacción de Friedel-Crafts utilizando cloruro de aluminio anhidro apareció en 1877 aproximadamente. Claisen y Perkin desarrollaron las condensaciones y en 1901 Grignard * defendió una tesis doctoral sobre un tema que le sugirió su profesor Barbier basado en los halogenuros órgano-magnésicos. Tras su tesis continuó trabajando en este campo y desarrollo la importantísima vía de síntesis que hoy conocemos con el nombre de reactivos de Grignard.

Hoffmann publicó la degradación de amidas a aminas en 1882 y Curtius, Beckmann y Gabriel se dedicaron a investigar la química del nitrógeno y a publicar métodos de síntesis de compuestos nitrogenados en la misma época.

Paul Walden descubrió en 1893 la secuencia de reacciones conocida como *inversión de Walden* que proporcionaba un camino para convertir una sustancia ópticamente activa en su enantiómero. El método anterior consistía en racemizarla y separar luego la mezcla 50-50.

Emil Fischer descubrió en 1875 el reactivo fenilhidrazina y lo utilizó para atacar el problema de las estructuras y las reacciones químicas de los hidratos de carbono. Tras un trabajo químico enorme Fischer consiguió en 1891 asignar una configuración a la glucosa y a algunos otros azúcares.

Además de sus brillantes investigaciones con los azúcares, Emil Fischer también realizó importantes descubrimientos sobre las purinas y las proteínas. Su estudio sobre las purinas se inició en 1881 y continuó hasta 1914. En el campo de las proteínas investigó la unión de los aminoácidos y se concentró en la preparación de péptidos. Hacia 1907 él y sus colaboradores habían sintetizado un polipéptido conteniendo 18 aminoácidos. Él demostró que estos polipéptidos se comportaban de una manera análoga a las sustancias intermedias procedentes de la hidrólisis de las proteínas naturales.

Anteriormente se ha dado una nota sobre el trabajo de Gomberg acerca de los radicales libres (pág. 382).

Alfred Nobel fue un químico industrial muy influyente del siglo XIX. Nació en 1833 en Suecia y durante su niñez estuvo demasiado enfermo como para ir

* François Auguste Victor Grignard, 1871-1935. Nacido en Cherburgo, Francia. Universidades de Nancy y Lyon. Premio Nobel 1912.

regularmente a la escuela. Dejó Suecia a los nueve años y hacia 1855 tuvo la oportunidad de trabajar con el profesor Zinin en la Universidad rusa de San Petersburgo. Anteriormente un joven científico italiano, Ancanio Sobrero, había descubierto un líquido aceitoso, la nitroglicerina, pero consideró que era demasiado peligroso para comercializarlo. El profesor Zinin sugirió a Nobel que experimentase con la nitroglicerina como explosivo. En 1863 Alfred Nobel obtuvo la primera patente en el correspondiente organismo sueco para emplear la nitroglicerina como explosivo. Aunque la nitroglicerina era varias veces más potente que cualquier otro explosivo, su propiedad de detonar imprevisiblemente quedó trágicamente demostrada por la explosión de 1864 que destruyó totalmente su fábrica y mató a uno de sus hermanos.

Obras como la construcción del canal de Suez, el tendido del ferrocarril a través de los Estados Unidos y el desarrollo de las industrias mineras y del petróleo crearon una demanda fabulosa y un mercado para la nitroglicerina. Sin embargo, y tras una serie de explosiones graves, importantes e inexplicables en todas las partes del mundo, muchas fábricas de nitroglicerina cerraron y muchos gobiernos aprobaron leyes prohibiendo la fabricación o la venta de nitroglicerina. En ese momento Nobel descubrió que la nitroglicerina absorbida en serrín o en tierra de diatomeas no explotaba sin un detonante. Denominó a este producto *dinamita*, lo patentó en muchos países y muy pronto se convirtió en uno de los hombres más ricos del mundo.

Aunque los militares habían empleado la nitroglicerina desde el principio, independientemente de los riesgos, Nobel se consideraba un humanista y un colaborador del progreso de la humanidad por sus investigaciones en el campo de los explosivos. Para él fue un golpe terrible cuando un periódico, tras la muerte de su hermano, imprimió inadvertidamente su propia defunción afirmando que el mundo veía en él al «traficante de la muerte». En los últimos años de su vida dedicó mucho tiempo y energía a los asuntos públicos relativos a la ciencia, la medicina y sobre todo el desarme y la paz. Se dice que comentó, tras un Congreso de la Paz extraordinariamente ineficaz que él había apoyado, «quizá mis fábricas de dinamita pondrán fin a las guerras aún más pronto que vuestros congresos; el día en que dos ejércitos puedan aniquilarse mutuamente en un segundo todas las naciones civilizadas retrocederán horrorizadas y licenciarán sus tropas».

En 1895 decidió dejar su fortuna íntegra para una fundación que otorgaría una recompensa anual para honrar a los líderes de la ciencia, la literatura y a los que más hubiesen hecho para promover la paz mundial. Tras varias impugnaciones del testamento se establecieron los Premios Nobel en Física, Química, Medicina y Literatura que son otorgados en Suecia. El Premio Nobel de la Paz quedó establecido y se otorga en Noruega como se especificaba en el testamento.

Alfred Nobel permaneció siempre soltero y su personalidad fue muy compleja. Era un pacifista pero inventó el explosivo más potente conocido en su época. Era millonario pero apoyaba el socialismo. Era ateo pero ayudó generosa-

mente a la Iglesia. Recibió poquísima educación y no tuvo ningún título en química pero dirigió personalmente unos 15 laboratorios de investigación química; en sus últimos años la mayoría de sus mansiones tenían laboratorios de química perfectamente equipados.

La química orgánica de los años 1900 estaba dominada por los alemanes que mantuvieron su dominio hasta la primera guerra mundial. Durante la guerra muchos países se encontraron privados de colorantes, medicamentos, disolventes y muchos otros productos químicos. Estos países apoyaron entonces sus propias industrias químicas protegiéndolas de la competencia extranjera y favoreciendo su expansión. Tras esto el liderazgo en química orgánica comenzó a desplazarse a Suiza, Gran Bretaña y los Estados Unidos. La fuente principal de los compuestos orgánicos fue, al principio, el alquitrán de hulla, y así la química aromática era el campo principal de investigación. Con la llegada del motor de combustión interna ganó importancia el petróleo como fuente de materias primas orgánicas y acoplado al gas natural y a los productos de las fermentaciones proporcionó la fuente para el desarrollo de la química alifática. Además del interés en la síntesis de compuestos orgánicos y en la variedad de propiedades asociadas con las diversas estructuras, se emprendieron investigaciones al principio de este siglo sobre el mecanismo de las reacciones individuales, sobre todo por Lapworth* y más tarde por Ingold. Sir Robert Robinson y Sir Christopher Ingold desarrollaron la idea de la importancia de la teoría electrónica para comprender los mecanismos de las reacciones y Linus Pauling contribuyó a la comprensión de la importancia de la mecánica cuántica en química orgánica.

El químico británico de los hidratos de carbono Haworth introdujo el término *conformación* y D. H. Barton hizo una importante contribución a la química estructural por sus análisis y predicciones de propiedades químicas y reacciones basados en las conformaciones.

Con el desarrollo de los instrumentos y las técnicas para seguir el curso de una reacción orgánica efectuada en pequeña escala han progresado las síntesis en muchos pasos a gran velocidad, desde la síntesis total de la equilenina lograda por W. E. Bachman, W. Cole y A. L. Wilds en 1940 hasta la síntesis total del enzima activo RNAsa lograda en 1969 por R. B. Merrifield.

Si se reflexiona que es muy probable que el 90 % de los químicos orgánicos que han habitado en la Tierra están vivos y trabajando hoy día, se empieza a tener una perspectiva histórica del desarrollo de la química orgánica y se ve que esta ciencia acaba de comenzar en realidad.

* Arthur Lapworth. 1872-1941. Nacido en Galashields, Escocia. Universidad de Manchester.

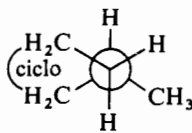
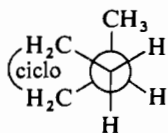
Selección de respuestas a los ejercicios

CAPÍTULO 2

2.1 Sin hibridar: $2 \times E_s + 5 \times E_p$, con hibridación sp^3 : $7/4 E_s + 21/4 E_p$.

CAPÍTULO 3

- 3.1 (a) 3-Metilheptano (b) 2,4-Dimetilheptano.
3.3 Muy parecido al de la figura 3.6, excepto que todos los máximos son de la misma altura, aproximadamente 3,0 kcal/mol.
3.4



CAPÍTULO 4

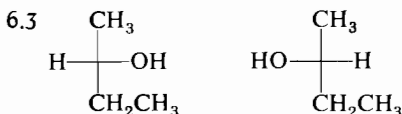
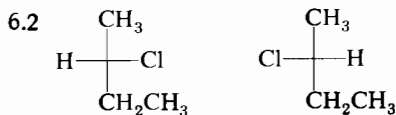
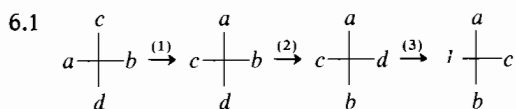
- 4.1 Se observa que $n = 3$. Luego se han utilizado todos los electrones del boro incluso aunque no se haya alcanzado el octete.
4.2 (a) 5-Bromo-3-etil-6-metil-1-heptanol.
(b) 5-Metil-1,2,4-heptanotriol.
4.3 (a) 5-Metil-2-propoxihexano o 1,4-dimetilpentil éter.
(b) 4-Metoxi-2-metil-2-butanol
4.4 Cuanto menor es el valor de pK_a , más fuerte es el ácido y más débil la base conjugada. La metilamina es una base $10^{1.4}$ veces más fuerte que el amoníaco.

- La diferencia es debida en parte a la repulsión electrónica del grupo metilo.
- 4.5 La primera es la más importante. El protón hidroxílico es más ácido y el par no compartido del nitrógeno es más básico.

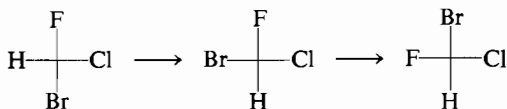
CAPÍTULO 5

- 5.1 $200 \div 60 = \delta \ 3,33$.
- 5.2 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ δ 4,2-4,5; la posición a campo más bajo es debida al desapantallamiento por los dos oxígenos electronegativos contiguos.
- 5.3 H_b aparecerá como un quintete con áreas relativas de 1 : 4 : 6 : 4 : 1.
- 5.4 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{Br}$ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}^b\text{CH}_2\text{CH}_2^d\text{Br}$ $(\text{BrCH}_2^d\text{CH}_2^d)_2\text{CH}^b\text{CH}_3$

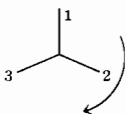
CAPÍTULO 6



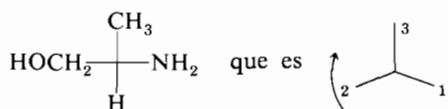
- 6.4 El compuesto de la derecha es (R).
- 6.5 Primero hacemos dos permutaciones para que el hidrógeno quede abajo:



lo que, según las prioridades, equivale a

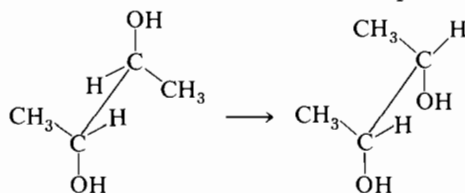


luego la configuración es (R). Repitiendo los mismos pasos con el aminoalcohol se obtiene

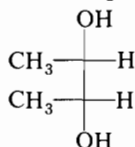


6.6 (a) Cl; (b) BrCH₂-; (c) ClCH₂CH₂-

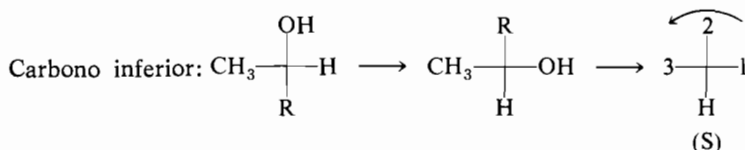
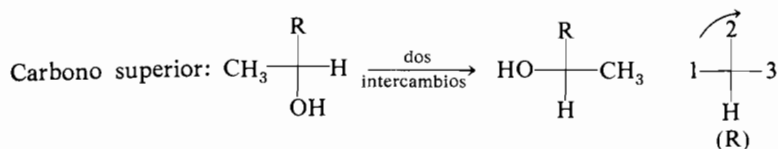
6.7 La proyección de Fischer supone que los grupos de los extremos se dirigen hacia detrás y los laterales hacia delante. Por lo tanto, tome la fórmula de la página 162 y gire el carbono posterior 180° alrededor del enlace central carbono-carbono como se indica aquí:



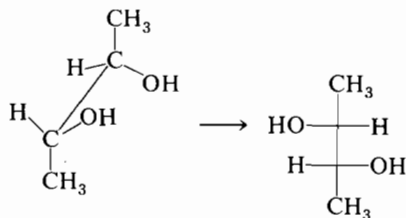
Abátala para obtener la proyección de Fischer así:



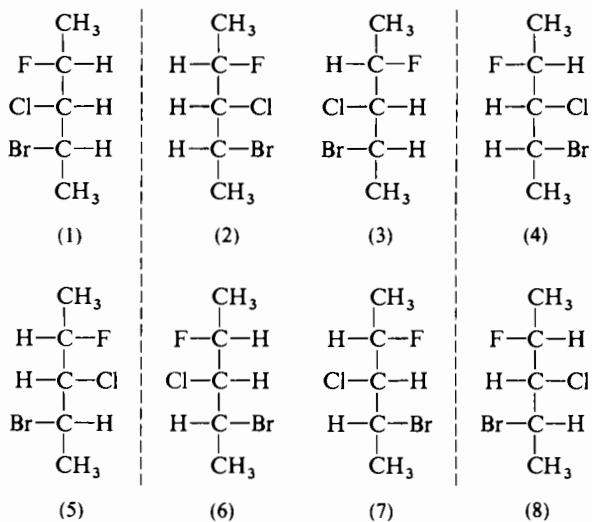
La configuración de *cada* carbono se determina de la manera habitual.



El mismo procedimiento para el enantiómero indicado conduce a la proyección de Fischer que aparece aquí, la cual es (2R, 3R).

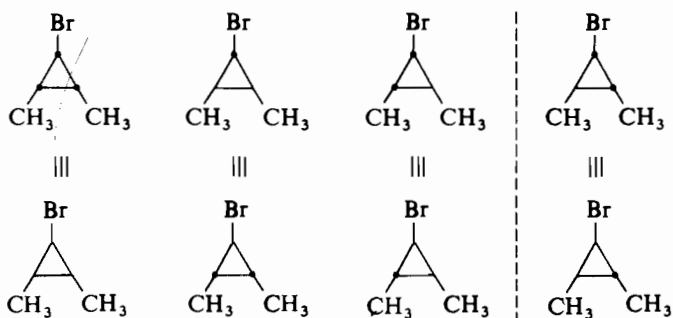


6.8

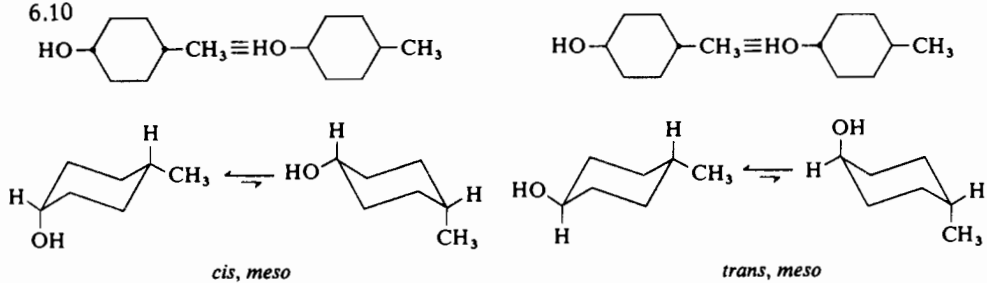


Los enantiómeros son (1) y (2), (3) y (4), (5) y (6), (7) y (8). Todas las demás relaciones son diastereoisómeras.

6.9



6.10



Hay cuatro estereoisómeros: todos tienen un plano de simetría. Sin embargo, los dos diastereómeros cis son isómeros conformacionales rápidamente interconvertibles. Igual ocurre con los dos diastereómeros trans. Por consiguiente, a temperaturas normales, sólo es razonable hablar de un isómero cis y de uno trans.

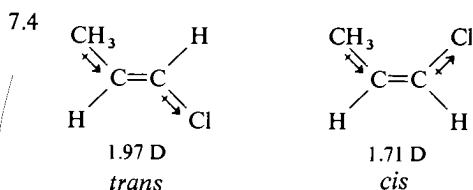
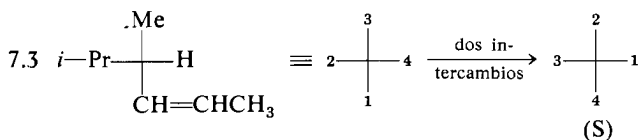
6.12 Habría en total 2^n estereoisómeros, o $1,26 \times 10^{30}$.

6.13 e, e, i, d, e

CAPÍTULO 7

7.1 Estereoisómeros: (a) uno; (b) uno; (c) dos. Tipos de protones: (a) 6; (b) 4; (c) 5.

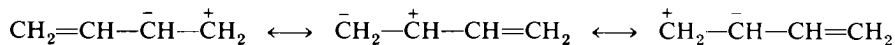
7.2 (a) 5-Metil-2-hexeno (b) 3-Metilciclohexeno
(c) *trans*-4,4-Diclorociclodeceno (d) 3-Metilenciclopenteno



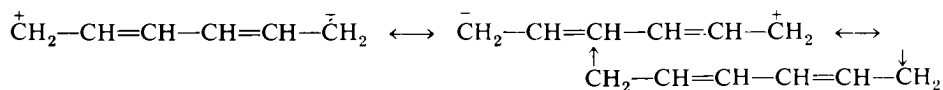
El mayor momento dipolar corresponde al isómero trans porque el metilo (dador de electrones) y el cloro (atrayente de electrones) tienen momentos dirigidos en el mismo sentido, mientras que el isómero cis tiene los momentos parcialmente opuestos.

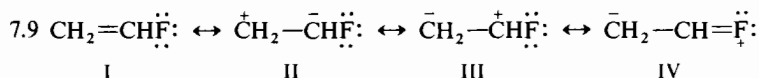
7.5 (a) El 3-metil-1-buteno porque es el menos sustituido. (b) El isómero cis debido a la repulsión estérica entre los grupos alquilo.

7.7



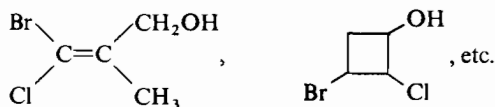
7.8 Además de la estructura principal, hay todas las formas resonantes que implican a cuatro carbonos (como se ha expuesto para el butadieno) más las que afectan a los seis:





I es la más importante en consideración a la energía del enlace covalente. II es importante a causa del poder atrayente de electrones del F. IV es importante porque completa el octeto de cada átomo, incluso teniendo en cuenta que sitúa una carga positiva en el núcleo de flúor. III es despreciable por ser la contraria más energética de II.

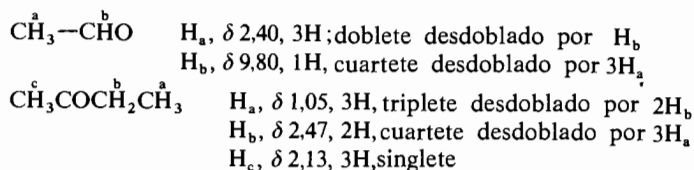
- 7.11 1-Cloropropeno (10 Hz), 2-cloropropeno (2), *trans*-2-buteno (0), cloruro de vinilo, *ab* (10), *bc* (2), *ac* (15), ciclopenteno (0), 3-clorociclohexeno (10), 2,2-diclorometilenciclopentano (2).
- 7.12 Tres lugares.
- 7.13 Un lugar. Algunas de las posibilidades son



CAPÍTULO 8

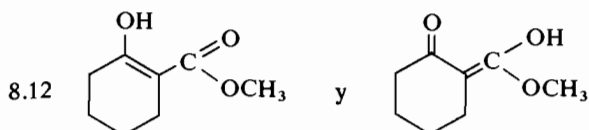
- 8.1 Puede representarse mediante un oxígeno híbrido sp^2 , uno de cuyos orbitales sp^2 se empleará para el enlace σ y los otros dos estarán ocupados por uno de los pares no compartidos en cada uno. El orbital sp^2 produce un enlace σ más fuerte.
- 8.2 Es más importante la forma con la carga negativa en el átomo de oxígeno electronegativo (a).
- 8.3 Todos los átomos, con excepción de los hidrógenos del metilo deben estar en el mismo plano; los cuatro orbitales p se recubren como en el butadieno.
- 8.4 Para el ion carboxilato existen dos formas de resonancia *equivalentes*.
- 8.5 $\text{R}-\text{C}=\text{CH}_2$, porque la carga negativa está sobre el átomo de oxígeno electro-
- $$\begin{array}{c} | \\ -\text{O} \end{array}$$
- negativo.
- 8.6 Como el enlace $\text{C}=\text{O}$ es tan fuerte, la fortaleza total de los enlaces en el primer miembro de la ecuación 1 es mayor que la de los enlaces del segundo, lo cual desplaza el equilibrio hacia la izquierda. En la ecuación 2 hay los mismos enlaces en ambos miembros; sin embargo, la sustitución adicional favorece al segundo miembro.
- 8.7 La forma enólica contiene un enlace de hidrógeno interno que reduce la asociación intermolecular.
- 8.8 El hidrógeno aldehídico está en el plano del grupo $\text{C}=\text{O}$, que constituye un entorno muy desapantallante. No es un protón ácido porque la base conjugada no está estabilizada por resonancia.

8.9 Figura 8.3,



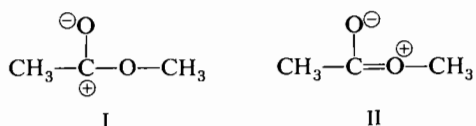
8.10 (a) Hexanal (b) 5-Metil-2-hexanona (c) *cis*-2-Undecen-6-ona

8.11 El compuesto es el ácido isobutírico.



La primera forma es más importante debido a que una cetona tiene más tendencia a enolizarse que un ester.

8.13 La primera forma resonante mostrada es importante tanto en la cetona como en el ester. La segunda sólo existe en el ester y su efecto es disminuir la importancia relativa de la primera. La segunda forma atrae electrones del O-metilo originando un desplazamiento hacia campos bajos. La primera los atrae del C-metilo, efecto parcialmente suprimido por la segunda forma, lo que origina que el C-metilo se desplace a campos más altos en el ester, con relación a la cetona.



8.14 Para el propionato de metilo se hallaría un singlete metílico a δ 3,7, un cuartete metilénico a δ 2,15, y un triplete metílico a δ 1,2.


8.15 El átomo de nitrógeno de la succinimida es muy débilmente básico (sección 8.13), pero el hidrógeno unido al nitrógeno es ácido (pK_a 9.6) como corresponde a los compuestos 1,3-dicarbonílicos.

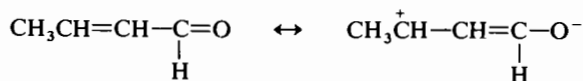


(a) Singlete a δ 1,5
(c) Cuartete a δ 4,08

(b) Singlete a δ 2,12
(d) Triplete a δ 1,25

CAPÍTULO 9

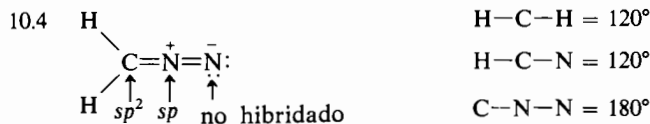
- 9.1 $\lambda = 1/\nu = 1/2900 \text{ cm}^{-1} = 3,45 \times 10^{-4} \text{ cm} = 3,45 \mu\text{m}$; $E = h\nu = 8,3 \text{ kcal/mol}$
- 9.2 Ciclopentano, 
- 9.3 C—Br
- 9.4 $\nu_{\text{C-H}} = \sqrt{2}\nu_{\text{C-D}}$; $\nu_{\text{C-D}} = 2900/1,414 = 2060 \text{ cm}^{-1}$
- 9.5 En el 2-butino la vibración tiene lugar a través de un centro de simetría; en el 1-butino no.
- 9.6 La frecuencia del carbonilo del butirato de etilo (1735 cm^{-1}) es unos 20 cm^{-1} mayor que la del de una cetona sencilla. Por consiguiente las lactonas deben tener frecuencias unos 20 cm^{-1} por encima de las correspondientes a las cetonas, o sea (a) 1735 y (b) 1795 cm^{-1} respectivamente.
- 9.7 (a) 1685 (b) 1735 (c) 1705 cm^{-1} .
- 9.8 La resonancia del crotonaldehído puede representarse como sigue



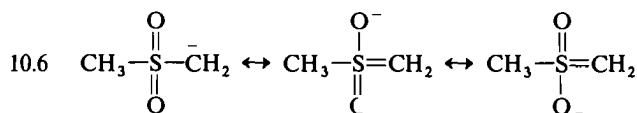
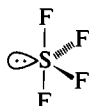
El efecto de la resonancia consiste en disminuir simultáneamente la frecuencia de absorción del grupo carbonilo (más carácter de enlace sencillo C—O) y la del doble enlace carbono-carbono (más carácter de enlace sencillo carbono-carbono).

CAPÍTULO 10

- 10.1 La estructura (b) requeriría que el átomo de nitrógeno fuera híbrido sp y el par no compartido estuviera en un orbital p , lo cual es desfavorable. La isomerización alrededor del enlace C=N de las oximas es, en efecto, relativamente lenta y pueden aislarse los isómeros *syn* y *anti*. En el caso de la acetoxima (a), la RMN indica la presencia de *dos grupos metilo distintos*, uno *syn* respecto al OH y el otro *anti*.
- 10.2 Sí; el tautómero = NH es un par *dl* con estereoisomería de tipo alénico.
- 10.3 Sí, porque los átomos de nitrógeno son híbridos sp^2 . Los azo derivados tienen formas *cis* y *trans*. Igual que en los alquenos sencillos los isómeros *trans* son generalmente más estables.



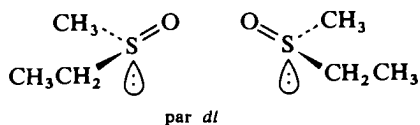
- 10.5 Debe haber dos pares de átomos de flúor no equivalentes. Esto se adapta mejor a una estructura de bipirámide trigonal (hibridación dsp^3 en el S), con dos núcleos de flúor y un par de electrones en posiciones ecuatoriales, y dos átomos de flúor axiales:



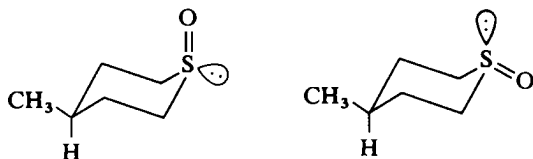
- 10.7 (a) Sólo isómeros estructurales; por ejemplo $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}\text{CH}_3$ y $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{OCH}_3$. Los eno-

les del tipo $\text{CH}_2=\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{CH}_3$ no son posibles. (b) El grupo sulfóxido es con-

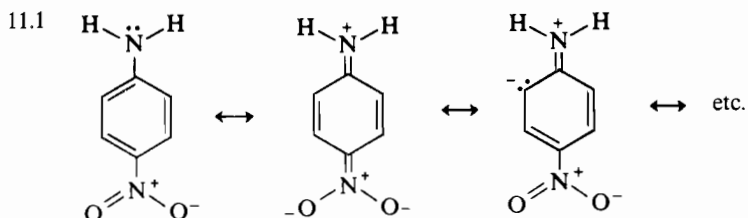
figuracionalmente estable, y son posibles enantiómeros cuando los dos grupos unidos al azufre son distintos.



- (c) Son posibles diastereómeros (isómeros geométricos).

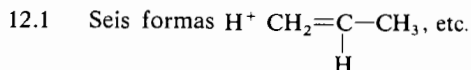


CAPÍTULO 11



- 11.2 El desplazamiento definido a campo más alto puede adscribirse al efecto inductivo dador de electrones del grupo metilo sobre el anillo del benceno que aumenta el apantallamiento.
- 11.3 Por orden, A, B y C son orto, para y meta.
- 11.4 El enlace en 9,10 debería ser más corto porque tiene carácter de doble enlace en todas menos una de las cinco estructuras de Kekulé.

CAPÍTULO 12



- 12.2 Las diferencias son atribuibles a la presencia de sustituyentes que deslocalizan los electrones, que tienden a estabilizar la base conjugada. Teniendo en cuenta que un grupo *p*-nitro aumenta la acidez del fenol en 2,5 potencias de 10 (tabla 11.1, pág. 331), debería hacer aproximadamente lo mismo en la anilina, estimándose un $\text{p}K_a$ de unos 22 para la *p*-nitroanilina.

CAPÍTULO 13

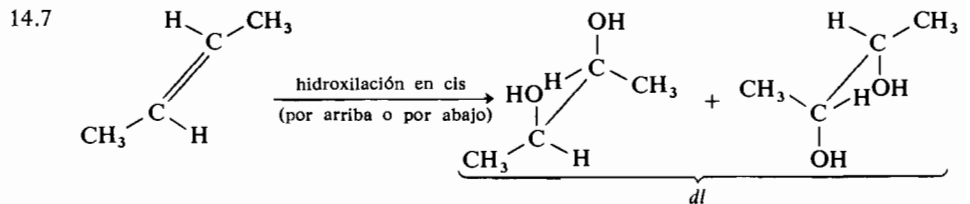
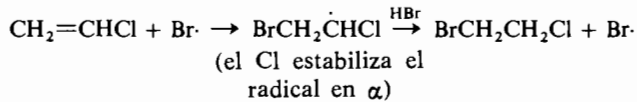
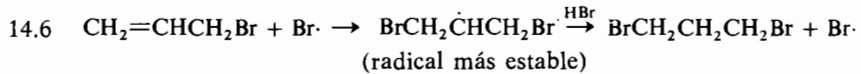
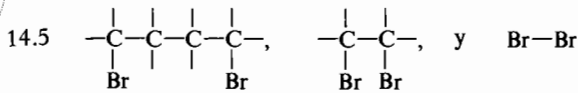
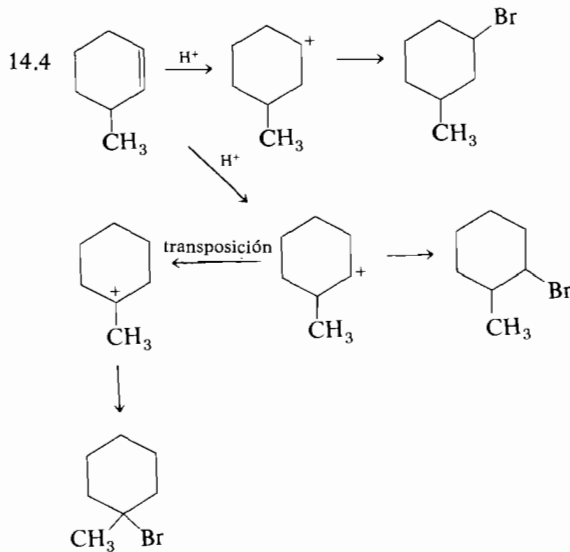
- 13.1 El alcohol se verá favorecido por una elevada concentración del agua y por una temperatura baja. El alqueno se verá favorecido por una temperatura elevada y por cualquier medio para eliminar el agua (un agente deshidratante o la destilación).
- 13.2 No. Exhibiría una cinética de primer orden con velocidad = $k [\text{A}]$.
- 13.3 La magnitud del efecto isotópico depende de la relación de las masas y $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ (1/2) es mucho menor que $k_{\text{O}^{16}}/k_{\text{O}^{18}}$ (16/18). Por consiguiente, cualquier propiedad del agua se altera mucho más por sustitución con D que con O^{18} .

CAPÍTULO 14

- 14.1 $^-\text{OSO}_3\text{H}$; Br^- ; Cl^- ; CF_3COOH (o CF_3COO^-); H_2O ; CH_3COOH (o CH_3COO^-)

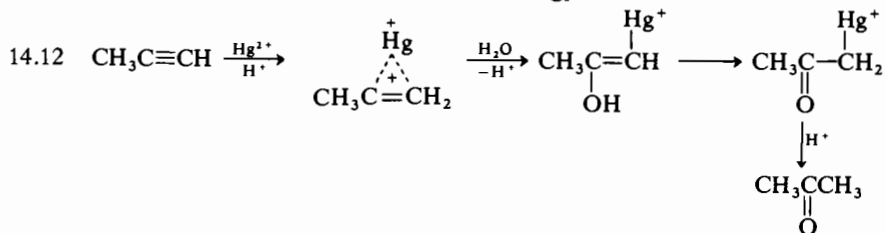
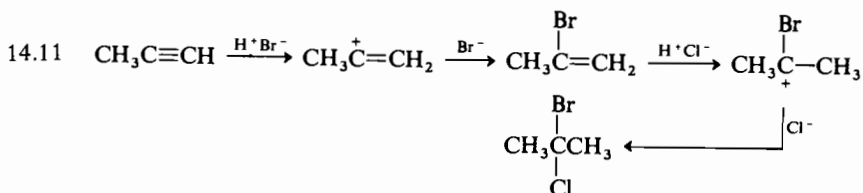
14.2 Ambos se convertirán en iones carbonio secundarios; los efectos estabilizadores de los grupos metilo y etilo sobre un ion carbonio son similares.

14.3 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$



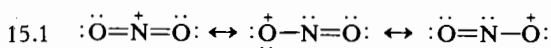
14.8 $\text{R}_2\text{C}=\text{CR}_2 > \text{R}_2\text{C}=\text{CHR} > \text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2 > \text{RCH}=\text{CHR} > \text{RCH}=\text{CH}_2$

- 14.10 La primera etapa es la adición del protón y éste se adicionará sólo a los átomos de carbono terminales del sistema dieno conjugado porque así el ion carbonio intermedio será alílico (el más estable).

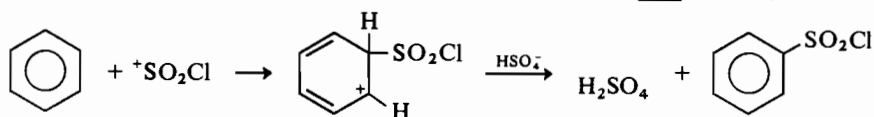
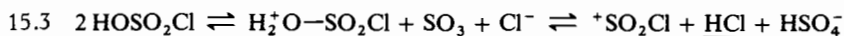
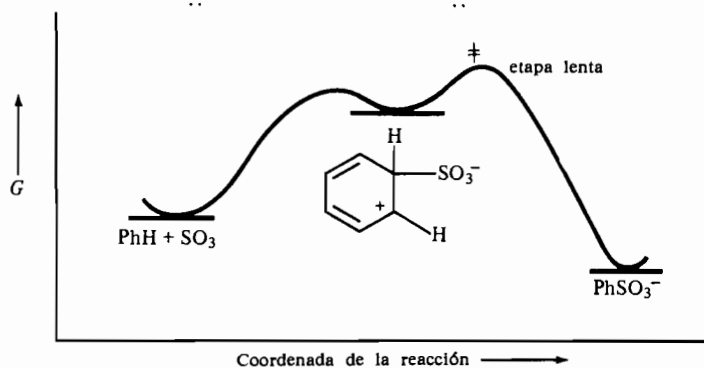


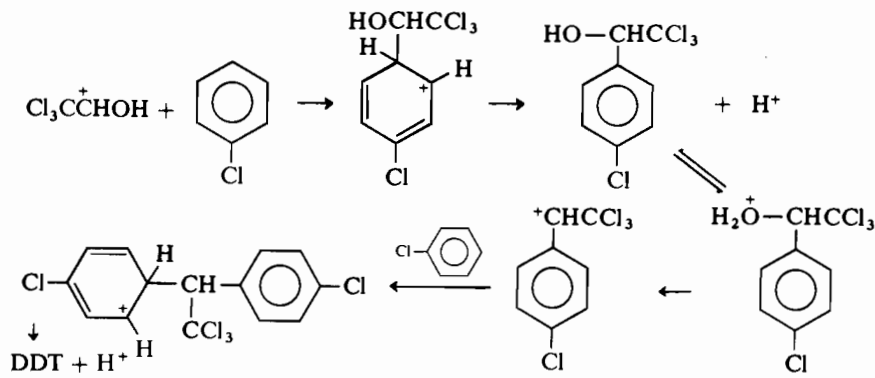
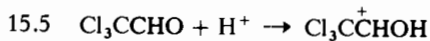
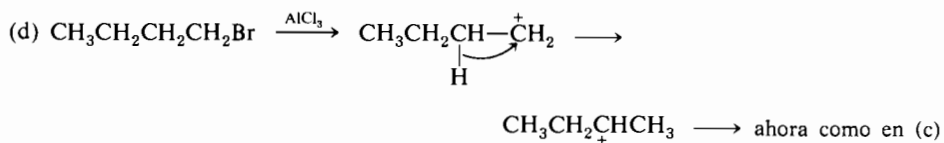
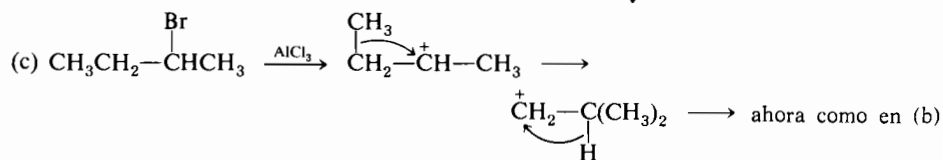
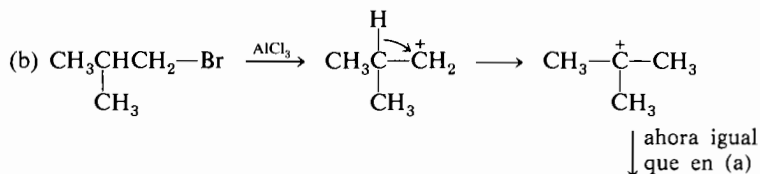
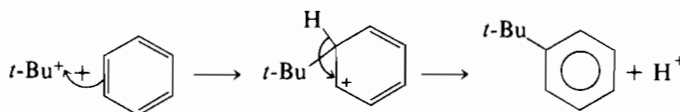
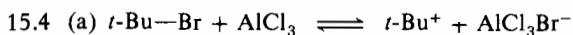
- 14.13 No. La forma lineal del acetileno no permite que los dos extremos del vinil-acetileno se aproximen suficientemente en el espacio.

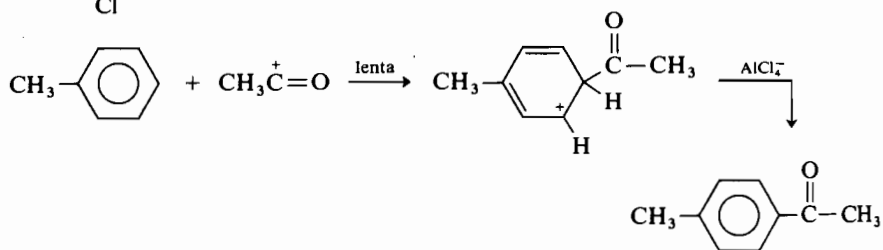
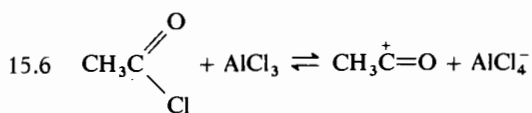
CAPÍTULO 15



15.2

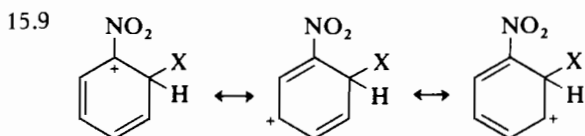
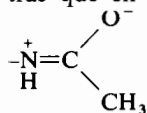




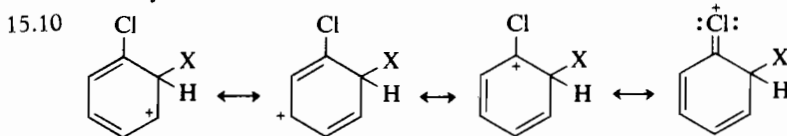


- 15.7 El $-\text{CF}_3$ es desactivante estando entre PhCl y PhCOOH. El $-\text{C}(\text{N-Ph})(\text{CH}_3)$ desactivante, también entre PhCl y PhCOOH.

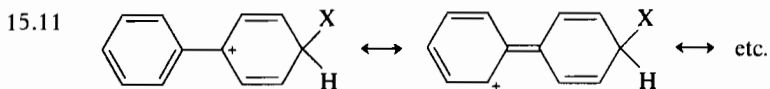
- 15.8 Una amina es más básica que una amida; el par de electrones sobre el nitrógeno puede estar más deslocalizado en el anillo para el caso de la amina, mientras que en la amida se da además la deslocalización



Muy semejante al caso de la sustitución en para; la forma de la izquierda es muy desfavorable.

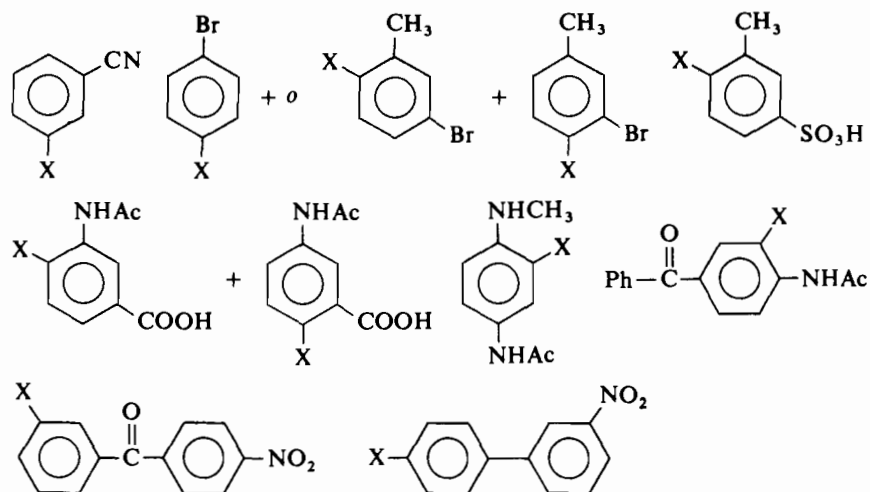


La última forma es extraordinariamente buena ya que todos los átomos poseen un octete completo.



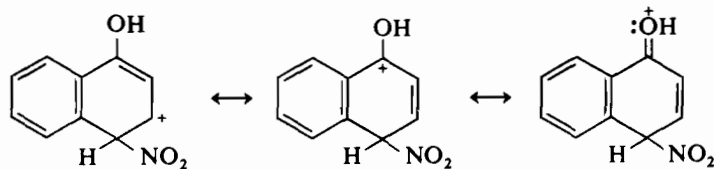
El $^+\text{NH}_3$ dirige a *meta* debido a su fuerte efecto inductivo y desactivante.

15.12

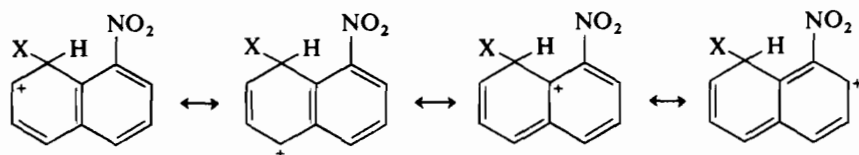


15.13 El isómero α a 50° C; el β a 170° C. El isómero β está menos impedido estéricamente que el α (debido al átomo de hidrógeno en C-8) y es más estable.

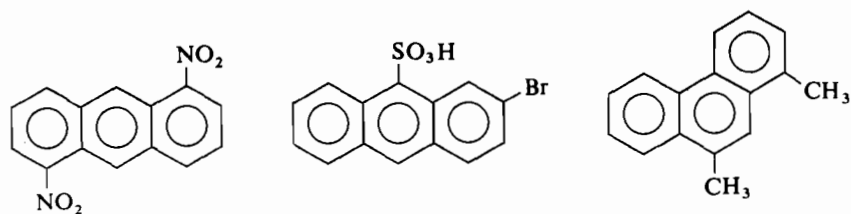
15.14



15.15

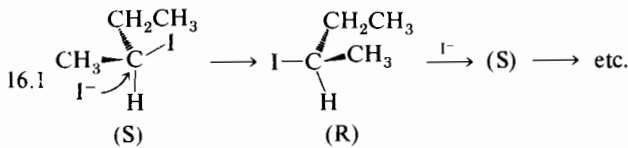


15.16

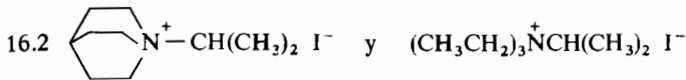


15.17 La alizarina es más estable. Una antraquinona tiene 4 formas de Kekulé y un naftaleno sólo 3. La RMN muestra seis protones aromáticos.

CAPÍTULO 16

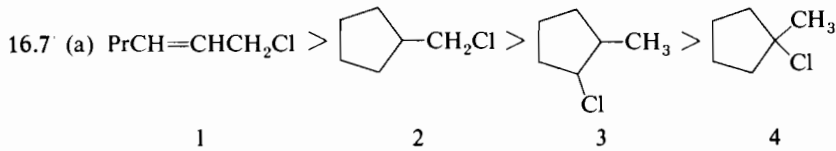
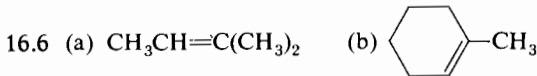


La repetición de las inversiones de Walden produce racemización.

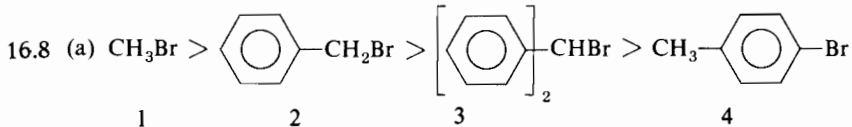


16.3 Acelera.

16.4 El carbono positivo del catión vinilo tiene una hibridación sp^2 , siendo por tanto más electronegativo que un carbono sp^3 .

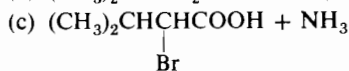
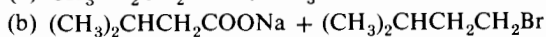
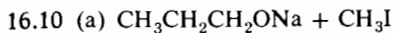


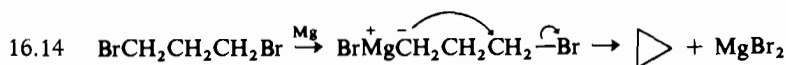
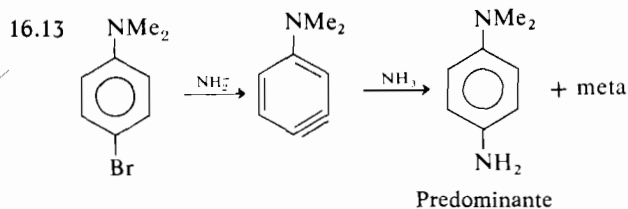
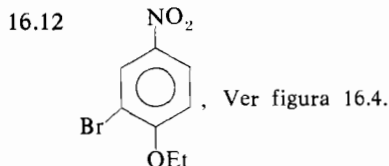
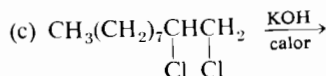
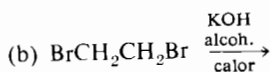
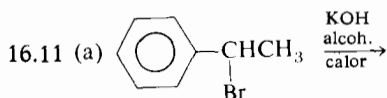
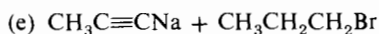
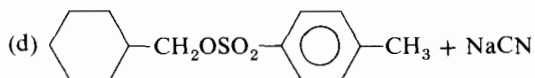
(b) $1 > 4 > 3 > 2$



(b) $3 > 2 > 1 > 4$

16.9 El yoduro de metilo da limpiamente la reacción S_N2 ; el bromuro de isopropilo da además eliminación.

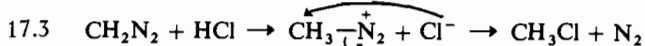
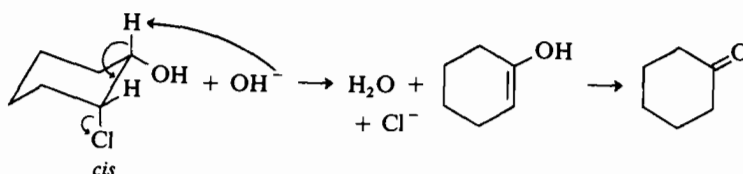




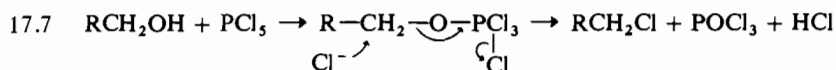
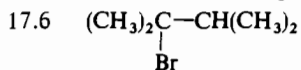
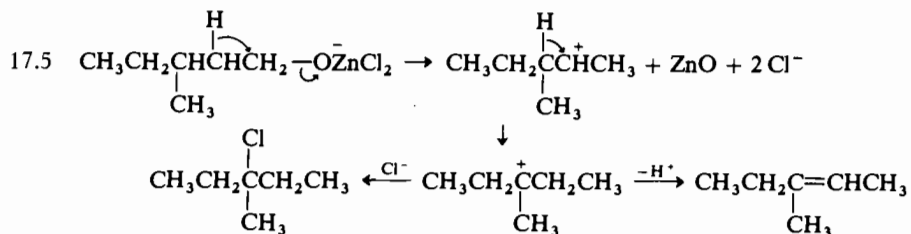
CAPÍTULO 17

- 17.1 Reduciendo el 2-butino a *trans*-2-buteno con Na/NH₃(l). La reacción del *trans*-2-buteno con ácido perbenzoico o con HOBr seguida de tratamiento con una base en frío dará el óxido de *trans*-2-buteno. Para obtener el óxido *cis* se reduce el 2-butino con H₂, Pd/BaSO₄ y quinoleína o B₂H₆ y ácido acético y luego la misma reacción citada para el alqueno *trans*.

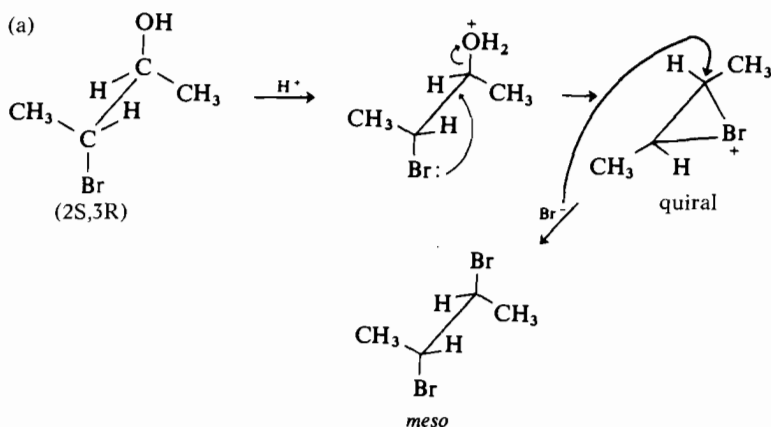
17.2



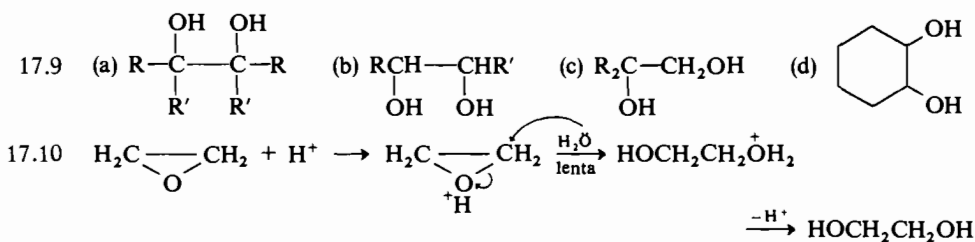
17.4 Principalmente inversión; mecanismo de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$.



17.8 (a)



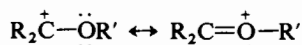
(b) La reacción con HBr transcurre a través de un intermedio cíclico y quiral teniendo como resultado la formación del producto meso. La reacción con el etóxido también transcurre a través de otro intermedio cíclico y quiral [el (2R,3R)-2,3-epoxibutano] cuyo ciclo se abre dando el (2R,3S)-3-etoxi-2-butanol, ópticamente activo.



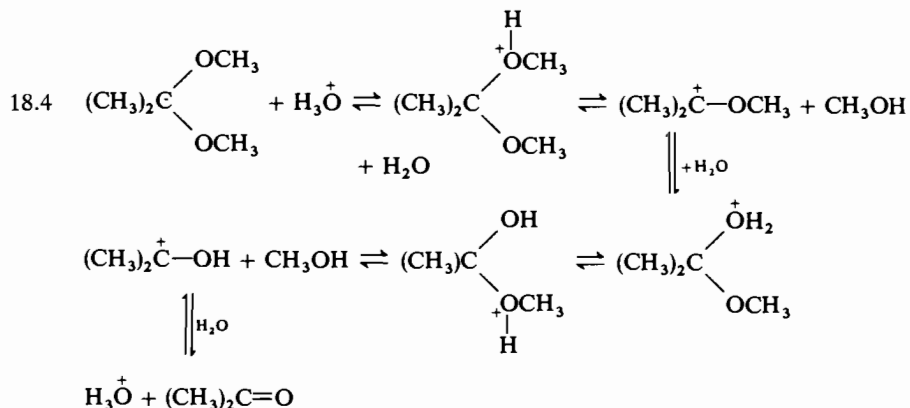
17.11 La energía del óxido de etileno es mayor, por la tensión; así pues el óxido de etileno protonado se encuentra a un nivel energético más alto que el etil éter protonado y el ΔG^\ddagger es menor.

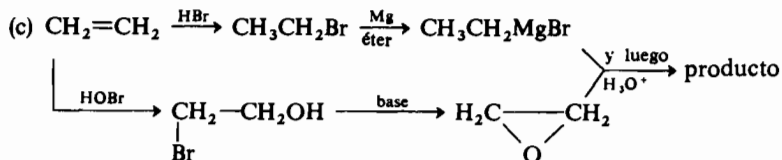
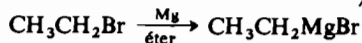
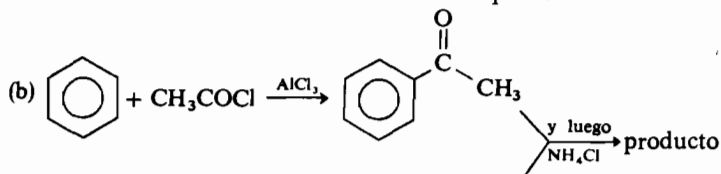
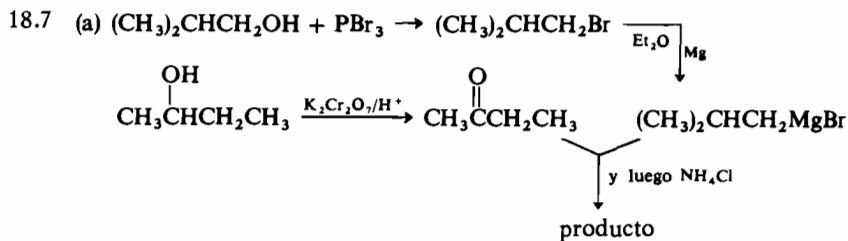
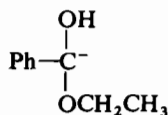
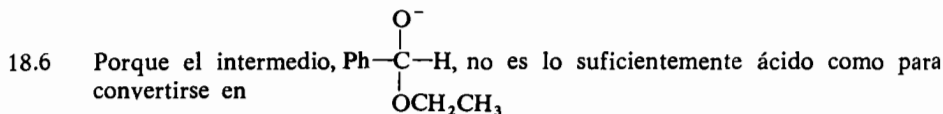
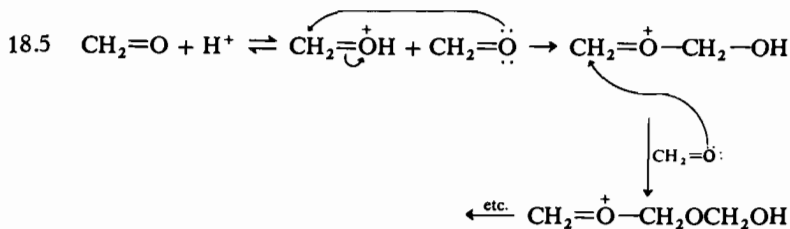
CAPÍTULO 18

- 18.1 Debido a la polarización $>\text{C}=\text{O} \leftrightarrow >\overset{+}{\text{C}}-\text{O}^-$, el carbono carbonílico es electrófilo por lo que el nucleófilo atacará al carbono. El intermedio $\text{B} \gg \text{C}-\text{O}^-$ es más estable que el $>\text{C}-\text{O}-\text{B}$ (carga negativa sobre el átomo más electronegativo) lo cual explica el control termodinámico.
- 18.2 Deslocalización de un par de electrones no compartido del oxígeno (resonancia):



- 18.3 En la etapa final se forma un nuevo anillo lo que está favorecido por la entropía (sección 13.1).

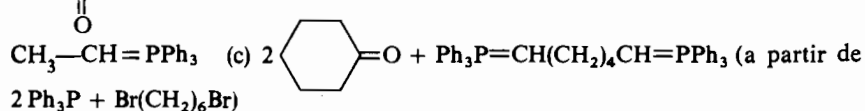




(d) Obtener el 1-butanol como en (c), convertirlo en bromuro de *n*-butilo con HBr, preparar el reactivo de Grignard y hacerlo reaccionar con acetofenona (b).

18.8 Estos reactivos de Grignard no poseen átomos de hidrógeno en β disponibles.

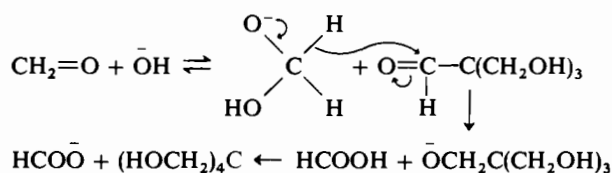
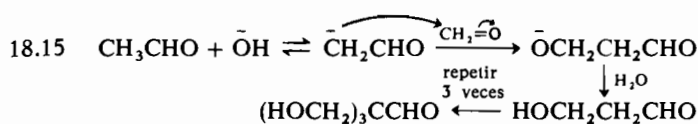
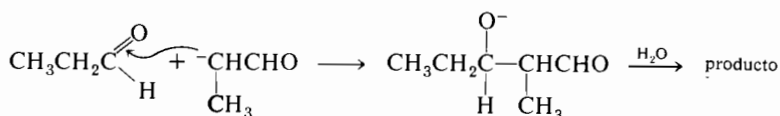
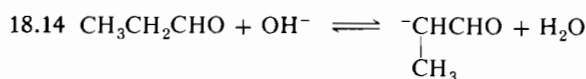
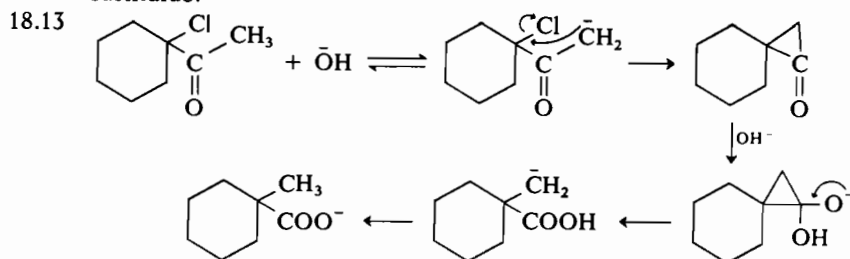
18.9 (a) $\text{PhC(=O)CH}_3 + \text{CH}_2=\text{PPh}_3$ (con CH_3I y Ph_3P) (b) $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{O} +$



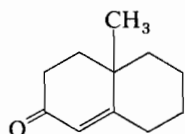
18.10 (a) H_2 , Pd/C, 25°C, 1 atm. (b) NaBH_4 , MeOH, o LiAlH_4 , éter; luego hidrólisis; (c) (a) y después (b) o viceversa; o H_2 , Ni, 50°C y 70 atm.

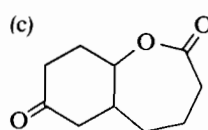
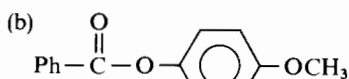
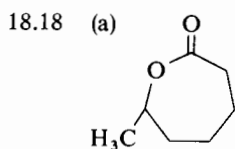
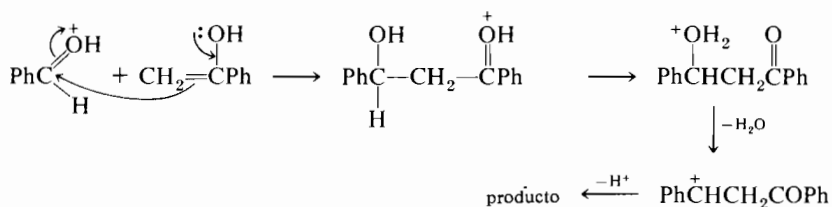
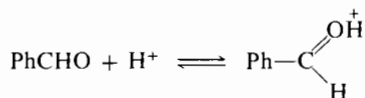
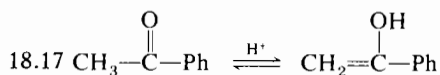
18.11 (a) NH_2NH_2 , KOH, dietilenglicol, 200°C (b) Zn-Hg, HCl (c) EtSH, H^+ y luego níquel Raney (d) H_2 , Pd-C, 25°C, H^+ (e) NaBH_4 , y después deshidratación con un ácido seguida por H_2 , Pd, 25°C, 1 atm.

18.12 El enolato de la izquierda está estabilizado porque el doble enlace está más sustituido.



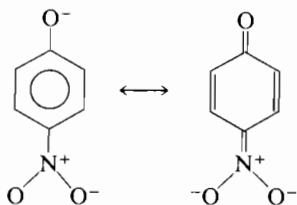
18.16

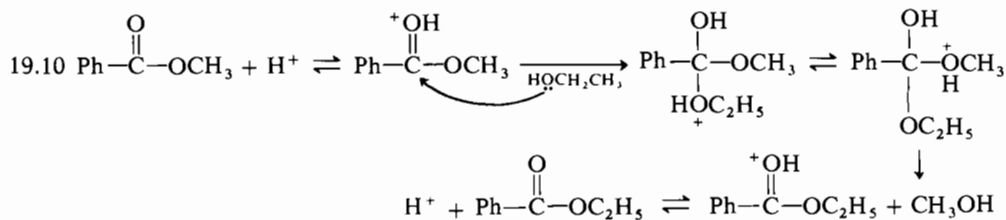
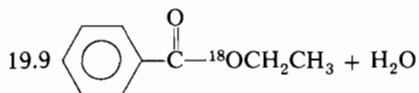
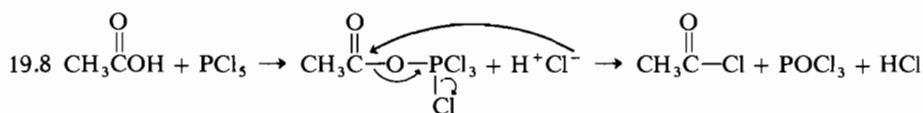
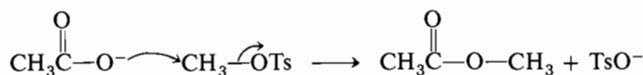
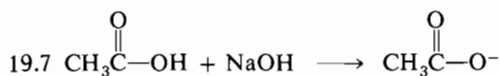
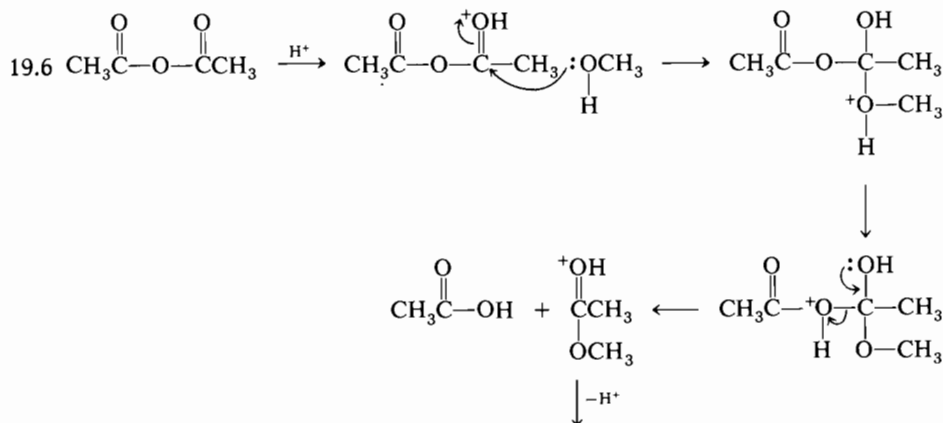
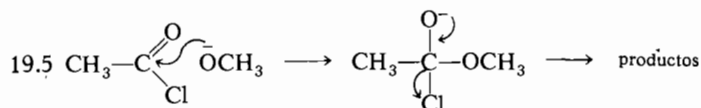




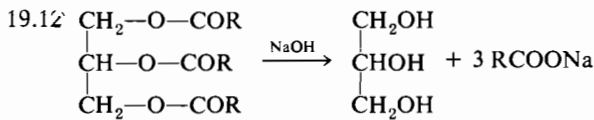
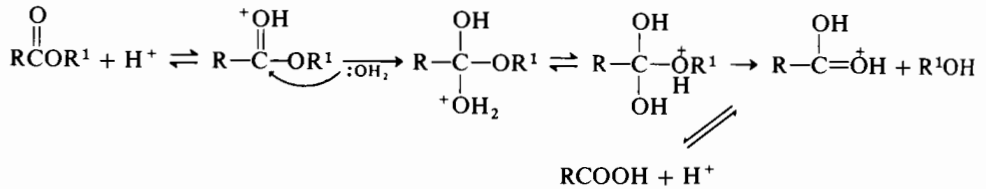
CAPITULO 19

- 19.1 El grupo metilo cede electrones y debilita al ácido.
 19.2 El carbono carbonílico positivo vecino del otro carbonilo en el compuesto sin ionizar hace menor el pK_1 (o sea más fuerte el ácido) que lo normal, mientras que la carga negativa del monoanión atrae al protón que queda y hace mayor el pK_2 (o sea más débil el ácido) que lo normal.
 19.3 El grupo metoxilo en para cede electrones por resonancia sobrepasando este efecto al inductivo.
 19.4 La carga negativa en el ion *p*-nitrofenolato puede deslocalizarse eficazmente según la resonancia indicada. En el isómero meta no es posible tal resonancia de forma que la diferencia entre los dos isómeros es grande. No hay posibilidad de semejante resonancia en ninguno de los iones nitrobenzoato, por lo que su diferencia es pequeña.



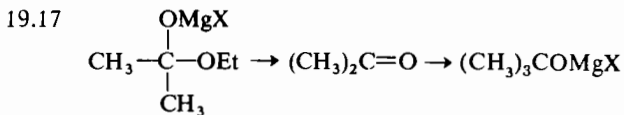
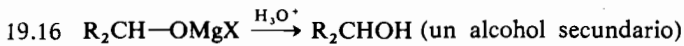
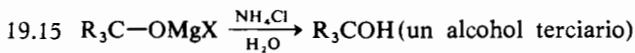
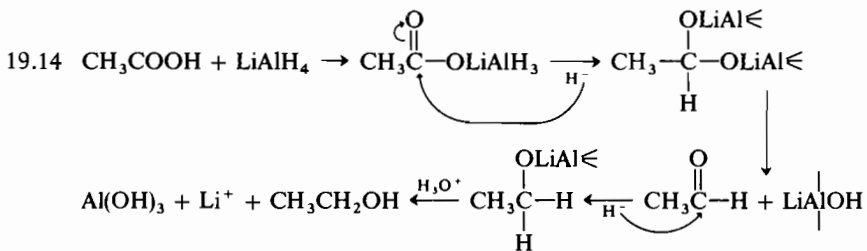


19.11



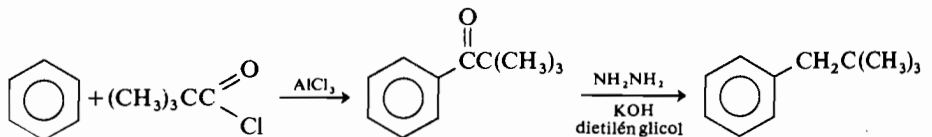
jabón

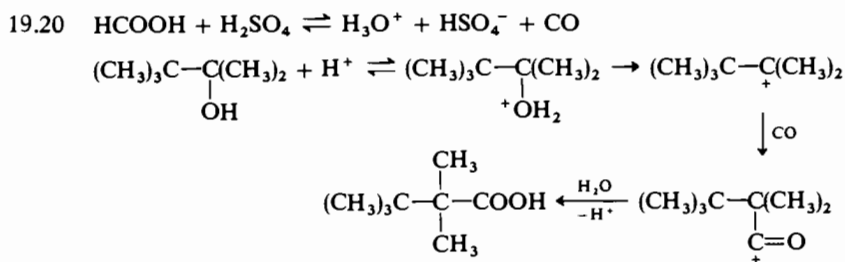
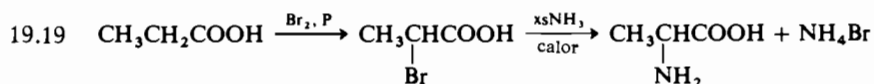
19.13 Mesitoato sódico y metil etil éter.



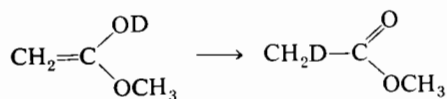
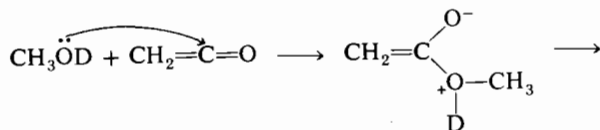
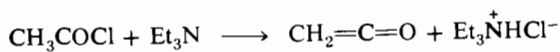
Como las cetonas son más reactivas que los ésteres, los productos reales de la reacción son 1/2 mol de $(\text{CH}_3)_3\text{OH}$ + 1/2 mol del éster inicial.

19.18

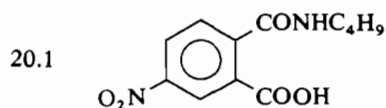




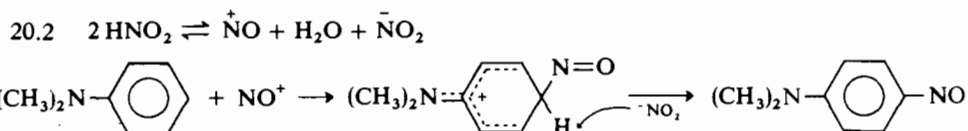
19.21

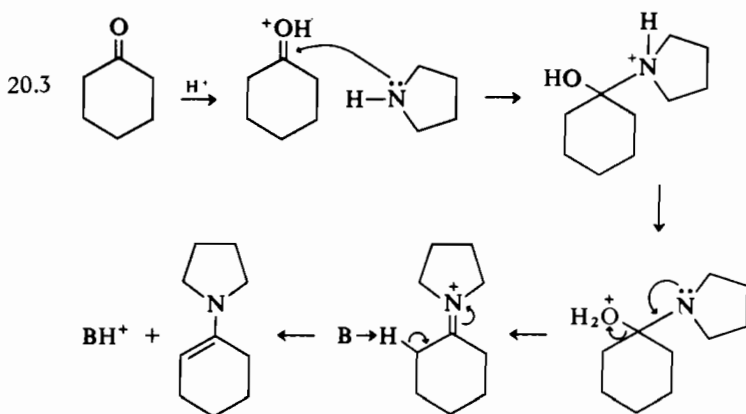


CAPÍTULO 20

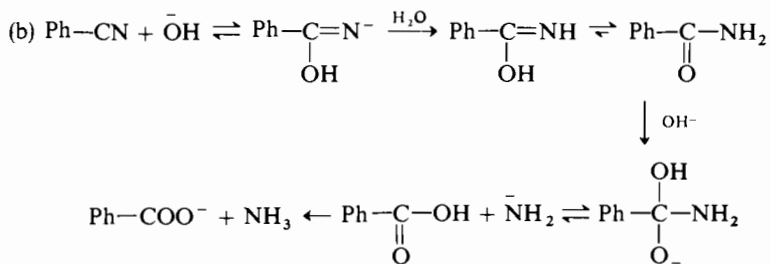
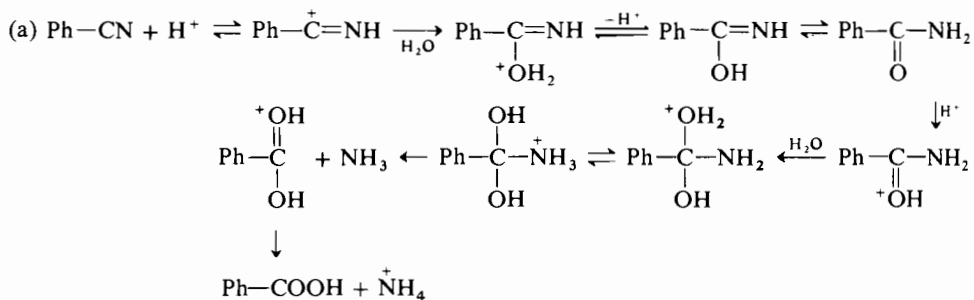


El ataque es el grupo carbonilo de menor densidad electrónica (el que está en para con respecto al grupo nitro).



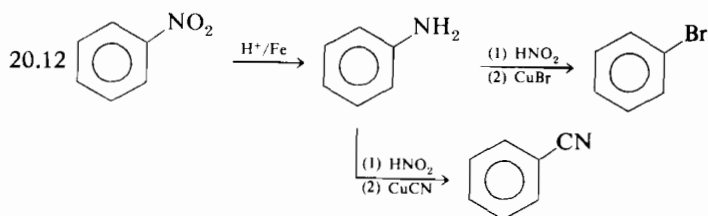
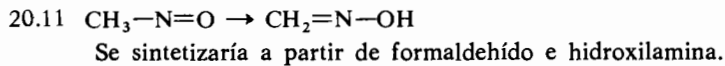
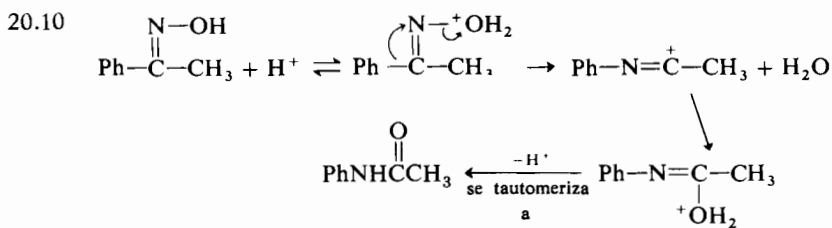
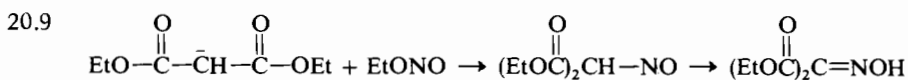
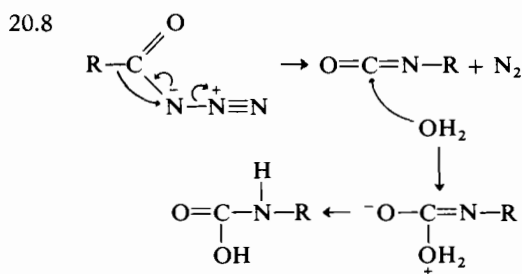
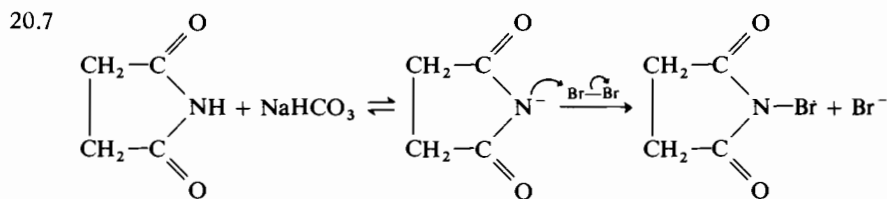


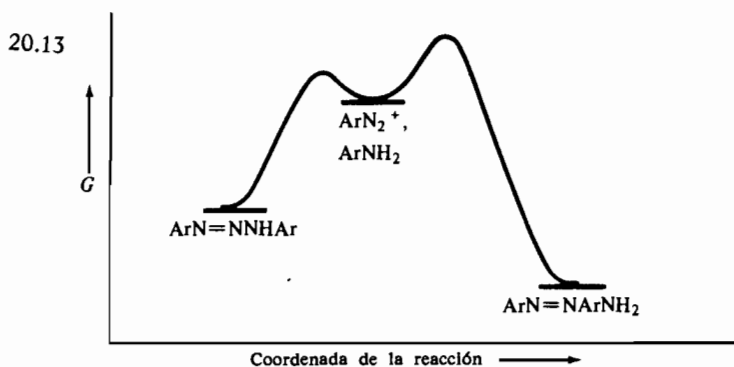
20.4



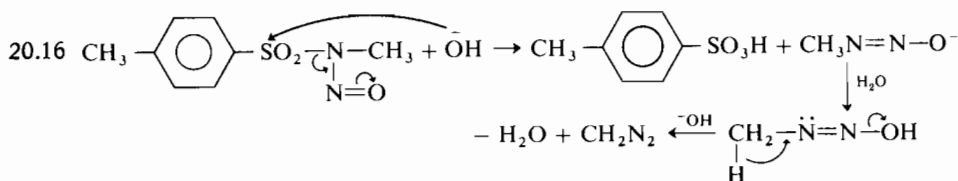
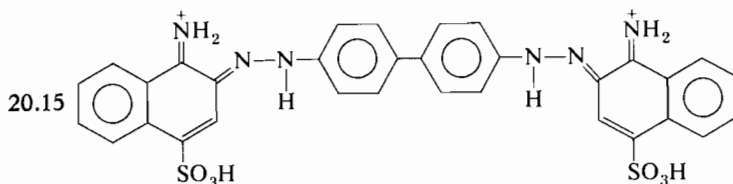
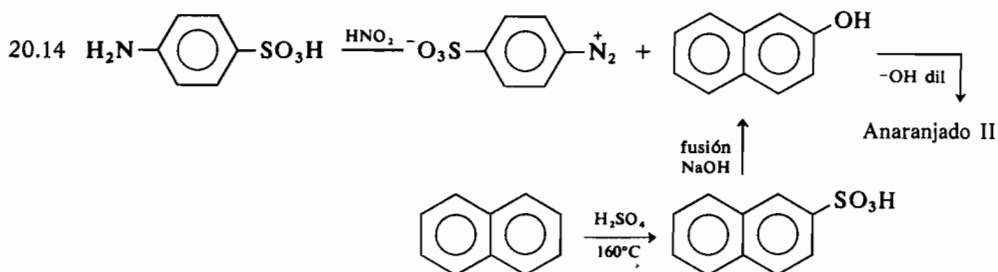
20.5 No; no se puede alquilar la ftalimida potásica con $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{X}$ (tendría lugar la deshidrohalogenación a isobutileno).

20.6 Los cationes alquilo se transpondrán a cationes más estables; los iones acilo no se transpondrán, por ejemplo, $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+\text{CH}_2 \rightarrow (\text{CH}_3)_2\text{C}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$. Sin embargo los iones carbonio de tipo acilo *no* se transponen, $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+\text{C}=\text{O}$.

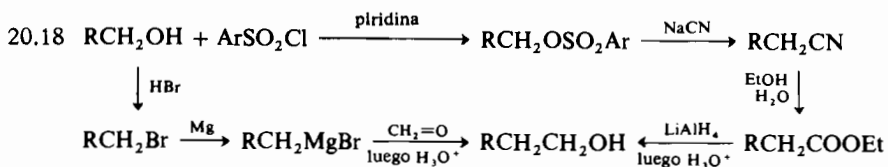




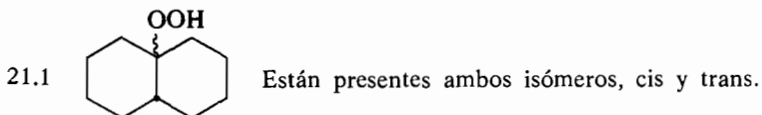
Se supone que también hay un intermedio de Wheland (de energía relativa desconocida) en la última etapa.



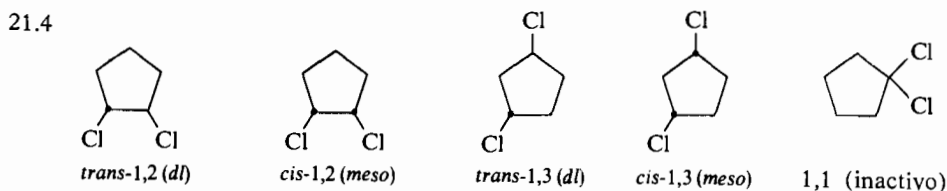
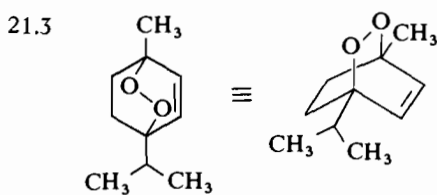
- 20.17 (a) α -Diazoacetofenona (b) p -bromobenzoato de metilo
(c) m -metoxibenzoato de metilo



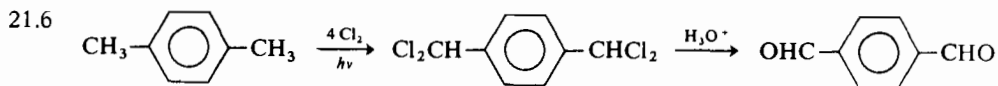
CAPÍTULO 21



21.2 En el estado fundamental los orbitales moleculares más altos que están ocupados son la pareja de orbitales degenerados $\pi^* 2p$ en los que hay que alojar dos electrones. Según la regla de Hund estos electrones deben estar uno en cada orbital con sus spines paralelos. El estado de mayor energía es por tanto el que tiene ambos electrones con spines apareados en el mismo orbital molecular.



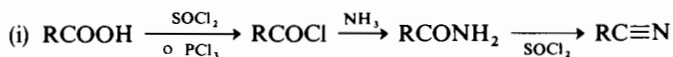
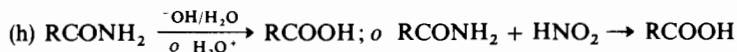
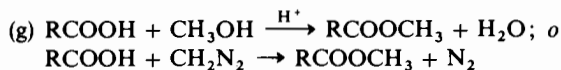
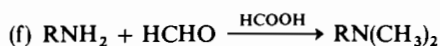
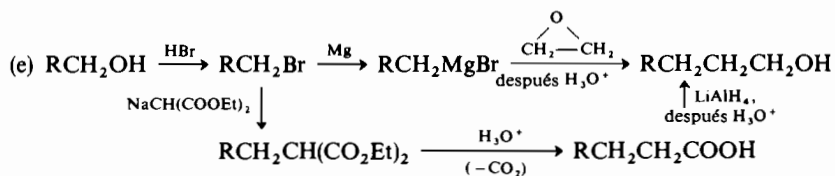
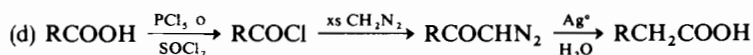
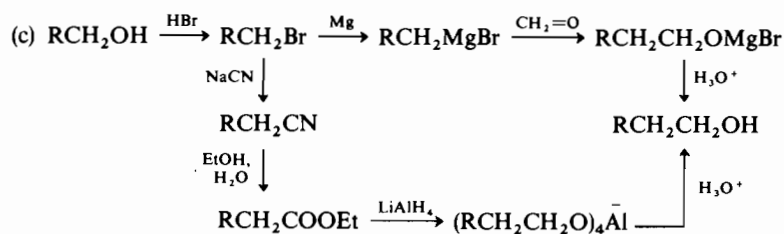
21.5 Terciario : primario = $\frac{1}{8} \times \frac{1}{2} = \frac{9}{2} = 4,5:1$

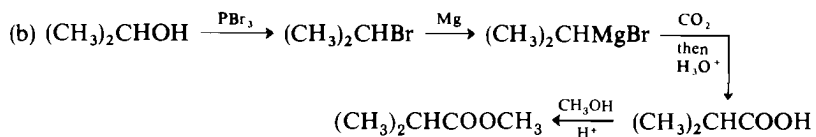
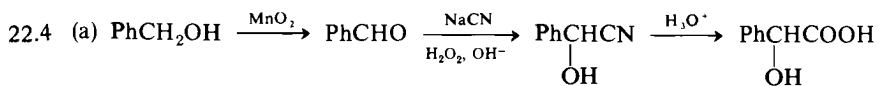
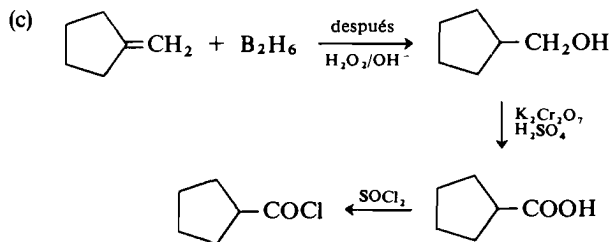
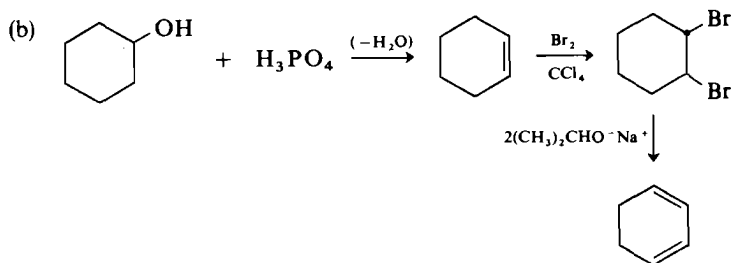
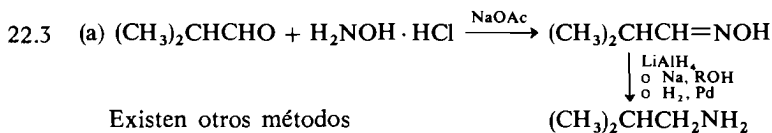
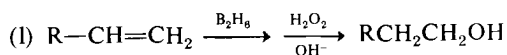
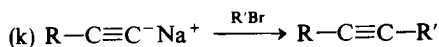
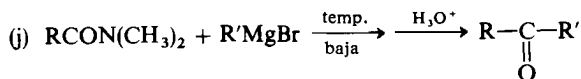


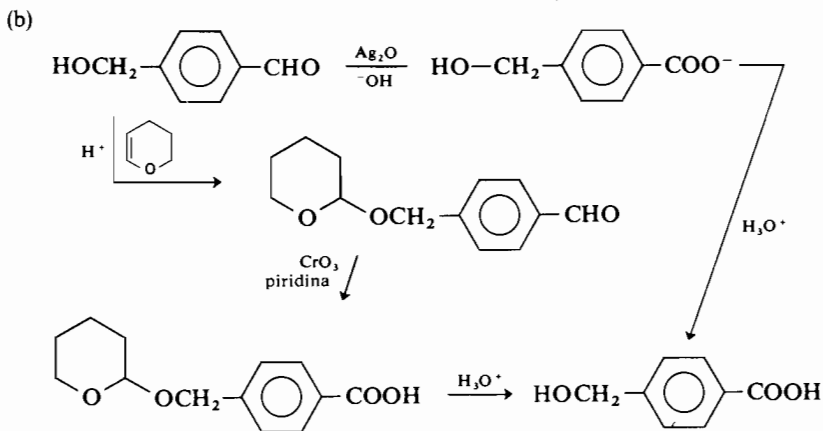
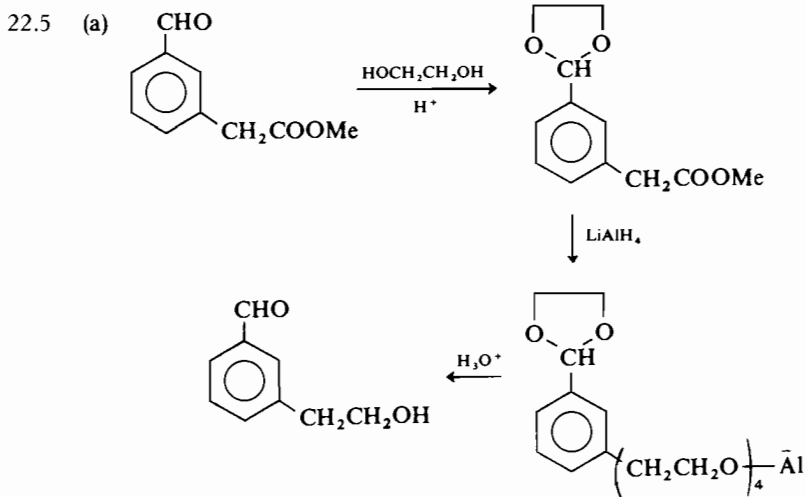
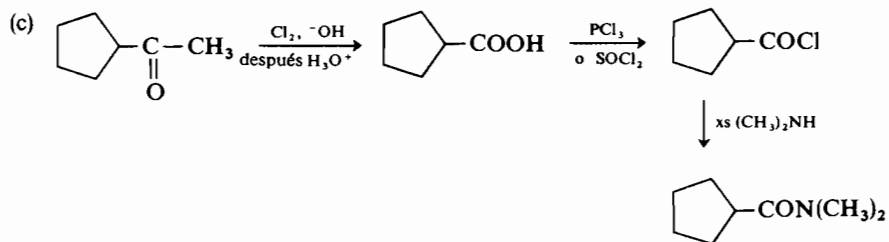
- 21.7 El incremento de entropía *para la deshidrogenación* es positivo. A temperaturas más altas el término $-T\Delta S^\circ$ (que es en conjunto negativo) se hace más importante lo que da al ΔG° para la deshidrogenación un valor negativo (favoreciéndola).
- 21.8 El etilciclobutano reaccionará a temperatura menor porque tiene una energía interna mayor que la del ciclohexano (debido a la energía de tensión del anillo).

CAPÍTULO 22

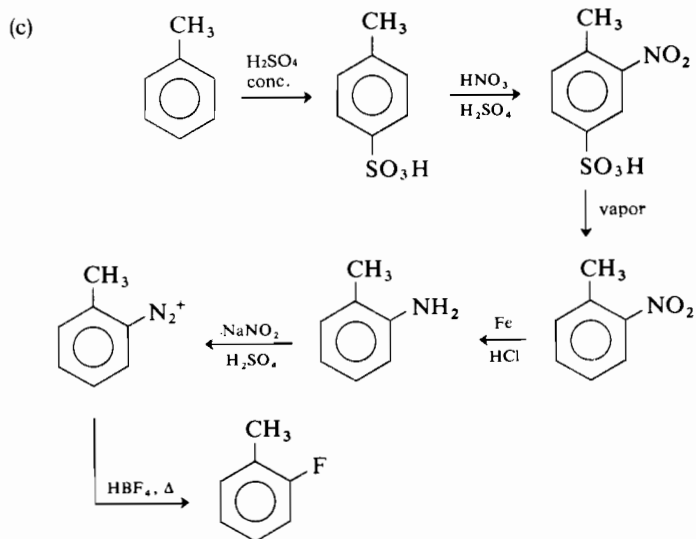
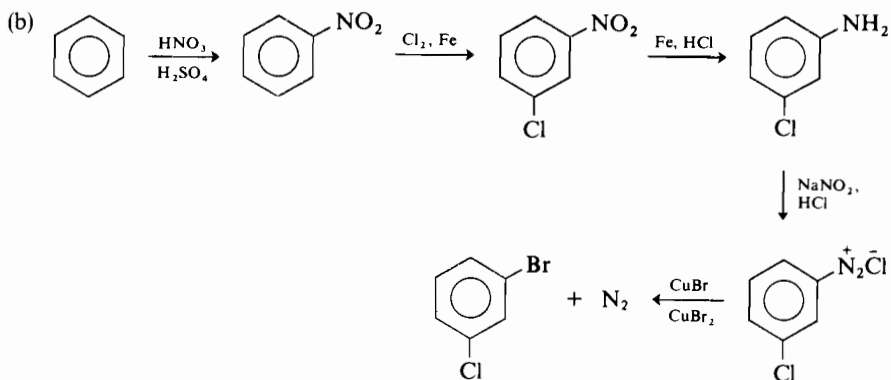
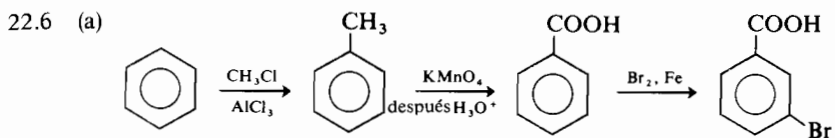
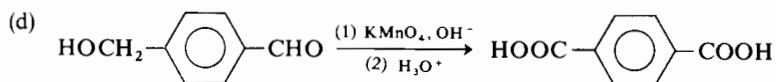
- 22.1 (a) H_2NNH_2 , KOH, dielén glicol, calor; *o* Zn-Hg, HCl; *o* EtSH, H^+ y después Ni Raney.
 (b) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, H^+ , eliminar el agua por azeotropía.

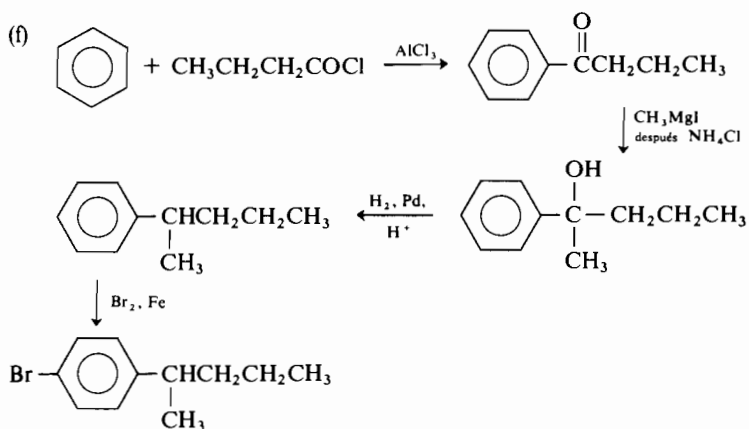
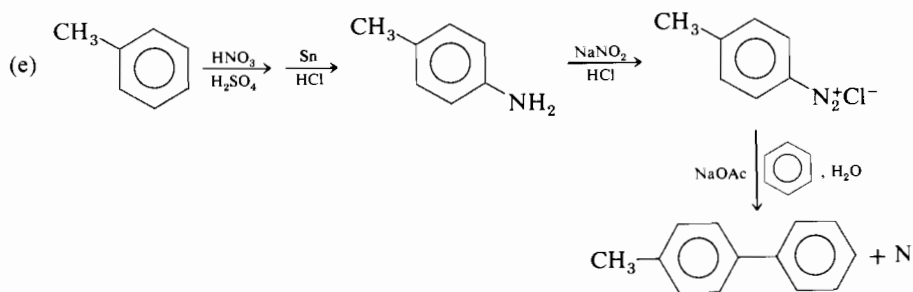
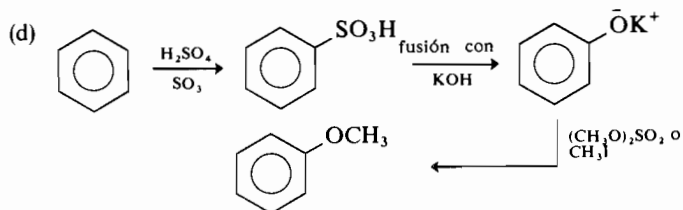






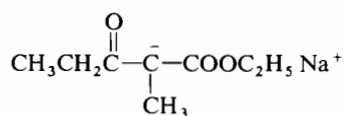
(c) Proteger el aldehído a través del etilén cetal, oxidar $-\text{CH}_2\text{OH}$ a $-\text{COOH}$ con KMnO_4 , $-\text{OH}$, y eliminar el grupo protector con H_3O^+ .

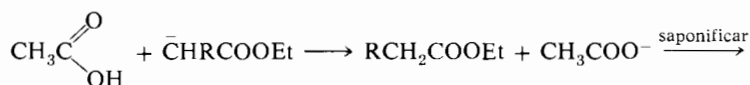
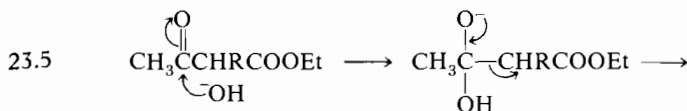
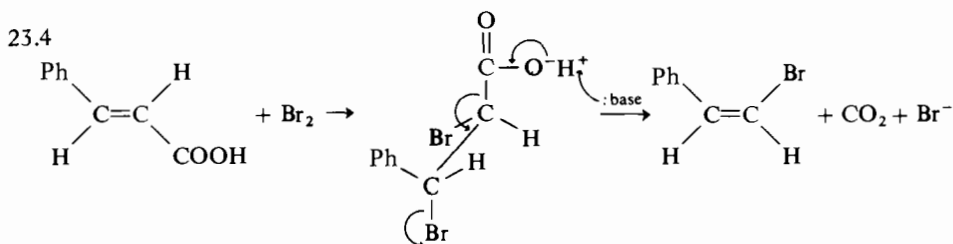
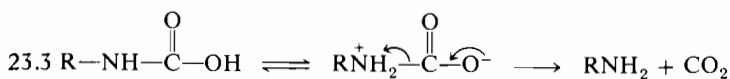
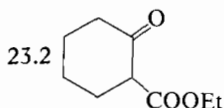




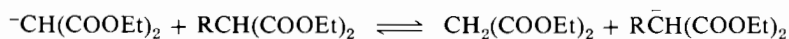
CAPÍTULO 23

23.1





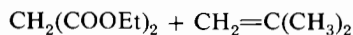
23.6 Hay un intercambio entre el anión del ester malónico y el ester monoalquilado.



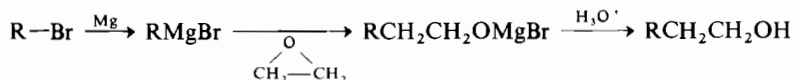
Luego el anión monoalquilado experimenta la alquilación normalmente.

23.7 Elevado: b, d, e; medio: f; bajo: a, c, g, h. Los halogenuros primarios y alílicos son excelentes para la reacción S_N2 ; los secundarios regulares; los terciarios y los de vinilo, neopentilo y aromáticos, malos.

23.8

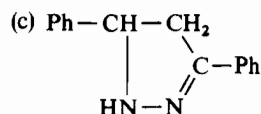
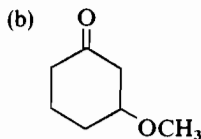
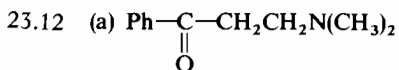


23.9

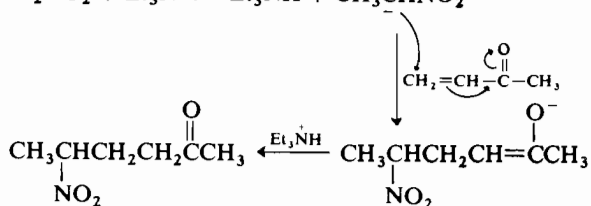


23.10 (a) $\text{NaCH}(\text{COOEt})_2 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, y luego hidrolizar y descarboxilar. (b) $\text{NaCH}(\text{COOEt})_2 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$; después NaOEt y un segundo mol de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$; finalmente hidrólisis y descarboxilación. (c) $\text{NaCH}(\text{COOEt})_2 + (\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$; luego hidrólisis y descarboxilación. (d) $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2 + \text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{Br} + 2 \text{NaOEt}$; luego hidrólisis y descarboxilación.

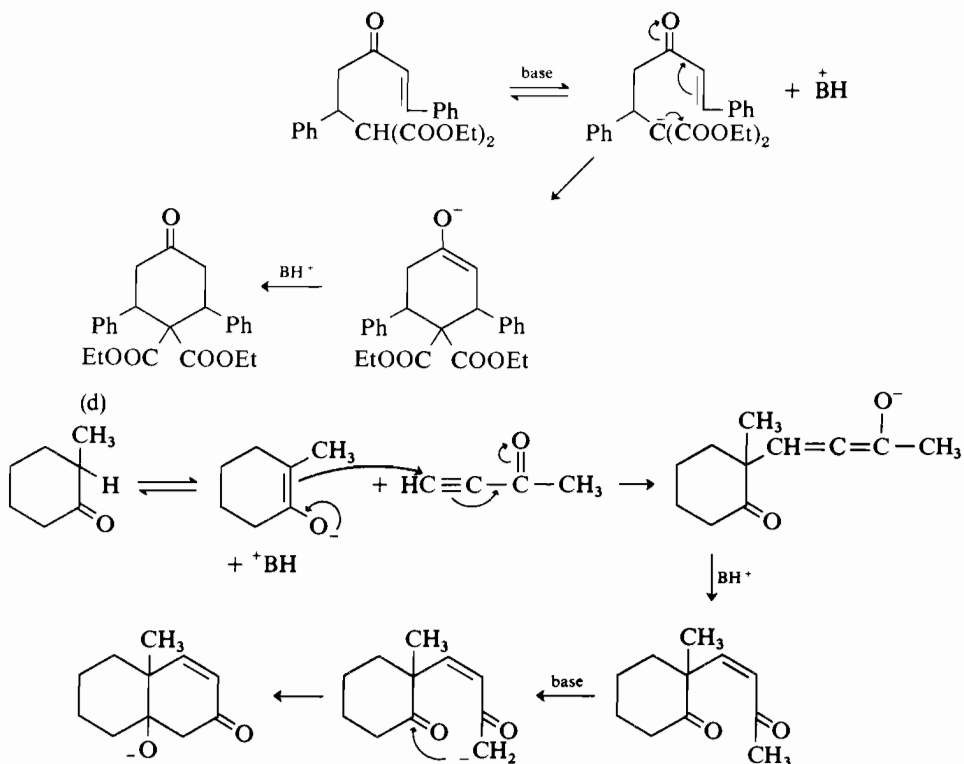
23.11 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$ (a través de una reacción retroaldólica).

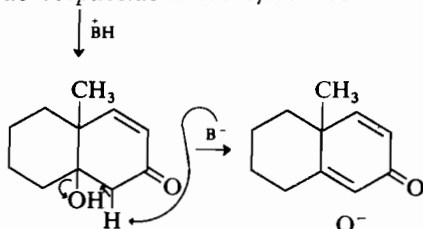


23.13 (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2 + \text{Et}_3\text{N} \rightleftharpoons \text{Et}_3\text{NH}^+ + \text{CH}_3\text{CHNO}_2^-$

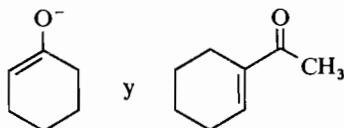


(b) Mecanismo análogo: adicionar $^-\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ en una reacción de Michael.
 (c) Adición de Michael para dar

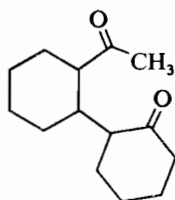




(e) Reacción de Michael entre

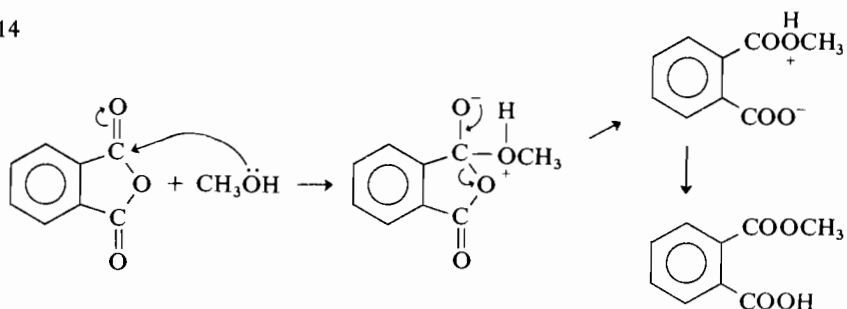


para dar

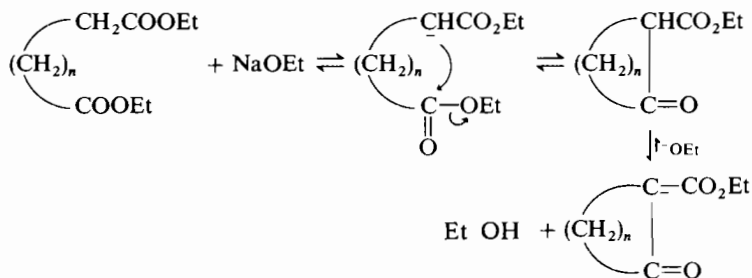


y condensación aldólica intramolecular que conduce al producto.

23.14



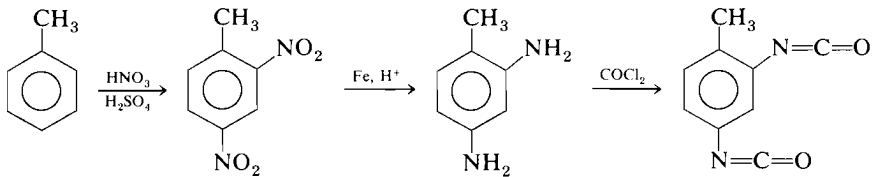
23.15



Esencialmente igual que la ciclación de Thorpe.

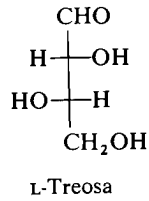
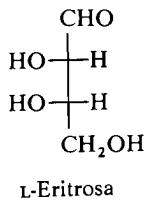
CAPÍTULO 24

24.1

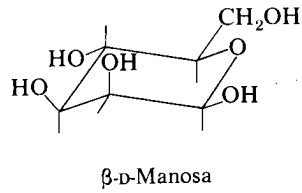
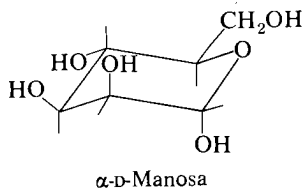


CAPÍTULO 25

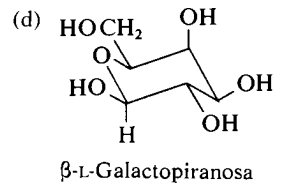
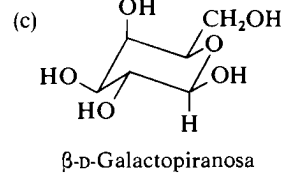
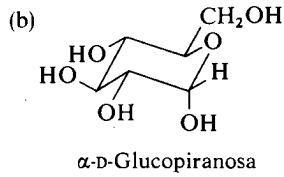
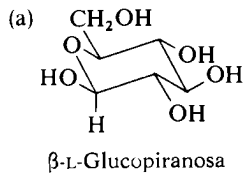
25.1



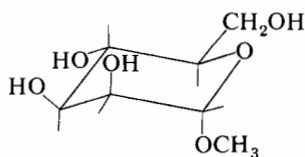
25.2



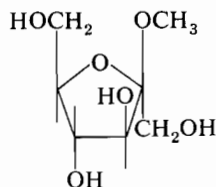
25.3



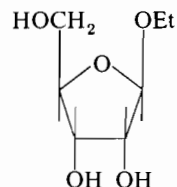
25.4



(a)



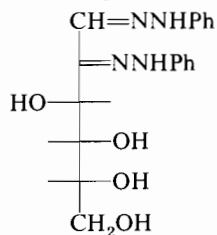
(b)



(c)

25.5 El cetal del hidrato de carbono es cíclico, y la entropía, cuando la reacción procede hacia la derecha, es positiva.

25.6

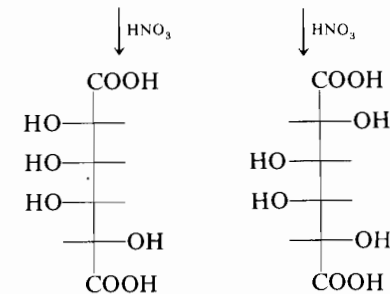
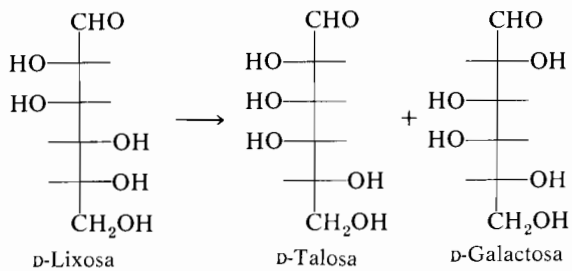


25.7 La ribosa y la arabinosa dan la misma osazona, como lo hacen también la xilosa y la lixosa.

25.8 No. El grupo CH_2 del C-2 no se oxida a grupo carbonilo.

25.9 D-Alosa y D-altrosa.

25.10

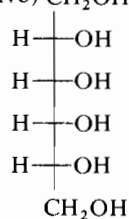
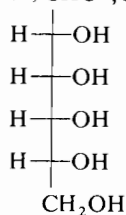


El ácido múxico también se forma a partir de la L- galactosa.

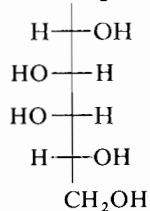
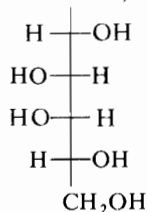
25.11 (a) Ni ácido fórmico ni formaldehído.

(b) Un mol de ácido fórmico, nada de formaldehído.

25.12 La alosa, CHO, dará un glicitol *meso* (ópticamente inactivo) CH₂OH



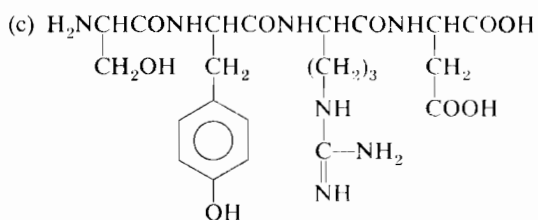
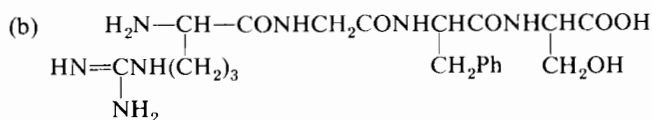
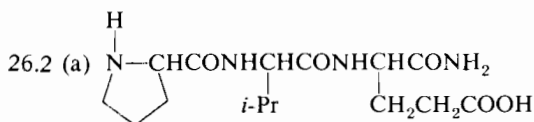
y la galactosa CHO, también da un glicitol *meso*, CH₂OH

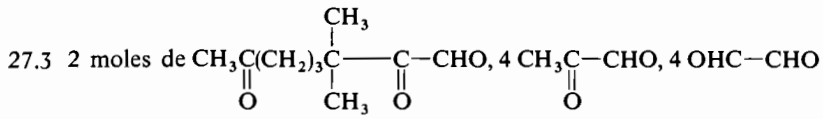


Los otros sorbitoles serán todos ópticamente activos.

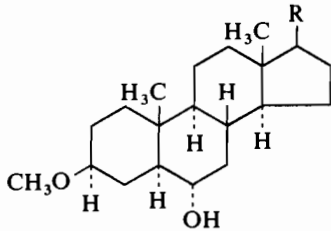
CAPÍTULO 26

26.1 H₂NCH₂CONHCH₂COOH



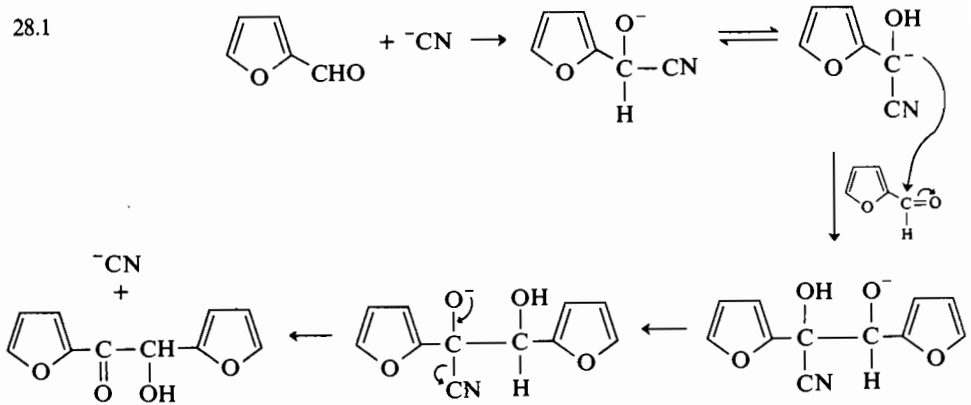


27.4

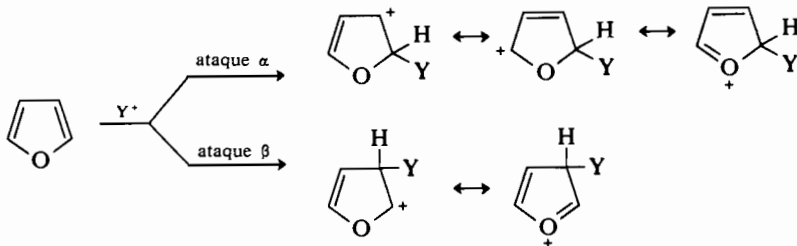


CAPÍTULO 28

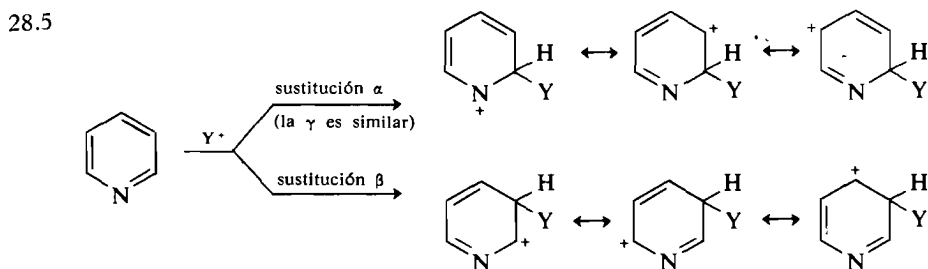
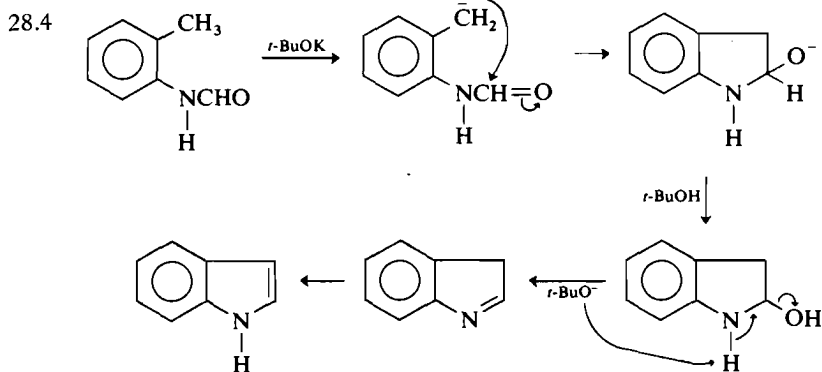
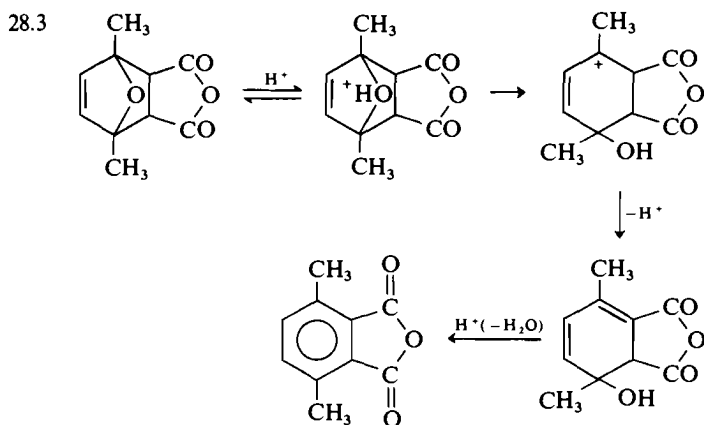
28.1



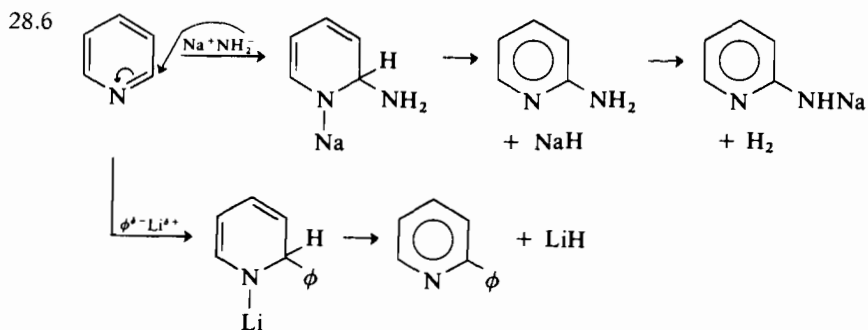
28.2



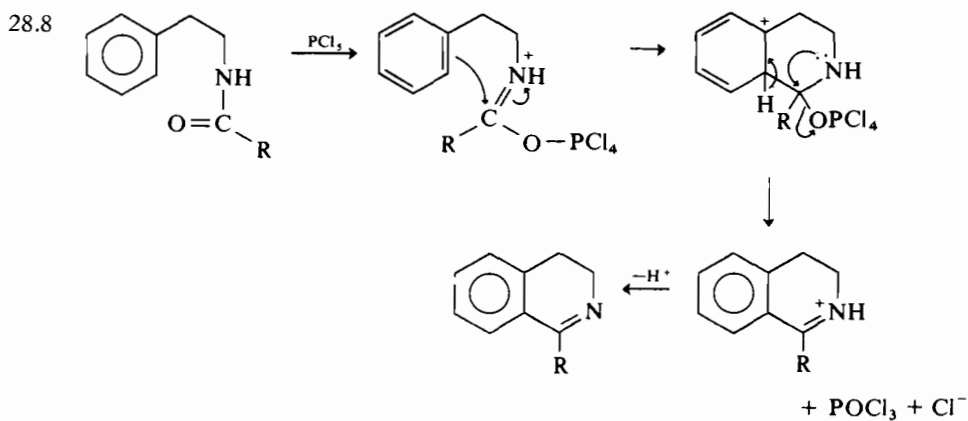
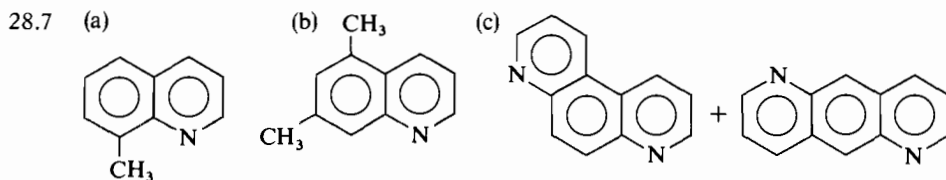
La deslocalización es mejor cuando el ataque se efectúa en α .



La última es mejor porque la carga positiva no está nunca sobre el nitrógeno electronegativo.



La adición nucleófila es posible con piridina (pero no con benceno) a causa de la alta electronegatividad del nitrógeno sp^2 .



CAPÍTULO 29

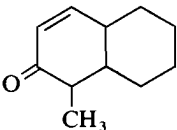
29.1 $1,8 \times 10^3$; 3,26

29.3 El azobenceno, $\text{Ph}-\ddot{\text{N}}=\ddot{\text{N}}-\text{Ph}$ (cis y trans) tiene el cromóforo $-\ddot{\text{N}}=\ddot{\text{N}}-$ conjugado con ambos anillos aromáticos. La absorción a longitud de onda elevada (440 nm, $\epsilon \sim 500$) corresponde a la transición $n \rightarrow \pi^*$ responsable del color, y las bandas a 320 y 230 nm ($\epsilon > 10^4$) son transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. El hidrazo-

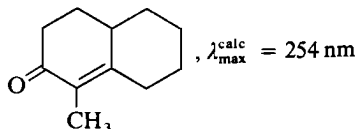
benceno PhNHNHPh, tiene un espectro similar al de la anilina (PhNH₂) cuya banda más alta está a 280 nm, ya que los orbitales no compartidos del nitrógeno, forman aproximadamente ángulos rectos.

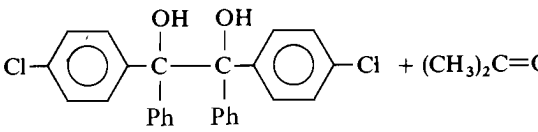
- 29.4 217 nm (base)
 20 nm (cuatro grupos alquilo)
 5 nm (doble enlace exocíclico)

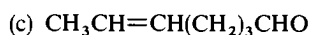
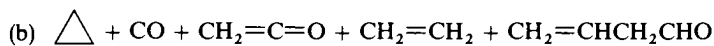
$$\lambda_{\text{max}}^{\text{calc}} \quad 242 \text{ nm}$$

- 29.5 215 nm (base)
 12 nm (un grupo alquilo en β)
- (A) =  $\lambda_{\text{max}}^{\text{calc}} \quad 227 \text{ nm}; \lambda_{\text{max}}^{\text{obs}} \quad 225 \text{ nm}$

Si el compuesto fuera



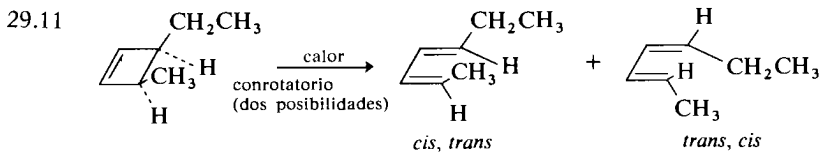
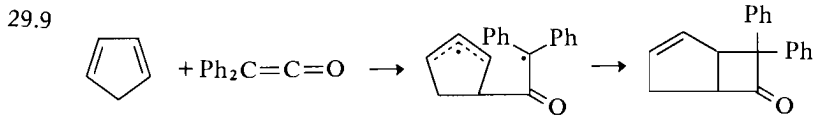
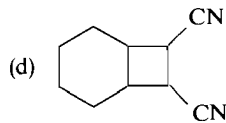
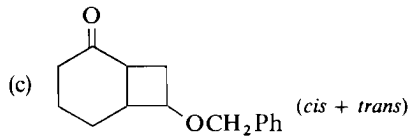
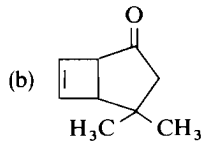
- 29.6 (a)  + (CH₃)₂C=O
- meso + dl



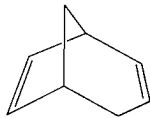
- (d)
$$\begin{array}{c} \text{Ph}_2\text{C}-\text{O} \\ | \quad | \\ (\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{CH}_2 \end{array} + \begin{array}{c} \text{Ph}_2\text{C}-\text{O} \\ | \quad | \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$$
- (pequeña cantidad)

- 29.7 El alqueno debe tener una energía triplete *próxima o más alta* que la del compuesto carbonílico para que la adición rinda un oxetano. En el caso citado la cetona *transfiere* energía al butadieno y la reacción observada es la del butadieno triplete (dimerización).

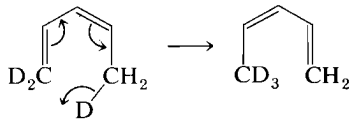
- 29.8 (a)
$$\begin{array}{c} \text{PhCH}-\text{O} \\ | \quad | \\ (\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{CHCH}_3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{PhCH}-\text{O} \\ | \quad | \\ \text{CH}_3\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$$
- preponderante minoritario



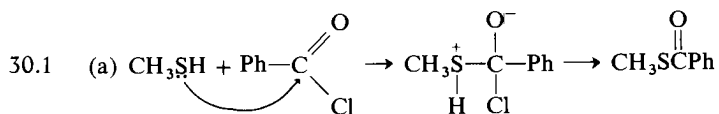
29.12

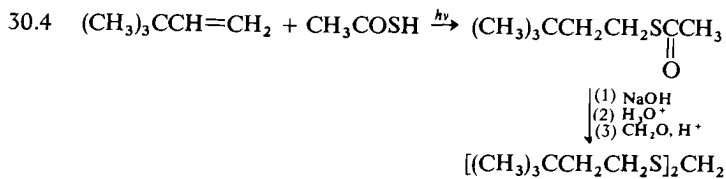
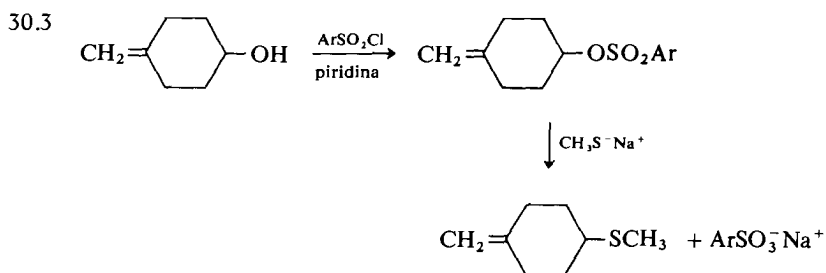
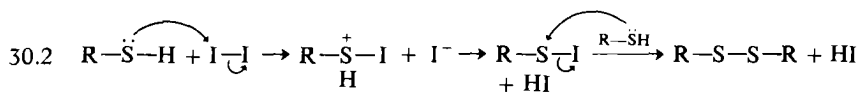
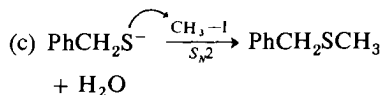
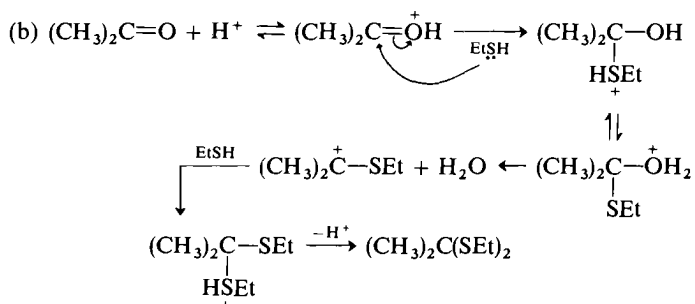


29.13 Esto puede ocurrir de varias formas de las que la más sencilla es:

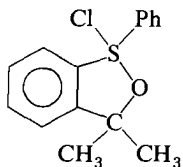


CAPÍTULO 30





30.5



CAPÍTULO 31

- 31.1 El silicio es electropositivo con relación al hidrógeno, es decir, $\overset{\delta+}{\text{Si}}-\overset{\delta-}{\text{H}}$; por ello los protones experimentan un apantallamiento magnético. En el TMS los doce protones son equivalentes y ocurren a campos más altos (definidos como δ 0) que los del compuesto carbonado análogo $(\text{CH}_3)_4\text{C}$.
- 31.2 El silicio puede expandir su capa de valencia utilizando sus orbitales *d* y deslocalizando electrones de los átomos unidos a él. Así se rebaja la densidad electrónica sobre el nitrógeno de las sililaminas, con la consiguiente reducción de basicidad.



- 31.3
- $$\begin{array}{c}
 \text{OH} \\
 | \\
 (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\
 | \\
 \text{OH}
 \end{array}
 \begin{array}{l}
 \not\rightarrow \text{H}_2\text{O} + [(\text{CH}_3)_3\text{C}]_2\text{Si}=\text{O} \\
 \not\rightarrow n\text{H}_2\text{O} + \text{silicona (polímero)}
 \end{array}$$

No se forman enlaces $\text{Si}=\text{O}$ porque el silicio no muestra tendencia a formar enlaces π *p-p*. La silicona producida en la segunda reacción estaría demasiado impedida estéricamente.

- 31.4
- $$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{P} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} \rightarrow \begin{array}{c} \text{OCH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\oplus}{\text{P}}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array} \xrightarrow{\Delta} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2 \end{array} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$$

La reacción global es una isomerización.

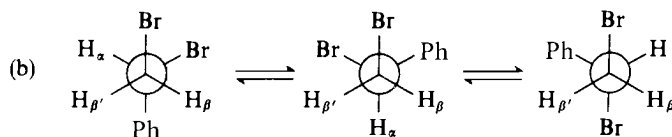
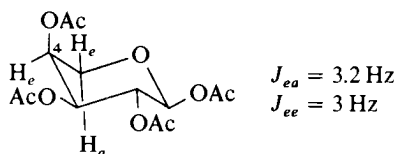
- 31.5
- $$\begin{array}{c}
 (\text{EtO})_3\text{P} + \text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br} \rightarrow (\text{EtO})_2\overset{\oplus}{\text{P}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Br} \\
 | \\
 \text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\
 \text{Br}^- \curvearrowright
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 (\text{EtO})_2\text{P}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\
 \text{O}
 \end{array}
 \leftarrow (\text{EtO})_3\text{P} \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ (\text{EtO})_2\text{P}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br} \\ | \\ \text{H} \end{array} \right) + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$$
- $$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 (\text{EtO})_2\overset{\oplus}{\text{P}}-\text{H} \\
 | \\
 \text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\
 \text{Br}^- \curvearrowright
 \end{array}
 \rightarrow (\text{EtO})_2\overset{\oplus}{\text{P}}=\text{O} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$$

- 31.6 (S)-2-Bromobutano.

CAPÍTULO 32

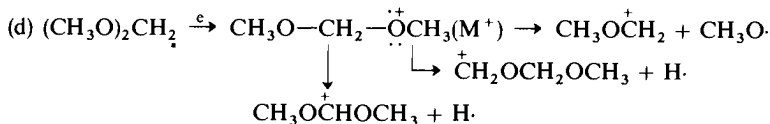
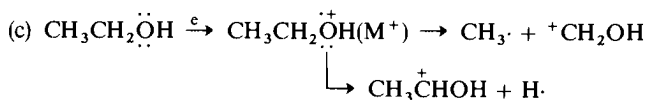
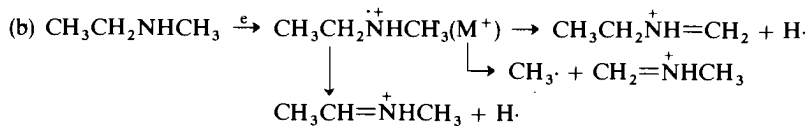
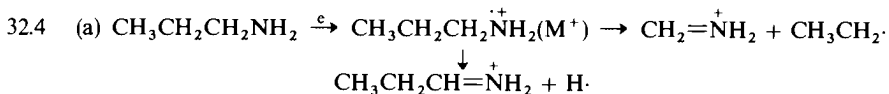
32.1 Los valores observados son: En III: C-1-H, δ 5.6; C-2-H, δ 5.0. En IV: C-1-H, δ 6.5; C-2-H, δ 5.0. Los calculados mediante la ecuación de la página 324. Son: C-1-H, δ 6.5; C-2-H, δ 4.9.

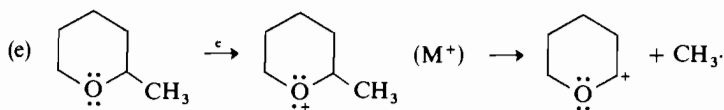
32.2 (a)



Si el equilibrio entre conformeros se establece rápidamente (temp. ambiente), veremos una señal aguda correspondiente a H_a que representa una posición promediada en el tiempo; además será un triplete por acoplamiento con H_β y $H_{\beta'}$. Como H_β y $H_{\beta'}$ son diastereotópicos, sus desplazamientos químicos serán diferentes, aunque la diferencia no pueda detectarse. Por lo tanto H_β y $H_{\beta'}$ originarán cada uno un doblete (acoplamiento con H_a) o un cuartete AB, cada una de cuyas líneas es un doblete. Al disminuir la temperatura se ensancharán las señales hasta que en un momento determinado vuelvan a ser aguda representando a cada conformero en la correspondiente población.

32.3 $J_{AD} = 7,5 \text{ Hz}$; $J_{AB} = 1 \text{ Hz}$

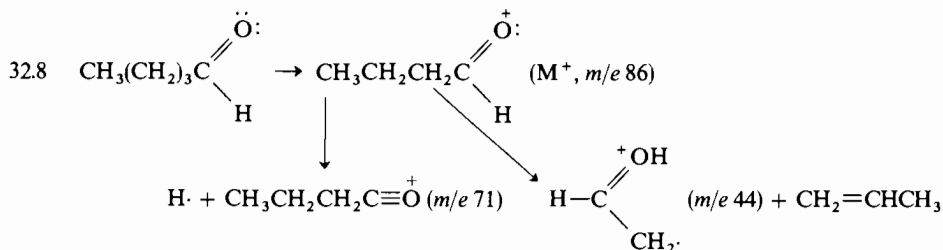
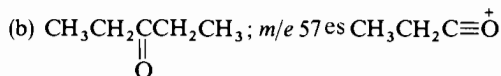




32.5 P.M. = 148; C₉H₈S

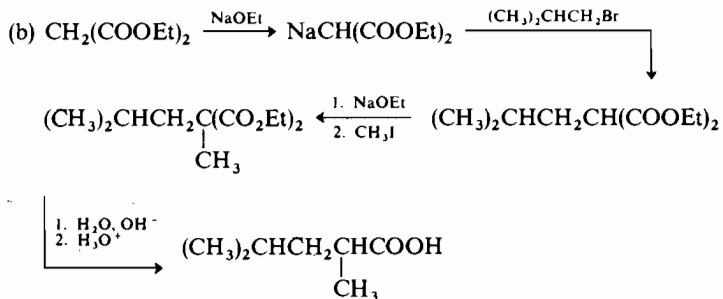
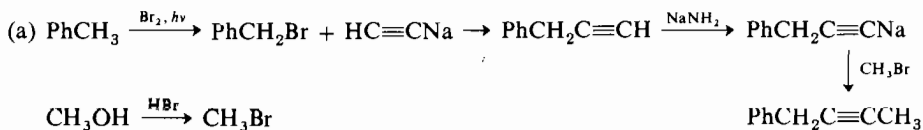
32.6 *m/e* 64 (100); *m/e* 66 (31,9). El yoduro de etilo exhibe un pico único e intenso en la región del ion molecular (M⁺ a *m/e* 156).

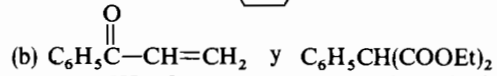
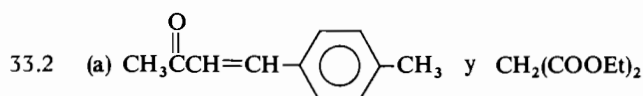
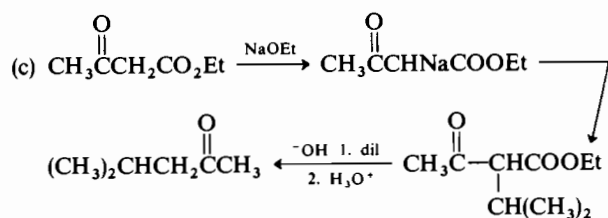
32.7 (a) CH₃CCH(CH₃)₂; no tiene hidrógenos en γ por lo que no aparece pico a *m/e* 58. El otro isómero es



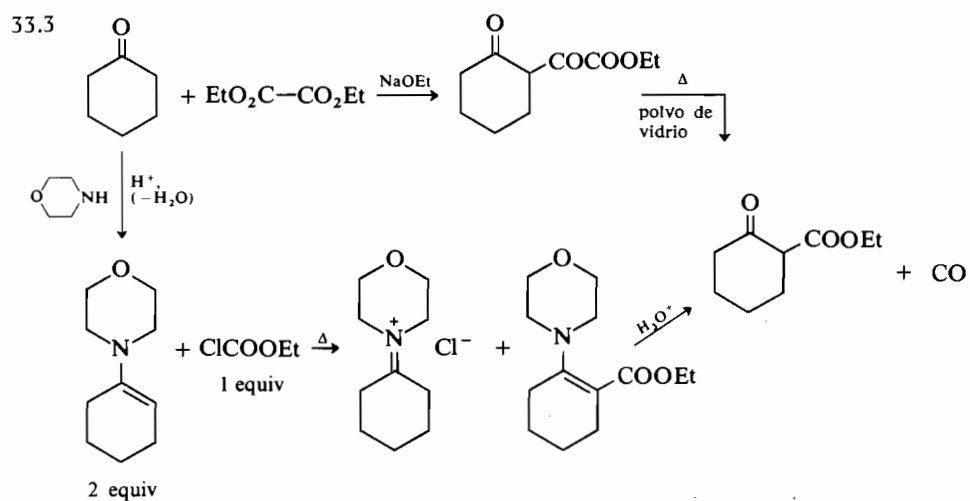
CAPITULO 33

33.1





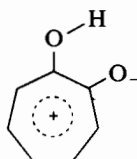
(c) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{COOEt})_2 + ^-\text{CN}$; después hidrólisis. La hidrólisis del grupo $-\text{CN}$ a $-\text{COOH}$ va acompañada de descarboxilación.



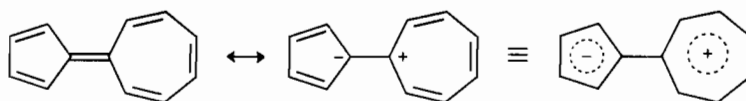
CAPITULO 34

34.1 Cinco formas, igual que para el radical (pág.1311) con una carga negativa en lugar del electrón impar.

34.2 El anillo de siete eslabones puede considerarse aromático en la medida en que esta forma de resonancia contribuya de un modo efectivo (seis electrones π , como el catión trolipio).



34.3 Si escribiéramos la estructura de resonancia con separación de cargas,



cada anillo tendría $(4n + 2)$ electrones π y, según la regla de Hückel, presentaría aromaticidad.

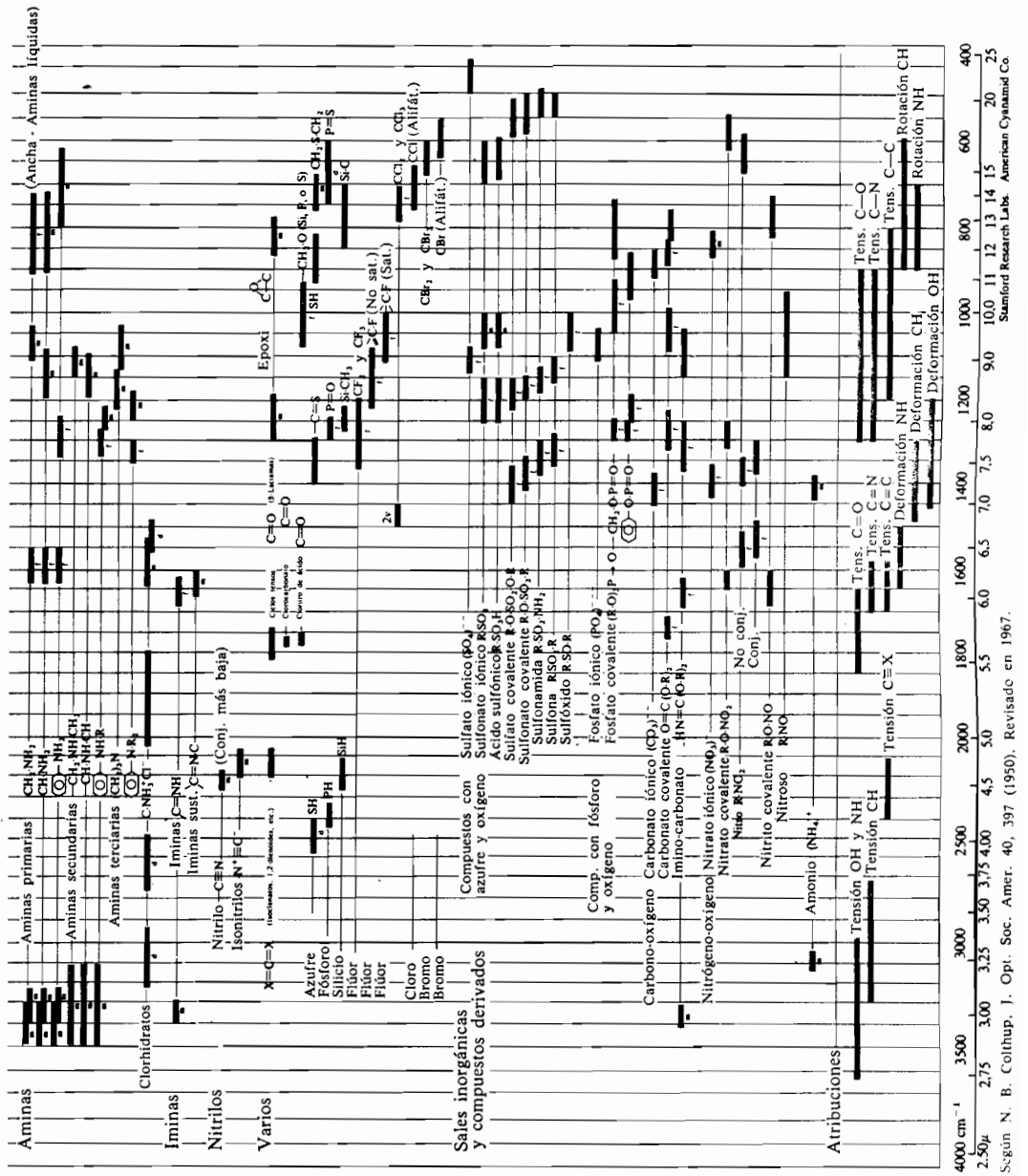
Apéndice

Tabla 1 Absorciones RMN de protones en diferentes ambientes estructurales
Valores y regiones de δ †

| Tipo estructural | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
|--|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 TMS | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 2 $-\text{CH}_2-$, ciclopropano | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| 3 CH_4 | | | | | | | | | | | | | | | | | 3 |
| 4 ROH, monómero, disolución muy diluida | | | | | | | | | | | | | | | | | 4 |
| 5 $\text{CH}_3-\text{C}-$ (saturado) | | | | | | | | | | | | | | | | | 5 |
| 6 $\text{R}_2\text{NH}_2^\ddagger$, fracción molar 0,1-0,9 en disolventes inertes | | | | | | | | | | | | | | | | | 6 |
| 7 $\text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{X}$ (X = Cl, Br, I, OH, OR) | | | | | | | | | | | | | | | | | 7 |
| 8 $-\text{CH}_2-$ (saturado) | | | | | | | | | | | | | | | | | 8 |
| 9 RSH^\ddagger | | | | | | | | | | | | | | | | | 9 |
| 10 RNH_2^\ddagger , fracción molar 0,1-0,9 en disolventes inertes | | | | | | | | | | | | | | | | | 10 |
| 11 $-\text{C}-\text{H}$ (saturado) | | | | | | | | | | | | | | | | | 11 |
| 12 $\text{CH}_3-\text{C}-\text{X}$ (X = F, Cl, Br, I, OH, OR, OAr, N) | | | | | | | | | | | | | | | | | 12 |
| 13 $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}-$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 13 |
| 14 $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 14 |
| 15 CH_3Ar | | | | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| 16 $\text{CH}_3-\text{S}-$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 16 |
| 17 $\text{CH}_3-\text{N}-$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 17 |
| 18 $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-$, no conjugado | | | | | | | | | | | | | | | | | 18 |
| 19 $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-$, conjugado | | | | | | | | | | | | | | | | | 19 |
| 20 ArSH^\ddagger | | | | | | | | | | | | | | | | | 20 |
| 21 $\text{CH}_3-\text{O}-$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 21 |
| 22 ArNH_2^\ddagger , ArNHR^\ddagger , y $\text{Ar}_2\text{NH}^\ddagger$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 22 |
| 23 ROH^\ddagger , fracción molar 0,1-0,9 en disolventes inertes | | | | | | | | | | | | | | | | | 23 |
| 24 $\text{CH}_2=\text{C}-$, no conjugado | | | | | | | | | | | | | | | | | 24 |
| 25 $\text{H}-\text{C}=\text{C}-$, acíclico, no conjugado | | | | | | | | | | | | | | | | | 25 |
| 26 $\text{H}-\text{C}=\text{C}-$, cíclico, no conjugado | | | | | | | | | | | | | | | | | 26 |
| 27 $\text{CH}_2=\text{C}-$, conjugado | | | | | | | | | | | | | | | | | 27 |
| 28 ArOH^\ddagger , asociación polimérica | | | | | | | | | | | | | | | | | 28 |
| 29 $\text{H}-\text{C}=\text{C}-$, conjugado | | | | | | | | | | | | | | | | | 29 |
| 30 $\text{H}-\text{C}=\text{C}-$, acíclico, conjugado | | | | | | | | | | | | | | | | | 30 |
| 31 $\text{H}-\text{N}-\text{C}=\text{O}$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 31 |
| 32 ArH, bencenoide | | | | | | | | | | | | | | | | | 32 |
| 33 ArH, no bencenoide | | | | | | | | | | | | | | | | | 33 |
| 34 RNH_2^\ddagger , $\text{R}_2\text{NH}_2^\ddagger$, y $\text{R}_3\text{NH}^\ddagger$ (disol. en ácido trifluoracético) | | | | | | | | | | | | | | | | | 34 |
| 35 $\text{H}-\text{C}=\text{O}$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 35 |
| 36 $\text{H}-\text{C}=\text{O}$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 36 |
| 37 ArNH_2^\ddagger , ArRNH_2^\ddagger , y $\text{ArR}_2\text{NH}^\ddagger$ (disol. en ácido trifluoracético) | | | | | | | | | | | | | | | | | 37 |
| 38 $\text{C}=\text{N}-\text{OH}^\ddagger$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 38 |
| 39 RCHO, alifático, α,β -no saturado | | | | | | | | | | | | | | | | | 39 |
| 40 RCHO, alifático | | | | | | | | | | | | | | | | | 40 |
| 41 ArCHO | | | | | | | | | | | | | | | | | 41 |
| 42 ArOH, asociaciones intramoleculares | | | | | | | | | | | | | | | | | 42 |
| 43 $-\text{SO}_3\text{H}$ | | | | | | | | | | | | | | | | | 43 |
| 44 RCO_2H , dímero, en disolventes apolares | | | | | | | | | | | | | | | | | 44 |
| 45 Enoles | | | | | | | | | | | | | | | | | 45 |

† Las absorciones de los grupos funcionales reseñados se encontrarán normalmente en las regiones indicadas. Ocasionalmente algún grupo funcional puede absorber fuera de estas regiones. En estos casos los límites aproximados se indican en sombreado.

‡ La posición de la absorción de estos grupos depende de la concentración y se desplazan hacia valores de δ más bajos al aumentar la dilución.



Según N. B. Colthup, J. Opt. Soc. Amer. 40, 397 (1950). Revisado en 1967.