

John McMurry

QUÍMICA ORGÁNICA

7a. edición



7a. edición

QUÍMICA ORGÁNICA

John McMurry

Cornell University

Traducción:

M. en C. María Aurora Lanto Arriola

Profesora titular de Química

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas

Instituto Politécnico Nacional

Ing. Jorge Hernández Lanto

Traductor profesional

Universidad Tecnológica de México

Revisión técnica:

Alfredo Vázquez Martínez

Benjamín Ruiz Loyola

Blas Flores Pérez

Fernando Cortés Guzmán

Fernando León Cedeño

Héctor García-Ortega

José Manuel Méndez Stivalet

Norberto Farfán

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Química

Universidad Nacional Autónoma de México



Australia • Brasil • Corea • España • Estados Unidos • Japón • México • Reino Unido • Singapur

www.FreeLibros.com

Química orgánica, 7a. edición

John McMurry

**Presidente de Cengage Learning
Latinoamérica:**

Javier Arellano Gutiérrez

**Director General México
y Centroamérica:**

Héctor Enrique Galindo Iturrubarría

Director Editorial Latinoamérica:

José Tomás Pérez Bonilla

Editor:

Sergio R. Cervantes González

Editor de producción:

Timoteo Eliosa García

Director de producción:

Raúl D. Zendejas Espejel

Ilustrador:ScEYEnce Studios, Patrick Lane;
Graphic World Inc.**Diseño de portada:**

Tani Hasegawa

Imagen de portada:

Sean Dugan

Composición tipográfica:

José Jaime Gutiérrez Aceves

© D.R. 2008 por Cengage Learning Editores, S.A. de C.V., una Compañía de Cengage Learning, Inc. Corporativo Santa Fe
Av. Santa Fe, núm. 505, piso 12
Col. Cruz Manca, Santa Fe
C.P. 05349, México, D.F.
Cengage Learning™ es una marca registrada usada bajo permiso.

DERECHOS RESERVADOS. Ninguna parte de este trabajo amparado por la Ley Federal del Derecho de Autor, podrá ser reproducida, transmitida, almacenada o utilizada en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea gráfico, electrónico o mecánico, incluyendo, pero sin limitarse a lo siguiente: fotocopiado, reproducción, escaneo, digitalización, grabación en audio, distribución en Internet, distribución en redes de información o almacenamiento y recopilación en sistemas de información a excepción de lo permitido en el Capítulo III, Artículo 27 de la Ley Federal del Derecho de Autor, sin el consentimiento por escrito de la Editorial.

Traducido del libro *Organic Chemistry*, 7th ed.

Publicado en inglés por

Thomson/Brooks/Cole © 2008

ISBN: 0-495-11258-5

Datos para catalogación bibliográfica:

McMurry, John

Química orgánica, 7a. edición

ISBN-13: 978-607-481-349-4

ISBN-10: 607-481-349-3

Visite nuestro sitio en:

<http://latinoamerica.cengage.com>



Contenido breve

- 1 Estructura y enlaces 1
- 2 Enlaces covalentes polares: ácidos y bases 35
- 3 Compuestos orgánicos: alcanos y su estereoquímica 73
- 4 Compuestos orgánicos: cicloalcanos y su estereoquímica 107
- 5 Perspectiva de las reacciones orgánicas 137
- 6 Alquenos: estructura y reactividad 172
- 7 Alquenos: reacciones y síntesis 213
- 8 Alquinos: introducción a la síntesis orgánica 259
- 9 Estereoquímica 289
- 10 Organohaluros 332
- 11 Reacciones de haluros de alquilo: sustituciones nucleofílicas y eliminaciones 359
- 12 Determinación de la estructura: espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo 408
- 13 Determinación estructural: espectroscopia de resonancia magnética nuclear 440
- 14 Compuestos conjugados y espectroscopia de ultravioleta 482
- 15 Benceno y aromaticidad 516
- 16 Química del benceno: sustitución electrofílica aromática 547
- 17 Alcoholes y fenoles 599
- 18 Éteres y epóxidos: tioles y sulfuros 652
- > Introducción a los compuestos carbonílicos 686
- 19 Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica 695
- 20 Ácidos carboxílicos y nitrilos 751
- 21 Derivados de los ácidos carboxílicos: reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo 785
- 22 Reacciones de sustitución en alfa al grupo carbonilo 841
- 23 Reacciones de condensación carbonílica 877
- 24 Aminas y heterociclos 916
- 25 Biomoléculas: carbohidratos 973
- 26 Biomoléculas: aminoácidos, péptidos y proteína 1016
- 27 Biomoléculas: lípidos 1060
- 28 Biomoléculas: ácidos nucleicos 1100
- 29 La química orgánica de las rutas metabólicas 1125
- 30 Orbitales y química orgánica: reacciones pericíclicas 1178
- 31 Polímeros sintéticos 1206

Contenido

1 Estructura y enlaces 1



© Keith Larrett/AP Photo

- 1.1 Estructura atómica: el núcleo 3
 - 1.2 Estructura atómica: orbitales 4
 - 1.3 Estructura atómica: configuraciones electrónicas 6
 - 1.4 Desarrollo de la teoría del enlace químico 7
 - 1.5 La naturaleza de los enlaces químicos:
teoría de enlace-valencia 10
 - 1.6 Orbitales híbridos sp^3 y la estructura del metano 12
 - 1.7 Orbitales híbridos sp^3 y la estructura del etano 14
 - 1.8 Orbitales híbridos sp^2 y la estructura del etileno 15
 - 1.9 Orbitales híbridos sp y la estructura del acetileno 17
 - 1.10 Hibridación del nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre 19
 - 1.11 La naturaleza de los enlaces químicos:
teoría del orbital molecular 21
 - 1.12 Representación de estructuras químicas 22
- Enfocado a . . . Toxicidad y riesgos de las sustancias químicas 25**
- Resumen y términos clave 26
 - Visualización de la química 28
 - Problemas adicionales 29

2 Enlaces covalentes polares: ácidos y bases 35



© Gustavo Gilaberr/CORBIS SABA

- 2.1 Enlaces covalentes polares: electronegatividad 35
 - 2.2 Enlaces covalentes polares: momentos dipolares 38
 - 2.3 Cargas formales 40
 - 2.4 Resonancia 43
 - 2.5 Reglas para las formas resonantes 44
 - 2.6 Representación de las formas resonantes 46
 - 2.7 Ácidos y bases: la definición de Brønsted-Lowry 49
 - 2.8 Fuerza de ácidos y bases 50
 - 2.9 Predicción de las reacciones ácido-base a partir de los valores de pK_a 52
 - 2.10 Ácidos orgánicos y bases orgánicas 54
 - 2.11 Ácidos y bases: la definición de Lewis 57
 - 2.12 Modelos moleculares 61
 - 2.13 Interacciones no covalentes 61
- Enfocado a . . . Alcaloides: bases existentes en la naturaleza 64**
- Resumen y términos clave 65
 - Visualización de la química 66
 - Problemas adicionales 68

3 Compuestos orgánicos: alcanos y su estereoquímica 73



© Sascha Burkard

- 3.1 Grupos funcionales 73
- 3.2 Alcanos e isómeros de alcanos 79
- 3.3 Grupos alquilo 83
- 3.4 Nomenclatura de alcanos 86
- 3.5 Propiedades de los alcanos 91
- 3.6 Conformaciones del etano 93
- 3.7 Conformaciones de otros alcanos 95

Enfocado a... Gasolina 99

Resumen y términos clave 100 ■ Visualización de la química 101 ■ Problemas adicionales 102

4 Compuestos orgánicos: cicloalcanos y su estereoquímica 107



© Robert Reismeyer/CCORBIS

- 4.1 Nomenclatura de los cicloalcanos 108
- 4.2 Isomería cis-trans en cicloalcanos 110
- 4.3 Estabilidad de los cicloalcanos: tensión en el anillo 113
- 4.4 Conformaciones de los cicloalcanos 115
- 4.5 Conformaciones del ciclohexano 117
- 4.6 Enlaces axiales y ecuatoriales en el ciclohexano 119
- 4.7 Conformaciones de ciclohexanos monosustituidos 122
- 4.8 Conformaciones de los ciclohexanos disustituidos 124
- 4.9 Conformaciones de moléculas policíclicas 128

Enfocado a... Mecánica molecular 130

Resumen y términos clave 131 ■ Visualización de la química 132 ■ Problemas adicionales 133

5 Perspectiva de las reacciones orgánicas 137



© BSIP/Phototake

- 5.1 Tipos de reacciones orgánicas 137
- 5.2 Cómo suceden las reacciones orgánicas: mecanismos 139
- 5.3 Reacciones por radicales 140
- 5.4 Reacciones polares 142
- 5.5 Ejemplo de una reacción polar: la adición de HBr al etileno 147
- 5.6 Uso de flechas curvas en mecanismos de reacciones polares 149
- 5.7 Descripción de una reacción: equilibrios, rapidez y cambios de energía 152
- 5.8 Descripción de una reacción: energías de disociación de enlace 155
- 5.9 Descripción de una reacción: diagramas de energía y estados de transición 157

- 5.10 Descripción de una reacción: intermediarios 160
- 5.11 Comparación entre las reacciones biológicas y las reacciones de laboratorio 162
- Enfocado a . . . ¿De dónde provienen los fármacos? 164**
- Resumen y términos clave 165 ■ Visualización de la química 166 ■ Problemas adicionales 168

6 Alquenos: estructura y reactividad 172



© 2006 San Marcos Growers

- 6.1 Preparación industrial y usos de los alquenos 173
- 6.2 Cálculo del grado de insaturación 174
- 6.3 Nomenclatura de los alquenos 176
- 6.4 Isomería cis-trans en alquenos 178
- 6.5 Reglas de secuencia: la designación *E,Z* 180
- 6.6 Estabilidad de alquenos 185
- 6.7 Reacciones de adición electrofílica de alquenos 188
- 6.8 Orientación de las adiciones electrofílicas: regla de Markovnikov 191
- 6.9 Estructura y estabilidad de los carbocationes 195
- 6.10 Postulado de Hammond 197
- 6.11 Evidencia para el mecanismo de las adiciones electrofílicas: rearrreglos de los carbocationes 200

Enfocado a . . . Terpenos: estado natural de los alquenos 202

Resumen y términos clave 204 ■ Visualización de la química 205 ■ Problemas adicionales 205

7 Alquenos: reacciones y síntesis 213



© Marcbuff Eventon/Corbis

- 7.1 Preparación de alquenos: perspectiva de las reacciones de eliminación 214
- 7.2 Adición de halógenos a alquenos 215
- 7.3 Adición de ácidos hipohalosos a alquenos: formación de halohidrinas 218
- 7.4 Adición de agua a los alquenos: oximercuración 220
- 7.5 Adición de agua a los alquenos: hidroboración 223
- 7.6 Adición de carbenos a los alquenos: síntesis del ciclopropano 227
- 7.7 Reducción de los alquenos: hidrogenación 229
- 7.8 Oxidación de los alquenos: epoxidación e hidroxilación 233
- 7.9 Oxidación de los alquenos: ruptura a compuestos carbonílicos 236
- 7.10 Adiciones de radicales a los alquenos: polímeros 239
- 7.11 Adiciones biológicas de radicales a los alquenos 243

Enfocado a . . . Caucho natural 245

Resumen y términos clave 246 ■ Resumen de reacciones 247 ■ Visualización de la química 250

Problemas adicionales 251

8 Alquinos: introducción a la síntesis orgánica 259



© Bob Sacha/Corbis

- 8.1 Nomenclatura de los alquinos 259
- 8.2 Preparación de los alquinos: reacciones de eliminación de los dihaluros 261
- 8.3 Reacciones de los alquinos: adición de HX y X₂ 261
- 8.4 Hidratación de los alquinos 264
- 8.5 Reducción de los alquinos 268
- 8.6 Ruptura oxidativa de los alquinos 270
- 8.7 Acidez de los alquinos: formación de aniones acetiluro 270
- 8.8 Alquilación de aniones acetiluro 272
- 8.9 Introducción a la síntesis orgánica 274

Enfocado a... El arte de la síntesis orgánica 278

- Resumen y términos clave 279 ■ Resumen de reacciones 280 ■ Visualización de la química 282
- Problemas adicionales 283

9 Estereoquímica 289



© Heath Robbins/Photanica/Getty Images

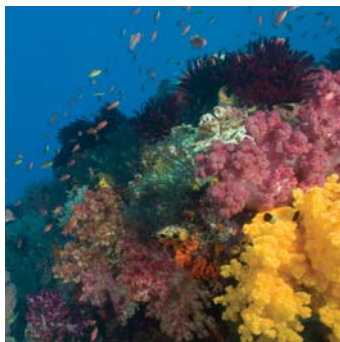
- 9.1 Enantiómeros y la estructura tetraédrica del carbono 290
- 9.2 Razón de la quiralidad en las moléculas 291
- 9.3 Actividad óptica 294
- 9.4 El descubrimiento de los enantiómeros por Pasteur 296
- 9.5 Reglas de secuencia para especificar la configuración 297
- 9.6 Diastereómeros 302
- 9.7 Compuestos meso 305
- 9.8 Mezclas racémicas y la resolución de enantiómeros 307
- 9.9 Repaso de isomerismo 309
- 9.10 Estereoquímica de las reacciones: adición de H₂O a un alqueno acquiral 311
- 9.11 Estereoquímica de las reacciones: adición de H₂O a un alqueno quiral 312
- 9.12 Quiralidad en el nitrógeno, fósforo y azufre 314
- 9.13 Proquiralidad 315
- 9.14 Quiralidad en la naturaleza y ambientes quirales 318

Enfocado a... Fármacos quirales 320

- Resumen y términos clave 322 ■ Visualización de la química 323 ■ Problemas adicionales 324

10 Organohaluros 332

- 10.1 Nomenclatura de los haluros de alquilo 333
- 10.2 Estructura de los haluros de alquilo 334
- 10.3 Preparación de los haluros de alquilo a partir de alcanos: halogenación por radicales 335
- 10.4 Preparación de los haluros de alquilo a partir de alquenos: bromación alílica 339



© Stuart Westmorland/Corbis

- 10.5 Estabilidad del radical alilo: repaso de la resonancia 341
- 10.6 Preparación de los haluros de alquilo a partir de alcoholes 344
- 10.7 Reacciones de los haluros de alquilo: reactivos de Grignard 345
- 10.8 Reacciones de acoplamiento de compuestos organometálicos 346
- 10.9 Oxidación y reducción en química orgánica 348
- Enfocado a . . . Organohaluros que se encuentran en la naturaleza 351**
- Resumen y términos clave 352 ■ Resumen de reacciones 353 ■ Visualización de la química 354
- Problemas adicionales 355

11 Reacciones de haluros de alquilo: sustituciones nucleofílicas y eliminaciones 359



© Rachel Dulson

- 11.1 El descubrimiento de las reacciones de sustitución nucleofílica 359
- 11.2 La reacción S_N2 362
- 11.3 Características de la reacción S_N2 365
- 11.4 La reacción S_N1 372
- 11.5 Características de la reacción S_N1 376
- 11.6 Reacciones de sustitución biológica 381
- 11.7 Reacciones de eliminación de los haluros de alquilo: regla de Zaitsev 383
- 11.8 La reacción E2 y el efecto isotópico del deuterio 386
- 11.9 La reacción E2 y la conformación del ciclohexano 389
- 11.10 Las reacciones E1 y E1Bc 391
- 11.11 Reacciones de eliminación biológica 393
- 11.12 Resumen de reactividad: S_N1 , S_N2 , E1, E1Bc y E2 393
- Enfocado a . . . Química verde 395**
- Resumen y términos clave 397 ■ Resumen de reacciones 398 ■ Visualización de la química 399
- Problemas adicionales 400

12 Determinación de la estructura: espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo 408



- 12.1 Espectrometría de masas de moléculas pequeñas: instrumentos de sector magnético 409
- 12.2 Interpretación de los espectros de masas 411
- 12.3 Espectrometría de masas de algunos grupos funcionales comunes 415
- 12.4 Espectrometría de masas en la química biológica: instrumentos para el tiempo de recorrido (TOF) 417
- 12.5 Espectroscopia y el espectro electromagnético 418
- 12.6 Espectroscopia de infrarrojo 422
- 12.7 Interpretación de espectros de infrarrojo 423
- 12.8 Espectros de infrarrojo de algunos grupos funcionales comunes 426

Enfocado a . . . Cromatografía: purificación de compuestos orgánicos 431

Resumen y términos clave 433 ■ Visualización de la química 434 ■ Problemas adicionales 434

13**Determinación estructural: espectroscopia de resonancia magnética nuclear 440**

- 13.1 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear 440
- 13.2 La naturaleza de las absorciones de RMN 442
- 13.3 Desplazamientos químicos 445
- 13.4 Espectroscopia de RMN-¹³C: promedio de la señal y TF-RMN 446
- 13.5 Características de la espectroscopia de RMN-¹³C 448
- 13.6 Espectroscopia de RMN-¹³C DEPT 451
- 13.7 Usos de la espectroscopia de RMN-¹³C 453
- 13.8 Espectroscopia de RMN-¹H y equivalencia de protones 454
- 13.9 Desplazamientos químicos en la espectroscopia de RMN-¹H 457
- 13.10 Integración de absorciones de RMN-¹H: conteo de protones 459
- 13.11 Desdoblamiento espín-espín en los espectros de RMN-¹H 460
- 13.12 Patrones más complejos de desdoblamiento espín-espín 465
- 13.13 Usos de la espectroscopia de RMN-¹H 467

Enfocado a . . . Imagen por resonancia magnética (IRM) 468

Resumen y términos clave 469 ■ Visualización de la química 470 ■ Problemas adicionales 471



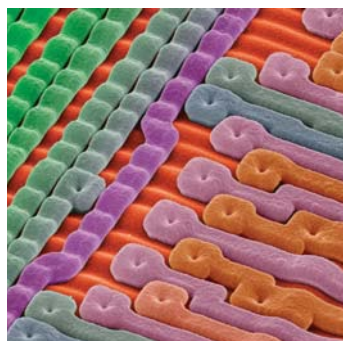
© Todd Gipstein/CORBIS

14**Compuestos conjugados y espectroscopia de ultravioleta 482**

- 14.1 Estabilidad de dienos conjugados: teoría de los orbitales moleculares 483
- 14.2 Adiciones electrofílicas para dienos conjugados: carbocationes alílicos 487
- 14.3 Control cinético frente al control termodinámico de las reacciones 490
- 14.4 La reacción de cicloadición de Diels-Alder 492
- 14.5 Características de la reacción de Diels-Alder 493
- 14.6 Polímeros de dienos: cauchos naturales y sintéticos 498
- 14.7 Determinación de la estructura en sistemas conjugados: espectroscopia de ultravioleta 500
- 14.8 Interpretación de los espectros de ultravioleta: el efecto de la conjugación 502
- 14.9 Conjugación, color y la química de la visión 503

Enfocado a . . . Fotolitografía 505

Resumen y términos clave 507 ■ Resumen de reacciones 507 ■ Visualización de la química 508 Problemas adicionales 509



Andrew Syred/Photo Researchers, Inc.

15 Benceno y aromaticidad 516



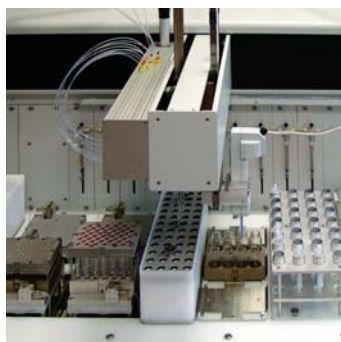
© Doug Berry/Corbis

- 15.1 Fuentes y nombres de los compuestos aromáticos 517
- 15.2 Estructura y estabilidad del benceno: teoría del orbital molecular 520
- 15.3 Aromaticidad y la regla $4n + 2$ de Hückel 523
- 15.4 Iones aromáticos 525
- 15.5 Heterociclos aromáticos: piridina y pirrol 528
- 15.6 ¿Por qué $4n + 2$? 530
- 15.7 Compuestos aromáticos policíclicos 531
- 15.8 Espectroscopia de los compuestos aromáticos 534

Enfocado a . . . Aspirina, NSAID e inhibidores COX-2 537

Resumen y términos clave 538 ■ Visualización de la química 539 ■ Problemas adicionales 541

16 Química del benceno: sustitución electrofílica aromática 547



© 2006, Zinsser Analytic. Used with permission.

- 16.1 Reacciones de sustitución electrofílica aromática: bromación 548
- 16.2 Otras sustituciones aromáticas 550
- 16.3 Alquilación y acilación de anillos aromáticos: la reacción de Friedel-Crafts 554
- 16.4 Efectos de los sustituyentes en anillos aromáticos sustituidos 560
- 16.5 Una explicación de los efectos de los sustituyentes 564
- 16.6 Bencenos trisustituidos: aditividad de efectos 570
- 16.7 Sustitución nucleofílica aromática 572
- 16.8 Bencino 575
- 16.9 Oxidación de compuestos aromáticos 576
- 16.10 Reducción de compuestos aromáticos 579
- 16.11 Síntesis de bencenos trisustituidos 581

Enfocado a . . . Química combinatoria 585

Resumen y términos clave 587 ■ Resumen de reacciones 588 ■ Visualización de la química 590
Problemas adicionales 591

17 Alcoholes y fenoles 599



© Bettmann/Corbis

- 17.1 Nomenclatura de alcoholes y fenoles 600
- 17.2 Propiedades de alcoholes y fenoles 602
- 17.3 Preparación de alcoholes: un repaso 607
- 17.4 Alcoholes a partir de la reducción de compuestos carbonílicos 609
- 17.5 Alcoholes a partir de la reacción de compuestos carbonílicos con reactivos de Grignard 613
- 17.6 Reacciones de alcoholes 617
- 17.7 Oxidación de alcoholes 623
- 17.8 Protección de alcoholes 626
- 17.9 Fenoles y sus usos 628

- 17.10 Reacciones de fenoles 631
 17.11 Espectroscopia de alcoholes y fenoles 632
Enfocado a . . . Etanol: sustancia química, fármaco y veneno 636
 Resumen y términos clave 637 ■ Resumen de reacciones 638 ■ Visualización de la química 640
 Problemas adicionales 642

18 Éteres y epóxidos: tioles y sulfuros 652



© Karri Weatherly/Getty Images

- 18.1 Nombres y propiedades de los éteres 653
 18.2 Síntesis de éteres 654
 18.3 Reacciones de los éteres: ruptura ácida 657
 18.4 Reacciones de los éteres: reordenamiento de Claisen 659
 18.5 Éteres cíclicos: epóxidos 660
 18.6 Reacciones de los epóxidos: apertura del anillo 662
 18.7 Éteres corona 666
 18.8 Tioles y sulfuros 667
 18.9 Espectroscopia de los éteres 671
Enfocado a . . . Resinas y adhesivos epóxicos 673
 Resumen y términos clave 674 ■ Resumen de reacciones 675 ■ Visualización de la química 676
 Problemas adicionales 677

Introducción a los compuestos carbonílicos 686

- I Tipos de compuestos carbonílicos 686
 II Naturaleza del grupo carbonilo 688
 III Reacciones generales de los compuestos carbonílicos 688
 IV Resumen 694

19 Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica 695



© Charles O'Rear/Corbis

- 19.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas 696
 19.2 Preparación de aldehídos y cetonas 698
 19.3 Oxidación de aldehídos y cetonas 700
 19.4 Reacciones de adición nucleofílica a aldehídos y cetonas 702
 19.5 Adición nucleofílica de H₂O: hidratación 705
 19.6 Adición nucleofílica de HCN: formación de cianohidrinas 707
 19.7 Adición nucleofílica de reactivos de Grignard y de hidruros: formación de alcoholes 708
 19.8 Adición nucleofílica de aminas: formación de iminas y enaminas 710
 19.9 Adición nucleofílica de hidracina: la reacción de Wolff-Kishner 715
 19.10 Adición nucleofílica de alcoholes: formación de acetales 717
 19.11 Adición nucleofílica de iluros de fósforo: la reacción de Wittig 720

- 19.12 Reducciones biológicas 723
- 19.13 Adición nucleofílica conjugada a aldehídos y cetonas α,β -insaturados 725
- 19.14 Espectroscopia de aldehídos y cetonas 730
- Enfocado a . . . Síntesis enantioselectiva 734**
- Resumen y términos clave 736 ■ Resumen de reacciones 736 ■ Visualización de la química 739
- Problemas adicionales 740

20 Ácidos carboxílicos y nitrilos 751



- 20.1 Nomenclatura de ácidos carboxílicos y nitrilos 752
- 20.2 Estructura y propiedades de los ácidos carboxílicos 754
- 20.3 Ácidos biológicos y la ecuación de Henderson-Hasselbalch 758
- 20.4 Efectos de los sustituyentes sobre la acidez 759
- 20.5 Preparación de ácidos carboxílicos 762
- 20.6 Reacciones de los ácidos carboxílicos: un repaso 764
- 20.7 Química de los nitrilos 765
- 20.8 Espectroscopia de los ácidos carboxílicos y los nitrilos 770

Enfocado a . . . Vitamina C 772

- Resumen y términos clave 774 ■ Resumen de reacciones 775 ■ Visualización de la química 776
- Problemas adicionales 777

21 Derivados de los ácidos carboxílicos: reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo 785



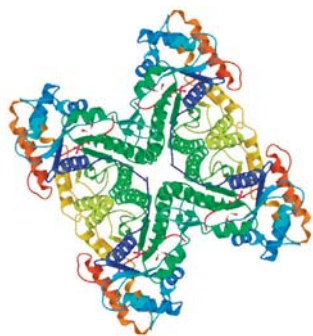
© Biophoto Associates/Photo Researchers, Inc.

- 21.1 Nomenclatura de los derivados de los ácidos carboxílicos 786
- 21.2 Reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo 789
- 21.3 Reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de los ácidos carboxílicos 794
- 21.4 Química de los haluros de ácido 800
- 21.5 Química de los anhídridos de ácido 806
- 21.6 Química de los ésteres 808
- 21.7 Química de las amidas 813
- 21.8 Química de los tioésteres y de los fosfatos de acilo: derivados biológicos de los ácidos carboxílicos 816
- 21.9 Poliamidas y poliésteres: polímeros que crecen en pasos 818
- 21.10 Espectroscopia de los derivados de los ácidos carboxílicos 822

Enfocado a . . . Antibióticos β -lactámicos 824

- Resumen y términos clave 825 ■ Resumen de reacciones 826 ■ Visualización de la química 829
- Problemas adicionales 830

22 Reacciones de sustitución en alfa al grupo carbonilo 841



- 22.1 Tautomería ceto-enólica 842
- 22.2 Reactividad de enoles: el mecanismo de las reacciones de sustitución en alfa 845
- 22.3 Halogenación en alfa de aldehídos y cetonas 846
- 22.4 Bromación en alfa de ácidos carboxílicos: la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii 849
- 22.5 Acidez de los átomos de hidrógeno en alfa: formación del ion enolato 849
- 22.6 Reactividad de los iones enolato 853
- 22.7 Alquilación de los iones enolato 855

Enfocado a ... Cristalografía de rayos X 864

- Resumen y términos clave 865 ■ Resumen de reacciones 866 ■ Visualización de la química 868
- Problemas adicionales 869

23 Reacciones de condensación carbonílica 877



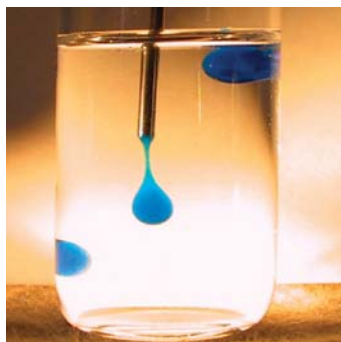
© Erich Lessing/Art Resource, NY

- 23.1 Condensaciones carbonílicas: la reacción aldólica 877
- 23.2 Condensaciones carbonílicas contra las sustituciones en alfa 880
- 23.3 Deshidratación de productos aldólicos: síntesis de enonas 882
- 23.4 Utilización de las reacciones aldólicas en síntesis 884
- 23.5 Reacciones aldólicas mixtas 885
- 23.6 Reacciones aldólicas intramoleculares 886
- 23.7 Reacción de condensación de Claisen 888
- 23.8 Condensaciones mixtas de Claisen 890
- 23.9 Condensaciones intramoleculares de Claisen: la ciclación de Dieckmann 892
- 23.10 Adiciones conjugadas carbonílicas: reacción de Michael 894
- 23.11 Condensaciones carbonílicas con enaminas: la reacción de Stork 896
- 23.12 La reacción de anillación de Robinson 899
- 23.13 Algunas reacciones biológicas de condensación carbonílica 901

Enfocado a ... Un prólogo al metabolismo 903

24 Aminas y heterociclos 916

- 24.1 Nomenclatura de aminas 916
- 24.2 Propiedades de las aminas 919
- 24.3 Basicidad de las aminas 921
- 24.4 Basicidad de arilaminas sustituidas 924
- 24.5 Aminas biológicas y la ecuación de Henderson-Hasselbalch 925



USFAA, Dept. of Chemistry Research Center

25

- 24.6 Síntesis de aminas 927
- 24.7 Reacciones de aminas 936
- 24.8 Reacciones de arilaminas 939
- 24.9 Heterociclos 945
- 24.10 Espectroscopia de las aminas 952

Enfocado a... Química verde II: líquidos iónicos 956

- Resumen y términos clave 958 ■ Resumen de reacciones 959 ■ Visualización de la química 961
- Problemas adicionales 963

Biomoléculas: carbohidratos 973

- 25.1 Clasificación de carbohidratos 974
- 25.2 Representación de la estereoquímica de los carbohidratos: proyecciones de Fischer 975
- 25.3 Azúcares D,L 980
- 25.4 Configuraciones de las aldosas 981
- 25.5 Estructuras cíclicas de monosacáridos: anómeros 984
- 25.6 Reacciones de los monosacáridos 987
- 25.7 Los ocho monosacáridos esenciales 996
- 25.8 Disacáridos 997
- 25.9 Polisacáridos y su síntesis 1000
- 25.10 Algunos otros carbohidratos importantes 1002
- 25.11 Carbohidratos de la superficie celular y vacunas de carbohidratos 1003

Enfocado a... Dulzor 1005

- Resumen y términos clave 1006 ■ Resumen de reacciones 1007 ■ Visualización de la química 1008
- Problemas adicionales 1009



© Lawrence Worcester/Getty Images

26

Biomoléculas: aminoácidos, péptidos y proteína 1016

- 26.1 Estructuras de los aminoácidos 1017
- 26.2 Aminoácidos, la ecuación de Henderson-Hasselbalch y los puntos isoeléctricos 1022
- 26.3 Síntesis de aminoácidos 1025
- 26.4 Péptidos y proteínas 1027
- 26.5 Análisis de los aminoácidos de los péptidos 1030
- 26.6 Secuenciación de péptidos: degradación de Edman 1031
- 26.7 Síntesis de péptidos 1033
- 26.8 Síntesis automatizada de péptidos: el método en fase sólida de Merrifield 1036
- 26.9 Estructura de las proteínas 1038
- 26.10 Enzimas y coenzimas 1040
- 26.11 ¿Cómo actúan las enzimas? Citrato sintasa 1043

Enfocado a... Banco de datos de proteínas 1048

- Resumen y términos clave 1049
- Resumen de reacciones 1050
- Visualización de la química 1052
- Problemas adicionales 1053



27 Biomoléculas: lípidos 1060



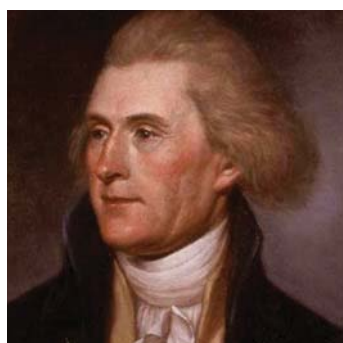
© Robi Friedman

- 27.1 Ceras, grasas y aceites 1061
- 27.2 Jabón 1064
- 27.3 Fosfolípidos 1066
- 27.4 Prostaglandinas y otros eicosanoides 1067
- 27.5 Terpenoides 1070
- 27.6 Esteroides 1079
- 27.7 Biosíntesis de esteroides 1084

Enfocado a... Grasas saturadas, colesterol y enfermedades cardíacas 1090

Resumen y términos clave 1091 ■ Visualización de la química 1092 ■ Problemas adicionales 1093

28 Biomoléculas: ácidos nucleicos 1100



- 28.1 Nucleótidos y ácidos nucleicos 1100
- 28.2 Apareamiento de bases en el ADN: el modelo de Watson-Crick 1103
- 28.3 Replicación de ADN 1106
- 28.4 Transcripción del ADN 1107
- 28.5 Traducción de ARN: biosíntesis de proteínas 1109
- 28.6 Secuenciación de ADN 1112
- 28.7 Síntesis de ADN 1114
- 28.8 La reacción en cadena de la polimerasa 1117

Enfocado a... Identificación de ADN 1118

Resumen y términos clave 1119 ■ Visualización de la química 1120 ■ Problemas adicionales 1121

29 La química orgánica de las rutas metabólicas 1125



© Warren Morgan/Corbis

- 29.1 Resumen de metabolismo y energía bioquímica 1126
- 29.2 Catabolismo de triacilglicerol: el destino del glicerol 1130
- 29.3 Catabolismo de triacilglicerol: β -oxidación 1133
- 29.4 Biosíntesis de ácidos grasos 1138
- 29.5 Catabolismo de carbohidratos: glucólisis 1143
- 29.6 Conversión de piruvato en acetil CoA 1150
- 29.7 El ciclo del ácido cítrico 1154
- 29.8 Biosíntesis de carbohidratos: gluconeogénesis 1159
- 29.9 Catabolismo de proteínas: transaminación 1165
- 29.10 Algunas conclusiones acerca de la química biológica 1169

Enfocado a... Metabolismo fundamental 1169

Resumen y términos clave 1170 ■ Visualización de la química 1171 ■ Problemas adicionales 1172

30 Orbitales y química orgánica: reacciones pericíclicas 1178



© Owen Franklin/Corbis

- 30.1 Orbitales moleculares y reacciones pericíclicas de los sistemas Pi conjugados 1178
- 30.2 Reacciones electrocíclicas 1181
- 30.3 Estereoquímica de las reacciones electrocíclicas térmicas 1183
- 30.4 Reacciones electrocíclicas fotoquímicas 1185
- 30.5 Reacciones de cicloadición 1186
- 30.6 Estereoquímica de las cicloadiciones 1188
- 30.7 Rearreglos sigmatrópicos 1191
- 30.8 Algunos ejemplos de rearrreglos sigmatrópicos 1192
- 30.9 Un resumen de las reglas para las reacciones pericíclicas 1196

Enfocado a . . . Vitamina D, la vitamina de los rayos solares 1197

Resumen y términos clave 1198 ■ Visualización de la química 1199 ■ Problemas adicionales 1200

31 Polímeros sintéticos 1206



© Joy Feira

- 31.1 Polímeros de crecimiento en cadena 1207
- 31.2 Estereoquímica de la polimerización: catalizadores de Ziegler-Natta 1209
- 31.3 Copolímeros 1210
- 31.4 Polímeros de crecimiento por pasos 1212
- 31.5 Estructura y propiedades físicas de los polímeros 1215

Enfocado a . . . Polímeros biodegradables 1218

Resumen y términos clave 1220 ■ Visualización de la química 1221 ■ Problemas adicionales 1221

Apéndice A Nomenclatura de los compuestos orgánicos polifuncionales A-1

Apéndice B Constantes de acidez para algunos compuestos orgánicos A-8

Apéndice C Glosario A-10

Apéndice D Respuestas a problemas seleccionados del texto A-30

Índice I-1



Prefacio

Me encanta escribir. Encuentro verdadero placer al enfrentar un tema complicado, darle vueltas hasta verlo claro y entonces explicarlo en palabras sencillas. Escribo para explicar química a los estudiantes del presente de la forma en que me habría gustado que me la explicaran hace años.

Ha sido muy gratificante la respuesta entusiasta a las seis ediciones previas, e indica que este libro ha servido a los estudiantes. Espero que encuentres que esta séptima edición de *Química orgánica*, basada en las fortalezas de las seis ediciones previas, sea incluso más útil a los estudiantes. He realizado un gran esfuerzo para que esta nueva edición sea lo más efectiva, clara y legible posible; para mostrar la belleza y la lógica de la química orgánica, y para hacer agradable el aprendizaje de la química orgánica.

Organización y estrategias didácticas Esta séptima edición, al igual que sus predecesoras, mezcla el enfoque tradicional de grupos funcionales con un enfoque mecánico. La organización primaria es por grupos funcionales, empezando por lo sencillo (alquenos), y progresando hacia lo más complejo. Los alumnos que carezcan de antecedentes sobre el tema, y que aún no conozcan acerca de las sutilezas de los mecanismos, aprovecharán mejor esta organización. En otras palabras, por lo general es más fácil comprender el *qué* de la química que el *porqué*. Sin embargo, dentro de esta organización primaria, hago especial énfasis en la explicación de las similitudes mecánicas fundamentales de las reacciones. Este énfasis es particularmente notorio en los capítulos acerca de la química del grupo carbonilo (Capítulos 19-23), donde se cubren conjuntamente las reacciones con relación mecánica como las condensaciones aldólicas y la de Claisen. Para cuando los alumnos lleguen a este material, ya habrán visto todos los mecanismos comunes y su valor como principio organizador será más claro.

La reacción de partida: adición de HBr a alquenos Por lo general los estudiantes dan gran importancia a la reacción de partida de un texto, ya que es la primera que ven y está descrita con detalle. Usé la adición de HBr a un alqueno para ilustrar los principios generales de la química orgánica por varias razones: la reacción es relativamente directa; involucra un grupo funcional común, pero importante; no se necesita un conocimiento previo de estereoquímica o de cinética para comprenderla, y, lo más importante, es una reacción *polar*. Por tanto, creo que las reacciones de adición electrofílica representan una introducción mucho más útil y realista a la química de los grupos funcionales que una de partida, como la cloración de alcanos con radicales.

Mecanismos de reacción En la primera edición de este libro introduje un formato innovador para explicar los mecanismos de reacción en que los pasos de la reacción se imprimen verticalmente, mientras que los cambios que se efectúan en cada paso se explican al lado de la flecha de reacción. Este formato permite al lector ver fácilmente lo que está sucediendo en una reacción sin tener que ir de una página a la otra para leer y comparar estructuras y texto. Cada edición sucesiva ha visto un incremento en el número y calidad de estos mecanismos verticales, los cuales se mantienen tan actualizados y útiles como siempre.

Síntesis orgánicas En este texto las síntesis orgánicas son tratadas como auxiliares didácticos para ayudar a que los alumnos organicen y manejen un gran conjunto de información de los hechos: una destreza fundamental en medicina. Hay dos secciones, la primera en el Capítulo 8 (Alquinos), y la segunda en el Capítulo 16 (Química del benceno), que explican los procesos lógicos que intervienen en la solución de problemas de síntesis y que subrayan el valor de iniciar con lo que se conoce y retroceder en forma lógica. Además, hay recuadros “*Enfocado a ...*” que incluyen El arte de la síntesis orgánica, Química combinatoria y Síntesis enantioselectiva, que subrayan la importancia y la minuciosidad de las síntesis.

Presentación modular Los temas están organizados de una manera casi modular. De esta manera, los capítulos sobre ciertos temas están agrupados: hidrocarburos simples (Capítulos 3-8), espectroscopia (Capítulos 12-14), química del grupo carbonilo (Capítulos 19-23) y biomoléculas (Capítulos 25-29). Creo que esta organización da una coherencia a esos temas que no se encuentra en otros textos y que ofrece al instructor la flexibilidad necesaria para enseñarlos en un orden distinto al que se presenta en el libro.

Auxiliares básicos de aprendizaje Al escribir y revisar este texto, siempre me preocupé por presentar resúmenes al principio de los párrafos, además de proporcionar explicaciones lógicas y transiciones uniformes entre los párrafos y los temas. Introduzco nuevos conceptos sólo cuando son necesarios, no antes, y de inmediato los ilustro con ejemplos concretos. Se citan frecuentes referencias a materiales anteriores y se presentan numerosos resúmenes para conservar junta la información, tanto dentro de los capítulos como al término de ellos. Además, al final del libro se encuentra una gran cantidad de material útil en el aprendizaje de la química orgánica, incluyendo un glosario extenso, una explicación de cómo se denomina a los compuestos orgánicos polifuncionales y las respuestas a la mayor parte de los problemas del texto. Para mayor ayuda, una *Guía de Estudio* y un *Manual de Soluciones* proporcionan resúmenes de los nombres de reacciones, métodos para la preparación de grupos funcionales, reacciones de grupos funcionales y los usos de reactivos importantes.

Cambios y adiciones para la 7a. edición

La razón principal para preparar una nueva edición es la de mantener el libro actualizado, tanto en su cobertura científica como en su pedagogía. Mi objetivo general ha sido siempre retener y refinar las características que hicieron tan exitosas las ediciones anteriores, y adicionar nuevas.

- **La redacción** se revisó de nuevo a nivel de oraciones, se uniformó la presentación, se mejoraron las explicaciones y se actualizaron miles de pequeños detalles. Se han eliminado varias reacciones de poco uso (por ejemplo, la fusión alcalina de ácidos arenosulfónicos para obtener fenoles), y se han adicionado unas cuantas (por ejemplo, la epoxidación enantioselectiva de alquenos de Sharpless).
- **Otros cambios de contenido** notables son:
 - Capítulo 2, Enlaces covalentes polares: ácidos y bases.** Se ha añadido una nueva sección 2.13 sobre interacciones no covalentes.
 - Capítulo 3, Compuestos orgánicos: alcanos y su estereoquímica.** El capítulo ha sido revisado para enfocarse exclusivamente sobre alcanos de cadena abierta.
 - Capítulo 4, Compuestos orgánicos: cicloalcanos y su estereoquímica.** El capítulo ha sido revisado para enfocarse exclusivamente en cicloalcanos.
 - Capítulo 5, Perspectiva de las reacciones orgánicas.** Se ha añadido una nueva sección 5.11 que compara las reacciones biológicas y las reacciones de laboratorio.

Capítulo 7, Alquenos: reacciones y síntesis. La epoxidación de alquenos se ha movido a la sección 7.8 y la sección 7.11 sobre adición biológica de radicales se ha expandido sustancialmente.

Capítulo 9, Estereoquímica. Se ha añadido una discusión de quiralidad en fósforo y azufre a la sección 9.12, y una discusión de ambientes quirales se ha añadido a la sección 9.14.

Capítulo 11, Reacciones de haluros de alquilo: sustituciones nucleofílicas y eliminaciones. Se ha añadido una discusión de la reacción E1cB a la sección 11.10 y una nueva sección 11.11 aborda las reacciones biológicas de eliminación.

Capítulo 12, Determinación de la estructura: espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo. Una nueva Sección 12.4 trata la espectrometría de masas de moléculas biológicas, enfocada en los instrumentos del tiempo de recorrido y en los métodos de ionización suave tal como MALDI.

Capítulo 20, Ácidos carboxílicos y nitrilos. Una nueva sección 20.3 aborda los ácidos carboxílicos biológicos y la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

Capítulo 24, Aminas y heterociclos. Este capítulo ahora incluye una discusión de heterociclos y se ha añadido una nueva sección 24.5 acerca de aminas biológicas y la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

Capítulo 25, Biomoléculas: carbohidratos. Se han hecho numerosas revisiones sobre el contenido y se ha añadido una nueva sección 25.7 acerca de los ocho carbohidratos esenciales.

Capítulo 26, Biomoléculas: aminoácidos, péptidos y proteína. Se ha actualizado el capítulo, particularmente en su cobertura de la fase sólida de la síntesis de péptidos.

Capítulo 27, Biomoléculas: lípidos. Se ha revisado extensamente este capítulo con un incremento detallado en prostaglandinas (sección 27.4), biosíntesis de terpenoides (sección 27.5), y biosíntesis de esteroides (sección 27.7).

Capítulo 28, Biomoléculas: ácidos nucleicos. Se ha movido la cobertura de química heterocíclica al Capítulo 24.

Capítulo 29, La química orgánica de las rutas metabólicas. El capítulo se ha reorganizado y revisado extensamente, con un incremento detallado sustancialmente sobre vías metabólicas importantes.

Capítulo 30, Orbitales y química orgánica: reacciones pericíclicas. Se ha reelaborado todo el arte en este capítulo.

- **El orden de los temas** permanece básicamente igual, pero se cambió el Capítulo 3 para dedicarlo completamente a alcanos y el Capítulo 4 a cicloalcanos. Además, los epóxidos están ahora introducidos en el Capítulo 7 que trata sobre alquenos, y se ha movido al Capítulo 24 la cobertura de química heterocíclica.
- **Los problemas** dentro y al final de cada capítulo se han revisado y se han añadido aproximadamente 100 nuevos problemas, muchos de los cuales están enfocados a la química biológica.
- **Los recuadros de “Enfocado a...”** al final de cada capítulo presentan aplicaciones interesantes de la química orgánica relacionadas con el tema principal del capítulo. Se incluyen temas de biología, industria y de la vida cotidiana, estas aplicaciones reviven y refuerzan el material presentado en el capítulo. Se han actualizado los recuadros y se han añadido algunos nuevos, incluyendo ¿De dónde provienen los fármacos? (Capítulo 5), Química verde (Capítulo

lo 11), Cristalografía de rayos X (Capítulo 22) y Química verde II: líquidos iónicos (Capítulo 24).

- **Moléculas y mecanismos biológicamente importantes** han recibido particular atención en esta edición. Varias reacciones muestran ahora contrapartes biológicas a los ejemplos del laboratorio, varios problemas nuevos ilustran reacciones y mecanismos que ocurren en organismos vivos, y se ha aumentado en detalle para la mayoría de las vías metabólicas.

Más características

- Nuevo!** ■ ¿Por qué debemos aprender esto? Me han hecho varias veces esta pregunta los estudiantes que he pensado que sería apropiado empezar cada capítulo con la respuesta. La sección *¿Por qué este capítulo?*, es un párrafo corto que aparece al final de la introducción de cada capítulo y le dice a los estudiantes el porqué es importante el material a ser cubierto.
- Nuevo!** ■ Se resaltan en el libro trece ideas clave. Incluyen temas pivote para el desarrollo de estudiantes de química orgánica, tales como Flechas curvas en mecanismos de reacciones (Capítulo 5), y la Regla de Markovnikov (Capítulo 6). Estas ideas clave están adicionalmente reforzadas en los problemas al final del capítulo.
- Los Ejemplos resueltos ahora están escritos para dar un marco de referencia a los estudiantes. Cada ejemplo incluye una estrategia y una solución elaborada y es seguido por problemas para que los estudiantes los traten por sí mismos. El libro tiene más de 1800 problemas en el texto y al final del capítulo.
- Un capítulo de panorama general, *Introducción a los compuestos carbonílicos*, seguido del Capítulo 18, destaca la creencia del autor que estudiar química orgánica requiere resumir y anticipar.

Material de apoyo para el profesor

Este libro cuenta con una serie de recursos para el profesor, los cuales están disponibles en inglés y sólo se proporcionan a los docentes que lo adopten como texto en sus cursos. Para mayor información, póngase en contacto con el área de servicio a clientes en las siguientes direcciones de correo electrónico:

Cengage Learning México y Centroamérica	clientes.mexicoca@cengage.com
Cengage Learning Caribe	clientes.caribe@cengage.com
Cengage Learning Cono Sur	clientes.conosur@cengage.com
Paraninfo	clientes.paraninfo@cengage.com
Colombia	clientes.pactoandino@cengage.com

Los recursos disponibles se encuentran disponibles en el sitio web del libro:

<http://latinoamerica.cengage.com/mcmurry>

Las direcciones de los sitios web referidas en el texto no son administradas por Cengage Learning Latinoamérica, por lo que ésta no es responsable de los cambios o actualizaciones de las mismas.

Reconocimientos

Agradezco a todas las personas que han ayudado a darle forma a este libro y a su mensaje. En Brooks/Cole incluyen: David Harris, editor; Sandra Kiselica, redactora mayor del desarrollo; Ameer Mosley, gerente ejecutivo de mercadotecnia; Teresa Trego, gerente de proyecto; Lisa Weber, gerente de proyecto de la tecnología; y Sylvia Krick, redactora asistente, junto con Suzanne Kastner y Gwen Gilbert en el Mundo Gráfico.

Estoy muy agradecido con los colegas que revisaron el manuscrito para este libro y participaron en el estudio acerca de esta propuesta. Incluyen:

Revisores del manuscrito

Arthur W. Bull, Oakland University
 Robert Coleman, Ohio State University
 Nicholas Drapela, Oregon State University
 Christopher Hadad, Ohio State University
 Eric J. Kantorowski, California Polytechnic State University
 James J. Kiddle, Western Michigan University
 Joseph B. Lambert, Northwestern University
 Dominic McGrath, University of Arizona
 Thomas A. Newton, University of Southern Maine
 Michael Rathke, Michigan State University
 Laren M. Tolbert, Georgia Institute of Technology

Revisores de las ediciones anteriores

Wayne Ayers, East Carolina University	Kent Gates, University of Missouri-Columbia
Kevin Belfield, University of Central Florida-Orlando	Warren Gierring, Boston University
Byron Bennett, University of Las Vegas	Daniel Gregory, St. Cloud State University
Robert A. Benkeser, Purdue University	David Hart, Ohio State University
Donald E. Bergstrom, Purdue University	David Harpp, McGill University
Christine Bilicki, Pasadena City College	Norbert Hepfinger, Rensselaer Polytechnic Institute
Weston J. Borden, University of North Texas	Werner Herz, Florida State University
Steven Branz, San Jose State University	John Hogg, Texas A&M University
Larry Bray, Miami-Dade Community College	Paul Hopkins, University of Washington
James Canary, New York University	John Huffman, Clemson University
Ronald Caple, University of Minnesota-Duluth	Jack Kampmeier, University of Rochester
John Cawley, Villanova University	Thomas Katz, Columbia University
George Clemans, Bowling Green State University	Glen Kauffman, Eastern Mennonite College
Bob Coleman, Ohio State University	Andrew S. Kendle, University of North Carolina-Wilmington
Paul L. Cook, Albion College	Paul E. Klinedinst, Jr., California State University-Northridge
Douglas Dyckes, University of Colorado-Denver	Joseph Lamber, Northwestern University
Kenneth S. Feldman, Pennsylvania State University	John T. Landrum, Florida International University
Martin Feldman, Howard University	

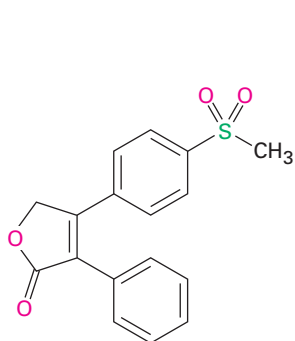
Peter Lillya, University of
Massachusetts
Thomas Livinghouse, Montana State
University
James Long, University of Oregon
Todd Lowary, University of Alberta
Luis Martinez, University of Texas, El
Paso
Eugene A. Mash, University of Arizona
Fred Matthews, Austin Peay State
University
Guy Matson, University of Central
Florida
Keith Mead, Mississippi State
University
Michael Montague-Smith, University
of Maryland
Andrew Morehead, East Carolina
University
Harry Morrison, Purdue University
Cary Morrow, University of New
Mexico
Clarence Murphy, East Stroudsburg
University
Roger Murray, St. Joseph's University
Oliver Muscio, Murray State University
Ed Neeland, University of British
Columbia
Jacqueline Nikles, University of
Alabama
Mike Oglioruso, Virginia Polytechnic
Institute and State University
Wesley A. Pearson, St. Olaf College
Robert Phillips, University of Georgia
Carmelo Rizzo, Vanderbilt University
William E. Russey, Juniata College
Neil E. Schore, University of California-
Davis
Gerald Selter, California State
University- San Jose
Eric Simanek, Texas A&M University
Jan Simek, California Polytechnic State
University
Ernest Simpson, California State
Polytechnic University- Pomona
Peter W. Slade, University College of
Fraser Valley
Gary Snyder, University of
Massachusetts
Ronald Starkey, University of
Wisconsin- Green Bay
J. William Suggs, Brown University
Michelle Sulikowski, Vanderbilt
University
Douglas Taber, University of Delaware
Dennis Taylor, University of Adelaide
Marcus W. Thomsen, Franklin &
Marshall College
Walter Trahanovsky, Iowa State
University
Harry Ungar, Cabrillo College
Joseph J. Villafranca, Pennsylvania
State University
Barbara J. Whitlock, University of
Wisconsin-Madison
Vera Zalkow, Kennesaw College



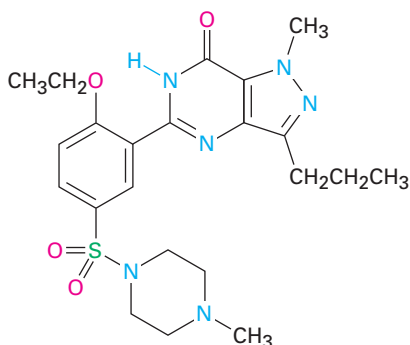
1

Estructura y enlaces

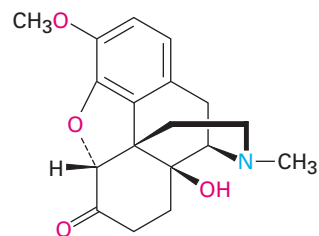
¿Qué es la química orgánica y por qué debería estudiarla? Las respuestas a estas preguntas se encuentran en todas partes, porque todo organismo vivo está constituido por sustancias orgánicas; las proteínas que forman el cabello, la piel y los músculos; el ADN que controla la herencia genética; los alimentos que nutren y las medicinas que curan son sustancias orgánicas; cualquier persona con cierta curiosidad por la vida y los seres vivos y que desee formar parte de varios desarrollos excitantes que ocurren en este instante en medicina y en ciencias biológicas, debe comprender primero lo que es la química orgánica; por ejemplo, mire las siguientes representaciones, las cuales muestran las estructuras químicas de algunas moléculas cuyos nombres podrían ser familiares para usted.



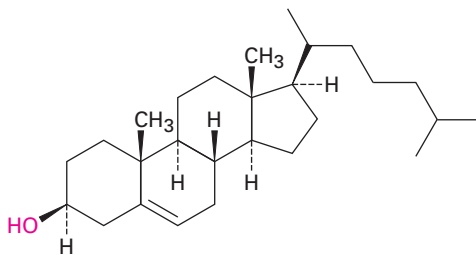
Rofecoxib
(Vioxx)



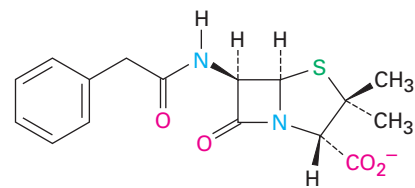
Sildenafil
(Viagra)



Oxicodona
(OxyContin)



Colesterol



Bencilpenicilina

A pesar de que las representaciones puedan parecer inteligibles en este punto, no hay por qué preocuparse, ya que en poco tiempo tendrán perfecto sentido y estará usted dibujando estructuras similares para cualquier sustancia en la que esté interesado.

Los fundamentos de la química orgánica datan de mediados de 1700, cuando evolucionó del arte de la alquimia hasta convertirse en una ciencia moderna. En aquella época se notaban diferencias inexplicables entre las sustancias obtenidas de fuentes vivas y las obtenidas a partir de minerales. Con frecuencia los compuestos provenientes de plantas y animales eran difíciles de aislar y purificar, y aunque estuvieran puros, a menudo era difícil trabajar con ellos y tendían a descomponerse con más facilidad que los compuestos de origen mineral. En 1770, el químico sueco Torbern Bergman fue el primero en señalar la diferencia entre las sustancias “orgánicas” e “inorgánicas”, y pronto el término *química orgánica* se refirió a la química de los compuestos que se encuentran en los organismos vivos.

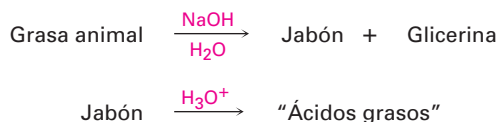
Para muchos químicos de aquella época, la única explicación en la diferencia del comportamiento entre los compuestos orgánicos e inorgánicos era que los orgánicos debían contener una “fuerza vital” peculiar como resultado de su origen de fuentes vivas. Una consecuencia de esta fuerza vital en la que creían los químicos, era que los compuestos orgánicos no se podían preparar ni manipular en el laboratorio como podía hacerse con los compuestos inorgánicos; sin embargo, en 1816 esta teoría vitalista recibió un fuerte impacto cuando Michel Chevreul encontró que el jabón preparado por la reacción de un álcali con la grasa animal podía separarse en varios compuestos orgánicos puros, a los que llamó *ácidos grasos*. Por primera vez, una sustancia orgánica (grasa), se convirtió en otras (ácidos grasos más glicerina), sin la intervención de una fuerza vital externa.

Michel-Eugène Chevreul

Michel-Eugène Chevreul (1786-1889), nació en Angers, Francia. Después de estudiar en el Collège de France en París, se convirtió en profesor de física en el Lycée Charlemagne en 1813 y profesor de química en 1830. Los estudios de Chevreul sobre jabones y ceras le condujeron a patentar un método para fabricar velas; también publicó trabajos sobre psicología de la percepción del color y del envejecimiento. En 1886 toda Francia celebró el cumpleaños número 100.

Friedrich Wöhler

Friedrich Wöhler (1800-1882) nació en Eschersheim, Alemania, y estudió en Heidelberg bajo la tutela de Leopold Gmelin. De 1836 a 1882 fue profesor de química en Göttingen; Wöhler desarrolló el primer método industrial para preparar el aluminio metálico y también descubrió varios nuevos elementos; además, escribió libros de texto de química inorgánica y orgánica.



En 1828, más de una década después, la teoría vitalista volvió a quedar en tela de juicio cuando Friedrich Wöhler descubrió que es posible convertir la sal “inorgánica” cianato de amonio en la sustancia “orgánica” urea, que se había encontrado previamente en la orina humana.



William Thomas Brande

William Thomas Brande (1788-1866) nació en Londres, Inglaterra. Capacitado como boticario llegó a ser instructor en química en la Universidad de Londres en 1808 y fue profesor en la Royal Institution de 1813 a 1852. Sus logros científicos fueron modestos, a pesar de ser la primera persona en descubrir el naftaleno, ahora utilizado en bolas contra la polilla.

A mediados de 1800, el peso de la evidencia era claramente contrario a la teoría vitalista, como escribió William Brande en 1848, “No se puede trazar una línea definida entre la química orgánica y la inorgánica... cualquier distinción... por el momento debe considerarse como asunto de comodidad práctica, prevista para impulsar el progreso de los alumnos”. Hoy día la química está unificada y los mismos principios explican los comportamientos de todas las sustancias sin importar su origen o complejidad, y la única característica distinguible de las sustancias químicas orgánicas es que *todas contienen el elemento carbono*.

Entonces, la **química orgánica** es el estudio de los compuestos de carbono, ¿pero por qué es especial el carbono?, ¿por qué, de los más de 30 millones de compuestos químicos actualmente conocidos, más del 99 por ciento de ellos contienen carbono? Las respuestas a estas preguntas provienen a partir de la estructura electrónica del carbono y su posición consecuente en la tabla periódica (figura 1.1). Como elemento del grupo 4A, el carbono puede compartir cuatro electrones de valencia y formar cuatro enlaces covalentes fuertes; además, los átomos de carbono pueden unirse entre ellos y formar cadenas largas y anillos. El carbono, a diferencia de todos los demás elementos, puede originar una inmensa diversidad de compuestos, desde los simples hasta los asombrosamente complejos, desde el metano, con un átomo de carbono, hasta el ADN, que contiene más de *100 centenas de millones* de carbonos.

Figura 1.1 Posición del carbono en la tabla periódica; otros elementos que se encuentran comúnmente en los compuestos orgánicos se muestran en los colores que típicamente se utilizan para representarlos.

Grupo 1A												Grupo 8A						
H	2A												3A	4A	5A	6A	7A	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
Fr	Ra	Ac																

Por supuesto que no todos los compuestos del carbono se derivan de los organismos vivos, y los químicos a lo largo de los años han desarrollado habilidades realmente complicadas para diseñar y sintetizar nuevos compuestos orgánicos. Medicamentos, tintes, polímeros, aditivos alimenticios, pesticidas y una gran cantidad de sustancias se preparan ahora en el laboratorio, y la química orgánica se encuentra en la vida de todos y su estudio es una empresa fascinante.

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Facilitaremos el estudio de la química orgánica al repasar primero algunas ideas acerca de los átomos, los enlaces y la geometría molecular que puede recordar de un curso de química general. La mayor parte del material en este capítulo y el siguiente seguramente le será familiar, sin embargo, es una buena idea asegurarse que lo ha comprendido antes de seguir adelante.

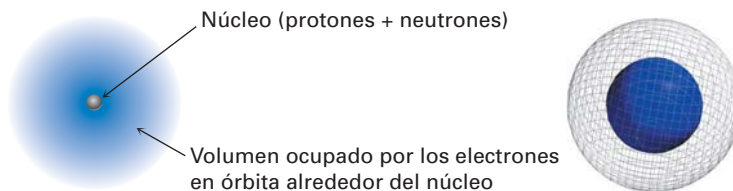
1.1 Estructura atómica: el núcleo

Como probablemente ya lo sabe, un átomo está constituido por un *núcleo* denso con carga positiva que se encuentra rodeado por *electrones* con carga negativa relativamente lejanos (figura 1.2). El núcleo está constituido por partículas subatómicas llamadas *neutrones*, las cuales son eléctricamente neutras, y por *protones*, que tienen carga positiva. Debido a que un átomo es completamente neutro,

el número de protones positivos en el núcleo y el número de electrones negativos que rodean el núcleo es el mismo.

Aunque es extremadamente pequeño —alrededor de 10^{-14} a 10^{-15} metros (m) de diámetro— el núcleo contiene esencialmente la masa del átomo. Los electrones tienen una masa despreciable y circulan en torno al núcleo, a una distancia aproximada de 10^{-10} m; por tanto, el diámetro de un átomo normal es de alrededor de 2×10^{-10} m, o 200 *picómetros* (pm), donde $1 \text{ pm} = 10^{-12}$ m. Para dar una idea de lo diminuto que es, una línea de lápiz delgada es casi del ancho de 3 millones de átomos de carbono. Varios químicos y bioquímicos, particularmente en Estados Unidos, siguen utilizando la unidad *angstrom* (\AA), para expresar distancias atómicas, donde $1 \text{ \AA} = 10^{-10}$ m = 100 pm, pero utilizaremos en este libro la unidad del SI (Sistema Internacional), el picómetro.

Figura 1.2 Una vista esquemática de un átomo. El núcleo denso y con carga positiva contiene la mayor parte de la masa del átomo y está rodeado por electrones con carga negativa. La vista tridimensional a la derecha muestra las superficies calculadas de la densidad del electrón, la cual aumenta uniformemente hacia el núcleo y es 40 veces más grande en la superficie lisa de color azul que en la superficie cuadrículada de color gris.



Un átomo específico se describe por su *número atómico* (Z), que indica la cantidad de protones en el núcleo del átomo, y el *número de masa* (A), el cual da la cantidad total de protones más los neutrones en el núcleo. Todos los átomos de un elemento dado tienen el mismo número atómico —1 para el hidrógeno, 6 para el carbono, 15 para el fósforo, y así sucesivamente—, pero pueden tener diferentes números de masa, dependiendo de la cantidad de neutrones que contengan; los átomos con el mismo número atómico pero diferentes números de masa se llaman **isótopos**. La masa ponderada promedio en unidades de masa atómica (uma) de los isótopos de un elemento en estado natural se conoce como *masa atómica* (o *peso atómico*), 1.008 uma para el hidrógeno, 12.011 uma para el carbono, 30.974 uma para el fósforo, y así sucesivamente.

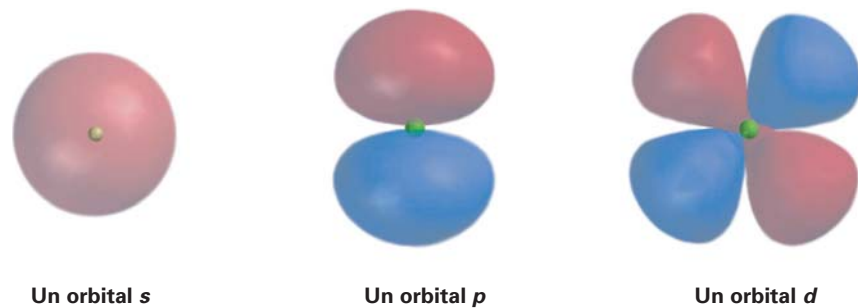
1.2 Estructura atómica: orbitales

¿Cómo están distribuidos los electrones en un átomo? Recordará de su curso de química general, de acuerdo con el modelo mecánico cuántico, que el comportamiento de un electrón específico en un átomo puede describirse por una expresión matemática llamada *ecuación de onda*, el mismo tipo de expresión utilizado para describir el movimiento de las ondas en un fluido. La resolución de la ecuación de onda se llama *función de onda*, u **orbital**, y se representa con la letra griega psi, ψ .

Al graficar el cuadrado de la función de onda, ψ^2 , en el espacio tridimensional, el orbital describe el volumen del espacio alrededor del núcleo donde es más probable encontrar el electrón. Piense en el orbital como una fotografía del átomo tomada con baja velocidad de obturador: el orbital debería aparecer como una nube borrosa indicando la región del espacio alrededor del núcleo donde ha estado el electrón; esta nube del electrón no tiene una frontera definida, pero para fines prácticos podemos establecer los límites diciendo que un orbital representa el espacio en que está un electrón la mayor parte (90 a 95 por ciento), de su tiempo.

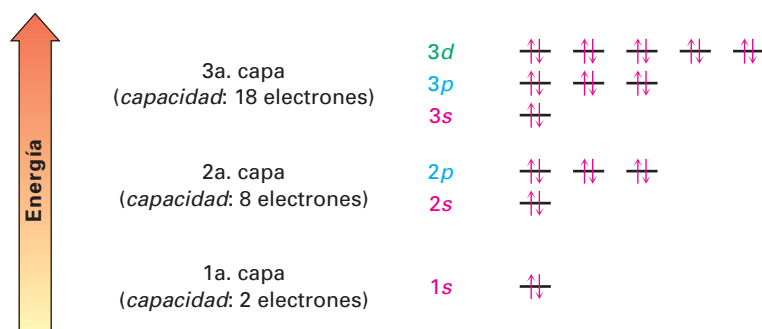
¿Qué formas tienen los orbitales? Existen cuatro diferentes tipos de orbitales, que se indican por s , p , d y f , cada uno con una forma diferente; de los cuatro nos interesan principalmente los orbitales s y p , porque son los más importantes en química orgánica y química biológica. Los orbitales s son esféricos, con el núcleo en su centro; los orbitales p parecen una mancuerna; y cuatro de los cinco orbitales d tienen forma de trébol de cuatro hojas, tal como se muestra en la figura 1.3; el quinto orbital d posee el aspecto de una mancuerna alargada con una rosca en torno a su centro.

Figura 1.3 Representaciones de los orbitales s , p y d . Los orbitales s son esféricos, los orbitales p tienen forma de mancuerna y cuatro de los cinco orbitales d parecen un trébol de cuatro hojas; también se dibujan por comodidad los diferentes tipos de lóbulos de orbitales p como lágrimas, pero su verdadera forma es más como la perilla de una puerta, como se indica.



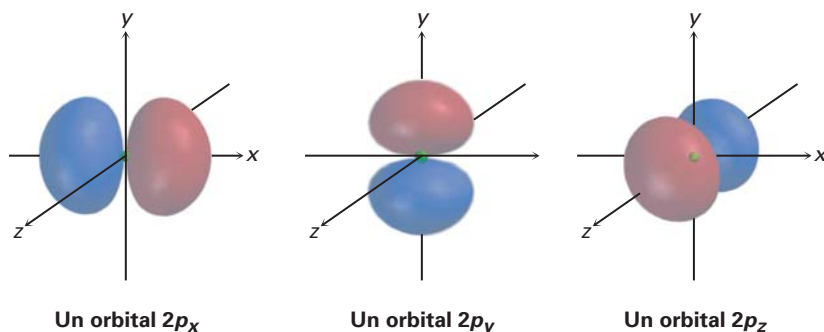
Los orbitales en un átomo están organizados dentro de diferentes niveles, o **capas de electrones**, sucesivamente de mayor tamaño y energía. Diferentes capas contienen números y tipos diferentes de orbitales y cada orbital dentro de una capa puede ser ocupado por dos electrones. La primera capa contiene un único orbital s , que se indica como $1s$, y también contiene únicamente dos electrones; la segunda capa contiene un orbital $2s$ y tres orbitales $2p$ y un total de ocho electrones; la tercera capa contiene un orbital $3s$, tres orbitales $3p$ y cinco orbitales $3d$, para una capacidad total de 18 electrones. En la figura 1.4 se muestran estos agrupamientos de orbitales y sus niveles de energía.

Figura 1.4 Los niveles de energía de los electrones en un átomo. La primera capa contiene un máximo de dos electrones en un orbital $1s$; la segunda capa contiene un máximo de ocho electrones en un orbital $2s$ y tres $2p$; la tercera capa contiene un máximo de 18 electrones en un orbital $3s$, tres $3p$ y cinco $3d$; y así sucesivamente. Los dos electrones en cada orbital se representan por medio de flechas: una ascendente y otra descendente $\uparrow\downarrow$. Aunque no se muestra, el nivel de energía del orbital $4s$ cae entre el del $3p$ y el del $3d$.



Los tres diferentes orbitales p dentro de una capa dada están orientados en el espacio a lo largo de direcciones mutuamente perpendiculares, representadas por p_x , p_y y p_z . Tal como se muestra en la figura 1.5, los dos lóbulos de cada orbital p están separados por una región de densidad electrónica cero llamada **nodo**. Además, las dos regiones del orbital separadas por el nodo tienen diferentes signos algebraicos, $+$ y $-$, en la función de onda. Como se verá en la sección 1.11, los signos algebraicos de los diferentes lóbulos de los orbitales tienen importantes consecuencias respecto al enlace químico y la reactividad química.

Figura 1.5 Formas de los orbitales $2p$. Cada uno de los tres orbitales mutuamente perpendiculares con forma de mancuerna tiene dos lóbulos separados por un nodo; los dos lóbulos tienen diferentes signos algebraicos en la función de onda correspondiente, como se indica por los diferentes colores.



1.3 Estructura atómica: configuraciones electrónicas

El arreglo de electrones con mínima energía, o **configuración electrónica de estado fundamental (o basal)** de un átomo, es una lista de los orbitales ocupados por sus electrones, por lo que podemos predecir este arreglo siguiendo tres reglas.

Regla 1 Los orbitales de energía más baja se llenan primero de acuerdo al orden $1s \rightarrow 2s \rightarrow 2p \rightarrow 3s \rightarrow 3p \rightarrow 4s \rightarrow 3d$; expresión conocida como el principio de aufbau. Nótese que el orbital $4s$ se encuentra entre los orbitales $3p$ y $3d$ en cuanto a la energía.

Regla 2 Los electrones se comportan como si giraran en torno a un eje, casi de la misma forma en que gira la Tierra. Este giro (espín) puede tener dos orientaciones, indicados como arriba \uparrow y abajo \downarrow ; sólo dos electrones pueden ocupar un orbital y deben tener un espín opuesto. A esta afirmación se le llama *principio de exclusión de Pauli*.

Regla 3 Si están disponibles dos o más orbitales de igual energía, un electrón ocupa cada uno con espines paralelos hasta que todos los orbitales estén medio llenos; y sólo entonces un segundo electrón con espín opuesto puede ocupar cualquiera de los orbitales. A esta expresión se le conoce como *regla de Hund*.

La tabla 1.1 muestra algunos ejemplos de la forma en que se aplican estas reglas; por ejemplo, el hidrógeno tiene sólo un electrón, que debe ocupar el orbital con el nivel de energía más bajo, por tanto, la configuración de estado fundamental del hidrógeno es $1s$. El carbono posee seis electrones y la configuración de su estado fundamental es $1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1$, y así sucesivamente. Observe que se usa un superíndice para representar el número de electrones en un orbital determinado.

Tabla 1.1 Configuraciones electrónicas de estado fundamental de algunos elementos

Elemento	Número atómico	Configuración	Elemento	Número atómico	Configuración
Hidrógeno	1	$1s$ \uparrow	Fósforo	15	$3p$ \uparrow \uparrow \uparrow $3s$ $\uparrow\downarrow$
Carbono	6	$2p$ \uparrow \uparrow --- $2s$ $\uparrow\downarrow$ $1s$ $\uparrow\downarrow$			$2p$ $\uparrow\downarrow$ $\uparrow\downarrow$ $\uparrow\downarrow$ $2s$ $\uparrow\downarrow$ $1s$ $\uparrow\downarrow$

Problema 1.1 Describa la configuración electrónica de estado fundamental de cada uno de los siguientes elementos:
(a) Oxígeno (b) Silicio (c) Azufre

- Problema 1.2** ¿Cuántos electrones tiene cada uno de los siguientes elementos en su capa más externa?
- (a) Magnesio (b) Molibdeno (c) Selenio

1.4 Desarrollo de la teoría del enlace químico

Friedrich August Kekulé

Friedrich August Kekulé (1829-1896) nació en Darmstadt, Alemania. Ingresó a la Universidad de Giessen en 1847 con la intención de llegar a ser arquitecto, pero pronto cambió a la carrera de química. Después de recibir su doctorado en Liebig y de hacer más estudios en París, Kekulé llegó a ser instructor en Heidelberg en 1855, y profesor de química en Ghent (1858), y Bonn (1867). Se ha dicho que la comprensión de que el carbono puede formar anillos de átomos tuvo lugar en un sueño, en el cual el vió a una serpiente mordiendo su cola.

A mediados de 1800, la nueva ciencia química se desarrolló rápidamente y los químicos comenzaron a probar las fuerzas que mantienen juntos a los compuestos. En 1858, August Kekulé y Archibald Couper propusieron en forma independiente que, en todos estos compuestos, el carbono es *tetravalente*, es decir, siempre tiene cuatro enlaces cuando se une a otros elementos para formar compuestos estables; además, Kekulé dijo que los átomos de carbono pueden unirse entre sí para formar cadenas largas de átomos unidos.

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

Aunque Kekulé y Couper estaban en lo cierto al describir la naturaleza tetravalente del carbono, la química se seguía viendo de una manera bidimensional hasta 1874. En este año, Jacobus van't Hoff y Joseph Le Bel añadieron una tercera dimensión a nuestras ideas acerca de los compuestos orgánicos cuando propusieron que los cuatro enlaces del carbono no están orientados al azar, sino que tienen direcciones espaciales específicas. Van't Hoff fue aún más lejos y sugirió

Archibald Scott Couper	Richard A. C. E. Erlenmeyer	Alexander Crum Brown	Jacobus Hendricus van't Hoff
Archibald Scott Couper (1831-1892) nació en Kirkintilloch, Escocia, y estudió en las universidades de Glasgow, Edinburgo y París. Aunque su teoría científica acerca de la habilidad del carbono para formar cuatro enlaces fue propuesta antes que una similar de Kekulé, Couper jamás recibió el crédito por su trabajo; su salud comenzó a deteriorarse después de que habían rechazado sus logros, por lo que sufrió un colapso nervioso en 1858. Se retiró de sus actividades científicas y pasó los últimos 30 años de su vida al cuidado de su madre.	Richard A. C. E. Erlenmeyer (1825-1909) nació en Wehen, Alemania. Estudió en Giessen y en Heidelberg con la intención de ser farmacéutico y se desempeñó como profesor de química en el Politécnico de Munich de 1868 a 1883. La mayor parte de su trabajo la hizo con moléculas biológicas y fue el primero en preparar el aminoácido tirosina.	Alexander Crum Brown (1838-1922) nació en Edinburgo, hijo de un ministro presbiteriano. Estudió en Edinburgo, Heidelberg y Marburg, y fue profesor de química en Edinburgo de 1869 a 1908; fueron varios los intereses de Crum Brown: estudio la fisiología de los canales del oído interno; era experto en el idioma japonés, y durante toda su vida se interesó en el proceso del tejido de punto.	Jacobus Hendricus van't Hoff (1852-1911) nació en Rotterdam, Holanda y estudió en Delft, Leyden, Bonn, París y Utrecht. Poseedor de extensa instrucción, se empleó de 1878 a 1896 en la Universidad de Amsterdam como profesor de química, mineralogía y geología; posteriormente llegó a ser profesor en Berlín. En 1901, recibió el primer Premio Nobel de Química por su trabajo sobre el equilibrio químico y la presión osmótica.

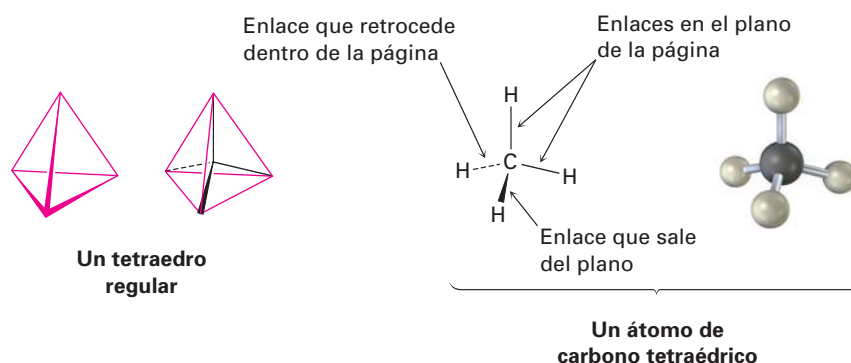
Joseph Achille Le Bel

Joseph Achille Le Bel (1847-1930) nació en Pêchebronn, Francia, y estudió en la Escuela Politécnica y en la Sorbona en París. La riqueza de su familia le permitió liberarse de la necesidad de trabajar para ganarse la vida y estableció su propio laboratorio.

Figura 1.6 Representación del átomo de carbono tetraédrico de van't Hoff. Las líneas llenas están en el plano del papel, la línea gruesa en forma de cuña sale del plano de la página y la línea punteada va hacia atrás del plano de la página.

que los cuatro átomos a los que está unido el carbono se sitúan en los vértices de un tetraedro regular, con el carbono en el centro.

En la figura 1.6 se muestra una representación de un átomo de carbono tetraédrico, nótese las convenciones utilizadas para mostrar la tridimensionalidad: las líneas llenas representan enlaces en el plano de la página, la línea gruesa en forma de cuña representa un enlace que sale de la página hacia el espectador y la línea punteada representa un enlace que sale hacia atrás de la página, alejándose del espectador; estas son las representaciones que se utilizarán en el texto.



¿Por qué se unen los átomos, y cómo se pueden describir los enlaces electrónicamente? La pregunta de *por qué* es relativamente sencilla de responder; los átomos se unen porque los compuestos resultantes tienen menos energía y, por tanto, son más estables que los átomos separados. La energía (por lo general en forma de calor), siempre fluye fuera del sistema químico cuando se forma un enlace químico y por el contrario, debe agregarse energía al sistema para romper un enlace químico. La generación de enlaces siempre libera energía y el rompimiento de enlaces siempre absorbe energía. La pregunta de *cómo* es más difícil de responder, y para contestarla necesitamos conocer más acerca de las propiedades electrónicas de los átomos.

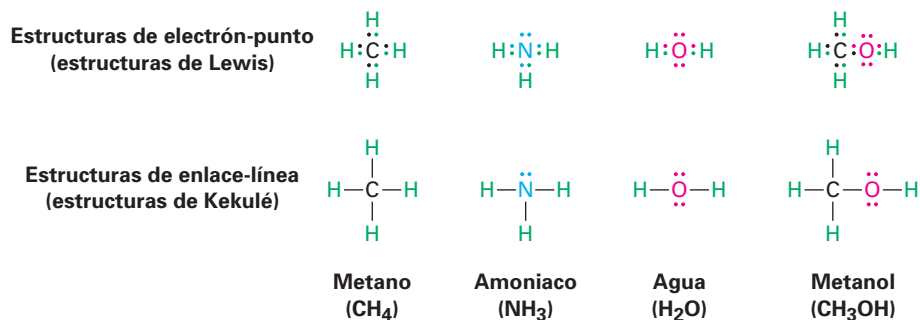
Sabemos por medio de la observación que ocho electrones (un *octeto* de electrones), en la capa más externa de un átomo, o **capa de valencia**, imparte una estabilidad especial a los elementos de los gases nobles en el grupo 8A de la tabla periódica: Ne (2 + 8); Ar (2 + 8 + 8); Kr (2 + 8 + 18 + 8). También sabemos que la química de los elementos de los grupos principales está regida por su tendencia a adquirir la configuración electrónica del gas noble más cercano; por ejemplo, los metales alcalinos en el grupo 1A, adquieren una configuración de gas noble perdiendo el electrón único *s* de su capa de valencia para formar un catión, mientras que los halógenos en el grupo 7A adoptan una configuración de gas noble ganando un electrón *p* para llenar su capa de valencia, formando así un anión, por lo que los iones resultantes se mantienen unidos en compuestos como $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ por una atracción electrostática llamada **enlace iónico**.

¿Pero cómo forman enlaces los elementos más cercanos a la parte media de la tabla periódica? Veamos como ejemplo al metano, CH_4 , el principal compuesto del gas natural. El enlace en el metano no es iónico, porque el carbono ($1s^2 2s^2 2p^2$) requeriría de mucha energía para ganar o perder cuatro electrones y adquirir una configuración de gas noble; de esta manera, el carbono se une con otros átomos, no ganando o perdiendo electrones, sino compartiéndolos. A tal unión con electrones compartidos se le llama **enlace covalente**, propuesto por primera vez por G. N. Lewis en 1916. El conjunto neutro de átomos unidos por enlaces covalentes se denomina **molécula**.

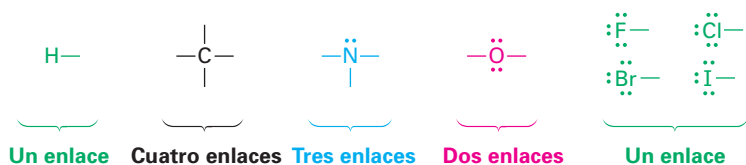
Gilbert Newton Lewis

Gilbert Newton Lewis (1875-1946) nació en Weymouth, Massachusetts, y recibió su doctorado en Harvard en 1899. Después de un breve tiempo como profesor de química en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (1905-1912); pasó el resto de su carrera en la Universidad de California en Berkeley (1912-1946). Además de su trabajo sobre la teoría estructural, Lewis fue el primero en preparar el "agua pesada", D_2O , en la cual los dos hidrógenos del agua son el isótopo ^2H , deuterio.

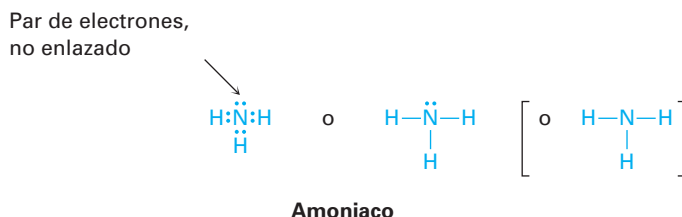
Una manera sencilla de indicar los enlaces covalentes en moléculas es utilizando lo que se conoce como *estructuras de Lewis*, o **estructuras de electrón-punto** (un punto representa un electrón), en las cuales los electrones de valencia de un átomo están representados con puntos. Por tanto, el hidrógeno tiene un punto que representa su electrón $1s$, el carbono tiene cuatro puntos ($2s^2 2p^2$), el oxígeno tiene seis puntos ($2s^2 2p^4$), y así sucesivamente. Una molécula estable resulta cuando se adquiere una configuración de gas noble para todos los átomos, ocho puntos (un octeto), para los átomos de los grupos principales o dos puntos para el hidrógeno. Aún resulta más sencillo el uso de *estructuras de Kekulé*, o **estructuras de enlace-línea** (una línea representa un enlace), en las cuales un enlace covalente de dos electrones se representa con una línea trazada entre los átomos.



El número de enlaces covalentes que forma un átomo depende de cuántos electrones de valencia adicionales necesita para alcanzar una configuración de gas noble. El hidrógeno tiene un electrón de valencia ($1s$), y necesita uno más para alcanzar la configuración del helio ($1s^2$), así que forma un enlace. El carbono tiene cuatro electrones de valencia ($2s^2 2p^2$) y necesita cuatro más para alcanzar la configuración del neón ($2s^2 2p^6$), por lo que forma cuatro enlaces. El nitrógeno tiene cinco electrones de valencia ($2s^2 2p^3$), necesita tres más y forma tres enlaces; el oxígeno tiene seis electrones de valencia ($2s^2 2p^4$), necesita dos más y forma dos enlaces; y los halógenos tienen siete electrones de valencia, necesitan uno más y forman un enlace.



Los electrones de valencia que no se utilizan para formar el enlace se conocen como **par de electrones no enlazado**, o *electrones de no enlace*; por ejemplo, el átomo de nitrógeno del amoníaco comparte seis electrones de valencia en tres enlaces covalentes y le restan dos electrones de valencia en un par de electrones no enlazado. Para ahorrar tiempo, los electrones de no enlace con frecuencia se omiten cuando se representan las estructuras de enlace-línea, pero deben tenerse en cuenta, dado que con frecuencia son cruciales en las reacciones químicas.



EJEMPLO RESUELTO 1.1**Predicción del número de enlaces formados por los átomos en una molécula**

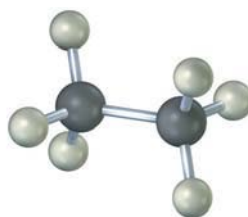
¿Con cuántos átomos de hidrógeno se une el fósforo para formar la fosfina, PH_x ?

Estrategia Identificar el grupo periódico del fósforo y decir a partir de esto cuántos electrones (enlaces) son necesarios para formar un octeto.

Solución El fósforo está en el grupo 5A de la tabla periódica y tiene cinco electrones de valencia, de tal manera que necesita compartir tres electrones más para formar un octeto y por tanto se une a tres átomos de hidrógeno, formando PH_3 .

Problema 1.3 Dibuje una molécula de cloroformo, CHCl_3 , utilizando líneas llenas, acunadas y punteadas para mostrar la geometría tetraédrica.

Problema 1.4 Convierta la siguiente representación del etano, C_2H_6 , en un dibujo convencional que utiliza líneas llenas, acunadas y punteadas para indicar la geometría tetraédrica alrededor de cada carbono (gris = C, marfil = H).



Etano

Problema 1.5 ¿Cuáles son las fórmulas probables para las siguientes sustancias?
 (a) GeCl_x (b) AlH_x (c) CH_xCl_2 (d) SiF_x (e) CH_3NH_x

Problema 1.6 Escriba las estructuras de enlace-línea para las siguientes sustancias, mostrando todos los electrones no enlazados:
 (a) CHCl_3 , cloroformo (b) H_2S , sulfuro de hidrógeno
 (c) CH_3NH_2 , metilamina (d) CH_3Li , metil litio

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

1.5 La naturaleza de los enlaces químicos: teoría de enlace-valencia

¿Cómo el compartir electrones conduce al enlace entre átomos? Se han desarrollado dos modelos para describir el enlace covalente: la *teoría de enlace-valencia* y la *teoría del orbital molecular*; cada modelo tiene sus fortalezas y debilidades, y los químicos tienden a utilizarlos de forma indistinta dependiendo de las circuns-

tancias. La teoría de enlace-valencia es la más fácil de visualizar de las dos, por lo que la mayor parte de las descripciones que utilizaremos en este libro derivan de esta metodología.

De acuerdo con la **teoría de enlace-valencia**, se forma un enlace covalente cuando dos átomos se aproximan mucho entre sí y un orbital ocupado por un electrón en un átomo se *traslapa* con un orbital ocupado por un electrón en el otro átomo. Los electrones quedan apareados en los orbitales que se traslapan y son atraídos por los núcleos de ambos átomos, de tal manera que estos átomos quedan unidos; por ejemplo, en la molécula de H_2 , el enlace $H-H$ resulta a partir del traslape de los dos orbitales $1s$ de los hidrógenos ocupados cada uno por un electrón.

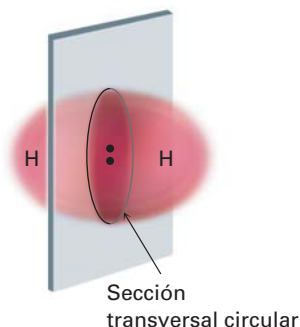
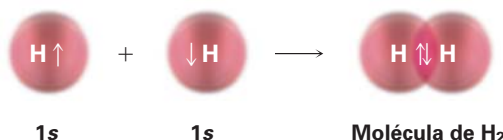
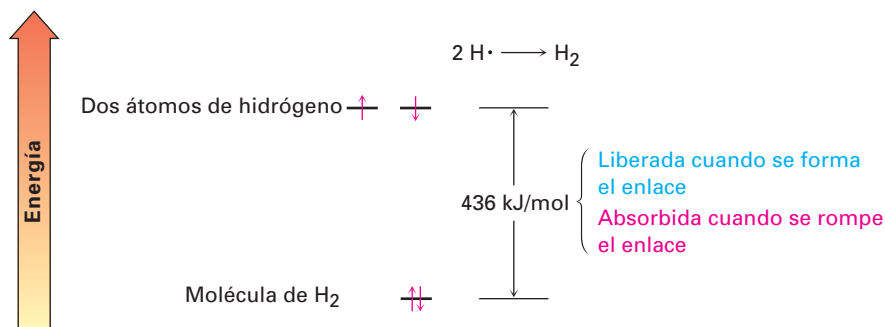


Figura 1.7 Simetría cilíndrica del enlace σ $H-H$ en una molécula de H_2 . La intersección de un plano que corta a través del enlace σ es un círculo.

Los orbitales traslapados en la molécula de H_2 tienen la forma de huevo extendido que obtendríamos al presionar dos esferas entre sí, y si pasara un plano por la mitad del enlace la intersección del plano y los orbitales traslapados sería un círculo. En otras palabras, el enlace $H-H$ es *cilíndricamente simétrico*, tal como se muestra en la figura 1.7; estos enlaces, que se forman por el traslape de frente de dos orbitales atómicos a lo largo de una línea dibujada entre los núcleos, se llaman **enlaces sigma (σ)**.

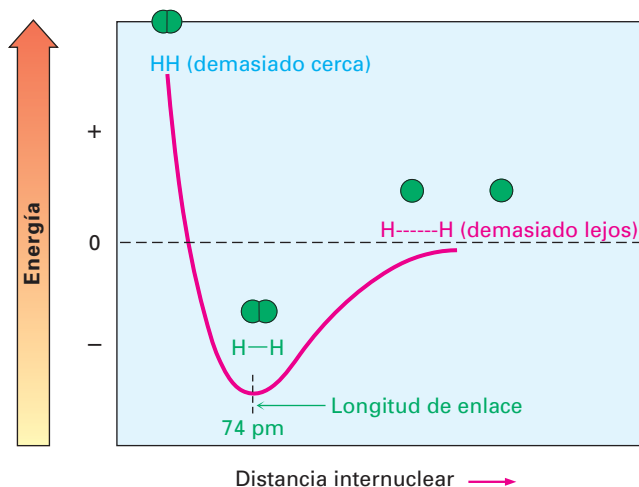
Durante la reacción de formación del enlace $2 H \cdot \rightarrow H_2$, se liberan 436 kJ/mol (104 kcal/mol), de energía. Dado que la molécula de H_2 producida tiene 436 kJ/mol menos de energía que los átomos iniciales $2 H \cdot$, se dice que el producto es más estable que los reactivos y que el enlace $H-H$ tiene una **fuerza de enlace** de 436 kJ/mol . En otras palabras, tendríamos que añadir 436 kJ/mol de energía *en* el enlace $H-H$ para romper la molécula de H_2 y obtener dos átomos de H (figura 1.8) [Por conveniencia, por lo general se da la energía en kilocalorías (kcal), y en la unidad del SI kilojoules (kJ): $1 \text{ kJ} = 0.2390 \text{ kcal}$; $1 \text{ kcal} = 4.184 \text{ kJ}$.]

Figura 1.8 Niveles de energía relativos de los átomos de H y de la molécula de H_2 . La molécula de H_2 tiene 436 kJ/mol (104 kcal/mol) menos energía que los dos átomos de H , por lo que se liberan 436 kJ/mol de energía cuando se forma el enlace $H-H$. De manera inversa, se deben añadir 436 kJ/mol a la molécula de H_2 para romper el enlace $H-H$.



¿Qué tan cercanos están los dos núcleos en la molécula de H_2 ? Si están muy cercanos, se repelerán entre sí debido a que ambos están cargados positivamente, pero si están demasiado alejados, no podrán compartir los electrones de enlace, por tanto, hay una distancia óptima entre los núcleos que lleva a la estabilidad máxima (figura 1.9). Conocida como **longitud de enlace**, esta distancia es de 74 pm en la molécula de H_2 . Cada enlace covalente tiene una fuerza de enlace y una longitud de enlace características.

Figura 1.9 Gráfica de energía en función de la distancia internuclear para dos átomos de hidrógeno. La distancia entre los núcleos en el punto de energía mínimo es la longitud de enlace.



1.6 Orbitales híbridos sp^3 y la estructura del metano

Linus Carl Pauling

Linus Carl Pauling (1901-1994) nació en Portland, Oregon, hijo de un farmacéutico. Después de obtener su licenciatura en la Universidad Estatal de Oregon, recibió un doctorado del Instituto de Tecnología de California en 1925. Desempeñó el puesto de profesor de química de 1925 a 1967 en el Instituto de Tecnología de California, y de 1974 a 1994 en la Universidad de California en San Diego y en la Universidad de Stanford.

Pauling fue un gran científico, hizo descubrimientos fundamentales en campos que abarcaron desde el enlace químico, la biología molecular y medicina. Pacifista de toda la vida, Pauling es el único científico que ha ganado dos Premios Nobel en campos diferentes: el primero de Química en 1954 y el segundo de la Paz en 1963.

El enlace en la molécula de hidrógeno no presenta complicaciones, pero la situación es más complicada en moléculas orgánicas con átomos de carbono tetraivalentes. Como ejemplo, tomemos el metano, CH_4 . Como ya hemos visto, el carbono tiene cuatro electrones de valencia ($2s^2 2p^2$), forma cuatro enlaces y como este elemento posee dos tipos de orbitales para unirse, $2s$ y $2p$, es de esperarse que el metano tenga dos tipos de enlaces C-H. De hecho, los cuatro enlaces C-H en el metano son idénticos y están espacialmente orientados hacia los vértices de un tetraedro regular (figura 1.6). ¿Cómo podemos explicar esto?

Linus Pauling propuso una respuesta en 1931, al demostrar matemáticamente cómo pueden combinarse un orbital s y tres orbitales p en un átomo, o *hibridar*, para formar cuatro orbitales atómicos equivalentes con orientación tetraédrica. En la figura 1.10 se muestran estos orbitales orientados de forma tetraédrica llamados **híbridos sp^3** . Nótese que el superíndice 3 en el nombre sp^3 indica cuántos orbitales atómicos de cada tipo se combinan para formar un híbrido, y no cuántos electrones los ocupan.

El concepto de hibridación explica *cómo* el carbono forma cuatro enlaces tetraédricos equivalentes, pero no *por qué* lo hace. La forma de un orbital híbrido sugiere la respuesta. Cuando un orbital s se hibrida con tres orbitales p , los orbitales híbridos sp^3 resultantes son asimétricos respecto al núcleo; uno de los dos lóbulos es mucho mayor que el otro y por tanto puede traslaparse más efectivamente con un orbital de otro átomo cuando forma un enlace, y como resultado,

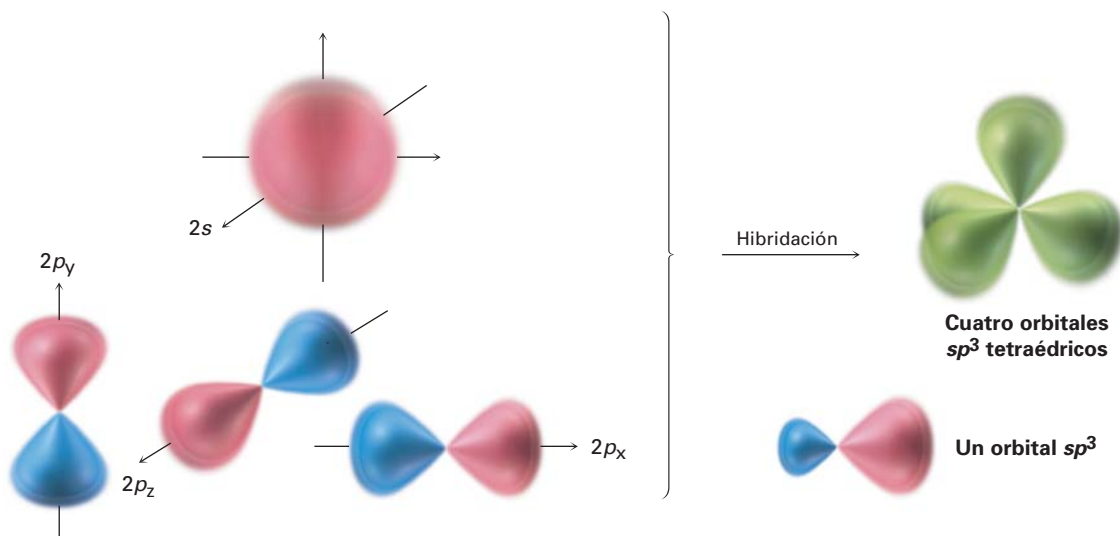


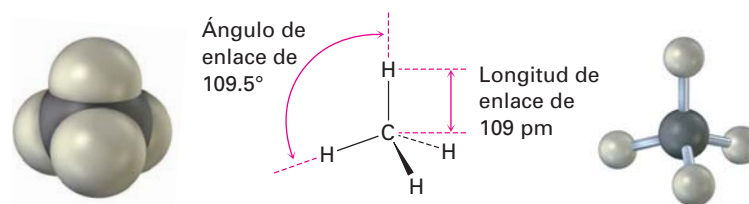
Figura 1.10 Se forman cuatro orbitales híbridos sp^3 (verde), orientados hacia los vértices de un tetraedro regular por la combinación de un orbital atómico s (rojo), y tres orbitales atómicos p (rojo/azul); los orbitales híbridos sp^3 tienen dos lóbulos y son asimétricos respecto al núcleo, dándoles direccionalidad y les permiten formar enlaces fuertes con otros átomos.

los orbitales híbridos sp^3 forman enlaces más fuertes que los orbitales no hibridados s o p .

La asimetría de los orbitales sp^3 se origina debido, como ya notamos previamente, a que los dos lóbulos del orbital p tienen signos algebraicos distintos, $+$ y $-$. Así, cuando un orbital p se hibrida con un orbital s , el lóbulo p positivo se suma al orbital s , pero el lóbulo p negativo se resta del orbital s ; por tanto, el orbital híbrido resultante es asimétrico respecto al núcleo y está fuertemente orientado en una dirección.

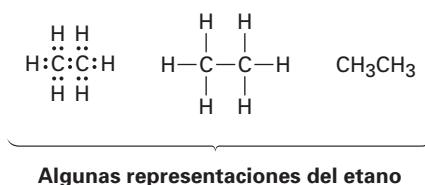
Cuando cada uno de los cuatro orbitales híbridos sp^3 idénticos de un átomo de carbono se traslapan con el orbital $1s$ de un átomo de hidrógeno, se forman cuatro enlaces $C-H$ idénticos y se obtiene el metano. Cada enlace $C-H$ en el metano tiene una fuerza de 436 kJ/mol (104 kcal/mol), y una longitud de 109 pm . Dado que los cuatro enlaces tienen una geometría específica, también se puede definir una propiedad llamada **ángulo de enlace**; el ángulo formado por cada $H-C-H$ es 109.5° , se llama también ángulo tetraédrico, por tanto, el metano tiene la estructura que se muestra en la figura 1.11.

Figura 1.11 La estructura del metano, muestra sus ángulos de enlace de 109.5° .



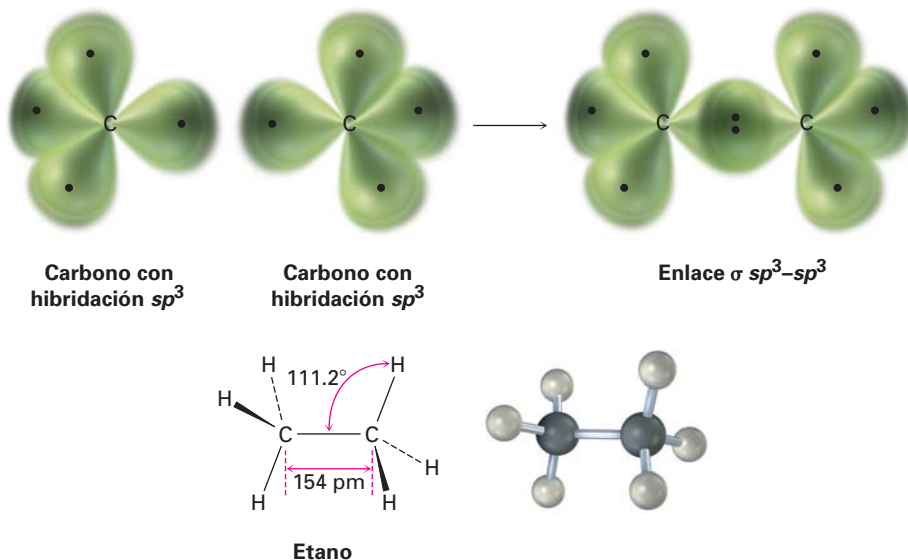
1.7 Orbitales híbridos sp^3 y la estructura del etano

El mismo tipo de hibridación orbital que explica la estructura del metano explica el enlace de los átomos de carbono para formar cadenas y anillos, lo cual hace posible la existencia de millones de compuestos orgánicos. El etano, C_2H_6 , es la molécula más sencilla que contiene un enlace carbono-carbono.



Podemos representar la molécula del etano al imaginar que los dos átomos de carbono se unen mediante el traslape σ de un orbital híbrido sp^3 de cada uno de ellos (figura 1.12). Los tres orbitales híbridos sp^3 restantes de cada carbono se traslapan con los orbitales $1s$ de tres hidrógenos para formar los seis enlaces C–H; los enlaces C–H en el etano son similares a los del metano, aunque un poco más débiles: 423 kJ/mol (101 kcal/mol) para el etano frente a 436 kJ/mol para el metano. El enlace C–C es de 154 pm de largo y tiene una fuerza de 376 kJ/mol (90 kcal/mol). Todos los ángulos de enlace del etano son cercanos, aunque no exactamente, al valor tetraédrico de 109.5° .

Figura 1.12 La estructura del etano. El enlace carbono-carbono se forma por un traslape σ de dos orbitales híbridos sp^3 de carbono; por claridad, no se muestran los lóbulos más pequeños de los orbitales híbridos sp^3 .



Problema 1.8 Dibuje una estructura de enlace-línea para el propano, $CH_3CH_2CH_3$ y prediga el valor de cada ángulo de enlace e indique la forma general de la molécula.

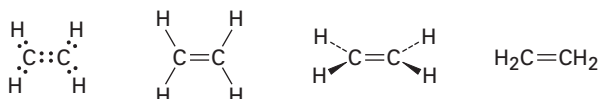
Problema 1.9 Convierta el siguiente modelo molecular del hexano, un componente de la gasolina, en una estructura de enlace-línea (gris = C, marfil = H).



Hexano

1.8 Orbitales híbridos sp^2 y la estructura del etileno

Aunque la hibridación sp^3 es el estado electrónico más común del carbono, no es la única posibilidad, por ejemplo, veamos al etileno, C_2H_4 . Hace más de 100 años ya se sabía que los carbonos del etileno pueden ser tetravalentes sólo si comparten *cuatro* electrones y se unen con un enlace *doble*, además, la molécula del etileno es plana (llana), y tiene ángulos de enlace de aproximadamente 120° en lugar de 109.5° .



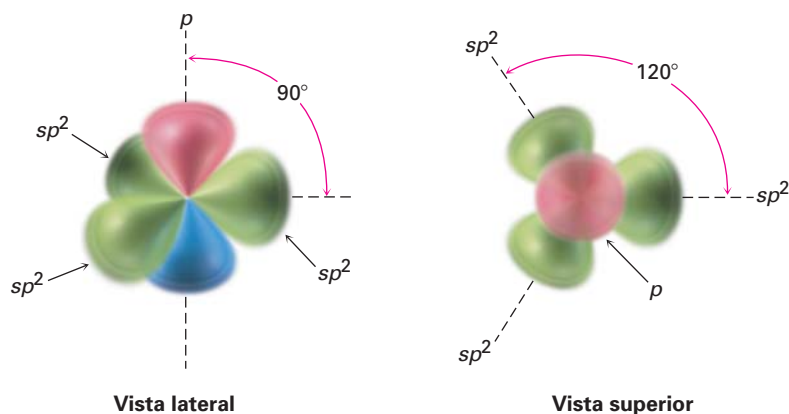
Vista superior

Vista lateral

Algunas representaciones del etileno

Cuando describimos los orbitales híbridos sp^3 en la sección 1.6, dijimos que los cuatro orbitales atómicos de la capa de valencia del carbono se combinan para formar cuatro orbitales híbridos equivalentes sp^3 . Imaginemos que en lugar de ello, el orbital $2s$ se combina sólo con *dos* de los tres orbitales $2p$ disponibles. El resultado es tres **orbitales híbridos sp^2** y un orbital $2p$ permanece sin cambio. Los tres orbitales sp^2 están en un plano y forman ángulos de 120° entre sí, con el orbital p restante perpendicular al plano sp^2 , tal como se muestra en la figura 1.13.

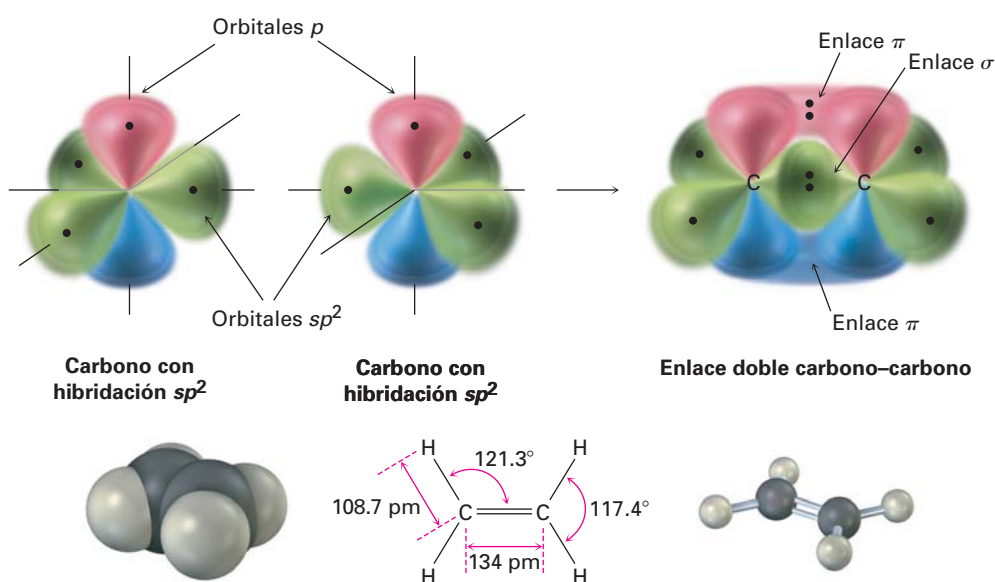
Figura 1.13 Un carbono con hibridación sp^2 . Los tres orbitales híbridos sp^2 equivalentes (verde), están en el plano en ángulos de 120° respecto al otro, y sólo un orbital p no hibridado (rojo/azul), está perpendicular al plano sp^2 .



Cuando se acercan entre sí dos carbonos con hibridación sp^2 , forman un enlace σ por traslape frontal sp^2-sp^2 . Al mismo tiempo, los orbitales p no hibridados se aproximan con la geometría correcta para traslaparse de forma *lateral*, llevando a la formación de lo que se llama un **enlace pi (π)**. La combinación de un enlace σ sp^2-sp^2 y un enlace π $2p-2p$ resulta en el comportamiento de cuatro electrones y la formación de un enlace doble carbono-carbono (figura 1.14). Obsérvese que los electrones en el enlace σ ocupan la región centrada entre los núcleos, mientras que los electrones en el enlace π ocupan las regiones a ambos lados de una línea dibujada entre los núcleos.

Para completar la estructura del etileno, cuatro átomos de hidrógeno forman enlaces σ con los cuatro orbitales sp^2 restantes. Por tanto, el etileno tiene una estructura plana, con ángulos de enlace H-C-H y H-C-C de aproximadamente 120° . (Los valores reales son de 117.4° para el ángulo de enlace H-C-H y de 121.3° para el ángulo de enlace H-C-C.) Cada enlace C-H tiene una longitud de 108.7 pm y una fuerza de 465 kJ/mol (111 kcal/mol).

Figura 1.14 La estructura del etileno. El traslape de orbitales de dos carbonos con hibridación sp^2 forma un enlace doble carbono-carbono; una parte del enlace doble es resultado del traslape σ (frontal) de orbitales sp^2 (verde), y la otra parte resulta del traslape π (laterales) de orbitales p no hibridados (rojo/azul). El enlace π tiene regiones de densidad electrónica a cada lado de la línea trazada entre los núcleos.



Como se podría esperar, el enlace doble carbono-carbono del etileno es más corto y fuerte que el enlace sencillo del etano, porque tiene cuatro electrones que unen a los núcleos entre sí, en lugar de dos. El etileno tiene una longitud de enlace C=C de 134 pm de longitud y una fuerza de 728 kJ/mol (174 kcal/mol), frente a una longitud C-C de 154 pm y una fuerza de 376 kJ/mol para el etano. Nótese que el enlace doble carbono-carbono es menos del doble de fuerte que un enlace sencillo, debido a que el traslape en la parte π del enlace doble no es tan efectivo como el traslape en la parte σ .

EJEMPLO RESUELTO 1.2

Predicción de las estructuras de moléculas orgánicas simples a partir de sus fórmulas

El formaldehído, CH_2O , comúnmente utilizado en biología como preservativo del tejido fino, contiene un enlace doble carbono-oxígeno; dibuje la estructura de enlace-línea del formaldehído e indique la hibridación del átomo de carbono.

Estrategia Sabemos que el hidrógeno forma un enlace covalente, que el carbono forma cuatro y el oxígeno forma dos, por ello es necesario hacer el ensayo de prueba y error, combinado con intuición para unir los átomos entre sí.

Solución Sólo hay una forma en la que pueden combinarse dos hidrógenos, un carbono y un oxígeno:

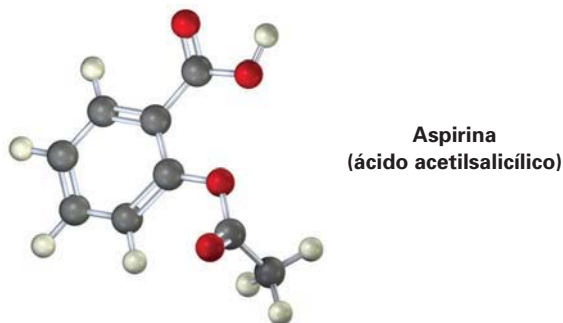


Al igual que los átomos de carbono en el etileno, el átomo de carbono en el formaldehído está en un enlace doble y, por tanto, con hibridación sp^2 .

Problema 1.10 Dibuje una estructura de enlace-línea para el propeno, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$; indique la hibridación de cada carbono y prediga el valor de cada ángulo de enlace.

Problema 1.11 Dibuje una estructura de enlace-línea para el 1,3-butadieno, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$; indique la hibridación de cada carbono y prediga el valor de cada ángulo de enlace.

Problema 1.12 El siguiente es un modelo molecular de la aspirina (ácido acetilsalicílico). Identifique la hibridación de cada átomo de carbono en la aspirina, e indique cuáles átomos tienen pares de electrones no enlazados (gris = C, rojo = O, marfil = H).

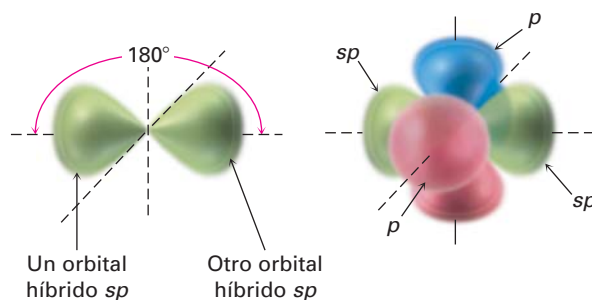


1.9 Orbitales híbridos sp y la estructura del acetileno

Además de formar enlaces sencillos y dobles al compartir dos o cuatro electrones respectivamente, el carbono también puede formar un enlace *triple* al compartir seis electrones. Para explicar el enlace triple en una molécula como el acetileno, $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, necesitamos un tercer tipo de orbital híbrido, un **híbrido sp** . Imagínese que, en lugar de combinarse con dos o tres orbitales p , el orbital $2s$ del carbono hibrida solamente con un orbital p ; obteniendo dos orbitales híbridos sp y dos orbitales p permanecen sin cambios. Los dos orbitales sp

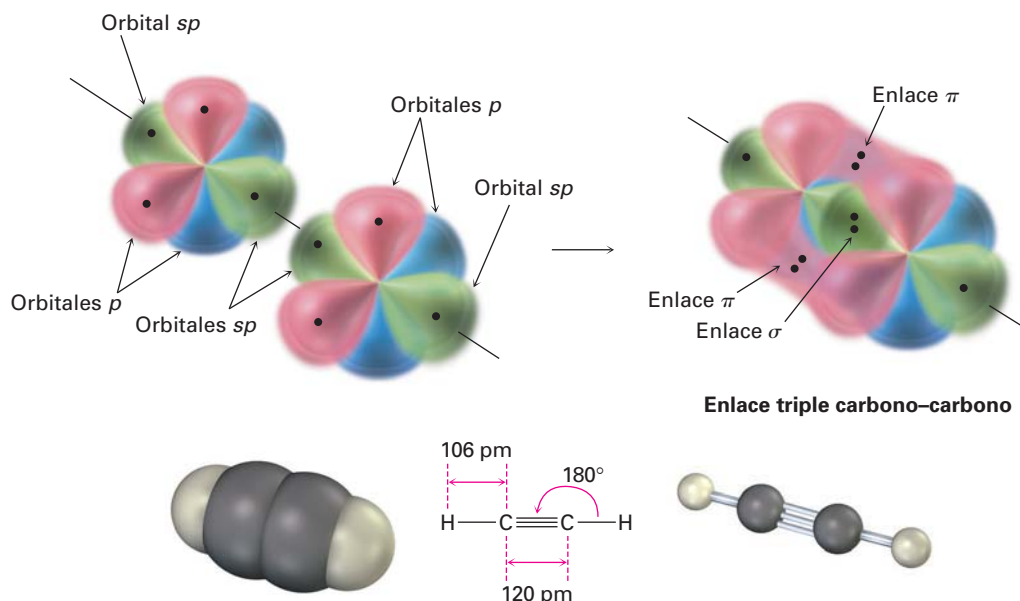
están orientados a 180° a partir del eje x , mientras que los dos orbitales p restantes son perpendiculares a los ejes y y z , tal como se muestra en la figura 1.15.

Figura 1.15 Átomo de carbono con hibridación sp . Los dos orbitales híbridos sp (verde), se orientan a 180° entre sí, perpendicular a los dos orbitales p restantes (rojo/azul).



Cuando se acercan dos átomos de carbonos con hibridación sp , los orbitales híbridos sp de cada carbono se traslapan frontalmente para formar un enlace fuerte σ $sp-sp$; además, los orbitales p_z de cada carbono forman un enlace π p_z-p_z al traslaparse lateralmente y los orbitales p_y se traslapan de manera similar para formar un enlace π p_y-p_y . El efecto neto es compartir seis electrones y la formación del enlace triple carbono-carbono. Los dos orbitales híbridos sp restantes forma cada uno un enlace σ con el hidrógeno para completar la molécula del acetileno (figura 1.16).

Figura 1.16 La estructura del acetileno. Se unen dos átomos de carbono con hibridación sp por medio de un enlace σ $sp-sp$ y dos enlaces π $p-p$.



Como sugiere la hibridación sp , el acetileno es una molécula lineal con ángulos de enlace $H-C-C$ de 180° ; la longitud de enlace $C-H$ es de 106 pm y una fuerza de 556 kJ/mol (133 kcal/mol). La longitud del enlace $C-C$ en el acetileno es de 120 pm y su fuerza es de alrededor de 965 kJ/mol (231 kcal/mol), haciéndolo más corto y más fuerte que cualquier enlace carbono-carbono. En la tabla 1.2 se proporciona una comparación de la hibridación sp , sp^2 y sp^3 .

Tabla 1.2 Comparación de enlaces C—C y C—H en el metano, etano, etileno y acetileno

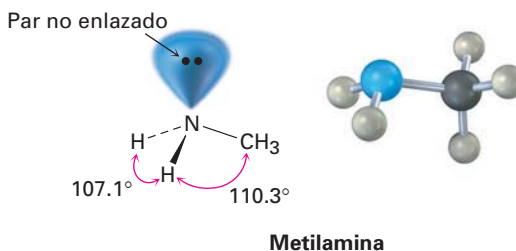
Molécula	Enlace	Fuerza de enlace		Longitud de enlace (pm)
		(kJ/mol)	(kcal/mol)	
Metano, CH ₄	(sp ³) C—H	436	104	109
Etano, CH ₃ CH ₃	(sp ³) C—C (sp ³)	376	90	154
	(sp ³) C—H	423	101	109
Etileno, H ₂ C=CH ₂	(sp ²) C—C (sp ²)	728	174	134
	(sp ²) C—H	465	111	109
Acetileno, HC≡CH	(sp) C≡C (sp)	965	231	120
	(sp) C—H	556	133	106

Problema 1.13 Dibuje una estructura de enlace-línea para el propino, CH₃C≡CH; indique la hibridación de cada carbono y prediga un valor para cada ángulo de enlace.

1.10 Hibridación del nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre

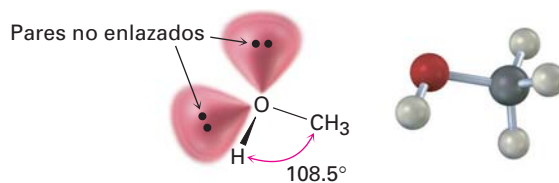
El concepto de enlace-valencia de hibridación de orbitales descrito en las cuatro secciones previas no está limitado a compuestos de carbono. Los enlaces covalentes formados por otros elementos pueden describirse utilizando orbitales híbridos; por ejemplo, véase en el átomo de nitrógeno en la metilamina, CH₃NH₂, un derivado orgánico del amoníaco (NH₃), y la sustancia responsable del olor del pescado descompuesto.

El ángulo de enlace H—N—H en la metilamina medido experimentalmente es de 107.1° y el ángulo de enlace C—N—H es de 110.3°, los cuales son cercanos al ángulo tetraédrico de 109.5° encontrado en el metano; por tanto se asume que el nitrógeno se hibrida para formar cuatro orbitales sp³, tal como lo hace el carbono. Uno de los cuatro orbitales sp³ está ocupado por dos electrones no enlazados, y los otros tres orbitales híbridos tienen un electrón cada uno. El traslape de estos orbitales llenados a la mitad del nitrógeno con los orbitales llenados a la mitad de otros átomos (C o H), da como resultado la metilamina. Nótese que el par de electrones no enlazado en el cuarto orbital híbrido sp³ del nitrógeno ocupa tanto espacio como el de un enlace N—H y es de gran importancia en la química de la metilamina y de otras moléculas orgánicas que contienen nitrógeno.



Al igual que el átomo de carbono en el metano y el átomo de nitrógeno en la metilamina, el átomo de oxígeno en el metanol (alcohol metílico) y varias moléculas orgánicas también pueden describirse con hibridación sp³. El ángulo de enlace C—O—H en el metanol es de 108.5°, muy cercano al ángulo tetraédrico de 109.5°.

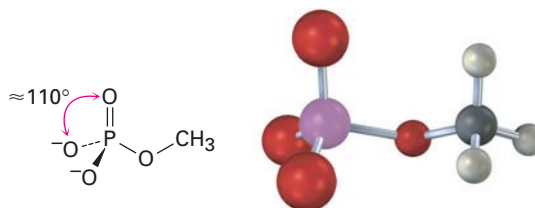
Dos de los cuatro orbitales híbridos sp^3 en el oxígeno están ocupados por pares de electrones sin enlazar, y dos son utilizados para formar enlaces.



Metanol
(alcohol metílico)

El fósforo y el azufre son la tercera fila análoga del nitrógeno y el oxígeno, y el enlace en ambos puede describirse utilizando orbitales híbridos; sin embargo, debido a sus posiciones en la tercera fila, el fósforo y el azufre pueden expandir sus octetos de la capa más externa y formar más que el número típico de enlaces covalentes; por ejemplo, el fósforo forma a menudo cinco enlaces covalentes, y el azufre ocasionalmente forma cuatro.

El fósforo por lo regular se encuentra en moléculas biológicas en *organofosfatos*, compuestos que contienen un átomo de fósforo unido a cuatro oxígenos, con uno de los oxígenos también unido a un carbono y el ejemplo más sencillo es el fosfato de metilo, $\text{CH}_3\text{OPO}_3^{2-}$. En tales compuestos el ángulo de enlace O-P-O está por lo regular en el intervalo de 110 a 112° , lo que implica hibridación sp^3 para el fósforo.



Fosfato de metilo
(un organofosfato)

El azufre se encuentra con más frecuencia en las moléculas biológicas tanto en compuestos llamados *tioles*, los cuales tienen un átomo de azufre unido a un hidrógeno y a un carbono, como en los *sulfuros*, los cuales tienen un átomo de azufre unido a dos carbonos. Producido por alguna bacteria, el metanotiol (CH_3SH) es el ejemplo más sencillo de un tiol, y el sulfuro de dimetilo $[(\text{CH}_3)_2\text{S}]$, es el ejemplo más sencillo de un sulfuro; ambos se pueden describir por una hibridación sp^3 aproximada alrededor del azufre, aunque ambos tienen una desviación significativa al ángulo tetraédrico de 109.5° .



Metanetiol

Sulfuro de dimetilo

Problema 1.14 Identifique todos los pares de electrones no enlazados en las siguientes moléculas, y diga que geometría espera para cada uno de los átomos indicados.

(a) El átomo de oxígeno en el éter dimetílico, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_3$

(b) El átomo de nitrógeno en la trimetilamina, $\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_3$

(c) El átomo de fósforo en la fosfina, PH_3

(d) El átomo de azufre en el aminoácido metionina, $\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{NH}_2}{\overset{\text{O}}{\text{C}}}\text{OH}$

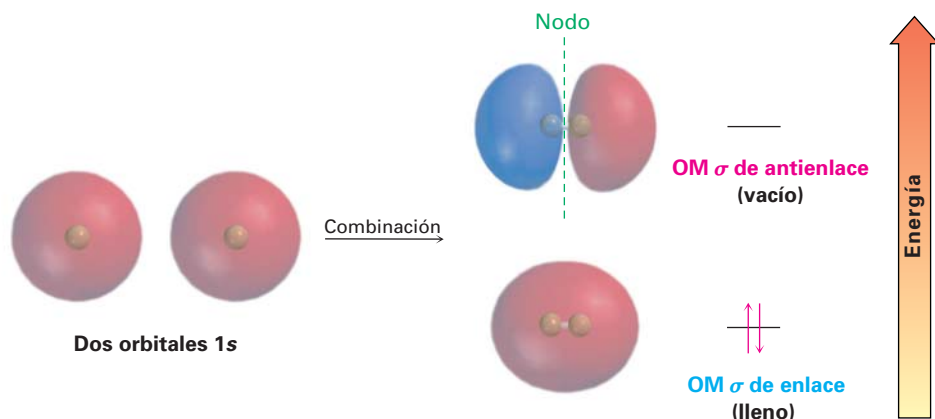
1.11 La naturaleza de los enlaces químicos: teoría del orbital molecular

Como se indicó en la sección 1.5, los químicos utilizan dos modelos para describir los enlaces covalentes: la teoría de enlace-valencia y la teoría del orbital molecular. Revisando la propuesta de enlace-valencia, el cual utiliza orbitales atómicos híbridos para explicar la geometría y asume el traslape de orbitales atómicos para describir el compartimiento de electrones, ahora veamos brevemente la propuesta del orbital molecular para explicar cómo se forma el enlace covalente. Volveremos a tratar este tema en los capítulos 14 y 15 para hacer una presentación más profunda.

La **teoría del orbital molecular (OM)** describe que la formación del enlace covalente se debe a una combinación matemática de orbitales atómicos (funciones de onda), sobre diferentes átomos para formar *orbitales moleculares*, llamados así porque pertenecen a toda la *molécula* en lugar de a un átomo individual. Así como un orbital *atómico*, ya sea hibridado o sin hibridar, describe una región en el espacio que rodea un *átomo* donde es probable que se encuentre un electrón, un orbital *molecular* describe una región del espacio en una *molécula* donde es más factible que se encuentren los electrones.

Al igual que un orbital atómico, un orbital molecular tiene tamaño, forma y energía específicos; por ejemplo, en la molécula de H_2 se combinan dos orbitales atómicos $1s$ con un solo electrón para formar dos orbitales moleculares. Existen dos maneras de que ocurra una combinación de orbitales: la manera aditiva y la manera sustractiva. La combinación aditiva lleva a la formación de un orbital molecular que es menor en energía y aproximadamente de forma de huevo, mientras que la combinación sustractiva lleva a la formación de un orbital molecular que es mayor en energía y tiene un nodo entre los núcleos (figura 1.17). Nótese que la combinación aditiva es un orbital molecular *sencillo* en forma de huevo; no es la misma que la de dos orbitales atómicos $1s$ traslapados de la descripción de la teoría de enlace-valencia. De manera análoga, la combinación sustractiva es un orbital molecular sencillo con la forma de una mancuerna alargada.

Figura 1.17 Orbitales moleculares del H_2 . La combinación de dos orbitales atómicos $1s$ del hidrógeno produce dos orbitales moleculares del H_2 . El OM de menor energía es de enlace y está lleno y el OM de mayor energía es de antienlace y está vacío.



La combinación aditiva tiene menos energía que los dos orbitales atómicos $1s$ del hidrógeno y se llama **OM de enlace**, debido a que los electrones en este OM pasan la mayor parte del tiempo en la región entre los dos núcleos, uniendo así a los átomos. La combinación sustractiva tiene más energía que los dos orbitales $1s$ del hidrógeno y se llama **OM de antienlace**, porque cualquiera de los electrones que contiene *no puede* ocupar la región central entre los núcleos, donde está el nodo, y no puede contribuir al enlace; por tanto, los dos núcleos se repelen mutuamente.

De forma similar a como los orbitales moleculares σ de enlace y de antienlace resultan a partir de la combinación de dos orbitales atómicos s en el H_2 , también los orbitales moleculares π de enlace y antienlace resultan de la combinación de dos orbitales p en el etileno. Como se muestra en la figura 1.18, el OM π de enlace de menor energía no tiene un nodo entre los núcleos y resulta de la combinación de lóbulos de orbitales p con el mismo signo algebraico. El OM π de antienlace de energía mayor, tiene un nodo entre los núcleos y resulta de la combinación de los lóbulos con signos algebraico opuestos. Únicamente el OM de enlace está ocupado; el OM de antienlace de mayor energía está vacío. En los capítulos 14 y 15 veremos que la teoría del orbital molecular es particularmente útil para describir enlaces π en compuestos que tienen más de un enlace doble.

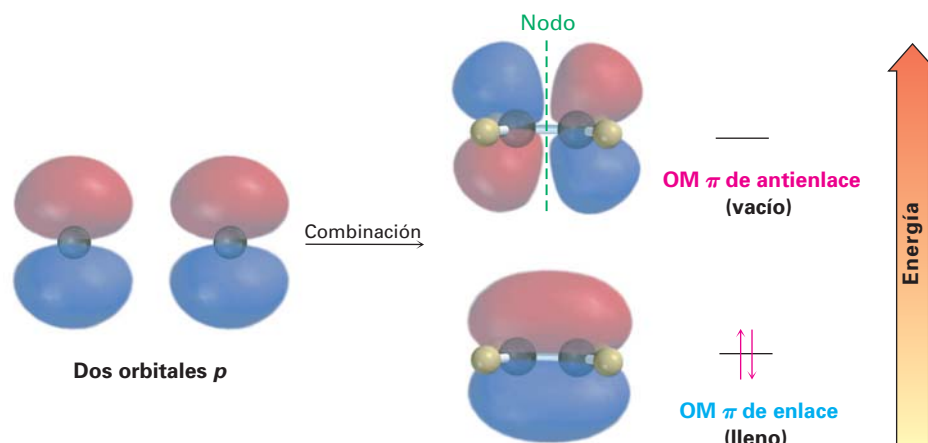
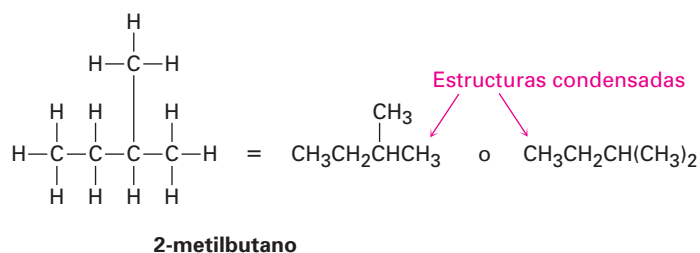


Figura 1.18 Descripción del orbital molecular del enlace π C=C en el etileno. El OM de enlace π de menor energía resulta de la combinación de los lóbulos del orbital p con el mismo signo algebraico y está lleno. El OM de antienlace π de mayor energía resulta de la combinación de los lóbulos del orbital p con signos algebraicos opuestos y está vacío.

1.12 Representación de estructuras químicas

Cubramos un punto más antes de finalizar este capítulo introductorio. En las estructuras que hemos representado hasta ahora, una línea entre los átomos ha representado los dos electrones en un enlace covalente; sin embargo, es tedioso dibujar cada enlace y cada átomo, por lo que los químicos han ideado varias maneras como de taquigrafía para escribir las estructuras. En **estructuras condensadas**, no se muestran los enlaces sencillos carbono-hidrógeno y carbono-carbono; en cambio, se comprenden. Si un carbono tiene tres hidrógenos unidos, escribimos CH_3 ; y si un carbono tiene dos hidrógenos unidos, escribi-

mos CH_2 , y así sucesivamente; por ejemplo, el compuesto llamado 2-metilbutano, se escribe como sigue:



Nótese que los enlaces horizontales entre los carbonos no se muestran en las estructuras condensadas —las unidades CH_3 , CH_2 y CH se colocan simplemente una al lado de otra— pero el enlace carbono-carbono vertical se muestra para mayor claridad en la primera de las estructuras condensadas dibujadas arriba. Nótese también que en la segunda de las estructuras condensadas las dos unidades CH_3 unidas al carbono CH se agrupan juntas como $(\text{CH}_3)_2$.

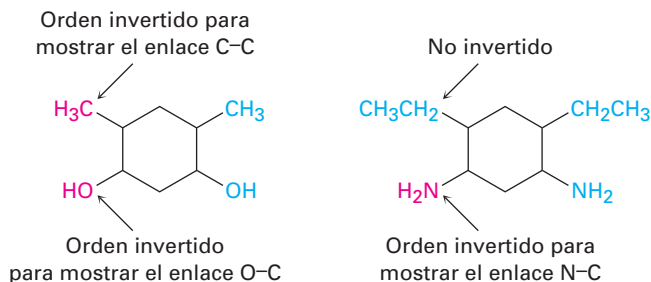
Aún más sencillo que las estructuras condensadas es el uso de **estructuras de esqueleto** como las que se muestran en la tabla 1.3. Las reglas para representar estructuras de esqueleto no son complicadas.

- Regla 1** Por lo general no se muestran los átomos de carbono y en su lugar se asume que hay un átomo de carbono en cada intersección de dos líneas (enlaces), y al final de cada línea. Ocasionalmente, puede indicarse un átomo de carbono para énfasis o claridad.
- Regla 2** No se muestran los átomos de hidrógeno unidos al carbono, y partiendo que el carbono siempre tiene una valencia de 4, mentalmente aportamos el número correcto de átomos de hidrógeno para cada carbono.
- Regla 3** Se muestran todos los átomos diferentes al carbono y al hidrógeno.

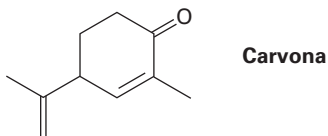
Tabla 1.3 Estructuras de Kekulé y de esqueleto para algunos compuestos

Compuesto	Estructura de Kekulé	Estructura de esqueleto
Isopreno, C_5H_8		
Metilciclohexano, C_7H_{14}		
Fenol, $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$		

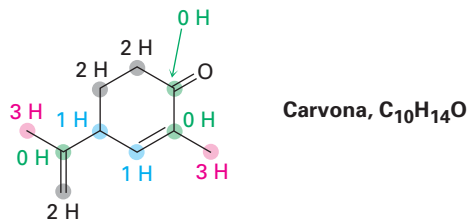
Un comentario más: aunque agrupaciones tales como $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$ por lo general se escriben con el átomo C, O, o N primero, y después el átomo H, algunas veces se invierte el orden de escritura a $\text{H}_3\text{C}-$, $\text{HO}-$ y $\text{H}_2\text{N}-$ si hay necesidad de hacer más claras las conexiones de enlace en una molécula. Sin embargo, no se invierten las unidades largas como $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; no escribimos $\text{H}_3\text{CH}_2\text{C}-$ porque podría ser confuso; sin embargo, no existen reglas bien definidas que cubran todos los casos; es en gran parte una cuestión de preferencia.

**EJEMPLO RESUELTO 1.3****Interpretación de estructuras de enlace-línea**

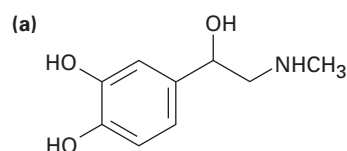
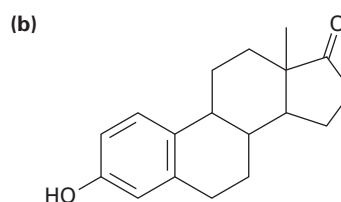
La carvona, una sustancia responsable del olor de la hierbabuena, tiene la siguiente estructura. Diga cuántos hidrógenos están unidos a cada carbono y dé la fórmula molecular de la carvona.

**Estrategia**

El extremo de una línea representa un átomo de carbono con 3 hidrógenos, CH_3 ; una intersección de dos vías es un átomo de carbono con 2 hidrógenos, CH_2 ; una intersección de tres vías es un átomo de carbono con 1 hidrógeno, CH ; una intersección de cuatro vías es un átomo de carbono sin hidrógenos unidos.

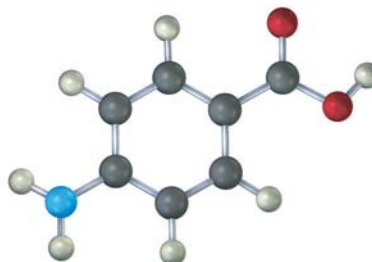
Solución**Problema 1.15**

Determine cuántos hidrógenos están unidos a cada carbono en los siguientes compuestos y proporcione la fórmula molecular para cada sustancia:

**Adrenalina****Estrona (una hormona)**

Problema 1.16 Proponga las estructuras de esqueleto para los compuestos que satisfagan las siguientes fórmulas moleculares; hay más de una posibilidad en cada caso.
 (a) C_5H_{12} (b) C_2H_7N (c) C_3H_6O (d) C_4H_9Cl

Problema 1.17 El siguiente modelo molecular es una representación del ácido *p*-aminobenzoico (PABA), el ingrediente activo en varios bloqueadores solares. Indique la posición de los enlaces múltiples y represente la estructura de esqueleto (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).



Ácido *p*-aminobenzoico
(PABA)

Enfocado a . . .

Toxicidad y riesgos de las sustancias químicas



© Keith Larrett/AP Photo

Estamos expuestos a varios riesgos cada día, algunos mucho más peligrosos que otros.

Estos días se oye y se lee mucho acerca de los peligros de las “sustancias químicas” —acerca de residuos de pesticidas en nuestros alimentos, desechos tóxicos en nuestros terrenos, medicinas inseguras, y así sucesivamente—. ¿Qué debe creer una persona?

La vida no está exenta de riesgos; estamos expuestos a varios riesgos cada día; decidimos montar en bicicleta en lugar de manejar, aunque hay una probabilidad 10 veces mayor por kilómetro recorrido de morir en un accidente de bicicleta que en uno automovilístico. Decidimos bajar por las escaleras en vez de tomar un elevador, aun cuando en

Estados Unidos cada año mueren 7000 personas por caídas. Decidimos fumar cigarrillos, a pesar de que incrementa en 50 por ciento la probabilidad de adquirir cáncer; tomar decisiones que afectan nuestra salud es algo que hacemos rutinariamente aun sin pensar en ello.

¿Qué hay de los riesgos originados por las sustancias químicas? La evaluación de los riesgos de las sustancias químicas se realiza a partir de la exposición en animales de prueba (por lo regular ratas), para las sustancias químicas y a partir de ello el monitoreo para detectar señales de daños. Para limitar los gastos y el tiempo necesarios, las cantidades administradas son de cientos o miles de veces más grandes que aquellas que una persona puede encontrar normalmente. La información se reduce entonces a un número sencillo llamado una LD_{50} , la cantidad de una sustancia por kilogramos de masa corporal que es letal para el 50 por ciento de los animales de prueba. En la tabla 1.4 se

(continúa)

muestran las LD_{50} de algunas sustancias comunes y cuanto menor es el valor más tóxica es la sustancia.

Tabla 1.4 Algunos valores de LD_{50}

Sustancia	LD_{50} (g/kg)	Sustancia	LD_{50} (g/kg)
Estricnina	0.005	Sulfato de hierro(II)	1.5
Trióxido de arsénico	0.015	Cloroformo	3.2
DDT	0.115	Alcohol etílico	10.6
Aspirina	1.1	Ciclamato de sodio	17

Aun con la información de los animales disponible, el riesgo es difícil de determinar; si una sustancia es dañina para los animales, ¿es necesariamente nociva para los humanos? ¿Cómo puede ser traducida una dosis grande para animales pequeños a una dosis pequeña para un ser humano grande? Todas las sustancias son tóxicas para algunos organismos hasta cierto punto, y la diferencia entre el beneficio y el daño es a menudo una cuestión de grado; por ejemplo, la vitamina A es necesaria para la visión, a pesar de que en dosis altas puede provocar cáncer. El trióxido de arsénico es el más clásico de los venenos, aunque un trabajo reciente ha mostrado ser efectivo en inducir remisiones en algunos tipos de leucemia. Aun el agua puede ser tóxica si se bebe en grandes cantidades debido a que diluye las sales en los fluidos corporales y causa una condición potencialmente mortífera llamada *hiponatremia*. Además, la forma en la que evaluamos los riesgos está muy influenciada por la familiaridad. Varios alimentos contienen ingredientes naturales mucho más tóxicos que los aditivos sintéticos o residuos de pesticidas, pero se ignoran los ingredientes porque los alimentos son familiares.

Todas las decisiones involucran equilibrio. ¿Debe preponderar el beneficio del incremento de la producción de alimentos sobre los posibles riesgos a la salud de un pesticida? ¿Debe pesar más los efectos benéficos de un nuevo fármaco que un potencialmente peligroso efecto secundario en una pequeña fracción de los usuarios? Las respuestas son raramente obvias, pero debemos al menos intentar basar nuestras respuestas en hechos.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

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

Un átomo consiste en un núcleo con carga positiva rodeado por uno o más electrones con carga negativa. La estructura electrónica de un átomo puede describirse mediante la mecánica cuántica como una ecuación de onda, en la cual se considera que los electrones ocupan **orbitales** alrededor del núcleo. Los diferentes orbitales tienen distintos niveles de energía y formas diversas; por ejemplo, los orbitales *s* son esféricos y los orbitales *p* tienen forma de mancuerna. La **configuración electrónica de estado fundamental** de un átomo puede encon-

ángulo de enlace, 13
 capa de electrones, 5
 capa de valencia, 8
 configuración electrónica de estado fundamental, 6
 enlace covalente, 8
 enlace pi (π), 16
 enlace sigma (σ), 11

estructura condensada, 22
 estructura de electrón-punto, 9
 estructura de enlace-línea, 9
 estructura de esqueleto, 23
 fuerza de enlace, 11
 orbital híbrido sp , 17
 orbital híbrido sp^3 , 12
 isótopo, 4
 longitud de enlace, 12
 molécula, 8
 nodo, 5
 OM de antienlace, 22
 OM de enlace, 22
 orbital, 4
 orbital híbrido sp^2 , 15
 par de electrones no enlazado, 9
 química orgánica, 3
 teoría de enlace-valencia, 11
 teoría del orbital molecular (OM), 21

trarse al asignar electrones a los orbitales correspondientes, comenzando con los de menor energía.

Un **enlace covalente** se forma cuando los átomos comparten un par de electrones; de acuerdo con la **teoría de enlace-valencia**, la compartición de electrones sucede por el traslape de dos orbitales atómicos. Según la **teoría del orbital molecular (OM)**, los enlaces son resultado de la combinación matemática de orbitales atómicos para obtener orbitales moleculares, los cuales pertenecen a toda la molécula. A los enlaces que tienen una sección transversal circular y están formados por una interacción frontal se les denominan **enlaces sigma (σ)**; a los enlaces formados por interacción lateral de orbitales p se les llaman **enlaces pi (π)**.

En la descripción de la teoría de enlace-valencia, el carbono utiliza orbitales híbridos para formar enlaces en moléculas orgánicas. Cuando sólo forma enlaces sencillos con geometría tetraédrica, el carbono utiliza cuatro **orbitales híbridos sp^3** equivalentes. Cuando forma un enlace doble con geometría plana, el carbono utiliza tres **orbitales híbridos sp^2** equivalentes y un orbital p no hibridado. Cuando forma un enlace triple con geometría lineal, el carbono utiliza dos **orbitales híbridos sp** equivalentes y dos orbitales p no hibridados. Otros átomos como el nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre también utilizan orbitales híbridos para formar enlaces fuertes y orientados.

Por lo general, se representan las moléculas orgánicas utilizando estructuras condensadas o estructuras de esqueleto. En **estructuras condensadas**, no se muestran los enlaces carbono-carbono y carbono-hidrógeno. En **estructuras de esqueleto**, sólo se muestran los enlaces y no los átomos; se asume que hay un átomo de carbono en el extremo y en las uniones de las líneas (enlaces), y el número correcto de hidrógenos se provee mentalmente.

Resolución de problemas

No hay forma más segura de aprender química orgánica que la de resolver problemas. Aunque es importante leer cuidadosamente y volver a leer este libro, únicamente la lectura no es suficiente. También debe ser capaz de utilizar la información que ha leído y aplicar sus conocimientos en situaciones nuevas; al resolver los problemas se adquiere práctica al respecto.

Cada capítulo en este libro provee varios problemas de diferentes tipos. Los problemas que aparecen a lo largo del capítulo están posicionados para el reforzamiento inmediato de las ideas recién aprendidas, mientras que los problemas al final del capítulo proveen práctica adicional y son de varios tipos. Comienzan con una sección corta llamada "Visualización de la química", la cual ayuda a "ver" el mundo microscópico de las moléculas y proporciona práctica para resolver en tres dimensiones. Después de las visualizaciones están varios "Problemas adicionales". Los problemas al comienzo son sobre todo del tipo ensayo, al proveer una oportunidad para que practique el manejo de los fundamentos. Los últimos problemas tienden a provocar más razonamiento, y algunos son verdaderos desafíos.

Al estudiar la química orgánica, dese el tiempo necesario para resolver los problemas. Haga los que pueda y pida ayuda en los que no pueda. La resolución de problemas requiere de esfuerzo, pero el beneficio es inmenso en cuanto a conocimiento y comprensión.

EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 1.1 a 1.17 aparecen dentro del capítulo.)

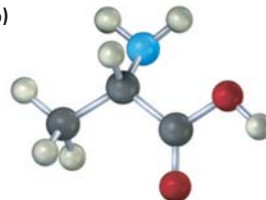
- 1.18** Convierta cada uno de los siguientes modelos moleculares en una estructura de esqueleto e indique la fórmula de cada uno. Sólo se muestran las conexiones entre los átomos; no se indican los enlaces múltiples (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).

(a)



Cicutina (la sustancia tóxica en la cicuta venenosa)

(b)

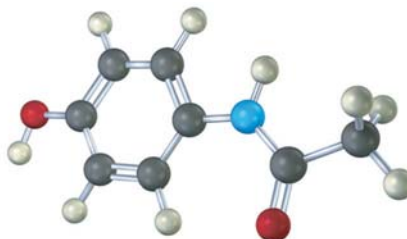


Alanina (un aminoácido)

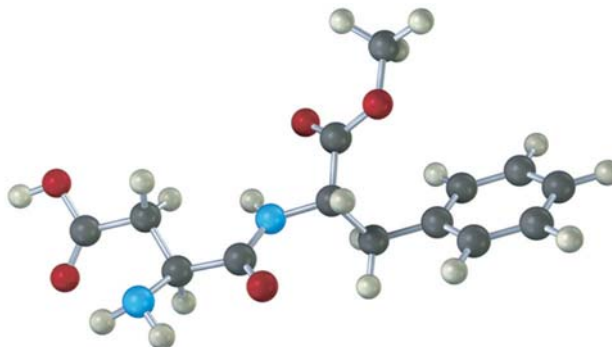
- 1.19** El siguiente modelo es una representación del ácido cítrico, la sustancia clave en el llamado también ciclo del ácido cítrico, por medio del cual las moléculas son metabolizadas en el organismo. Sólo se muestran las conexiones entre los átomos; los enlaces múltiples no están indicados. Complete la estructura indicando las posiciones de los enlaces múltiples y los pares de electrones no enlazados (gris = C, rojo = O, marfil = H).



- 1.20** El siguiente modelo es una representación del acetaminofeno, un analgésico que se vende en las farmacias como Tylenol. Identifique la hibridación de cada uno de los átomos de carbono en el acetaminofeno y diga cuales átomos tienen pares de electrones no enlazados (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).

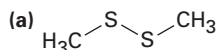


- 1.21** El siguiente modelo es una representación del aspartame, $C_{14}H_{18}N_2O_5$, conocido comercialmente como NutraSweet. Sólo se muestran las conexiones entre los átomos; no se indican los enlaces múltiples. Complete la estructura indicando las posiciones de los enlaces múltiples (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).

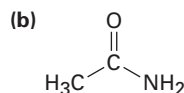


PROBLEMAS ADICIONALES

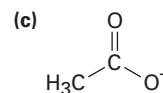
- 1.22** ¿Cuántos electrones de valencia tiene cada uno de los siguientes elementos traza de la dieta?
 (a) Zinc (b) Yodo (c) Silicio (d) Hierro
- 1.23** Proporcione la configuración electrónica de estado fundamental para cada uno de los siguientes elementos:
 (a) Potasio (b) Arsénico (c) Aluminio (d) Germanio
- 1.24** ¿Cuáles son las fórmulas probables de las siguientes moléculas?
 (a) NH_7OH (b) $AlCl_7$ (c) CF_2Cl_7 (d) CH_7O
- 1.25** Dibuje una estructura de electrón-punto para el acetonitrilo, C_2H_3N , el cual contiene un enlace triple carbono-nitrógeno. ¿Cuántos electrones tiene el átomo de nitrógeno en su capa exterior? ¿Cuántos son de enlace y cuántos son de no enlace?
- 1.26** ¿Cuál es la hibridación de cada átomo de carbono en el acetonitrilo (problema 1.25)?
- 1.27** Dibuje una estructura de enlace-línea para el cloruro de vinilo, C_2H_3Cl , la materia prima para la fabricación del plástico PVC (policloruro de vinilo).
- 1.28** Llene los electrones de valencia no enlazados que faltan en las siguientes estructuras:



Disulfuro de dimetilo

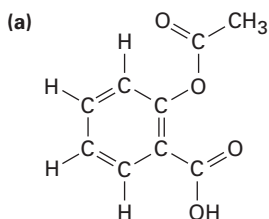


Acetamida

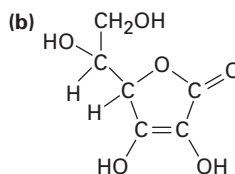


Ion acetato

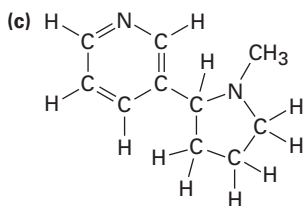
1.29 Convierta las siguientes estructuras de enlace-línea en fórmulas moleculares:



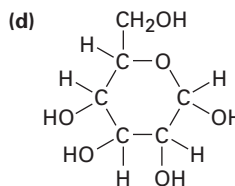
Aspirina
(ácido acetilsalicílico)



Vitamina C
(ácido ascórbico)

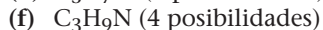
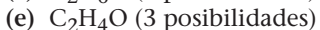
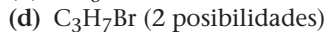
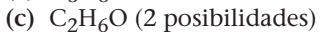
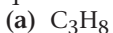


Nicotina

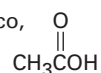
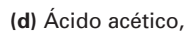
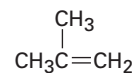
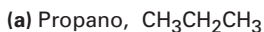


Glucosa

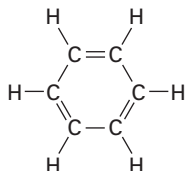
1.30 Convierta las siguientes fórmulas moleculares en estructuras de enlace-línea que sean consistentes con las reglas de valencia:



1.31 ¿Cuál es la hibridación que espera para cada átomo de carbono en las siguientes moléculas?

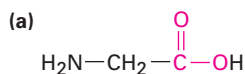


1.32 ¿Cuál es la forma del benceno y cuál es la hibridación que espera para cada carbono?

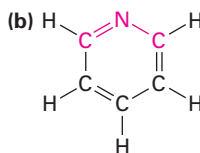


Benceno

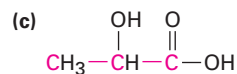
1.33 ¿Cuáles son los ángulos de enlace que espera para cada una de las siguientes moléculas y qué clase de hibridación espera para el átomo central en cada una de ellas?



Glicina
(un aminoácido)

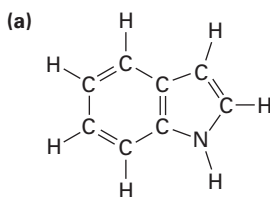


Piridina

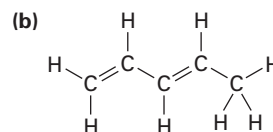


Ácido láctico
(en leche agria)

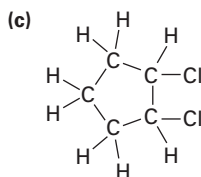
1.34 Convierta las siguientes estructuras en representaciones de esqueleto:



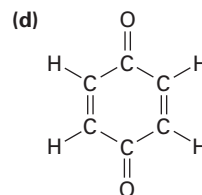
Indol



1,3-pentadieno

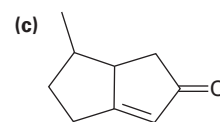
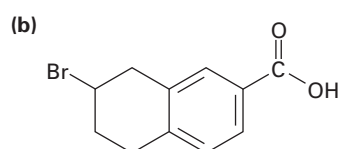
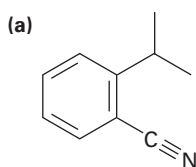


1,2-diclorociclopentano



Benzoquinona

1.35 Indique el número de hidrógenos unidos en cada uno de los átomos de carbono en las siguientes sustancias y dé la fórmula molecular de cada una:



1.36 Proponga estructuras para moléculas que cumplan las siguientes descripciones:

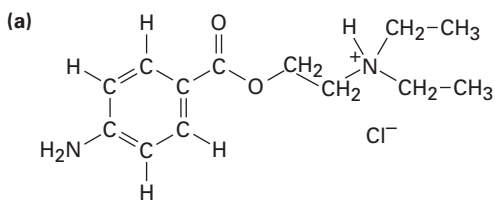
- (a) Contiene dos carbonos con hibridación sp^2 y dos carbonos con hibridación sp^3
 (b) Contiene sólo cuatro carbonos, los cuales presentan hibridación sp^2
 (c) Contiene dos carbonos con hibridación sp y dos carbonos con hibridación sp^2

1.37 ¿Por qué no pueden existir moléculas con las siguientes fórmulas?

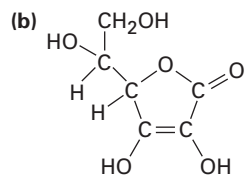
- (a) CH_5 (b) $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$ (c) $\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}_2$

1.38 Dibuje una representación tridimensional del átomo de carbono unido con el oxígeno del etanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, utilizando la convención estándar de líneas llenas, acunadas y punteadas.

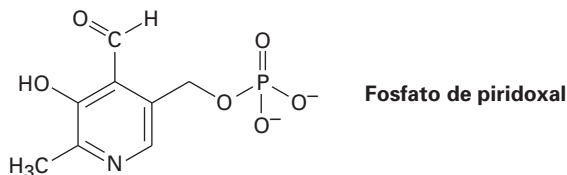
- 1.39** El ácido oxaloacético, un importante intermediario en el metabolismo de alimentos, tiene la fórmula $C_4H_4O_5$ y contiene tres enlaces $C=O$ y dos enlaces $O-H$. Proponga dos estructuras posibles.
- 1.40** Dibuje, mostrando los pares de electrones no enlazados, las estructuras para las siguientes moléculas:
- Acrilonitrilo, C_3H_3N , el cual contiene un enlace doble carbono-carbono y un enlace triple carbono-nitrógeno
 - Etil metil éter, C_3H_8O , el cual contiene un átomo de oxígeno unido a dos carbonos
 - Butano, C_4H_{10} , el cual contiene una cadena de cuatro átomos de carbono
 - Ciclohexeno, C_6H_{10} , el cual contiene un anillo de seis átomos de carbono y un enlace doble carbono-carbono
- 1.41** El metóxido de potasio, $KOCH_3$, contiene enlaces covalentes e iónicos, ¿cuáles cree usted que sean cuáles?
- 1.42** ¿Qué clase de hibridación espera para cada átomo de carbono en las siguientes moléculas?



Procaína

Vitamina C
(ácido ascórbico)

- 1.43** El fosfato de piridoxal, relacionado cercanamente a la vitamina B_6 , está involucrado en un gran número de reacciones metabólicas. Indique la hibridación y prediga los ángulos de enlace para cada uno de los átomos no terminales.



Fosfato de piridoxal

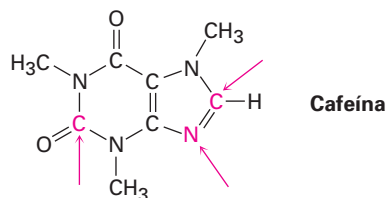
- 1.44** ¿Por qué supone que nadie ha sido capaz de preparar ciclopentino como una molécula estable?



Ciclopentino

- 1.45** ¿Qué está incorrecto en el siguiente enunciado? “El orbital molecular de enlace π en el etileno resulta del traslape lateral de dos orbitales atómicos p .”
- 1.46** El aleno, $H_2C=C=CH_2$, es algo inusual porque tiene dos enlaces dobles adyacentes. Dibuje una representación mostrando los orbitales involucrados en los enlaces σ y π en el aleno. ¿Tiene el átomo de carbono central hibridación sp^2 o sp ? ¿Qué hay acerca de la hibridación de los carbonos terminales? ¿Qué forma predice para el aleno?
- 1.47** El aleno (véase el problema 1.46) está relacionado estructuralmente al dióxido de carbono, CO_2 . Dibuje una representación mostrando los orbitales involucrados en los enlaces σ y π del CO_2 e identifique la hibridación probable del carbono.

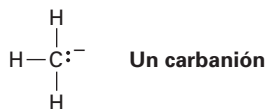
- 1.48 Complete la estructura de electrón-punto de la cafeína, mostrando todos los pares de electrones no enlazados e identifique la hibridación de los átomos indicados.



- 1.49 Aunque casi todas las especies orgánicas estables tienen átomos de carbono tetravalentes, también existen algunas con átomos de carbono trivalentes; los *carbocationes* son una de esa clase de compuestos.



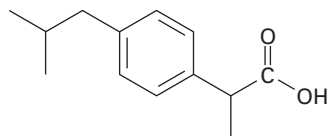
- (a) ¿Cuántos electrones de valencia tiene el átomo de carbono con carga positiva?
- (b) ¿Qué hibridación espera que tenga este átomo de carbono?
- (c) ¿Cuál es la probable geometría del carbocatión?
- 1.50 Un *carbanión* es una especie que contiene un átomo de carbono trivalente con carga negativa.



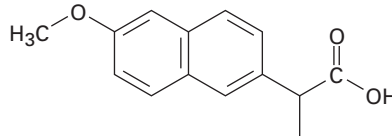
- (a) ¿Cuál es la relación electrónica entre un carbanión y un compuesto de nitrógeno trivalente como el NH_3 ?
- (b) ¿Cuántos electrones de valencia tiene el átomo de carbono con carga negativa?
- (c) ¿Qué hibridación espera que tenga este átomo de carbono?
- (d) ¿Cuál es la probable geometría del carbanión?
- 1.51 Las especies donde el carbono es divalente, llamadas *carbenos*, son capaces de tener una existencia efímera; por ejemplo, el metileno, $:\text{CH}_2$, es el carbeno más simple. Sus dos electrones no compartidos pueden tener apareamiento de espín en un orbital o de espín no apareado en distintos orbitales. Prediga el tipo de hibridación que espera que adopte el carbono en el metileno singulete (con espín apareado), y en el metileno triplete (con espín no apareado). Dibuje una figura de cada uno y diga cuáles son los tipos de orbitales de valencia presentes en el carbono.
- 1.52 Hay dos sustancias distintas con la fórmula C_4H_{10} ; dibújelas y diga en qué difieren.
- 1.53 Hay dos sustancias distintas con la fórmula C_3H_6 ; dibújelas y diga en qué difieren.
- 1.54 Hay dos sustancias distintas con la fórmula $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$; dibújelas y diga en qué difieren.

1.55 Hay tres sustancias distintas que contienen un enlace doble carbono-carbono y tienen la fórmula C_4H_8 ; dibújelas y diga en qué difieren.

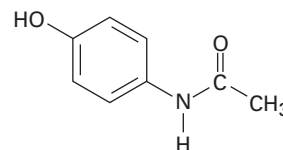
1.56 La mayor parte de los fármacos más comunes que puede adquirir en la farmacia sin receta y tenerlos en su botiquín son analgésicos suaves como el ibuprofeno (Advil, Motrin), naproxeno (Aleve), y acetaminofeno (Tylenol).



Ibuprofeno



Naproxeno



Acetaminofeno

- ¿Cuántos carbonos con hibridación sp^3 tiene cada molécula?
- ¿Cuántos carbonos con hibridación sp^2 tiene cada molécula?
- ¿Puede encontrar alguna similitud en sus estructuras?



2

Enlaces covalentes polares: ácidos y bases

En el capítulo anterior vimos cómo se describen los enlaces covalentes entre átomos y revisamos el modelo del enlace de valencia, el cual utiliza orbitales híbridos para describir las formas de las moléculas orgánicas observadas; sin embargo, antes de adentrarnos en el estudio sistemático de la química orgánica, necesitamos repasar algunos temas fundamentales. En especial, necesitamos ver más de cerca cómo están distribuidos los electrones en los enlaces covalentes y algunas de las consecuencias que surgen cuando en un enlace los electrones no están compartidos equitativamente entre los átomos.

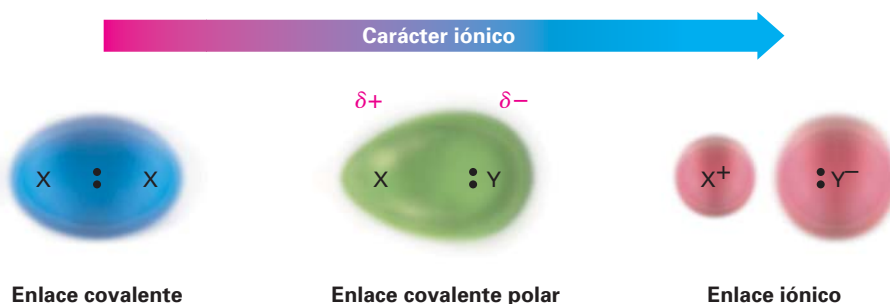
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Comprender la química orgánica implica el conocimiento de no sólo lo que sucede, sino por qué y cómo ocurre. En este capítulo veremos algunas de las maneras básicas que los químicos utilizan para describir y explicar la reactividad química, por esa razón proporcionaremos una base para comprender las reacciones específicas que se discutirán en los capítulos subsecuentes.

2.1 Enlaces covalentes polares: electronegatividad

Hasta ahora hemos tratado los enlaces químicos tanto como iónicos como covalentes; por ejemplo, el enlace en el cloruro de sodio es iónico, porque el sodio transfiere un electrón al cloro para formar iones Na^+ y Cl^- , los cuales se mantienen juntos en el sólido a través de atracciones electrostáticas; sin embargo, el enlace C–C en el etano es covalente. Los dos átomos de carbono comparten por igual los dos electrones del enlace, lo que resulta en una distribución electrónica simétrica en el enlace; sin embargo, la mayor parte de los enlaces, ni son totalmente iónicos ni totalmente covalentes, sino que están entre los dos extremos; a tales enlaces se les conoce como **enlaces covalentes polares**, lo que significa que los electrones de enlace son más fuertemente atraídos por un átomo que por el otro, lo que lleva a que la distribución electrónica entre los átomos sea asimétrica (figura 2.1).

Figura 2.1 El continuo en el enlace a partir de covalente a iónico, es el resultado de una distribución inequitativa de los electrones de enlace entre átomos. El símbolo δ (letra griega delta minúscula), significa carga *parcial*, sea positiva ($\delta+$), para el átomo pobre en electrones o negativa ($\delta-$), para el átomo rico en electrones.



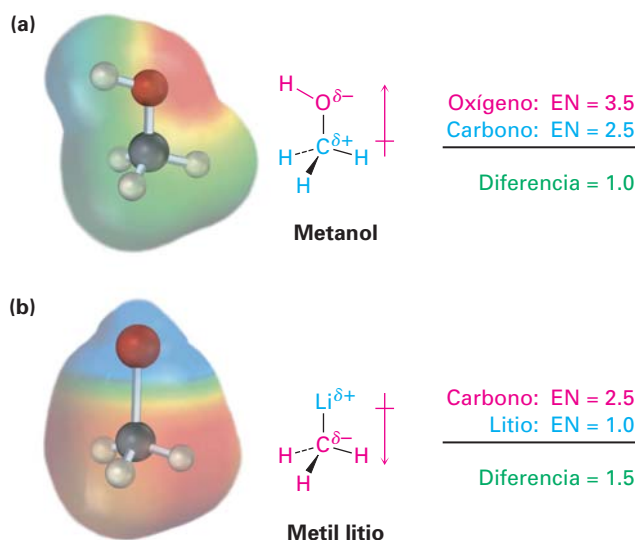
La polaridad del enlace es debida a las diferencias en la **electronegatividad (EN)**, la habilidad intrínseca de un átomo para atraer a los electrones compartidos en un enlace covalente. Como se muestra en la figura 2.2, las electronegatividades están basadas en una escala arbitraria, con el flúor como el más electronegativo (EN = 4.0), y el cesio el menos (EN = 0.7). Los metales en el lado izquierdo de la tabla periódica atraen débilmente electrones y tienen electronegatividades bajas, mientras que los halógenos y otros no metales reactivos en el lado derecho de la tabla periódica atraen electrones fuertemente y tienen electronegatividades altas. El carbono, el elemento más importante de los compuestos orgánicos, tiene un valor de electronegatividad de 2.5.

Figura 2.2 Valores y tendencias de electronegatividad; por lo general, la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha a través de la tabla periódica y disminuye de arriba a abajo. Los valores están en una escala arbitraria, con F = 4.0 y Cs = 0.7; los elementos en color naranja son los más electronegativos, los de color amarillo lo son medianamente y los verdes son menos electronegativos.

H																	He
2.1																	
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
1.0	1.6											2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
0.9	1.2											1.5	1.8	2.1	2.5	3.0	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
0.8	1.0	1.3	1.5	1.6	1.6	1.5	1.8	1.9	1.9	1.9	1.6	1.6	1.8	2.0	2.4	2.8	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
0.8	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	1.9	2.2	2.2	2.2	1.9	1.7	1.7	1.8	1.9	2.1	2.5	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
0.7	0.9	1.0	1.3	1.5	1.7	1.9	2.2	2.2	2.2	2.4	1.9	1.8	1.9	1.9	2.0	2.1	

Como regla general, los enlaces entre átomos cuyas electronegatividades difieren por menos de 0.5 son covalentes no polares, los enlaces entre átomos cuyas electronegatividades difieren entre 0.5 a 2 son covalentes polares y los enlaces entre átomos cuyas electronegatividades difieren en más de 2 son iónicos en gran medida; por ejemplo, los enlaces carbono-hidrógeno, son relativamente no polares porque el carbono (EN = 2.5), y el hidrógeno (EN = 2.1), tienen electronegatividades similares; en contraste, los enlaces entre el carbono y los elementos *más* electronegativos, tales como el oxígeno (EN = 3.5), y el nitrógeno (EN = 3.0) están polarizados, por lo que los electrones del enlace se apartan del carbono y van hacia el átomo electronegativo. Esto deja al carbono con una carga parcial positiva, representada por $\delta+$, y al átomo electronegativo con una carga parcial negativa, $\delta-$; un ejemplo es el enlace C–O en el metanol, CH_3OH (figura 2.3a). Los enlaces entre el carbono y los elementos *menos* electronegativos están polarizados, por lo que el carbono porta una carga parcial negativa y el otro átomo porta una carga parcial positiva y un ejemplo es el metil litio, CH_3Li (figura 2.3b).

Figura 2.3 (a) Metanol, CH_3OH , tiene un enlace covalente polar C–O y (b) metil litio, CH_3Li , tiene un enlace covalente polar C–Li. Las representaciones generadas por computadora, llamadas mapas de potencial electrostático, utilizan colores para mostrar las distribuciones de carga calculadas, con un intervalo de rojo (rico en electrones: δ^-), a azul (pobre en electrones: δ^+).



Nótese que se utiliza una flecha cruzada \rightarrow en las representaciones de metanol y metil litio en la figura 2.3 para indicar la dirección de la polaridad en el enlace. Por convención, *los electrones se desplazan en dirección de la flecha*; la cola de la flecha (la cual parece un signo más) es pobre en electrones (δ^+), y la cabeza de la flecha es rica en electrones (δ^-).

Nótese también en la figura 2.3 que las distribuciones de carga calculadas en las moléculas pueden mostrarse visualmente utilizando los llamados mapas de potencial electrostático, los cuales utilizan colores para indicar regiones que son ricas en electrones (rojo; δ^-), y pobres en electrones (azul; δ^+). En el metanol, el oxígeno porta una carga parcial negativa que se ilumina en rojo, mientras que los átomos de carbono e hidrógeno portan cargas parciales positivas y se iluminan en azul-verde. En el metil litio, el litio porta una carga parcial positiva (azul), mientras que los átomos de carbono e hidrógeno portan cargas parciales negativas (rojo); los mapas de potencial electrostático son útiles porque muestran rápidamente en las moléculas los átomos ricos y pobres en electrones. A lo largo del libro haremos uso de estos mapas y veremos numerosos ejemplos de cómo está relacionada la estructura electrónica con la reactividad química.

Cuando hablamos de la capacidad de un átomo para polarizar un enlace, por lo regular utilizamos el término *efecto inductivo* y un **efecto inductivo** simplemente es el desplazamiento de electrones en un enlace σ como respuesta a la electronegatividad de los átomos cercanos. Los metales, como el litio y el magnesio donan electrones inductivamente, mientras que los no metales reactivos, como el oxígeno y el nitrógeno, retiran electrones inductivamente. Los efectos inductivos juegan un papel importante en la comprensión de la reactividad química, y los utilizaremos varias veces a lo largo de este libro para explicar una variedad de fenómenos químicos.

Problema 2.1 En cada una de las siguientes parejas, ¿cuál es el elemento más electronegativo?

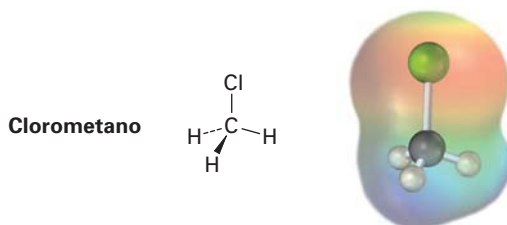
- (a) Li o H (b) B o Br (c) Cl o I (d) C o H

Problema 2.2 Use la convención δ^+/δ^- para indicar la dirección de la polaridad esperada para cada uno de los enlaces indicados.

- (a) $\text{H}_3\text{C}-\text{Cl}$ (b) $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}_2$ (c) $\text{H}_2\text{N}-\text{H}$
(d) $\text{H}_3\text{C}-\text{SH}$ (e) $\text{H}_3\text{C}-\text{MgBr}$ (f) $\text{H}_3\text{C}-\text{F}$

Problema 2.3 Use los valores de electronegatividad mostrados en la figura 2.2 para clasificar de menos polar a más polar los siguientes enlaces: $\text{H}_3\text{C}-\text{Li}$, $\text{H}_3\text{C}-\text{K}$, $\text{H}_3\text{C}-\text{F}$, $\text{H}_3\text{C}-\text{MgBr}$, $\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$.

Problema 2.4 Observe el siguiente mapa de potencial electrostático del clorometano e indique la dirección de polarización del enlace $\text{C}-\text{Cl}$:



2.2 Enlaces covalentes polares: momentos dipolares

Como los enlaces individuales con frecuencia son polares, también lo son las moléculas en su conjunto. La polaridad molecular resulta a partir de la suma vectorial de todas las polaridades de los enlaces individuales y el aporte de pares de electrones no enlazados en la molécula. En la práctica, las sustancias fuertemente polares usualmente son solubles en disolventes polares como el agua, mientras que las sustancias no polares son insolubles en ella.

La polaridad molecular neta se mide por una cantidad denominada *momento dipolar* y puede concebirse como sigue: suponga que hay un centro de masa de todas las cargas positivas (núcleos), en una molécula y un centro de masa de todas las cargas negativas (electrones), si estos dos centros no coinciden, entonces la molécula tiene una polaridad neta.

El **momento dipolar**, μ (letra griega mu), se define como la magnitud de la carga Q en cualquier extremo del dipolo molecular, multiplicada por la distancia r entre las cargas, $\mu = Q \times r$. Los momentos dipolares se expresan en *debyes* (D), donde $1 \text{ D} = 3.336 \times 10^{-30}$ coulomb metro ($\text{C} \cdot \text{m}$) en unidades del SI; por ejemplo, la unidad de carga en un electrón es de $1.60 \times 10^{-19} \text{ C}$, por tanto, si una carga positiva y una carga negativa estuvieran separadas por 100 pm (un poco menos que la longitud de un enlace covalente promedio), el momento dipolar sería $1.60 \times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}$ o 4.80 D.

$$\mu = Q \times r$$

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

Es relativamente sencillo medir los momentos dipolares en el laboratorio, y en la tabla 2.1 se dan los valores para algunas sustancias comunes; de los compuestos que se muestran en la tabla, el cloruro de sodio tiene el mayor momento dipolar (9.00 D), dado que es iónico. Aun las moléculas pequeñas como el agua ($\mu = 1.85 \text{ D}$), el metanol (CH_3OH ; $\mu = 1.70 \text{ D}$), y el amoníaco ($\mu = 1.47 \text{ D}$), tienen momentos dipolares considerables, debido a que contienen átomos electronegativamente fuertes (oxígeno y nitrógeno), y porque las tres moléculas tienen pares de electrones no enlazados. Los pares de electrones no enlazados en el átomo de oxígeno y en el átomo de nitrógeno sobresalen en el espacio alejando-

se de los núcleos con carga positiva, llevando a una separación considerable de cargas y haciendo una gran contribución al momento dipolar.

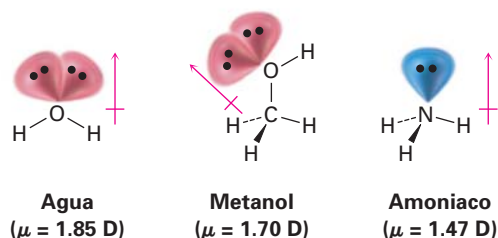
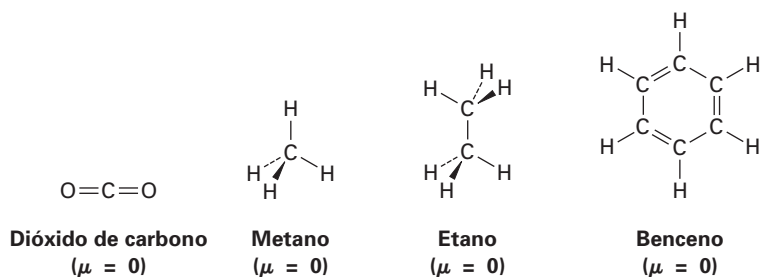


Tabla 2.1 Momentos dipolares de algunos compuestos

Compuesto	Momento dipolar (D)	Compuesto	Momento dipolar (D)
NaCl	9.00	NH ₃	1.47
CH ₂ O	2.33	CH ₃ NH ₂	1.31
CH ₃ Cl	1.87	CO ₂	0
H ₂ O	1.85	CH ₄	0
CH ₃ OH	1.70	CH ₃ CH ₃	0
CH ₃ CO ₂ H	1.70		0
CH ₃ SH	1.52	Benceno	

En contraste con el agua, el metanol, el amoníaco y otras sustancias en la tabla 2.1, el dióxido de carbono, el metano, el etano y el benceno tienen momentos dipolares iguales a cero. Debido a las estructuras simétricas de estas moléculas, las polaridades de los enlaces individuales y las contribuciones de pares de electrones no enlazados se cancelan exactamente.



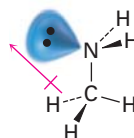
EJEMPLO RESUELTO 2.1

Predicción de la dirección del momento dipolar

Haga una representación tridimensional de la metilamina, CH₃NH₂, una sustancia responsable del olor del pescado descompuesto y muestre la dirección de su momento dipolar ($\mu = 1.31$).

Estrategia Busque un par de electrones no enlazados e identifique cualquier átomo con una electronegatividad considerablemente diferente a la del carbono. (Por lo común, esto significa O, N, F, Cl o Br.) La densidad electrónica se desplazará en la dirección de los átomos electronegativos y de los pares de electrones no enlazados.

Solución La metilamina contiene un átomo de nitrógeno electronegativo con dos pares de electrones no enlazados, por tanto, el momento dipolar apunta del $-\text{CH}_3$ al $-\text{NH}_2$.



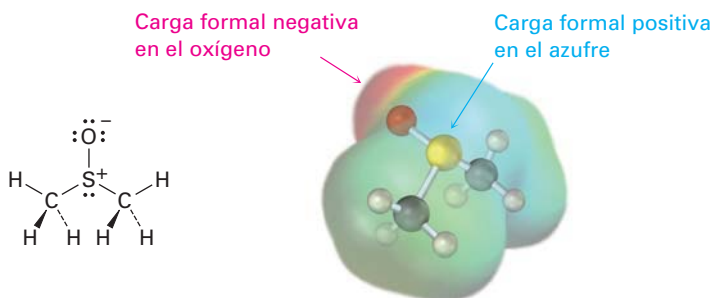
Metilamina
($\mu = 1.31$)

Problema 2.5 El etilen glicol, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, tiene un momento dipolar igual a cero, aun cuando los enlaces carbono-oxígeno están fuertemente polarizados. Explique.

Problema 2.6 Haga una representación tridimensional de las siguientes moléculas y pronostique cuál tiene un momento dipolar; si espera un momento dipolar, muestre su dirección.
(a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ (b) CHCl_3 (c) CH_2Cl_2 (d) $\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$

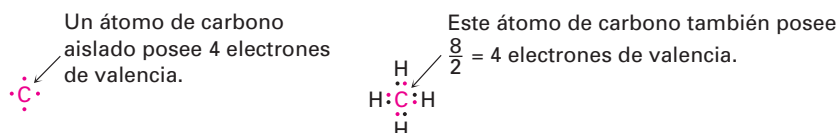
2.3 Cargas formales

El concepto de asignar *cargas formales* a átomos específicos en una molécula está muy relacionado con las ideas de polaridad de enlace y momento dipolar, en particular para átomos que tienen un número de enlaces aparentemente “anormal”; por ejemplo, véase el sulfóxido de dimetilo (CH_3SOCH_3), un disolvente utilizado comúnmente para preservar a bajas temperaturas líneas de células biológicas. El átomo de azufre en el sulfóxido de dimetilo tiene tres enlaces en lugar de los dos usuales y una carga formal positiva. En contraste, el átomo de oxígeno tiene un enlace en lugar de los dos usuales y una carga formal negativa. Nótese que un mapa de potencial electrostático del sulfóxido de dimetilo muestra al oxígeno como negativo (rojo), y al azufre como relativamente positivo (azul), de acuerdo con las cargas formales.

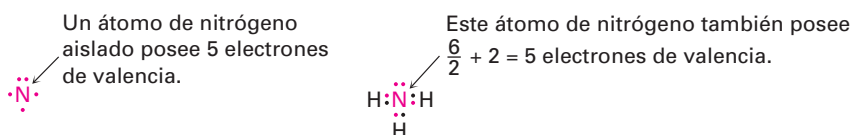


Sulfóxido de dimetilo

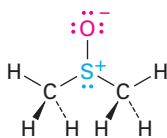
Como el nombre sugiere, las cargas formales son un formalismo y no implican la presencia de cargas iónicas reales, más bien es un instrumento para la “contabilidad” de los electrones y pueden pensarse de la siguiente manera: se forma un enlace covalente típico cuando cada átomo dona un electrón; aunque ambos átomos comparten los electrones de enlace, para fines de contabilidad, cada átomo puede seguir considerándose como “poseedor” de un electrón, por ejemplo, en el metano el átomo de carbono posee un electrón en cada uno de los cuatro enlaces C–H, para un total de cuatro. Debido a que un átomo de carbono neutro y aislado posee cuatro electrones de valencia y porque el átomo de carbono en el metano sigue poseyendo cuatro, el átomo de carbono en el metano es neutro y no tiene carga formal.



Lo mismo es verdadero para el átomo de nitrógeno en el amoníaco, el cual tiene tres enlaces covalentes N–H y dos electrones sin enlazar (un par no enlazado). El nitrógeno atómico tiene cinco electrones de valencia y el nitrógeno en el amoníaco también tiene cinco —uno en cada uno de los tres enlaces N–H compartidos más dos en el par no enlazado—, por tanto, el átomo de nitrógeno en el amoníaco no tiene carga formal.



La situación es diferente en el sulfóxido de dimetilo; el azufre atómico tiene seis electrones de valencia, pero el azufre en el sulfóxido de dimetilo posee sólo cinco —uno en cada uno de los dos enlaces sencillos S–C, uno en el enlace sencillo S–O y dos en un par no enlazado—; por tanto, el átomo de azufre ha perdido formalmente un electrón y en consecuencia tiene una carga positiva. Un cálculo parecido para el átomo de oxígeno muestra que ha ganado formalmente un electrón y tiene una carga negativa; el oxígeno atómico tiene seis electrones de valencia, pero el oxígeno en el sulfóxido de dimetilo tiene siete, uno en el enlace O–S y dos en cada uno de los tres pares no enlazados.



Para el azufre:

Electrones de valencia en el azufre	= 6
Electrones de enlace en el azufre	= 6
Electrones sin enlazar en el azufre	= 2

$$\text{Carga formal} = 6 - 6/2 - 2 = +1$$

Para el oxígeno:

Electrones de valencia en el oxígeno	= 6
Electrones de enlace en el oxígeno	= 2
Electrones sin enlazar en el oxígeno	= 6

$$\text{Carga formal} = 6 - 2/2 - 6 = -1$$

Para expresar los cálculos de una manera general, la **carga formal** en un átomo es igual al número de electrones de valencia en un átomo neutro y aislado menos el número de electrones que posee este átomo en una molécula. A su vez, el número de electrones en un átomo enlazado es igual a la mitad del número de electrones de enlace más los pares de electrones no enlazados.

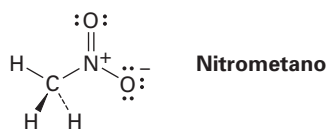
$$\begin{aligned} \text{Carga formal} &= \left(\begin{array}{c} \text{Número de} \\ \text{electrones} \\ \text{de valencia en} \\ \text{un átomo libre} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{Número de} \\ \text{electrones} \\ \text{de valencia en un} \\ \text{átomo enlazado} \end{array} \right) \\ &= \left(\begin{array}{c} \text{Número de} \\ \text{electrones} \\ \text{de valencia en} \\ \text{un átomo libre} \end{array} \right) - \left(\frac{\text{Número de electrones} \\ \text{de enlace}}{2} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{Número de} \\ \text{electrones sin} \\ \text{enlazar} \end{array} \right) \end{aligned}$$

En la tabla 2.2 se da un resumen de las cargas formales que se encuentran comúnmente y las situaciones de enlace en las cuales ocurren. Aunque son sólo una herramienta de “contabilidad”, las cargas formales a menudo proveen pistas acerca de la reactividad química, por lo que es útil para poder identificarlas y calcularlas correctamente.

Tabla 2.2 | Un resumen de las cargas formales comunes

Átomo	C			N		O		S		P
Estructura										
Electrones de valencia	4	4	4	5	5	6	6	6	6	5
Número de enlaces	3	3	3	4	2	3	1	3	1	4
Número de electrones sin enlazar	1	0	2	0	4	2	6	2	6	0
Carga formal	0	+1	-1	+1	-1	+1	-1	+1	-1	+1

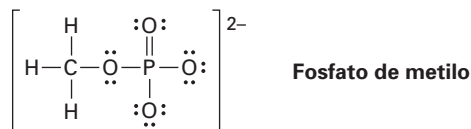
Problema 2.7 El nitrometano tiene la estructura indicada; explique por qué debe tener cargas formales en el N y en el O.



Problema 2.8 Calcule las cargas formales para los átomos diferentes al hidrógeno en las siguientes moléculas:

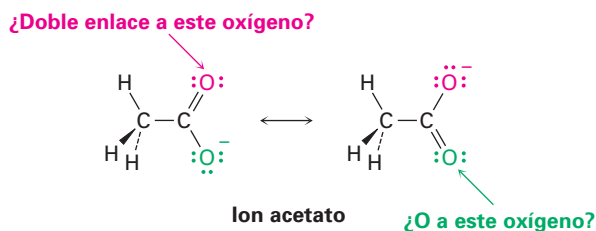
- (a) Diazometano, $\text{H}_2\text{C}=\text{N}=\ddot{\text{N}}:$ (b) Óxido de acetonitrilo, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}-\ddot{\text{O}}:$
 (c) Isocianuro de metilo, $\text{H}_3\text{C}-\text{N}\equiv\text{C}:$

Problema 2.9 Los grupos de fosfato orgánico se encuentran comúnmente en moléculas biológicas; calcule las cargas formales en los cuatro átomos de O en el dianión fosfato de metilo.

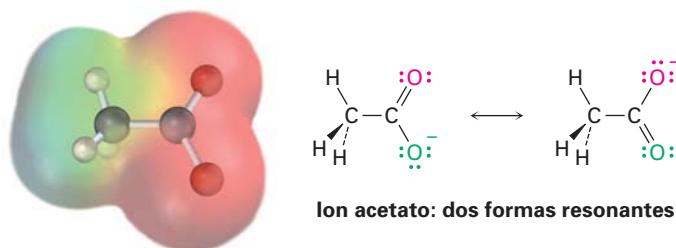


2.4 Resonancia

La mayor parte de las sustancias pueden representarse sin dificultad por las estructuras de enlace-línea de Kekulé que hemos utilizado hasta ahora, pero en algunas ocasiones surge un problema interesante; por ejemplo, veamos al ion acetato. Cuando dibujamos una estructura de enlace-línea para el acetato, necesitamos mostrar un doble enlace para un oxígeno y un enlace sencillo para el otro; pero, ¿cuál oxígeno es cuál? ¿Debemos dibujar un enlace doble al oxígeno “superior” y un enlace sencillo al oxígeno “inferior”, o viceversa?



Aunque los dos átomos de oxígeno en el ion acetato aparecen diferentes en las estructuras de enlace-línea, los experimentos muestran que son equivalentes; por ejemplo, ambos enlaces carbono-oxígeno tienen 127 pm de longitud, a la mitad entre la longitud de un enlace C–O típico (135 pm) y un enlace C=O típico (120 pm). En otras palabras, *ninguna* de las dos estructuras para el acetato es correcta por sí misma, y la verdadera estructura es intermedia entre las dos, y un mapa de potencial electrostático muestra que los átomos de oxígeno comparten la carga negativa y tienen las densidades electrónicas iguales (rojo).

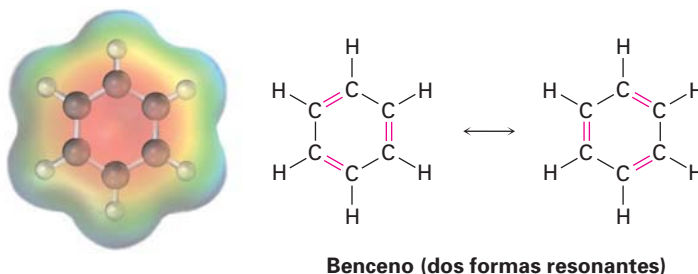


Se llaman **formas resonantes** a las dos estructuras individuales de enlace-línea para el acetato y su relación especial de resonancia se indica con la flecha con doble cabeza entre ellas. *La única diferencia entre las formas de resonancia es la posición de los electrones π y los electrones de valencia sin enlazar*; los átomos por sí mismos ocupan exactamente el mismo lugar en ambas formas resonantes, las conexiones entre los átomos son las mismas y las formas tridimensionales de las formas resonantes son las mismas.

Una buena manera de pensar acerca de las formas resonantes es la de comprender que una sustancia como el ion acetato no es distinta de cualquier otra, porque el acetato no brinca hacia atrás y hacia adelante entre las dos formas resonantes, pasando parte del tiempo viéndose como una y parte del tiempo viéndose como la otra. Más bien, el acetato tiene una sola estructura que no cambia que es un **híbrido de resonancia** de las dos formas individuales y tiene

características de ambas. El único “problema” con el acetato es que no podemos representarlo con precisión utilizando una estructura de enlace-línea familiar. Las estructuras de enlace-línea no funcionan bien para los híbridos de resonancia; sin embargo, la dificultad se encuentra en la *representación* del acetato en papel, no con el acetato por sí mismo.

La resonancia es un concepto extremadamente útil al cual recurriremos en numerosas ocasiones a lo largo del resto del libro; por ejemplo, veremos en el capítulo 15 que los seis enlaces carbono-carbono en los también llamados compuestos *aromáticos*, tales como el benceno, son equivalentes y que el benceno se representa mejor como un híbrido de dos formas resonantes. Aunque una forma resonante individual parece implicar que el benceno tiene alternadamente enlaces sencillos y dobles, ninguna forma es correcta por sí misma. La verdadera estructura del benceno es un híbrido de las dos formas individuales y los seis enlaces carbono-carbono son equivalentes. Esta distribución simétrica de los electrones alrededor de la molécula es evidente en un mapa de potencial electrostático.



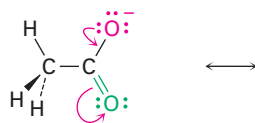
2.5 Reglas para las formas resonantes

Cuando se maneja por primera vez las formas resonantes, es de utilidad tener un conjunto de lineamientos que describan cómo representarlas e interpretarlas.

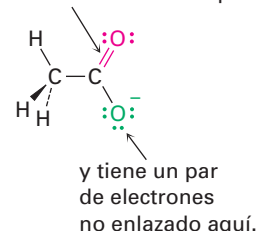
Regla 1 Las formas resonantes individuales son imaginarias, no reales. La estructura real es una combinación, o híbrido de resonancia, de las diferentes formas. Las especies como el ion acetato y el benceno no son diferentes de cualquier otra, ya que tienen estructuras únicas que no cambian hacia adelante o hacia atrás entre las formas resonantes; la única diferencia entre éstas y otras sustancias está en la forma en la que deben ser representadas en el papel.

Regla 2 Las formas resonantes difieren únicamente en la posición de sus electrones π o sin enlazar. Ni la posición ni la hibridación de cualquier átomo cambia de una forma resonante a otra; por ejemplo, en el ion acetato el átomo de carbono presenta hibridación sp^2 y los átomos de oxígeno permanecen exactamente en la misma posición en ambas formas resonantes, y sólo difieren de una forma a otra las posiciones de los electrones π en el enlace $C=O$ y los pares no enlazados de electrones en el oxígeno. Este movimiento de electrones de una estructura resonante a otra puede indicarse utilizando flechas curvas; una flecha curva siempre indica el movimiento de electrones, no el movimiento de átomos. Una flecha muestra que un par de electrones se mueve de un átomo o enlace en la cola de la flecha al átomo o enlace en la cabeza de la flecha.

La flecha curva roja indica que un par de electrones no enlazado se mueve del átomo de oxígeno superior para formar parte de un enlace C=O.

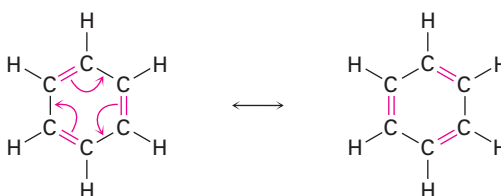


La nueva forma de resonancia tiene un enlace doble aquí...

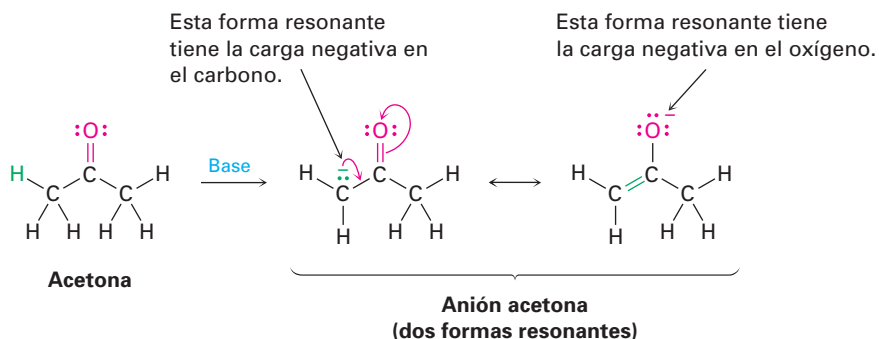


Simultáneamente, los dos electrones del enlace C=O se mueven hacia el átomo de oxígeno inferior para convertirse en un par no enlazado.

La situación con el benceno es similar a la del acetato, y como se muestra con las flechas curvas, los electrones π en los enlaces dobles se mueven, pero los átomos de carbono e hidrógeno permanecen en el mismo sitio.



Regla 3 No tienen que ser equivalentes las diferentes formas resonantes de una sustancia, por ejemplo, en el capítulo 22 veremos que los compuestos como la acetona, que contiene un enlace C=O, pueden convertirse a su anión a través de una reacción con una base fuerte; el anión resultante tiene dos formas resonantes. Una forma contiene el enlace doble carbono-oxígeno y tiene una carga negativa en el *carbono*; la otra contiene un enlace doble carbono-carbono y tiene una carga negativa en el *oxígeno*. Aun cuando las dos formas resonantes no son equivalentes, ambas contribuyen al híbrido de resonancia total.



Cuando no son equivalentes dos formas resonantes, la estructura real del híbrido de resonancia está más cercana a la forma más estable que a la forma menos estable. De esta manera, podemos esperar que la verdadera estructura del anión acetona está más cercana a la forma resonante que coloca la carga negativa en un átomo de oxígeno electronegativo que a la forma que coloca la carga en un átomo de carbono.

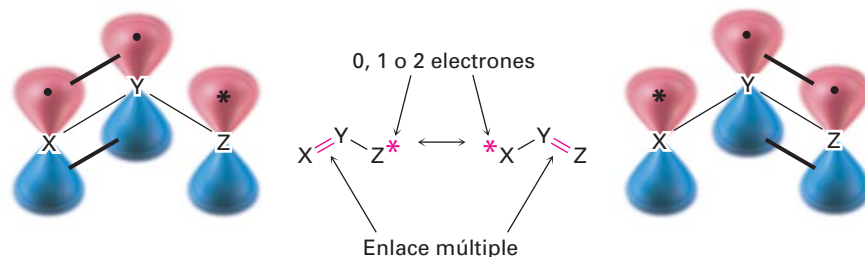
Regla 4 Las formas resonantes obedecen a las reglas de valencia normales. Una forma resonante es como cualquier otra estructura: la regla del octeto se sigue aplicando a los átomos de los grupos principales, por ejemplo, una de las siguientes estructuras para el ion acetato no es una forma resonante válida debido a que el átomo de carbono tiene cinco enlaces y diez electrones de valencia:



Regla 5 El híbrido de resonancia es más estable que cualquier forma resonante individual. En otras palabras, la resonancia lleva a la estabilidad y, generalmente hablando, es más estable una sustancia cuanto mayor sea el número de formas resonantes, porque los electrones se distribuyen sobre una parte más grande de la molécula y están más cercanos a más núcleos; por ejemplo, veremos en el capítulo 15 que el anillo de benceno es más estable de lo que cabría esperar, debido a la resonancia.

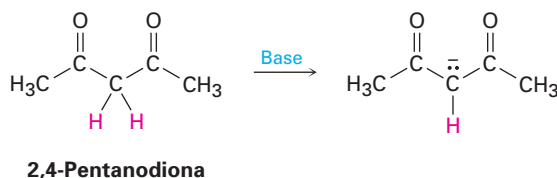
2.6 Representación de las formas resonantes

Regresemos a las formas resonantes del ion acetato y del anión acetona vistas en la sección anterior. El patrón considerado allí es un común que lleva a una técnica útil para representar formas resonantes; en general, *cualquier agrupación de tres átomos con un orbital p en cada átomo tiene dos formas resonantes*.

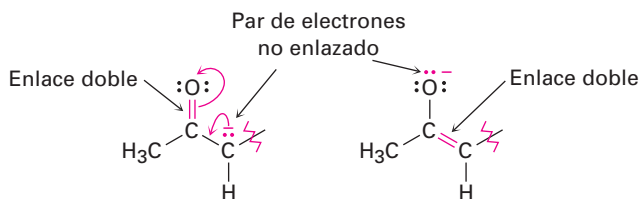


Los átomos X, Y y Z en la estructura general podrían ser C, N, O, P o S, y el asterisco (*) podría significar que está vacío el orbital *p* en el átomo Z, que contiene un solo electrón, o que contiene un par de electrones no enlazados. Las dos formas resonantes difieren simplemente por el intercambio de la posición del enlace múltiple y del asterisco de un extremo a otro.

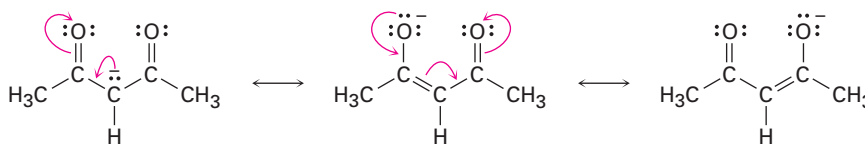
Pueden generarse de manera sistemática formas resonantes aprendiendo a reconocer dentro de grandes estructuras tales agrupaciones de tres átomos; por ejemplo, veamos al anión producido cuando se remueve el H^+ de la 2,4-pentanodiona por reacción con una base, ¿cuántas estructuras resonantes tiene el anión resultante?



El anión 2,4-pentanodiona tiene un par de electrones no enlazado y una carga formal negativa en el átomo de carbono central, al lado de un enlace C=O a la izquierda. Por lo regular se pueden representar dos estructuras resonantes para la agrupación O=C-C:⁻.



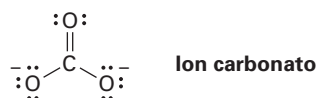
Como hay un enlace C=O a la izquierda del par no enlazado y existe un segundo enlace C=O a la derecha, podemos representar un total de tres estructuras resonantes para el anión 2,4-pentanodiona.



EJEMPLO RESUELTO 2.2

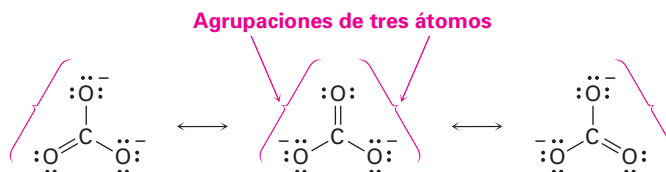
Representación de formas resonantes para un anión

Dibuje tres formas resonantes para el ion carbonato, CO₃²⁻.



Estrategia Busque una o más agrupaciones de tres átomos que contengan un enlace múltiple al lado de un átomo con un orbital *p*, luego intercambie las posiciones del enlace múltiple y los electrones en el orbital *p*. En el ion carbonato, cada uno de los enlaces sencillos de los átomos de oxígeno con sus pares no enlazados y carga negativa están al lado del enlace C=O, dando la agrupación O=C-O:⁻.

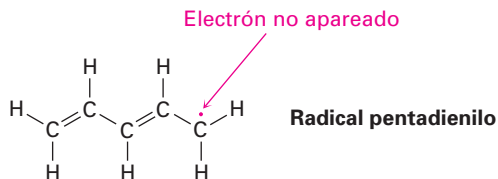
Solución Intercambiando la posición del enlace doble y un par no enlazado de electrones en cada agrupación se generan tres estructuras resonantes.



EJEMPLO RESUELTO 2.3

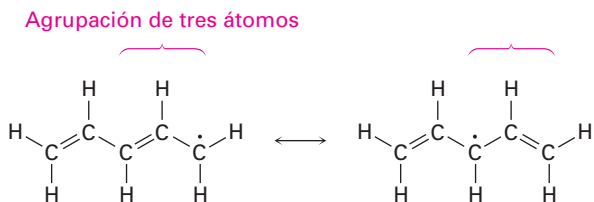
Representación de formas resonantes para un radical

Represente tres formas resonantes para el radical pentadienilo. Un *radical* es una sustancia que contiene un solo electrón no apareado en uno de sus orbitales, representado por un punto (-).

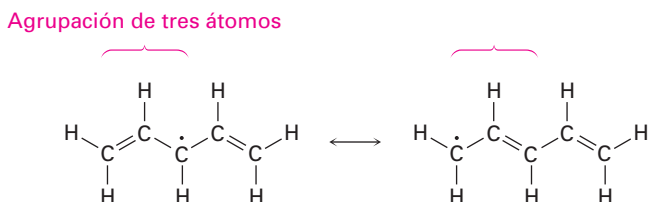


Estrategia Encuentre las agrupaciones de tres átomos que contengan un enlace múltiple al lado de un orbital *p*.

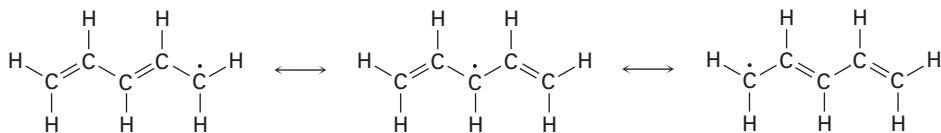
Solución El electrón no apareado está en un átomo de carbono al lado del enlace C=C, dando una agrupación de tres átomos común que tiene dos formas resonantes.



En la segunda forma resonante, el electrón no apareado está al lado de otro enlace doble, dando otra agrupación de tres átomos que lleva a otra forma resonante.

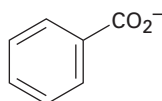


Por tanto, las tres formas resonantes para el radical pentadienilo son:



Problema 2.10 Represente el número indicado de formas resonantes para cada una de las siguientes especies:

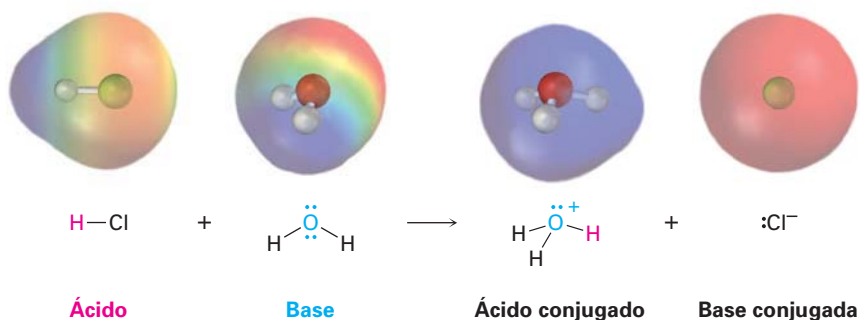
- El anión fosfato de metilo, $\text{CH}_3\text{OPO}_3^{2-}$ (3)
- El anión nitrato, NO_3^- (3)
- El catión alilo, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2^+$ (2)
- El anión benzoato (4)



2.7 Ácidos y bases: la definición de Brønsted-Lowry

Otro concepto importante relacionado con la electronegatividad y la polaridad es el de *acidez* y *basicidad*. De hecho, veremos que la mayor parte de las moléculas de la química orgánica pueden explicarse a través de su comportamiento ácido-base. Podría recordar de un curso de química general que hay dos definiciones de acidez utilizadas frecuentemente: la *definición de Brønsted-Lowry* y la *definición de Lewis*. Veremos la definición de Brønsted-Lowry en ésta y las siguientes tres secciones y después abordaremos la definición de Lewis en la sección 2.11.

Un **ácido de Brønsted-Lowry** es una sustancia que dona un protón (H^+), y una **base de Brønsted-Lowry** es una sustancia que acepta un protón. (El nombre *protón* también se usa como un sinónimo del ion hidrógeno, H^+ , debido a que la pérdida del electrón de valencia de un átomo de hidrógeno neutro, deja únicamente el núcleo del hidrógeno, un protón.) Por ejemplo, cuando se disuelve cloruro de hidrógeno en agua, una molécula polar de HCl actúa como un ácido y dona un protón mientras que la molécula de agua actúa como una base y acepta al protón, produciendo ion hidronio (H_3O^+), y ion cloruro (Cl^-).

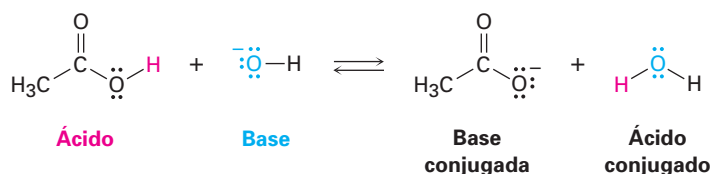


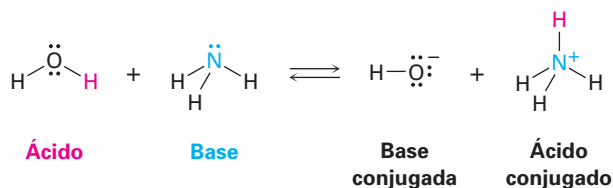
El ion hidronio, el producto que resulta cuando la base H_2O gana un protón, se llama **ácido conjugado** de la base y el ion cloruro, el producto que resulta cuando el ácido HCl pierde un protón, se llama **base conjugada** del ácido. Otros ácidos minerales comunes como el H_2SO_4 y el HNO_3 se comportan de manera similar a como lo hacen los ácidos orgánicos como el ácido acético, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$.

En forma general,



Por ejemplo:



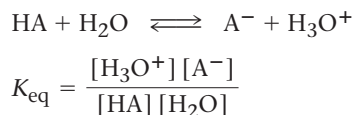


Obsérvese que dependiendo de las circunstancias, el agua puede actuar *tanto* como un ácido o como una base. En la reacción con el HCl, el agua es una base que acepta el protón para obtener el ion hidronio, H_3O^+ ; sin embargo, en la reacción con el ion amiduro, $^-\text{NH}_2$, el agua es un ácido que dona un protón para obtener al amoníaco, NH_3 , y al ion hidróxido, HO^- .

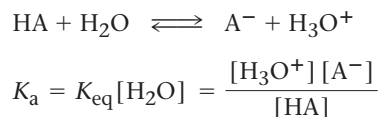
Problema 2.11 El ácido nítrico (HNO_3), reacciona con el amoníaco (NH_3) para producir nitrato de amonio; escriba la reacción e identifique el ácido, la base, el ácido conjugado producido y la base conjugada producida.

2.8 Fuerza de ácidos y bases

Los ácidos difieren en su habilidad para donar el H^+ ; los ácidos fuertes como el HCl reaccionan casi por completo con el agua, mientras que los más débiles como el ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) apenas reaccionan. La fuerza exacta de un ácido dado, HA, en disolución acuosa se describe utilizando la constante de equilibrio K_{eq} para la disociación de equilibrio del ácido. Recordando un curso de química general, los corchetes [] que encierran una sustancia indican que la concentración de esa especie se da en moles por litro, M.



En la disolución acuosa diluida usualmente utilizada para la medición de acidez, la concentración del agua, $[\text{H}_2\text{O}]$, permanece casi constante a 25°C en aproximadamente 55.4 M; por tanto podemos reescribir la expresión de equilibrio utilizando una nueva cantidad llamada **constante de acidez**, K_{a} . La constante de acidez para cualquier ácido HA es simplemente la constante de equilibrio para la disociación del ácido multiplicada por la concentración molar del agua pura.



Los ácidos fuertes tienen sus equilibrios hacia la derecha, por tanto, tienen constantes de acidez mayores, mientras que los ácidos débiles tienen sus equilibrios hacia la izquierda y tienen constantes de acidez menores. El intervalo de valores de la K_{a} para diferentes ácidos es enorme, desde 10^{15} para los ácidos más fuertes hasta alrededor de 10^{-60} para los más débiles. Los ácidos inorgánicos co-



munes como el H_2SO_4 , el HNO_3 y el HCl tienen K_a 's en el intervalo de 10^2 a 10^9 , mientras que los ácidos orgánicos tienen K_a 's en el intervalo de 10^{-5} a 10^{-15} . A medida que vaya adquiriendo experiencia, desarrollará un sentido de cuáles ácidos son "fuertes" y cuáles con "débiles" (recordando siempre que los términos son relativos).

Por convención, las fuerzas de ácidos generalmente se expresan utilizando valores de $\text{p}K_a$ en lugar de valores de K_a , donde la $\text{p}K_a$ es el logaritmo común negativo de la K_a .

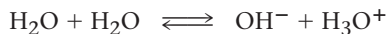
$$\text{p}K_a = -\log K_a$$

Un ácido *fuerte* (de mayor K_a), tiene un $\text{p}K_a$ *menor*, y un ácido *débil* (de menor K_a), tiene un $\text{p}K_a$ *mayor*. La tabla 2.3 muestra una lista de los $\text{p}K_a$'s de algunos ácidos comunes en orden de su fuerza. En el apéndice B se da una tabla más detallada.

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

	Ácido	Nombre	$\text{p}K_a$	Base conjugada	Nombre	
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Etanol	16.00	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$	Ion etóxido	
	H_2O	Agua	15.74	HO^-	Ion hidróxido	
	HCN	Ácido cianhídrico	9.31	CN^-	Ion cianuro	
	H_2PO_4^-	Ion fosfato diácido	7.21	HPO_4^{2-}	Ion fosfato ácido	
	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	Ácido acético	4.76	CH_3CO_2^-	Ion acetato	
	H_3PO_4	Ácido fosfórico	2.16	H_2PO_4^-	Ion fosfato diácido	
	HNO_3	Ácido nítrico	-1.3	NO_3^-	Ion nitrato	
	HCl	Ácido clorhídrico	-7.0	Cl^-	Ion cloruro	

Obsérvese que el valor de $\text{p}K_a$ mostrado en la tabla 2.3 para el agua es de 15.74, el cual resulta del siguiente cálculo: la K_a para cualquier ácido en agua es la constante de equilibrio K_{eq} para la disociación del ácido multiplicada por 55.4, la concentración molar del agua pura; para la disociación del agua, tenemos



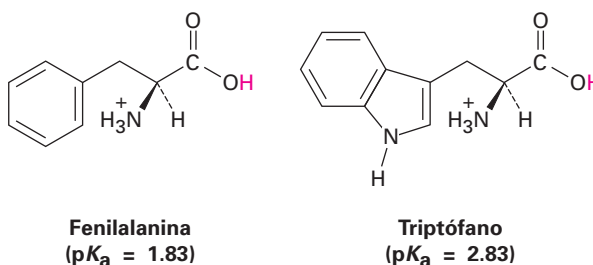
$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]^2} \quad \text{y} \quad K_a = K_{\text{eq}} \times [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$$

El numerador en esta expresión, $[\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-]$, es también la llamada constante de producto iónico para el agua, $K_w = 1.00 \times 10^{-14}$, y el denominador es $[\text{H}_2\text{O}] = 55.4 \text{ M}$ a 25°C , por tanto, tenemos

$$K_a = \frac{1.0 \times 10^{-14}}{55.4} = 1.8 \times 10^{-16} \quad \text{y} \quad \text{p}K_a = 15.74$$

En la tabla 2.3 obsérvese también que hay una relación inversa entre la fuerza del ácido de un ácido y la fuerza de la base de su base conjugada; esto es, que un ácido *fuerte* tiene una base conjugada *débil*, y un ácido *débil* tiene una base conjugada *fuerte*. Para comprender esta relación, piense acerca de lo que sucede con el hidrógeno ácido en una reacción ácido-base; un ácido fuerte es aquel que pierde fácilmente un H^+ , lo que significa que su base conjugada tiene poca afinidad hacia el H^+ y, por tanto, es una base débil. Un ácido débil difícilmente pierde un H^+ , lo que significa que su base conjugada tiene gran afinidad hacia el H^+ y, por tanto, es una base fuerte; por ejemplo, el HCl es un ácido fuerte, lo que significa que el Cl^- sostiene débilmente al H^+ , es decir, es una base débil. Por otra parte, el agua es un ácido débil, lo que significa que el OH^- sostiene con firmeza al H^+ y es una base fuerte.

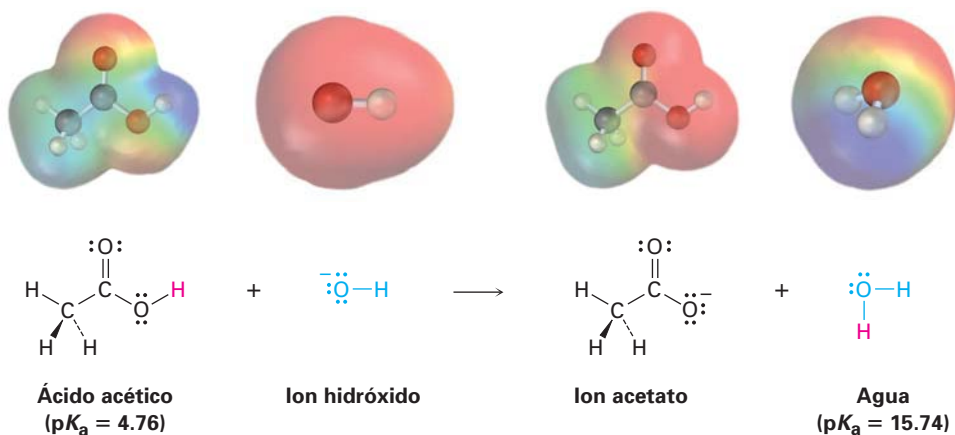
Problema 2.12 El aminoácido fenilalanina tiene un $\text{p}K_a = 1.83$ y el triptófano tiene un $\text{p}K_a = 2.83$, ¿cuál es el ácido más fuerte?



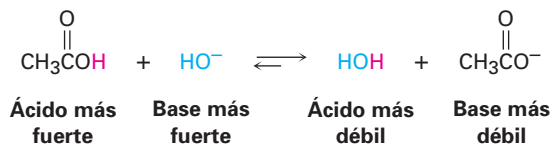
Problema 2.13 El ion amiduro, H_2N^- , es una base mucho más fuerte que el ion hidróxido, HO^- , ¿cuál es el ácido más fuerte, NH_3 o H_2O ? Explique.

2.9 Predicción de las reacciones ácido-base a partir de los valores de $\text{p}K_a$

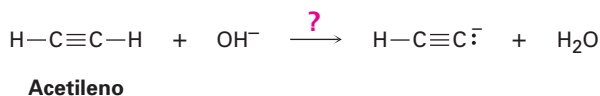
Las listas de valores de $\text{p}K_a$ como las de la tabla 2.3 y el apéndice B son útiles para predecir cómo se efectuará una determinada reacción ácido-base, porque el H^+ siempre irá *del* ácido más fuerte *a* la base más fuerte. Es decir, un ácido donará un protón a la base conjugada de un ácido más débil, y la base conjugada de un ácido más débil removerá el protón de un ácido más fuerte; por ejemplo, partiendo de que el agua ($\text{p}K_a = 15.74$), es un ácido más débil que el ácido acético ($\text{p}K_a = 4.76$), el ion hidróxido sostiene más firmemente un protón que lo que lo hace el ion acetato, por tanto, el ion hidróxido reaccionará con el ácido acético, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, para producir el ion acetato y H_2O .



Otra manera de predecir la reactividad ácido-base es recordando que el ácido conjugado producido en una reacción ácido-base debe ser más débil y menos reactivo que el ácido inicial, y la base conjugada producida debe ser más débil y menos reactiva que la base inicial; por ejemplo, en la reacción de ácido acético con el ión hidróxido, el ácido conjugado producido (H_2O), es más débil que el ácido inicial ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), y la base conjugada producida (CH_3CO_2^-), es más débil que la base inicial (OH^-).

**EJEMPLO RESUELTO 2.4****Predicción de ácidos fuertes a partir de valores de pK_a**

El agua tiene un $pK_a = 15.74$ y el acetileno tiene un $pK_a = 25$. ¿Cuál es el ácido más fuerte? ¿Reacciona el ion hidróxido con el acetileno?



Estrategia Al comparar los dos ácidos, es más fuerte el que tiene el menor pK_a , por tanto, el agua es un ácido más fuerte que el acetileno y dona más fácilmente el H^+ .

Solución Debido a que el agua es un ácido más fuerte y dona más fácilmente el H^+ que el acetileno, el ion HO^- debe tener menor afinidad para el H^+ que la que tiene el ion $\text{HC}\equiv\text{C}^-$. En otras palabras, el anión de acetileno es una base más fuerte que el ion hidróxido, y la reacción no procederá como está escrita.

EJEMPLO RESUELTO 2.5**Cálculo de K_a a partir de pK_a**

De acuerdo con la información en la tabla 2.3, el ácido acético tiene un $pK_a = 4.76$, ¿cuál es su K_a ?

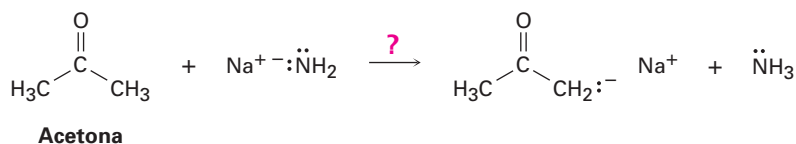
Estrategia Partiendo de que el pK_a es el logaritmo negativo de K_a , es necesario utilizar una calculadora con una función ANTILOG o INV LOG. Introduzca el valor del pK_a (4.76), cambie el signo (-4.76), y encuentre el antilog (1.74×10^{-5}).

Solución $K_a = 1.74 \times 10^{-5}$.

Problema 2.14 ¿Sucederán tal como están escritas algunas de las siguientes reacciones, de acuerdo con la información en la tabla 2.3?



Problema 2.15 El amoníaco, NH_3 , tiene un $pK_a \approx 36$ y la acetona tiene un $pK_a = 19$. ¿Sucederá la siguiente reacción?



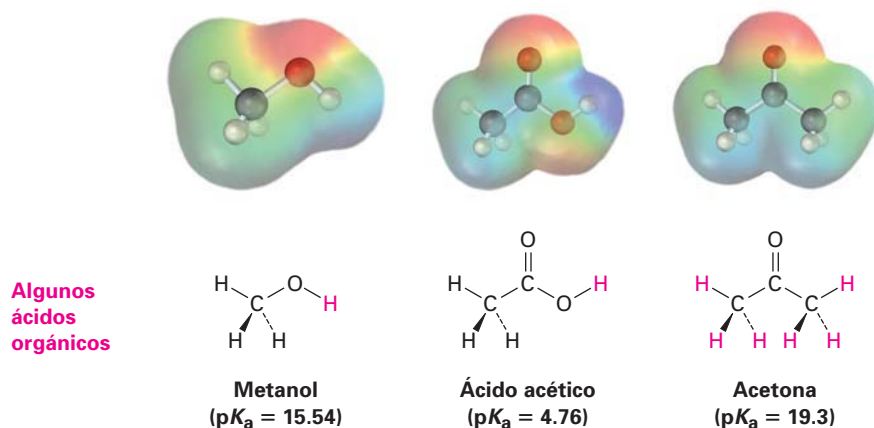
Problema 2.16 ¿Cuál es la K_a del HCN si su $pK_a = 9.31$?

2.10 Ácidos orgánicos y bases orgánicas

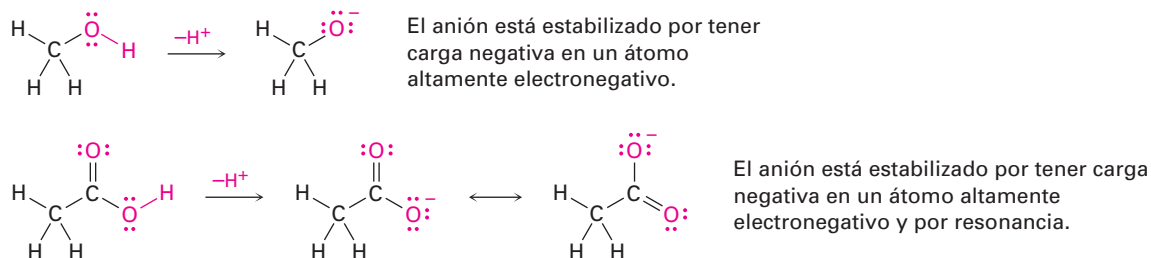
Varias de las reacciones que veremos en futuros capítulos involucran ácidos orgánicos y bases orgánicas; aunque ahora es muy pronto para introducirnos en los detalles de estos procesos, podría mantener en mente las siguientes generalidades a medida que vaya avanzando en sus estudios.

Ácidos orgánicos

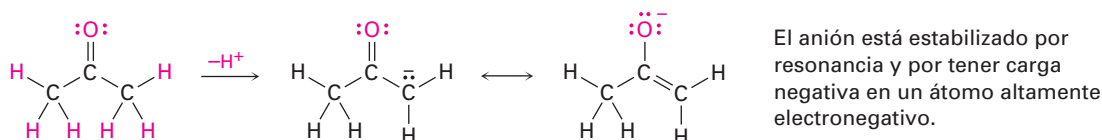
Los ácidos orgánicos se caracterizan por la presencia de un átomo de hidrógeno polarizado positivamente (azul en los mapas de potencial electrostático), y son de dos tipos principales: aquellos ácidos como el metanol y el ácido acético que contienen un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno electronegativo (O-H), y aquéllos como la acetona (sección 2.5), que contienen un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono al lado de un enlace C=O (O=C-C-H).



El metanol contiene un enlace O–H y es un ácido débil; el ácido acético también contiene un enlace O–H y es un ácido un poco más fuerte, y en ambos casos la acidez se debe al hecho de que la base conjugada resultante de la pérdida del H^+ se estabiliza porque su carga negativa se encuentra en el muy electronegativo átomo de oxígeno. Además, la base conjugada del ácido acético está estabilizada por resonancia (secciones 2.4 y 2.5).

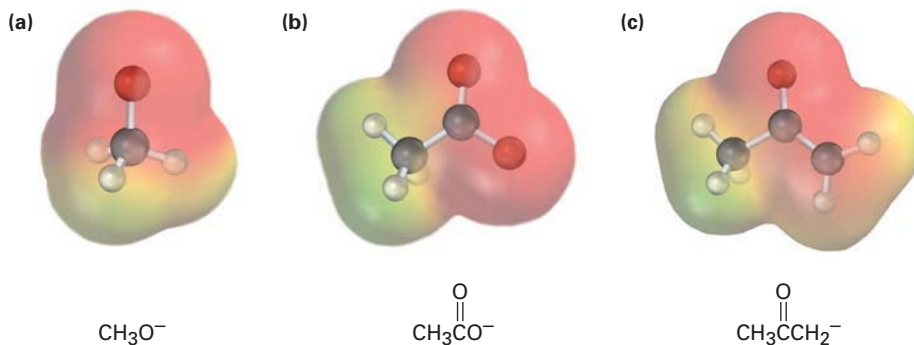


La acidez de la acetona y de otros compuestos con enlaces C=O se debe al hecho de que la base conjugada resultante de la pérdida de H^+ se estabiliza por resonancia; además, una de las formas resonantes estabiliza la carga negativa al colocarla en un átomo de oxígeno electronegativo.

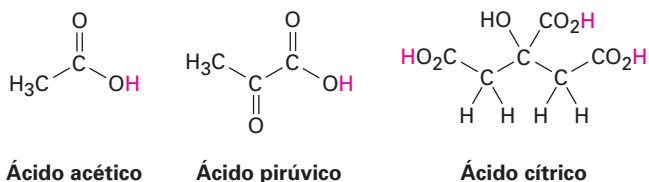


En la figura 2.4 se muestran los mapas de potencial electrostático de las bases conjugadas del metanol, del ácido acético y de la acetona; como es de esperar, las tres muestran una cantidad sustancial de carga negativa (rojo) en el oxígeno.

Figura 2.4 Mapas de potencial electrostático para las bases conjugadas de (a) el metanol, (b) el ácido acético y (c) la acetona; los átomos de oxígeno electronegativos estabilizan la carga negativa en las tres.

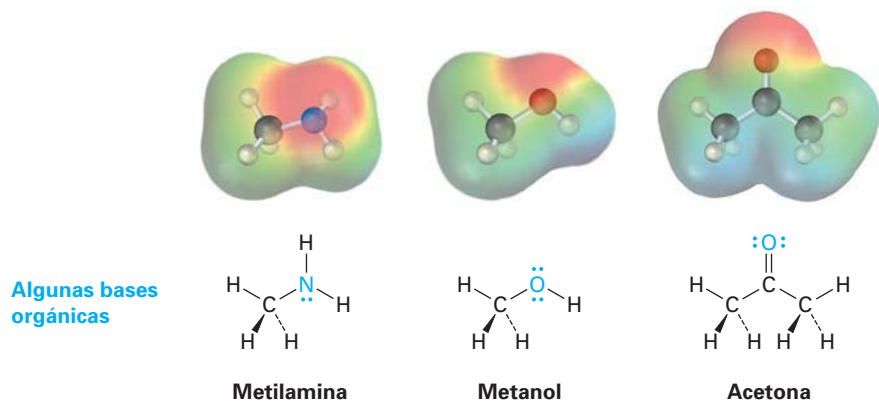


Los compuestos llamados *ácidos carboxílicos*, los cuales contienen el grupo funcional $-\text{CO}_2\text{H}$, se encuentran abundantemente en todos los organismos vivos y están involucrados en casi todas las vías metabólicas; son ejemplos el ácido acético, el ácido pirúvico y el ácido cítrico.



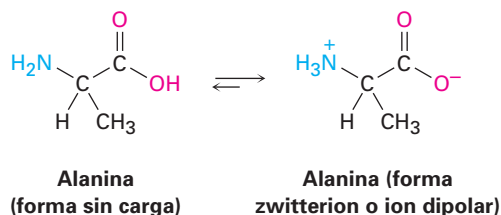
Bases orgánicas

Las bases orgánicas se caracterizan por la presencia de un átomo (rojizo en los mapas de potencial electrostático), con un par de electrones no enlazado que pueden enlazar al H^+ . Los compuestos que contienen nitrógeno como la trimetilamina son las bases orgánicas más comunes, pero los compuestos que contienen oxígeno también pueden actuar como bases cuando reaccionan con un ácido lo suficientemente fuerte. Nótese que algunos compuestos que contienen oxígeno pueden actuar como ácidos o como bases dependiendo de las circunstancias, de igual manera que el agua; por ejemplo, el metanol y la acetona actúan como *ácidos* cuando donan un protón pero actúan como *bases* cuando su átomo de oxígeno acepta un protón.



En el capítulo 26 veremos que las sustancias conocidas como *aminoácidos*, se llaman de esta manera porque son aminas ($-\text{NH}_2$), y ácidos carboxílicos ($-\text{CO}_2\text{H}$), y son las materias primas a partir de las cuales se obtienen las proteí-

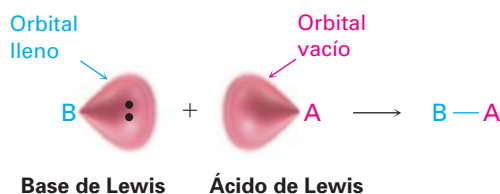
nas presentes en todos los organismos vivos; componen las proteínas veinte aminoácidos diferentes, la alanina es un ejemplo.



Es interesante que la alanina y otros aminoácidos existen sobre todo en una forma doblemente cargada llamada *zwitterion* o ion dipolar, en lugar de una forma sin carga; la forma de zwitterion surge porque los aminoácidos tienen sitios ácidos y básicos dentro de la misma molécula y por tanto experimentan una reacción ácido-base *interna*.

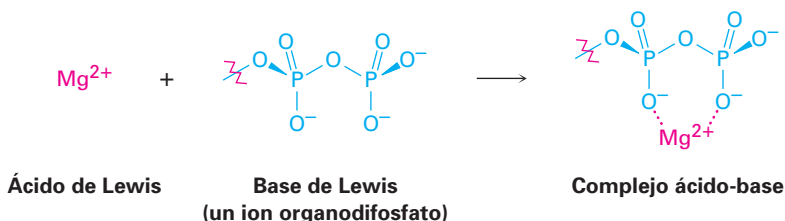
2.11 Ácidos y bases: la definición de Lewis

La *definición de Lewis* de ácidos y bases es más amplia y abarca más que la definición de Brønsted-Lowry porque no se limita a las sustancias que aceptan o donan sólo protones. Un **ácido de Lewis** es una sustancia que *acepta un par de electrones*, y una **base de Lewis** es una sustancia que *dona un par de electrones*; el par de electrones donados se comparte entre el ácido y la base en un enlace covalente.



Ácidos de Lewis y el formalismo de la flecha curva

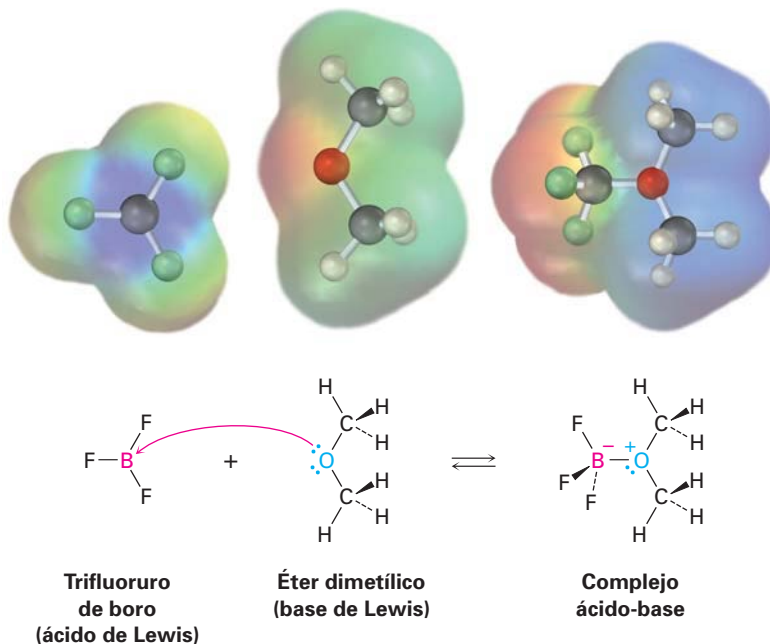
El hecho de que un ácido de Lewis sea capaz de aceptar un par de electrones significa que debe tener un orbital vacío de baja energía o un enlace polar con el hidrógeno para poder donar el H^+ (el cual tiene un orbital $1s$ vacío). Por tanto, la definición de Lewis de acidez incluye varias especies además del H^+ ; por ejemplo, varios cationes metálicos como el Mg^{2+} son ácidos de Lewis porque aceptan un par de electrones cuando forman un enlace con una base. También veremos en capítulos posteriores que ciertas reacciones metabólicas comienzan con una reacción ácido-base entre el Mg^{2+} como un ácido de Lewis y un ion difosfato o trifosfato orgánico como la base de Lewis.



De la misma manera, compuestos de elementos del grupo 3A, como el BF_3 y el $AlCl_3$ son ácidos de Lewis porque tienen orbitales de valencia sin llenar y

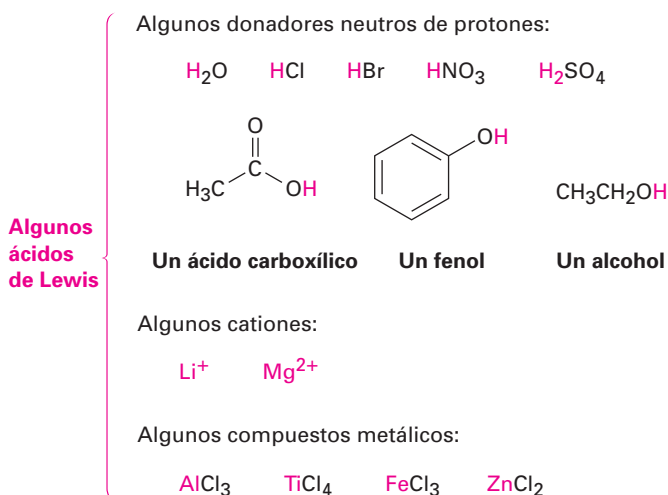
pueden aceptar pares de electrones de las bases de Lewis, como se muestra en la figura 2.5; de manera similar, varios compuestos de metales de transición como TiCl_4 , FeCl_3 , ZnCl_2 y SnCl_4 son ácidos de Lewis.

Figura 2.5 La reacción de trifluoruro de boro, un ácido de Lewis, con éter dimetílico, una base de Lewis; el ácido de Lewis acepta un par de electrones y la base de Lewis dona un par de electrones sin enlazar. Nótese cómo se indica con una flecha curva el movimiento de electrones de la base de Lewis al ácido de Lewis. Nótese también cómo en los mapas de potencial electrostático el boro se vuelve más negativo (rojo), después de la reacción debido a que ha ganado electrones y el átomo de oxígeno se vuelve más positivo (azul), porque ha donado electrones.



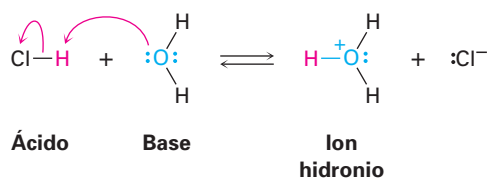
Obsérvese de cerca la reacción ácido-base en la figura 2.5, y nótese cómo se muestra. El éter dimetílico, la base de Lewis, dona un par de electrones a un orbital de valencia vacío del átomo de boro en el BF_3 , un ácido de Lewis; se utilizan flechas curvas para mostrar la dirección del par de electrones que va de la base al ácido, de la misma manera en la que se utilizaron flechas curvas en la sección 2.5 para mostrar la dirección del electrón que va de una estructura resonante a otra. *Una flecha curva siempre significa que un par de electrones se mueve de un átomo en la cola de la flecha a un átomo en la cabeza de la flecha.* Utilizaremos esta notación de flecha curva en los siguientes capítulos de este libro para indicar el flujo de electrones durante las reacciones.

A continuación se muestran otros ejemplos de ácidos de Lewis:

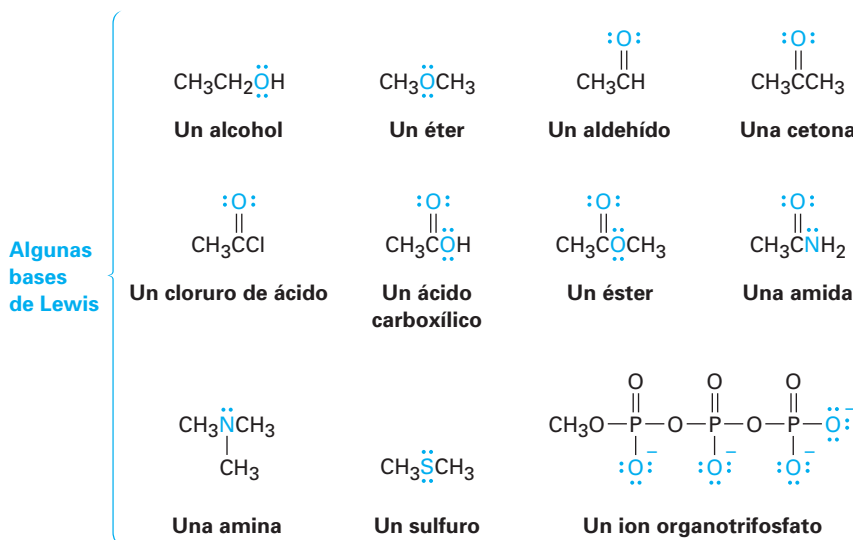


Bases de Lewis

La definición de Lewis de una base como un compuesto con un par de electrones no enlazado que puede utilizarse para enlazar un ácido de Lewis es similar a la definición de Brønsted-Lowry; por tanto, el H_2O , con sus dos pares de electrones no enlazados en el oxígeno, actúa como una base de Lewis al donar un par de electrones a un H^+ en la formación del ion hidronio, H_3O^+ .

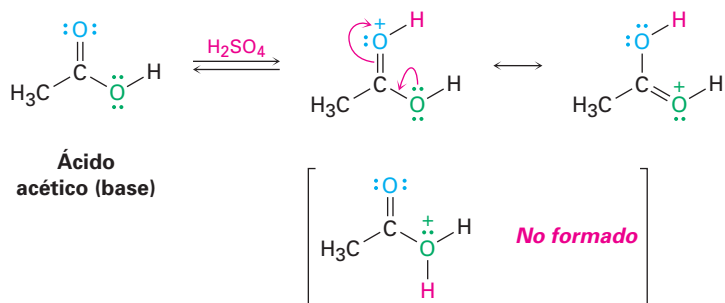


En un sentido más general, la mayor parte de los compuestos orgánicos que contienen oxígeno o nitrógeno pueden actuar como bases de Lewis porque tienen pares de electrones no enlazados. Un compuesto de oxígeno divalente tiene dos pares de electrones no enlazados, y un compuesto de nitrógeno trivalente tiene un par de electrones no enlazado. Obsérvese en los siguientes ejemplos que algunos compuestos pueden actuar como ácidos y como bases, al igual que el agua; por ejemplo, los alcoholes y los ácidos carboxílicos actúan como ácidos cuando donan un H^+ pero como bases cuando su átomo de oxígeno acepta un H^+ .



Nótese en la lista anterior de bases de Lewis que algunos compuestos como los ácidos carboxílicos, los ésteres y las amidas, tienen más de un átomo con un par de electrones no enlazado y, por tanto, pueden reaccionar en más de un sitio; por ejemplo, el ácido acético se puede protonar tanto en el átomo de oxígeno unido doblemente o en el átomo de oxígeno unido de forma sencilla; por lo general en estos casos la reacción ocurre sólo una vez, y se forma el más estable de los dos posibles productos de protonación. Para el ácido acético, la protona-

ción por reacción con ácido sulfúrico tiene lugar sobre el oxígeno unido doblemente debido a que el producto está estabilizado por dos formas resonantes.



EJEMPLO RESUELTO 2.6

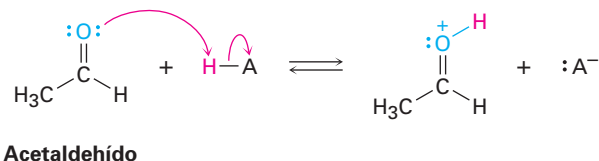
Uso de flechas curvas para mostrar el flujo de electrones

Utilizando flechas curvas, muestre cómo puede actuar el acetaldehído, CH_3CHO , como una base de Lewis.

Estrategia

Una base de Lewis dona un par de electrones a un ácido de Lewis, por tanto, necesitamos localizar los pares de electrones no enlazados en el acetaldehído y utilizar una flecha curva para mostrar el movimiento de un par hacia el átomo de H del ácido.

Solución



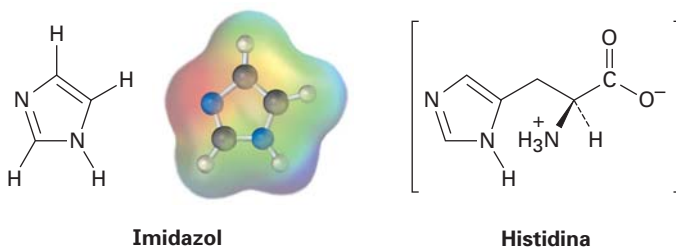
Problema 2.17

Utilizando flechas curvas, muestre cómo las especies en el inciso (a) pueden actuar como bases de Lewis en sus reacciones con HCl , y muestre cómo las especies en el inciso (b) pueden actuar como ácidos de Lewis en sus reacciones con OH^- .

(a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{P}(\text{CH}_3)_3$ (b) H_3C^+ , $\text{B}(\text{CH}_3)_3$, MgBr_2

Problema 2.18

El imidazol forma parte de la estructura del aminoácido histidina y puede actuar como ácido y como base.



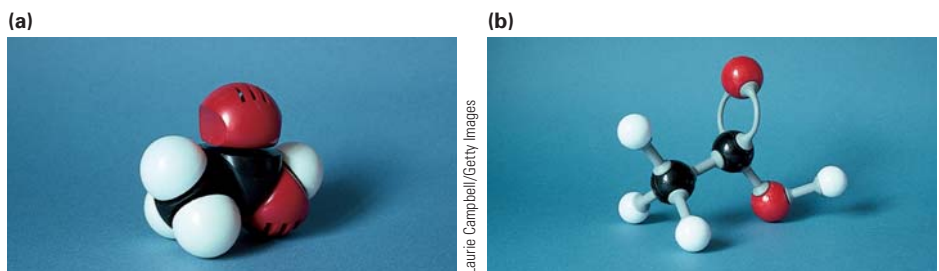
- (a) Obsérvese el mapa de potencial electrostático del imidazol e identifique el átomo de hidrógeno más ácido y el átomo de nitrógeno más básico.
- (b) Dibuje las estructuras para las formas resonantes de los productos que resultan cuando el imidazol es protonado por un ácido y desprotonado por una base.

2.12 Modelos moleculares

Debido a que la química orgánica es una ciencia tridimensional, con frecuencia es crítica la forma molecular para determinar la química que experimenta un compuesto, en el laboratorio y en los organismos vivos; por tanto aprender a visualizar las formas de las moléculas es una habilidad importante que hay que desarrollar. Una técnica útil, en particular cuando tratamos con biomoléculas grandes, es el uso de uno de los varios programas de computadora disponibles para rotar y manipular moléculas en la pantalla; otra técnica es el uso de modelos moleculares, y en la práctica puede aprender a ver varias relaciones espaciales aun cuando esté viendo representaciones bidimensionales, aunque no hay sustituto para la construcción de modelos moleculares, y luego girarlos con las manos para obtener diferentes perspectivas.

Hay disponibles varios tipos de modelos, algunos a un costo relativamente modesto, y es una buena idea tener acceso a un conjunto de modelos mientras estudia este libro. Los *modelos de espacio compacto* son mejores para examinar el congestionamiento dentro de una molécula, pero los *modelos de esferas y barras* son por lo general más económicos y duraderos para el uso estudiantil. La figura 2.6 muestra dos tipos de modelos del ácido acético, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Figura 2.6 Modelos moleculares del ácido acético, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$. (a) Espacio compacto; (b) esferas y barras.

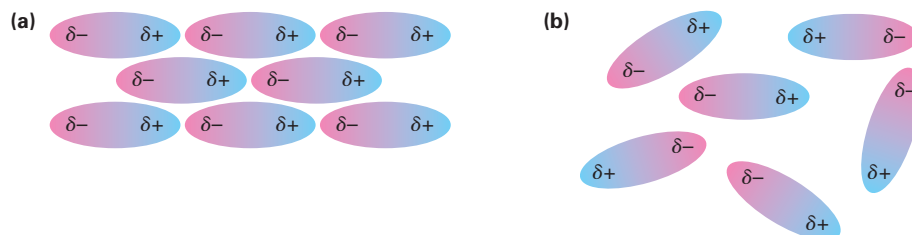


2.13 Interacciones no covalentes

Cuando piensan acerca de la reactividad química, los químicos usualmente enfocan su atención sobre los enlaces, las interacciones covalentes entre los átomos *dentro* de moléculas individuales; sin embargo, también son importantes, en particular en biomoléculas grandes como proteínas y ácidos nucleicos, una variedad de interacciones *entre* moléculas que afectan en forma intensa las propiedades moleculares. En forma colectiva se llaman *fuerzas intermoleculares*, *fuerzas de van der Waals*, o **interacciones no covalentes**, también son de varios tipos diferentes: fuerzas dipolo-dipolo, fuerzas de dispersión y enlaces por puentes de hidrógeno.

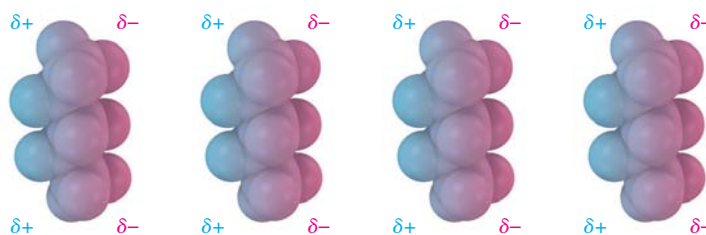
Las *fuerzas dipolo-dipolo* ocurren entre moléculas polares como resultado de interacciones electrostáticas entre dipolos. Las fuerzas pueden ser atractivas o repulsivas, dependiendo de la orientación de las moléculas: atractivas cuando están juntas cargas distintas y repulsivas cuando están juntas cargas iguales. La geometría atractiva es de menor energía y por tanto predominante (figura 2.7).

Figura 2.7 Las fuerzas dipolo-dipolo ocasionan que las moléculas polares (a) se atraigan una a la otra cuando se orientan con cargas diferentes juntas pero (b) se repelen una a la otra cuando se orientan con cargas iguales juntas.

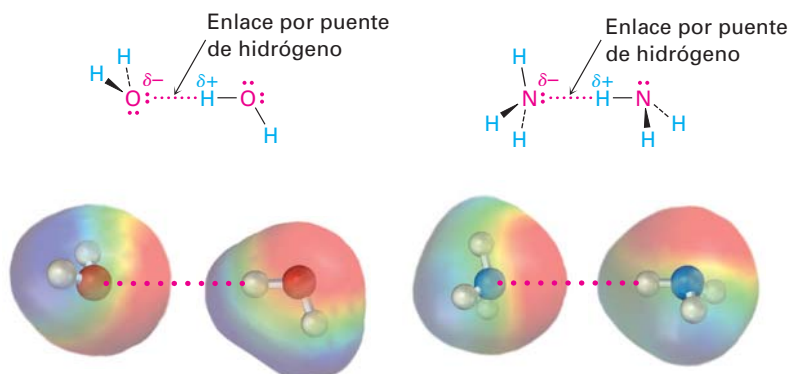


Las *fuerzas de dispersión* ocurren entre todas las moléculas vecinas y surgen porque la distribución electrónica dentro de las moléculas está cambiando constantemente, y aunque uniforme en una base de tiempo promedio, la distribución electrónica aun en las moléculas no polares tiende a ser no uniforme en cualquier instante. Un lado de la molécula puede tener, por casualidad, un ligero exceso de electrones en relación con el lado opuesto, dando a la molécula un dipolo temporal; este dipolo temporal en una molécula ocasiona que una molécula cercana adopte un dipolo temporal opuesto, con el resultado de que se induce una pequeña atracción entre las dos (figura 2.8). Los dipolos temporales moleculares tienen sólo una existencia fugaz y están en constante cambio, pero sus efectos acumulativos son con frecuencia lo suficientemente fuertes como para causar que una sustancia sea líquida o sólida en lugar de gaseosa.

Figura 2.8 Como se muestran en estos modelos del pentano, C_5H_{12} , las fuerzas de dispersión atractivas en moléculas no polares son causadas por dipolos temporales.

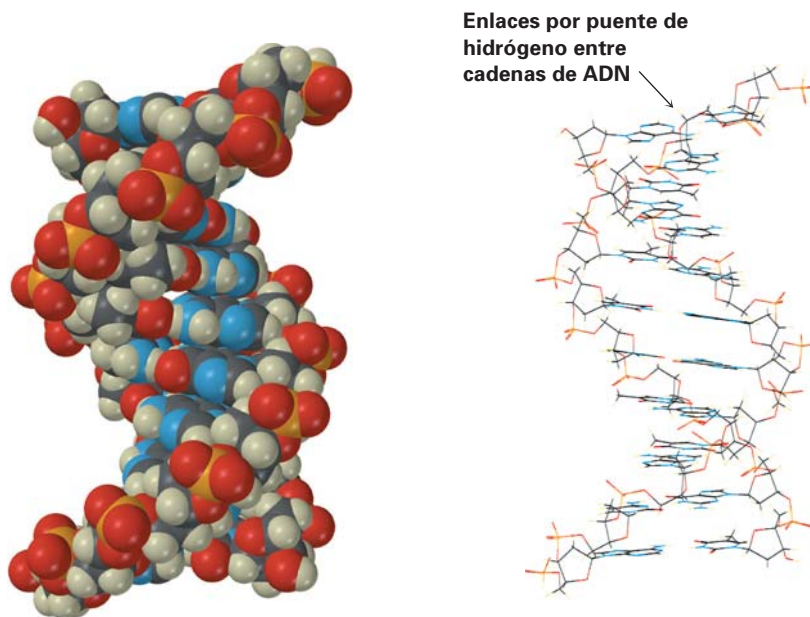


Quizá la más importante de las interacciones no covalentes en las moléculas biológicas es el **enlace por puente de hidrógeno**, una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo de O o de N electronegativo y un par de electrones sin compartir en otro átomo de O o de N. En esencia, un enlace por puente de hidrógeno es una interacción dipolo-dipolo fuerte que involucra enlaces polarizados O–H y N–H. Los mapas de potencial electrostático del agua y del amoníaco muestran claramente los hidrógenos polarizados positivamente (azul), y los oxígenos y nitrógenos polarizados negativamente (rojos).



Los enlaces por puente de hidrógeno tienen enormes consecuencias para los organismos vivos, porque ocasionan que el agua sea un líquido en lugar de un gas a temperaturas ordinarias, mantienen las enzimas en las formas necesarias

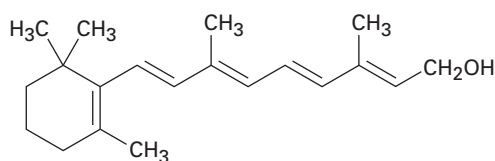
para la catálisis de reacciones biológicas, y ocasionan que las cadenas del ácido desoxirribonucleico (ADN), se apaireen y se enrollen en la doble hélice que almacena la información genética.



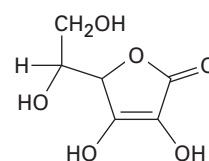
Un segmento del ácido desoxirribonucleico

Otro punto antes de dejar el tema de interacciones no covalentes: los químicos con frecuencia utilizan los términos **hidrófilo**, que significa “amante del agua”, para describir una sustancia que se disuelve en agua e **hidrófobo**, que significa “temeroso del agua”, para describir una sustancia que no se disuelve en agua. Las sustancias hidrófilas como el azúcar de mesa, usualmente tienen un número de cargas iónicas o grupos $-OH$ polares en su estructura, por lo que son atraídas fuertemente por el agua. Las sustancias hidrófobas como el aceite vegetal, no tienen grupos que forman enlaces por puente de hidrógeno, por lo que su atracción por el agua es débil.

Problema 2.19 De las dos vitaminas A y C, una es hidrófila y soluble en agua y la otra es hidrófoba y soluble en grasa. ¿Cuál es cuál?



Vitamina A
(retinol)



Vitamina C
(ácido ascórbico)

Enfocado a . . .



Alcaloides: bases existentes en la naturaleza



© Gustavo Gilabert/CORBIS SABA

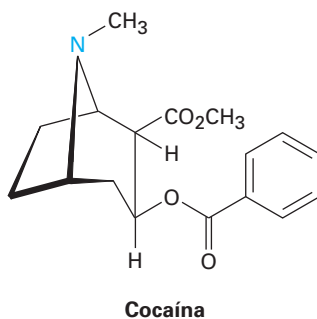
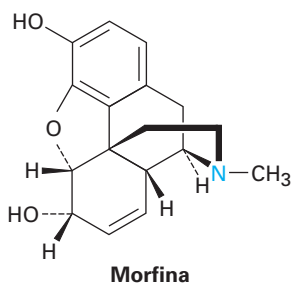
El arbusto de la coca, *Erythroxylon coca*, nativo de las áreas de la selva tropical de la altiplanicie de Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia y el Brasil occidental, es la fuente del alcaloide cocaína.

El amoniaco es una base débil, y como ésta hay un gran número de compuestos orgánicos que contienen nitrógeno llamados *aminas* que son también bases débiles. En los primeros días de la química orgánica, las aminas básicas derivadas de fuentes naturales se conocían como *álcalis vegetales*, pero ahora se llaman *alcaloides*. El estudio de los alcaloides produjo gran parte del ímpetu en el desarrollo de la química orgánica en el siglo XIX y todavía hoy es un área fascinante de la investigación.

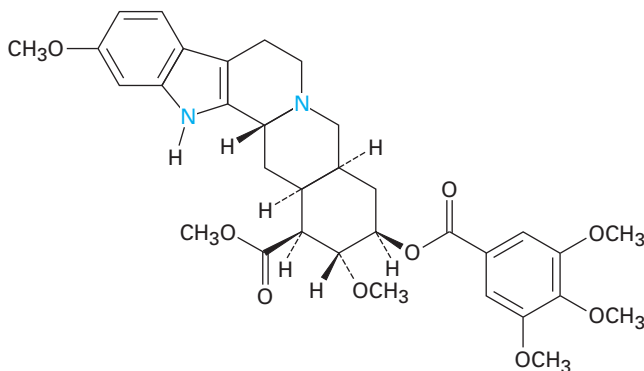
Las estructuras de los alcaloides varían mucho, desde las sencillas a las enormemente complejas. Por ejemplo, el olor del pescado descompuesto es causado principalmente por la metilamina, CH_3NH_2 , un pariente sencillo del amoniaco en el que un grupo CH_3 orgánico sustituye a uno de los hidrógenos del NH_3 . De hecho, el uso del jugo de limón para enmascarar el olor del pescado es una simple reacción

ácido-base del ácido cítrico del limón con la base metilamina del pescado.

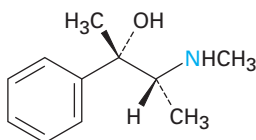
Muchos alcaloides tienen marcadas propiedades biológicas y buena parte de los agentes farmacológicos empleados actualmente se derivan de las aminas naturales. He aquí algunos ejemplos, la morfina, un agente analgésico, se obtiene a partir del opio de la amapola *Papaver somniferum*; la cocaína, un anestésico y un estimulante del sistema nervioso central, se obtiene del arbusto de la coca *Erythroxylon coca*, endémico de las áreas de la selva tropical de la altiplanicie de Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia y el Brasil occidental; la reserpina, un tranquilizante y antihipertensivo, proviene de las raíces pulverizadas de la planta subtropical *Rauwolfia serpentina*; la efedrina, un broncodilatador y descongestivo, se obtiene de la planta china *Ephedra sinica*.



(continúa)



Reserpina



Efedrina

Un reporte reciente de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos estima que se han caracterizado menos del 1 por ciento de todas las especies vivas, por tanto, la química de los alcaloides permanece hasta ahora como un área activa de investigación y se espera que se descubrirán innumerables sustancias con propiedades potencialmente útiles.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Con frecuencia las moléculas orgánicas tienen **enlaces covalentes polares** como resultado de un compartimiento de electrones asimétrico causado por diferencias en la **electronegatividad** de los átomos; por ejemplo, un enlace carbono-oxígeno es polar, porque el oxígeno atrae a los electrones compartidos más fuertemente de lo que lo hace el carbono y los enlaces carbono-hidrógeno son relativamente no polares. Muchas moléculas también son polares debido a la suma vectorial de enlaces polares individuales y de pares de electrones no enlazados. La polaridad de una molécula se mide por su **momento dipolar**, μ .

Se utilizan con frecuencia los signos más (+) y menos (-), para indicar la presencia de **cargas formales** sobre los átomos en las moléculas. La asignación de cargas formales para átomos específicos es una técnica de "contabilidad" que permite contar a los electrones de valencia alrededor de un átomo y ofrece algunas pistas acerca de la reactividad química.

Algunas sustancias, como el ion acetato y el benceno, no pueden representarse por una estructura enlace-línea sencilla y deben ser consideradas como un **híbrido de resonancia** de dos o más estructuras, ninguna de las cuales es correcta por sí misma. La única diferencia entre dos **formas resonantes** radica en la localización de sus electrones π y sin enlazar. Los núcleos permanecen en la misma posición en ambas estructuras y la hibridación de los átomos permanece igual.

ácido conjugado, 49
 ácido de Brønsted-Lowry, 49
 ácido de Lewis, 57
 base conjugada, 49
 base de Brønsted-Lowry, 49
 base de Lewis, 57
 carga formal, 42
 constante de acidez (K_a), 50
 efecto inductivo, 37
 electronegatividad (EN), 36
 enlace covalente polar, 35
 enlace por puente de hidrógeno, 62
 formas resonantes, 43
 híbrido de resonancia, 43

hidrófilo, 63
 hidrófobo, 63
 interacciones no covalentes,
 61
 momento dipolar (μ), 38
 pK_a , 51

La acidez y la basicidad están estrechamente relacionadas a las ideas de polaridad y electronegatividad. Un **ácido de Brønsted-Lowry** es un compuesto que puede donar un protón (ion hidrógeno, H^+), y una **base de Brønsted-Lowry** es un compuesto que puede aceptar un protón. La fuerza de un ácido o una base de Brønsted-Lowry está expresada por su **constante de acidez**, K_a , o por el logaritmo negativo de la constante de acidez, pK_a . A mayor pK_a , más débil es el ácido. Es más útil la definición de Lewis de ácidos y bases. Un **ácido de Lewis** es un compuesto que tiene un orbital vacío de baja energía que puede aceptar un par de electrones; son ejemplos Mg^{2+} , BF_3 , $AlCl_3$ y H^+ . Una **base de Lewis** es un compuesto que puede donar un par de electrones sin compartir; son ejemplos NH_3 y H_2O . La mayor parte de las moléculas orgánicas que contienen oxígeno y nitrógeno pueden actuar como bases de Lewis hacia los ácidos suficientemente fuertes.

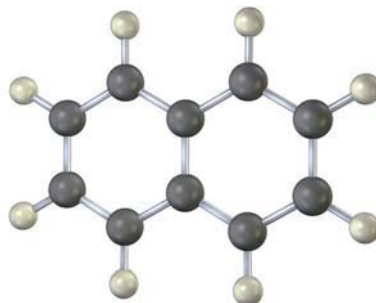
Una variedad de **interacciones no covalentes** tiene un efecto significativo en las propiedades de las biomoléculas grandes. El **enlace por puente de hidrógeno**, —las interacciones atractivas entre un átomo de hidrógeno polarizado positivamente unido a un átomo de oxígeno o nitrógeno con un par de electrones sin compartir en otro átomo de O o N—, es particularmente importante en las formas de determinadas proteínas y ácidos nucleicos.

EJERCICIOS

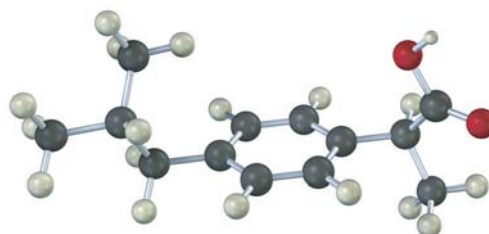
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 2.1 a 2.19 aparecen dentro del capítulo.)

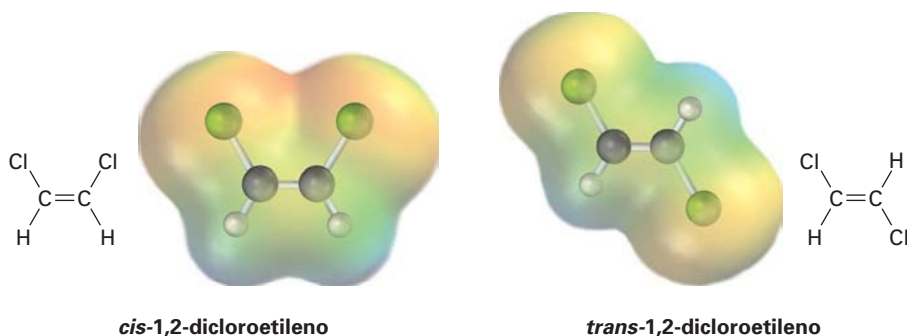
2.20 Ponga los enlaces múltiples en el siguiente modelo del naftaleno, $C_{10}H_8$ (gris = C, marfil = H). ¿Cuántas estructuras resonantes tiene el naftaleno?



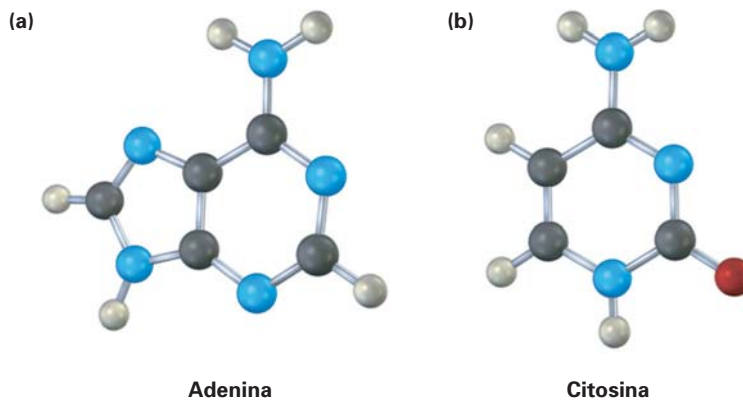
2.21 El siguiente modelo es una representación del ibuprofeno, uno de los analgésicos más comunes. Indique la posición de los enlaces múltiples y dibuje una estructura de enlace-línea del compuesto (gris = C, rojo = O, marfil = H).



2.22 El *cis*-1,2-dicloroetileno y el *trans*-1,2-dicloroetileno son *isómeros*, compuestos con la misma fórmula pero diferentes estructuras químicas. Observe los siguientes mapas de potencial electrostático e indique cuál de los compuestos tiene un momento dipolar.

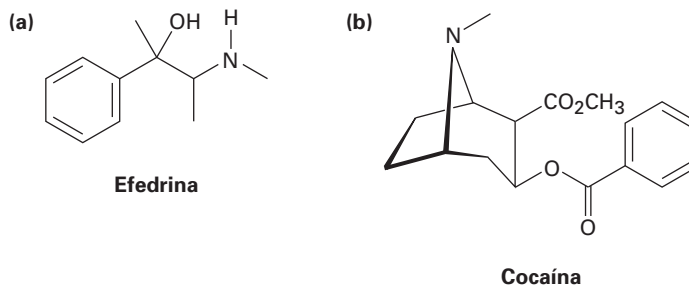


2.23 Los siguientes modelos moleculares son representaciones de (a) adenina y (b) citosina, constituyentes del ADN. Indique para ambos las posiciones de los enlaces múltiples y de los pares no enlazados y dibuje una estructura de enlace-línea para cada compuesto (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).



PROBLEMAS ADICIONALES

2.24 Indique el número de hidrógenos unidos a cada átomo de carbono en las siguientes sustancias y dé la fórmula molecular de cada una:



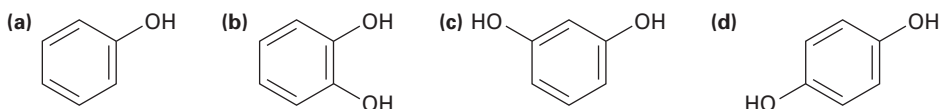
2.25 Identifique al elemento más electronegativo en cada una de las siguientes moléculas:

- (a) CH_2FCl (b) $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$
 (c) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (d) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Li}$

2.26 Utilice la tabla de electronegatividad (figura 2.2) para predecir cuál de los enlaces es más polar en cada uno de los siguientes conjuntos e indique la dirección de la polaridad del enlace para cada compuesto.

- (a) $\text{H}_3\text{C}-\text{Cl}$ o $\text{Cl}-\text{Cl}$ (b) $\text{H}_3\text{C}-\text{H}$ o $\text{H}-\text{Cl}$
 (c) $\text{HO}-\text{CH}_3$ o $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{CH}_3$ (d) $\text{H}_3\text{C}-\text{Li}$ o $\text{Li}-\text{OH}$

2.27 ¿Cuál de las siguientes moléculas tiene un momento dipolar? Indique la dirección esperada en cada una.



2.28 (a) La longitud del enlace $\text{H}-\text{Cl}$ es de 136 pm, ¿cuál sería el momento dipolar del HCl si la molécula fuese 100 por ciento iónica, $\text{H}^+ \text{Cl}^-$?

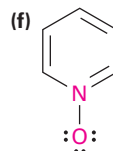
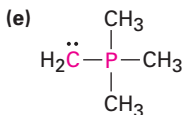
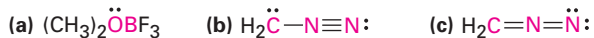
(b) El momento dipolar real del HCl es de 1.08 D. ¿Cuál es el carácter iónico porcentual del enlace $\text{H}-\text{Cl}$?

2.29 El fosgeno, $\text{Cl}_2\text{C}=\text{O}$, tiene un momento dipolar menor que el formaldehído, $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$, aun cuando contiene átomos de cloro electronegativos en lugar del hidrógeno. Explique.

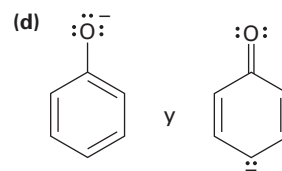
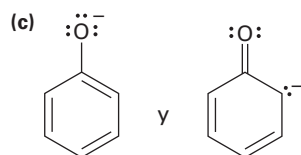
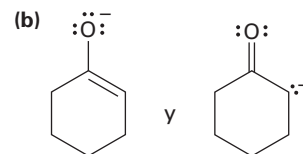
2.30 El fluorometano (CH_3F , $\mu = 1.81$ D) tiene un momento dipolar menor que el clorometano (CH_3Cl , $\mu = 1.87$ D), aun cuando el flúor es más electronegativo que el cloro. Explique.

2.31 El metanotiol, CH_3SH , tiene un momento dipolar sustancial ($\mu = 1.52$), aun cuando el carbono y el azufre tienen electronegatividades idénticas. Explique.

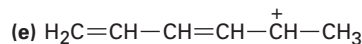
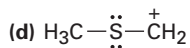
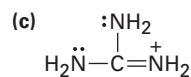
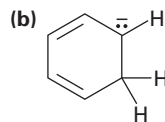
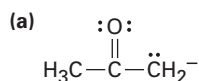
2.32 Calcule las cargas formales en los átomos mostrados en rojo.



2.33 ¿Cuál de los siguientes pares de estructuras representan formas resonantes?



2.34 Dibuje tantas estructuras resonantes como pueda para las siguientes especies:

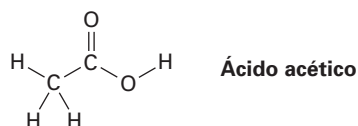


2.35 El ciclobutadieno es una molécula rectangular con dos enlaces dobles más cortos y dos enlaces sencillos más largos, ¿por qué las siguientes estructuras *no* representan formas de resonancia?

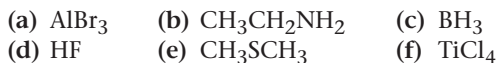


2.36 Los alcoholes pueden reaccionar como ácidos débiles o como bases débiles, al igual que el agua. Muestre la reacción del metanol, CH_3OH , con un ácido fuerte como el HCl y con una base fuerte como $\text{Na}^+ \text{NH}_2^-$.

2.37 El hidrógeno $\text{O}-\text{H}$ en el ácido acético es mucho más ácido que cualquiera de los hidrógenos $\text{C}-\text{H}$. Explique este resultado utilizando estructuras resonantes.

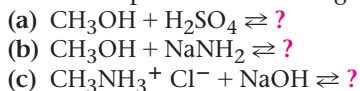


2.38 ¿Cuáles de los siguientes compuestos actúan como ácidos de Lewis y cuáles como bases de Lewis?

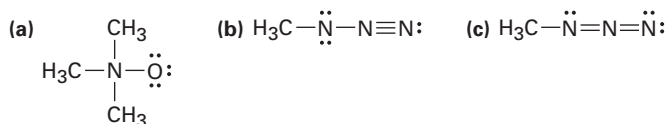


2.39 Dibuje una estructura de electrón-punto para cada una de las moléculas en el problema 2.38 indicando todos los pares de electrones sin compartir.

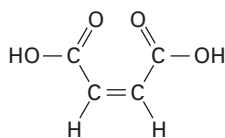
2.40 Escriba los productos de las siguientes reacciones ácido-base:



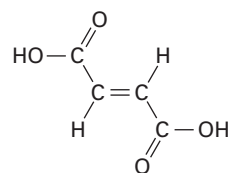
2.41 Asigne cargas formales a los átomos en cada una de las siguientes moléculas:



2.42 El ácido maleico tiene un momento dipolar, pero el muy parecido ácido fumárico, una sustancia involucrada en el ciclo del ácido cítrico por el cual se metabolizan las moléculas de los alimentos, no lo tiene. Explique.

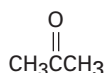
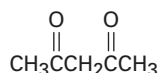
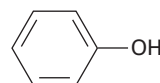


Ácido maleico



Ácido fumárico

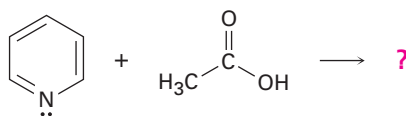
2.43 Clasifique las siguientes sustancias en orden creciente de acidez:

Acetona
($pK_a = 19.3$)2,4-pentanodiona
($pK_a = 9$)Fenol
($pK_a = 9.9$)Ácido acético
($pK_a = 4.76$)

- 2.44 ¿Cuál, si es que la hay, de las cuatro sustancias del problema 2.43 es un ácido suficientemente fuerte como para reaccionar casi por completo con NaOH? (el pK_a del H_2O es de 15.74.)
- 2.45 El ion amonio (NH_4^+ , $pK_a = 9.25$), tiene un pK_a menor que el del ion metilamonio ($CH_3NH_3^+$, $pK_a = 10.66$), ¿cuál es la base más fuerte, el amoniaco (NH_3) o la metilamina (CH_3NH_2)? Explique.
- 2.46 ¿Es el anión *ter*-butóxido una base suficientemente fuerte para reaccionar con el agua? En otras palabras, ¿puede prepararse una disolución de *ter*-butóxido de potasio en agua? El pK_a del alcohol *ter*-butílico es de aproximadamente 18.

*ter*-butóxido de potasio

2.47 Escriba la estructura del producto formado en la reacción de la base orgánica piridina con el ácido orgánico ácido acético y utilice flechas curvas para indicar la dirección del flujo electrónico.



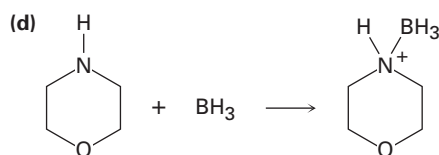
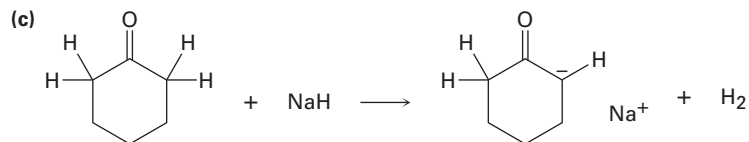
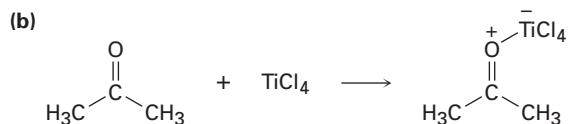
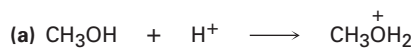
Piridina

Ácido acético

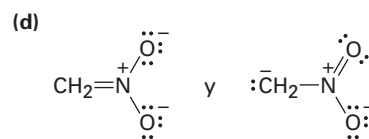
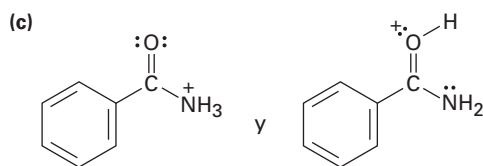
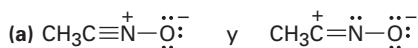
- 2.48 Calcule los valores de K_a a partir de los siguientes pK_a 's:
(a) Acetona, $pK_a = 19.3$ (b) Ácido fórmico, $pK_a = 3.75$
- 2.49 Calcule los valores de pK_a a partir de las siguientes K_a 's:
(a) Nitrometano, $K_a = 5.0 \times 10^{-11}$ (b) Ácido acrílico, $K_a = 5.6 \times 10^{-5}$
- 2.50 ¿Cuál es el pH de una disolución 0.050 M del ácido fórmico, $pK_a = 3.75$?
- 2.51 El bicarbonato de sodio, $NaHCO_3$, es la sal de sodio del ácido carbónico (H_2CO_3), $pK_a = 6.37$. ¿Cuáles de las sustancias mostradas en el problema 2.43 reaccionarán con el bicarbonato de sodio?

2.52 Suponga que tiene dos botellas sin etiqueta, una contiene fenol ($pK_a = 9.9$) y la otra contiene ácido acético ($pK_a = 4.76$). De acuerdo con su respuesta en el problema 2.51, sugiera una manera sencilla para determinar lo que hay en cada botella.

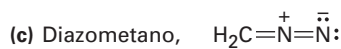
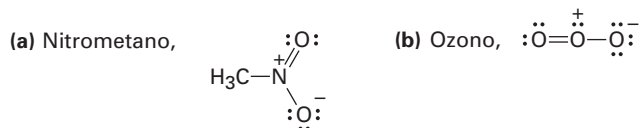
2.53 Identifique los ácidos y las bases en las siguientes reacciones:



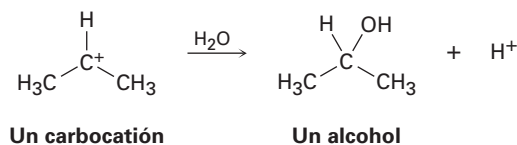
2.54 ¿Cuáles de los siguientes pares representan estructuras resonantes?



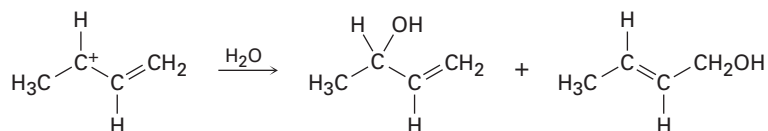
2.55 Dibuje todas las estructuras resonantes que pueda para las siguientes especies, añadiendo a cada una las cargas formales apropiadas:



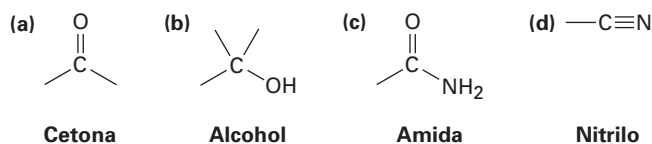
2.56 Los carbocationes, iones que contienen un átomo de carbono trivalente cargado positivamente, reaccionan con agua para dar alcoholes:



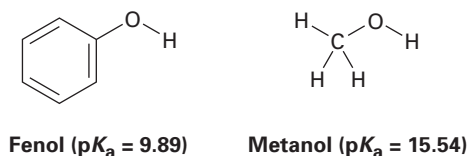
¿Cómo puede explicar el hecho de que el siguiente carbocatión da una mezcla de *dos* alcoholes al reaccionar con agua?



2.57 En el siguiente capítulo veremos que las moléculas orgánicas pueden clasificarse de acuerdo con los *grupos funcionales* que contienen, donde un grupo funcional es un conjunto de átomos con una reactividad química característica. Utilice los valores de electronegatividad dados en la figura 2.2 para predecir la dirección de la polarización de los siguientes grupos funcionales.



2.58 El fenol, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$, es un ácido más fuerte que el metanol, CH_3OH , aun cuando ambos contienen un enlace O—H . Dibuje las estructuras de los aniones resultantes a partir de la pérdida del H^+ del fenol y del metanol y utilice estructuras resonantes para explicar la diferencia en la acidez.





3

Compuestos orgánicos: alcanos y su estereoquímica

De acuerdo con el *Chemical Abstracts*, la publicación que resume y cataloga la literatura química, hay más de 30 millones de compuestos orgánicos conocidos. Cada uno de estos compuestos tiene sus propiedades físicas únicas, como sus puntos de fusión y de ebullición, y cada uno tiene su reactividad química característica.

Los químicos han aprendido a través de muchos años de experiencia que los compuestos orgánicos pueden clasificarse en familias de acuerdo con sus características estructurales y que los miembros de una familia con frecuencia tienen un comportamiento químico similar. En lugar de manejar 30 millones de compuestos con reactividad aleatoria, hay algunas docenas de familias de compuestos orgánicos cuya química se puede predecir de manera razonable. En el resto del libro estudiaremos la química de familias específicas, y en este capítulo comenzaremos con la familia más sencilla, la de los *alcanos*.

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Los alcanos son relativamente inertes, sin embargo, brindan un medio útil para introducir algunas ideas generales importantes. En este capítulo, utilizaremos los alcanos para discutir el método básico para la nomenclatura de los compuestos orgánicos y para impartir una introducción inicial a algunos de los aspectos tridimensionales de las moléculas, un tema de particular importancia en la comprensión de la química orgánica biológica.

3.1 Grupos funcionales

Se conoce como *grupos funcionales* a las características estructurales que hacen posible la clasificación de los compuestos en familias. Un **grupo funcional** es un grupo de átomos que tienen un comportamiento químico característico en todas las moléculas en las que aparece; por ejemplo, comparemos el etileno, una hormona de las plantas que causa la madurez de las frutas, con el menteno, una molécula mucho más complicada. Ambas sustancias contienen un grupo funcional de enlace doble carbono-carbono, y por tanto ambas reaccionan de la misma manera con el Br_2 para dar productos en los cuales se añade un átomo de Br a cada uno de los carbonos doblemente enlazados (figura 3.1). Este ejemplo es típico: *la química de todas las moléculas orgánicas, independientemente de su tamaño y complejidad, está determinada por los grupos funcionales que contiene.*

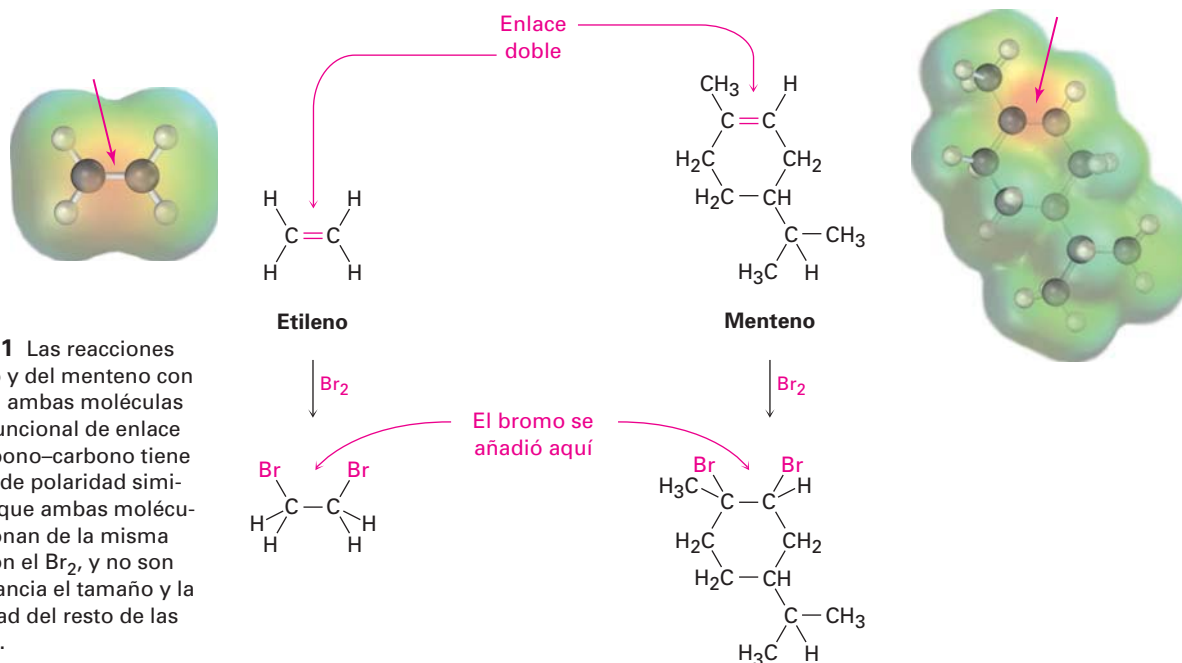
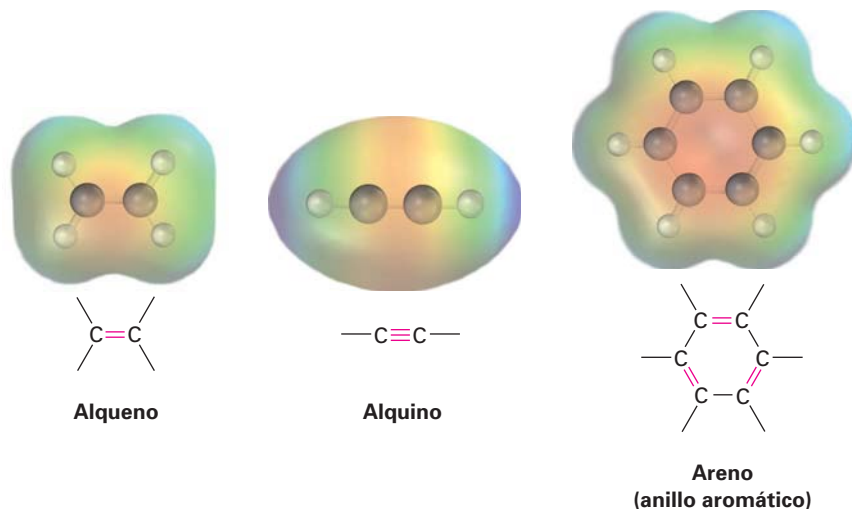


Figura 3.1 Las reacciones del etileno y del menteno con bromo. En ambas moléculas el grupo funcional de enlace doble carbono-carbono tiene un patrón de polaridad similar, por lo que ambas moléculas reaccionan de la misma manera con el Br₂, y no son de importancia el tamaño y la complejidad del resto de las moléculas.

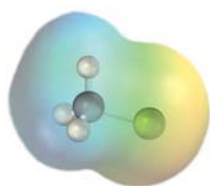
Observe cuidadosamente la tabla 3.1 en las páginas 76 y 77, la cual lista varios de los grupos funcionales comunes y proporciona ejemplos simples de su presencia. Algunos grupos funcionales tienen sólo enlaces carbono-carbono dobles y triples; otros tienen átomos de halógeno, y otros contienen oxígeno, nitrógeno o azufre. La mayor parte de la química que estudiará es la de estos grupos funcionales.

Grupos funcionales con enlaces múltiples carbono-carbono

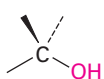
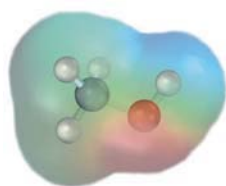
Los alquenos, los alquinos y los arenos (compuestos aromáticos) contienen enlaces múltiples carbono-carbono; los *alquenos* tienen un enlace doble; los *alquinos* tienen un enlace triple y los *arenos* tienen enlaces sencillos y dobles alternados en un anillo de seis átomos de carbono. Estos compuestos también tienen similitudes químicas debido a sus semejanzas estructurales.



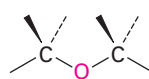
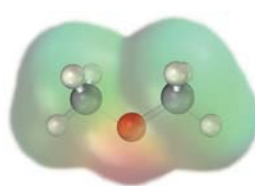
Grupos funcionales con un carbono unidos con un enlace sencillo a un átomo electronegativo Los haluros de alquilo (haloalcanos), los alcoholes, los éteres, las aminas, los tioles, los sulfuros y los disulfuros tienen un átomo de carbono unidos con un enlace sencillo a un átomo electronegativo: halógeno, oxígeno, nitrógeno o azufre. Los *haluros de alquilo* tienen un átomo de carbono unido al halógeno ($-X$), los *alcoholes* tienen un átomo de carbono unido al oxígeno de un grupo hidroxilo ($-OH$), los *éteres* tienen dos átomos de carbono unidos al mismo oxígeno, los *organofosfatos* tienen un átomo de carbono unido al oxígeno del grupo fosfato ($-OPO_3^{2-}$), las *aminas* tienen un átomo de carbono unido a un nitrógeno, los *tioles* tienen un átomo de carbono unido a un grupo $-SH$, los *sulfuros* tienen dos átomos de carbonos unidos al mismo azufre y los *disulfuros* tienen átomos de carbono unidos a dos azufres unidos entre sí. En todos los casos, los enlaces son polares, con el átomo de carbono portando una carga parcial positiva ($\delta+$) y el átomo electronegativo portando una carga parcial negativa ($\delta-$).



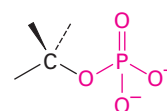
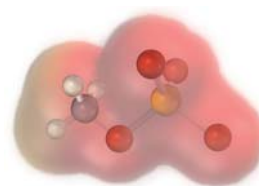
Haluro de alquilo
(haloalcano)



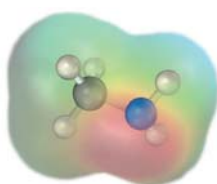
Alcohol



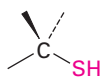
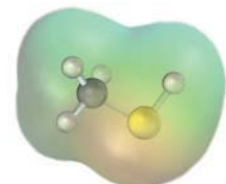
Éter



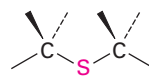
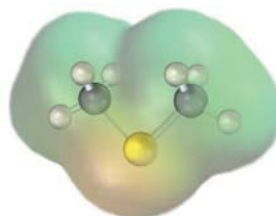
Fosfato



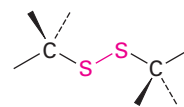
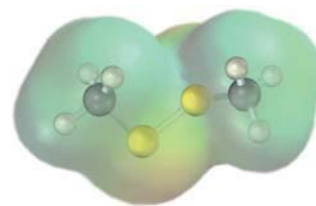
Amina



Tiolo



Sulfuro



Disulfuro

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

Nótese particularmente las últimas siete renglones en la tabla 3.1, la cual lista las diferentes familias de compuestos que contienen al *grupo carbonilo*, $C=O$. Los grupos funcionales con un enlace doble carbono-oxígeno están presentes en gran parte de los compuestos orgánicos y en prácticamente todas las moléculas biológicas; estos compuestos se comportan de manera similar en varios aspectos pero difieren dependiendo de la identidad de los átomos unidos al carbono del grupo carbonilo. Los *aldehídos* tienen por lo menos un hidrógeno unido al $C=O$, las *cetonas* tienen dos carbonos unidos al $C=O$, los *ácidos carboxílicos* tienen un grupo $-OH$ unido al $C=O$, los *ésteres* tienen un oxígeno parecido al de los éteres unido al $C=O$, las *amidas* tienen un nitrógeno parecido al de las aminas unido

Tabla 3.1 Estructuras de algunos grupos funcionales comunes

Nombre	Estructura ¹	Terminación del nombre ²	Ejemplo
Alqueno (enlace doble)		-eno	H ₂ C=CH ₂ Eteno
Alquino (enlace triple)		-ino	HC≡CH Etino
Areno (anillo aromático)		Ninguna	
Haluro	 (X = F, Cl, Br, I)	Ninguna	CH ₃ Cl Clorometano
Alcohol		-ol	CH ₃ OH Metanol
Éter		éter	CH ₃ OCH ₃ Éter dimetilico
Monofosfato		fosfato	CH ₃ OPO ₃ ²⁻ Fosfato de metilo
Amina		-amina	CH ₃ NH ₂ Metilamina
Imina (base de Schiff)		Ninguna	
Nitrilo		-nitrilo	CH ₃ C≡N Etanonitrilo
Nitro		Ninguna	CH ₃ NO ₂ Nitrometano
Tiol		-tiol	CH ₃ SH Metanotiol

¹Se asume que los enlaces cuyas conexiones no se especifican están conectados a los átomos de carbono o hidrógeno en el resto de la molécula.

²Nota del revisor: Algunas de las terminaciones de los nombres en inglés pasan a estar al principio del nombre en español, por ejemplo methyl phosphate a fosfato de metilo.

(continúa)

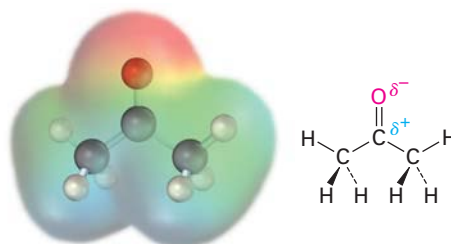
Tabla 3.1 Estructuras de algunos grupos funcionales comunes (continúa)

Nombre	Estructura ¹	Terminación del nombre ²	Ejemplo
Sulfuro		<i>sulfuro</i>	CH ₃ SCH ₃ Sulfuro de dimetilo
Disulfuro		<i>disulfuro</i>	CH ₃ SSCH ₃ Disulfuro de dimetilo
Carbonilo			
Aldehído		<i>-al</i>	 CH ₃ CH Etanal
Cetona		<i>-ona</i>	 CH ₃ CCH ₃ Propanona
Ácido carboxílico		<i>ácido -oico</i>	 CH ₃ COH Ácido etanoico
Éster		<i>-oato</i>	 CH ₃ COCH ₃ Etanoato de metilo
Amida		<i>-amida</i>	 CH ₃ CNH ₂ Etanamida
Anhídrido de ácido carboxílico		<i>anhídrido -oico</i>	 CH ₃ COOCH ₃ Anhídrido etanoico
Cloruro de ácido carboxílico		<i>cloruro de -oilo</i>	 CH ₃ CCl Cloruro de etanoilo

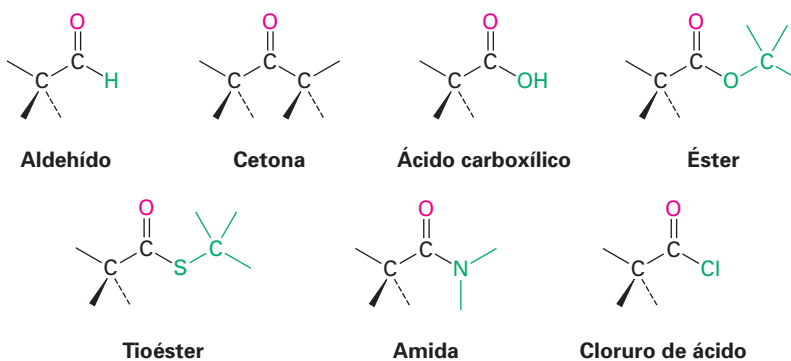
¹Se asume que los enlaces cuyas conexiones no se especifican están conectados a los átomos de carbono o hidrógeno en el resto de la molécula.

²Nota del revisor: Algunas de las terminaciones de los nombres en inglés pasan a estar al principio del nombre en español, por ejemplo dimethyl sulfide a sulfuro de dimetilo.

al C=O, los *cloruros de ácido* tienen un cloro unido al C=O y así sucesivamente. El átomo de carbono del carbonilo porta una carga parcial positiva (δ^+), y el oxígeno porta una carga parcial negativa (δ^-).

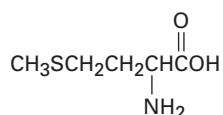


Acetona: un compuesto carbonílico típico

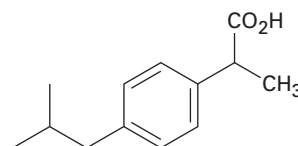


Problema 3.1 Identifique los grupos funcionales en cada una de las siguientes moléculas:

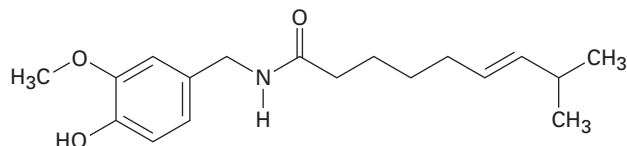
(a) Metionina, un aminoácido:



(b) Ibuprofeno, un analgésico:



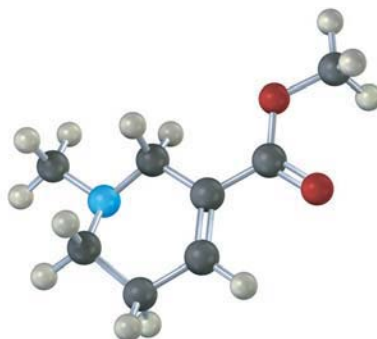
(c) Capsaicina, la sustancia picante en los chiles:



Problema 3.2 Proponga estructuras para moléculas simples que contengan los siguientes grupos funcionales:

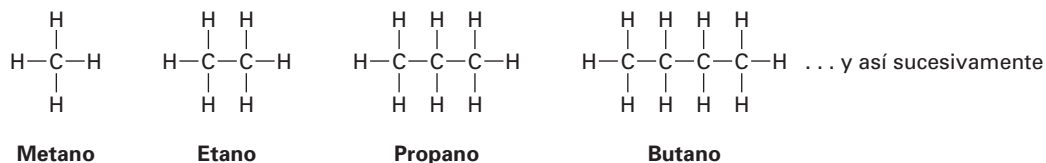
- (a) Alcohol (b) Anillo aromático (c) Ácido carboxílico
 (d) Amina (e) Cetona y amina (f) Dos enlaces dobles

Problema 3.3 Identifique los grupos funcionales en el siguiente modelo de la arecolina, un fármaco veterinario utilizado para controlar los gusanos en los animales. Convierta la representación en estructura de enlace-línea y en una fórmula molecular (rojo = O, azul = N).

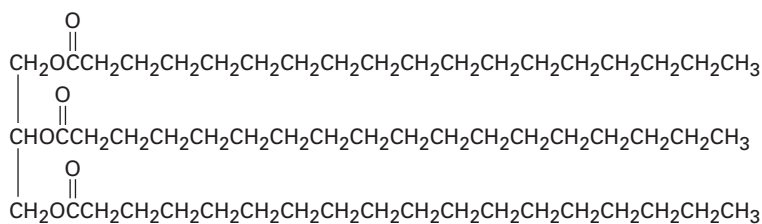


3.2 Alcanos e isómeros de alcanos

Antes de comenzar un estudio sistemático de los diferentes grupos funcionales, veamos primero la familia de moléculas más simple —los *alcanos*— para desarrollar algunas ideas generales que aplican a todas las familias. En la sección 1.7 vimos que el enlace sencillo carbono-carbono en el etano resulta del traslape σ (frontal) de los orbitales sp^3 del carbono; si imaginamos tres, cuatro, cinco o incluso más átomos de carbono unidos por un enlace sencillo C–C podemos generar la gran familia de moléculas llamada **alcanos**.

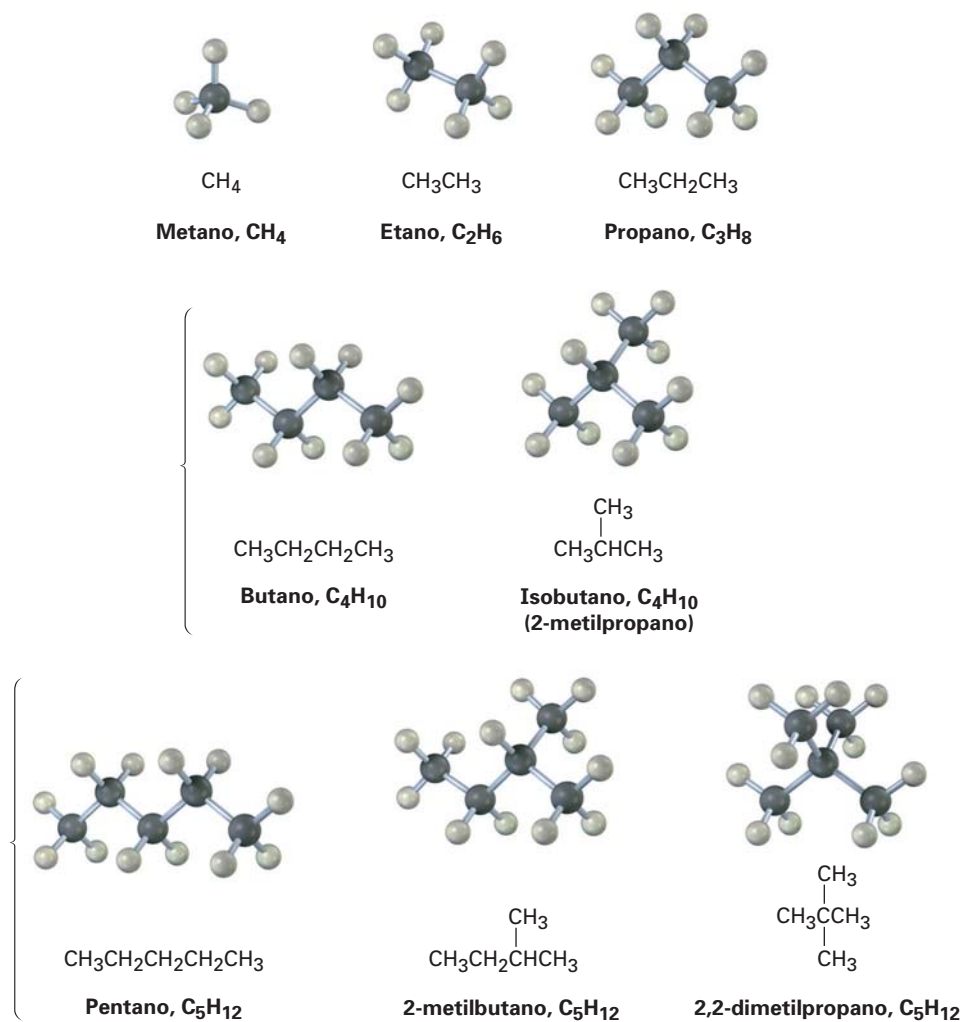


Con frecuencia los alcanos se describen como *hidrocarburos saturados*, **hidrocarburos** porque sólo contienen carbono e hidrógeno; **saturados** porque sólo tienen enlaces sencillos C–C y C–H y, por tanto, contienen el máximo número posible de hidrógenos por carbono; tienen la fórmula general C_nH_{2n+2} , donde n es un entero; ocasionalmente a los alcanos también se les conoce como compuestos **alifáticos**, un nombre derivado de la palabra griega *aleiphas*, que significa “grasa”. En la sección 27.1 veremos que varias grasas animales contienen cadenas largas de carbono similares a los alcanos.



Una grasa animal típica

Piense acerca de las maneras en que el carbono y el hidrógeno pueden combinarse para formar alcanos; sólo es posible una estructura con un carbono y cuatro hidrógenos: el metano, CH_4 . De manera similar, sólo hay una combinación de dos carbonos con seis hidrógenos (etano, CH_3CH_3), y únicamente una combinación de tres carbonos con ocho hidrógenos (propano, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$); sin embargo, es posible más de una estructura si se combinan números más grandes de carbonos e hidrógenos, por ejemplo, hay *dos* sustancias con la fórmula C_4H_{10} : los cuatro carbonos pueden estar todos en una fila (butano), o pueden ramificarse (isobutano); de manera similar, hay tres moléculas de C_5H_{12} , y así sucesivamente para los alcanos más grandes.



Los compuestos como el butano y el pentano, en los cuales todos los carbonos están conectados en una fila, se llaman **alcanos de cadena recta**, o *alcanos normales*. Los compuestos como el 2-metilpropano (isobutano), el 2-metilbutano y el 2,2-dimetilpropano, en los cuales los carbonos ramifican cadenas, se llaman **alcanos de cadena ramificada**. La diferencia entre los dos es que usted puede dibujar una línea que conecte a todos los carbonos de un alcano de cadena recta sin volver a trazar el camino o levantar el lápiz del papel; sin embargo,

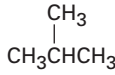
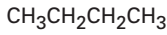


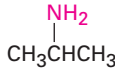
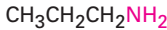
Tabla 3.2 Número de isómeros de alcanos

Fórmula	Número de isómeros
C ₆ H ₁₄	5
C ₇ H ₁₆	9
C ₈ H ₁₈	18
C ₉ H ₂₀	35
C ₁₀ H ₂₂	75
C ₁₅ H ₃₂	4,347
C ₂₀ H ₄₂	366,319
C ₃₀ H ₆₂	4,111,846,763

para un alcano de cadena ramificada tiene que volver a trazar su camino o levantar el lápiz del papel para dibujar una línea que conecte a todos los carbonos.

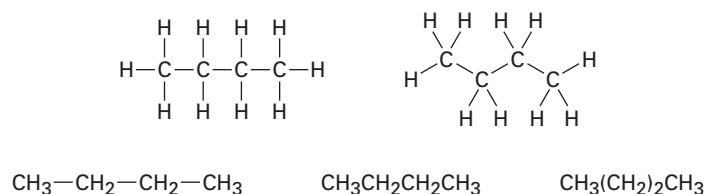
Los compuestos como las dos moléculas de C₄H₁₀ y las tres moléculas de C₅H₁₂, los cuales tienen la misma fórmula pero estructuras diferentes, se llaman **isómeros**, del griego *isos* + *meros*, que significa “hecho de las mismas partes”. Los **isómeros** son compuestos que tienen los mismos números y tipos de átomos pero difieren en la forma en la que éstos se arreglan. Los compuestos como el butano y el isobutano, en los cuales los átomos están conectados de manera diferente, se llaman **isómeros constitucionales**. Veremos en breve que también son posibles otros tipos de isómeros, aun en compuestos en los cuales los átomos están conectados en el mismo orden; como muestra la tabla 3.2, el número de isómeros de alcanos posibles se incrementa de manera sustancial a medida que aumenta el número de átomos de carbono.

El isomerismo constitucional no se limita a los alcanos, sino que ocurre en forma extensa a través de la química orgánica. Los isómeros constitucionales pueden tener esqueletos de carbono diferentes (como en el isobutano y el butano), grupos funcionales diferentes (como en el etanol y el éter dimetílico), o diferentes posiciones de un grupo funcional a lo largo de la cadena (como en la isopropilamina y la propilamina). Independientemente de la razón para el isomerismo, los isómeros constitucionales siempre son compuestos distintos con propiedades distintas, pero con la misma fórmula.

Esqueletos de carbono diferentes C ₄ H ₁₀		y	
	2-metilpropano (isobutano)		Butano
Grupos funcionales diferentes C ₂ H ₆ O		y	
	Etanol		Éter dimetílico
Posición diferente de grupos funcionales C ₃ H ₉ N		y	
	Isopropilamina		Propilamina

Un alcano puede representarse arbitrariamente de varias maneras; por ejemplo, en la cadena recta el alcano con cuatro carbonos llamado butano puede representarse por cualquiera de las estructuras mostradas en la figura 3.2. Estas estructuras no implican alguna geometría tridimensional particular para el butano, sino que indican sólo las conexiones entre los átomos. Como se vio en la sección 1.12, en la práctica los químicos rara vez dibujan todos los enlaces en una molécula y por lo general se refieren al butano con la estructura condensada, CH₃CH₂CH₂CH₃ o CH₃(CH₂)₂CH₃. Lo más importante, el butano aun puede representarse como *n*-C₄H₁₀, donde *n* significa butano *normal* (cadena recta).

Figura 3.2 Algunas representaciones del butano, C₄H₁₀; la molécula es la misma independientemente de cómo se represente. Estas estructuras sólo implican que el butano tiene una cadena continua de cuatro átomos de carbono; no implican alguna geometría específica.



Como se muestra en la tabla 3.3, se nombran a los alcanos de cadena recta de acuerdo con el número de átomos de carbono que contienen y con excepción de los primeros cuatro compuestos —metano, etano, propano y butano— cuyos nombres tienen raíces históricas, los alcanos se nombran con base en números griegos. El sufijo *-ano* se añade al final de cada nombre para indicar que la molécula identificada es un alcano, por tanto, el *pentano* es el alcano con cinco carbonos, el *hexano* es el alcano con seis carbonos y así sucesivamente. De inmediato veremos que estos nombres de alcanos forman la base para la nomenclatura de todos los demás compuestos orgánicos, por lo que al menos deben memorizarse los primeros diez.

Tabla 3.3 Nombres de alcanos de cadena recta

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

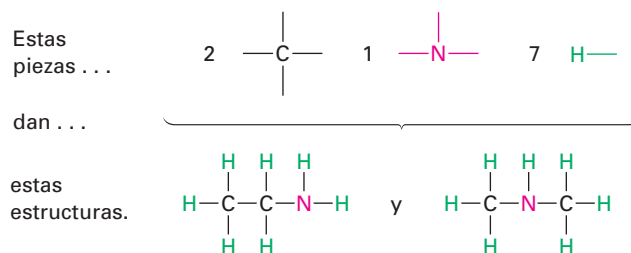
EJEMPLO RESUELTO 3.1

Representación de las estructuras de isómeros

Proponga las estructuras para dos isómeros con la fórmula C_2H_7N .

Estrategia Sabemos que el carbono forma cuatro enlaces, que el nitrógeno forma tres y el hidrógeno uno; escriba abajo los átomos de carbono primero y luego utilice una combinación de prueba y error más intuición para colocar las piezas juntas.

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



- Problema 3.4** Dibuje las estructuras de los cinco isómeros de C_6H_{14} .
- Problema 3.5** Proponga estructuras que concuerden con las siguientes descripciones:
- Dos ésteres isoméricos con la fórmula $C_5H_{10}O_2$
 - Dos nitrilos isoméricos con la fórmula C_4H_7N
 - Dos disulfuros isoméricos con la fórmula $C_4H_{10}S_2$
- Problema 3.6** ¿Cuántos isómeros hay con las siguientes descripciones?
- Alcoholes con la fórmula C_3H_8O
 - Bromoalcanos con la fórmula C_4H_9Br

3.3 Grupos alquilo

Si imagina usted que se quita un átomo de hidrógeno de un alcano, la estructura parcial que queda se llama **grupo alquilo**; los grupos alquilo no son compuestos estables por sí mismos, sino que son partes simples de compuestos mayores. Los grupos alquilo se nombran al reemplazar la terminación *-ano* del alcano original por la terminación *-ilo*; por ejemplo, al quitar un átomo de hidrógeno del metano, CH_4 , se genera un grupo *metilo*, $-CH_3$, y al quitar un hidrógeno del etano, CH_3CH_3 , se genera un grupo *etilo*, $-CH_2CH_3$. De manera similar, al quitar un átomo de hidrógeno de un carbono en un extremo de un alcano de cadena recta se obtienen las series de grupos alquilo de cadena recta que se muestran en la tabla 3.4. Al combinar un grupo alquilo con cualquiera de los grupos funcionales listados anteriormente se hace posible generar y nombrar varios miles de compuestos; por ejemplo:

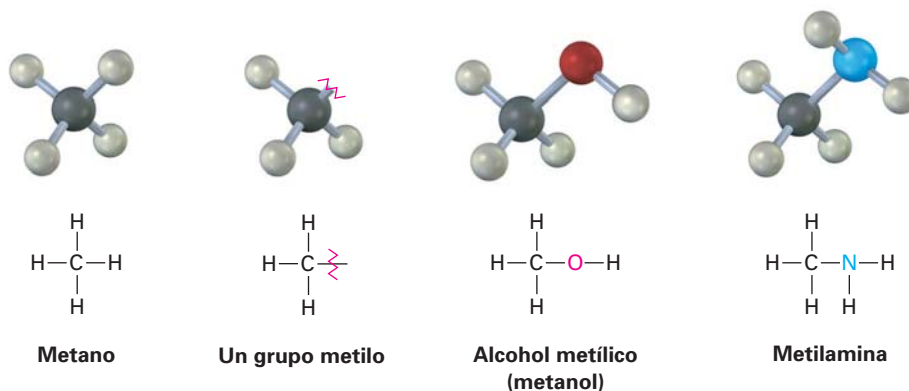
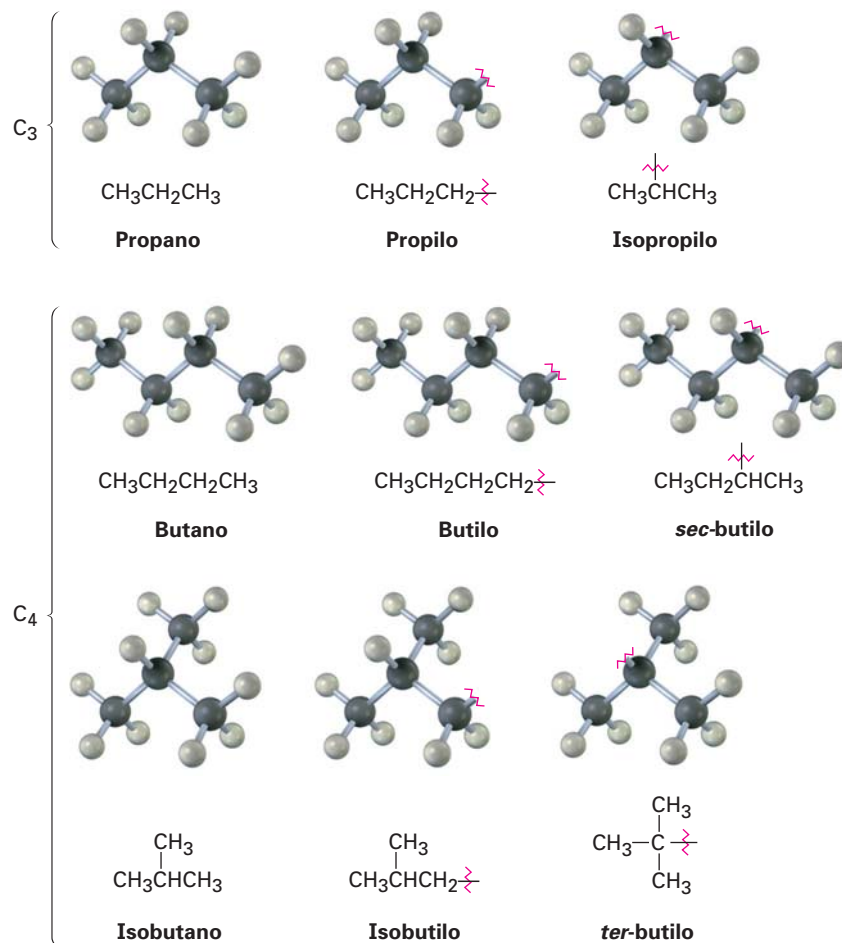


Tabla 3.4 Algunos grupos alquilo de cadena recta

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

De la misma manera en que los grupos alquilo de cadena recta se generan al remover un hidrógeno de un carbono *terminal*, los grupos alquilo ramificados se generan al remover un átomo de hidrógeno de un carbono *interno*; son posibles dos grupos alquilo de 3 carbonos y cuatro grupos alquilo de 4 carbonos (figura 3.3).

Figura 3.3 Grupos alquilo generados a partir de alcanos de cadena recta.



Unas palabras más acerca de la nomenclatura de grupos alquilo: el prefijo *sec-* (para secundario) y *ter-* (para terciario) utilizado para los grupos alquilo C₄ en la figura 3.3 se refieren al número de otros átomos de carbono unidos al átomo de carbono ramificado. Hay cuatro posibilidades: primario (1°), secundario (2°), terciario (3°), y cuaternario (4°).



El carbono *primario* (1°), está unido a otro carbono.



El carbono *secundario* (2°) está unido a otros dos carbonos.



El carbono *terciario* (3°), está unido a otros tres carbonos.

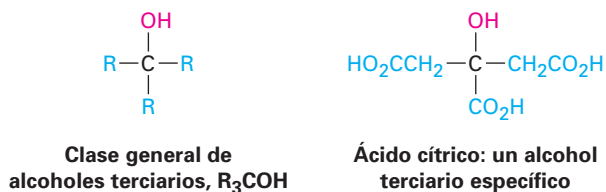


El carbono *cuaternario* (4°), está unido a otros cuatro carbonos.

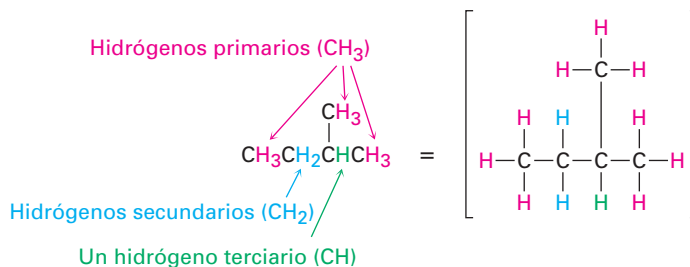
El símbolo **R** es utilizado en química orgánica para representar un grupo orgánico *generalizado*; el grupo **R** puede ser metilo, etilo, propilo o cualquiera de

una multitud de otros; podría pensar en **R** como la representación del Resto de la molécula, que no se interesa en especificar.

Los términos *primario*, *secundario*, *terciario* y *cuaternario* son utilizados rutinariamente en química orgánica y sus significados vienen de una segunda naturaleza; por ejemplo, si dijéramos, “El ácido cítrico es un alcohol terciario”, nos deberíamos referir a que tiene un grupo funcional alcohol (–OH), unido a un átomo de carbono que está a su vez unido a otros tres carbonos. (Estos otros tres carbonos pueden también conectar con otros grupos funcionales).

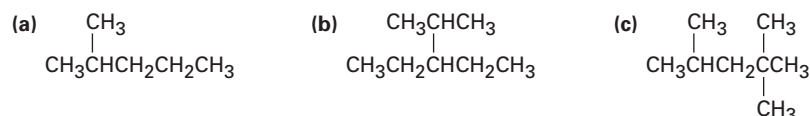


Además, también decimos que los átomos de hidrógeno pueden ser primarios, secundarios o terciarios. Los átomos de hidrógenos primarios están conectados a carbonos primarios (RCH₃), los hidrógenos secundarios están conectados a carbonos secundarios (R₂CH₂), y los hidrógenos terciarios están conectados a carbonos terciarios (R₃CH). No existe, por supuesto, un hidrógeno cuaternario. (¿Por qué?)



Problema 3.7 Dibuje los ocho grupos alquilo con 5 carbonos (isómeros del pentilo).

Problema 3.8 Identifique los átomos de carbono en las siguientes moléculas como primarios, secundarios, terciarios o cuaternarios:



Problema 3.9 Identifique los átomos de hidrógeno en los compuestos que se muestran en el problema 3.8 como primarios, secundarios o terciarios.

Problema 3.10 Dibuje estructuras de alcanos que coincidan con las siguientes descripciones:

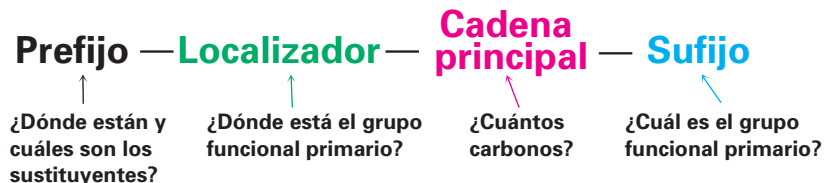
- Un alcano con dos carbonos terciarios
- Un alcano que contenga un grupo isopropilo
- Un alcano que tenga un carbono cuaternario y uno secundario

3.4 Nomenclatura de alcanos

Cuando se conocían pocas sustancias orgánicas puras, los nuevos compuestos se nombraban de acuerdo con el capricho de su descubridor; por tanto, la urea ($\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$), es una sustancia cristalina aislada a partir de la orina; la morfina ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$) es un analgésico cuyo nombre se deriva de Morfeo, el dios griego de los sueños; y el ácido barbitúrico es un agente tranquilizante que se dice fue nombrado por su descubridor en honor de su amiga Bárbara.

A medida que se desarrollaba lentamente la ciencia de la química orgánica en el siglo XIX, también lo hizo el número de compuestos conocidos y la necesidad de disponer de un método sistemático para nombrarlos. El sistema de nomenclatura que utilizaremos en este libro es el ideado por la Unión Internacional de la Química Pura y Aplicada (IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry*).

En el sistema IUPAC un nombre químico tiene por lo regular cuatro partes: prefijo, localizador, cadena principal y sufijo. El prefijo especifica la localización y la identificación de varios grupos **sustituyentes** en la molécula, el localizador indica la localización del grupo funcional primario, la cadena principal selecciona una parte principal de la molécula e indica cuántos átomos de carbono están en esta parte y el sufijo identifica al grupo funcional primario.

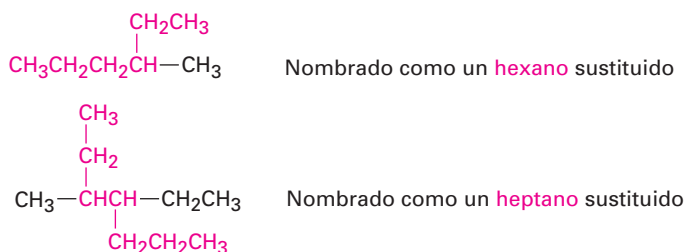


Se darán las reglas aplicables de la IUPAC a medida que cubramos nuevos grupos funcionales en capítulos posteriores. Además, el apéndice A al final de este libro muestra una vista general de la nomenclatura orgánica y cómo se nombran los compuestos que contienen más de un grupo funcional. Por ahora, veamos cómo se nombran los alcanos de cadena ramificada y aprendamos las reglas de nomenclatura generales aplicables a todos los compuestos.

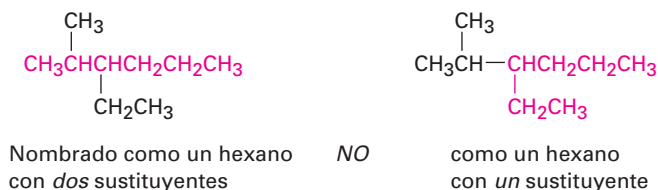
Todos los alcanos de cadena ramificada, exceptuando los más complejos, pueden nombrarse siguiendo cuatro pasos y se necesita un quinto paso para muy pocos compuestos.

Paso 1 Encuentre el hidrocarburo principal.

- (a) Encuentre la cadena continua más larga de átomos de carbono en la molécula y utilice el nombre de esa cadena como el nombre de la cadena principal; puede ser que no sea siempre aparente la cadena más larga por la manera en la que está escrita, por lo que tendrá que “doblar esquinas”.



- (b) Si están presentes dos cadenas diferentes de igual longitud, elija como cadena principal la que tenga el mayor número de puntos de ramificación.



Paso 2 Numere los átomos en la cadena principal.

- (a) Empiece en el extremo más cercano al primer punto de ramificación, numere cada átomo de carbono en la cadena principal.



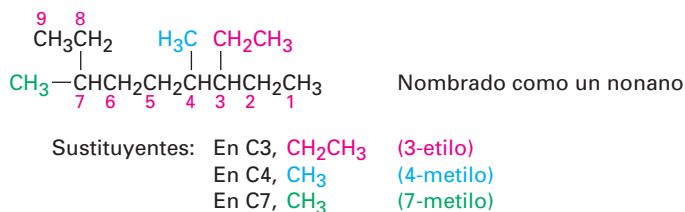
La primera ramificación ocurre en C3 en el sistema de numeración correcto, no en C4.

- (b) Si las ramificaciones están a la misma distancia de ambos extremos de la cadena principal, empiece a numerar en el extremo más cercano al segundo punto de ramificación.

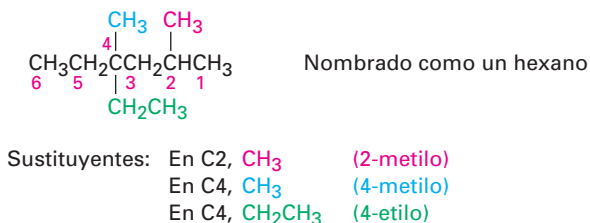


Paso 3 Identifique y numere los sustituyentes.

- (a) Asigne un número, llamado *localizador*, a cada uno de los sustituyentes para localizar su punto de conexión con la cadena principal.

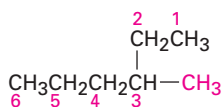
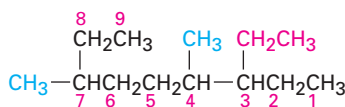
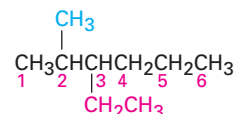
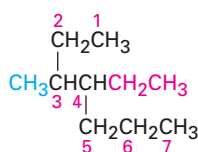
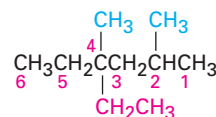


- (b) Si hay dos sustituyentes en el mismo carbono, asigne a ambos el mismo número; debe haber tantos números en el nombre como haya sustituyentes.

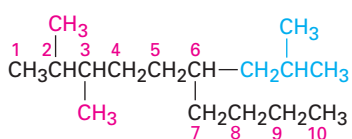
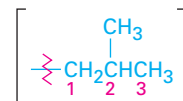


Paso 4 Escriba el nombre como una sola palabra.

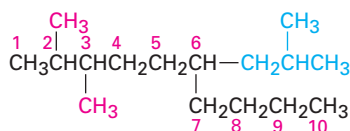
Utilice guiones para separar los diferentes prefijos y utilice comas para separar los números. Si están presentes dos o más sustituyentes, cítelos en orden alfabético; si están presentes dos o más sustituyentes idénticos, utilice uno de los prefijos multiplicadores, *di-*, *tri-*, *tetra-*, y así sucesivamente, pero no utilice los prefijos para ordenar alfabéticamente. A continuación se dan algunos nombres completos para algunos de los ejemplos que hemos utilizado:

**3-metilhexano****3-etil-4,7-dimetilnonano****3-etil-2-metilhexano****4-etil-3-metilheptano****4-etil-2,4-dimetilhexano****Paso 5** Nombre un sustituyente complejo como si fuera un compuesto por sí mismo.

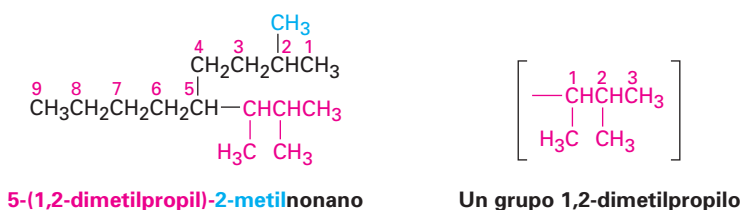
Es necesario un quinto paso para algunos casos particularmente complejos. Ocasionalmente sucede que un sustituyente en la cadena principal tiene subramificaciones; por ejemplo, en el siguiente caso el sustituyente en el C6 una cadena de tres carbonos con un metilo subramificado y para nombrar completamente al compuesto, debe nombrarse primero al sustituyente complejo.

**Nombre como un 2,3,6-decano trisustituido****Un grupo 2-metilpropilo**

Empiece numerando al sustituyente ramificado en el punto de su conexión con la cadena principal e identifíquelo como un grupo 2-metilpropilo. El sustituyente está en orden alfabético de acuerdo con la primera letra de su nombre completo, incluyendo cualquier prefijo numérico y encerrado en paréntesis cuando nombra a la molécula entera.

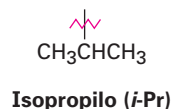
**2,3-dimetil-6-(2-metilpropil)decano**

Otro ejemplo:

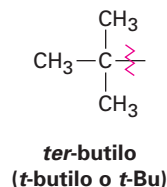
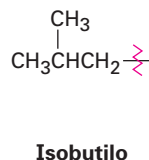
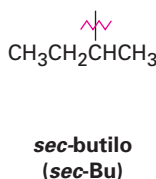


Por razones históricas y como se notó anteriormente, algunos de los grupos alquilo de cadena ramifica más simples también tienen nombres comunes y no sistemáticos.

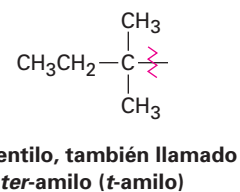
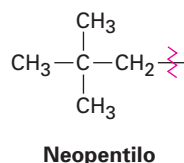
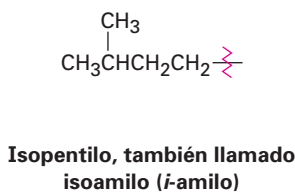
1. Grupos alquilo con tres carbonos:



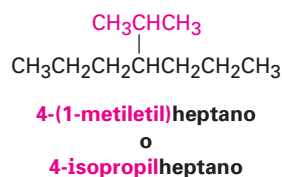
2. Grupos alquilo con cuatro carbonos:



3. Grupos alquilo con cinco carbonos:



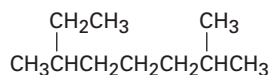
Los nombres comunes de estos grupos alquilo simples están tan arraigados en la literatura química que las reglas de la IUPAC los tienen en cuenta; por tanto, es correcto nombrar el siguiente compuesto como 4-(1-metiletil)heptano o como 4-isopropilheptano. No hay otra opción más que memorizar estos nombres comunes; por fortuna, sólo hay algunos de ellos.



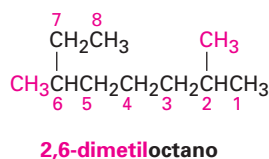
Para propósitos de redacción, cuando se escribe el nombre de un alcano, el prefijo sin guión *iso-* se considera parte del nombre del grupo alquilo, pero no los son los prefijos cursivos y con guión *sec-* y *ter-*; por tanto, el isopropilo y el isobutilo están listados alfabéticamente con la *i*, pero el *sec*-butilo y el *ter*-butilo están listados por la *b*.

EJEMPLO RESUELTO 3.2**Práctica en la nomenclatura de alcanos**

¿Cuál es el nombre IUPAC del siguiente alcano?

**Estrategia**

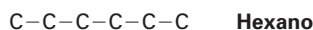
Encuentre la cadena continua de carbono más larga en la molécula y utilícela como el nombre de la cadena principal. Esta molécula tiene una cadena de ocho carbonos octano con dos sustituyentes metilo. (Tiene que doblar esquinas para verlos.) Al numerar a partir del extremo más cercano al primer sustituyente metilo, se obtiene que los metilos están en C2 y C6.

Solución**EJEMPLO RESUELTO 3.3****Convirtiendo un nombre químico en una estructura**

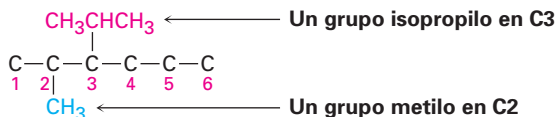
Dibuje la estructura del 3-isopropil-2-metilhexano.

Estrategia

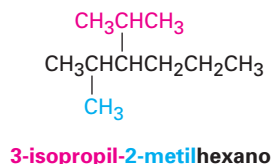
Éste es el inverso del ejemplo resuelto 3.2 y utiliza una estrategia inversa; Obsérvese el nombre de la sustancia principal (hexano), y dibuje su estructura de carbono.



A continuación, encuentre los sustituyentes (3-isopropilo y 2-metilo) y sitúelos en los carbonos correspondientes.

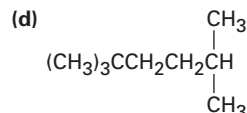
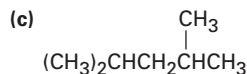
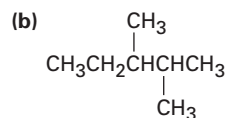


Finalmente, añada los hidrógenos para completar la estructura.

Solución

Problema 3.11 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:

(a) Los tres isómeros de C_5H_{12}



Problema 3.12 Dibuje las estructuras de los siguientes nombres IUPAC:

(a) 3,4-dimetilnonano

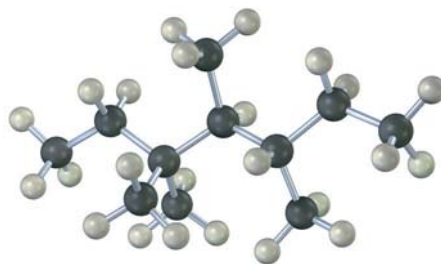
(b) 3-etil-4,4-dimetilheptano

(c) 2,2-dimetil-4-propiloctano

(d) 2,2,4-trimetilpentano

Problema 3.13 Nombre los ocho grupos alquilo con 5 carbonos dibujados en el problema 3.7.

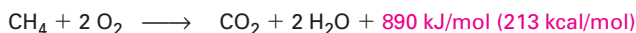
Problema 3.14 Dé el nombre IUPAC para el siguiente hidrocarburo y convierta la representación en una estructura de enlace-línea.



3.5 Propiedades de los alcanos

A veces los alcanos se refieren como *parafinas*, una palabra derivada del latín *parum affinis*, que significa “poca afinidad”. Este término describe apropiadamente su comportamiento, porque los alcanos muestran poca afinidad química hacia otras sustancias y son químicamente inertes a la mayor parte de los reactivos de laboratorio. También son relativamente inertes biológicamente y no están comunmente involucrados en la química de los organismos vivos; sin embargo, los alcanos reaccionan con oxígeno, halógenos y algunas otras sustancias bajo condiciones apropiadas.

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



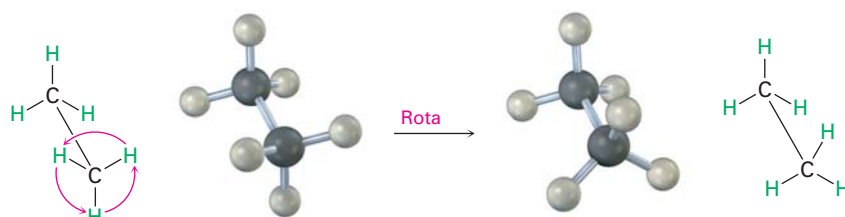
La reacción de un alcano con Cl_2 ocurre cuando una mezcla de los dos se irradia con luz ultravioleta (denotada por $h\nu$, donde ν es la letra griega nu). De-

3.6 Conformaciones del etano

Hasta ahora, hemos visto principalmente las moléculas en una manera bidimensional y dado poca importancia a cualquiera de las consecuencias que pudieran surgir del arreglo espacial de los átomos en las moléculas. Ahora es tiempo de añadir una tercera dimensión a nuestro estudio. La **estereoquímica** es la rama de la química que estudia los aspectos tridimensionales de las moléculas; en capítulos futuros veremos en varias ocasiones que la estructura tridimensional exacta de una molécula es con frecuencia crucial para determinar sus propiedades o su comportamiento biológico.

Sabemos por la sección 1.5 que los enlaces σ son cilíndricamente simétricos, en otras palabras, la intersección de un plano que corta a través de un enlace sencillo carbono-carbono parece un círculo. Debido a su simetría cilíndrica, es posible la *rotación* alrededor de los enlaces carbono-carbono en las moléculas de cadena abierta; por ejemplo, en el etano ocurre libremente la rotación alrededor del enlace C–C, cambiando constantemente la relación espacial entre los hidrógenos en un carbono y en el otro (figura 3.5).

Figura 3.5 La rotación ocurre alrededor del enlace sencillo carbono-carbono en el etano, debido al enlace σ cilíndricamente simétrico.



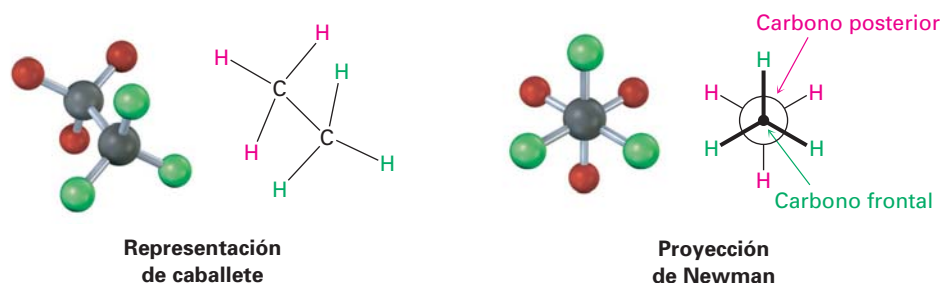
Melvin S. Newman

Melvin S. Newman (1908–1993) nació en Nueva York y recibió su doctorado de la Universidad de Yale en 1932. Fue profesor de química en la Universidad Estatal de Ohio (1936–1973), donde estuvo en activo tanto en la investigación como en la educación química.

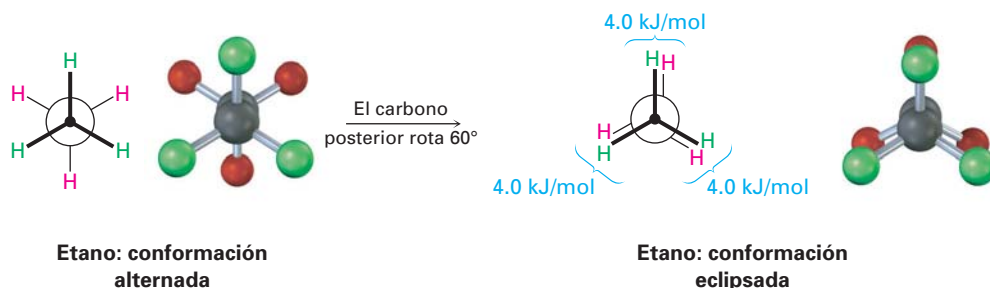
Figura 3.6 Una representación de caballete y una proyección de Newman para el etano. La representación de caballete ve a la molécula desde un ángulo oblicuo, mientras que la proyección de Newman ve la molécula desde un extremo. Nótese que en el modelo molecular de la proyección de Newman parece a primera vista que tiene seis átomos unidos a un solo carbono. Realmente, el carbono frontal, con tres átomos verdes unidos, está directamente enfrente del carbono posterior, con tres átomos rojos unidos.

Se llaman **conformaciones** a los diferentes arreglos de átomos que resultan de la rotación del enlace y se llaman isómeros de conformacionales o confórmeros a las moléculas que tienen diferentes arreglos; sin embargo, a diferencia de los isómeros constitucionales, por lo regular no puede aislarse a los diferentes confórmeros porque se convierten unos en otros muy rápido.

Como se muestra en la figura 3.6, los isómeros conformacionales se representan de dos maneras; una *representación de caballete* ve al enlace carbono-carbono desde un ángulo oblicuo e indica la orientación espacial al mostrar todos los enlaces C–H. Una **proyección de Newman** ve el enlace carbono-carbono directamente en el extremo y representa con un círculo a los átomos de carbono. Los enlaces unidos al carbono frontal se representan por líneas en el centro del círculo y los enlaces unidos al carbono posterior se representan por líneas en el borde del círculo.

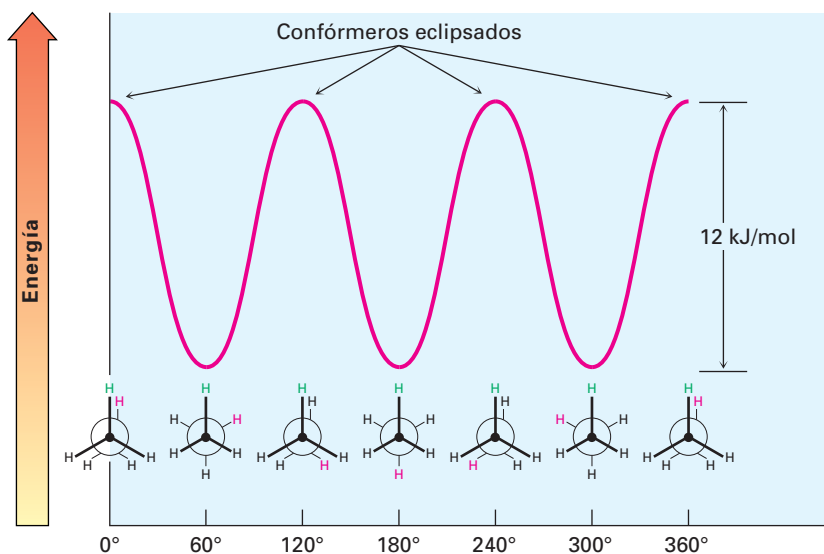


No obstante lo que acabamos de decir, realmente no observamos una rotación libre *perfecta* en el etano. Los experimentos muestran que hay una pequeña barrera a la rotación (12 kJ/mol; 2.9 kcal/mol) y que algunos conforméromos son más estables que otros. El conforméromo de energía mínima y más estable es en el cual los seis enlaces C–H están lo más alejados posible, **alternados** cuando se ve en un extremo en una proyección de Newman. El conforméromo de máxima energía y menos estable es en el cual los seis enlaces C–H están lo más cerca posible, **eclipsados** en una proyección de Newman. En cualquier instante, alrededor de 99 por ciento de las moléculas de etano tienen una conformación aproximadamente alternados y sólo alrededor de 1 por ciento están cerca de la conformación eclipsada.



Los 12 kJ/mol adicionales de energía presentes en el conforméromo eclipsado del etano se conoce como **tensión torsional**. Su causa ha sido tema de controversia, pero el factor principal es una interacción entre los orbitales de enlace C–H en un carbono con orbitales de antienlace en el carbono adyacente, la cual estabiliza el conforméromo alternado en relación con el conforméromo eclipsado. Debido a que la tensión total de 12 kJ/mol surge de las tres interacciones eclipsadas iguales hidrógeno-hidrógeno, podemos asignar un valor de aproximadamente 4.0 kJ/mol (1.0 kcal/mol) a cada interacción. La barrera para rotación que resulta puede ser representada en una gráfica de energía potencial en función del grado de rotación en la cual el ángulo entre los enlaces C–H en los carbonos frontal y posterior vistos desde un extremo (el *ángulo diedro*) completa un círculo de 0° a 360°. Los mínimos de energía ocurren en las conformaciones alternadas y los máximos de energía ocurren en las conformaciones eclipsadas, como se muestra en la figura 3.7.

Figura 3.7 Una gráfica de la energía potencial en función de la rotación de enlace en el etano; los conforméromos alternados son 12 kJ/mol menores en energía que los conforméromos eclipsados.

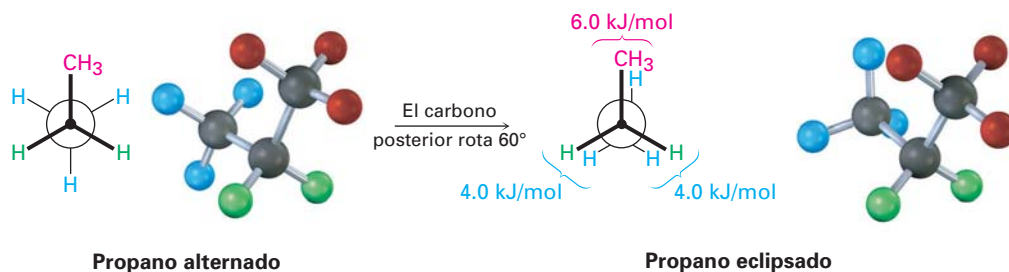


3.7 Conformaciones de otros alcanos

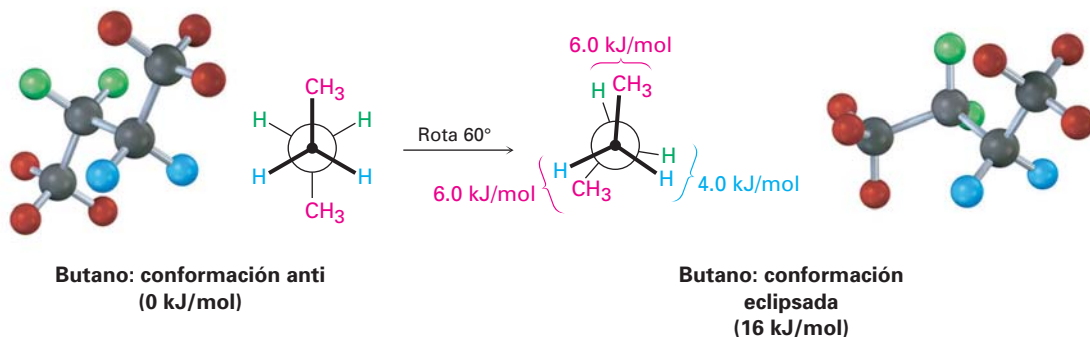
El propano, el siguiente miembro más alto en la serie de los alcanos, también tiene una barrera de torsión que produce una rotación restringida alrededor de los enlaces carbono-carbono. La barrera es ligeramente mayor en el propano que en el etano: un total de 14 kJ/mol (3.4 kcal/mol), contra 12 kJ/mol.

El conformero eclipsado del propano tiene tres interacciones: dos interacciones hidrógeno-hidrógeno del tipo etano y una interacción hidrógeno-metilo adicional; dado que la interacción eclipsada $H \leftrightarrow H$ es la misma que la del etano y, por tanto, tiene un "costo" de energía de 4.0 kJ/mol, podemos asignar un valor de $14 - (2 \times 4.0) = 6.0$ kJ/mol (1.4 kcal/mol), a la interacción eclipsada $H \leftrightarrow CH_3$ (figura 3.8).

Figura 3.8 Proyecciones de Newman del propano que muestran las conformaciones alternada y eclipsada. El conformero eclipsado es menor en energía por 14 kJ/mol.

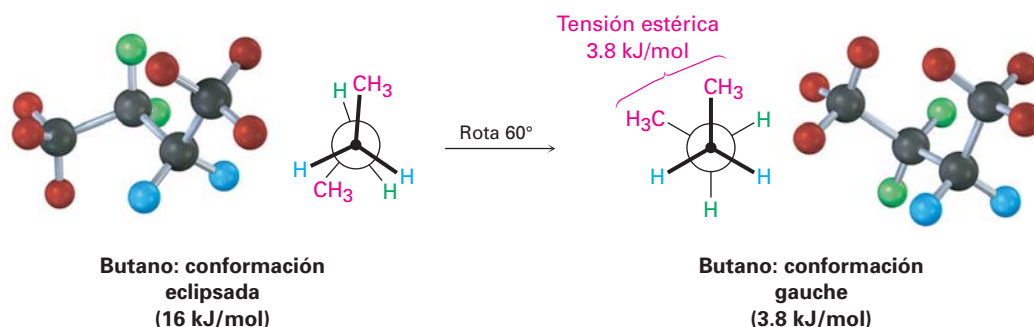


La situación de las conformaciones se vuelve más compleja para alcanos mayores porque no todas las conformaciones alternadas tienen la misma energía y no todas las conformaciones eclipsadas tienen la misma energía; por ejemplo, en el butano el arreglo de energía mínima, llamado la **conformación anti**, es en el cual los dos grupos metilo están lo más separados posible, 180° alejados uno del otro. A medida que ocurre la rotación alrededor del enlace C2-C3, se alcanza una conformación eclipsada en la cual hay dos interacciones $CH_3 \leftrightarrow H$ y una interacción $H \leftrightarrow H$. Utilizando los valores de energía derivados anteriormente del etano y el propano, esta conformación eclipsada es más tensa que la conformación anti por 2×6.0 kJ/mol + 4.0 kJ/mol (dos interacciones $CH_3 \leftrightarrow H$ más una interacción $H \leftrightarrow H$), para un total de 16 kJ/mol (3.8 kcal/mol).

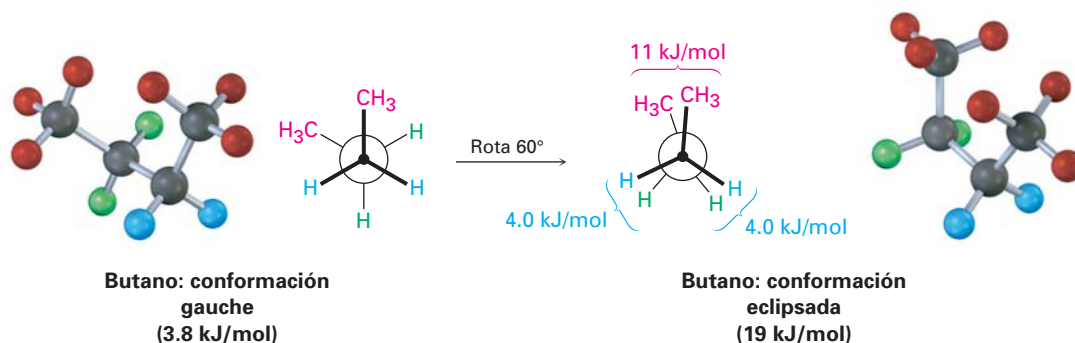


A medida que continúa la rotación, se alcanza un mínimo de energía en la conformación alternada donde los grupos metilos están separados 60°. Llamada

la **conformación gauche**, es 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol) más alta en energía que la conformación anti *aun cuando no tiene interacciones eclipsadas*. Esta diferencia de energía ocurre debido a que en la conformación gauche los átomos de hidrógeno de los grupos metilo están cerca uno del otro, resultando en lo que se llama *tensión estérica*. La **tensión estérica** es la interacción repulsiva que ocurre cuando los átomos son forzados a acercarse entre sí más de lo que permiten sus radios atómicos; éste es el resultado de tratar de forzar que dos átomos ocupen el mismo espacio.



A medida que el ángulo diedro entre los grupos metilo se aproxima a 0°, se alcanza un máximo de energía en una segunda conformación eclipsada; debido a que los grupos metilo son forzados a acercarse entre sí aún más que en una conformación gauche, se presentan la tensión torsional y la tensión estérica. Para esta conformación ha sido estimada una energía de tensión total de 19 kJ/mol (4.5 kcal/mol), haciendo posible calcular un valor de 11 kJ/mol (2.6 kcal/mol), para la interacción eclipsada $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{CH}_3$: tensión total de 19 kJ/mol menos que la tensión de dos interacciones eclipsadas $\text{H} \leftrightarrow \text{H}$ (2×4.0 kcal/mol) igual a 11 kJ/mol.



Después de 0° la rotación se vuelve una imagen inversa de lo que ya hemos visto: se alcanza otra conformación gauche, otra conformación eclipsada y al final se regresa a la conformación anti. En la figura 3.9 se muestra una gráfica de la energía potencia frente a la rotación acerca del enlace C2–C3.

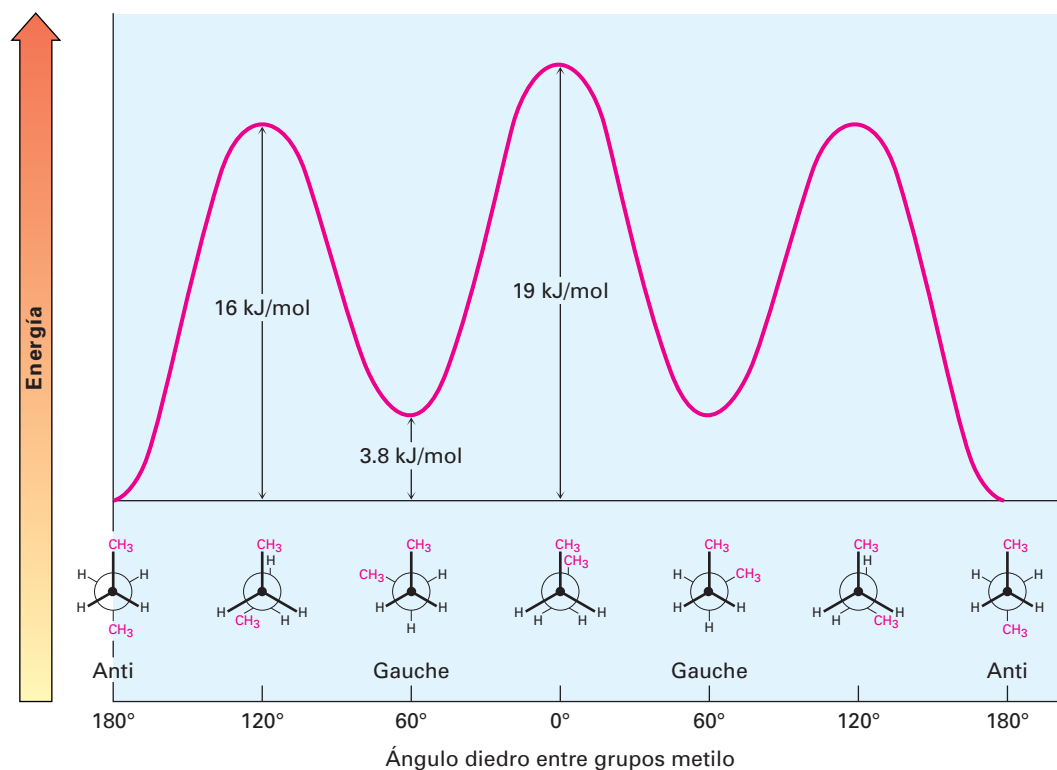


Figura 3.9 Una gráfica de la energía potencial frente a la rotación para el enlace C2–C3 en el butano, el máximo de energía ocurre cuando los dos grupos metilo se eclipsan uno al otro y el mínimo de energía ocurre cuando los dos grupos metilo están separados en 180° (anti).

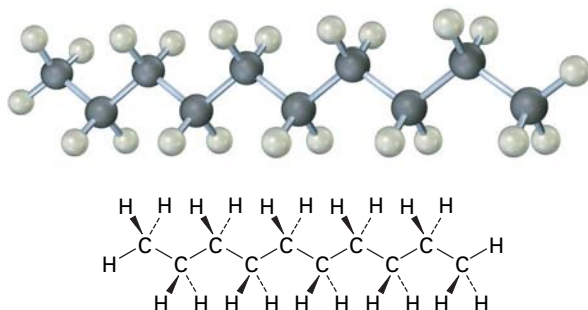
La noción de asignar valores de energía definidos a las interacciones dentro de una molécula es realmente útil y lo retomaremos en el siguiente capítulo; en la tabla 3.5 se muestra un resumen de lo que hemos visto hasta ahora.

Tabla 3.5 Costos de energía para interacciones en los conformeros de los alcanos

Interacción	Causa	Costo de energía	
		(kJ/mol)	(kcal/mol)
H ↔ H eclipsada	Tensión torsional	4.0	1.0
H ↔ CH ₃ eclipsada	Principalmente tensión torsional	6.0	1.4
CH ₃ ↔ CH ₃ eclipsada	Tensión torsional y estérica	11	2.6
CH ₃ ↔ CH ₃ gauche	Tensión estérica	3.8	0.9

Los mismos principios recién desarrollados para el butano se aplican al pentano, al hexano y a todos los alcanos mayores. La conformación más favorable para cualquier alcano tiene a los enlaces carbono-carbono en arreglos alternados, con los sustituyentes grandes en arreglo anti entre ellos; en la figura 3.10 se muestra una estructura generalizada de alcano.

Figura 3.10 La conformación más estable de un alcano es en la cual todos los sustituyentes están alternados y los enlaces carbono-carbono tienen un arreglo anti, como se muestra en este modelo del decano.



Un punto final: al decir que un conformero en particular es “más estable” que otro no significa que la molécula adopte y mantenga únicamente la conformación más estable. A temperatura ambiente, las rotaciones alrededor de los enlaces σ ocurren tan rápido que todos los conformeros están en equilibrio; sin embargo, en cualquier instante un gran porcentaje de las moléculas se encontrarán en una conformación más estable que en una menos estable.

EJEMPLO RESUELTO 3.4

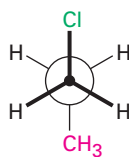
Dibujando proyecciones de Newman

Mirando a lo largo del enlace C1-C2 del 1-cloropropano, dibuje una proyección de Newman de las conformaciones más y menos estable.

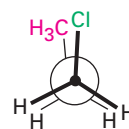
Estrategia

La conformación más estable de un alcano sustituido es usualmente una alternada en la cual los grupos mayores tienen una relación anti. La conformación menos estable es usualmente una eclipsada en la cual los grupos mayores están lo más cercanos posible.

Solución



Más estable (alternada)



Menos estable (eclipsada)

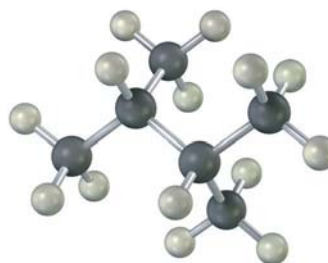
Problema 3.15 Haga una gráfica de la energía potencial frente al ángulo de rotación del enlace para el propano y asigne valores a la máxima energía.

Problema 3.16 Considere al 2-metilpropano (isobutano). Mirando a lo largo del enlace C2-C1:

- Dibuje una proyección de Newman de la conformación más estable.
- Dibuje una proyección de Newman de la conformación menos estable.
- Haga una gráfica de energía frente al ángulo de rotación alrededor del enlace C2-C1.
- Dado que una interacción eclipsada $H \leftrightarrow H$ cuesta 4.0 kJ/mol y una interacción eclipsada $H \leftrightarrow CH_3$ cuesta 6.0 kJ/mol, asigne valores relativos del máximo y el mínimo en su gráfica.

Problema 3.17 Mire a lo largo del enlace C2-C3 del 2,3-dimetilbutano y dibuje una proyección de Newman de la conformación más estable.

Problem 3.18 Dibuje una proyección de Newman a lo largo del enlace C2–C3 de la siguiente conformación del 2,3-dimetilbutano y calcule una energía de tensión total:



Enfocado a . . .



Gasolina



© Sascha Burkard

La gasolina es un recurso finito; no estará en el entorno por siempre.

El Ministro Británico del Exterior, Ernest Bevin, mencionó en cierta ocasión que “El reino del cielo funciona con rectitud, pero el reino de la Tierra funciona con alcanos”. Bueno, de hecho dijo “funciona con petróleo” no “con alcanos”, pero en esencia son lo mismo. Por mucho las mayores fuentes de alcanos son el gas natural mundiales y los depósitos de petróleo. Acumulados desde hace eones, se piensa que estos depósitos se derivaron de la descomposición de la materia de plantas y animales, sobre todo de origen marino. El *gas natural* consiste principalmente en metano pero también contiene etano, propano y butano. El *petróleo* es una mezcla compleja de hidrocarburos que hay que refinar antes de poder usarlos.

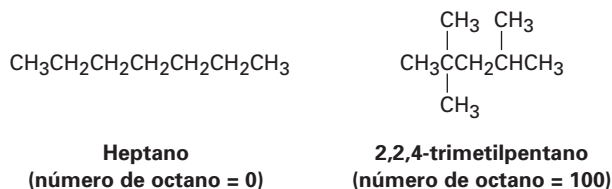
La era del petróleo se inició en agosto de 1859, cuando el primer pozo del mundo fue perforado cerca de Titusville, Pensilvania. El petróleo se destiló en fracciones de acuerdo con el punto de ebullición, pero lo que se buscaba principalmente era el queroseno o petróleo para lámparas con un alto punto de ebullición en lugar de la gasolina. La alfabetización se extendió extensamente en esa época y las personas buscaban una iluminación mejor para leer que la que proveían las velas, y como la gasolina era muy volátil para utilizarse en las lámparas, se le consideró como un producto de desperdicio; sin embargo, como el mundo se ha transformado enormemente desde esos primeros días, ahora es más apreciada la gasolina en lugar del queroseno para lámpara.

La refinación del petróleo comienza con la destilación fraccionada del crudo en tres cortes principales de acuerdo con el punto de ebullición (pe): gasolina directa (pe de 30-200 °C), queroseno (pe de 175-300 °C), y petróleo caliente o combustible diesel (pe de 275-400 °C). La destilación adicional ba-

(continúa)

jo presión reducida produce aceites lubricantes y ceras y deja un residuo alquitranado de asfalto; sin embargo, la destilación del petróleo crudo es sólo el primer paso para la producción de gasolina directa, la cual resulta ser un combustible pobre para los automóviles debido a que produce *cascabeleo*, una combustión no controlada que puede ocurrir en un motor caliente.

El *número de octano* de un combustible es la medida por medio de la cual se juzgan sus propiedades antidetonantes. Se ha reconocido por mucho tiempo que los hidrocarburos de cadena recta son mucho más propensos a inducir el cascabeleo que los compuestos altamente ramificados. Al heptano, un combustible especialmente malo, se le asigna un número de 0 octano como valor base y al 2,2,4-trimetilpentano, conocido comúnmente como isoctano, tiene un valor de 100.



Debido a que la gasolina directa se quema tan pobremente en los motores, los químicos petroleros han diseñado numerosos métodos para producir combustibles de mayor calidad. Uno de éstos es el *craqueo catalítico*, que involucra cortar el queroseno de alto punto de ebullición (C_{11} – C_{14}) y “craquearlo” en moléculas ramificadas más pequeñas adecuadas para utilizarse en la gasolina. Otro proceso, llamado *reformación*, es utilizado para convertir los alcanos C_6 – C_8 en compuestos aromáticos tales como el benceno y el tolueno, los cuales tienen un número de octano sustancialmente mayor que los alcanos. El producto final que va al tanque del automóvil tiene una composición aproximada de 15 por ciento de alcanos de cadena recta C_4 – C_8 , de 25 a 40 por ciento de alcanos de cadena ramificada C_4 – C_{10} , de 10 por ciento de alcanos cíclicos, de 10 por ciento de alquenos de cadena recta y cíclicos y de 25 por ciento de arenos (aromáticos).

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

alcano, 79
 alcano de cadena ramificada, 80
 alcano de cadena recta, 80
 alifático, 79
 alternado, 94
 grupo alquilo, 83
 conformación, 93
 conformación anti, 95
 conformación gauche, 96
 confórmeros, 93
 eclipsado, 94

Un **grupo funcional** es un grupo de átomos dentro de una molécula grande que tiene una reactividad química característica. Debido a que los grupos funcionales se comportan aproximadamente de la misma manera en las moléculas donde se presentan, las reacciones químicas de las moléculas orgánicas están determinadas principalmente por sus grupos funcionales.

Los **alcanos** son una clase de **hidrocarburos saturados** con la fórmula general $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$; no contienen grupos funcionales, son relativamente inertes y pueden ser de **cadena recta** (*normal*) o **ramificados**. Los alcanos se nombran por una serie de reglas de nomenclatura de la IUPAC. Los compuestos que tienen la misma fórmula química pero estructuras diferentes se llaman **isómeros**; más específicamente, los compuestos tales como el butano y el isobutano, los cuales difieren en sus conexiones entre átomos, se llaman **isómeros constitucionales**.

Los enlaces sencillos carbono-carbono en los alcanos se forman por un traslape σ de los orbitales híbridos sp^3 del carbono. La rotación es posible alrededor

estereoquímica, 93
 isómeros constitucionales, 81
 grupo funcional, 73
 grupo R, 84
 hidrocarburos, 79
 isómeros, 81
 proyección de Newman, 93
 saturado, 79
 sustituyente, 86
 tensión torsional, 94
 tensión estérica, 96

de los enlaces σ debido a su simetría cilíndrica y, por tanto, los alcanos pueden existir en gran número de **conformaciones** que se interconvierten rápidamente. Las **proyecciones de Newman** hacen posible visualizar las consecuencias espaciales de la rotación del enlace al mirar directamente a lo largo del eje del enlace carbono-carbono. No todas las conformaciones de los alcanos son igualmente estables. La conformación **alternada** del etano es 12 kJ/mol (2.9 kcal/mol) más estable que la conformación **eclipsada** debido a la **tensión torsional**. En general, cualquier alcano es más estable cuando todos sus enlaces están alternados.

EJERCICIOS

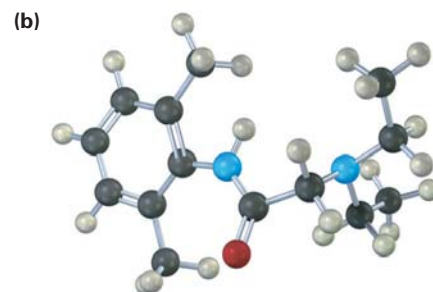
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 3.1 a 3.18 aparecen dentro del capítulo.)

3.19 Identifique los grupos funcionales en la siguiente sustancia y convierta cada representación en una fórmula molecular (rojo = O, azul = N).



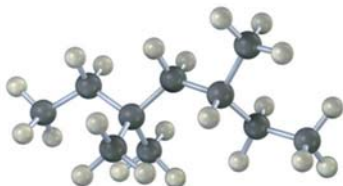
Fenilalanina



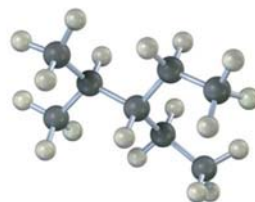
Lidocaína

3.20 Dé los nombres de IUPAC para los siguientes alcanos y convierta cada representación en una estructura de enlace-línea:

(a)



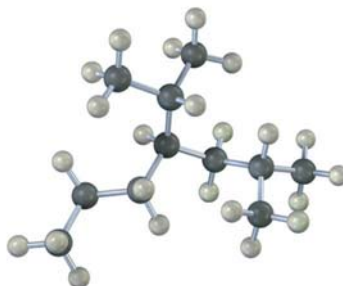
(b)



(c)

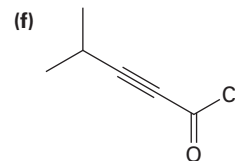
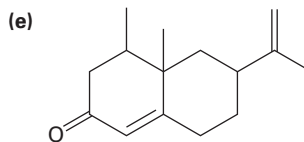
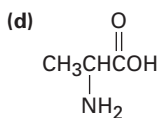
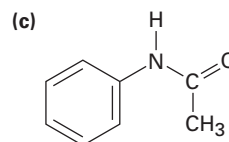
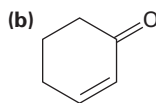
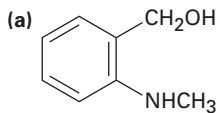


(d)



PROBLEMAS ADICIONALES

3.21 Localice e identifique los grupos funcionales en las siguientes moléculas. En estas representaciones, cada intersección de líneas y el extremo de cada línea representan un átomo de carbono con el número correcto de hidrógenos unidos.



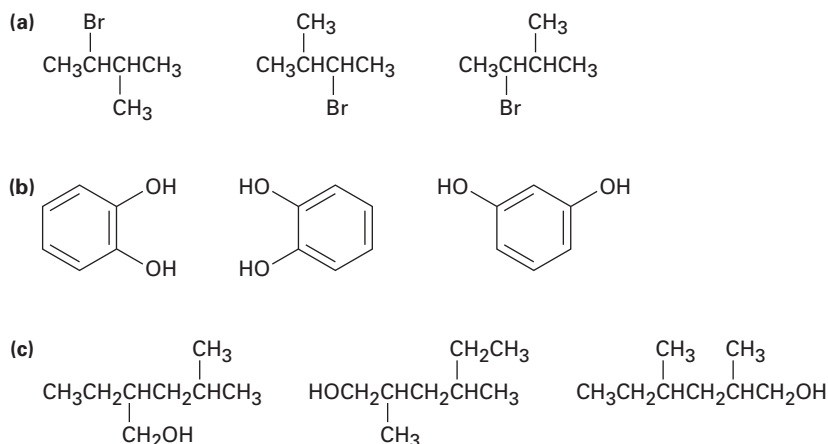
3.22 Dibuje las estructuras que coincidan con las siguientes descripciones (hay varias posibilidades):

(a) Tres isómeros con la fórmula C_8H_{18}

(b) Dos isómeros con la fórmula $C_4H_8O_2$

3.23 Dibuje las estructuras de los nueve isómeros del C_7H_{16} .

3.24 En cada uno de los siguientes conjuntos, ¿cuáles estructuras representan el mismo compuesto y cuáles representan diferentes compuestos?



3.25 Existen siete isómeros constitucionales con la fórmula $C_4H_{10}O$. Dibuje tantas como pueda.

3.26 Proponga estructuras que coincidan con las siguientes descripciones:

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| (a) Una cetona con cinco carbonos | (b) Una amida con cuatro carbonos |
| (c) Un éster con cinco carbonos | (d) Un aldehído aromático |
| (e) Un ceto éster | (f) Un aminoalcohol |

3.27 Proponga estructuras para los siguientes:

- | | |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| (a) Una cetona, C_4H_8O | (b) Un nitrilo, C_5H_9N |
| (c) Un dialdehído, $C_4H_6O_2$ | (d) Un bromoalcano, $C_6H_{11}Br$ |
| (e) Un alcano, C_6H_{14} | (f) Un hidrocarburo <i>cíclico</i> saturado, C_6H_{12} |
| (g) Un dieno (dialqueno), C_5H_8 | (h) Un ceto alqueno, C_5H_8O |

3.28 Dibuje tantos compuestos como pueda que se ajusten a las siguientes descripciones:

- | | |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| (a) Alcoholes con la fórmula $C_4H_{10}O$ | (b) Aminas con la fórmula $C_5H_{13}N$ |
| (c) Cetonas con la fórmula $C_5H_{10}O$ | (d) Aldehídos con la fórmula $C_5H_{10}O$ |
| (e) Ésteres con la fórmula $C_4H_8O_2$ | (f) Éteres con la fórmula $C_4H_{10}O$ |

3.29 Dibuje compuestos que contengan lo siguiente:

- | | |
|-------------------------|--------------------------------------|
| (a) Un alcohol primario | (b) Un nitrilo terciario |
| (c) Un tiol secundario | (d) Alcoholes primarios y secundario |
| (e) Un grupo isopropilo | (f) Un carbono cuaternario |

3.30 Dibuje y nombre los productos monobromados del pentano, $C_5H_{11}Br$.

3.31 Dibuje y nombre los productos monoclorados del 2,5-dimetilhexano, $C_8H_{17}Cl$.

3.32 Pronostique la hibridación del átomo de carbono en cada uno de los siguientes grupos funcionales:

- (a) Cetona (b) Nitrilo (c) Ácido carboxílico

3.33 Dibuje las estructuras de las siguientes moléculas:

- (a) *Biacetilo*, $C_4H_6O_2$, una sustancia con el aroma de la mantequilla; no contiene anillos o enlaces múltiples carbono-carbono.
- (b) *Etilenimina*, C_2H_5N , una sustancia utilizada en la síntesis de polímeros de melamina; no contiene enlaces múltiples.
- (c) *Glicerol*, $C_3H_8O_3$, una sustancia aislada a partir de la grasa y utilizada en cosméticos; tiene un grupo $-OH$ en cada carbono.

3.34 Dibuje las estructuras para los siguientes nombres:

- (a) 2-metilheptano (b) 4-etil-2,2-dimetilhexano
 (c) 4-etil-3,4-dimetiloctano (d) 2,4,4-trimetilheptano
 (e) 3,3-dietil-2,5-dimetilnonano (f) 4-isopropil-3-metilheptano

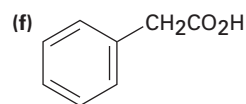
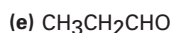
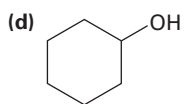
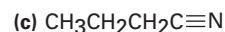
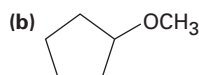
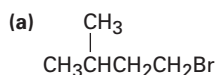
3.35 Dibuje un compuesto que:

- (a) Tenga únicamente carbonos primarios y terciarios
 (b) No tenga carbonos secundarios y terciarios
 (c) Tenga cuatro carbonos secundarios

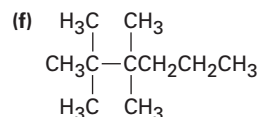
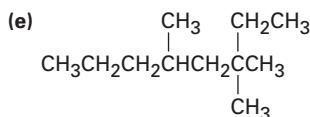
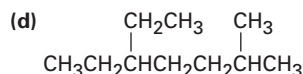
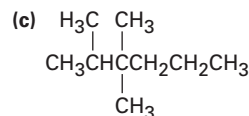
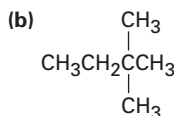
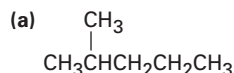
3.36 Dibuje un compuesto que:

- (a) Tenga nueve hidrógenos primarios
 (b) Tenga únicamente hidrógenos primarios

3.37 Para cada uno de los siguientes compuestos, dibuje un isómero que tenga los mismos grupos funcionales. Cada intersección de líneas representa un átomo de carbono con el número correcto de hidrógenos unidos.



3.38 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:



3.39 Nombre los cinco isómeros del C_6H_{14} .

3.40 Explique por qué es incorrecto cada uno de los siguientes nombres:

- (a) 2,2-dimetil-6-etilheptano (b) 4-etil-5,5-dimetilpentano
 (c) 3-etil-4,4-dimetilhexano (d) 5,5,6-trimetiloctano
 (e) 2-isopropil-4-metilheptano

3.41 Proponga estructuras y dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:

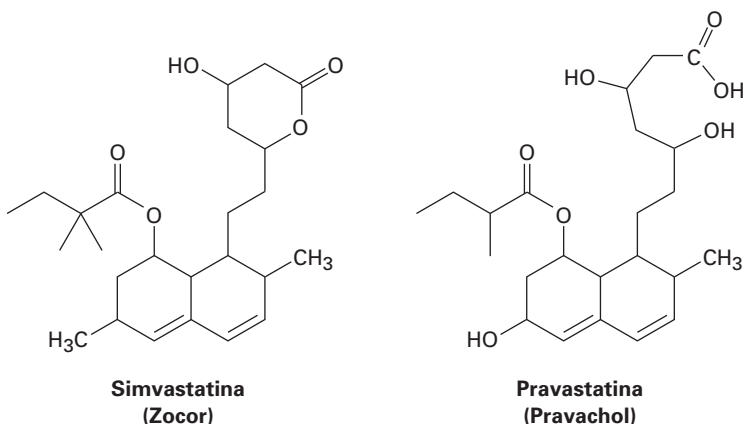
- (a) Un dietildimetilhexano (b) Un alcano (3-metilbutil)-sustituido

3.42 Considere al 2-metilbutano (isopentano). Mirando a lo largo del enlace C2-C3:

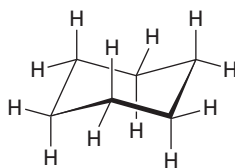
- (a) Dibuje una proyección de Newman de la conformación más estable.
 (b) Dibuje una proyección de Newman de la conformación menos estable.
 (c) Dado que una interacción eclipsada $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{CH}_3$ cuesta 11 kJ/mol (2.5 kcal/mol), y una interacción de gauche $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{CH}_3$ cuesta 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol), haga una gráfica cuantitativa de energía frente a la rotación acerca del eje C2-C3.

3.43 ¿Cuál es la energía relativa de las tres conformaciones alternadas posibles alrededor del eje C2-C3 en el 2,3-dimetilbutano? (Véase el problema 3.42.)

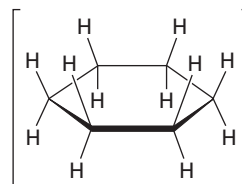
- 3.44** Construya un diagrama cualitativo de la energía potencial para la rotación alrededor del enlace C–C del 1,2-dibromoetano. ¿Cuál es la conformación que esperaría sea la más estable? Etiquete las conformaciones anti y gauche del 1,2-dibromoetano.
- 3.45** ¿Cuál conformación del 1,2-dibromoetano (problema 3.44) esperaría que tenga el mayor momento dipolar? El momento dipolar del 1,2-dibromoetano observado es $\mu = 1.0$ D. ¿Qué le dice esto acerca de la estructura real de la molécula?
- 3.46** La barrera para la rotación alrededor del enlace C–C en el bromoetano es de 15 kJ/mol (3.6 kcal/mol).
 (a) ¿Cuál es el valor de energía que podría asignar a una interacción eclipsada H–Br?
 (b) Construya un diagrama cuantitativo de la energía potencial frente a la rotación del enlace para el bromoetano.
- 3.47** Dibuje la conformación más estable del pentano y utilice enlaces en forma de cuñas y punteados para representar los enlaces que salgan y vayan hacia atrás del papel, respectivamente.
- 3.48** Dibuje la conformación más estable del 1,4-diclorobutano, utilice enlaces en forma de cuñas y punteados para representar enlaces que salgan y vayan hacia atrás del papel, respectivamente.
- 3.49** El ácido málico, $C_4H_6O_5$, se ha aislado de las manzanas; es un ácido dicarboxílico debido a que este compuesto reacciona con dos equivalentes molares de la base.
 (a) Dibuje por lo menos cinco estructuras posibles.
 (b) Si el ácido málico es un alcohol secundario, ¿cuál es su estructura?
- 3.50** El formaldehído, $H_2C=O$, es conocido por todos los biólogos debido a su utilidad en la preservación de tejidos. Cuando es puro, el formaldehído *trimeriza* para dar trioxano, $C_3H_6O_3$, el cual asombrosamente no tiene grupos carbonilo. Sólo es posible un derivado monobromado ($C_3H_5BrO_3$) del trioxano. Proponga una estructura para el trioxano.
- 3.51** Aumentar la sustitución alrededor de un enlace produce un incremento en la tensión; por ejemplo, tome los cuatro butanos sustituidos enlistados abajo; para cada compuesto, mire a lo largo del eje C2-C3 y dibuje una proyección de Newman para las conformaciones más estable y menos estable. Use los datos de la tabla 3.5 para asignar los valores de la energía de tensión para cada conformación ¿Cuál de las ocho conformaciones es la más tensa? ¿Cuál es la menos tensa?
 (a) 2-metilbutano (b) 2,2-dimetilbutano
 (c) 2,3-dimetilbutano (d) 2,2,3-trimetilbutano
- 3.52** Los agentes para bajar el colesterol llamados *estatinas*, como la simvastatina (Zocor), y la pravastatina (Pravachol), están entre los fármacos más ampliamente prescritos en el mundo. Identifique los grupos funcionales en ambas y diga cómo difieren las dos sustancias.



3.53 En el siguiente capítulo trataremos los *cicloalcanos*, hidrocarburos cíclicos saturados, y veremos que las moléculas por lo general adoptan conformaciones no planas, sino plegadas; por ejemplo, el ciclohexano tiene una forma plegada como una silla de una sala de espera en lugar de una forma plana. ¿Por qué?

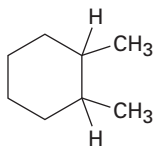


Ciclohexano no plano



Ciclohexano plano

3.54 En el siguiente capítulo veremos que hay dos sustancias isoméricas llamadas 1,2-dimetilciclohexano. Explique.



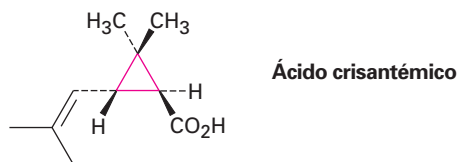
1,2-dimetilciclohexano



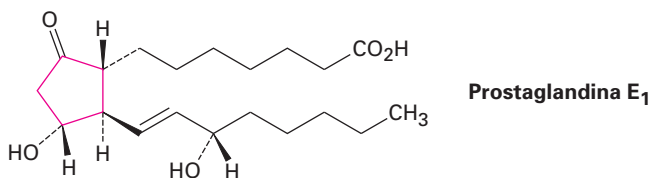
4

Compuestos orgánicos: cicloalcanos y su estereoquímica

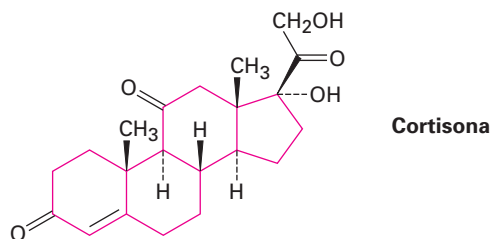
Hasta ahora sólo hemos visto compuestos de cadena abierta, pero la mayor parte de los compuestos orgánicos contienen *anillos* de átomos de carbono; por ejemplo, el ácido crisantémico cuyos ésteres aparecen en forma natural como los componentes activos insecticidas de las flores de crisantemo, contiene un anillo con tres miembros (ciclopropano).



Las *prostaglandinas*, hormonas potentes que controlan una extraordinaria variedad de funciones fisiológicas en los humanos, contienen un anillo con cinco miembros (ciclopentano).



Los *esteroides*, como la cortisona, contienen cuatro anillos unidos entre sí: 3, con seis miembros (ciclohexano), y 1 con cinco miembros. En las secciones 27.6 y 27.7 veremos con detalle los esteroides y sus propiedades.

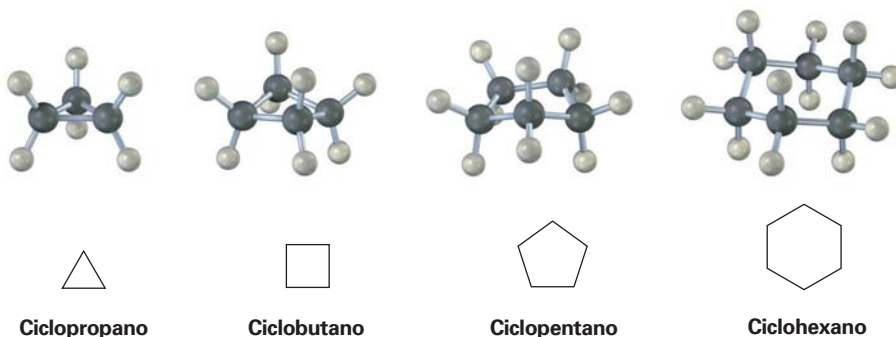


¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

En capítulos posteriores veremos numerosos ejemplos donde la química de un grupo funcional dado está afectada fuertemente al estar en un anillo en lugar de una cadena abierta; debido a que las moléculas cíclicas se encuentran comúnmente en todas las clases de biomoléculas, incluyendo las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos, es importante que se comprendan los efectos de sus estructuras cíclicas.

4.1 Nomenclatura de los cicloalcanos

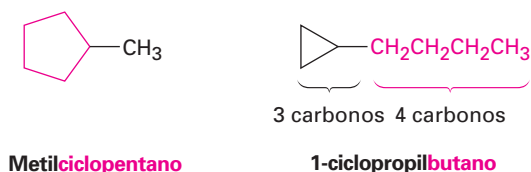
A los hidrocarburos cíclicos saturados se les llama **cicloalcanos**, o compuestos **alicíclicos (alifático cíclico)**. Debido a que los cicloalcanos consisten en unidades de anillos de $-\text{CH}_2-$, tienen la fórmula general $(\text{CH}_2)_n$ o C_nH_{2n} y pueden ser representados por polígonos en dibujos de esqueleto.



Los cicloalcanos sustituidos se nombran por reglas similares a las que vimos en el capítulo anterior para los alcanos de cadena abierta (sección 3.4); y para la mayor parte de los compuestos hay sólo dos pasos.

Regla 1 Encontrar la cadena o ciclo principal.

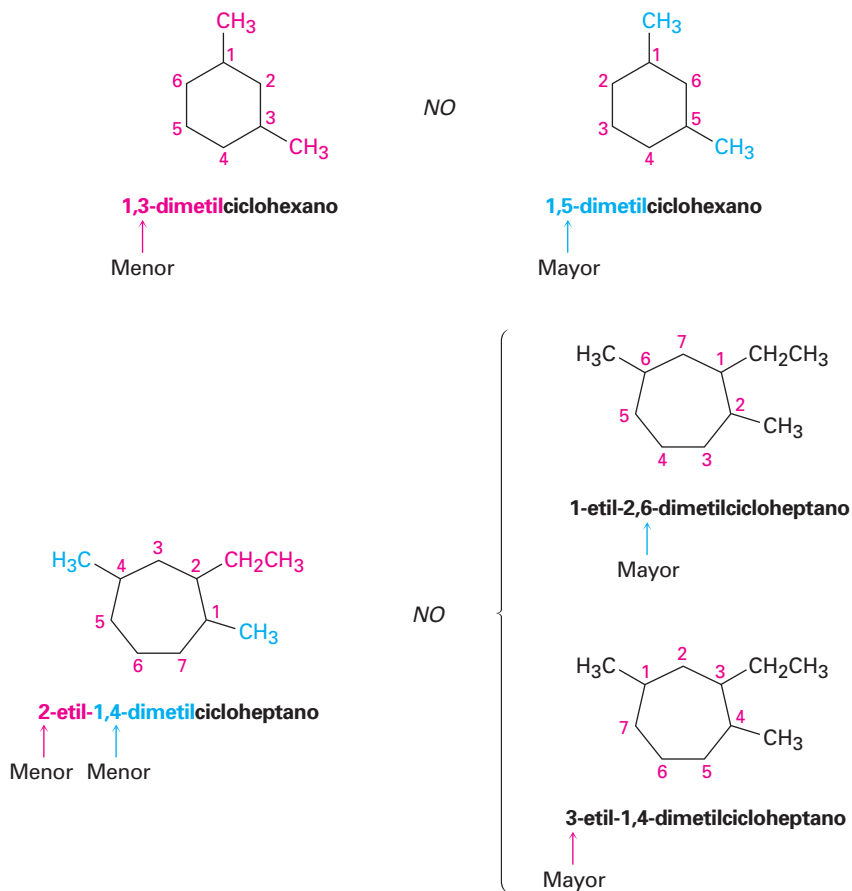
Contar el número de átomos de carbono en el anillo y en la cadena sustituyente más larga. Si el número de átomos de carbono en el anillo es igual o mayor que en el sustituyente, el compuesto se nombra como un cicloalcano sustituido con alquilo, pero si el número de átomos de carbono en el sustituyente más grande es mayor que en el anillo, el compuesto se nombra como un alcano sustituido con cicloalquilo, por ejemplo:



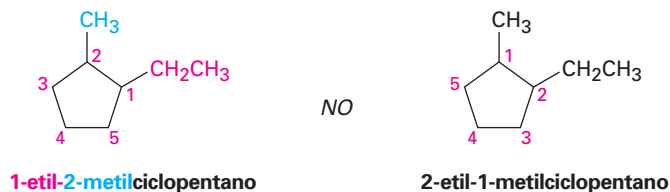
Regla 2 Numerar los sustituyentes y escribir el nombre.

Para un cicloalcano sustituido con alquilo o halógenos, seleccione un punto de unión como el carbono 1 y numere los sustituyentes en el anillo de tal manera

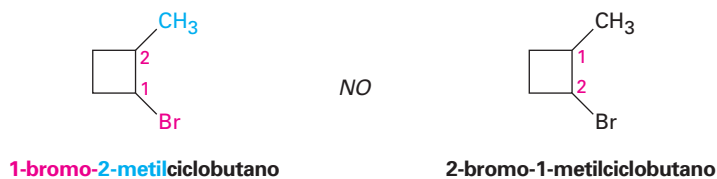
que el *segundo* sustituyente tenga el número más bajo posible. Si sigue existiendo ambigüedad, numere de tal manera que el tercero o cuarto sustituyente tenga el número más bajo posible, hasta que se encuentre un punto de diferencia.



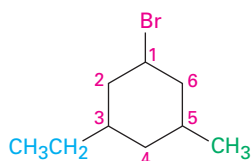
(a) Cuando estén presentes dos o más grupos alquilo diferentes que potencialmente puedan recibir el mismo número, numérelos por prioridad alfabética.



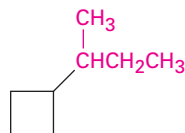
(b) Si se presentan halógenos, trátelos igual que los grupos alquilo.



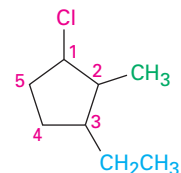
A continuación se muestran algunos ejemplos adicionales:



1-bromo-3-etil-5-metil-
ciclohexano

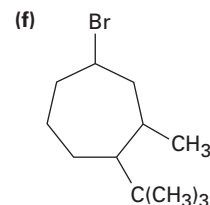
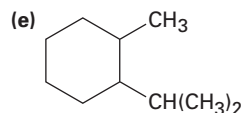
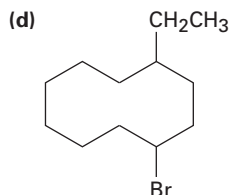
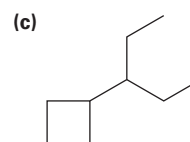
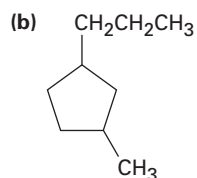
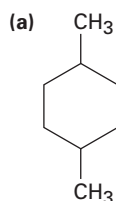


(1-metilpropil)ciclobutano
o sec-butilciclobutano



1-cloro-3-etil-2-metil-
ciclopentano

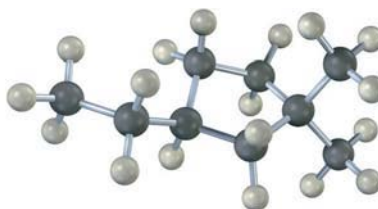
Problema 4.1 Dé los nombres IUPAC para los siguientes cicloalcanos:



Problema 4.2 Dibuje las estructuras correspondientes para los siguientes nombres IUPAC:

- (a) 1,1-dimetilciclooctano (b) 3-ciclobutilhexano
(c) 1,2-diclorociclopentano (d) 1,3-dibromo-5-metilciclohexano

Problema 4.3 Nombre el siguiente cicloalcano:



4.2 Isomería cis-trans en cicloalcanos

En varios aspectos, la química de los cicloalcanos es como la de los alcanos de cadena abierta: ambos son no polares y bastante inertes; sin embargo, hay diferencias importantes. Una de ellas es que los cicloalcanos son menos flexibles que los alcanos de cadena abierta. En contraste con la rotación relativamente libre alrededor de los enlaces sencillos en los alcanos de cadena abierta (secciones 3.6 y 3.7), hay mucho menos libertad en los cicloalcanos. Por ejemplo, el ciclopro-

pano debe ser una molécula plana y rígida porque tres puntos (los átomos de carbono), definen un plano, y no puede haber rotación de enlace alrededor de un enlace carbono-carbono en el ciclopropano sin romper el anillo (figura 4.1).

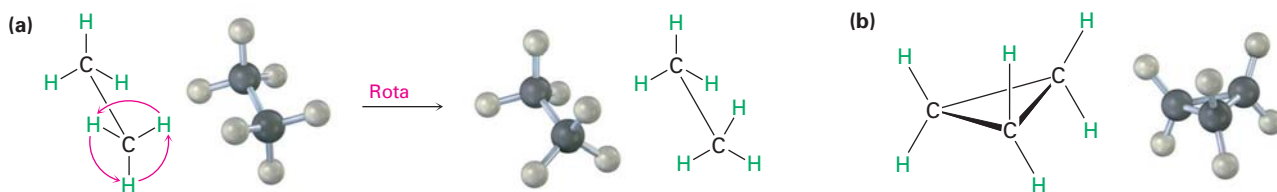


Figura 4.1 a) La rotación ocurre alrededor del enlace carbono-carbono del etano, pero no es posible la rotación alrededor de los enlaces carbono-carbono en el ciclopropano sin romper el anillo.

Los cicloalcanos más grandes tienen libertad rotacional creciente y los anillos muy grandes (C_{25} en adelante) son tan flexibles que casi no se distinguen de los alcanos de cadena abierta; sin embargo, los anillos de tamaños comunes (C_3 - C_7) están restringidos severamente en sus movimientos moleculares.

Debido a sus estructuras cíclicas, los cicloalcanos tienen dos caras según se ve en el borde, una cara “superior” y una cara “inferior”. Como resultado, es posible la isomería en los cicloalcanos sustituidos, por ejemplo, hay dos diferentes isómeros del 1,2-dimetilciclopropano, uno con los dos grupos metilo en la misma cara del anillo y uno con los metilos en caras opuestas (figura 4.2); ambos isómeros son compuestos estables y ninguno se puede convertir en el otro sin romper y reformar sus enlaces químicos. Elabore modelos moleculares para que lo compruebe usted mismo.

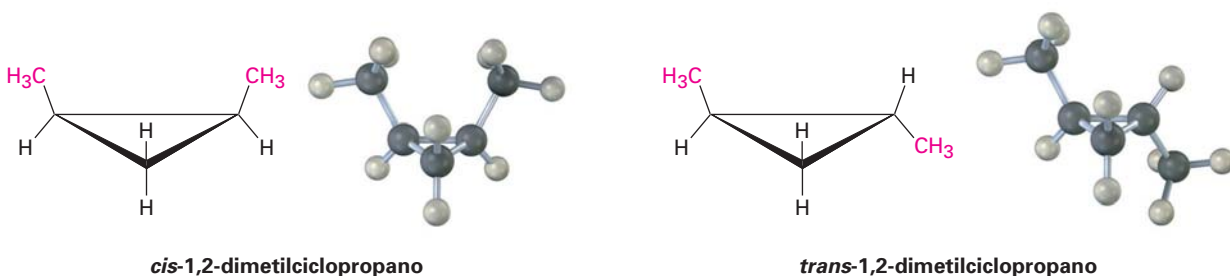


Figura 4.2 Hay dos diferentes isómeros del 1,2-dimetilciclopropano, uno con los grupos metilo en la misma cara del anillo (cis), y el otro con los grupos metilo en caras opuestas del anillo (trans). Los dos isómeros no se interconvierten.

Contrario a los isómeros constitucionales butano e isobutano (sección 3.2), los cuales tienen sus átomos conectados en un orden diferente, los dos 1,2-dimetilciclopropano tienen el mismo orden de las conexiones pero difieren en la orientación espacial de los átomos; tales compuestos, que tienen sus átomos conectados en el mismo orden pero difieren en la orientación tridimensional, se llaman isómeros estereoquímicos o **estereoisómeros**.

Isómeros constitucionales
(diferentes conexiones entre átomos)



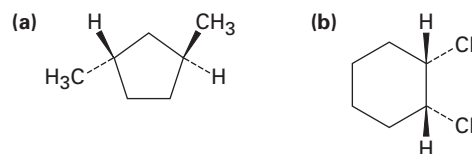
Estereoisómeros
(mismas conexiones pero diferente geometría tridimensional)



Los 1,2-dimetilciclopropanos son miembros de una subclase de estereoisómeros llamados **isómeros cis-trans**, y para distinguir entre ellos se utilizan los prefijos *cis*- (del latín “en el mismo lado”), y *trans*- (del latín “a través”); la isomería cis-trans se presenta por lo común en los cicloalcanos sustituidos.

**EJEMPLO RESUELTO 4.1****Nomenclatura de los cicloalcanos**

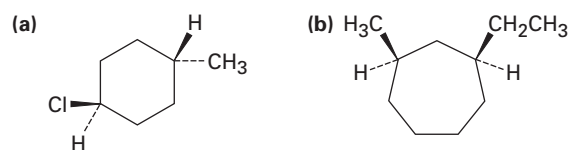
Nombre las siguientes sustancias, incluyendo el prefijo *cis*- o *trans*-:



Estrategia En estas vistas, el anillo está casi en el plano de la página, un enlace en forma de cuña va hacia afuera de la página y un enlace punteado va hacia adentro de la misma; dos sustituyentes son *cis* si ambos van hacia afuera o hacia adentro de la página y son *trans* si uno va hacia adentro y el otro hacia afuera.

Solución (a) *trans*-1,3-dimetilciclopentano (b) *cis*-1,2-diclorociclohexano

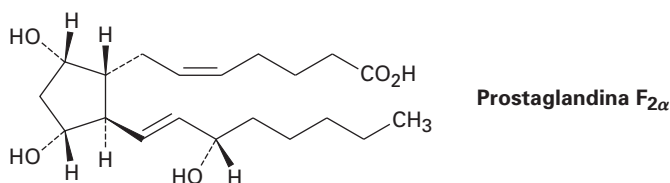
Problema 4.4 Nombre las siguientes sustancias, incluyendo el prefijo *cis*- o *trans*-:



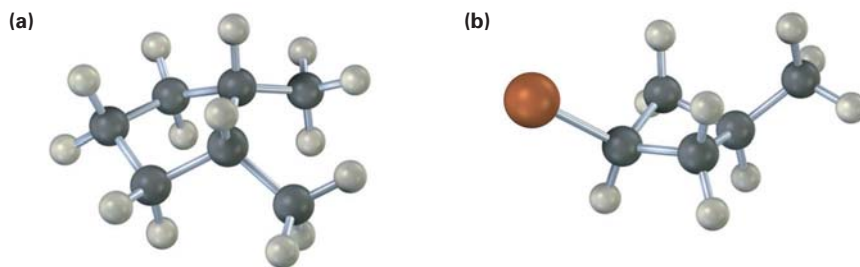
Problema 4.5 Dibuje las estructuras de las siguientes moléculas:

(a) *trans*-1-bromo-3-metilciclohexano (b) *cis*-1,2-dimetilciclobutano
(c) *trans*-1-*ter*-butil-2-etilciclohexano

Problema 4.6 La prostaglandina $F_{2\alpha}$, una hormona que provoca la contracción uterina durante el parto, tiene la siguiente estructura. Los dos grupos hidroxilos ($-\text{OH}$), en el anillo del ciclo-pentano son *cis* o *trans*? ¿Qué pasa con las dos cadenas de carbono unidas al anillo?



Problema 4.7 Nombre las siguientes sustancias, incluyendo el prefijo *cis-* o *trans-* (rojo-café = Br):



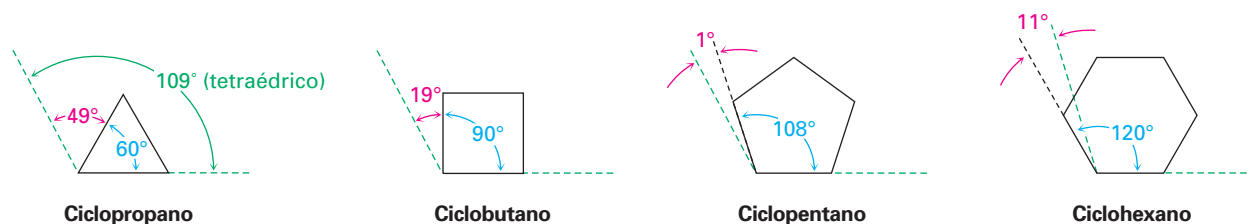
4.3 Estabilidad de los cicloalcanos: tensión en el anillo

Adolf von Baeyer

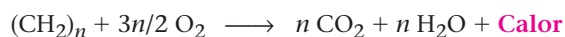
Adolf von Baeyer (1835–1917) nació en Berlín, Alemania, y recibió su doctorado en la Universidad de Berlín en 1858, al colaborar con Robert Bunsen y August Kekulé. Después de ocupar puestos en Berlín y Estrasburgo se desempeñó como profesor en Múnich de 1875 a 1917. Fue el primero en sintetizar el colorante azul índigo, así como el descubridor del primer sedante barbitúrico, el cual nombró por su amiga Bárbara. Baeyer fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1905.

A finales de 1800, los químicos sabían que existían moléculas cíclicas, pero no eran claras las limitaciones acerca del tamaño del anillo, y aunque se conocían varios compuestos que contienen anillos con cinco y seis miembros, no se habían preparado con anillos de tamaño menor o mayor, a pesar de los esfuerzos realizados.

En 1885, Adolf von Baeyer propuso una interpretación teórica de esta observación, quien sugirió que los anillos menores y mayores podrían ser inestables debido a la **tensión angular**, es decir, la tensión inducida en la molécula cuando los ángulos de enlace son forzados a desviarse del valor tetraédrico ideal de 109° . Baeyer basó sus sugerencias en la simple noción geométrica de que un anillo con tres miembros (ciclopropano), debe ser un triángulo equilátero con ángulos de enlace de 60° en lugar de 109° , un anillo con cuatro miembros (ciclobutano), debe ser un cuadrado con ángulos de enlace de 90° , un anillo con cinco miembros debe ser un pentágono regular con ángulos de enlace de 108° , y así sucesivamente. Continuando con este argumento, los anillos mayores deben estar tensionados al tener ángulos de enlace que son mucho mayores que 109° .

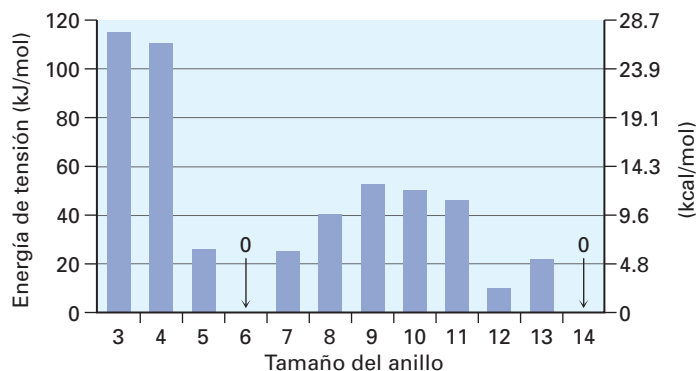


¿Cuáles son los hechos? Para medir la cantidad de tensión en un compuesto, debemos medir su energía total y luego restar la energía de un compuesto de referencia libre de tensión. La diferencia entre los dos valores debe representar la cantidad de energía extra en la molécula debido a la tensión. La manera más sencilla de hacer esto para un cicloalcano es medir su *calor de combustión*, esto es la cantidad de calor liberada cuando el compuesto se quema completamente con oxígeno, y cuanto mayor es la energía (tensión) que contenga el compuesto, se libera más energía (calor) en la combustión.



Debido a que el calor de la combustión de un cicloalcano depende de su tamaño, necesitamos ver los calores de combustión por unidad CH_2 . Restando un valor de referencia derivado a partir de un alcano acíclico libre de tensión y luego multiplicándolo por el número de unidades CH_2 en el anillo se obtiene la energía de tensión total; la figura 4.3 muestra los resultados.

Figura 4.3 Energías de tensión de los cicloalcanos, calculadas al tomar la diferencia entre el calor de combustión del cicloalcano por CH_2 y el calor de combustión del alcano acíclico por CH_2 y multiplicarla por el número de unidades CH_2 en el anillo. Los anillos pequeños y medianos están tensionados, pero los anillos del ciclohexano están libres de tensión.



Los datos en la figura 4.3 muestran que la teoría de Baeyer sólo es parcialmente correcta; el ciclopropano y el ciclobutano de hecho están tensionados, tal como se predijo, pero el ciclopentano está más tensionado que lo predicho y el ciclohexano está libre de tensión. Los cicloalcanos de tamaño intermedio sólo tienen una tensión modesta y los anillos de 14 carbonos o más están libres de tensión, entonces ¿por qué está equivocada la teoría de Baeyer?

La teoría de Baeyer está equivocada por la simple razón de que asumió que todos los cicloalcanos deben ser planos; de hecho, como veremos brevemente, la mayor parte de los cicloalcanos *no* son planos, y adoptan conformaciones tridimensionales plegadas que permiten que los ángulos de enlace sean casi tetraédricos; como resultado, la tensión angular ocurre únicamente en anillos con tres y cuatro miembros que tienen poca flexibilidad. Para la mayor parte de los tamaños de anillo, particularmente los cicloalcanos de anillos medianos ($\text{C}_7\text{--C}_{11}$), la tensión torsional ocasionada por las interacciones eclipsadas $\text{H}\leftrightarrow\text{H}$ en los carbonos adyacentes (sección 3.6), y la tensión estérica ocasionada por la repulsión entre los átomos no enlazados que se aproximan muy cercanamente (sección 3.7), son los factores más importantes; por tanto, tres tipos de tensión contribuyen a la energía total de un cicloalcano.

- **Tensión angular:** la tensión debida a la expansión o compresión de los ángulos de enlace
- **Tensión torsional:** la tensión debida al eclipsamiento de enlaces en los átomos vecinos
- **Tensión estérica:** la tensión debida a las interacciones repulsivas cuando los átomos se acercan mucho entre sí

Problema 4.8 Cada interacción de eclipsamiento $\text{H}\leftrightarrow\text{H}$ en el etano cuesta alrededor de 4.0 kJ/mol. ¿Cuántas de tales interacciones están presentes en el ciclopropano? ¿Qué fracción de los 115 kJ/mol (27.5 kcal/mol) de la energía de tensión total del ciclopropano se debe a la tensión torsional?

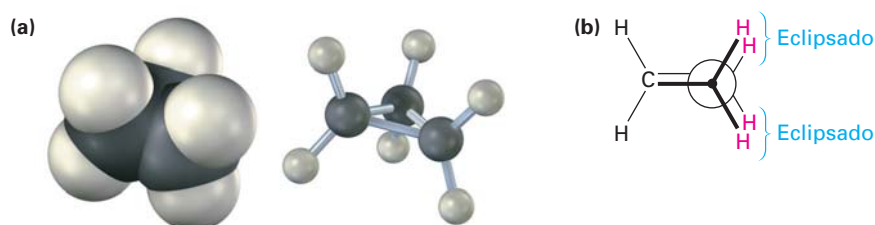
Problema 4.9 El *cis*-1,2-dimetilciclopropano tiene más tensión que el *trans*-1,2-dimetilciclopropano, ¿cómo podría explicar esta diferencia?, ¿cuál de los dos compuestos es más estable?

4.4 Conformaciones de los cicloalcanos

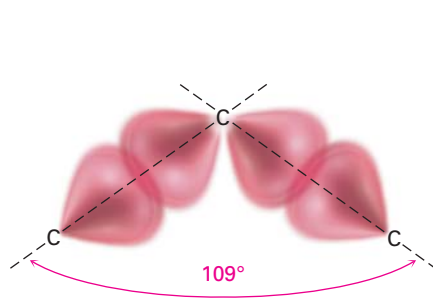
Ciclopropano

El ciclopropano es el más tenso de todos los anillos, en primer lugar a causa de la tensión angular ocasionada por sus ángulos de enlace C–C–C de 60° ; además, el ciclopropano también tiene una tensión torsional considerable porque los enlaces C–H en los átomos de carbonos vecinos están eclipsados (figura 4.4).

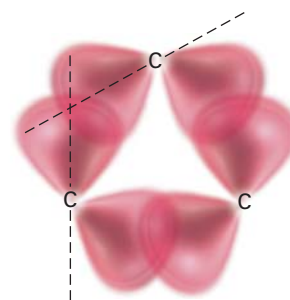
Figura 4.4 La estructura del ciclopropano muestra el eclipsamiento de los enlaces C–H vecinos que da un incremento en la tensión torsional. La parte (b) es una proyección de Newman a lo largo de un enlace C–C.



¿Cómo puede el modelo del orbital híbrido de enlace explicar la gran distorsión de los ángulos de enlace a partir del valor normal tetraédrico de 109° a 60° en el ciclopropano? La respuesta es que el ciclopropano tiene *enlaces doblados*. En un alcano no tenso, el enlace máximo se alcanza cuando dos átomos tienen sus orbitales traslapados apuntando directamente uno hacia el otro. En el ciclopropano, los orbitales no pueden apuntar directamente uno hacia el otro; más bien, traslapan en un ángulo, y el resultado es que los enlaces del ciclopropano son más débiles y más reactivos que los enlaces de un alcano típico —255 kJ/mol (61 kcal/mol) para un enlace C–C en el ciclopropano frente a 355 kJ/mol (85 kcal/mol) para un enlace C–C en el propano de cadena abierta.



Enlaces C–C de un alcano típico



Enlaces C–C doblados típicos de un ciclopropano

Ciclobutano

El ciclobutano tiene menor tensión angular que el ciclopropano pero tiene más tensión torsional debido a su mayor número de hidrógenos en el anillo, y como resultado, la tensión total de los dos compuestos es casi la misma: 110 kJ/mol (26.4 kcal/mol) para el ciclobutano frente a 115 kJ/mol (27.5 kcal/mol) para el ciclopropano. Los experimentos muestran que el ciclobutano no es completamente plano pero está ligeramente doblado de tal manera que un átomo de carbono permanece alrededor de 25° por encima del plano de los otros tres (figura 4.5). El efecto de este ligero doblez es *incrementar* la tensión angular pero *decre-*

mentar la tensión torsional, hasta que alcanza un balance de energía mínima entre los dos efectos opuestos.

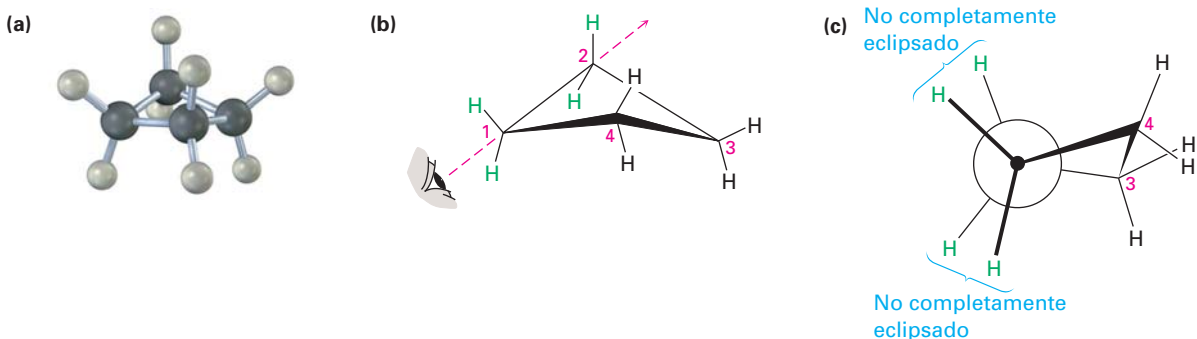


Figura 4.5 La conformación del ciclobutano. La parte (c) es una proyección de Newman a lo largo del enlace C1–C2, que muestra que los enlaces vecinos C–H no están completamente eclipsados.

Ciclopentano

Baeyer predijo que el ciclopentano estaría casi libre de tensión pero en realidad tiene una energía de tensión total de 26 kJ/mol (6.2 kcal/mol). Aunque el ciclopentano plano prácticamente no tiene tensión angular, posee una gran cantidad de tensión torsional. Por tanto, el ciclopentano se tuerce para adoptar una conformación no plana plegada que lleva a un balance entre la tensión angular incrementada y la tensión torsional decrementada. Cuatro de los átomos de carbono del ciclopentano están aproximadamente en el mismo plano, con el quinto átomo de carbono doblado hacia afuera del plano; la mayor parte de los hidrógenos están intercalados respecto a sus vecinos (figura 4.6).

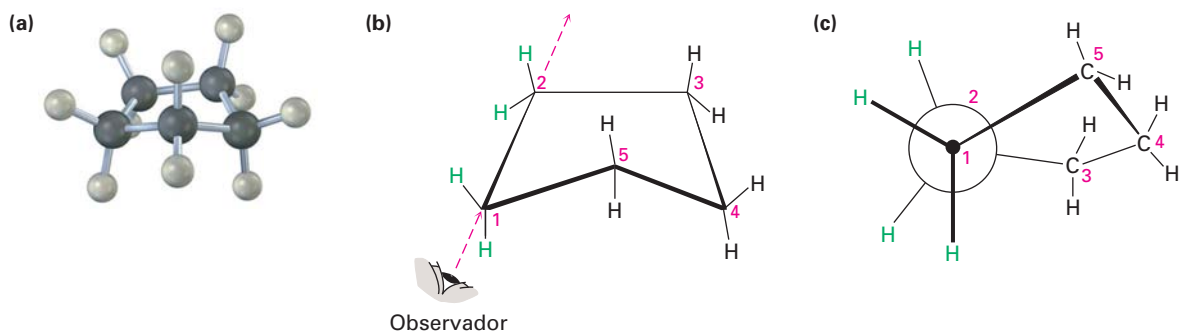
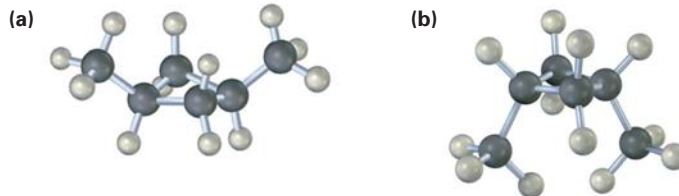


Figura 4.6 La conformación del ciclopentano. Los carbonos 1, 2, 3 y 4 están casi en el plano, pero el carbono 5 está fuera del plano. La parte (c) es una proyección de Newman a lo largo del enlace C1–C2, que muestra que los enlaces C–H vecinos están casi intercalados.

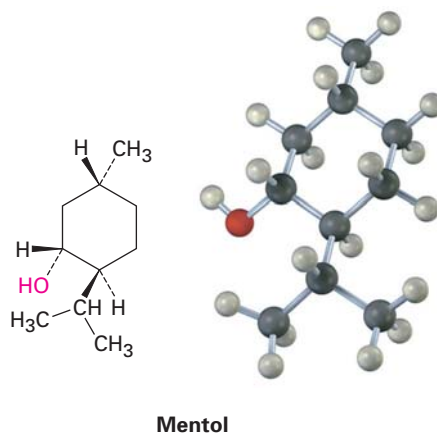
Problema 4.10 ¿Cuántas interacciones eclipsadas $H \leftrightarrow H$ estarían presentes si el ciclopentano fuera plano? Suponiendo un costo de energía de 4.0 kJ/mol para cada interacción eclipsada, ¿cuánta tensión torsional tendría el ciclopentano plano? A partir de que la tensión total medida del ciclopentano es de 26 kJ/mol, ¿cuánta de la tensión torsional se libera al plegarse?

Problema 4.11 Se muestran las dos conformaciones del *cis*-1,3-dimetilciclobutano. ¿Cuál es la diferencia entre ellas y cuál cree que sea probablemente la más estable?



4.5 Conformaciones del ciclohexano

Los ciclohexanos sustituidos son los cicloalcanos más comunes y se encuentran abundantemente en la naturaleza. Un gran número de compuestos, incluyendo los esteroides y varios agentes farmacéuticos, tienen anillos de ciclohexano; por ejemplo, el agente saborizante mentol tienen tres sustituyentes en un anillo con seis miembros.



El ciclohexano adopta una forma tridimensional libre de tensión llamada **conformación de silla** debido a su similitud con un sillón, con respaldo, asiento y descansapiés (figura 4.7). El ciclohexano en conformación de silla no presenta tensión angular ni tensión torsional: todos los ángulos de enlace C–C–C son cercanos a 109° y todos los enlaces C–H vecinos están intercalados.

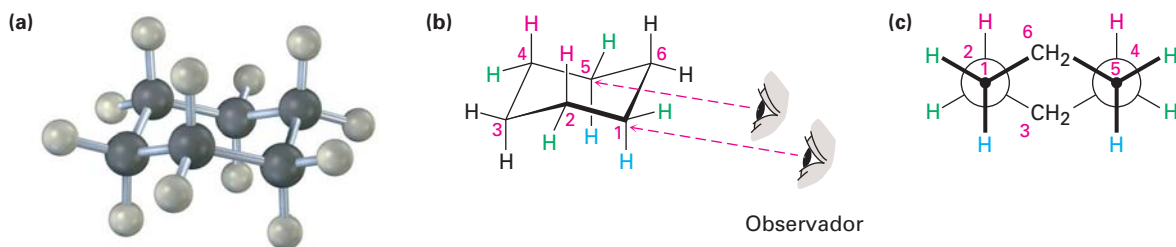
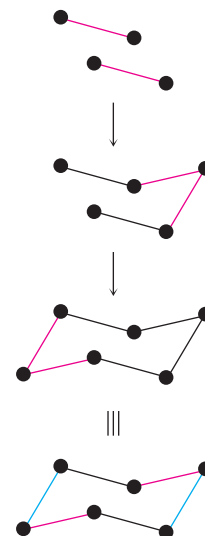


Figura 4.7 La conformación de silla del ciclohexano libre de tensión. Todos los ángulos de enlace C–C–C son de 111.5° , cercanos al ángulo tetraédrico ideal de 109.5° y todos los enlaces C–H vecinos están intercalados.

La manera más sencilla de visualizar el ciclohexano en conformación de silla es la de construir un modelo molecular. (De hecho, hágalo ahora.) Son útiles las representaciones bidimensionales como la de la figura 4.7, pero nada sustituye al acto de sostener, voltear y torcer con las manos un modelo tridimensional. La conformación de silla del ciclohexano puede dibujarse en tres pasos.

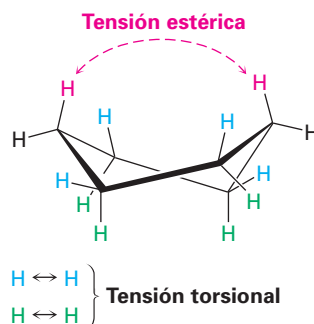
- Paso 1** Dibuje dos líneas paralelas, inclinadas hacia abajo y ligeramente desfasadas una de la otra, lo que significa que cuatro de los carbonos del ciclohexano permanecen en el plano.
- Paso 2** Coloque el átomo de carbono superior sobre y a la derecha del plano de los otros cuatro y conecte los enlaces.
- Paso 3** Coloque el átomo de carbono inferior debajo y a la izquierda del plano de los cuatro centrales y conecte los enlaces; nótese que los enlaces al átomo de carbono inferior son paralelos a los enlaces del carbono superior.



Cuando observamos al ciclohexano, es útil recordar que el enlace inferior está enfrente y el superior está atrás; si no se define esta convención, una ilusión de óptica puede crear la sensación de que lo opuesto es verdad. Para mayor claridad, todas las representaciones de anillo del ciclohexano dibujadas en este libro, tendrán el enlace frontal (inferior) muy sombreado para indicar proximidad al observador.



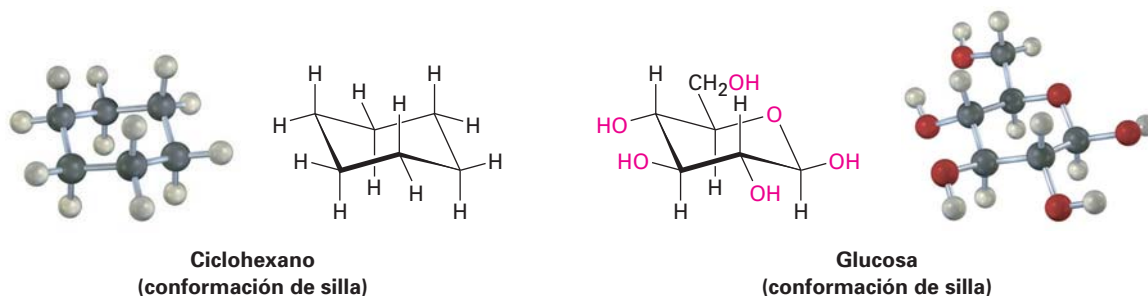
Aparte de la conformación de silla del ciclohexano, un segundo arreglo llamado **conformación de bote torcido** también está casi libre de tensión angular; sin embargo, tiene tanto tensión estérica como tensión torsional y tiene alrededor de 23 kJ/mol (55 kcal/mol) más en energía que la conformación de silla, y como resultado, las moléculas únicamente adoptan la geometría de bote torcido bajo circunstancias especiales.



Ciclohexano de bote torcido
(23 kJ/mol de tensión)

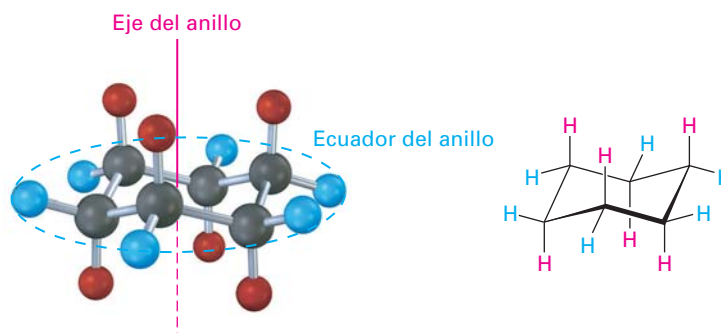
4.6 Enlaces axiales y ecuatoriales en el ciclohexano

La conformación de silla del ciclohexano tiene varias consecuencias; por ejemplo, en la sección 11.9 veremos que el comportamiento químico de varios ciclohexanos sustituidos está influenciado por su conformación; además, en la sección 25.5 veremos que los carbohidratos sencillos como la glucosa adoptan una conformación basada en la conformación de silla del ciclohexano y que su química es afectada directamente como resultado de ésta.



Otra consecuencia de la conformación de silla es que existen dos tipos de posiciones para los sustituyentes en el anillo del ciclohexano: posiciones *axiales* y posiciones *ecuatoriales* (figura 4.8). Las seis posiciones **axiales** son perpendiculares al anillo y paralelas al eje del mismo, y las seis posiciones **ecuatoriales** están en el plano aproximado y alrededor del ecuador del anillo.

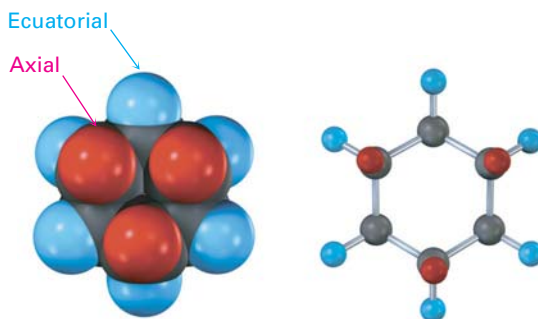
Figura 4.8 Posiciones axiales (rojo) y ecuatoriales (azul) en el ciclohexano en conformación de silla. Los seis hidrógenos axiales son paralelos al eje del anillo y los seis hidrógenos ecuatoriales están en una banda alrededor del ecuador del anillo.



Como se muestra en la figura 4.8, cada átomo de carbono en el ciclohexano tiene un hidrógeno axial y uno ecuatorial. Adicionalmente, cada cara del anillo tiene tres hidrógenos axiales y tres ecuatoriales en un arreglo alternado; por ejemplo, si la cara superior del anillo tiene hidrógenos axiales en los carbonos 1, 3 y 5, entonces tiene hidrógenos ecuatoriales en los carbonos 2, 4 y 6. Exactamente lo opuesto es cierto para la cara inferior: los carbonos 1, 3 y 5 tienen hidrógenos ecuatoriales, pero los carbonos 2, 4 y 6 tienen hidrógenos axiales (figura 4.9).

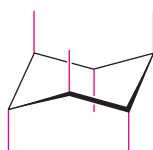
Nótese que no hemos utilizado las palabras *cis* y *trans* en esta discusión de la conformación del ciclohexano; dos hidrógenos en la misma cara del anillo son siempre *cis*, independientemente tanto de si son axiales o ecuatoriales como de si son adyacentes; de manera similar, dos hidrógenos en caras opuestas del anillo son siempre *trans*.

Figura 4.9 Posiciones axiales y ecuatoriales alternadas en el ciclohexano en conformación de silla, como se muestra en una vista directamente debajo del eje del anillo. Cada átomo de carbono tiene una posición axial y una ecuatorial y cada cara tiene posiciones axiales y ecuatoriales alternadas.



Pueden dibujarse los enlaces axiales y ecuatoriales siguiendo el procedimiento de la figura 4.10; vea un modelo molecular mientras practica.

Enlaces axiales: los seis enlaces axiales, uno en cada carbono, son paralelos y alternan hacia arriba y hacia abajo.



Enlaces ecuatoriales: los seis enlaces ecuatoriales, uno en cada carbono, vienen en tres conjuntos de dos líneas paralelas. Cada conjunto también es paralelo a dos enlaces del anillo. Los enlaces ecuatoriales se alternan entre los lados alrededor del anillo.



Ciclohexano completo

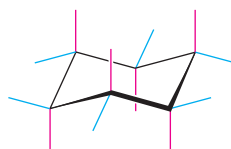
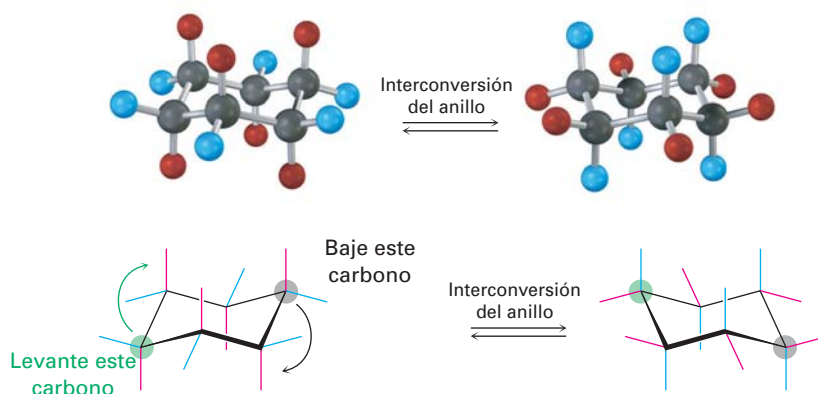


Figura 4.10 Un procedimiento para dibujar los enlaces axiales y ecuatoriales en la conformación de silla del ciclohexano.

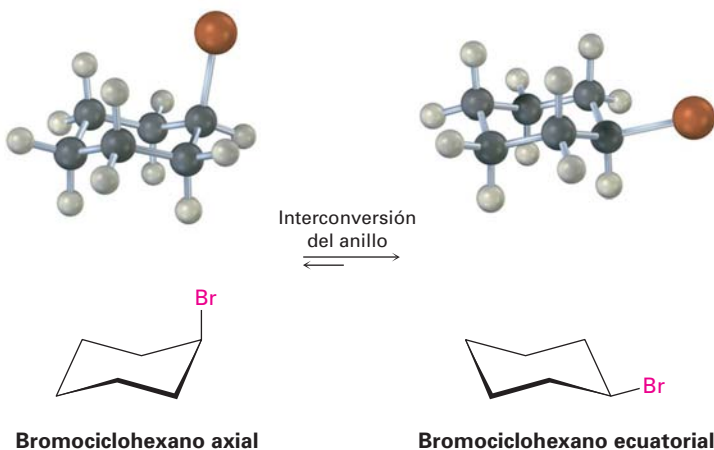
Debido a que la conformación de silla del ciclohexano tiene dos tipos de posiciones, axial y ecuatorial, podríamos estar a la espera de encontrar dos formas isoméricas de un ciclohexano monosustituido. De hecho, no es así. Existe únicamente *un* metilciclohexano, *un* bromociclohexano, *un* ciclohexanol (hidrociclohexano), y así consecutivamente, debido a que los anillos del ciclohexano son *conformacionalmente móviles* a temperatura ambiente. Las diferentes conformaciones de silla se interconvierten rápidamente intercambiando posiciones axiales y ecuatoriales; en la figura 4.11 se muestra esta interconversión, usualmente llamada **interconversión de anillo**.

Como se muestra en la figura 4.11, un ciclohexano en conformación de silla puede ser interconvertido al mantener en su posición a los cuatro átomos de carbono intermedios mientras se pliegan en direcciones opuestas los dos carbonos de los extremos. Al hacer esto, un sustituyente axial en una forma de silla se convierte en un sustituyente ecuatorial en la otra forma de silla y viceversa; por ejemplo, el bromociclohexano axial se convierte en un bromociclohexano ecuatorial después de la interconversión del anillo. Como la barrera de energía para

Figura 4.11 La interconversión del anillo en el ciclohexano de silla interconvierte posiciones axiales y ecuatoriales. Lo que es axial (rojo) en la estructura inicial se convierte en ecuatorial en la estructura interconvertida del anillo, y lo que es ecuatorial (azul) en la estructura inicial es axial después de la interconversión del anillo.



la interconversión silla a silla sólo es de alrededor de 45 kJ/mol (10.8 kcal/mol), el proceso es rápido a temperatura ambiente y vemos lo que aparenta ser una estructura única en lugar de los isómeros distintos axial y ecuatorial.



EJEMPLO RESUELTO 4.2

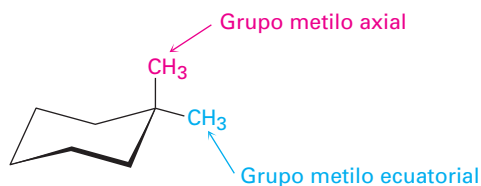
Representación de la conformación de silla de un ciclohexano sustituido

Dibuje el 1,1-dimetilciclohexano en una conformación de silla, indicando en su dibujo cuál grupo metilo es axial y cuál es ecuatorial.

Estrategia

Dibuje un anillo del ciclohexano en conformación de silla utilizando el procedimiento de la figura 4.9 y luego coloque dos grupos metilo en el mismo carbono. El grupo metilo que está casi en el plano del anillo es ecuatorial y el otro (directamente por encima o por debajo del anillo) es axial.

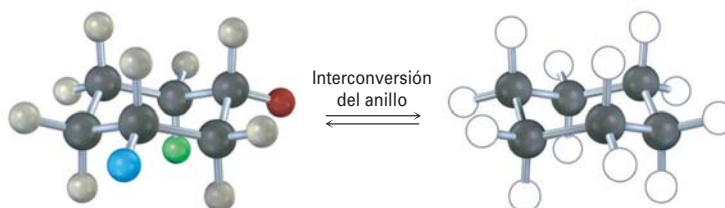
Solución



Problema 4.12 Dibuje las dos conformaciones diferentes de silla del ciclohexanol (hidroxiciclohexano), mostrando todos los átomos de hidrógeno; identifique cada posición como axial o ecuatorial.

Problema 4.13 Dibuje dos conformaciones de silla diferentes del *trans*-1,4-dimetilciclohexano y etiquete las posiciones como axial o ecuatorial.

Problema 4.14 Identifique cada una de las posiciones coloreadas —roja, azul y verde— como axial o ecuatorial. Luego lleve a cabo una interconversión del anillo y muestre las nuevas posiciones ocupadas por cada color.

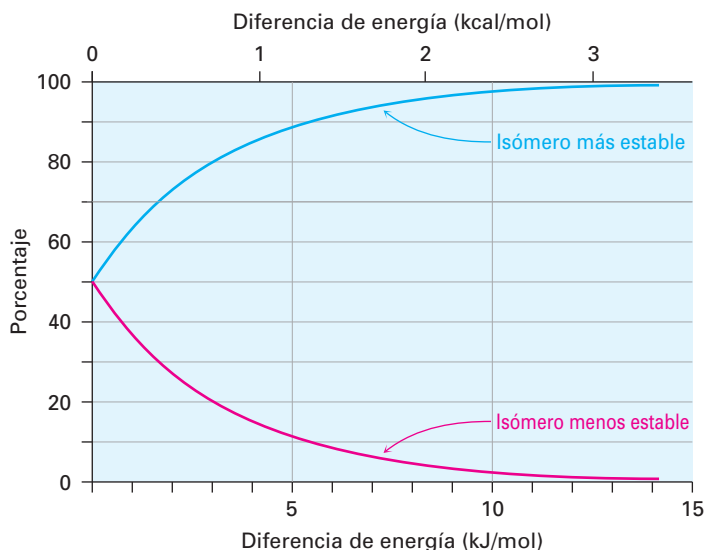


4.7 Conformaciones de ciclohexanos monosustituidos

Aunque los anillos de ciclohexano intercambian rápidamente conformaciones de silla a temperatura ambiente, no son igualmente estables las dos conformaciones de un ciclohexano monosustituido; por ejemplo, en el metilciclohexano la conformación ecuatorial es más estable que la conformación axial por 7.6 kJ/mol (1.8 kcal/mol). Lo mismo es cierto para otros ciclohexanos monosustituidos: un sustituyente es casi siempre más estable en una posición ecuatorial que en una posición axial.

Usted debería recordar de su curso de química general que es posible calcular los porcentajes de dos isómeros en equilibrio utilizando la ecuación $\Delta E = -RT \ln K$, donde ΔE es la diferencia de energía entre isómeros, R es la constante de los gases [8.315 J/(K · mol)], T es la temperatura Kelvin y K es la constante de equilibrio entre isómeros. Por ejemplo, una diferencia de energía de 7.6 kJ/mol significa que alrededor de 95 por ciento de las moléculas de metilciclohexano tienen al grupo metilo ecuatorial en un momento dado y sólo el 5 por ciento tienen al grupo metilo axial; la figura 4.12 grafica la relación entre energía y porcentaje de isómeros.

Figura 4.12 Una gráfica de los porcentajes de dos isómeros en equilibrio frente a la diferencia de energía entre ellos. Las curvas se calculan utilizando la ecuación $\Delta E = -RT \ln K$.



La diferencia de energía entre las conformaciones axial y ecuatorial se debe a la tensión estérica ocasionada por las **interacciones 1,3-diaxiales**. El grupo metilo axial en el C1 está muy cercano a los hidrógenos axiales a tres carbonos de distancia en los C3 y C5, resultando en 7.6 kJ/mol de tensión estérica (figura 4.13).

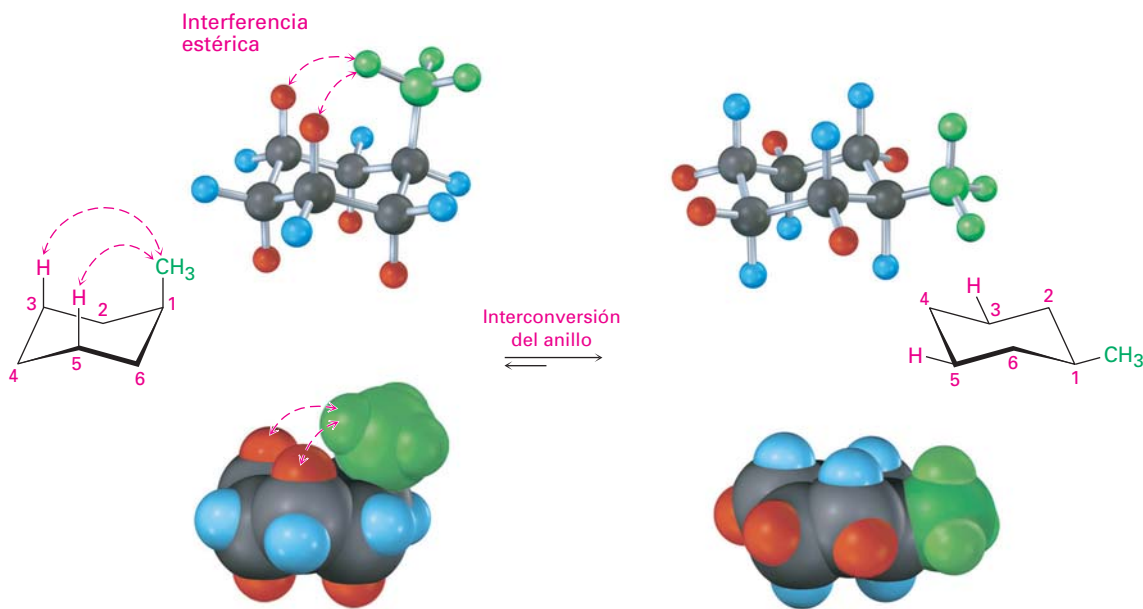
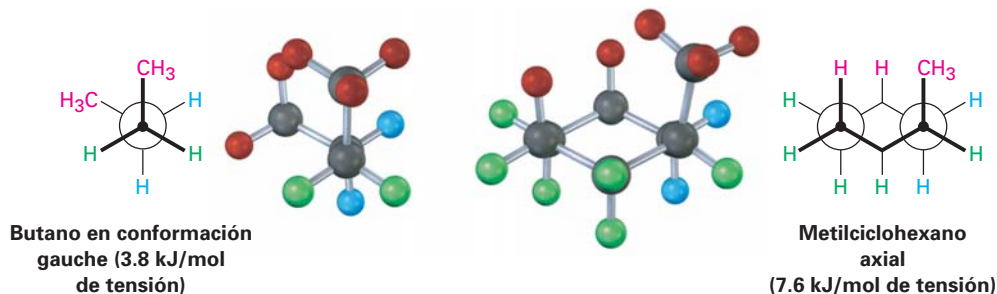


Figura 4.13 Interconversión del metilciclohexano axial y ecuatorial, representada de varias maneras. La conformación ecuatorial es más estable que la conformación axial por 7.6 kJ/mol.

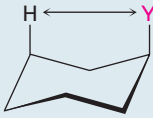
Ya es familiar la tensión estérica 1,3-diaxial en el metilciclohexano sustituido; ya la vimos anteriormente como la tensión estérica entre grupos metilo en el butano en conformación gauche. Recordemos de la sección 3.7 que el butano en conformación gauche es menos estable que el butano en conformación anti por 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol) debido a la interferencia estérica entre los átomos de hidrógeno en los dos grupos metilo. Comparando un fragmento de cuatro carbonos del metilciclohexano axial con el butano en conformación gauche muestra que la interacción estérica es la misma en ambos casos (figura 4.14). Debido a que el metilciclohexano axial tiene dos de tales interacciones, por tanto, cuenta con $2 \times 3.8 = 7.6$ kJ/mol de tensión estérica; sin embargo, el metilciclohexano ecuatorial no tiene tales interacciones y es más estable.

Figura 4.14 El origen de las interacciones 1,3-diaxiales en el metilciclohexano. La tensión estérica entre un grupo metilo axial y un átomo de hidrógeno axial a tres carbonos de distancia es idéntica a la tensión estérica en el butano en conformación gauche. Nótese que el grupo $-\text{CH}_3$ en el metilciclohexano se mueve alejándose ligeramente de una posición axial verdadera para minimizar la tensión.



Lo que es cierto para el metilciclohexano también es válido para otros ciclohexanos monosustituídos: un sustituyente casi siempre es más estable en una posición ecuatorial que en una posición axial; como se indica en la tabla 4.1, la cantidad exacta de la tensión estérica 1,3-diaxial en un ciclohexano sustituido depende de la naturaleza y el tamaño del sustituyente. No es sorprendente que la cantidad de tensión estérica aumente a lo largo de la serie $\text{H}_3\text{C}- < \text{CH}_3\text{CH}_2- < (\text{CH}_3)_2\text{CH}- \ll (\text{CH}_3)_3\text{C}-$, en paralelo al aumento del volumen de los grupos alquilo. Nótese que los valores en la tabla 4.1 se refieren a las interacciones 1,3-diaxiales del sustituyente con un *único* átomo de hidrógeno y estos valores deben multiplicarse por dos para llegar a la cantidad de tensión en un ciclohexano monosustituido.

Tabla 4.1 Tensión estérica en ciclohexanos monosustituídos

Y	Tensión 1,3-diaxial		
	(kJ/mol)	(kcal/mol)	
F	0.5	0.12	
Cl, Br	1.0	0.25	
OH	2.1	0.5	
CH ₃	3.8	0.9	
CH ₂ CH ₃	4.0	0.95	
CH(CH ₃) ₂	4.6	1.1	
C(CH ₃) ₃	11.4	2.7	
C ₆ H ₅	6.3	1.5	
CO ₂ H	2.9	0.7	
CN	0.4	0.1	

- Problema 4.15** ¿Cuál es la diferencia de energía entre las conformaciones axial y ecuatorial del ciclohexanol (hidroxiciclohexano)?
- Problema 4.16** ¿Por qué supone que un sustituyente ciano (–CN) axial prácticamente no provoca tensión estérica 1,3-diaxial (0.4 kJ/mol)? Utilice modelos moleculares para ayudarse con su respuesta.
- Problema 4.17** Obsérvese la figura 4.12 y calcule los porcentajes de los conformeros axiales y ecuatoriales presentes en equilibrio en el bromociclohexano.

4.8 Conformaciones de los ciclohexanos disustituídos

Los ciclohexanos monosustituídos son más estables con sus sustituyentes en una posición ecuatorial, pero la situación en los ciclohexanos disustituídos es más compleja debido a que los efectos estéricos de ambos sustituyentes deben ser tomados en cuenta. Todas las interacciones estéricas en ambas conformaciones de silla posibles deben ser analizadas antes de decidir cuál conformación es favorecida.

Veamos como ejemplo al 1,2-dimetilciclohexano. Hay dos isómeros, *cis*-1,2-dimetilciclohexano y *trans*-1,2-dimetilciclohexano, los cuales deben ser consi-

derados por separado. En el isómero *cis*, ambos grupos metilo están en la misma cara del anillo y el compuesto puede existir en cualquiera de las dos conformaciones de silla mostradas en la figura 4.15. (Podría ser más sencillo para usted ver si un compuesto disustituido es *cis*- o *trans*- dibujando primero el anillo como una representación plana y después convertirla en una conformación de silla.) Ambas conformaciones de silla tienen un grupo metilo axial y un grupo metilo ecuatorial. La conformación superior en la figura 4.15 tiene un grupo metilo axial en el C2, el cual tiene interacciones 1,3-diaxiales con los hidrógenos en los C4 y C6. La conformación después de interconvertir el de anillo tiene un grupo metilo axial en el C1, el cual posee interacciones 1,3-diaxiales con los hidrógenos en los C3 y C5. Además, ambas conformaciones tienen interacciones entre los dos grupos metilo como en el butano en conformación *gauche*. Las dos conformaciones son iguales en energía, con un total de tensión estérica de 3×3.8 kJ/mol = 11.4 kJ/mol (2.7 kcal/mol).

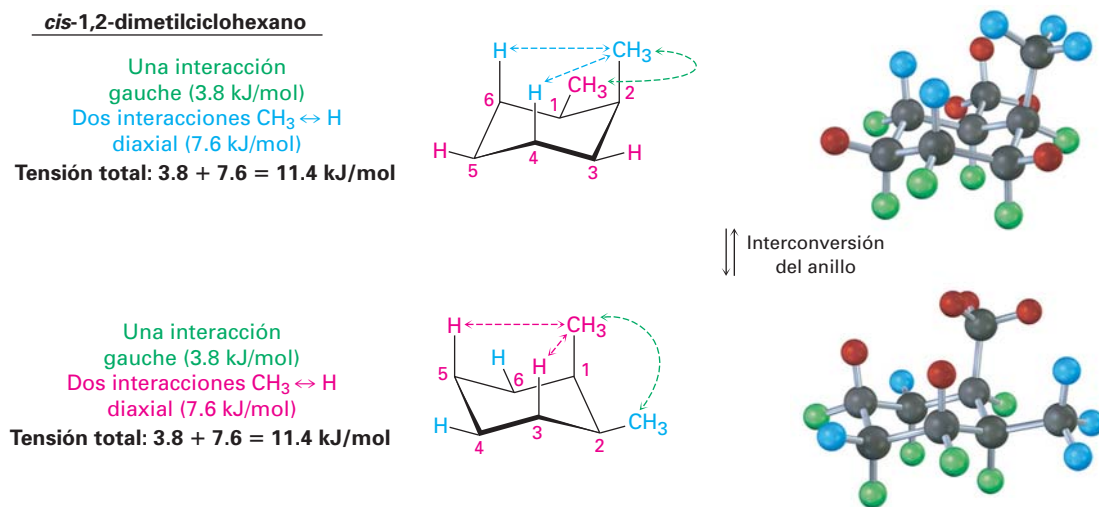


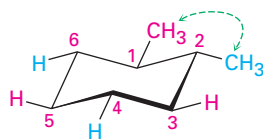
Figura 4.15 Conformaciones del *cis*-1,2-dimetilciclohexano. Las dos conformaciones de silla son iguales en energía debido a que cada una tiene un grupo metilo axial y un grupo metilo ecuatorial.

En el *trans*-1,2-dimetilciclohexano, los dos grupos metilo están en caras opuestas del anillo y el compuesto puede existir en cualquiera de las dos conformaciones de silla mostradas en la figura 4.16; la situación aquí es totalmente diferente a la del isómero *cis*. La conformación *trans* superior en la figura 4.16 tiene ambos grupos metilo ecuatoriales y, por tanto, tiene sólo una interacción del tipo en conformación *gauche* entre los metilos (3.8 kJ/mol) pero no tiene interacciones 1,3-diaxiales; sin embargo, la conformación después de interconvertir el anillo tiene ambos grupos metilo axiales. El grupo metilo axial en el C1 interactúa con los hidrógenos axiales en los C3 y C5 y el grupo metilo axial en el C2 interactúa con los hidrógenos axiales en los C4 y C6. Estas cuatro interacciones 1,3-diaxiales producen una tensión estérica de 4×3.8 kJ/mol = 15.2 kJ/mol y hace a la conformación diaxial $15.2 - 3.8 = 11.4$ kJ/mol menos favorable que la conformación diecuatorial; por tanto, pronosticamos que el *trans*-1,2-dimetilciclohexano existirá casi exclusivamente en la conformación diecuatorial.

El mismo tipo de **análisis conformacional** recién llevado a cabo para el *cis*- y el *trans*-1,2-dimetilciclohexano puede hacerse para cualquier ciclohexano sustituido, tal como el *cis*-1-*ter*-butil-4-clorociclohexano (véase el ejemplo resuelto 4.3); por tanto, como podría imaginar, la situación se vuelve más compleja a me-

***trans*-1,2-dimetilciclohexano**

Una interacción
gauche (3.8 kJ/mol)



Interconversión
del anillo

Cuatro interacciones $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{H}$
diaxial (15.2 kJ/mol)

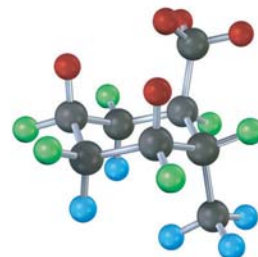
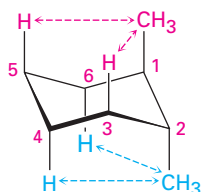
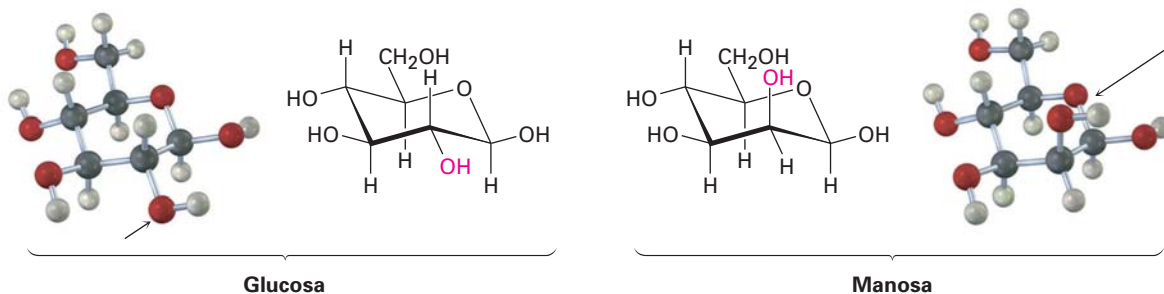


Figura 4.16 Conformaciones del *trans*-1,2-dimetilciclohexano. La conformación con ambos grupos metilo ecuatoriales es favorecida por 11.4 kJ/mol (2.7 kcal/mol) sobre la conformación con ambos grupos metilo axiales.

didada que aumenta el número de sustituyentes, por ejemplo, compare la glucosa con la manosa, un carbohidrato presente en la alga marina. ¿Cuál cree que sea más tensa? En la glucosa, todos los sustituyentes en el anillo de seis miembros son ecuatoriales, mientras que en la manosa uno de los grupos $-\text{OH}$ es axial, haciendo más tensa a la manosa.



En la tabla 4.2 se da un resumen de las diversas relaciones axiales y ecuatoriales entre los grupos sustituyentes en los diferentes patrones de sustitución posibles cis y trans para cicloalcanos disustituídos.

Tabla 4.2 Relaciones axiales y ecuatoriales en ciclohexanos disustituídos cis- y trans-

Patrón de sustitución cis/trans	Relaciones axial/ecuatorial		
1,2-cis disustituído	a,e	o	e,a
1,2-trans disustituído	a,a	o	e,e
1,3-cis disustituído	a,a	o	e,e
1,3-trans disustituído	a,e	o	e,a
1,4-cis disustituído	a,e	o	e,a
1,4-trans disustituído	a,a	o	e,e

EJEMPLO RESUELTO 4.3

Representación de la conformación más estable de un ciclohexano sustituido

Dibuje la conformación más estable del *cis*-1-*ter*-butil-4-clorociclohexano, ¿por cuánto es favorecida?

Estrategia Dibuje las conformaciones posibles y calcule la energía de tensión en cada una, pero recuerde que los sustituyentes ecuatoriales ocasionan menos tensión que los sustituyentes axiales.

Solución Primero dibuje las dos conformaciones de silla de la molécula:



$$2 \times 1.0 = 2.0 \text{ kJ/mol de tensión estérica}$$

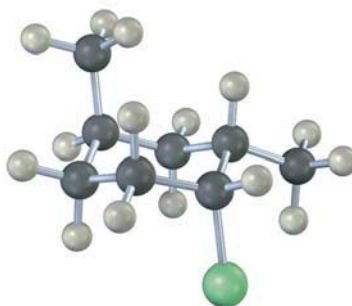
$$2 \times 11.4 = 22.8 \text{ kJ/mol de tensión estérica}$$

En la conformación de la izquierda, el grupo *ter*-butilo es ecuatorial y el cloro es axial. En la conformación de la derecha, el grupo *ter*-butilo es axial y el cloro es ecuatorial. Estas conformaciones no son iguales en energía porque un sustituyente *ter*-butilo axial y un sustituyente cloro axial producen cantidades diferentes de tensión estérica. La tabla 4.1 muestra que la interacción 1,3-diaxial entre un hidrógeno y un grupo *ter*-butilo cuesta 11.4 kJ/mol (2.7 kcal/mol), mientras que la interacción entre un hidrógeno y un cloro sólo cuesta 1.0 kJ/mol (0.25 kcal/mol). Por tanto, un grupo *ter*-butilo axial produce $(2 \times 11.4 \text{ kJ/mol}) - (2 \times 1.0 \text{ kJ/mol}) = 20.8 \text{ kJ/mol}$ (4.9 kcal/mol) más de tensión estérica que lo que hace un cloro axial y el compuesto adopta preferentemente la conformación con el cloro axial y el *ter*-butilo ecuatorial.

Problema 4.18 Dibuje la conformación de silla más estable de las siguientes moléculas y estime la cantidad de tensión en cada una:

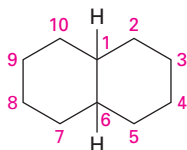
- (a) *trans*-1-cloro-3-metilciclohexano (b) *cis*-1-etil-2-metilciclohexano
(c) *cis*-1-bromo-4-etilciclohexano (d) *cis*-1-*ter*-butil-4-etilciclohexano

Problema 4.19 Identifique cada sustituyente en el siguiente compuesto como axial o ecuatorial y diga si la conformación que se muestra en la forma de silla es la más estable o la menos estable (amarillo-verde = Cl):



4.9 Conformaciones de moléculas policíclicas

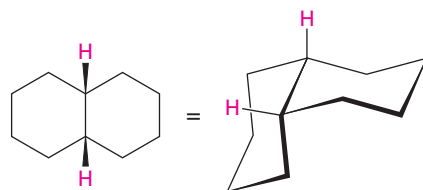
El último punto que consideraremos acerca de la estereoquímica de los cicloalcanos es para ver lo que sucede cuando dos o más anillos de cicloalcanos se fusionan a lo largo de un enlace común para construir una molécula **policíclica**, por ejemplo, la decalina.



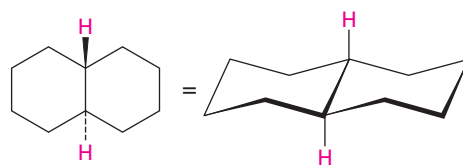
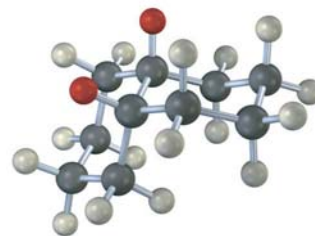
Decalina: dos anillos de ciclohexano fusionados

La decalina está constituida por dos anillos de ciclohexano unidos para compartir dos átomos de carbono (los carbonos en la *cabeza de puente*, C1 y C6) y un enlace común. La decalina puede existir en cualquiera de las dos formas isoméricas, dependiendo si los anillos están fusionados *trans* o fusionados *cis*. En la *cis*-decalina, los átomos de hidrógeno en los carbonos en la cabeza de puente están en la misma cara de los anillos; en la *trans*-decalina, los hidrógenos en la cabeza de puente están en caras opuestas. La figura 4.17 muestra cómo ambos compuestos pueden representarse utilizando conformaciones de ciclohexano de silla. Nótese que la *cis*- y la *trans*-decalina no son interconvertibles al doblar el anillo u otras rotaciones. Son estereoisómeros *cis-trans* y tienen la misma relación entre sí que la que tiene el *cis*- y el *trans*-1,2-dimetilciclohexano.

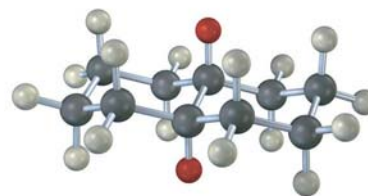
Figura 4.17 Representaciones de la *cis*- y la *trans*-decalina. Los átomos de hidrógeno rojos enlazados a los carbonos en la cabeza de puente están en la misma cara de los anillos en el isómero *cis* pero en caras opuestas en el isómero *trans*.



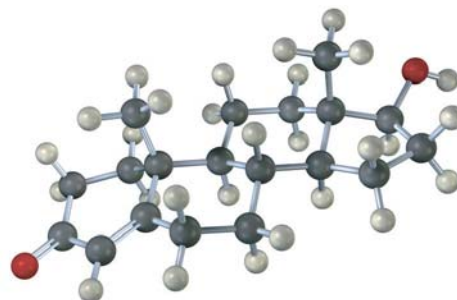
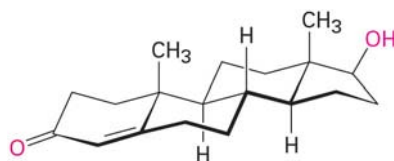
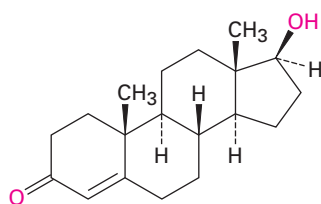
***cis*-decalina**



***trans*-decalina**

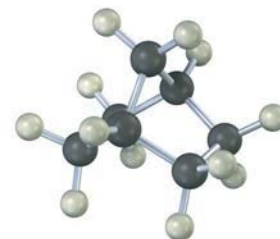
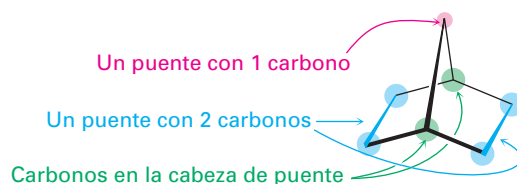


Los compuestos policíclicos son comunes en la naturaleza, y varias sustancias valiosas tienen estructuras con anillos fusionados; por ejemplo, los esteroides, tal como la hormona masculina testosterona, tienen 3 anillos con seis miembros y 1 un anillo con cinco miembros fusionados entre sí. Aunque los esteroides parecen complicados comparados con el ciclohexano o la decalina, los principios que se aplican al análisis conformacional de anillos sencillos de ciclohexano se aplican igual de bien (y a veces mejor) a los esteroides.



Testosterona (un esteroide)

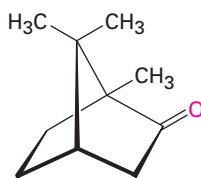
Otro sistema de anillo común es la estructura del norbornano o biciclo[2.2.1]heptano. Al igual que la decalina, el norbornano es un *bicicloalcano*, llamado así porque tendrán que romperse *dos* anillos para generar una estructura acíclica; su nombre sistemático, biciclo[2.2.1]heptano, refleja el hecho de que la molécula tiene siete carbonos, es bicíclico y tiene tres “puentes” de 2, 2 y 1 átomos de carbono que se conectan a los dos carbonos en la cabeza de puente.



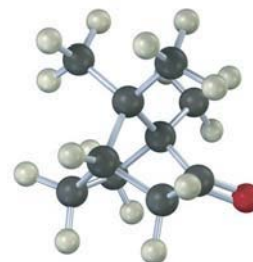
**Norbornano
(biciclo[2.2.1]heptano)**

El norbornano tiene un anillo de ciclohexano de bote conformacionalmente cerrado (sección 4.5), en el cual los carbonos 1 y 4 están unidos por un grupo CH_2 adicional. Nótese cómo en la representación de esta estructura, una ruptura en el enlace trasero indica que el enlace vertical cruza en frente de éste. Es particularmente útil hacer un modelo molecular cuando se trate de ver la tridimensionalidad del norbornano.

Los norbornanos sustituidos, como el alcanfor, se encuentran abundantemente en la naturaleza, y varios han sido históricamente importantes en el desarrollo de las teorías estructurales orgánicas.



Alcanfor



Problema 4.20 | ¿Cuál isómero es más estable, la *cis*-decalina o la *trans*-decalina? Explique.

Enfocado a . . .



Mecánica molecular



© Roger Reissmeyer/CORBIS

Los programas de computadora hacen posible realizar con precisión representaciones de la geometría molecular.

Todos los modelos estructurales en este libro están dibujados por computadora. Para asegurarse que están representados con precisión los ángulos de enlace, las longitudes de enlace, las interacciones torsionales y las interacciones estéricas, la geometría más estable de cada molécula ha sido calculada en una computadora de escritorio utilizando un programa comercialmente disponible de *mecánica molecular* basado en el trabajo de N. L. Allinger de la Universidad de Georgia.

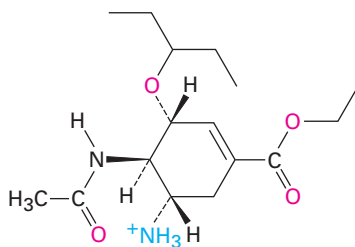
La idea detrás de la mecánica molecular es la de empezar con una geometría aproximada para una molécula y después calcular una energía de tensión total para la geometría inicial, utilizando ecuaciones matemáticas que asignan valores para tipos específicos de interacciones moleculares. Los ángulos de enlace que son muy grandes o muy pequeños ocasionan tensión angular; las longitudes de enlace que son muy cortas o muy largas ocasionan tensiones de estiramiento o de compresión; las interacciones eclipsadas no favorables alrededor de enlaces sencillos provocan tensión torsional; y los átomos sin enlazar que se aproximan muy cercanamente entre sí ocasionan tensión estérica o de *van der Waals*.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{estiramiento de enlace}} + E_{\text{tensión angular}} + E_{\text{tensión torsional}} + E_{\text{van der Waals}}$$

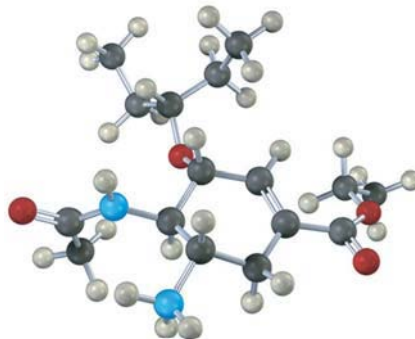
Después de calcular una energía de tensión total para la geometría inicial, el programa cambia levemente la geometría de manera automática en un intento de bajar la tensión, quizás al estirar un enlace que es muy corto o al disminuir un ángulo que es muy grande; se calcula de nuevo la tensión para la nueva geometría, se hacen más cambios y más cálculos. Después de decenas o cientos de iteraciones, finalmente el cálculo converge en una energía mínima que corresponde a la conformación menos tensionada y más favorable de la molécula.

Los cálculos de la mecánica molecular han demostrado ser enormemente útiles en la investigación farmacéutica, donde el ajuste complementario entre una molécula de un fármaco y una molécula receptora en el cuerpo es con frecuencia una clave para diseñar nuevos agentes farmacéuticos (figura 4.18).

Figura 4.18 La estructura del Tamiflu (fosfato de oseltamivir), un agente antiviral contra la influenza tipo A, y un modelo molecular de su conformación de energía mínima, calculada por mecánica molecular.



Tamiflu (fosfato de oseltamivir)



alíciclico, 108
 análisis conformacional, 125
 cicloalcano, 108
 compuesto policíclico, 128
 conformación de bote torcido, 118
 conformación de silla, 117
 estereoisómeros, 111
 interacción 1,3-diaxial, 123
 interconversión de anillo (ciclohexano), 120
 isómeros cis-trans, 112
 posición axial, 119
 posición ecuatorial, 119
 tensión angular, 113

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Un **cicloalcano** es un hidrocarburo cíclico saturado con la fórmula general C_nH_{2n} . En contraste con los alcanos de cadena abierta, donde la rotación ocurre casi de manera libre alrededor de los enlaces C–C, la rotación está enormemente reducida en los cicloalcanos. Por tanto, los cicloalcanos disustituídos pueden existir como **isómeros cis-trans**. El isómero cis tiene ambos sustituyentes en la misma cara del anillo; el isómero trans tiene a los sustituyentes en caras opuestas. Los isómeros cis-trans son solamente un tipo de **estereoisómeros** —isómeros que tienen las mismas conexiones entre átomos pero diferentes arreglos tridimensionales.

No todos los cicloalcanos son igualmente estables; tres tipos de tensiones contribuyen a la energía total de un cicloalcano: (1) la **tensión angular** es la resistencia de un ángulo de enlace a comprimirse o extenderse a partir del valor tetraédrico normal de 109° , (2) la *tensión torsional* es el costo de energía de tener enlaces vecinos C–H eclipsados en lugar de alternados, y (3) la *tensión estérica* es la interacción repulsiva que aparece cuando dos grupos intentan ocupar el mismo espacio.

El ciclopropano (115 kJ/mol de tensión) y el ciclobutano (110.4 kJ/mol de tensión) tienen tensión angular y tensión torsional. El ciclopentano está libre de tensión angular pero tiene una tensión torsional sustancial debido a su gran número de interacciones eclipsadas; tanto el ciclobutano como el ciclopentano se pliegan ligeramente alejándose de la planaridad para liberar tensión torsional.

El ciclohexano está libre de tensión debido a que adopta una **conformación de silla** plegada, en la cual todos los ángulos de enlace son cercanos a 109° y todos los enlaces C–H vecinos están intercalados. El ciclohexano de silla tiene dos tipos de posiciones: **axial** y **ecuatorial**. Las posiciones axiales están orientadas hacia arriba y hacia abajo y paralelas al eje del anillo, mientras que las posiciones ecuatoriales se encuentran en un cinturón alrededor del ecuador del anillo. Cada átomo de carbono tienen una posición axial y una ecuatorial.

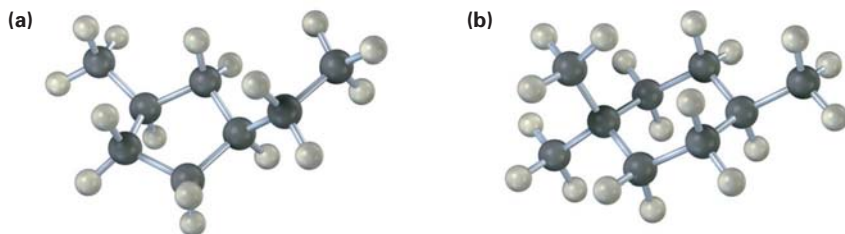
Los ciclohexanos de silla son conformacionalmente móviles y pueden pasar por una **interconversión de anillo**, el cual interconvierte las posiciones axiales y ecuatoriales. Los sustituyentes en el anillo son más estables en la posición ecuatorial debido a que los sustituyentes axiales provocan **interacciones 1,3-diaxiales**. La cantidad de tensión estérica 1,3-diaxial ocasionada por un sustituyente axial depende de su volumen.

EJERCICIOS

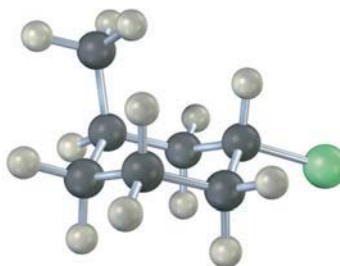
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 4.1 a 4.20 aparecen dentro del capítulo.)

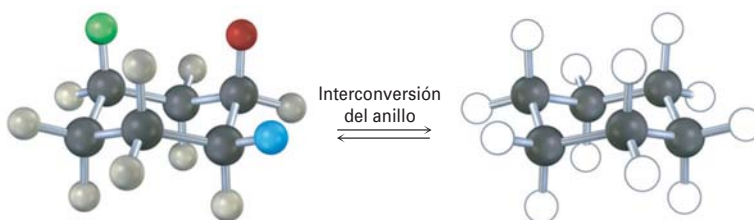
4.21 Nombre los siguientes cicloalcanos:



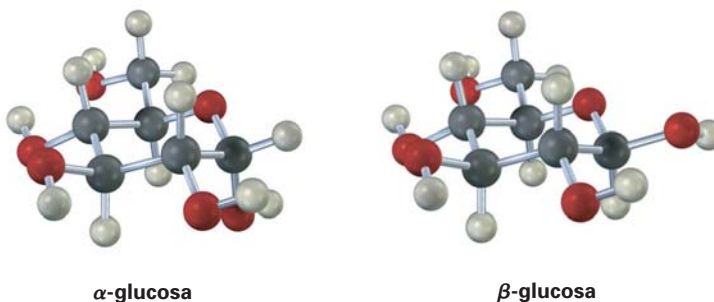
4.22 Nombre el siguiente compuesto e identifique cada sustituyente como axial o ecuatorial y diga si la conformación que se muestra en forma de silla es la más estable o la menos estable (amarillo-verde = Cl):



4.23 Un ciclohexano trisustituído con tres sustituyentes —rojo, amarillo y azul— se somete a una interconversión de anillo para su conformación de silla alternativa. Identifique cada sustituyente como axial o ecuatorial y muestre las posiciones ocupadas por los tres sustituyentes en la forma interconvertida del anillo.

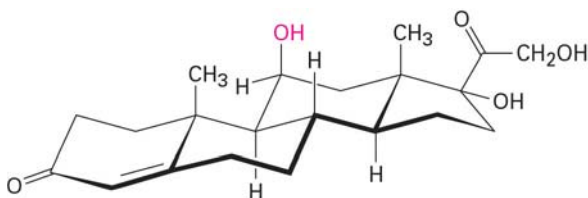


4.24 La glucosa existe en dos formas teniendo en el equilibrio una relación de 36:64. Dibuje una estructura de esqueleto de cada una, describa la diferencia entre ellas y diga cuál de las dos piensa que es más estable (rojo = O):



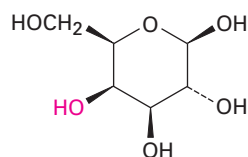
PROBLEMAS ADICIONALES

- 4.25** Dibuje los cinco cicloalcanos con la fórmula C_5H_{10} .
- 4.26** Dibuje dos isómeros constitucionales del *cis*-1,2-dibromociclopentano.
- 4.27** Dibuje un estereoisómero del *trans*-1,3-dimetilciclobutano.
- 4.28** La hidrocortisona, una hormona natural que se produce en las glándulas suprarrenales, con frecuencia se utiliza para tratar la inflamación, las alergias severas y otras diversas condiciones. ¿Es el grupo $-OH$ indicado en la molécula axial o ecuatorial?



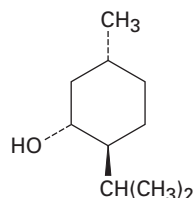
Hidrocortisona

- 4.29** Un ciclohexano disustituido 1,2-*cis*, tal como el *cis*-1,2-diclorociclohexano, debe tener un grupo axial y uno ecuatorial. Explique
- 4.30** Un ciclohexano disustituido 1,2-*trans* debe tener ambos grupos axiales o ambos grupos ecuatoriales. Explique
- 4.31** ¿Por qué es más estable un ciclohexano disustituido 1,3-*cis* que su isómero *trans*?
- 4.32** ¿Cuál es más estable, un ciclohexano disustituido 1,4-*trans* o su isómero *cis*?
- 4.33** El *cis*-1,2-dimetilciclobutano es menos estable que su isómero *trans*, pero el *cis*-1,3-dimetilciclobutano es más estable que su isómero *trans*. Dibuje las conformaciones más estables de ambos y explique.
- 4.34** Dibuje las dos conformaciones de silla del *cis*-1-cloro-2-metilciclohexano. ¿Cuál es más estable y por cuánto?
- 4.35** Dibuje las dos conformaciones de silla del *trans*-1-cloro-2-metilciclohexano. ¿Cuál es más estable?
- 4.36** La galactosa, un azúcar relacionada con la glucosa, contiene un anillo con seis miembros en el cual todos los sustituyentes, a excepción del grupo $-OH$ indicado en rojo, son ecuatoriales. Dibuje la galactosa en su conformación de silla más estable.



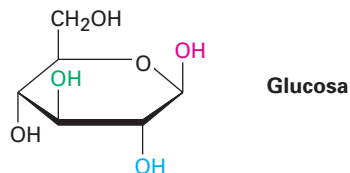
Galactosa

- 4.37** Dibuje las dos conformaciones de silla del mentol y diga cuál es más estable.



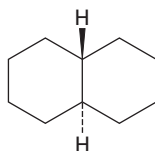
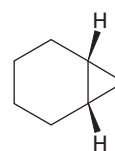
Mentol

- 4.38** Hay cuatro isómeros cis-trans del mentol (problema 4.37), incluyendo al que se muestra. Dibuje los otros tres.
- 4.39** Identifique cada par de relaciones entre los grupos $-OH$ en la glucosa (rojo-azul, rojo-verde, rojo-negro, azul-verde, azul-negro, verde-negro) como cis o trans.

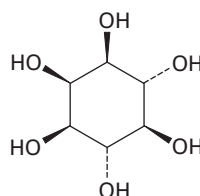


- 4.40** Dibuje el 1,3,5-trimetilciclohexano utilizando un hexágono para representar el anillo, ¿cuántos estereoisómeros cis-trans son posibles?
- 4.41** A partir de la información en la figura 4.12 y la tabla 4.1, estime los porcentajes de las moléculas que tienen sus sustituyentes en una orientación axial para los siguientes compuestos:
- (a) Isopropilciclohexano (b) Fluorociclohexano
(c) Ciclohexanocarbonitrilo, $C_6H_{11}CN$
- 4.42** Suponga que tiene una variedad de ciclohexanos sustituidos en las posiciones indicadas. Identifique los sustituyentes como axiales o ecuatoriales; por ejemplo, una relación 1,2-cis significa que uno de los sustituyentes debe ser axial y uno ecuatorial, mientras que una relación 1,2-trans significa que ambos sustituyentes son axiales o ambos son ecuatoriales.
- (a) 1,3-trans disustituido (b) 1,4-cis disustituido
(c) 1,3-cis disustituido (d) 1,5-trans disustituido
(e) 1,5-cis disustituido (f) 1,6-trans disustituido
- 4.43** La conformación diaxial del *cis*-1,3-dimetilciclohexano es aproximadamente 23 kJ/mol (5.4 kcal/mol) menos estable que la conformación diecuatorial. Dibuje las dos conformaciones de silla posibles y sugiera una razón para la gran diferencia de energía.
- 4.44** ¿Aproximadamente cuánta tensión estérica produce la interacción 1,3-diaxial entre los dos grupos metilo en la conformación diaxial del *cis*-1,3-dimetilciclohexano? (Véase el problema 4.43.)
- 4.45** De acuerdo con su respuesta al problema 4.44, dibuje las dos conformaciones de silla del 1,1,3-trimetilciclohexano y estime la cantidad de energía de tensión en cada una. ¿Cuál conformación es favorecida?
- 4.46** En el problema 4.20 vimos que la *cis*-decalina es menos estable que la *trans*-decalina. Suponga que las interacciones 1,3-diaxiales en la *trans*-decalina son similares a aquéllas en el metilciclohexano axial [es decir, una interacción $CH_2 \leftrightarrow H$ cuesta 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol)], y calcule la magnitud de la diferencia de energía entre la *cis*- y la *trans*-decalina.
- 4.47** Utilizando tanto modelos moleculares como representaciones estructurales, explique por qué la *trans*-decalina es rígida y no puede doblar el anillo, mientras que la *cis*-decalina fácilmente puede doblar el anillo.

- 4.48 La *trans*-decalina es más estable que su isómero *cis*, pero el *cis*-biciclo[4.1.0]heptano es más estable que su isómero *trans*. Explique.

*trans*-decalina*cis*-biciclo[4.1.0]heptano

- 4.49 El *myo*-inositol, uno de los isómeros del 1,2,3,4,5,6-hexahidroxiciclohexano, actúa como un factor de crecimiento tanto en animales como en microorganismos. Dibuje la conformación de silla más estable del *myo*-inositol.

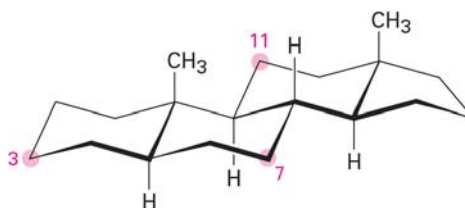
*myo*-iositol

- 4.50 ¿Cuántos estereoisómeros *cis*-*trans* del *myo*-inositol (problema 4.49) hay? Dibuje la estructura del isómero más estable.
- 4.51 Una de las dos estructuras de silla del *cis*-1-cloro-3-metilciclohexano es más estable que el otro por 15.5 kJ/mol (3.7 kcal/mol). ¿Cuál es? ¿Cuál es el costo de energía de una interacción 1,3-diaxial entre un cloro y un grupo metilo?
- 4.52 El químico Alemán J. Bredt propuso en 1935 que los bicicloalquenos como el 1-norborneno, que tienen un enlace doble al carbono en la cabeza de puente, están muy tensionados como para existir. Haga un modelo molecular del 1-norborneno y explique la propuesta de Bredt.

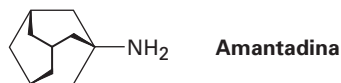


1-norborneno

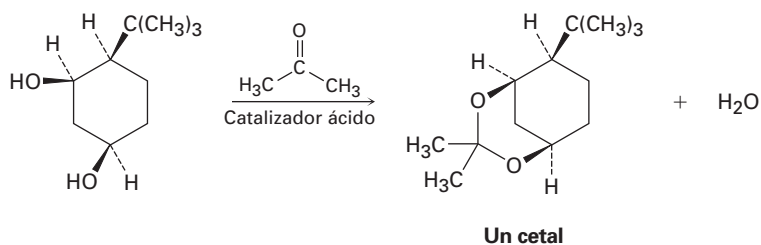
- 4.53 Diga si cada uno de los siguientes sustituyentes en un esteroide es axial o ecuatorial. (Un sustituyente que está "arriba" se ubica en la cara superior de la molécula como está dibujado y un sustituyente que está "abajo" en la cara inferior.)
- Sustituyente arriba en C3
 - Sustituyente abajo en C7
 - Sustituyente abajo en C11



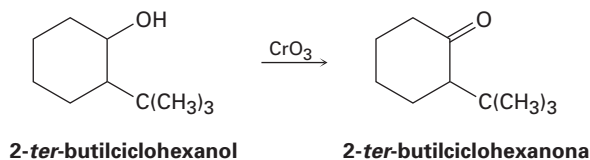
- 4.54** La amantadina es un agente antiviral que es activo contra la infección de influenza A y contra algunas cepas de la gripe aviar H5N1. Dibuje una representación tridimensional de la amantadina mostrando los anillos del ciclohexano de silla.



- 4.55** Las cetonas reaccionan con los alcoholes para generar productos llamados *cetales*. ¿Por qué reacciona con facilidad el isómero totalmente cis del 4-*ter*-butil-1,3-ciclohexanediol con acetona y un catalizador ácido para formar un cetal mientras que otros estereoisómeros no reaccionan? Al formular su respuesta, dibuje las conformaciones de silla más estables de los cuatro estereoisómeros y del cetal producido. Utilice modelos moleculares para ayudarse.



- 4.56** Los alcoholes sufren una reacción de *oxidación* para producir compuestos carbonílicos al tratarlos con CrO_3 ; por ejemplo, el 2-*ter*-butilciclohexanol da 2-*ter*-butilciclohexanona. Si los grupos $-\text{OH}$ axiales son generalmente más reactivos que sus isómeros ecuatoriales, ¿cuál piensa que reaccionará más rápido, el isómero cis del 2-*ter*-butilciclohexanol o el isómero trans? Explique.





5

Perspectiva de las reacciones orgánicas

Al abordarla por primera vez, la química orgánica puede parecer abrumadora, y no es porque sea difícil comprender cualquiera de sus partes, sino que existen muchas de ellas: literalmente millones de compuestos, docenas de grupos funcionales y un número infinito de reacciones, aunque con el estudio resulta evidente que sólo existen algunas ideas fundamentales que son la base de todas las reacciones orgánicas. Lejos de ser una colección de hechos aislados, la química orgánica es una hermosa materia lógica que está unificada por unos cuantos temas amplios; cuando se comprenden estos temas, se vuelve mucho más fácil el aprendizaje de la química orgánica y se minimiza la memorización, así que el objetivo de este libro es describir los temas y clarificar las pautas que unifican a la química orgánica.

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Todas las reacciones químicas siguen las mismas “reglas”, ya sean en el laboratorio o en los organismos vivos. Con frecuencia las reacciones en los organismos vivos parecen más complejas que las reacciones que se realizan en el laboratorio, debido al tamaño de las biomoléculas y a la intervención de los catalizadores biológicos llamados *enzimas*, pero los principios que gobiernan a todas las reacciones son los mismos.

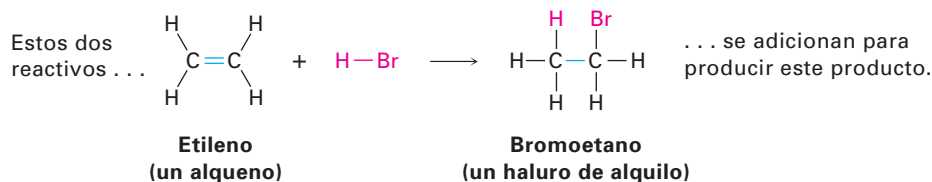
Para comprender la química orgánica y la química biológica, es necesario no sólo conocer *qué* sucede, sino también *por qué* y *cómo* se llevan a cabo las reacciones químicas. En este capítulo comenzaremos con una perspectiva de los tipos fundamentales de reacciones orgánicas, veremos por qué ocurren y también cómo pueden describirse. Una vez que hayamos cubierto estos antecedentes, entonces estaremos listos para comenzar el estudio de los detalles de la química orgánica.

5.1 Tipos de reacciones orgánicas

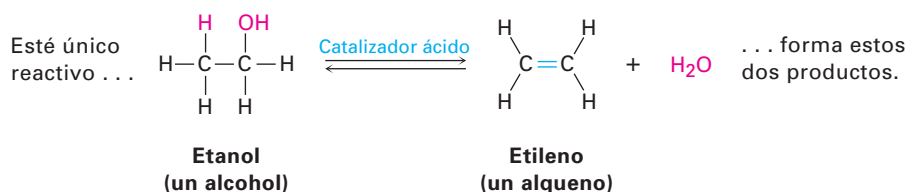
Las reacciones de la química orgánica pueden organizarse en dos maneras generales: por los *tipos* de reacciones y *cómo* ocurren estas reacciones. Veamos primero los tipos de reacciones que se llevan a cabo; hay cuatro tipos generales de reacciones orgánicas: *adiciones*, *eliminaciones*, *sustituciones* y *rearrreglos*.

■ Las **reacciones de adición** tienen lugar cuando dos reactivos se adicionan uno al otro para formar un solo producto sin átomos “sobrantes”. Un ejemplo que

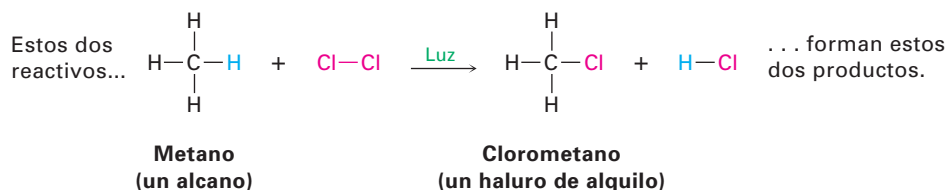
estudiaremos pronto es la reacción de un alqueno, como el etileno, con HBr para producir un bromuro de alquilo.



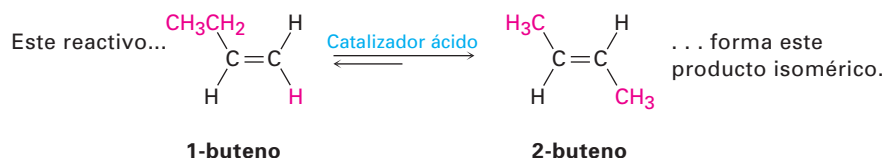
■ Las **reacciones de eliminación** son, de cierta forma, el opuesto de las reacciones de adición y ocurren cuando un reactivo único se separa en dos productos, a menudo con la formación de una molécula pequeña como el agua o el HBr. Un ejemplo es la reacción catalizada con ácido de un alcohol para producir agua y un alqueno.



■ Las **reacciones de sustitución** ocurren cuando dos reactivos intercambian partes para formar dos nuevos productos; un ejemplo es la reacción de un alcano con Cl₂ en presencia de luz ultravioleta para producir un cloruro de alquilo. Un átomo de Cl del Cl₂ sustituye un átomo de H del alcano y resultan dos nuevos productos.



■ Las **reacciones de rearrreglo** tienen lugar cuando un reactivo único experimenta una reorganización de enlaces y átomos para formar un producto isomérico; un ejemplo es la conversión del alqueno 1-buteno en su isómero constitucional 2-buteno cuando se trata con un catalizador ácido.



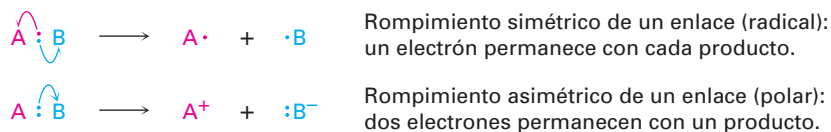
Problema 5.1 Clasifique cada una de las siguientes reacciones como adición, eliminación, sustitución o rearrreglo:

- (a) $\text{CH}_3\text{Br} + \text{KOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{KBr}$
 (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} \rightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{HBr}$
 (c) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{H}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_3$

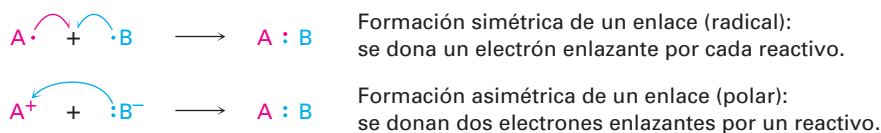
5.2 Cómo suceden las reacciones orgánicas: mecanismos

Habiendo visto cómo tienen lugar los tipos de reacciones, ahora veamos cómo se llevan a cabo; se llama **mecanismo de reacción** a una descripción general de cómo ocurre una reacción. Un mecanismo describe en detalle lo que pasa en cada etapa de la transformación química, así como cuáles enlaces se rompen y en qué orden, cuáles enlaces se forman y en qué orden y cuál es la rapidez relativa de las etapas. También en un mecanismo completo debe tenerse en cuenta todos los reactivos utilizados y todos los productos formados.

Todas las reacciones químicas involucran la ruptura de enlaces y la formación de éstos. Cuando dos moléculas se unen, reaccionan y forman productos, se rompen enlaces específicos en las moléculas de los reactivos y se forman enlaces específicos en las moléculas de los productos. Fundamentalmente, hay dos maneras en las que puede romperse un enlace covalente de dos electrones; un enlace puede romperse en una forma *simétrica* electrónicamente de tal manera que un electrón permanece con cada fragmento producido, o un enlace puede romperse en una forma *asimétrica* electrónicamente de tal manera que ambos electrones del enlace permanezcan en un fragmento del producto, dejando al otro fragmento con un orbital vacío. Se considera que el rompimiento simétrico es *homolítico* y que el rompimiento asimétrico es *heterolítico*. Más adelante desarrollaremos en detalle este punto, pero debe notarse que el movimiento de *un* electrón en el proceso simétrico se indica utilizando una flecha con media punta o “anzuelo” (\frown), mientras que el movimiento de *dos* electrones en el proceso asimétrico se indica utilizando una flecha curva con la punta completa (\curvearrowright).



Así como existen dos formas en las que puede romperse un enlace, hay dos maneras en las que puede formarse un enlace covalente de dos electrones. Un enlace puede formarse en una manera simétrica electrónicamente si cada reactivo dona un electrón al nuevo enlace, o en una forma asimétrica si un reactivo dona los electrones enlazantes.



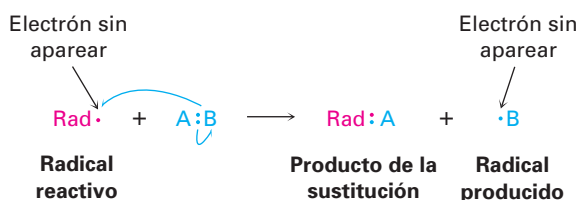
Se llaman **reacciones por radicales** a los procesos que involucran rompimientos y formaciones de enlaces simétricos. Un **radical**, también llamado *radical libre*, es una especie química neutra que contiene un número impar de electrones y, por lo tanto, tiene sólo un electrón sin aparear en uno de sus orbitales. Se llaman **reacciones polares** los procesos que involucran rompimientos y formaciones de enlaces asimétricos. Las reacciones polares involucran especies que contienen un número par de electrones y por lo tanto únicamente tiene pares de electrones en sus orbitales. Los procesos polares son por mucho el tipo de reacción más común tanto en la química orgánica como en la química biológica, y una gran parte de este libro está dedicada a su descripción.

Además de las reacciones polares y por radicales, hay un tercer proceso que es menos común llamado *reacción pericíclica*. Sin embargo, en lugar de explicar ahora las reacciones pericíclicas, las veremos con más detalle en el capítulo 30.

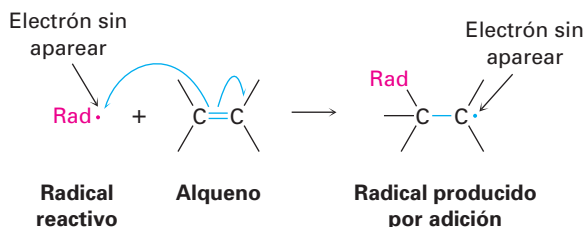
5.3 Reacciones por radicales

Las reacciones por radicales son menos comunes que las reacciones polares; sin embargo, son importantes en algunos procesos industriales y en numerosas rutas biológicas.

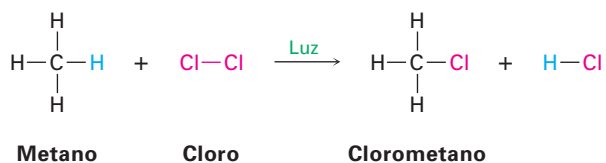
Un radical es altamente reactivo debido a que contiene un átomo con un número impar de electrones (por lo regular siete) en su capa de valencia, en lugar de un octeto estable como el de un gas noble. Un radical puede adquirir un octeto en la capa de valencia de varias maneras. Por ejemplo, el radical podría abstraer un átomo y un electrón de enlace de otro reactivo, dejando un nuevo radical, y el resultado neto es una reacción de sustitución por radicales:



De manera alterna, se puede adicionar un radical reactivo a un enlace doble, tomando un electrón de este enlace y produciendo un nuevo radical. El resultado neto es una reacción de adición por radicales:

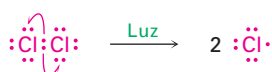


Veamos ahora la cloración del metano para producir clorometano como un ejemplo de una reacción por radicales industrialmente útil; esta reacción de sustitución es la primera etapa en la preparación de los disolventes diclorometano (CH_2Cl) y cloroformo (CHCl_3).

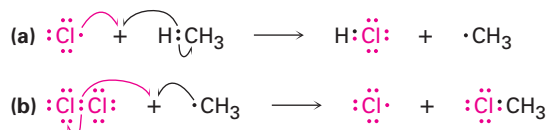


Al igual que varias reacciones por radicales realizadas en el laboratorio, la cloración del metano requiere tres tipos de pasos: *iniciación*, *propagación* y *terminación*.

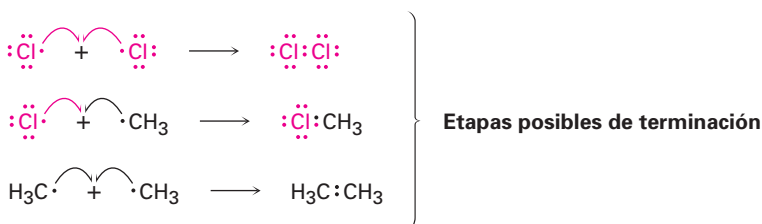
Iniciación La irradiación con luz ultravioleta inicia la reacción al romper el enlace relativamente débil Cl—Cl de un número pequeño de moléculas de Cl_2 para dar unos cuantos radicales de cloro reactivos.



Propagación Una vez que es producido, un radical de cloro reactivo colisiona con una molécula de metano en una etapa de propagación, removiendo un átomo de hidrógeno para dar HCl y un radical metilo ($\cdot\text{CH}_3$). Este radical metilo reacciona más adelante con Cl_2 en una segunda etapa de propagación para dar al clorometano producido un nuevo radical de cloro más, el cual se regresa al ciclo y repite la primera etapa de propagación; por lo tanto, una vez que se ha iniciado la secuencia, se vuelve un ciclo automantenido de pasos repetitivos (a) y (b), haciendo al proceso general una *reacción en cadena*.

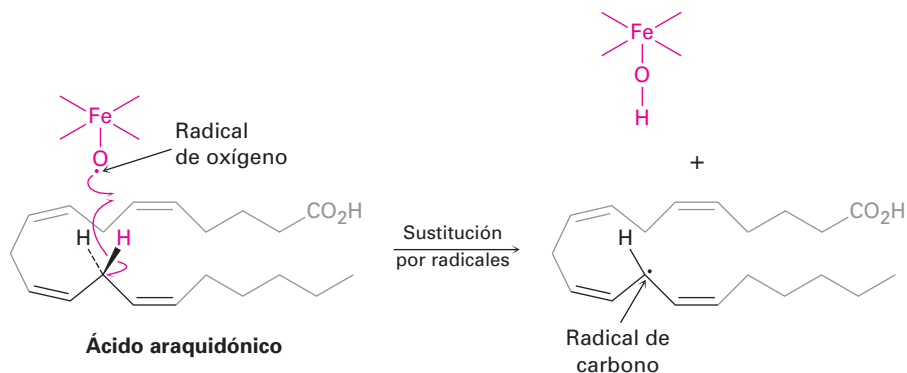


Terminación Ocasionalmente, podrían colisionar y combinarse dos radicales para formar un producto estable y, cuando esto sucede, se rompe el ciclo de la reacción y se finaliza la cadena; sin embargo, tales etapas de terminación ocurren con poca frecuencia debido a que es muy pequeña la concentración de radicales en la reacción en un momento dado. Por lo tanto, es muy baja la probabilidad de que colisionen dos radicales.

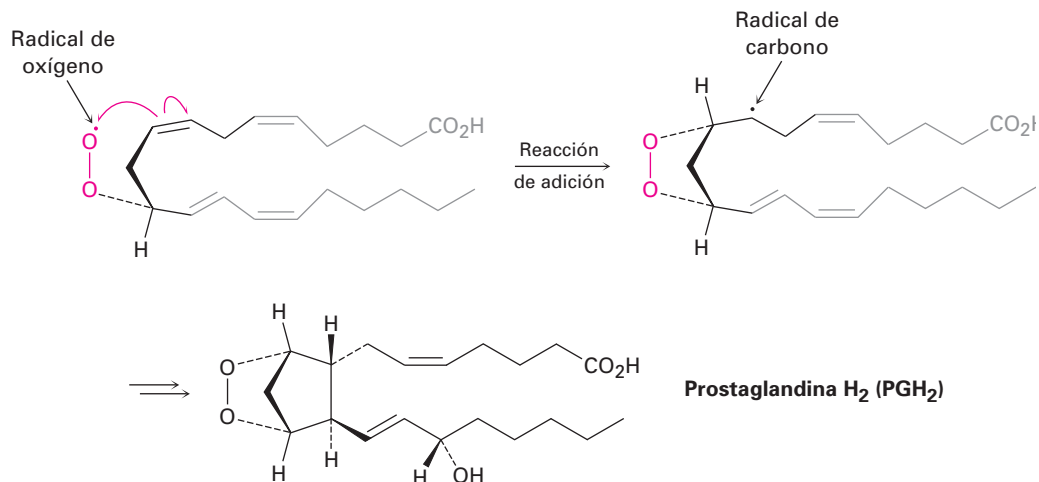


Veamos la biosíntesis de las *prostaglandinas* como un ejemplo biológico de una reacción por radicales; éstas son una clase grande de moléculas que se encuentran virtualmente en todos los tejidos y fluidos corporales. Cierta cantidad de productos farmacéuticos están basados en o son derivados que se obtienen a partir de las prostaglandinas, incluyendo los medicamentos que inducen el trabajo de parto durante el alumbramiento, los que reducen la presión intraocular en el glaucoma, los que controlan el asma bronquial y aquellos que ayudan en el tratamiento de los defectos cardiacos congénitos.

La biosíntesis de la prostaglandina se inicia al abstraer un átomo de hidrógeno del ácido araquidónico por un radical de oxígeno-hierro, y en consecuencia se genera un nuevo radical de carbono en una reacción de sustitución. No se intimide por el tamaño de las moléculas y enfóquese únicamente en los cambios que ocurren en cada paso. (Para ayudarse a hacer esto, se “ocultan” las partes sin cambios, y sólo la parte reactiva es claramente visible.)

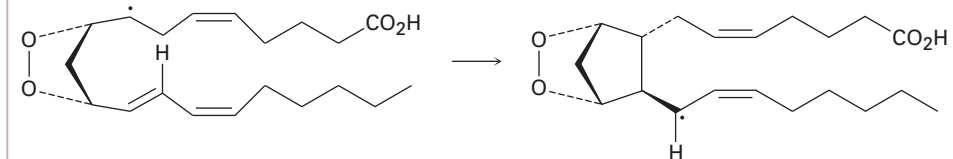


Siguiendo la abstracción inicial de un átomo de hidrógeno, el radical de carbono reacciona entonces con O_2 para dar un radical de oxígeno, el cual reacciona con un enlace $C=C$ dentro de la misma molécula en una reacción de adición. Finalmente, varias transformaciones posteriores producen la prostaglandina H_2 .



Problema 5.2 Por lo general no es útil la cloración de radicales de alcanos debido a que con frecuencia resultan mezclas de productos cuando están presentes en el sustrato más de un tipo de enlace $C-H$. Dibuje y nombre todos los productos monoclorados de sustitución $C_6H_{13}Cl$ que se podrían obtener por la reacción del 2-metilpentano con Cl_2 .

Problema 5.3 Utilizando una flecha curva de anzuelo, proponga un mecanismo para la formación del anillo de ciclopentano de la prostaglandina H_2 . ¿Qué tipo de reacción está ocurriendo?



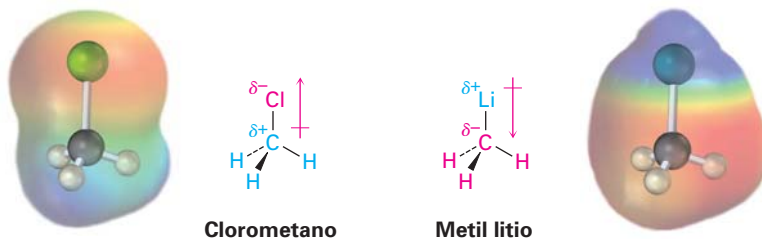
5.4 Reacciones polares

Las reacciones polares tienen lugar debido a las atracciones eléctricas entre los centros positivos y negativos en los grupos funcionales presentes en las moléculas; para ver cómo se llevan a cabo estas reacciones, primero recordemos la discusión de los enlaces covalentes polares en la sección 2.1 y veamos entonces con más profundidad los efectos de la polaridad del enlace en las moléculas orgánicas.

La mayor parte de los compuestos orgánicos son eléctricamente neutros, no tienen carga neta, ni positiva ni negativa; sin embargo, en la sección 2.1 vimos que ciertos enlaces dentro de una molécula, particularmente los enlaces en los grupos funcionales, son polares. La polaridad del enlace es una consecuencia de una distribución electrónica asimétrica en un enlace y se debe a la diferencia en la electronegatividad de los átomos unidos.

Los elementos como el oxígeno, nitrógeno, flúor y cloro son más electronegativos que el carbono, por lo que un átomo de carbono unido a uno de estos

átomos tiene una carga parcial positiva (δ^+). Por el contrario, los metales son menos electronegativos que el carbono, por lo que un carbono unido a un metal tiene una carga parcial negativa (δ^-). Los mapas de potencial electrostático del clorometano y del metil litio ilustran estas distribuciones de carga, mostrando que el átomo de carbono en el clorometano es pobre en electrones (azul) mientras que el carbono en el metil litio es rico en electrones (rojo).

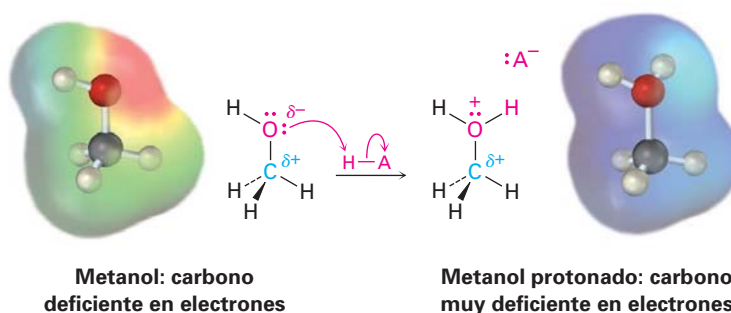


En la tabla 5.1 se muestran los patrones de polaridad de algunos grupos funcionales comunes; el carbono siempre está polarizado positivamente cuando está unido a un metal.

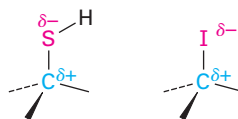
Tabla 5.1 Patrones de polaridad en algunos grupos funcionales comunes

Alcohol		Carbonilo	
Alqueno	 Simétrico, no polar	Ácido carboxílico	
Haluro de alquilo		Cloruro de ácido carboxílico	
Amina		Aldehído	
Éter		Éster	
Tiol		Cetona	
Nitrilo			
Reactivo de Grignard			
Alquil litio			

Esta discusión de la polaridad del enlace está muy simplificada debido a que hemos considerado únicamente los enlaces que son inherentemente polares debido a las diferencias en la electronegatividad. Los enlaces polares también pueden resultar de la interacción de grupos funcionales con ácidos o bases. Por ejemplo, tomemos un alcohol como el metanol. En el metanol neutro, el átomo de carbono es un poco pobre en electrones debido a que la electronegatividad del oxígeno atrae a los electrones en el enlace C–O; sin embargo, al protonar el oxígeno del metanol por un ácido, una carga totalmente positiva en el oxígeno atrae con mucha más fuerza a los electrones en el enlace C–O y hace al carbono mucho más pobre en electrones. A lo largo de este libro veremos numerosos ejemplos de reacciones que son catalizadas por ácidos debido al incremento que resulta en la polaridad del enlace.



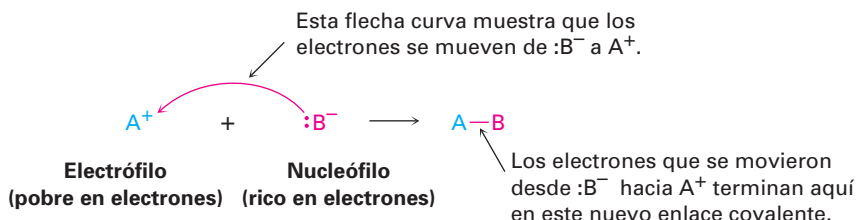
Todavía una consideración adicional es la *polarizabilidad* (como opuesto a la polaridad) de los átomos en una molécula. A medida que el campo eléctrico alrededor de un átomo dado cambia debido a las interacciones con el disolvente u otras moléculas polares cercanas, también cambia la distribución electrónica alrededor de ese átomo. La medida de esta respuesta a una influencia eléctrica externa se llama polarizabilidad de un átomo. Los átomos más grandes con más electrones débilmente retenidos son más polarizables y los átomos más pequeños con menos electrones fuertemente retenidos son menos polarizables; por lo tanto, el azufre es más polarizable que el oxígeno y el yodo es más polarizable que el cloro. El efecto de esta polarizabilidad más alta para el azufre y el yodo es que aunque los enlaces carbono-azufre y carbono-yodo son no polares de acuerdo con los valores de electronegatividad (figura 2.2), de todas maneras usualmente reaccionan como si fueran polares.



¿Qué significa la polaridad del grupo funcional con respecto a la reactividad química? Debido a que las cargas distintas se atraen, la característica fundamental de todas las reacciones orgánicas polares es que los sitios ricos en electrones reaccionan con sitios pobres en electrones. Los enlaces se forman cuando un átomo rico en electrones comparte un par de electrones con un átomo pobre en electrones, y los enlaces se rompen cuando un átomo sale con ambos electrones del enlace formado.

Como vimos en la sección 2.11, los químicos indican el movimiento de un par de electrones durante una reacción polar al utilizar una flecha curva con punta completa; una flecha curva muestra hacia dónde se mueven los electrones cuando los enlaces del reactivo se rompen y se forman los enlaces del pro-

ducto, lo cual significa que un par de electrones se mueve *desde* el átomo (o enlace) en la cola de la flecha *hacia* el átomo en la punta de la flecha durante la reacción.



Para referirse a las especies tanto ricas como pobres en electrones involucradas en las reacciones polares, los químicos utilizan las palabras *nucleófilo* y *electrófilo*. Un **nucleófilo** es una sustancia que es “amante del núcleo” (recuerde que un núcleo está cargado positivamente). Un nucleófilo tiene un átomo rico en electrones polarizado negativamente y puede formar un enlace al donar un par de electrones a un átomo pobre en electrones polarizado positivamente. Los nucleófilos pueden ser neutros o bien estar cargados negativamente; son ejemplos el amoníaco, el agua, el ion hidróxido y el ion cloruro. En contraste, un **electrófilo** es un “amante de electrones”; tiene un átomo pobre en electrones polarizado positivamente y puede formar un enlace al aceptar un par de electrones de un nucleófilo. Los electrófilos pueden ser neutros o bien estar cargados positivamente; son ejemplos los ácidos (donadores de H^+), los haluros de alquilo y los compuestos carbonílicos (figura 5.1).

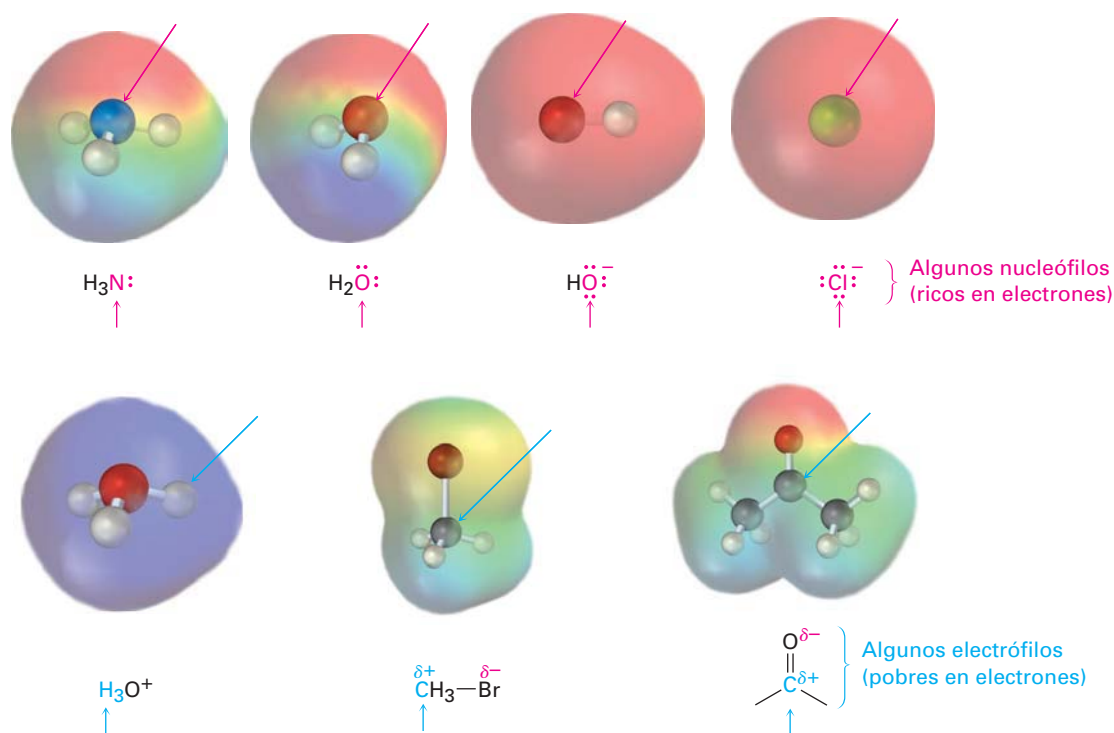


Figura 5.1 Algunos nucleófilos y electrófilos. Los mapas de potencial electrostático identifican a los átomos nucleófilos (rojo: negativo) y a los electrófilos (azul: positivo).

Si las definiciones de los nucleófilos y los electrófilos parecen similares a aquellas dadas en la sección 2.11 para los ácidos de Lewis y las bases de Lewis, se

debe a que en realidad hay una correlación, porque las bases de Lewis son donadores de electrones y se comportan como nucleófilos, mientras que los ácidos de Lewis son aceptores de electrones y se comportan como electrófilos; por lo tanto, gran parte de la química orgánica se puede explicar en términos de reacciones ácido-base, la diferencia principal es que las palabras *ácido* y *base* son utilizadas ampliamente, mientras *nucleófilo* y *electrófilo* se usan principalmente cuando están involucrados enlaces a un carbono.

EJEMPLO RESUELTO 5.1**Identificación de electrófilos y nucleófilos**

¿Cuáles de las siguientes especies es probable que se comporten como un nucleófilo y cuáles como un electrófilo?

- (a) NO_2^+ (b) CN^- (c) CH_3NH_2 (d) $(\text{CH}_3)_3\text{S}^+$

Estrategia

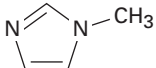

Los nucleófilos tienen un sitio rico en electrones, ya sea porque están cargados negativamente o a que tienen un grupo funcional que contiene un átomo que posee un par de electrones no enlazado. Los electrófilos tienen un sitio pobre en electrones, ya sea porque están cargados positivamente o a que tienen un grupo funcional que contiene un átomo que está polarizado positivamente.

Solución

- (a) Es probable que el NO_2^+ (ion nitronio) sea un electrófilo debido a que está cargado positivamente.
 (b) Es probable que el $:\text{C}\equiv\text{N}^-$ (ion cianuro) sea un nucleófilo porque está cargado negativamente.
 (c) Es probable que la CH_3NH_2 (metilamina) sea un nucleófilo debido a que tiene un par de electrones no enlazado en el átomo de nitrógeno.
 (d) Es probable que el $(\text{CH}_3)_3\text{S}^+$ (ion trimetilsulfonio) sea un electrófilo porque está cargado positivamente.

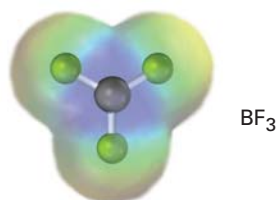
Problema 5.4

¿Cuáles de las siguientes especies es probable que sean nucleófilos y cuáles sean electrófilos?

- (a) CH_3Cl (b) CH_3S^- (c)  (d) 

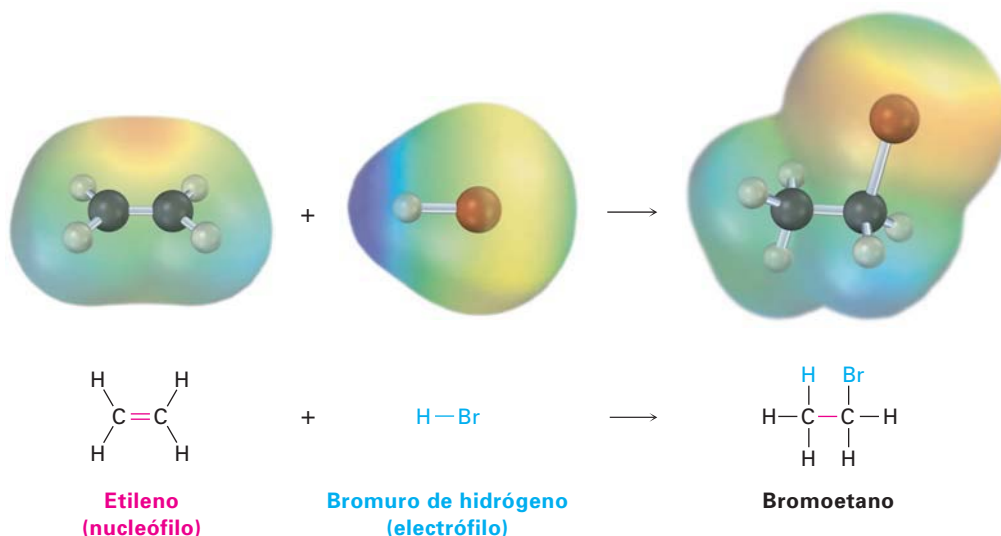
Problema 5.5

Se muestra un mapa de potencial electrostático del trifluoruro de boro. ¿Es probable que el BF_3 sea un nucleófilo o un electrófilo? Dibuje una estructura de Lewis para el BF_3 y explique su respuesta.



5.5 Ejemplo de una reacción polar: la adición de HBr al etileno

Veamos un proceso polar típico: la reacción de adición de un alqueno, como el etileno con bromuro de hidrógeno. Cuando se trata al etileno con el HBr a temperatura ambiente, se produce bromoetano. De manera general, la reacción puede formularse como



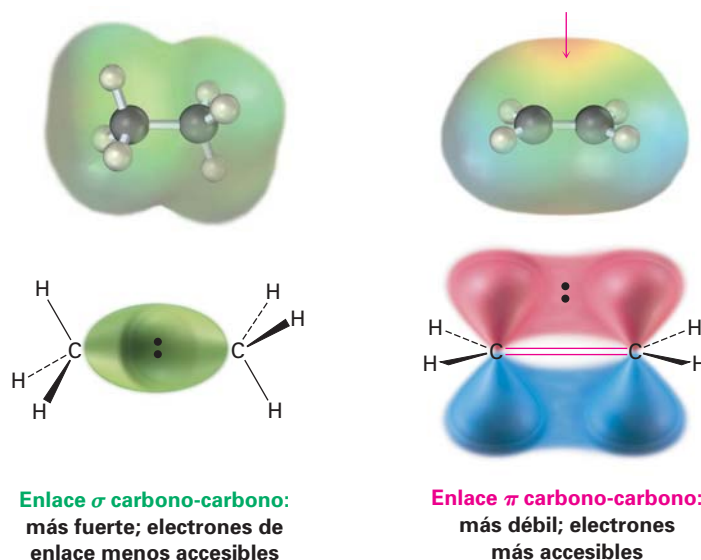
La reacción es un ejemplo de un tipo de reacción polar conocido como *reacción de adición electrofílica* y puede comprenderse utilizando las ideas generales explicadas en la sección previa; comencemos viendo los dos reactivos.

¿Qué sabemos acerca del etileno? Aprendimos de la sección 1.8 que un enlace doble carbono-carbono resulta del traslape de orbitales de dos átomos de carbono con hibridación sp^2 y que la parte σ del enlace doble resulta del traslape sp^2-sp^2 , además de que la parte π resulta del traslape $p-p$.

¿Qué tipo de reactividad química debería esperar de un enlace $C=C$? Sabemos que los *alcanos*, como el etano, son relativamente inertes debido a que todos los electrones de valencia están unidos en enlaces fuertes $C-C$ y $C-H$ no polares. Además, los electrones de enlace en los alcanos son relativamente inaccesibles a los reactivos cercanos porque están escondidos en los enlaces σ entre los núcleos. Sin embargo, la situación electrónica en los *alquenos* es un poco diferente; por una razón, los enlaces dobles tienen una mayor densidad electrónica que los enlaces sencillos: cuatro electrones en un enlace doble contra sólo dos en un enlace sencillo. Además, los electrones en el enlace π son accesibles para los reactivos cercanos porque están localizados por encima y por debajo del plano del enlace doble en lugar de estar escondidos entre los núcleos (figura 5.2). Como resultado, el enlace doble es nucleofílico y la química de los alquenos está dominada por reacciones con electrófilos.

¿Qué hay acerca del segundo reactivo, HBr? Como un ácido fuerte, el HBr (H^+) es un donador de protones fuerte y un electrófilo; por lo tanto, la reacción entre el HBr y el etileno es una combinación electrófilo-nucleófilo típica, característica de todas las reacciones polares.

Figura 5.2 Una comparación de enlaces carbono-carbono sencillos y dobles. Un enlace doble es más accesible para los reactivos cercanos que un enlace sencillo y más rico en electrones (más nucleofílico). Un mapa de potencial electrostático del etileno indica que el enlace doble es la región de la carga negativa más alta (roja).



En breve trataremos más detalles acerca de las reacciones de adición electrofílica de los alquenos, pero por ahora podemos imaginar que la reacción se lleva a cabo en dos pasos por la vía que se muestra en la figura 5.3. La reacción comienza cuando el alqueno dona un par de electrones de su enlace C=C al HBr para formar un nuevo enlace C–H más Br⁻, como está indicado por la trayectoria de las flechas curvas en el primer paso de la figura 5.3. Una flecha curva comienza en la mitad del enlace doble (la fuente del par de electrones) y apunta al átomo de hidrógeno en el HBr (el átomo con el que se formará un enlace); esta flecha indica que se forma un nuevo enlace C–H utilizando los electrones del enlace C=C mencionado. Una segunda flecha curva comienza en la mitad del enlace H–Br y apunta al Br, lo que indica que se rompe el enlace H–Br y que los electrones permanecen con el átomo de Br, dando Br⁻.

Cuando uno de los átomos de carbono en el alqueno se une con un hidrógeno entrante, el otro átomo de carbono, al perder sus electrones compartidos del enlace doble, ahora sólo tiene seis electrones de valencia y se queda con una carga positiva. Esta especie cargada positivamente —un **carbocación**— es por sí misma un electrófilo que puede aceptar un par de electrones del anión nucleofílico Br⁻ en un segundo paso formando un enlace C–Br y generando el producto de adición observado; una vez más, una flecha curva en la figura 5.3 muestra el movimiento del par de electrones del Br⁻ al carbono cargado positivamente.

La adición electrofílica del HBr al etileno es sólo un ejemplo de un proceso polar; existen muchos otros que estudiaremos con detalle en capítulos posteriores; pero independientemente de los detalles de las reacciones individuales, todas las reacciones polares suceden entre un sitio pobre en electrones y un sitio rico en electrones e involucran la donación de un par de electrones de un nucleófilo a un electrófilo.

Problema 5.6 ¿Qué producto esperarías de la reacción del ciclohexeno con HBr? ¿Con HCl?

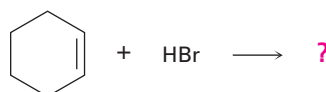
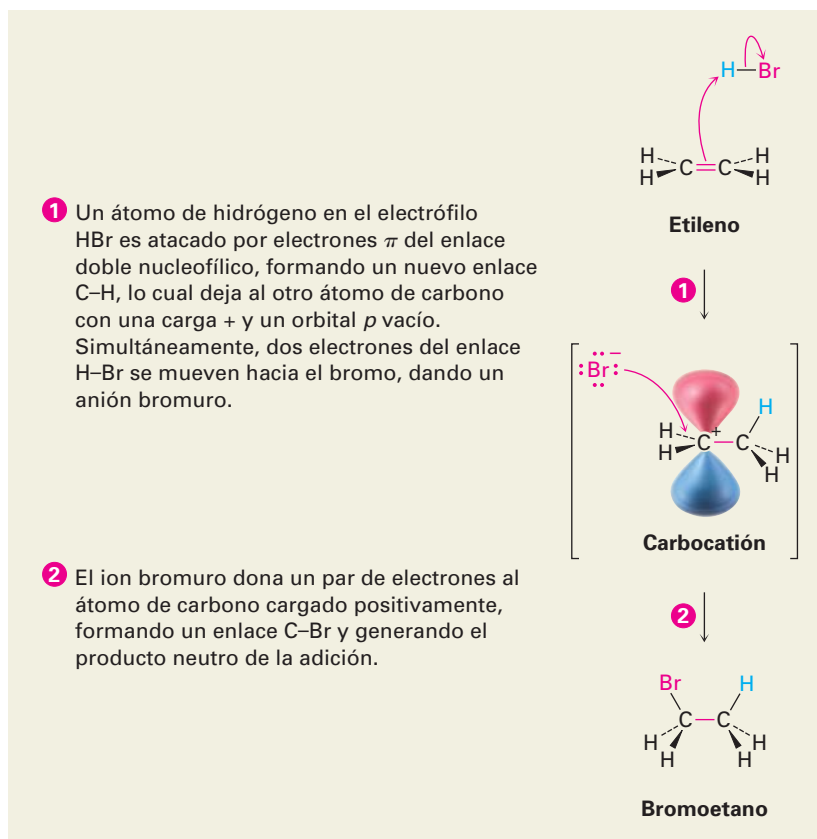
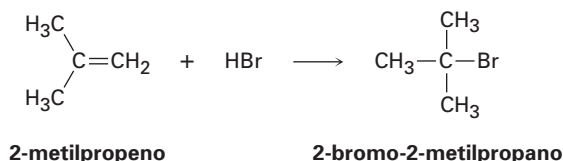


Figura 5.3 MECANISMO: La reacción de adición electrofílica del etileno y el HBr. La reacción sucede en dos pasos, en ambos intervienen interacciones electrófilo–nucleófilo.



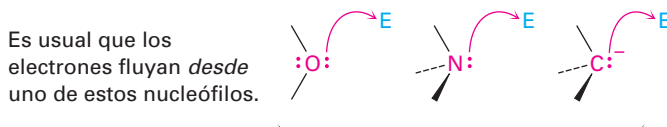
Problema 5.7 La reacción del HBr con 2-metilpropeno produce 2-bromo-2-metilpropano, ¿cuál es la estructura del carbocatión formado durante la reacción? Muestre el mecanismo de la reacción.



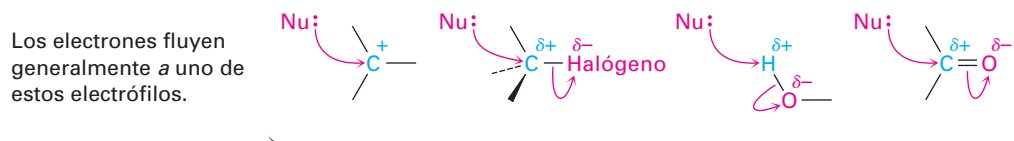
5.6 Uso de flechas curvas en mecanismos de reacciones polares

Requiere práctica el uso apropiado de las flechas curvas en los mecanismos de reacción, pero hay unas cuantas reglas y algunos patrones comunes que se deben examinar para que le ayuden a volverse más hábil.

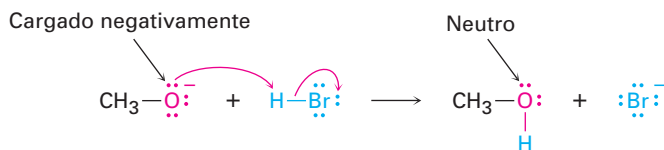
Regla 1 Los electrones se mueven *desde* una fuente nucleofílica (Nu: o Nu:[−]) *hasta* un pozo electrofílico (E o E⁺). La fuente nucleofílica debe tener disponible un par de electrones, usualmente en un par no enlazado o en un enlace múltiple, por ejemplo:



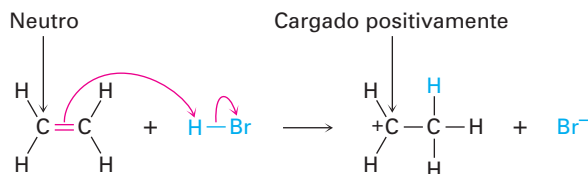
El pozo electrofílico debe ser capaz de aceptar un par de electrones, y es usual que tenga un átomo cargado positivamente o un átomo polarizado positivamente en un grupo funcional, por ejemplo:



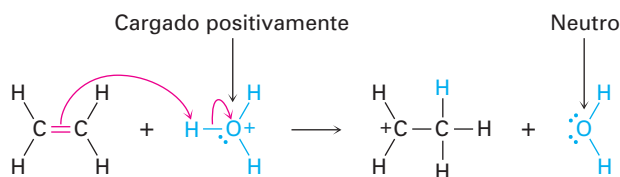
Regla 2 El nucleófilo puede estar cargado negativamente o ser neutro. Si el nucleófilo está cargado negativamente, el átomo que dona un par de electrones se vuelve neutro. Por ejemplo:



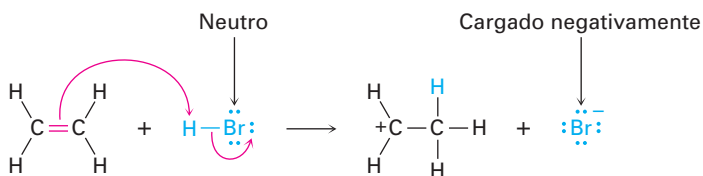
Si el nucleófilo es neutro, el átomo que dona un par de electrones adquiere una carga positiva. Por ejemplo:



Regla 3 El electrófilo puede estar cargado positivamente o ser neutro. Si el electrófilo está cargado positivamente, el átomo que porta esa carga se vuelve neutro después de aceptar un par de electrones. Por ejemplo:

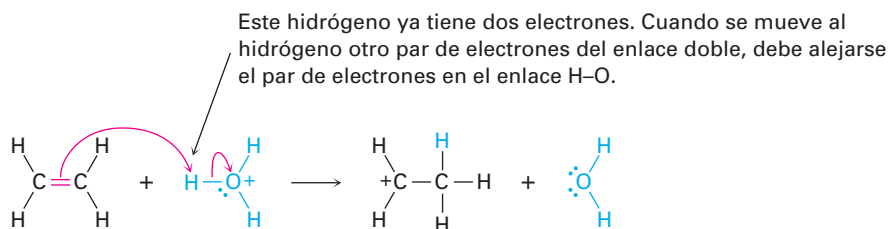


Si el electrófilo es neutro, el átomo que acepta finalmente al par de electrones adquiere una carga negativa. Sin embargo, para que esto suceda la carga negativa debe ser estabilizada en un átomo electronegativo como el oxígeno, el nitrógeno o bien un halógeno. Por ejemplo:



El resultado de las reglas 2 y 3 es que se conserva la carga durante la reacción; una carga negativa en uno de los reactivos da una carga negativa en uno de los productos, y una carga positiva en uno de los reactivos da una carga positiva en uno de los productos.

Regla 4 Se debe seguir la regla del octeto. Esto es, no puede dejarse con 10 electrones un átomo del segundo periodo (o cuatro para el hidrógeno); si un par de electrones se mueve *hacia* un átomo que ya tiene un octeto (o dos para el hidrógeno), debe moverse *simultáneamente* otro par de electrones *desde* ese átomo para mantener el octeto. Por ejemplo, cuando se mueven dos electrones del enlace C=C del etileno a un átomo de hidrógeno del H₃O⁺, deben alejarse de ese hidrógeno dos electrones, lo cual significa que debe romperse el enlace H–O y los electrones deben permanecer con el oxígeno, dando lugar a agua neutra.

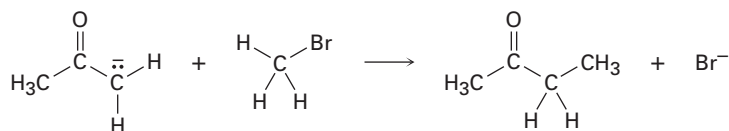


El ejemplo resuelto 5.2 da otro ejemplo de la representación de flechas curvas.

EJEMPLO RESUELTO 5.2

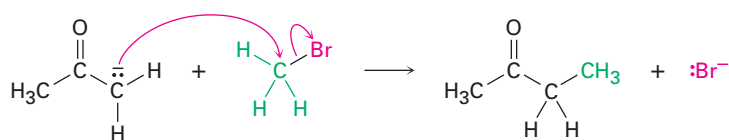
Utilizando flechas curvas en los mecanismos de reacción

Dibuje flechas curvas a la siguiente reacción polar para mostrar el flujo de electrones:

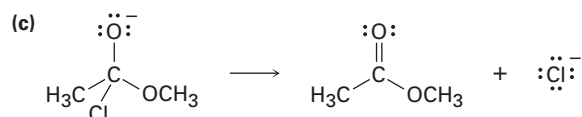
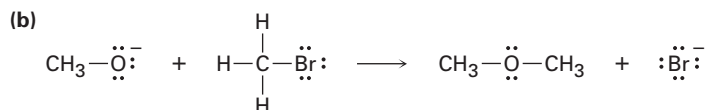
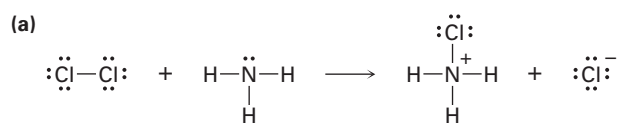


Estrategia Primero, observe la reacción e identifique los cambios que han ocurrido en los enlaces; en este caso, se ha roto un enlace C–Br y se ha formado un enlace C–C. La formación del enlace C–C involucra la donación de un par de electrones del átomo de carbono nucleofílico del reactivo a la izquierda del átomo de carbono electrofílico del CH₃Br, así que dibujamos una flecha curva con origen en el par de electrones no enlazado en el átomo de C cargado electronegativamente y apuntando al átomo de C del CH₃Br. Al mismo tiempo que se forma el enlace C–C, debe romperse el enlace C–Br de tal manera que no se viole la regla del octeto, por lo que debemos dibujar una segunda flecha curva del enlace C–Br al Br. Ahora el bromo es un ion Br[–] estable.

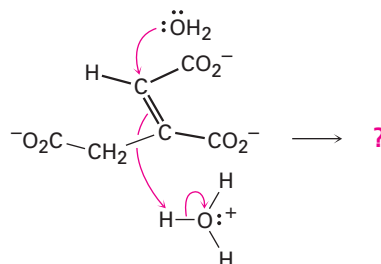
Solución



Problema 5.8 Dibuje flechas curvas a las siguientes reacciones polares para indicar el flujo de electrones en cada una:



Problema 5.9 Pronostique los productos de la siguiente reacción polar, un paso en el ciclo del ácido cítrico para el metabolismo de los alimentos, al interpretar el flujo de electrones indicado por las flechas curvas.



5.7 Descripción de una reacción: equilibrios, rapidez y cambios de energía

Toda reacción química puede efectuarse en la dirección directa o inversa. Los reactivos pueden formar productos y los productos se pueden regresar y formar nuevamente a los reactivos. Como debe recordar de su curso de química general, la posición del equilibrio químico resultante está expresada por una ecuación en la cual K_{eq} , la constante de equilibrio, es igual al producto de las concentraciones de los productos multiplicadas entre sí, dividido entre las concentraciones de los reactivos multiplicadas entre sí, con cada concentración elevada a la potencia de su coeficiente en la ecuación química balanceada. Para la reacción generalizada

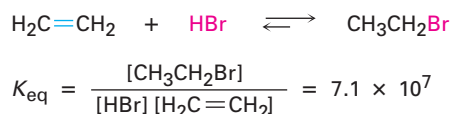


tenemos que

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{C}]^c [\text{D}]^d}{[\text{A}]^a [\text{B}]^b}$$

El valor de la constante de equilibrio indica cuál lado de la flecha de la reacción está favorecido energéticamente. Si K_{eq} es mucho mayor que 1, entonces el término de la concentración de los productos $[C]^c [D]^d$ es mucho mayor que el término de la concentración de los reactivos $[A]^a [B]^b$, y la ecuación procede como está escrita de izquierda a derecha. Si K_{eq} es cercana a 1, se presentan en equilibrio cantidades apreciables tanto de los reactivos como de los productos, y si K_{eq} es mucho menor que 1, la reacción no sucede como está escrita y en su lugar se desplaza en dirección inversa, de derecha a izquierda.

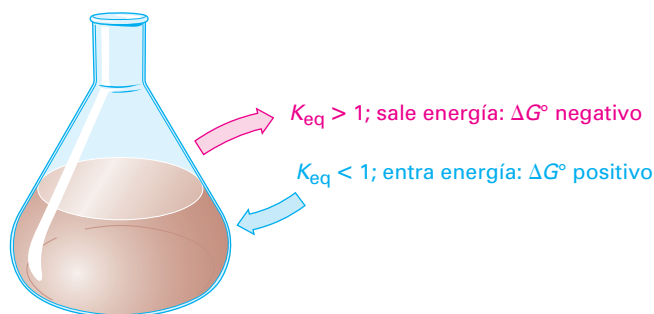
Por ejemplo, en la reacción del etileno con HBr podemos escribir la siguiente expresión de equilibrio y determinar en forma experimental que la constante de equilibrio a temperatura ambiente es de aproximadamente 7.1×10^7 :



Debido a que la K_{eq} es relativamente grande, la reacción procede como está escrita y se convierte más de 99.999 99 por ciento del etileno en bromoetano. Para propósitos prácticos, una constante de equilibrio mayor que alrededor de 10^3 significa que apenas será detectable la cantidad del reactivo sobrante (menos del 0.1 por ciento).

¿Qué determina la magnitud de la constante de equilibrio? Para que una reacción tenga una constante de equilibrio favorable y proceda como está escrita, la energía de los productos debe ser menor que la energía de los reactivos. En otras palabras, debe *liberarse* energía. La situación es análoga a la de una roca suspendida precariamente en una posición de alta energía cerca de la cumbre de la colina, y cuando rueda colina abajo, la roca libera energía hasta que alcanza una posición más estable de baja energía en el fondo.

Al cambio de energía que sucede durante la reacción química se le llama **cambio de energía libre de Gibbs (ΔG)**. Para que una reacción sea favorable, ΔG tiene un valor negativo, lo que significa que se pierde energía por el sistema químico y es liberada a los alrededores. Por tanto, se dice que tales reacciones son **exergónicas**. Para una reacción no favorable, ΔG tiene un valor positivo, lo que significa que se absorbe energía *de* los alrededores por el sistema químico, por lo que se dice que tales reacciones son **endergónicas**. También puede recordar de su curso de química general que el cambio de energía libre *estándar* para una reacción se denota por ΔG° , donde el superíndice $^\circ$ significa que la reacción se realiza bajo condiciones estándar, con sustancias puras en su forma más estable a 1 atm de presión y una temperatura específica, por lo común de 298 K.



Debido a que la constante de equilibrio, K_{eq} , y a que el cambio de energía libre estándar, ΔG° , miden si la reacción está favorecida, ellos están relacionados matemáticamente por la ecuación

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{\text{eq}} \quad \text{o} \quad K_{\text{eq}} = e^{-\Delta G^\circ/RT}$$

donde $R = 8.314 \text{ J}/(\text{K} \cdot \text{mol}) = 1.987 \text{ cal}/(\text{K} \cdot \text{mol})$

T = temperatura en Kelvin

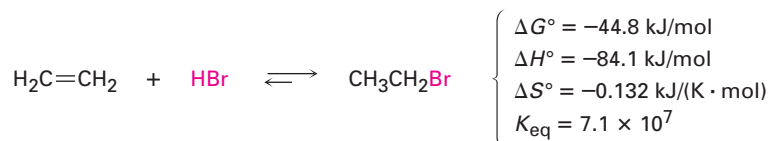
$e = 2.718$

$\ln K_{\text{eq}}$ = logaritmo natural de K_{eq}

El cambio de energía libre ΔG esta relacionado con dos términos, uno de *entalpía*, ΔH , y otro de *entropía* dependiente de la temperatura, $T\Delta S$. De los dos términos, el de entalpía es con frecuencia mayor y predominante.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

Para la reacción del etileno con HBr a temperatura ambiente (298 K), los valores aproximados son:



El **cambio de entalpía**, ΔH , también llamado el **calor de reacción**, es una medida del cambio en la energía total de enlace durante una reacción. Si ΔH es negativo, como en la reacción de HBr con etileno, los enlaces en los productos son más fuertes (más estables) que los enlaces en los reactivos, se libera calor y se dice que la reacción es **exotérmica**. Si ΔH es positivo, los enlaces en los productos son más débiles que los enlaces en los reactivos, se absorbe calor y se dice que la reacción es **endotérmica**. Por ejemplo, si una reacción rompe los enlaces del reactivo con una fuerza total de 380 kJ/mol y forma enlaces del producto con una fuerza total de 400 kJ/mol, entonces para la reacción el ΔH es de -20 kJ/mol y la reacción es exotérmica.

El **cambio de entropía**, ΔS , es una medida del cambio en la cantidad de desorden molecular, o libertad de movimiento, que acompaña a una reacción. Por ejemplo, en una reacción de eliminación del tipo



hay más libertad de movimiento y desorden molecular en los productos que en los reactivos debido a que una molécula tiene que separarse en dos; por los tanto, hay un incremento neto en la entropía durante la reacción y ΔS tiene un valor positivo.

Por otro lado, para una reacción de adición del tipo



lo opuesto es verdadero. Debido a que tales reacciones restringen la libertad de movimiento de las dos moléculas al juntarse entre sí, el producto tiene menor desorden que los reactivos y ΔS tiene un valor negativo. Es un ejemplo la reacción del etileno y del HBr para producir bromoetano, el cual tiene un $\Delta S^\circ =$

$-0.132 \text{ kJ}/(\text{K} \cdot \text{mol})$; la tabla 5.2 describe de manera más completa los términos termodinámicos.

Tabla 5.2 Explicación de las cantidades termodinámicas: $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$

Término	Nombre	Explicación
ΔG°	Cambio de energía libre de Gibbs	La diferencia de energía entre reactivos y productos. Cuando ΔG° es negativo, la reacción es exergónica , tiene una constante de equilibrio favorable y puede ocurrir espontáneamente, y cuando ΔG° es positivo, la reacción es endergónica , tiene una constante de equilibrio desfavorable y no puede ocurrir espontáneamente.
ΔH°	Cambio de entalpía	El calor de la reacción, o diferencia en fuerza entre los enlaces rotos en una reacción y los enlaces formados. Cuando ΔH° es negativo, la reacción libera calor y es exotérmica y cuando ΔH° es positivo, la reacción absorbe calor y es endotérmica .
ΔS°	Cambio de entropía	El cambio en el desorden molecular durante una reacción. Cuando ΔS° es negativo, disminuye el desorden; cuando ΔS° es positivo, aumenta el desorden.

Es útil conocer el valor de K_{eq} para una reacción, pero es más importante darse cuenta de las limitaciones. Una constante de equilibrio sólo indica la *posición* del equilibrio o cuánto producto es posible teóricamente; no indica la *rapidez* de la reacción o qué tan rápido se establece el equilibrio. Algunas reacciones son extremadamente lentas aun cuando tienen constantes de equilibrio favorables. Por ejemplo, la gasolina es estable a temperatura ambiente debido a que su rapidez de reacción con el oxígeno es lenta a 298 K. Sin embargo, a temperaturas más altas como un contacto con un cerillo encendido, la gasolina reacciona rápidamente con el oxígeno y experimenta una conversión completa en los productos de equilibrio, agua y dióxido de carbono. Son completamente diferentes la rapidez (*qué tan rápido* sucede una reacción) y el equilibrio (*cuánto* sucede una reacción).

Rapidez \longrightarrow ¿Es rápida o lenta la reacción?

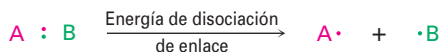
Equilibrio \longrightarrow ¿En qué dirección procede la reacción?

Problema 5.10 ¿Cuál reacción está más favorecida desde el punto de vista energético, una con $\Delta G^\circ = -44 \text{ kJ/mol}$ o una con $\Delta G^\circ = +44 \text{ kJ/mol}$?

Problema 5.11 ¿Cuál reacción es probable que sea más exergónica, una con $K_{\text{eq}} = 1000$ o una con $K_{\text{eq}} = 0.001$?











5.8 Descripción de una reacción: energías de disociación de enlace

Sólo hemos visto que el calor es liberado (ΔH negativo) cuando se forma un enlace y es absorbido (ΔH positivo) cuando se rompe un enlace. A la medida del cambio de energía que sucede en la ruptura de un enlace se le llama *fuerza de enlace*, o **energía de disociación de enlace** (D), definida como la cantidad de energía requerida para romper un enlace dado para producir dos fragmentos, dos radicales libres cuando la molécula está en la fase gaseosa a 25°C .



Cada enlace específico tiene su fuerza característica propia y están disponibles tablas de datos extensas. Por ejemplo, un enlace C–H tiene una energía de disociación de enlace $D = 438.4 \text{ kJ/mol}$ (104.8 kcal/mol), lo que significa que deben proporcionar 438.4 kJ/mol para romper un enlace C–H del metano y dar los dos fragmentos radicales $\cdot\text{CH}_3$ y $\cdot\text{H}$. De manera inversa, se liberan 438.4 kJ/mol de energía cuando se combinan un radical metilo y un átomo de hidrógeno para formar metano. La tabla 5.3 lista algunas otras fuerzas de enlace.

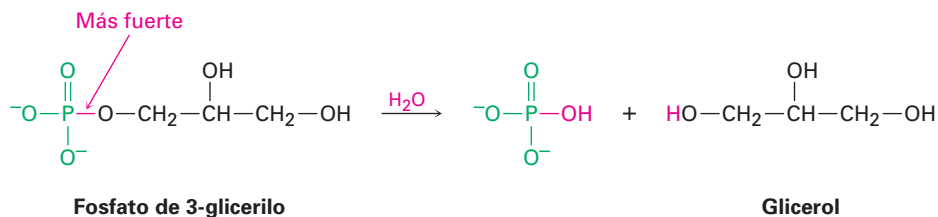
Tabla 5.3 Algunas energías de disociación de enlace, D

Enlace	D (kJ/mol)	Enlace	D (kJ/mol)	Enlace	D (kJ/mol)
H–H	436	$(\text{CH}_3)_3\text{C–I}$	209	$\text{C}_2\text{H}_5\text{–CH}_3$	355
H–F	570	$\text{H}_2\text{C=CH–H}$	444	$(\text{CH}_3)_2\text{CH–CH}_3$	351
H–Cl	432	$\text{H}_2\text{C=CH–Cl}$	368	$(\text{CH}_3)_3\text{C–CH}_3$	339
H–Br	366	$\text{H}_2\text{C=CHCH}_2\text{–H}$	361	$\text{H}_2\text{C=CH–CH}_3$	406
H–I	298	$\text{H}_2\text{C=CHCH}_2\text{–Cl}$	289	$\text{H}_2\text{C=CHCH}_2\text{–CH}_3$	310
Cl–Cl	243		464	$\text{H}_2\text{C=CH}_2$	611
Br–Br	193		405		427
I–I	151		368		332
$\text{CH}_3\text{–H}$	438		293		368
$\text{CH}_3\text{–Cl}$	351		337	HO–H	498
$\text{CH}_3\text{–Br}$	293		469	HO–OH	213
$\text{CH}_3\text{–I}$	234	$\text{HC}\equiv\text{C–H}$	552	CH ₃ O–H	437
$\text{CH}_3\text{–OH}$	380	$\text{CH}_3\text{–CH}_3$	376	CH ₃ S–H	371
$\text{CH}_3\text{–NH}_2$	335			$\text{C}_2\text{H}_5\text{O–H}$	436
$\text{C}_2\text{H}_5\text{–H}$	420				322
$\text{C}_2\text{H}_5\text{–Cl}$	338			CH ₃ CH ₂ O–CH ₃	339
$\text{C}_2\text{H}_5\text{–Br}$	285			NH ₂ –H	449
$\text{C}_2\text{H}_5\text{–I}$	222			H–CN	518
$(\text{CH}_3)_2\text{CH–H}$	401				
$(\text{CH}_3)_2\text{CH–Cl}$	339				
$(\text{CH}_3)_2\text{CH–Br}$	274				
$(\text{CH}_3)_3\text{C–H}$	390				
$(\text{CH}_3)_3\text{C–Cl}$	330				
$(\text{CH}_3)_3\text{C–Br}$	263				

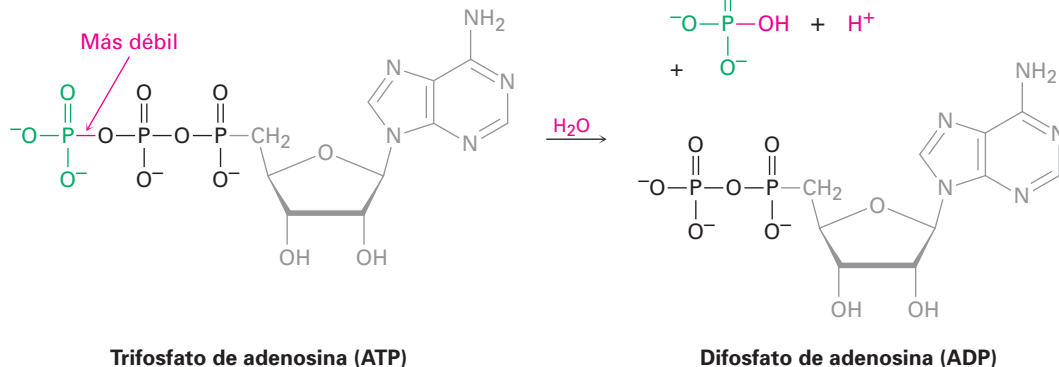
Piense por un momento sobre la conexión entre las fuerzas de enlace y la reactividad química; en una reacción exotérmica se libera más calor que lo que es absorbido, pero hasta que los enlaces de los productos formados liberen calor y los enlaces rotos de los reactivos absorben calor, los enlaces en los productos deben ser más fuertes que los enlaces en los reactivos. En otras palabras, las reacciones exotérmicas están favorecidas por productos estables con enlaces fuertes y por reactivos con enlaces débiles, fáciles de romper.

Algunas veces, particularmente en bioquímica, las sustancias reactivas que experimentan reacciones altamente exotérmicas, como el ATP (trifosfato de adenosina), se refieren como compuestos “ricos en energía” o “con alta energía”. Tales etiquetas no significan que el ATP es especial o diferente de otros compuestos, sino que sólo significa que el ATP tiene enlaces relativamente débiles que requieren una pequeña cantidad de calor para romperse, lo que lleva a una gran liberación de calor en la reacción. Por ejemplo, cuando un fosfato orgánico común como el fosfato de 3-glicerilo reacciona con el agua sólo se liberan 9 kJ/mol de calor ($\Delta H^\circ = -9 \text{ kJ/mol}$), pero cuando el ATP reacciona con el agua, se liberan 30 kJ/mol de calor ($\Delta H^\circ = -30 \text{ kJ/mol}$). La diferencia entre las dos reacciones se debe al hecho de que el enlace que se rompe en el ATP es sustancialmente más débil que el enlace que se rompe en el fosfato de 3-glicerilo.

$$\Delta H^\circ = -9 \text{ kJ/mol}$$

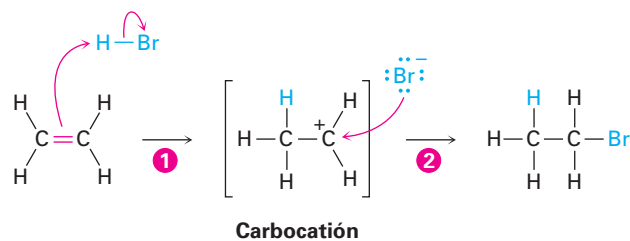


$$\Delta H^\circ = -30 \text{ kJ/mol}$$



5.9 Descripción de una reacción: diagramas de energía y estados de transición

Para que se lleve a cabo una reacción, deben colisionar las moléculas de los reactivos y debe ocurrir una reorganización de los átomos y los enlaces. Observemos de nuevo la reacción de adición de HBr y etileno, la cual sucede en dos pasos.



A medida que procede la reacción, el etileno y el HBr deben aproximarse entre sí, y debe romperse el enlace π del etileno y el enlace del H-Br; tiene que formarse en el primer paso un nuevo enlace C-H y formarse en el segundo paso un nuevo enlace C-Br.

Para representar en forma gráfica los cambios de energía que tienen lugar durante una reacción, los químicos utilizan diagramas de energía de reacción, como el que se muestra en la figura 5.4. El eje vertical del diagrama representa la energía total de todos los reactivos y el eje horizontal, llamado *coordenada de reacción*, representa el progreso de la reacción desde el inicio hasta el final. Veamos ahora cómo puede describirse en un diagrama de energía la adición del HBr al etileno.

Figura 5.4 Un diagrama de energía para el primer paso en la reacción del etileno con HBr. La diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición, ΔG^\ddagger , define la rapidez de reacción, y la diferencia de energía entre los reactivos y el carbocatión producto, ΔG° , define la posición del equilibrio.

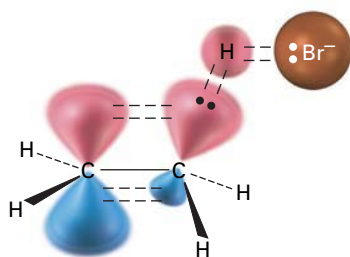
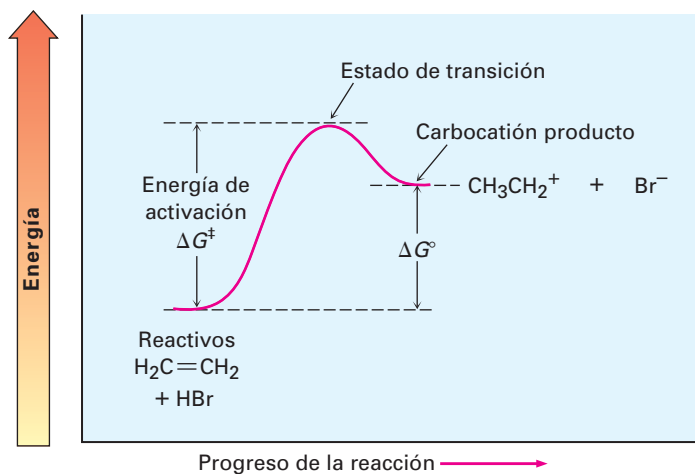


Figura 5.5 Una estructura hipotética del estado de transición para el primer paso de la reacción del etileno con HBr. El enlace π C=C y el H-Br apenas están empezando a romperse y el enlace C-H casi está comenzando a formarse.

Al inicio de la reacción, el etileno y el HBr tienen la cantidad total de energía indicada por el nivel de reactivos en el lado izquierdo del diagrama en la figura 5.4. A medida que los dos reactivos chocan o colisionan y comienza la reacción, sus nubes de electrones se repelen una a la otra, lo que ocasiona que aumente el nivel de energía. Si la colisión ha ocurrido con suficiente fuerza y con la orientación correcta, los reactivos continúan aproximándose a pesar de la repulsión creciente hasta que comienza a formarse un nuevo enlace C-H. En el mismo punto, se alcanza una estructura de máxima energía, una estructura llamada *estado de transición*.

El **estado de transición** representa la estructura con la energía más alta involucrada en este paso de la reacción, es inestable y no puede aislarse. Sin embargo, podemos imaginarlo como un complejo activado de los dos reactivos en los cuales están parcialmente rotos el enlace C=C π y el enlace H-Br y está parcialmente formado el nuevo enlace C-H (figura 5.5).

Se le llama **energía de activación**, ΔG^\ddagger , a la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición y determina qué tan rápido sucede la reacción a una temperatura dada. (El superíndice con doble cruz, \ddagger , siempre se refiere al estado de transición.) Una gran energía de activación da como resultado una reacción lenta debido a que suceden pocas colisiones con la suficiente energía para que los reactivos alcancen el estado de transición. Una pequeña energía de activación da como

resultado una reacción rápida debido a que casi todas las colisiones suceden con la suficiente energía para que los reactivos alcancen el estado de transición.

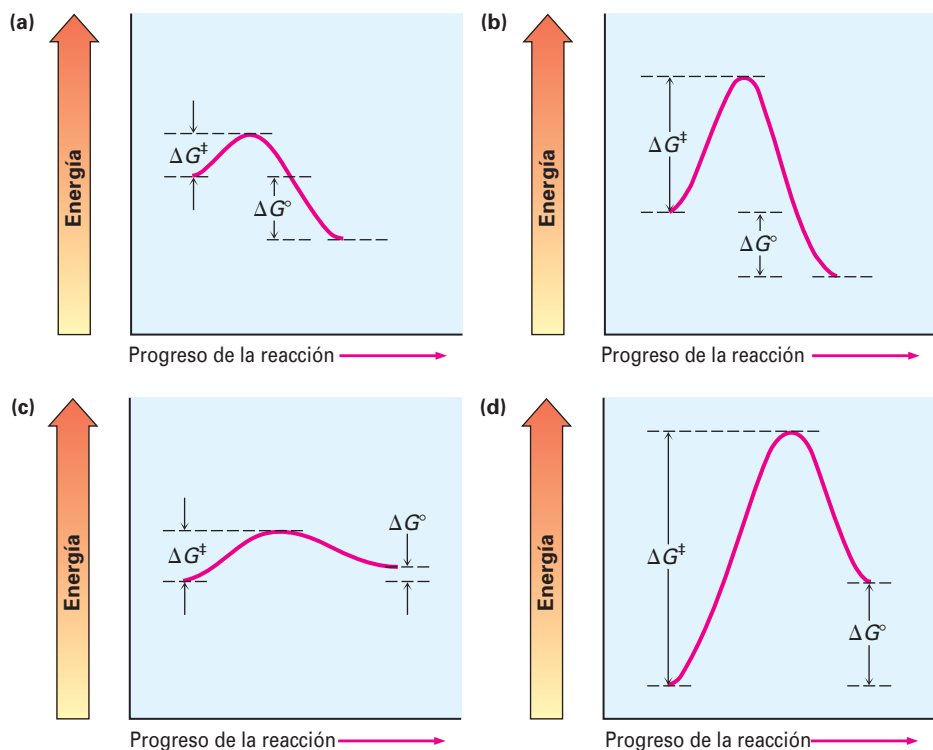
Como una analogía, podría pensarse en los reactivos que necesitan energía suficiente para escalar o superar la barrera de activación al estado de transición, en forma similar a los montañistas que necesitan energía suficiente para escalar hasta la cima de un paso montañoso. Si el paso es alto, los escaladores de montañas necesitan mucha energía y superan la barrera con dificultad; sin embargo, si el paso es más bajo, ellos necesitan menor energía y alcanzan la cima con facilidad.

Como una generalización amplia, muchas reacciones orgánicas tienen energías de activación en el intervalo de 40 a 150 kJ/mol (10-35 kcal/mol); por ejemplo, la reacción del etileno con el HBr tiene una energía de activación de aproximadamente 140 kJ/mol (34 kcal/mol). Las reacciones con energías de activación menores que 80 kJ/mol suceden a (o por debajo de) la temperatura ambiente, mientras que las reacciones con energías de activación mayores requieren normalmente de altas temperaturas con el objetivo de dar a los reactivos la energía suficiente para escalar o superar la barrera de activación.

Una vez que se alcanza el estado de transición, la reacción puede continuar para dar el carbocatión producto o revertirse al reactivo. Cuando se regresa al reactivo, se deshace la estructura del estado de transición y se libera la energía correspondiente a $-\Delta G^\ddagger$. Cuando la reacción continúa para dar el carbocatión, se forma completamente el nuevo enlace C-H y se libera una cantidad de energía correspondiente a la diferencia entre el estado de transición y el carbocatión producto. El cambio neto en energía para el paso, ΔG° , se representa en el diagrama como la diferencia en el nivel entre el reactivo y el producto. Dado que el carbocatión tiene una mayor energía que el alqueno inicial, el paso es endérgico, tiene un valor positivo de ΔG° y absorbe energía.

No todos los diagramas de energía son como el que se muestra para la reacción de etileno con HBr y cada reacción tiene su propio perfil energético. Algunas reacciones son rápidas (ΔG^\ddagger pequeña) y algunas son lentas (ΔG^\ddagger grande); algunas tienen un ΔG° negativo y algunas tienen un ΔG° positivo; la figura 5.6 ilustra algunas posibilidades diferentes.

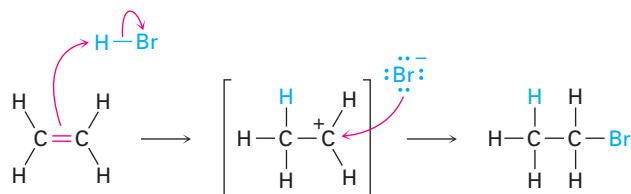
Figura 5.6 Algunos diagramas de energía hipotéticos: (a) una reacción exérgica rápida (ΔG^\ddagger pequeña, ΔG° negativo); (b) una reacción exérgica lenta (ΔG^\ddagger grande, ΔG° negativo); (c) una reacción endérgica rápida (ΔG^\ddagger pequeña, ΔG° positivo); (d) una reacción endérgica lenta (ΔG^\ddagger grande, ΔG° positivo).



Problema 5.12 | ¿Cuál reacción es más rápida, una con $\Delta G^\ddagger = +45$ kJ/mol o una con $\Delta G^\ddagger = +70$ kJ/mol?

5.10 Descripción de una reacción: intermediarios

¿Cómo podemos describir al carbocatión formado en el primer paso de la reacción del etileno con HBr? El carbocatión es claramente diferente de los reactivos, sin embargo, no es un estado de transición y no es un producto final.

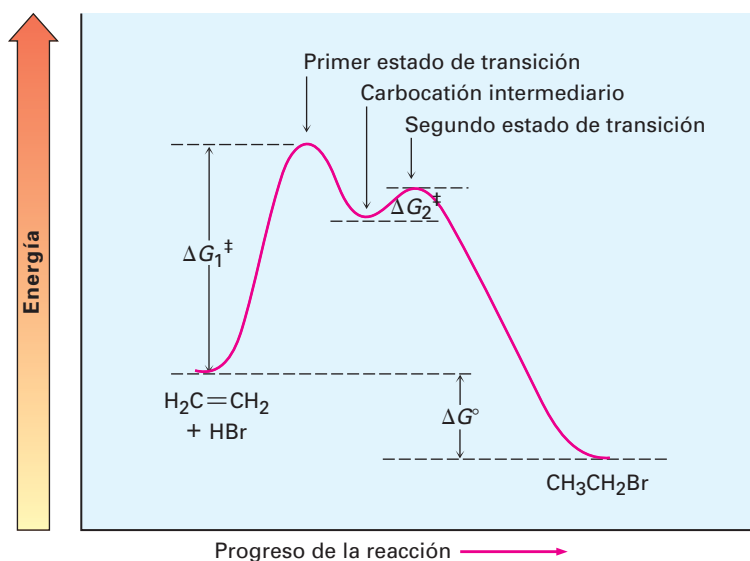


Intermediario de la reacción

Llamaremos al carbocatión, el cual existe sólo transitoriamente durante el curso de una reacción de varios pasos, un **intermediario de la reacción**. Tan pronto como se forma el intermediario en el primer paso por la reacción del etileno con H^+ , reacciona posteriormente con Br^- en un segundo paso para dar el producto final, bromoetano. Este segundo paso tiene su propia energía de activación (ΔG^\ddagger), su propio estado de transición y su propio cambio de energía (ΔG°). Podemos imaginarnos al segundo estado de transición como un complejo activado entre el carbocatión nucleofílico intermediario y el anión bromuro nucleofílico, en el cual el Br^- dona un par de electrones al átomo de carbono cargado positivamente a medida que comienza a formarse el nuevo enlace C–Br.

En la figura 5.7 se muestra un diagrama de energía completo de la reacción total del etileno con HBr; esencialmente, dibujamos un diagrama para cada uno de los pasos individuales y después los juntamos de tal manera que el carbocatión *producto* en el paso 1 es el *reactivo* para el paso 2. Como se indica en la figura 5.7, el intermediario de la reacción está en un mínimo de energía entre dos

Figura 5.7 Un diagrama de energía para la reacción total del etileno con HBr. Están involucrados dos pasos separados; el mínimo de energía entre los dos pasos representa al carbocatión intermediario de la reacción.

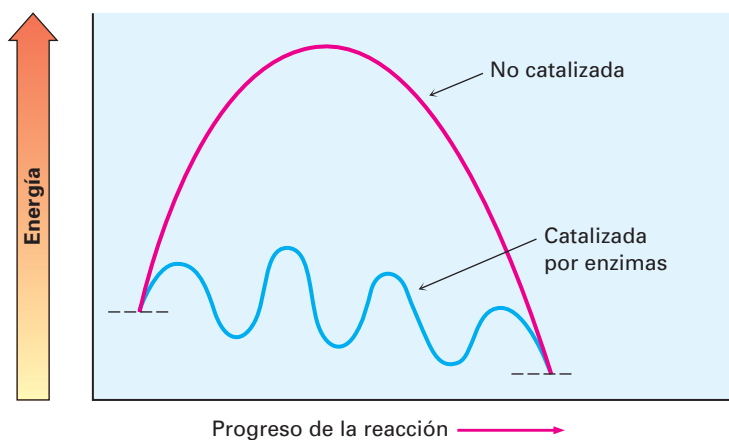


pasos, y dado que el nivel de energía del intermediario es mayor que el nivel de cualquiera de los reactivos que lo conforman o del producto que genera, normalmente no puede aislarse al intermediario. Sin embargo, es más estable que los dos estados de transición vecinos.

Cada paso en el proceso de varios pasos puede considerarse siempre por separado. Cada paso tiene su ΔG^\ddagger propio y su ΔG° propio; sin embargo, el ΔG° total de la reacción es la diferencia de energía entre los reactivos iniciales y los productos finales.

Las reacciones biológicas que suceden en los organismos vivos tienen los mismos requerimientos de energía que las reacciones que tienen lugar en el laboratorio y pueden describirse en formas similares. Sin embargo, están limitadas por el hecho de que deben tener necesariamente energías de activación menores para que ocurran a temperaturas moderadas, y deben liberar energía en cantidades relativamente pequeñas para evitar el sobrecalentamiento del organismo. Estas limitaciones se encuentran por lo general a través del uso de enzimas catalizadoras grandes con estructura compleja, que cambian el mecanismo de una reacción a una vía alternativa que procede a través de una serie de pequeños pasos en lugar de uno o dos pasos largos; por lo tanto, un diagrama de energía típico para una reacción biológica podría verse como el de la figura 5.8.

Figura 5.8 Un diagrama de energía para una reacción biológica catalizada por enzimas típica (curva azul) frente a una reacción de laboratorio no catalizada (curva roja). La reacción biológica involucra varios pasos, cada uno de los cuales tiene una energía de activación relativamente pequeña y un cambio de energía pequeño, sin embargo, el resultado final es el mismo.



EJEMPLO RESUELTO 5.3

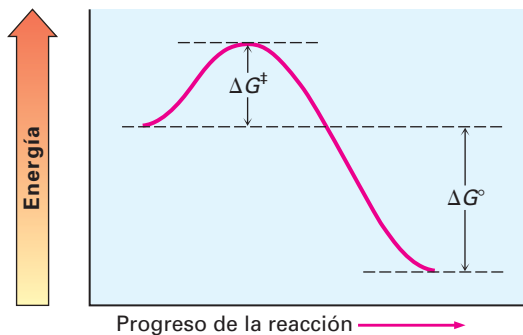
Representación de diagramas de energía para reacciones

Bosqueje un diagrama de energía para una reacción con un paso que es rápido y altamente exergónico.

Estrategia

Una reacción rápida debe tener una ΔG^\ddagger pequeña y una reacción altamente exergónica tiene un ΔG° grande y negativo.

Solución

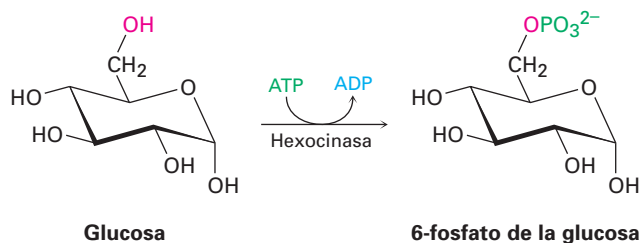


Problema 5.13 Bosqueje un diagrama de energía para una reacción con dos pasos, con un primer paso endergónico y un segundo paso exergónico. Indique las partes del diagrama correspondientes al reactivo, al producto y al intermediario.

5.11 Comparación entre las reacciones biológicas y las reacciones de laboratorio

Se aprecian varias diferencias al comparar las reacciones de laboratorio con las reacciones biológicas. Por un lado, las reacciones de laboratorio son usualmente realizadas en un disolvente orgánico como el éter dietílico o el diclorometano para disolver los reactivos y ponerlos en contacto, mientras que las reacciones biológicas suceden en el medio acuoso dentro de las células. Por otro lado, las reacciones de laboratorio suceden con frecuencia sobre un amplio intervalo de temperaturas sin catalizadores, mientras que las reacciones biológicas se llevan a cabo a la temperatura del organismo y son catalizadas por *enzimas*.

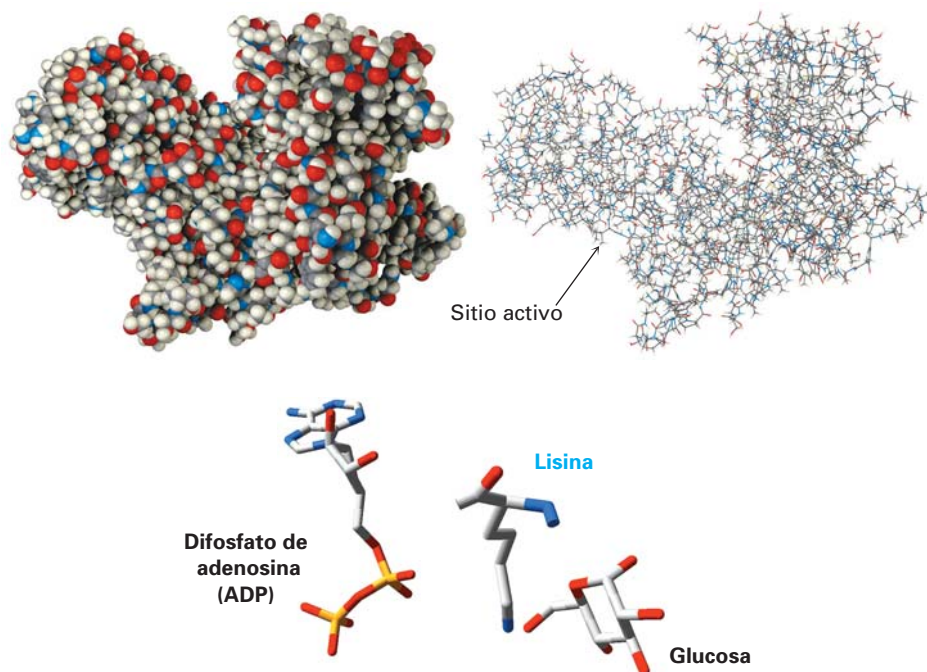
Veremos a las enzimas con más detalle en la sección 26.10, pero puede advertir que una enzima es una molécula de proteína globular grande que contiene en su estructura una cavidad protegida llamada su *sitio activo*. El sitio activo está cubierto por grupos básicos o ácidos que son necesarios para la catálisis y tienen precisamente la forma correcta para unir y mantener una molécula del sustrato en la orientación necesaria para la reacción. La figura 5.9 muestra un modelo molecular de la hexocinasa, junto a una estructura cristalina de rayos X del sustrato glucosa y un difosfato de adenosina (ADP) confinado en el sitio activo. La hexocinasa es una enzima que cataliza el paso inicial del metabolismo de la glucosa —la transferencia de un grupo fosfato del ATP a la glucosa, dando 6-fosfato de la glucosa y ADP—. En la sección 5.8 se mostraron las estructuras del ATP y del ADP.



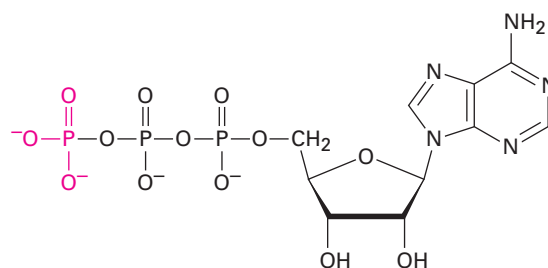
Nótese cómo está escrita la reacción de fosforilación catalizada por la hexocinasa de la glucosa. Cuando se escriben ecuaciones biológicas es común mostrar sólo las estructuras del reactivo principal y del producto, mientras abreviamos las estructuras de varios “reactivos” biológicos y productos como ATP y ADP. Una flecha curva que intersecta la flecha recta de la reacción indica que el ATP también es un reactivo y que el ADP también es un producto.

Otra diferencia es que las reacciones de laboratorio se hacen con frecuencia utilizando reactivos sencillos relativamente pequeños como Br_2 , HCl , NaBH_4 , CrO_3 y así sucesivamente, mientras que las reacciones biológicas usualmente involucran “reactivos” relativamente complejos llamados *coenzimas*. Por ejemplo, en la fosforilación de la glucosa catalizada por hexocinasa recién mostrada, el

Figura 5.9 Los modelos de la hexocinasa en formatos de espacio compacto y de alambre, muestran la hendidura que contiene el sitio activo donde está sujeto el sustrato y donde sucede la catálisis de la reacción. En la parte inferior hay una estructura cristalina de rayos X del sitio activo de la enzima, mostrando las posiciones de la glucosa y del ADP, al igual que un aminoácido lisina que actúa como una base para la glucosa desprotonada.



ATP es la coenzima. De todos los átomos en la coenzima entera, sólo el grupo fosfato mostrado en rojo es transferido a la glucosa del sustrato.



Trifosfato de adenosina, ATP
(una coenzima)

No se intimide por el tamaño de la molécula; la mayor parte de la estructura está ahí con el objetivo de proveer la capa global para unir a la enzima y proporcionar el comportamiento apropiado de solubilidad. Cuando veamos las moléculas biológicas, enfóquese en la parte pequeña de la molécula donde sucede el cambio químico.

Una última diferencia entre las reacciones de laboratorio y las biológicas está en su especificidad; se puede utilizar un catalizador en el laboratorio para catalizar la reacción de miles de sustancias diferentes, pero una enzima, debido a que sólo puede unirse a una molécula específica del sustrato con una forma específica, sólo cataliza una reacción específica. Ésta es una especificidad exquisita que hace a la química biológica tan extraordinaria y que hace posible la vida. La tabla 5.4 resume algunas de las diferencias entre las reacciones de laboratorio y las biológicas.

Tabla 5.4 Una comparación de las reacciones de laboratorio y las biológicas típicas

	Reacción de laboratorio	Reacción biológica
Disolvente	Líquido orgánico, como el éter	Ambiente acuoso en las células
Temperatura	Intervalo amplio: -80 a 150 °C	Temperatura del organismo
Catalizador	Ninguno o muy sencillo	Grande, se necesitan enzimas complejas
Tamaño del reactivo	Usualmente pequeño y sencillo	Grande, coenzimas complejas
Especificidad	Poca especificidad para el sustrato	Especificidad muy alta para el sustrato

Enfocado a . . .



¿De dónde provienen los fármacos?

Se ha estimado que la mayor parte de las compañías farmacéuticas en Estados Unidos erogan más de 33 mil millones de dólares por año en el desarrollo e investigación de nuevos fármacos, mientras que las agencias gubernamentales y las fundaciones privadas gastan otros 28 mil millones de dólares. ¿Qué compra este dinero? Para el periodo de 1981-2004, el dinero resultó en un total de 912 entidades moleculares nuevas (NMEs) —nuevas sustancias químicas biológicamente activas aprobadas para su venta como fármacos por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA)—. Esto da como promedio sólo 38 fármacos nuevos por año distribuidos entre todas las enfermedades y condiciones, y el promedio ha estado disminuyendo continuamente. En 2004, sólo fueron aprobadas 23 NMEs.

¿De dónde provienen los nuevos fármacos? De acuerdo con un estudio realizado por el Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos, sólo 33 por ciento de los nuevos fármacos son enteramente sintéticos y completamente sin relación con cualquiera de las sustancias de origen natural. El 67 por ciento restante toman su rumbo en mayor o menor medida de la naturaleza. Las vacunas y las proteínas de origen biológico diseñadas genéticamente contabilizan 15 por ciento de las NMEs, pero la mayor parte de los fármacos nuevos provienen de *productos naturales*, un término amplio tomado por lo general para referirse a las moléculas pequeñas encontradas en bacterias, plantas y otros organismos vivos. Los productos naturales sin modificar aislados directamente que produce el organismo cuentan con 28 por ciento de las NMEs, mientras que los productos naturales que han sido modificados químicamente en el laboratorio contabilizan el 24 por ciento restante.



© BSIP/Phototake

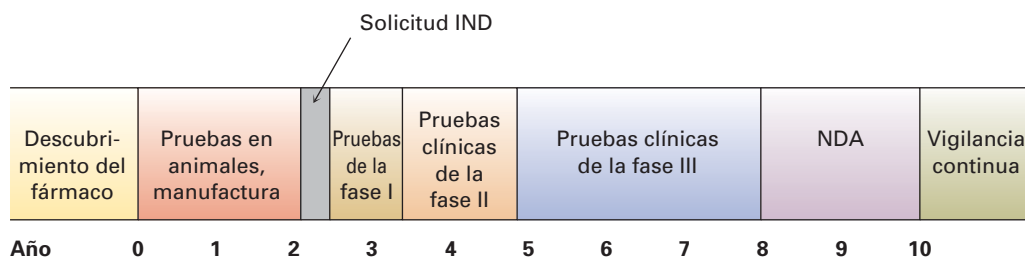
Aprobada para su venta en marzo de 1998, el Viagra ha sido utilizado por más de 16 millones de hombres. Se está experimentando actualmente un estudio como tratamiento para la preeclampsia, una complicación del embarazo que es responsable de por lo menos 70 000 muertes cada año. ¿De dónde provienen los nuevos fármacos como éste?

Origen de los nuevos fármacos 1981-2002

(continúa)

Muchos años de trabajo intervienen en el filtrado de varios miles de sustancias para identificar un compuesto individual que puede obtener en última instancia la aprobación como NME; pero después que ha sido identificado este compuesto individual, apenas ha comenzado el trabajo debido a que toma un promedio de 9 a 10 años para que un fármaco pase por el proceso de aprobación. Primero, debe ser demostrada la seguridad del fármaco en animales y ser diseñado un método económico de manufactura. Con estos preliminares, se envía una solicitud de Nueva Droga para Investigarse (IND) a la FDA para permitir el inicio de las pruebas en humanos.

Las pruebas en humanos toman de cinco a siete años y se dividen en tres fases. En la fase I se realizan pruebas clínicas en un grupo pequeño de voluntarios sanos para establecer la seguridad y buscar los efectos secundarios, y son necesarios varios meses o un año y sólo alrededor de 70 por ciento de los fármacos pasan este punto. En la fase II las pruebas clínicas siguen probando el fármaco por uno o dos años en varios centenares de pacientes con una enfermedad objetivo, buscando seguridad y eficacia y sólo pasa alrededor de 33 por ciento del grupo original. Finalmente, en la fase III se realizan pruebas en una muestra grande de pacientes para documentar definitivamente la seguridad, dosificación y eficacia del fármaco, y si éste es uno del 25 por ciento del grupo original que ha llegado hasta aquí, se recopila toda la información en una solicitud de Aplicación de Nuevo Fármaco (NDA) y se envía a la FDA para su revisión y aprobación, lo cual toma otros dos años. Se han ocupado hasta ahora 10 años y erogado por lo menos 500 millones de dólares y sólo han tenido éxito en las pruebas el 20 por ciento de los fármacos iniciales. Finalmente el fármaco empezará a aparecer en los botiquines. La siguiente línea de tiempo muestra el proceso.



RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

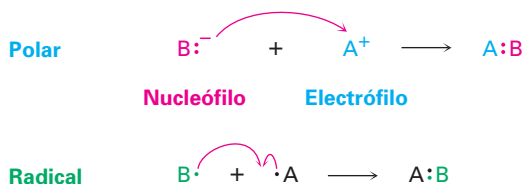
calor de reacción, 154
 cambio de energía libre de Gibbs (ΔG), 153
 cambio de entalpía (ΔH), 154
 cambio de entropía (ΔS), 154
 carbocatión, 148
 electrófilo, 145
 endergónica, 153
 endotérmica, 154
 energía de activación (ΔG^\ddagger), 158
 energía de disociación de enlace (D), 155

Hay cuatro tipos comunes de reacciones: las **reacciones de adición** suceden cuando dos reactivos se adicionan uno al otro para dar un producto individual; las **reacciones de eliminación** suceden cuando un reactivo se divide para dar dos productos; las **reacciones de sustitución** suceden cuando dos reactivos intercambian partes para dar dos productos nuevos; y las **reacciones de rearreglo** suceden cuando un reactivo experimenta una reorganización de enlaces y átomos para dar un producto isomérico.

A una descripción completa de cómo ocurre una reacción se le llama su **mecanismo**. Hay dos tipos generales de mecanismos por los que ocurren las reacciones: mecanismos **por radicales** y mecanismos **polares**. Las reacciones polares, el tipo más común, ocurren debido a una interacción atractiva entre un sitio **nucleofílico** (rico en electrones) en una molécula y un sitio **electrofílico** (pobre en electrones) en otra molécula. En una reacción polar se forma un enlace cuando el nucleófilo dona un par de electrones al electrófilo. Este movimiento de electrones está indicado por una flecha curva que muestra la dirección en

estado de transición, 158
 exergónica, 153
 exotérmica, 154
 intermediario de la reacción, 160
 mecanismo de reacción, 139
 nucleófilo, 145
 radical, 139
 reacción de adición, 137
 reacción de eliminación, 138
 reacción de rearreglo, 138
 reacción de sustitución, 138
 reacción polar, 139
 reacción por radicales, 139

la que viaja el electrón del nucleófilo al electrófilo. Las reacciones por radicales involucran especies que tienen un número impar de electrones. Se forma un enlace cuando un reactivo dona un electrón.



Los cambios de energía que tienen lugar durante las reacciones pueden describirse considerando la rapidez de la reacción (qué tan rápida es la reacción) y los equilibrios (en qué cantidad ocurre la reacción). La posición de un equilibrio químico está determinada por el valor del **cambio de energía libre** (ΔG) para la reacción, donde $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. El término **entalpía** (ΔH) corresponde al cambio neto en la fuerza de los enlaces químicos que se rompen y forman durante la reacción; el término **entropía** (ΔS) corresponde al cambio en la cantidad de desorden durante la reacción. Las reacciones que tienen valores negativos de ΔG liberan energía, se dice que son **exergónicas** y tienen equilibrios favorables; y las reacciones que tienen valores positivos de ΔG absorben energía, se dice que son **endergónicas**, y tienen equilibrios desfavorables.

Una reacción puede describirse gráficamente utilizando un diagrama de energía que sigue el curso de la reacción desde el producto, pasando por el estado de transición, hasta el producto. El **estado de transición** es un complejo activado que ocurre en el punto de máxima energía de una reacción. La cantidad de energía necesaria por los reactivos para alcanzar su punto máximo es la **energía de activación**, ΔG^\ddagger y a mayor energía de activación, más lenta es la reacción.

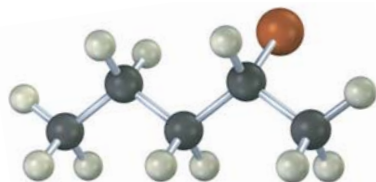
Muchas reacciones suceden en más de un paso e involucran la formación de un **intermediario de la reacción**. Un intermediario es una especie que permanece en un mínimo de energía entre pasos en la curva de la reacción y se forma brevemente durante el curso de la reacción.

EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 5.1 al 5.13 aparecen dentro del capítulo.)

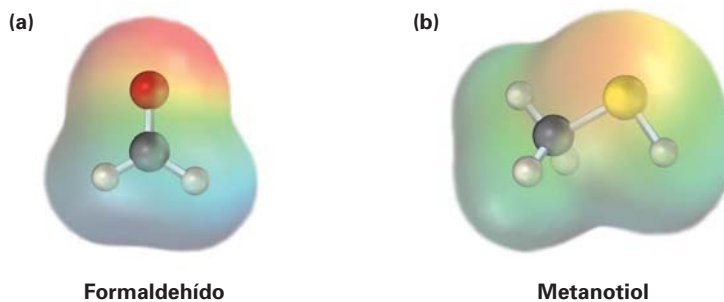
5.14 El siguiente haluro de alquilo puede prepararse por adición de HBr a dos diferentes alquenos. Dibuje las estructuras de ambos (café rojizo = Br).



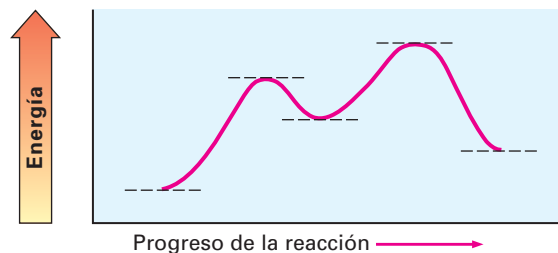
- 5.15 La siguiente estructura representa el carbocatión intermediario formado en la reacción de adición de HBr a dos diferentes alquenos. Dibuje las estructuras de ambos.



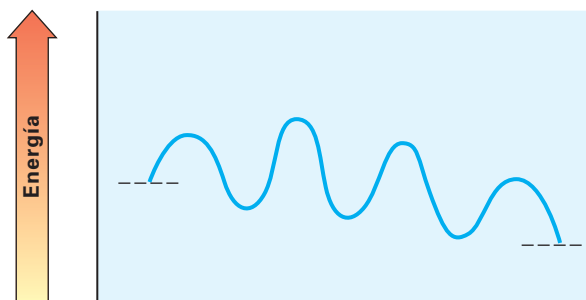
- 5.16 Se muestran los mapas de potencial electrostático del (a) formaldehído (CH_2O) y del (b) metanotiol (CH_3SH). ¿Es probable que el átomo de carbono del formaldehído sea electrofílico o nucleofílico? ¿Qué hay acerca del átomo de azufre en el metanotiol? Explique.



- 5.17 Observe el siguiente diagrama de energía:



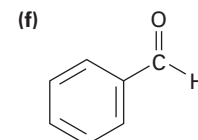
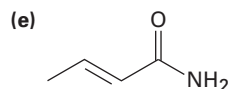
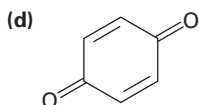
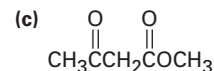
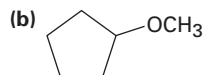
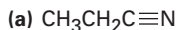
- (a) ¿Es positivo o negativo el ΔG° para la reacción? Indíquelo en el diagrama.
 (b) ¿Cuántos pasos están involucrados en la reacción?
 (c) ¿Cuántos estados de transición hay? Indíquelos en el diagrama.
- 5.18 Observe el siguiente diagrama de energía para una reacción catalizada por una enzima:



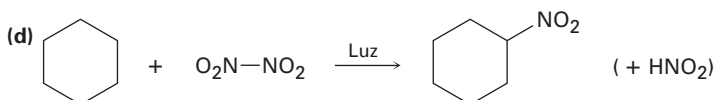
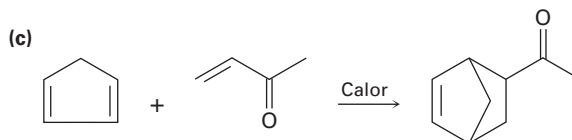
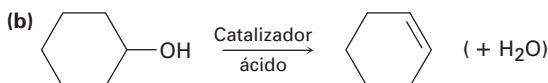
- (a) ¿Cuántos pasos están involucrados?
 (b) ¿Cuál paso es el más exergónico?
 (c) ¿Cuál paso es el menos?

PROBLEMAS ADICIONALES

5.19 Identifique los grupos funcionales en las siguientes moléculas y muestre la polaridad de cada una:



5.20 Identifique las siguientes reacciones como adiciones, eliminaciones, sustituciones o rearreglos:



5.21 ¿Cuál es la diferencia entre un estado de transición y un intermediario?

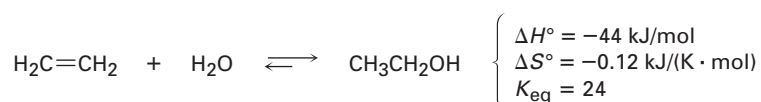
5.22 Dibuje un diagrama de energía para una reacción de un paso con $K_{\text{eq}} < 1$. Indique las partes del diagrama que correspondan a los reactivos, productos, estado de transición, ΔG° y ΔG^\ddagger . ¿Es positivo o negativo el ΔG° ?

5.23 Dibuje un diagrama de energía para una reacción de dos pasos con $K_{\text{eq}} > 1$. Indique el ΔG° total, los estados de transición y el intermediario. ¿Es positivo o negativo el ΔG° ?

5.24 Dibuje un diagrama de energía para una reacción exergónica de dos pasos cuyo segundo paso es más rápido que el primero.

5.25 Dibuje un diagrama de energía para una reacción con $K_{\text{eq}} = 1$. ¿Cuál es el valor de ΔG° en la reacción?

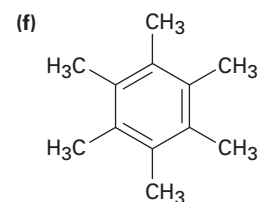
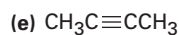
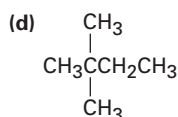
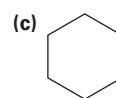
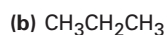
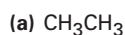
5.26 La adición de agua al etileno para producir etanol tiene los siguientes parámetros termodinámicos:



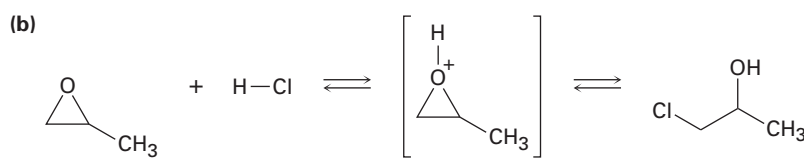
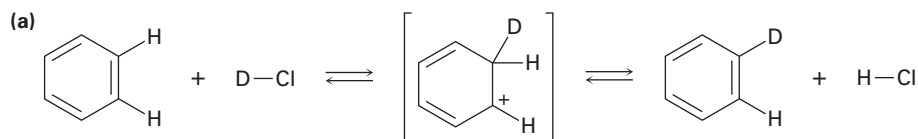
(a) ¿Es la reacción exotérmica o endotérmica?

(b) ¿Es la reacción favorable (espontánea) o desfavorable (no espontánea) a temperatura ambiente (298 K)?

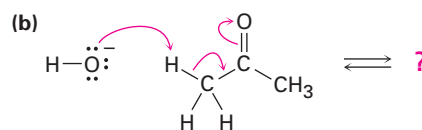
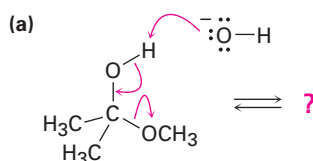
- 5.27** Cuando se irradia una mezcla de metano y cloro, la reacción comienza inmediatamente. Cuando se detiene la irradiación, la reacción disminuye paulatinamente pero no se detiene por completo. Explique.
- 5.28** La cloración del pentano por radicales es una manera pobre de preparar 1-cloropentano, pero la cloración del neopentano por radicales, $(\text{CH}_3)_4\text{C}$, es una buena manera de preparar cloruro de neopentilo, $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{Cl}$. Explique.
- 5.29** A pesar de las limitaciones de la cloración de alcanos por radicales, la reacción sigue siendo útil para la síntesis de ciertos compuestos halogenados. ¿Para cuáles de los siguientes compuestos la cloración por radicales da un solo producto monoclorado?



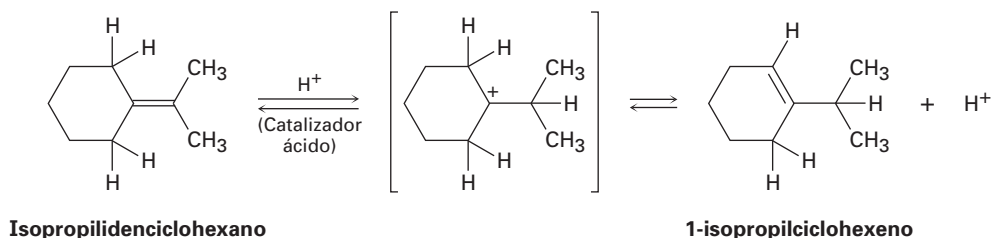
- 5.30** Añada flechas curvas a las siguientes reacciones para indicar el flujo de electrones en cada una:



- 5.31** Siga el flujo de electrones indicado por las flechas curvas en cada una de las siguientes reacciones y pronostique el producto que resulta:



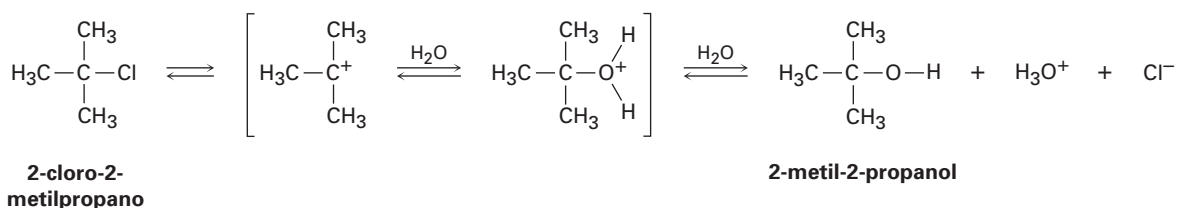
- 5.32** Cuando se trata al isopropilidenciclohexano con un ácido fuerte a temperatura ambiente, la isomerización ocurre por el mecanismo mostrado a continuación para producir 1-isopropilciclohexeno:



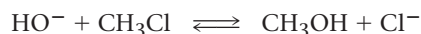
En el equilibrio, la mezcla del producto contiene alrededor de 30% del isopropilidenciclohexano y alrededor de 70% del 1-isopropilciclohexeno.

- (a) ¿Cuál es el valor aproximado de K_{eq} para la reacción?
 (b) Dado que la reacción ocurre lentamente a temperatura ambiente, ¿cuál es aproximadamente su ΔG^\ddagger ?
 (c) Dibuje un diagrama de energía para la reacción.
- 5.33** Añada flechas curvas al mecanismo mostrado en el problema 5.32 para indicar el movimiento electrónico en cada etapa.

- 5.34** El 2-cloro-2-metilpropano reacciona con agua en tres pasos para producir 2-metil-2-propanol. El primer paso es más lento que el segundo, el cual se vuelve mucho más lento que el tercero. La reacción sucede lentamente a temperatura ambiente y la constante de equilibrio es cercana a 1.

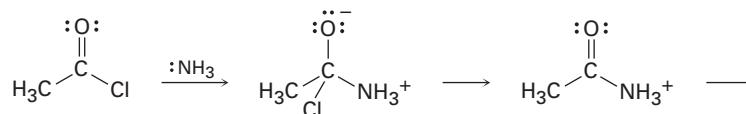


- (a) Dé valores aproximados para ΔG^\ddagger y ΔG° que sean consistentes con la información anterior.
 (b) Dibuje un diagrama de energía para la reacción, indicando todos los puntos de interés y asegurándose que los niveles de energía relativos en el diagrama sean consistentes con la información dada.
- 5.35** Añada flechas curvas al mecanismo mostrado en el problema 5.34 para indicar el movimiento electrónico en cada paso.
- 5.36** La reacción del ion hidróxido con clorometano para producir metanol y ion cloruro es un ejemplo de un tipo de reacción general llamado *reacción de sustitución nucleofílica*:

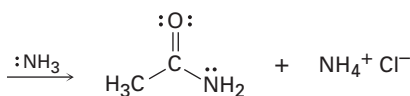


El valor de ΔH° para la reacción es de -75 kJ/mol y el valor de ΔS° es de $+54 \text{ J/(K} \cdot \text{mol)}$. ¿Cuál es el valor de ΔG° (en kJ/mol) a 298 K ? ¿Es la reacción exotérmica o endotérmica? ¿Es exergónica o endergónica?

- 5.37 El amoníaco reacciona con el cloruro de acetilo (CH_3COCl) para dar acetamida (CH_3CONH_2). Identifique los enlaces que se rompen y forman en cada paso de la reacción y dibuje flechas curvas para representar el flujo de electrones en cada paso.

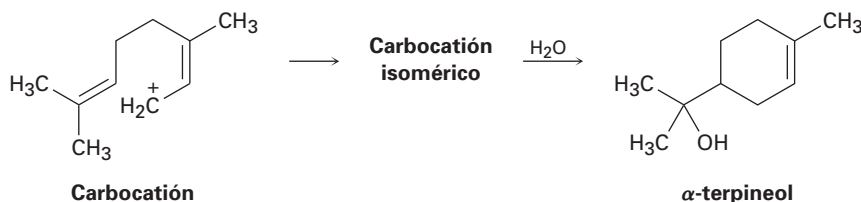


Cloruro de acetilo

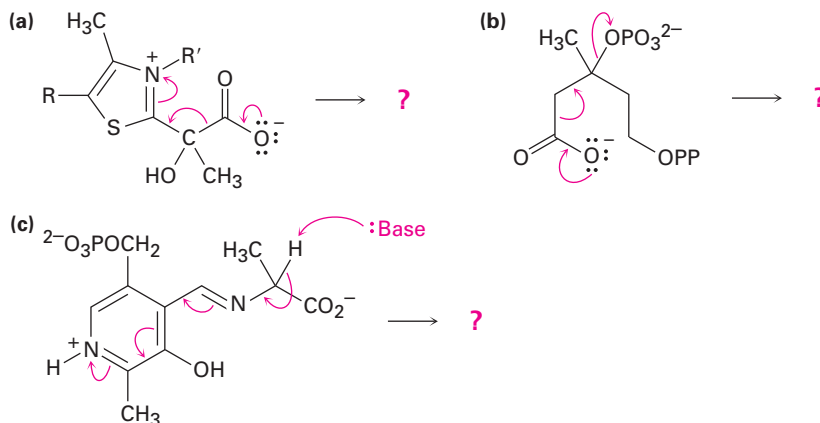


Acetamida

- 5.38 El estado natural de la molécula de α -terpineol se biosintetiza por una ruta que incluye el siguiente paso:



- (a) Proponga una estructura probable para el carbocatión isomérico intermedio.
 (b) Muestre el mecanismo de cada paso en la ruta biosintética, utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico.
- 5.39 Pronostique el (los) producto(s) de cada una de las siguientes reacciones biológicas interpretando el flujo de electrones indicado por las flechas curvas:

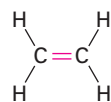


- 5.40 En principio, la reacción del 2-metilpropeno con HBr podría llevar a una mezcla de dos bromuros de alquilo como productos de adición. Nómbrelos y dibuje sus estructuras.
- 5.41 Dibuje las estructuras de los dos carbocationes intermedios que podrían formarse durante la reacción del 2-metilpropeno con HBr (problema 5.40). En el siguiente capítulo veremos que la estabilidad de los carbocationes depende del número de sustituyentes alquilo unidos al carbono cargado positivamente —cuanto más sustituyentes alquilo haya, más estable es el catión—. ¿Cuál de los dos carbocationes intermedios que dibujó es el más estable?

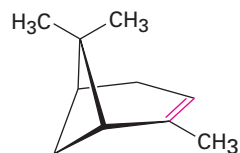
6

Alquenos: estructura y reactividad

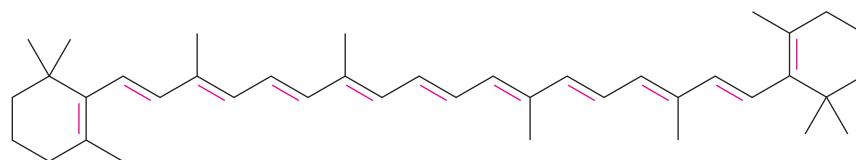
Un **alqueno**, llamado a veces *olefina*, es un hidrocarburo que contiene un enlace doble carbono-carbono; los alquenos se encuentran de manera abundante en la naturaleza, por ejemplo, el etileno es una hormona de las plantas que induce la maduración de la fruta, y el α -pineno es el componente principal de la trementina. La vida por sí misma sería imposible sin alquenos como el β -caroteno, un compuesto que contiene 11 enlaces dobles. El β -caroteno, un pigmento naranja responsable del color de las zanahorias, es una valiosa fuente dietética de vitamina A y se piensa que ofrece alguna protección contra ciertos tipos de cáncer.



Etileno



α -pineno



β -caroteno
(pigmento naranja y precursor de la vitamina A)

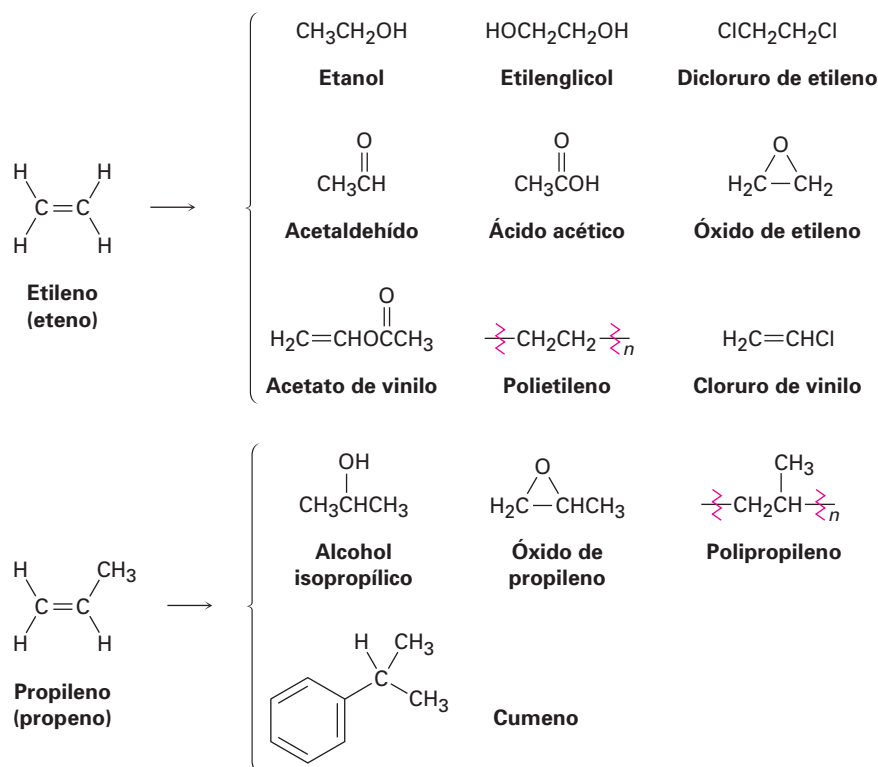
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Los enlaces dobles carbono-carbono están presentes en la mayor parte de las moléculas orgánicas y biológicas, por lo que se requiere una buena comprensión de su comportamiento. En este capítulo estudiaremos algunas consecuencias de la estereoisomería de los alquenos y después nos enfocaremos en forma más amplia y general en la clase de reacciones de los alquenos, la reacción de adición electrofílica.

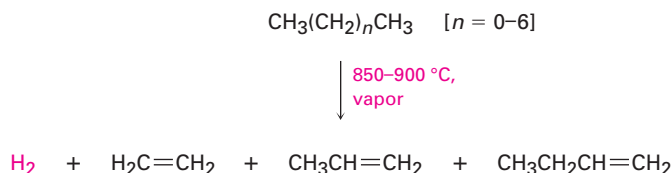
6.1 Preparación industrial y usos de los alquenos

El etileno y el propileno, los alquenos más sencillos, son las dos sustancias químicas más importantes que se producen en forma industrial. En Estados Unidos se producen cada año aproximadamente 26 millones de toneladas de etileno y 17 millones de toneladas de propileno que se utilizan en la síntesis del polietileno, polipropileno, etilenglicol, ácido acético, acetaldehído y una multitud de otras sustancias (figura 6.1).

Figura 6.1 Compuestos derivados industrialmente a partir del etileno y del propileno.

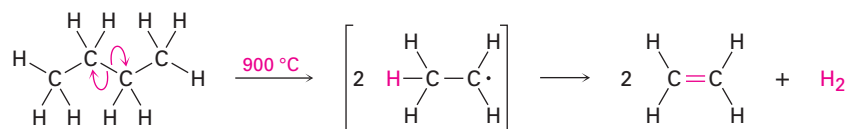


El etileno, el propileno y el buteno son sintetizados en la industria por medio del craqueo térmico de los alcanos ligeros ($\text{C}_2\text{--C}_8$).



El craqueo térmico tiene lugar sin un catalizador a temperaturas hasta de 900 °C. Los procesos exactos son complejos, aunque sin duda involucran reacciones por radicales. Las condiciones de la reacción a alta temperatura ocasionan el rompimiento homolítico espontáneo de enlaces C–C y C–H, con el resultado de la formación de fragmentos pequeños; por ejemplo, podríamos imaginar

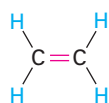
que una molécula de butano se separa en dos radicales de etilo, cada uno de los cuales pierde un átomo de hidrógeno para generar dos moléculas de etileno.



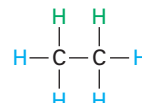
El craqueo térmico es un ejemplo de una reacción que energéticamente está dominada por la entropía (ΔS°) en lugar de la entalpía (ΔH°) en la ecuación de energía libre $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$. Aunque la disociación de energía de enlace D para un enlace sencillo carbono-carbono es relativamente alta (alrededor de 375 kJ/mol) y el craqueo es altamente endotérmica, el gran cambio positivo de entropía que resulta de la fragmentación de una molécula grande en varias piezas pequeñas, junto con la temperatura extremadamente alta, hace al término $T\Delta S^\circ$ mayor que el término ΔH° , con lo cual favorece la reacción de craqueo.

6.2 Cálculo del grado de insaturación

Debido a su enlace doble, un alqueno tiene menos hidrógenos que un alcano con el mismo número de carbonos, C_nH_{2n} para un alqueno contra $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ para un alcano y es, por tanto, considerado como **insaturado**; por ejemplo, el etileno tiene la fórmula C_2H_4 , mientras que el etano tiene la fórmula C_2H_6 .



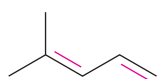
Etileno: C_2H_4
(menos hidrógenos, *insaturado*)



Etano: C_2H_6
(más hidrógenos, *saturado*)

En general, cada anillo o enlace doble en una molécula corresponde a una pérdida de dos hidrógenos a partir de la fórmula para alcanos $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$. Conociendo esta relación, es posible trabajar regresivamente de una fórmula molecular para calcular el **grado de insaturación** de una molécula, esto es el número de anillos y/o enlaces múltiples presentes en la molécula.

Supongamos que queremos encontrar la estructura de un hidrocarburo desconocido; una determinación de la masa molecular del hidrocarburo desconocido produce un valor de 82, el cual corresponde a una fórmula molecular de C_6H_{10} . Dado que el alcano saturado C_6 (hexano) tiene la fórmula C_6H_{14} , el compuesto desconocido tiene dos pares de hidrógenos menos ($\text{H}_{14} - \text{H}_{10} = \text{H}_4 = 2 \text{H}_2$), y su grado de insaturación es dos, por tanto el compuesto desconocido contiene dos enlaces dobles, un anillo y un enlace doble, dos anillos o un enlace triple. Aún hay un largo camino que recorrer para establecer la estructura, pero el cálculo sencillo nos ha indicado bastante acerca de la molécula.



4-metil-1,3-pentadieno
(dos enlaces dobles)



Ciclohexano
(un anillo, un enlace doble)



Biciclo[3.1.0]hexano
(dos anillos)

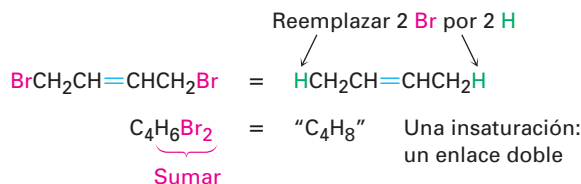


4-metil-2-pentino
(un enlace triple)

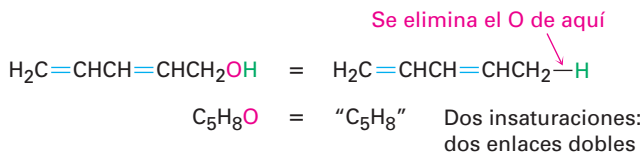
C_6H_{10}

Pueden realizarse cálculos similares para compuestos que contengan otros elementos en lugar de sólo carbono e hidrógeno.

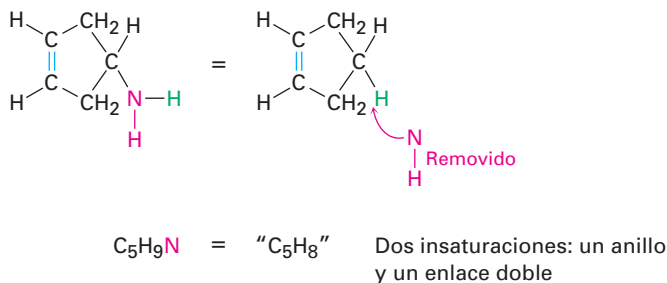
- **Compuestos organohalogenados (C, H, X, donde X = F, Cl, Br o I)** Un halógeno sustituyente actúa simplemente como reemplazo de un hidrógeno en una molécula orgánica, por lo que podemos sumar el número de halógenos e hidrógenos para obtener la fórmula del hidrocarburo equivalente a partir de la cual puede encontrarse el grado de insaturación; por ejemplo, la fórmula del organohalogeno $C_4H_6Br_2$ es equivalente a la fórmula del hidrocarburo C_4H_8 y, por tanto, tiene un grado de insaturación.



- **Compuestos organooxigenados (C, H, O)** Un oxígeno forma dos enlaces, por lo que no se afecta la fórmula de un hidrocarburo equivalente y puede ser ignorado cuando se calcula el grado de insaturación. Usted puede convencerse de esto al ver lo que sucede cuando se inserta un átomo de oxígeno en un enlace de un alcano: C–C se vuelve C–O–C, o C–H se vuelve C–O–H, y no hay cambio en el número de átomos de hidrógeno; por ejemplo, la fórmula C_5H_8O es equivalente a la fórmula del hidrocarburo C_5H_8 , y por tanto, tiene dos grados de insaturación.



- **Compuestos organonitrogenados (C, H, N)** El nitrógeno forma tres enlaces, por lo que un compuesto organonitrogenado tiene un hidrógeno más que un hidrocarburo correspondiente; por tanto, *restamos* el número de nitrógenos al número de hidrógenos para obtener la fórmula del hidrocarburo equivalente. De nuevo, puede convencerse a sí mismo de esto al ver lo que sucede cuando se inserta un átomo de nitrógeno en un enlace de un alcano: C–C se vuelve C–NH–C, o C–H se vuelve C–NH₂, lo que significa que debe añadirse un átomo de hidrógeno adicional; por tanto, debemos restar este átomo de hidrógeno extra para obtener la fórmula del hidrocarburo equivalente, por ejemplo, la fórmula C_5H_9N es equivalente a C_5H_8 y por tanto, tiene dos grados de insaturación.



Para resumir:

- **Sume** el número de halógenos al número de hidrógenos.
- **Ignore** el número de oxígenos.
- **Reste** el número de nitrógenos al número de hidrógenos.

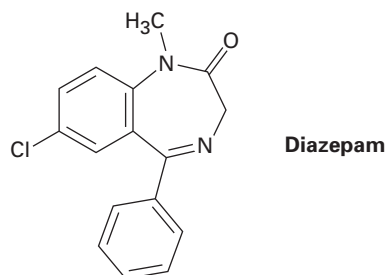
Problema 6.1 Calcule el grado de insaturación de las siguientes fórmulas y después dibuje tantas estructuras como pueda para cada una:

- (a) C_4H_8 (b) C_4H_6 (c) C_3H_4

Problema 6.2 Calcule el grado de insaturación en las siguientes fórmulas:

- (a) C_6H_5N (b) $C_6H_5NO_2$ (c) $C_8H_9Cl_3$
 (d) $C_9H_{16}Br_2$ (e) $C_{10}H_{12}N_2O_3$ (f) $C_{20}H_{32}ClN$

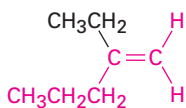
Problema 6.3 El diazepam, comercializado como un medicamento contra la ansiedad bajo el nombre de Valium, tiene tres anillos, ocho enlaces dobles y la fórmula $C_{16}H_{17}ClN_2O$. ¿Cuántos hidrógenos tiene el diazepam? (Calcule la respuesta; no cuente los hidrógenos en la estructura.)



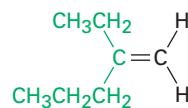
6.3 Nomenclatura de los alquenos

Los alquenos se nombran utilizando una serie de reglas similares a aquéllas para los alcanos (sección 3.4), con el sufijo *-eno* utilizado en lugar de *-ano* para identificar la familia. Hay tres pasos.

Paso 1 **Nombre al hidrocarburo principal.** Encuentre la cadena de carbono más larga que contenga el enlace doble y nombre al compuesto adecuadamente, utilizando el sufijo *-eno*:

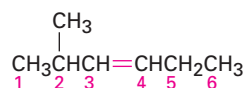
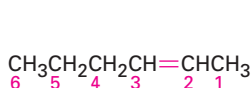


Nombre como un *penteno* **NO**

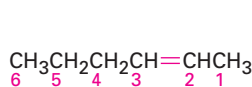


como un hexeno, debido a que el enlace doble no está contenido en la cadena con seis carbonos

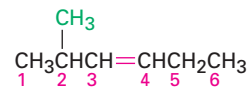
Paso 2 **Numere los átomos de carbono en la cadena.** Comience en el extremo más cercano al enlace doble o, si el enlace doble es equidistante de los dos extremos, comience en el extremo más cercano al primer punto de ramificación. Esta regla asegura que los carbonos en el enlace doble reciban los números más bajos posibles.



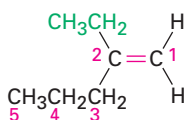
Paso 3 Escriba el nombre completo. Nombre los sustituyentes de acuerdo con sus posiciones en la cadena y lístelos en orden alfabético. Indique la posición del enlace doble dando el número del primer carbono del alqueno y posicione el número directamente antes que el nombre del hidrocarburo principal. Si se presenta más de un enlace doble, indique la posición de cada uno y utilice los sufijos *-dieno*, *-trieno* y así sucesivamente.



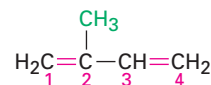
2-hexeno



2-metil-3-hexeno

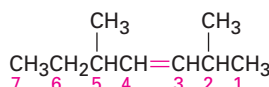


2-etil-1-penteno



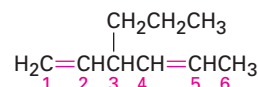
2-metil-1,3-butadieno

También deberíamos notar que la IUPAC cambió sus recomendaciones de nomenclatura en 1993 para colocar el número que indica la posición del enlace doble inmediatamente antes del sufijo *-eno* en lugar de antes del nombre del hidrocarburo principal: por ejemplo, but-2-eno en lugar de 2-buteno; sin embargo, este cambio no ha sido ampliamente aceptado por la comunidad de químicos por lo que nos quedaremos con la nomenclatura antigua, que se usa ampliamente. Sin embargo, esté consciente de que ocasionalmente puede encontrarse con el nuevo sistema.



Antiguo sistema de nomenclatura: 2,5-dimetil-3-hepteno

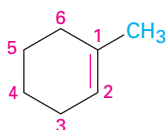
(Nuevo sistema de nomenclatura: 2,5-dimetilhept-3-eno)



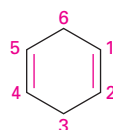
3-propil-1,4-hexadieno

(Nuevo sistema de nomenclatura: 3-propilhexa-1,4-dieno)

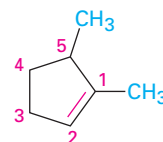
Los cicloalquenos se nombran de manera similar a los alquenos de cadena abierta pero, debido a que no hay un extremo de la cadena de donde iniciar, numeramos a los cicloalquenos de tal manera que el enlace doble entre C1 y C2 y el primer sustituyente tiene un número lo más bajo posible. Nótese que no es necesario indicar la posición del enlace doble en el nombre porque siempre está entre C1 y C2. Al igual que con los alquenos de cadena abierta, las nuevas pero todavía no ampliamente aceptadas reglas de nomenclatura, colocan los números que indican la posición del dieno inmediatamente antes del sufijo.



1-metilciclohexeno



1,4-ciclohexadieno



1,5-dimetilciclopenteno

(Nuevo: Ciclohexa-1,4-dieno)

Por razones históricas, hay algunos alquenos cuyos nombres están firmemente establecidos en el uso común pero no conforme a las reglas, por ejemplo,

el alqueno derivado a partir del etano debería llamarse *eteno*, pero el nombre *etileno* ha sido utilizado por tanto tiempo que lo ha aceptado la IUPAC. La tabla 6.1 lista varios nombres de compuestos que se utilizan frecuentemente y que son reconocidos por la IUPAC. Nótese también que un sustituyente $=\text{CH}_2$ se llama **grupo metileno**, un sustituyente $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ se llama **grupo vinilo** y un sustituyente $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$ se llama **grupo alilo**.

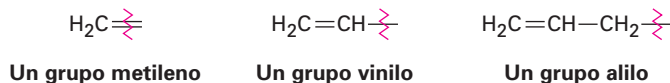
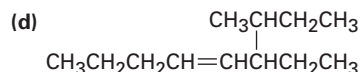
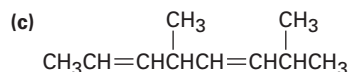
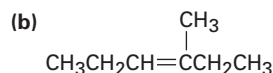
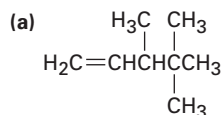


Tabla 6.1 Nombres comunes de algunos alquenos

Compuesto	Nombre sistemático	Nombre común
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	Eteno	Etileno
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$	Propeno	Propileno
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$	2-metilpropeno	Isobutileno
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	2-metil-1,3-butadieno	Isopreno

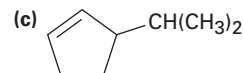
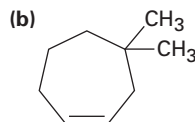
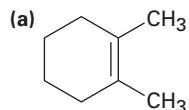
Problema 6.4 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:



Problema 6.5 Dibuje las estructuras correspondientes de los siguientes nombres IUPAC:

- (a) 2-metil-1,5-hexadieno (b) 3-etil-2,2-dimetil-3-hepteno
 (c) 2,3,3-trimetil-1,4,6-octatrieno (d) 3,4-diisopropil-2,5-dimetil-3-hexeno

Problema 6.6 Nombre los siguientes cicloalquenos:



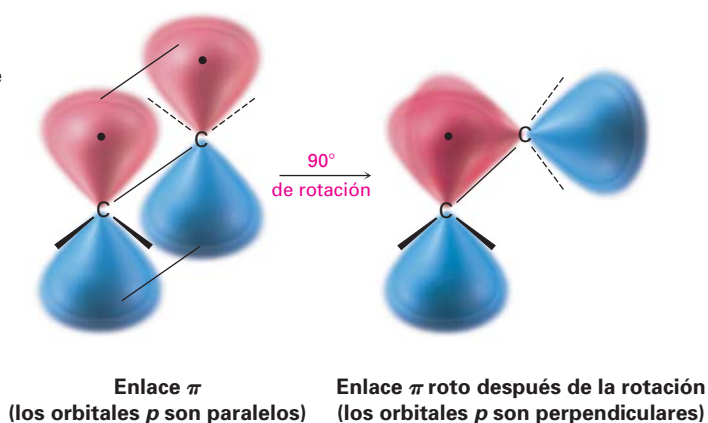
6.4 Isomería cis-trans en alquenos

En el capítulo 1 vimos que el enlace doble carbono-carbono puede describirse de dos maneras. En el lenguaje de enlace de valencia (sección 1.8), los carbonos presentan hibridación sp^2 y tienen tres orbitales híbridos equivalentes que están en un plano con ángulos de 120° uno del otro. Los carbonos forman un enlace σ por un traslape frontal de los orbitales sp^2 y un enlace π por un traslape lateral de los orbitales no híbridos p orientados perpendicularmente al plano sp^2 , tal co-

mo se muestra en la figura 1.14 en la página 16. En el lenguaje del orbital molecular (sección 1.11), la interacción entre los orbitales p lleva a un orbital molecular π de enlace y a uno de antienlace. El OM π de enlace no tiene un nodo entre los núcleos y resulta a partir de la combinación de los lóbulos del orbital p con el mismo signo algebraico. El OM π de antienlace tiene un nodo entre los núcleos y resulta a partir de la combinación de los lóbulos con diferentes signos algebraicos, tal como se muestra en la figura 1.18, página 22.

Aunque en esencia es posible la rotación libre entre los enlaces sencillos (sección 3.6), no es verdad lo mismo en los enlaces dobles. Para que ocurra la rotación alrededor de un enlace doble, debe romperse y volver a formarse el enlace π (figura 6.2); por tanto, la barrera para la rotación de un enlace doble debe ser por lo menos tan grande como la fuerza del mismo enlace π , un estimado de 350 kJ/mol (84 kcal/mol). Recuérdese que la barrera para una rotación del enlace en el etano es de sólo 12 kJ/mol.

Figura 6.2 El enlace π debe romperse para que ocurra la rotación alrededor del enlace doble carbono-carbono.



La ausencia de rotación alrededor de los enlaces dobles carbono-carbono es algo más que sólo interés teórico, también tiene consecuencias químicas. Imagíñese la situación para un alqueno disustituido como el 2-buteno. (*Disustituido* significa que dos sustituyente distintos al hidrógeno están enlazados a los carbonos que forman el enlace doble.) Los dos grupos metilo en el 2-buteno pueden estar en el mismo lado o en lados distintos del enlace doble, una situación similar a la de los cicloalcanos disustituidos (sección 4.2).

Dado que no tiene lugar la rotación del enlace, los dos 2-butenos no pueden interconvertirse espontáneamente, porque son compuestos aislados distintos. Al igual que con los cicloalcanos disustituidos, podemos llamar a tales compuestos *estereoisómeros cis-trans*. El compuesto con los sustituyentes en el mismo lado del enlace doble se llama *cis*-2-buteno y el isómero con los sustituyentes en lados opuestos es *trans*-2-buteno (figura 6.3).

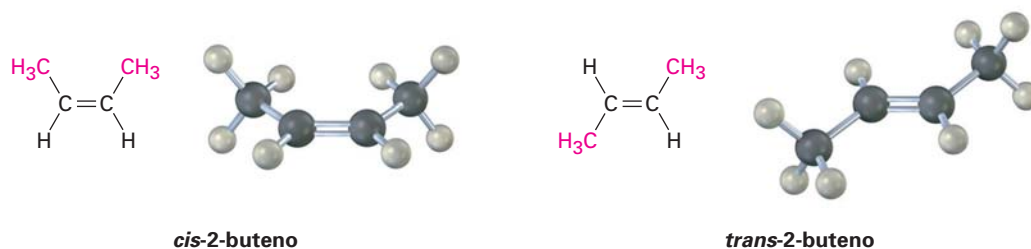
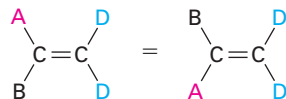


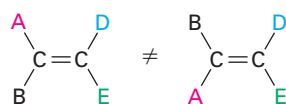
Figura 6.3 Isómeros cis y trans del 2-buteno. El isómero cis tiene los dos grupos metilo en el mismo lado del enlace doble y el isómero trans tiene los dos grupos metilo en lados opuestos.

La isomería cis-trans no está limitada a alquenos *disustituídos*, ya que puede ocurrir en cualquier sitio donde ambos carbonos en el enlace doble estén unidos a dos grupos diferentes; sin embargo, si uno de los carbonos en el enlace doble está unido a dos grupos idénticos no es posible la isomería cis-trans (figura 6.4).

Figura 6.4 El requerimiento para la isomería cis-trans en alquenos. No pueden existir isómeros cis-trans en los compuestos que tienen uno de sus carbonos enlazados a dos grupos idénticos, y sólo son posibles los isómeros cis-trans cuando ambos carbonos están enlazados a dos grupos distintos.



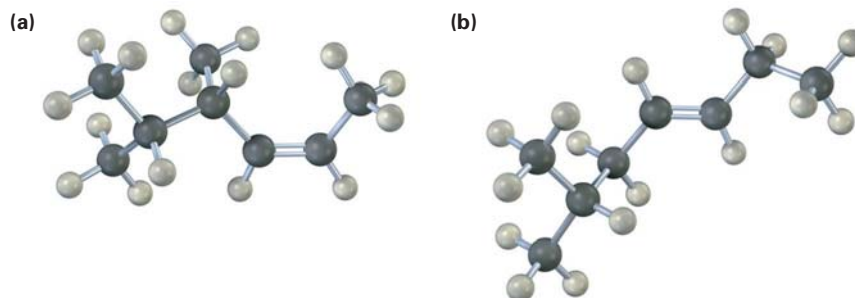
Estos dos compuestos son idénticos, no hay isómeros cis-trans.



Estos dos compuestos son distintos, hay isómeros cis-trans.

- Problema 6.7** ¿Cuáles de los siguientes compuestos pueden existir como pares de isómeros cis-trans? Dibuje cada par cis-trans e indique la geometría de cada isómero:
- (a) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ (b) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_3$
 (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ (d) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
 (e) $\text{ClCH}=\text{CHCl}$ (f) $\text{BrCH}=\text{CHCl}$

- Problema 6.8** Nombre los siguientes alquenos, incluyendo la designación cis o trans:

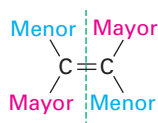


6.5 Reglas de secuencia: la designación *E,Z*

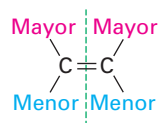
El sistema de nomenclatura cis-trans utilizado en la sección previa sólo funciona con alquenos *disustituídos* —compuestos que tienen dos sustituyentes distintos al hidrógeno en el enlace doble—. Con enlaces dobles trisustituídos y tetrasustituídos, se necesita un método más general para describir la geometría del enlace doble. (*Trisustituído* significa tres sustituyentes distintos al hidrógeno en el enlace doble; *tetrasustituído* significa cuatro sustituyentes distintos al hidrógeno.)

De acuerdo con el **sistema *E,Z*** de nomenclatura, se utiliza un conjunto de *reglas de secuencia* para asignar prioridades a los grupos sustituyentes en los carbonos en el enlace doble. Considerando por separado cada átomo de carbono doblemente enlazado, las reglas de secuencia se utilizan para decidir cuál de los dos grupos enlazados es de mayor prioridad. Si los grupos con mayor prioridad en cada carbono están en el mismo lado del enlace doble, el alqueno se designa como **Z**, del alemán *zusammen*, que significa “juntos”. Si los grupos con mayor

prioridad están en lados opuestos, el alqueno se designa como *E*, del alemán *entgegen*, que significa “opuestos”. (Una forma sencilla de recordar cuál es cuál es notar que los grupos están en el “mizmo” lado en el isómero *Z*.)



Enlace doble *E*
(Los grupos con mayor prioridad están en lados **opuestos**.)



Enlace doble *Z*
(Los grupos con mayor prioridad están en el **mismo** lado.)

Llamadas *reglas Cahn-Ingold-Prelog* en honor a los químicos que las propusieron, las reglas de secuencia son las siguientes:

Regla 1 Considere por separado los carbonos del enlace doble, identifique los dos átomos directamente unidos y clasifíquelos de acuerdo con el número atómico. Un átomo con un número atómico más alto recibe una mayor prioridad que un átomo con un número más bajo; por tanto, los átomos comúnmente unidos directamente a un enlace doble están asignados en el siguiente orden. Nótese que cuando se comparan isótopos diferentes del mismo elemento, como el deuterio (^2H) y el protio (^1H), el isótopo más pesado recibe prioridad sobre el isótopo más ligero.



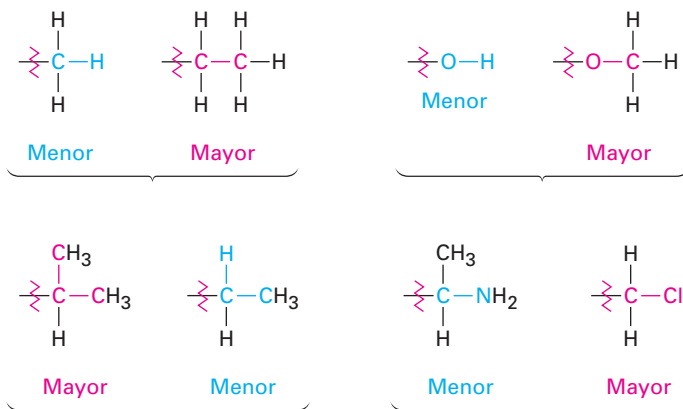
Robert Sidney Cahn	Sir Christopher Kelk Ingold	Vladimir Prelog
<p>Robert Sidney Cahn (1899–1981) nació en Inglaterra y recibió un doctorado en Francia. Aunque no tuvo capacitación específica como químico, llegó a ser editor de la británica <i>Journal of the Chemical Society</i>.</p>	<p>Sir Christopher Kelk Ingold (1893–1970) nació en Ilford, Inglaterra, y recibió su doctorado en ciencias en la Universidad de Londres. Después de seis años como profesor en la Universidad de Leeds, pasó el resto de su carrera en el Colegio Universitario, Londres (1930–1961). Ingold publicó más de 400 artículos científicos y junto con Linus Pauling, fue de gran ayuda en el desarrollo de la teoría de la resonancia.</p>	<p>Vladimir Prelog (1906–1998) nació en Sarajevo, Bosnia, donde, siendo un jovencito, se encontraba muy cerca del sitio donde ocurrieron los disparos que asesinaron al Archiduque Ferdinando lo que desató la Primera Guerra Mundial. Después de recibir su doctorado en ingeniería en 1929 en el Instituto Tecnológico en Praga, Checoslovaquia, enseñó por un tiempo en la Universidad de Zagreb antes de ser profesor de química en el Instituto Federal Suizo de Tecnología (ETH) en Zurich (1941–1976). Recibió el Premio Nobel de Química por sus logros en la estereoquímica de antibióticos, alcaloides, enzimas y otras moléculas que se encuentran en forma natural.</p>

Por ejemplo:

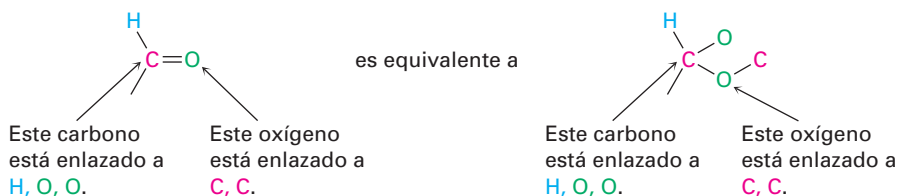


Debido a que el cloro tiene un número atómico más alto que el carbono, un sustituyente $-\text{Cl}$ recibe una mayor prioridad que un grupo $-\text{CH}_3$; sin embargo, el metilo recibe mayor prioridad que el hidrógeno, y al isómero (a) se le asigna geometría *E* porque sus grupos con mayor prioridad están en lados opuestos del enlace doble. El isómero (b) tiene una geometría *Z* porque sus grupos con mayor prioridad están en el “mismo” lado del enlace doble.

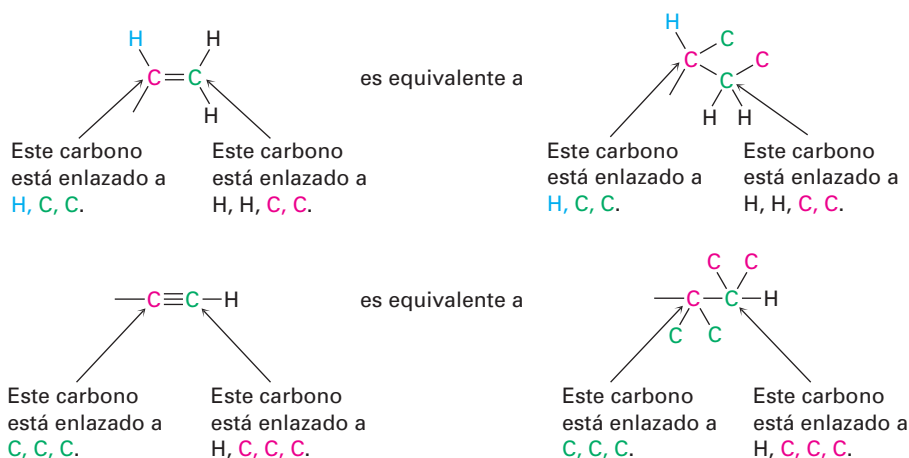
Regla 2 Si no se puede alcanzar una decisión al clasificar los primeros átomos en el sustituyente, busque en los segundos, terceros o cuartos átomos alejados de los carbonos del enlace doble hasta que encuentre la primera diferencia. Un sustituyente $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y un sustituyente $-\text{CH}_3$ son equivalentes por la regla 1 debido a que ambos tienen al carbono como el primer átomo; sin embargo, por la regla 2 el etilo recibe mayor prioridad que el metilo debido a que el etilo tiene un *carbono* como su segundo átomo más alto, mientras que el metilo tiene sólo *hidrógeno* como su segundo átomo. Obsérvense los siguientes ejemplos para ver cómo funcionan las reglas:



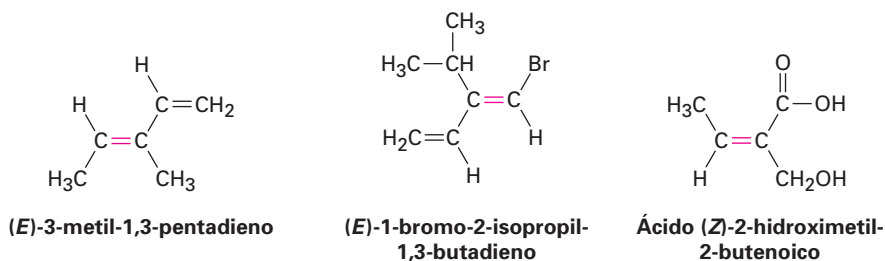
Regla 3 Los átomos con enlace múltiple son equivalentes al mismo número de átomos con enlace sencillo; por ejemplo, un sustituyente aldehído ($-\text{CH}=\text{O}$), el cual tiene un átomo de carbono *doblemente* enlazado a un oxígeno, es equivalente a un sustituyente que tiene un átomo de carbono *sencillamente* enlazado a dos oxígenos.



Como ejemplos adicionales, los siguientes pares son equivalentes:



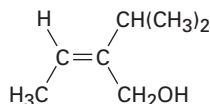
Tomando en cuenta todas las reglas de secuencia, podemos asignar las configuraciones mostradas en los siguientes ejemplos. Trabaje a través de cada una para que se convenza de que las asignaciones son correctas.



EJEMPLO RESUELTO 6.1

Asignación de configuraciones *E* y *Z* a alquenos sustituidos

Asigne una configuración *E* o *Z* al enlace doble en el siguiente compuesto:



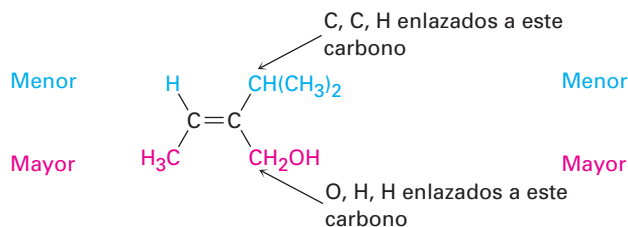
Estrategia

Observe los dos sustituyentes conectados a cada carbono del enlace doble y determine sus prioridades utilizando las reglas Cahn-Ingold-Prelog; después vea si los dos grupos con mayor prioridad están en el mismo lado o en lados opuestos del enlace doble.

Solución

El carbono de la izquierda tiene sustituyentes $-H$ y $-CH_3$, de los cuales el $-CH_3$ recibe una mayor prioridad por la regla 1 de secuencia. El carbono de la derecha tiene sustituyentes $-CH(CH_3)_2$ y $-CH_2OH$, los cuales son equivalentes por la regla 1; sin embargo, por la regla 2 el $-CH_2OH$ recibe una mayor prioridad que el $-CH(CH_3)_2$. El sustituyente $-CH_2OH$ tiene un oxígeno como el segundo átomo más alto, pero el

$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ tiene un *carbono* como el segundo átomo más alto. Los dos tienen grupos con mayor prioridad en el mismo lado del enlace doble, por lo que asignamos una configuración *Z*.



Configuración *Z*

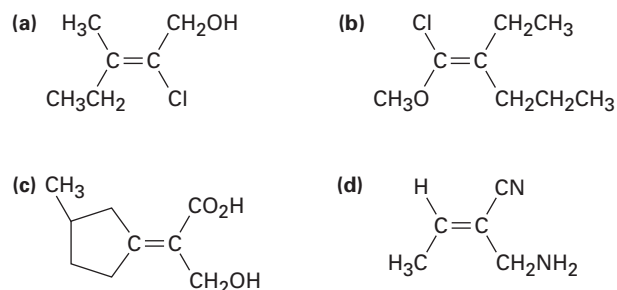
Problema 6.9 ¿Cuál miembro en cada uno de los siguientes conjuntos tiene una mayor prioridad?

- (a) $-\text{H}$ o $-\text{Br}$ (b) $-\text{Cl}$ o $-\text{Br}$ (c) $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$
 (d) $-\text{NH}_2$ o $-\text{OH}$ (e) $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_3$ (f) $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}=\text{O}$

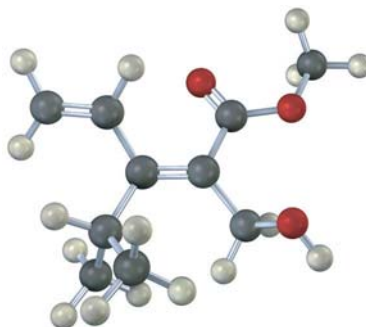
Problema 6.10 Clasifique los siguientes conjuntos de sustituyentes en orden de las prioridades Cahn-Ingold-Prelog:

- (a) $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{H}$, $-\text{Cl}$
 (b) $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$
 (c) $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$
 (d) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$

Problema 6.11 Asigne configuración *E* o *Z* a los siguientes alquenos:



Problema 6.12 Asigne estereoquímica (*E* o *Z*) al enlace doble en el siguiente compuesto y convierta la representación en una estructura de esqueleto (rojo = O):



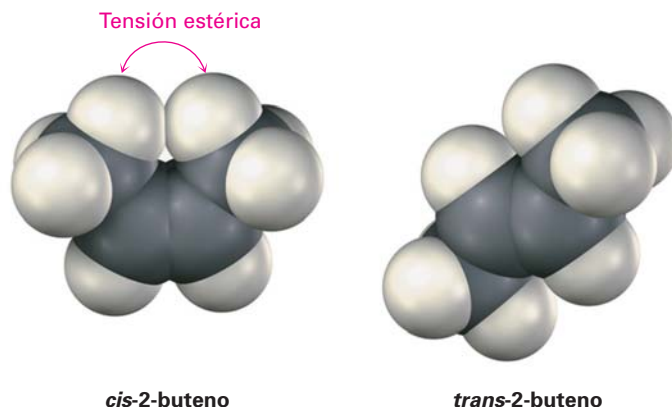
6.6 Estabilidad de alquenos

Aunque la interconversión *cis-trans* de isómeros de alquenos no ocurre en forma espontánea, puede ser causada a menudo al tratar el alqueno con un catalizador de ácido fuerte. Si interconvertimos al *cis-2-buteno* con *trans-2-buteno* y permitimos que se establezca el equilibrio, hallaremos que no tienen la misma estabilidad; el isómero *trans* es más estable que el isómero *cis* por 2.8 kJ/mol (0.66 kcal/mol) a temperatura ambiente, lo que lleva a una relación 76:24.

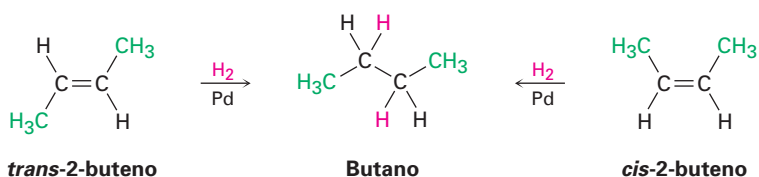


Al utilizar las relaciones entre la constante de equilibrio y la energía libre mostradas anteriormente en la figura 4.12, página 122, podemos calcular que el *cis-2-buteno* es menos estable que el *trans-2-buteno* por 2.8 kJ/mol (0.66 kcal/mol) a temperatura ambiente.

Los alquenos *cis* son menos estables que sus isómeros *trans* debido a la tensión estérica entre los dos sustituyentes más grandes en el mismo lado del enlace doble. Éste es el mismo tipo de interferencia estérica que vimos previamente en la conformación axial del metilciclohexano (sección 4.7).

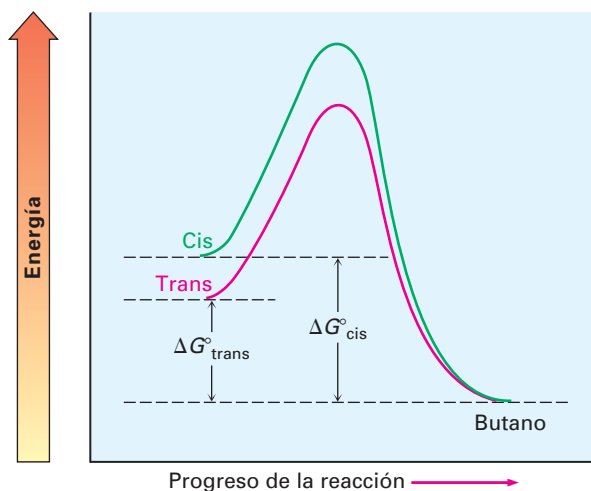


Aunque algunas veces es posible determinar la estabilidad relativa de los isómeros de los alquenos al establecer un equilibrio *cis-trans* a través de un tratamiento con un ácido fuerte, un método más general es aprovechar el hecho de que los alquenos experimentan una reacción de *hidrogenación* para obtener el alcano correspondiente al tratarlos con H_2 gaseoso en presencia de un catalizador como el paladio o el platino.



En la figura 6.5 se muestran los diagramas de energía para las reacciones de hidrogenación del *cis*- y *trans*-2-buteno. Dado que el *cis*-2-buteno es menos estable que el *trans*-2-buteno por 2.8 kJ/mol, el diagrama de energía muestra al alqueno *cis* en un nivel de energía mayor; sin embargo, después de la reacción ambas curvas están en el mismo nivel de energía (butano); en consecuencia, ΔG° para la reacción del isómero *cis* debe ser mayor que ΔG° para la reacción del isómero *trans* por 2.8 kJ/mol. En otras palabras, se libera más energía en la hidrogenación del isómero *cis* que en el isómero *trans* debido a que el isómero *cis* tiene más energía al inicio.

Figura 6.5 Diagramas de energía para la hidrogenación de *cis*- y *trans*-2-buteno; el isómero *cis* es mayor en energía que el isómero *trans* por alrededor de 2.8 kJ/mol y, por tanto, libera más energía en la reacción.



Si midiéramos los llamados *calores de hidrogenación* ($\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$) para los dos isómeros con enlace doble y hallásemos sus diferencias, podríamos determinar la estabilidad relativa de los isómeros *cis* y *trans* sin tener que medir una posición de equilibrio; de hecho, los resultados confirman nuestras expectativas. Para el *cis*-2-buteno, $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}} = -120$ kJ/mol (-28.6 kcal/mol); para el isómero *trans*, $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}} = -116$ kJ/mol (-27.6 kcal/mol).



La diferencia de energía entre los isómeros del 2-buteno, calculada a partir de los calores de hidrogenación (4 kJ/mol), concuerda razonablemente bien con la diferencia de energía calculada a partir de la información de equilibrio (2.8 kJ/mol), pero los números no son exactamente los mismos por dos razones: primera, probablemente existe algún error experimental, dado que los calores de hidrogenación requieren habilidad y equipo especializado para medir con exactitud; segunda, los calores de la reacción y las constantes de equilibrio no miden exactamente lo mismo; los calores de las reacciones miden los cambios de entalpía, ΔH° , mientras que las constantes de equilibrio miden los cambios de energía libre, ΔG° , por lo que cabría esperar una ligera diferencia entre los dos.

La tabla 6.2 enlista algunos datos representativos para la hidrogenación de diferentes alquenos, muestra que los alquenos se vuelven más estables con el in-

cremento de sustitución; por ejemplo, el etileno tiene $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}} = -137$ kJ/mol (-32.8 kcal/mol), pero cuando se une al enlace doble un sustituyente alquilo, como en el 1-buteno, el alqueno se vuelve aproximadamente 10 kJ/mol más estable ($\Delta H^\circ_{\text{hidrog}} = -126$ kJ/mol). Incrementar más el grado de sustitución lleva a una estabilidad aún mayor. Como regla general, los alquenos siguen este orden de estabilidad:

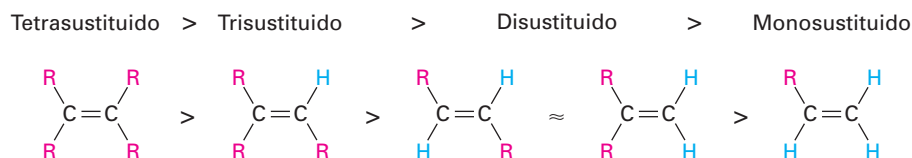
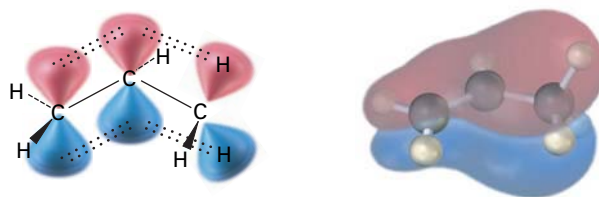


Tabla 6.2 Calores de hidrogenación para algunos alquenos

Sustitución	Alqueno	$\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$	
		(kJ/mol)	(kcal/mol)
Etileno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	-137	-32.8
Monosustituido	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$	-126	-30.1
Disustituido	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$ (cis)	-120	-28.6
	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$ (trans)	-116	-27.6
	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	-119	-28.4
Trisustituido	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_3$	-113	-26.9
Tetrasustituido	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	-111	-26.6

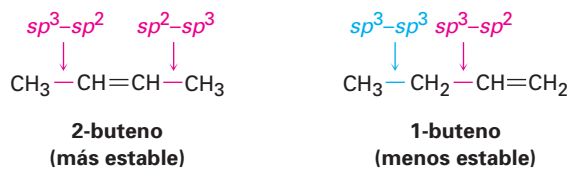
El orden de estabilidad de los alquenos se debe a la combinación de dos factores; uno es una interacción de estabilidad entre el enlace π C=C y los enlaces σ C-H adyacentes en los sustituyentes. En el lenguaje del enlace de valencia, se le llama **hiperconjugación** a la interacción, y como se muestra en la figura 6.6, en una descripción del orbital molecular hay un OM de enlace que se extiende sobre las agrupaciones de cuatro átomos C=C-C-H. A medida que estén presentes más sustituyentes en el enlace doble, hay más hiperconjugación y es más estable el alqueno.

Figura 6.6 La hiperconjugación es una interacción de estabilización entre el orbital π vacío y el enlace σ C-H vecino lleno en un sustituyente, y entre más sustituyentes haya, mayor es la estabilización del alqueno.

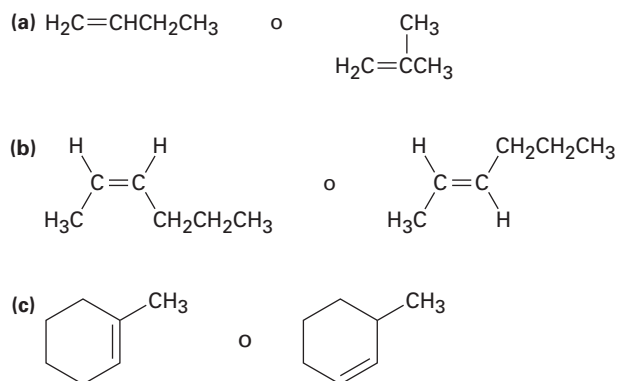


Un segundo factor que contribuye a la estabilidad del alqueno involucra las fuerzas de enlace. Un enlace entre un carbono sp^2 y un carbono sp^3 es algo más fuerte que un enlace entre dos carbonos sp^3 , por tanto, en la comparación del 1-buteno y el 2-buteno, el isómero monosustituido tiene un enlace sp^3-sp^3 y un enlace sp^3-sp^2 , mientras que el isómero disustituido tiene dos enlaces

sp^3-sp^2 . Los alquenos más sustituidos siempre tienen una mayor relación de enlaces sp^3-sp^2 a enlaces sp^3-sp^3 que los alquenos menos sustituidos y, por tanto, son más estables.



Problema 6.13 Nombre los siguientes alquenos y diga cuál compuesto es más estable en cada par:



6.7 Reacciones de adición electrofílica de alquenos

Antes de iniciar una descripción detallada de las reacciones de alquenos, repasemos brevemente algunas conclusiones del capítulo anterior. En la sección 5.5 dijimos que los alquenos se comportan como nucleófilos (base de Lewis) en reacciones polares. El enlace doble carbono-carbono es rico en electrones y puede donar un par de electrones a un electrófilo (ácido de Lewis), por ejemplo, la reacción del 2-metilpropeno con HBr produce 2-bromo-2-metilpropano. Un estudio cuidadoso de ésta y otras reacciones similares realizado por Christopher Ingold y otros investigadores alrededor de 1930 llevaron a un mecanismo generalmente aceptado para las **reacciones de adición electrofílica**, que se muestra en la figura 6.7.

La reacción comienza con un ataque en el electrófilo, HBr, por los electrones del enlace π nucleofílico. Como se muestra por la flecha curvada en la parte superior de la figura 6.7, dos electrones del enlace π forman un nuevo enlace σ entre el hidrógeno entrante y un carbono del alqueno. El carbocatión intermediario que resulta es por sí solo un electrófilo, el cual puede aceptar un par de electrones del ion nucleofílico Br^- para formar un enlace C-Br y formar un producto de adición neutro.

El diagrama de energía para la reacción de adición electrofílica total (figura 6.8) tiene dos picos (estados de transición) separados por un valle (carbocatión intermediario). El nivel de energía del intermediario es mayor que el del alqueno inicial, pero la reacción como un todo es exergónica (ΔG° negativo). La primera etapa, es decir, la protonación del alqueno para producir el catión intermediario, es relativamente lenta pero, una vez formado, el catión intermediario reacciona rápidamente para formar el producto final bromuro de alquilo. La rapidez relativa de las dos etapas está indicada en la figura 6.8 por el hecho de que ΔG^\ddagger_1 es mayor que ΔG^\ddagger_2 .

Figura 6.7 MECANISMO: Mecanismo de la adición electrofílica de HBr al 2-metilpropeno; la reacción ocurre en dos etapas e involucra un carbocatión intermedio.

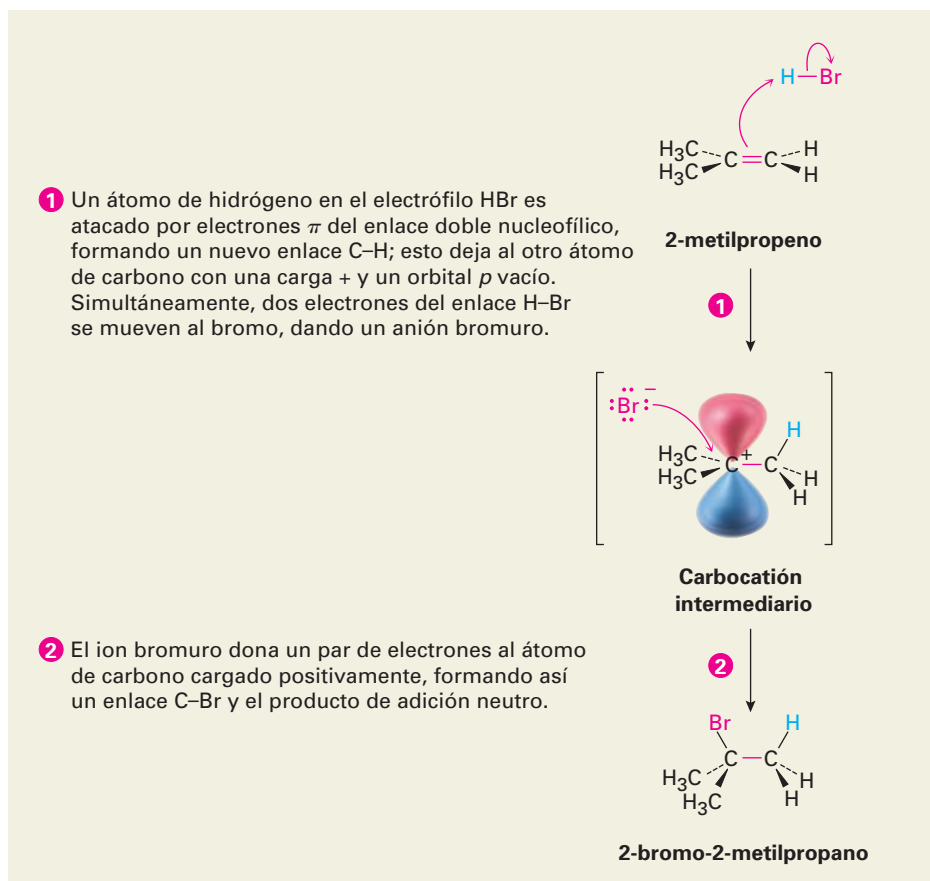
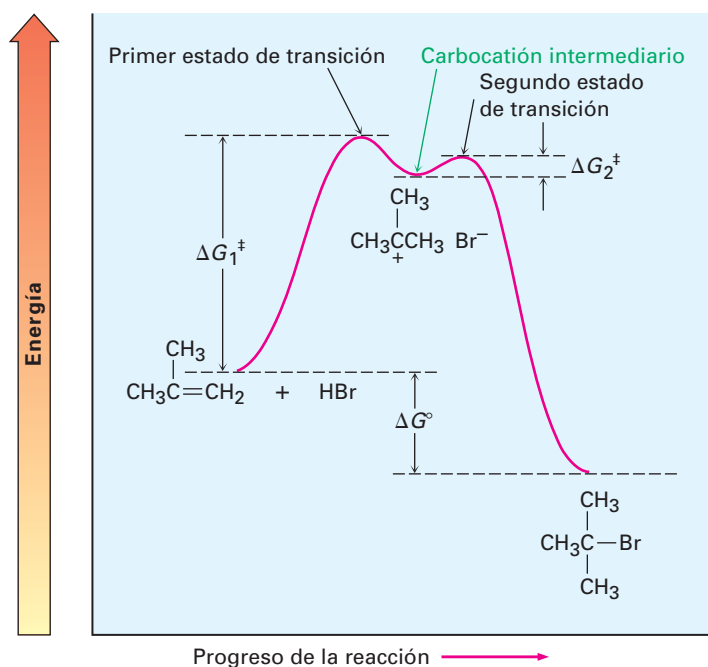
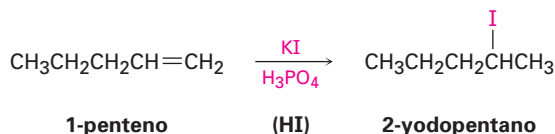
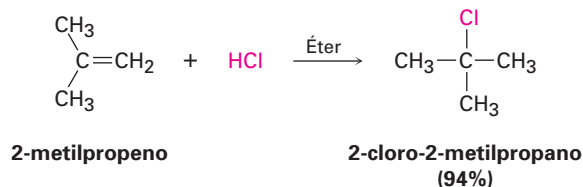


Figura 6.8 Diagrama de energía para la adición electrofílica de dos etapas del HBr a 2-metilpropeno; la primera etapa es más lenta que la segunda etapa.

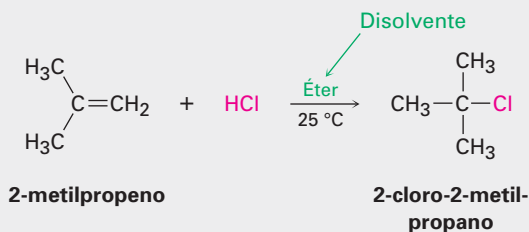


La adición electrofílica de HX a alquenos no sólo es exitosa con HBr, sino también con HCl y HI. Nótese que el HI es generado usualmente en la mezcla de la reacción al tratar al yoduro de potasio con ácido fosfórico.

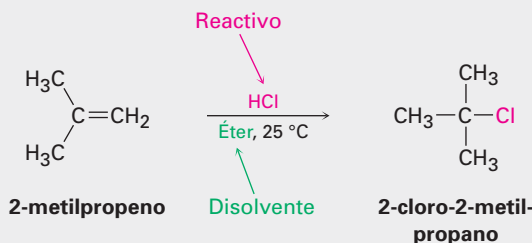


Escritura de las reacciones orgánicas

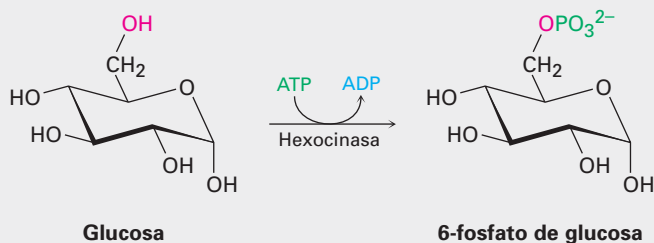
Éste es un buen momento para mencionar que algunas veces las ecuaciones de las reacciones orgánicas se escriben de diferentes maneras a fin de enfatizar puntos diferentes; por ejemplo, en la descripción de un proceso en el laboratorio la reacción del 2-metilpropeno con HCl recién mostrada podría escribirse en el formato A + B → para enfatizar que ambos reactivos son igualmente importantes para los propósitos de la descripción. Los disolventes y las notas acerca de las condiciones de la reacción, como la temperatura, están escritas tanto arriba como abajo de la flecha de la reacción.



De manera alterna, podemos escribir la misma reacción en un formato para enfatizar que el 2-metilpropeno es el reactivo cuya química es de mayor interés. El segundo reactivo, HCl, está posicionado encima de la flecha de la reacción junto con las notas acerca del disolvente y las condiciones de la reacción.

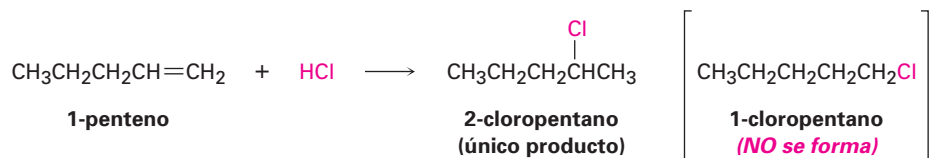


En la descripción de procesos biológicos, la reacción se escribe usualmente para mostrar sólo la estructura del reactivo principal y el producto, mientras se abrevian las estructuras de varios “reactivos” biológicos y productos secundarios utilizando una flecha curvada que interseca la flecha recta de la reacción. Como vimos en la sección 5.11, la reacción de la glucosa con ATP para dar 6-fosfato de glucosa más ADP sería escrita como



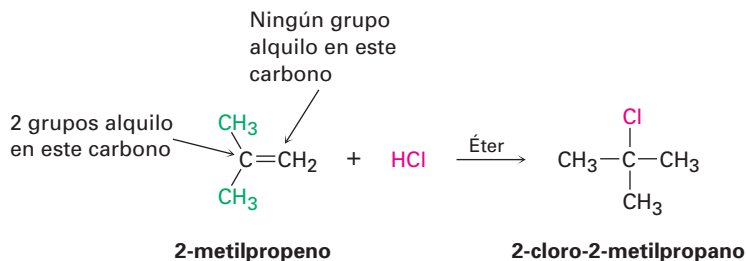
6.8 Orientación de las adiciones electrofílicas: regla de Markovnikov

Obsérvese con cuidado las reacciones mostradas en la sección previa; en cada caso, un alqueno sustituido asimétrico ha dado un producto de adición individual, en lugar de la mezcla que cabría esperarse. Como otro ejemplo, el 1-penteno *debería* reaccionar con HCl para dar 1-cloropentano y 2-cloropentano, pero no lo hace; en lugar de eso, la reacción da sólo 2-cloropentano como único producto, y decimos que tales reacciones son **regioespecíficas** cuando sólo ocurre una de las dos posibles orientaciones de la adición.



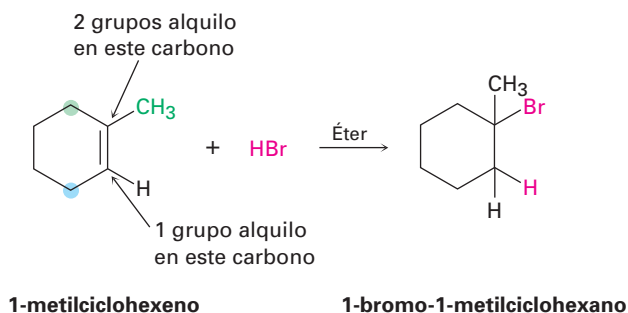
Después de haber observado los resultados de varias de estas reacciones, el químico ruso Vladimir Markovnikov propuso en 1869 lo que se conocería como **regla de Markovnikov**.

Regla de Markovnikov En la adición de HX a un alqueno, el H se enlaza al carbono con menos sustituyentes alquilo y el X se enlaza al carbono con más sustituyentes alquilo.

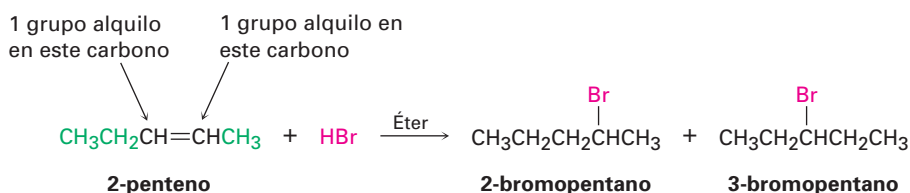


Vladimir Vassilyevich Markovnikov

Vladimir Vassilyevich Markovnikov (1838–1904) nació en Nijni-Novgorod, Rusia, y recibió su doctorado trabajando con A. M. Butlerov en la universidad en Kazán. Fue profesor en Kazán (1870), Odessa (1871) y Moscú (1873-1898). Además de su trabajo en la orientación de las reacciones de adición, fue el primero en sintetizar un anillo con cuatro miembros.



Cuando ambos átomos de carbono del doble enlace tienen el mismo grado de sustitución, se forma una mezcla de productos de adición.

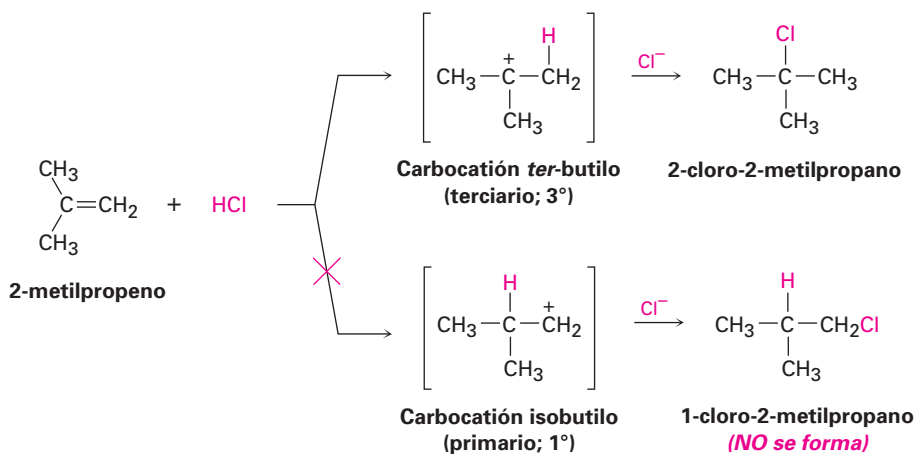


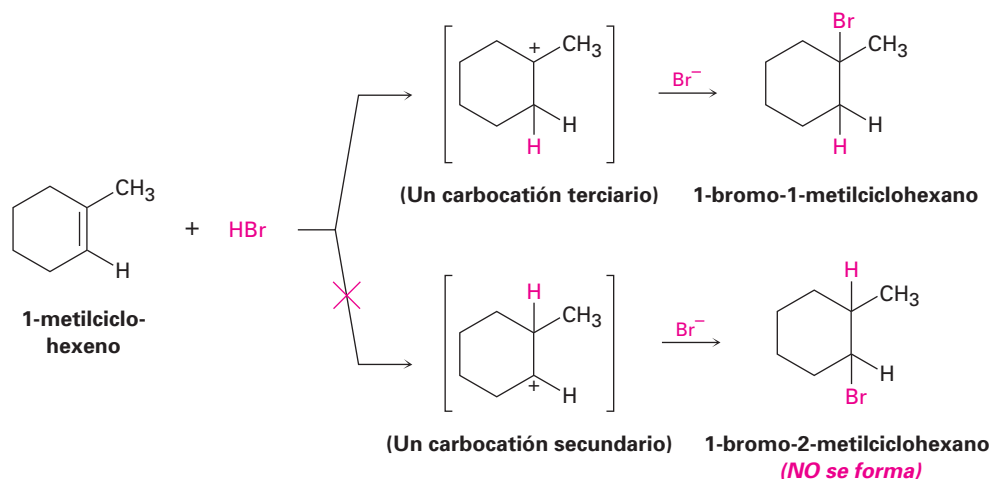
Dado que los carbocationes están involucrados como intermediarios en estas reacciones, puede modificarse la regla de Markovnikov.

Regla de Markovnikov (modificada)

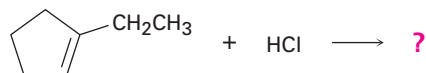
En la adición de HX a un alqueno, se forma como el intermediario el carbocatión más sustituido en lugar del menos sustituido.

Por ejemplo, la adición de H^+ al 2-metilpropeno produce el carbocatión *terciario* intermediario en lugar del carbocatión primario alternativo y la adición al 1-metilciclohexeno produce un catión terciario en lugar de uno secundario. ¿Por qué puede suceder esto?



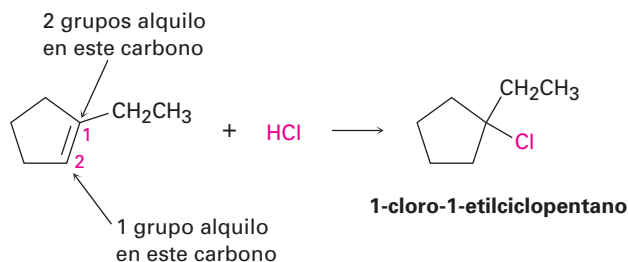
**EJEMPLO RESUELTO 6.2****Pronóstico del producto de una reacción de adición electrofílica**

¿Qué producto esperarías de la reacción de HCl con 1-etilciclopenteno?



Estrategia Cuando resuelva un problema en el que se le pida que pronostique el producto de una reacción, comience observando el (los) grupo(s) funcional(es) en los reactivos y decida qué tipo de reacción es probable que ocurra. En el ejemplo presente, el reactivo es un alqueno que probablemente experimentará una reacción de adición electrofílica con el HCl. A continuación, recuerde lo que sabe acerca de las reacciones de adición electrofílica y utilice su conocimiento para pronosticar el producto. Usted sabe que las reacciones de adición electrofílica siguen la regla de Markovnikov, por lo que el H^+ se añadirá al carbono del enlace doble que tiene un grupo alquilo (C2 en el anillo) y el Cl se añadirá al carbono del enlace doble que tiene dos grupos alquilo (C1 en el anillo).

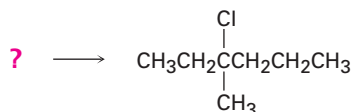
Solución El producto esperado es el 1-cloro-1-etilciclopentano.



EJEMPLO RESUELTO 6.3

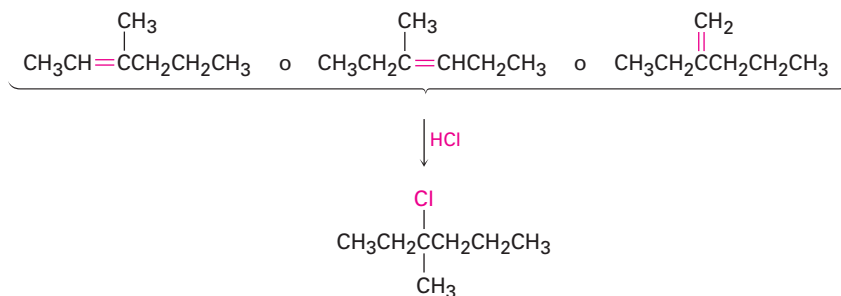
Síntesis de un compuesto específico

¿Con cuál alqueno empezaría para preparar el siguiente haluro de alquilo? Podría haber más de una posibilidad

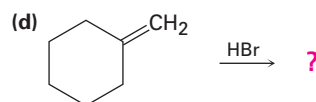
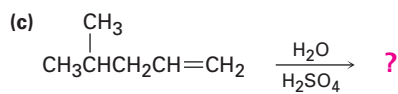
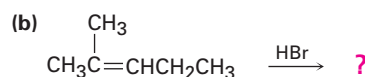
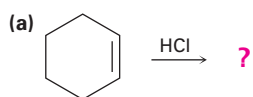


Estrategia Cuando resuelva un problema en el que le pregunten cómo preparar un producto dado, *siempre trabaje hacia atrás*. Observe el producto, identifique el (los) grupo(s) funcional(es) que contenga y pregúntese: “¿Cómo puedo preparar ese grupo funcional?”. En el ejemplo presente, el producto es un cloruro de alquilo terciario, el cual puede ser preparado por la reacción de un alqueno con HCl. El átomo de carbono que porta el átomo -Cl en el producto debe ser uno de los carbonos del enlace doble en el reactivo. Dibuje y evalúe las posibilidades.

Solución Hay tres posibilidades, de las cuales cualquiera podría dar el producto deseado.

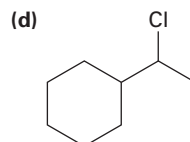
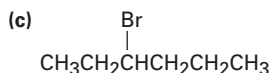
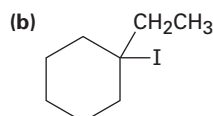
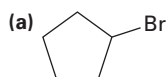


Problema 6.14 Pronostique los productos de las siguientes reacciones:



(Ocurre adición de H₂O.)

Problema 6.15 ¿Con cuáles alquenos empezaría para preparar los siguientes haluros de alquilo?



6.9 Estructura y estabilidad de los carbocationes

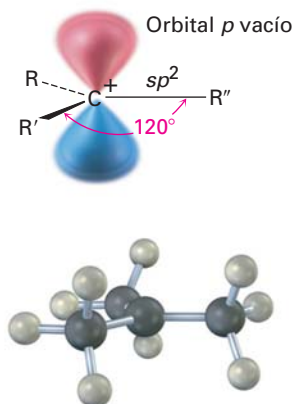
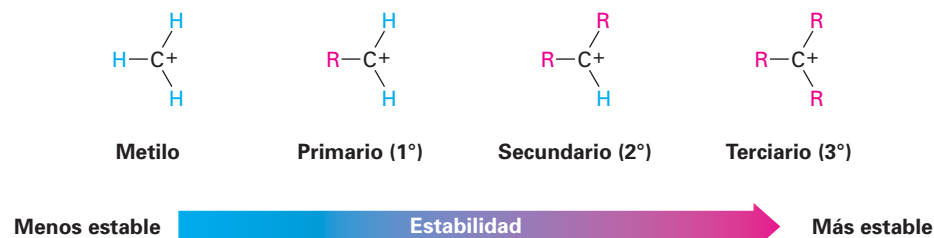


Figura 6.9 La estructura de un carbocatión. El carbono trivalente tiene hibridación sp^2 y tiene un orbital p vacío perpendicular al plano del carbono y tres grupos enlazados.

Para comprender por qué funciona la regla de Markovnikov, necesitamos aprender más acerca de la estructura y la estabilidad de los carbocationes y acerca de la naturaleza general de las reacciones y de los estados de transición. El primer punto a explorar involucra la estructura.

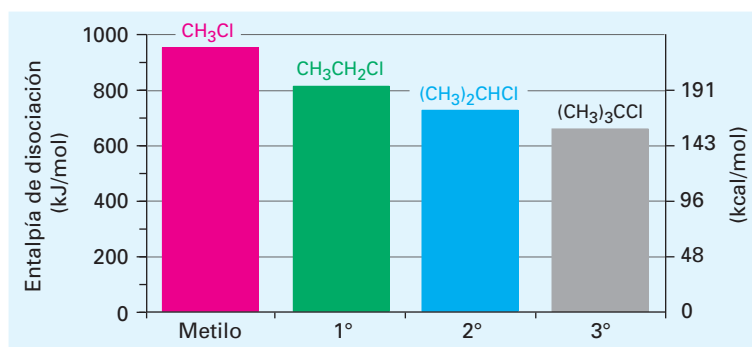
Una gran cantidad de evidencia ha mostrado que los carbocationes son *planos*; como se indica en la figura 6.9, el carbono trivalente tiene hibridación sp^2 y los tres sustituyentes están orientados hacia las esquinas de un triángulo equilátero. Debido a que sólo hay seis electrones de valencia en el carbono y los seis son utilizados en los tres enlaces σ , el orbital p que se extiende por encima y por debajo del plano está desocupado.

El segundo punto a explorar involucra la estabilidad del carbocatión. El 2-metilpropeno puede reaccionar con el H^+ para formar un carbocatión que tenga tres sustituyentes alquilo (un ion terciario, 3°), o puede reaccionar para formar un carbocatión que tenga un sustituyente alquilo (un ion primario, 1°). Dado que el cloruro de alquilo terciario, 2-cloro-2-metilpropano, es el único producto observado, evidentemente está favorecida la formación del catión terciario sobre la formación del catión primario. De hecho, las mediciones termodinámicas muestran que la estabilidad del carbocatión aumenta con el incremento de la sustitución, por lo que el orden de estabilidad es terciario > secundario > primario > metilo.



Una manera de determinar la estabilidad del carbocatión es medir la cantidad de energía requerida para formar el carbocatión por la disociación del haluro de alquilo correspondiente, $R-X \rightarrow R^+ + :X^-$. Como se muestra en la figura 6.10, los haluros de alquilo terciarios se disocian con facilidad para dar carbocationes más fácilmente que los secundarios o primarios; como resultado, los carbocationes trisustituidos son más estables que los disustituidos, los cuales son más estables que los monosustituidos. La información en la figura 6.10 se tomó de las mediciones hechas en la fase gaseosa, pero se encuentra un orden de estabilidad similar para los carbocationes en disolución. Las entalpías de disociación son mucho menores en disolución debido a que los disolventes polares pueden estabilizar los iones, pero el orden de la estabilidad de los carbocationes permanece igual.

Figura 6.10 Una gráfica de la entalpía de disociación frente al patrón de sustitución para la disociación en la fase gaseosa de cloruros de alquilo para producir carbocationes. Los haluros de alquilo más sustituidos se disocian con más facilidad que los menos sustituidos.



¿Por qué los carbocationes más sustituidos son más estables que los menos sustituidos? Hay por lo menos dos razones y parte de la respuesta tiene que ver con los efectos inductivos, y por otra parte está relacionada con la hiperconjugación. Los efectos inductivos, tratados en la sección 2.1, en conexión con enlaces covalentes polares, resultan del desplazamiento de electrones en un enlace σ en respuesta a la electronegatividad de los átomos cercanos. En el presente ejemplo, los electrones de un grupo alquilo relativamente grande y más polarizable pueden desplazarse más fácilmente hacia una carga positiva vecina que el electrón de un hidrógeno; por tanto, cuanto más grupos alquilo estén enlazados a un carbono cargado positivamente, más densidad electrónica se desplaza hacia la carga y ocurre una mayor estabilización inductiva del catión (figura 6.11).

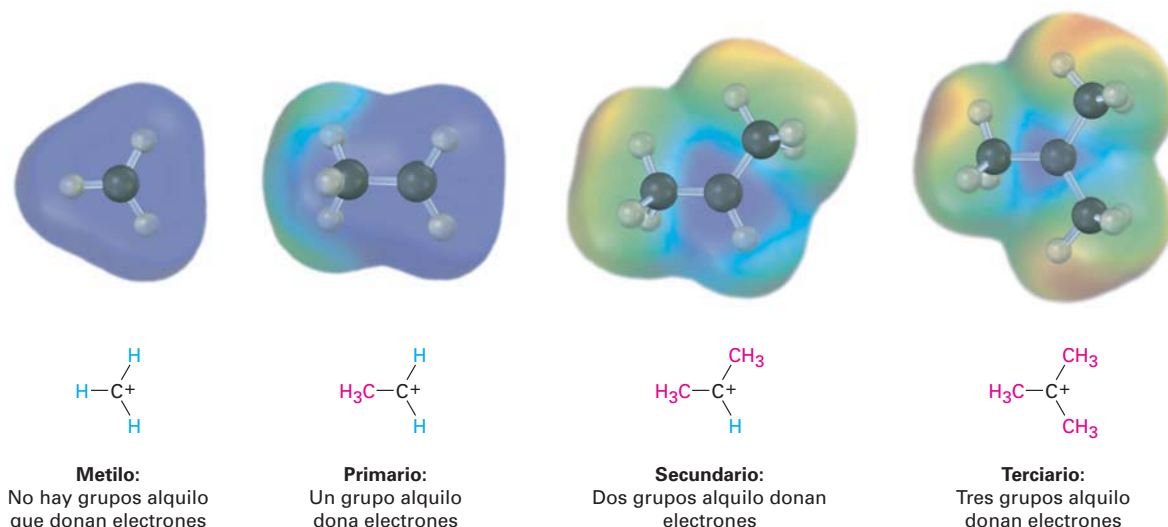
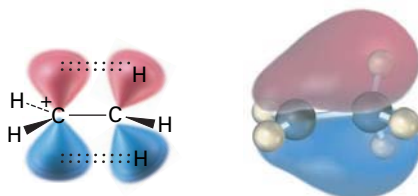


Figura 6.11 Una comparación de la estabilización inductiva para los carbocationes metilo, primarios, secundarios y terciarios. Cuanto más grupos alquilo estén enlazados al carbono cargado positivamente, más densidad electrónica se desplaza hacia la carga, haciendo al carbono cargado menos pobre en electrones (azul en los mapas de potencial electrostático).

La hiperconjugación, discutida en la sección 6.6 en conexión con la estabilidad de los alquenos sustituidos, es la interacción de estabilización entre un orbital p vacío y los enlaces σ C–H apropiadamente orientados en los carbonos vecinos. Cuanto más grupos alquilo haya en el carbocatión, hay mayores posibilidades para la hiperconjugación y es más estable el carbocatión. La figura 6.12 muestra el orbital molecular involucrado en la hiperconjugación para el carbocatión etilo, CH_3CH_2^+ , e indica la diferencia entre el enlace C–H perpendicular al catión del orbital p del catión y los dos enlaces C–H casi más paralelos al orbital p del catión. Sólo los enlaces C–H casi paralelos están orientados apropiadamente para tomar parte en la hiperconjugación.

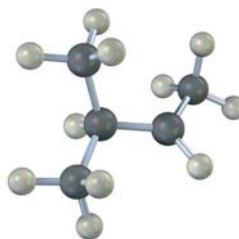
Figura 6.12 La estabilización del carbocatión etilo, CH_3CH_2^+ , a través de la hiperconjugación. La interacción de los enlaces σ C–H vecinos con el orbital p vacío estabiliza el catión y disminuye su energía. El orbital molecular muestra que sólo los dos enlaces C–H casi paralelos al orbital p del catión están orientados apropiadamente para la hiperconjugación; el enlace C–H perpendicular al orbital p del catión no toma parte.



Problema 6.16 Muestre las estructuras de los carbocationes intermedios que esperarías en las siguientes reacciones:



Problema 6.17 Dibuje una estructura de esqueleto del siguiente carbocatión. Identifique si es primario, secundario o terciario y localice los átomos de hidrógeno que tienen una orientación apropiada para la hiperconjugación en la conformación mostrada.



6.10 Postulado de Hammond

Resumamos nuestros conocimientos de las reacciones de adición electrofílica hasta este punto. Sabemos que:

- **La adición electrofílica a un alqueno sustituido asimétrico da el carbocatión intermedio más sustituido.** Un carbocatión más sustituido se forma con más rapidez que uno menos sustituido y, una vez formado, continúa rápidamente para dar el producto final.
- **Un carbocatión más sustituido es más estable que uno menos sustituido.** Esto es, el orden de estabilidad del carbocatión es terciario > secundario > primario > metilo.

Lo que aún no hemos visto es cómo están relacionados estos dos puntos, ¿por qué la *estabilidad* del carbocatión intermedio afecta la *rapidez* con la que se forma y por ende determina la estructura del producto final? Después de todo, la estabilidad del carbocatión está determinada por el cambio de energía libre ΔG° , pero la rapidez de reacción está determinada por la energía de activación ΔG^\ddagger ; las dos cantidades no están relacionadas directamente.

Aunque no hay una relación cuantitativa sencilla entre la estabilidad del carbocatión intermedio y la rapidez de su formación, *hay* una relación intuitiva. Por lo general es verdad que cuando comparamos las dos reacciones similares, el intermedio más estable se forma con más rapidez que el menos estable. En la figura 6.13 se muestra de manera gráfica esta situación, donde el perfil de la energía de reacción en la parte (a) representa la situación típica en lugar del perfil en la parte (b), esto es, las curvas para las dos reacciones similares no se cruzan entre sí.

En 1955 se propuso por primera vez una explicación de la relación entre la rapidez de reacción y la estabilidad del intermedio. Conocido como el **postulado de Hammond**, el razonamiento va así: los estados de transición representan máximos de energía. Son complejos activados con alta energía que ocurren de forma temporal durante el curso de una reacción y de inmediato proceden a una especie más estable. Aunque en realidad no podemos observar los estados

George Simms Hammond

George Simms Hammond (1921–2005) nació en Hardscrabble Road en Auburn, Maine, hijo de un campesino. Recibió su doctorado en la Universidad de Harvard en 1947 y se desempeñó como profesor de química en la Universidad Estatal de Iowa, en el Instituto de Tecnología de California (1958–1972), y en la Universidad de California en Santa Cruz (1972–1978). Fue conocido por su trabajo exploratorio en fotoquímica orgánica, es decir, el uso de luz para llevar a cabo las reacciones orgánicas.

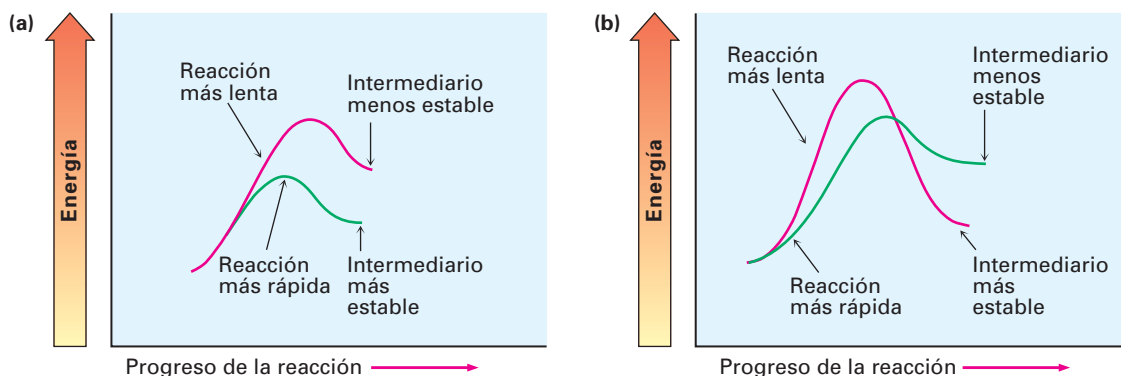
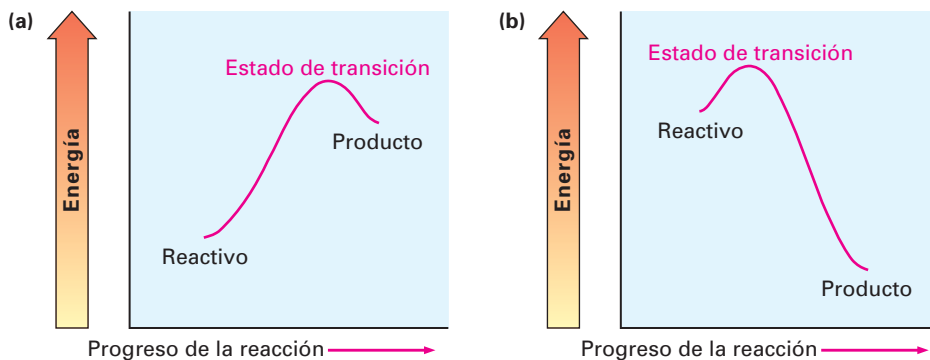


Figura 6.13 Diagramas de energía para dos reacciones similares en competencia. En (a), la reacción más rápida produce el intermediario más estable. En (b), la reacción más lenta produce el intermediario más estable. Las curvas que se muestran en (a) representan la situación típica.

de transición debido a que no tienen un tiempo de vida finito, el postulado de Hammond dice que así podemos tener una idea de una estructura particular del estado de transición al observar la estructura de la especie estable más cercana; por ejemplo, imagínese los dos casos mostrados en la figura 6.14. El perfil de la reacción en la parte (a) muestra la curva de energía para una etapa endérgica de la reacción, y el perfil en la parte (b) muestra una etapa exérgica.

Figura 6.14 Diagramas de energía para las etapas endérgica y exérgica. (a) En una etapa endérgica, son más cercanos los niveles de energía del estado de transición y del producto. (b) En una etapa exérgica, son más cercanos los niveles de energía del estado de transición y del reactivo.



En una reacción endérgica (figura 6.14a), el nivel de energía del estado de transición es más cercano al del producto que al del reactivo. Dado que el estado de transición es más cercano energéticamente al producto, hacemos la suposición natural que también es más cercano en forma estructural. En otras palabras, *el estado de transición para una etapa endérgica de una reacción se parece en forma estructural al producto de esa etapa*. De manera inversa, el estado de transición para una reacción exérgica (figura 6.14b), es más cercano energéticamente, y por tanto en forma estructural, al reactivo que al producto; por tanto, decimos que *el estado de transición para una etapa exérgica de una reacción se parece en forma estructural al reactivo de esa etapa*.

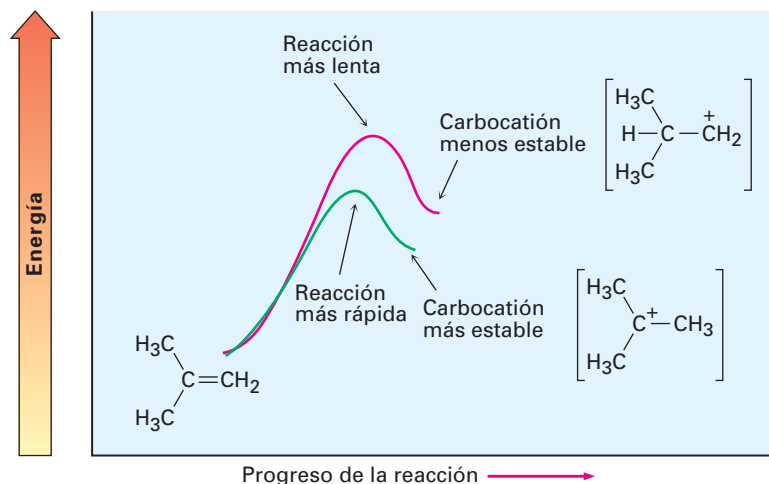
Postulado de Hammond

La estructura de un estado de transición se parece a la estructura de la especie estable más cercana; los estados de transición para las etapas endérgicas se parecen en forma estructural a los productos, y los estados de transición para las etapas exérgicas se parecen en forma estructural a los reactivos.

¿Cómo se aplica el postulado de Hammond a las reacciones de adición electrofílica? La formación de un carbocatión por protonación de un alqueno es una etapa endérgica, por tanto, los estados de transición para la protonación de

un alqueno se parecen estructuralmente al carbocatión intermediario, y cualquier factor que estabiliza al carbocatión estabilizará al estado de transición más cercano. Dado que el aumento en la sustitución de alquilos estabiliza los carbocationes, también estabiliza los estados de transición que conducen a esos iones; por tanto, resulta una reacción más rápida, y cuanto más estables son los carbocationes, más rápido se forman debido a que su mayor estabilidad está reflejada en los estados de transición con menor energía que conduce a ellos (figura 6.15).

Figura 6.15 Diagramas de energía para la formación de un carbocatión. El carbocatión terciario más estable se forma más rápido (curva verde) debido a que su aumento de estabilidad disminuye la energía del estado de transición que conduce a éste.



Podemos imaginar que el estado de transición para la protonación de un alqueno sea una estructura en la cual uno de los átomos de carbono del alqueno casi se ha rehibridizado de sp^2 a sp^3 y el átomo de carbono restante porta la mayor parte de la carga positiva (figura 6.16). Este estado de transición está estabilizado por la hiperconjugación y por los efectos inductivos de la misma forma que el carbocatión producido, y cuantos más grupos alquilo estén presentes, mayor es la amplitud de la estabilización de los estados de transición y más rápida su formación.

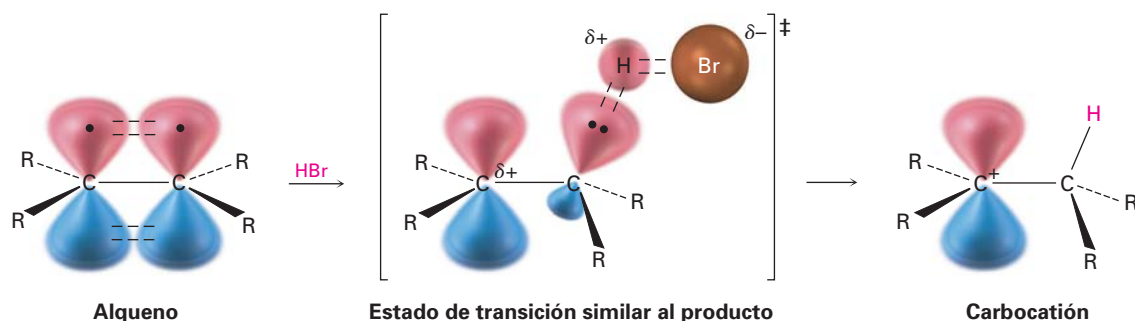


Figura 6.16 La estructura hipotética de un estado de transición para la protonación de un alqueno. El estado de transición es más cercano en energía y en estructura al carbocatión que al alqueno, por tanto, un incremento en la estabilidad del carbocatión (menor ΔG°) también causa un incremento en la estabilidad del estado de transición (menor ΔG^\ddagger), por lo que aumenta su rapidez de formación.

Problema 6.18 ¿Qué hay acerca de la segunda etapa en la adición electrofílica del HCl a un alqueno —la reacción de ion cloruro con el carbocatión intermediario—? ¿Esta etapa es exergónica o endergónica? ¿Se parece al reactivo (carbocatión) o al producto (cloruro de alquilo) el estado de transición para esta segunda etapa? Haga una representación aproximada de cómo podría verse la estructura del estado de transición.

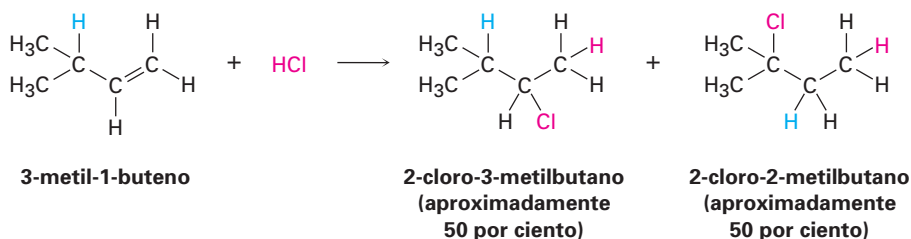
6.11 Evidencia para el mecanismo de las adiciones electrofílicas: rearrreglos de los carbocationes

¿Cómo sabemos que es correcto el mecanismo del carbocatión para las reacciones de adición electrofílica de alquenos? La respuesta es que *no* sabemos si es correcto; por lo menos no lo sabemos con toda certeza. Aunque se puede descartar un mecanismo de reacción incorrecto al demostrar que no explica la información observada, nunca puede comprobarse por completo si un mecanismo de reacción es correcto. Lo mejor que podemos hacer es demostrar que un mecanismo propuesto es consistente con todos los hechos conocidos y, si explica la cantidad suficiente de hechos, es probable que el mecanismo sea correcto.

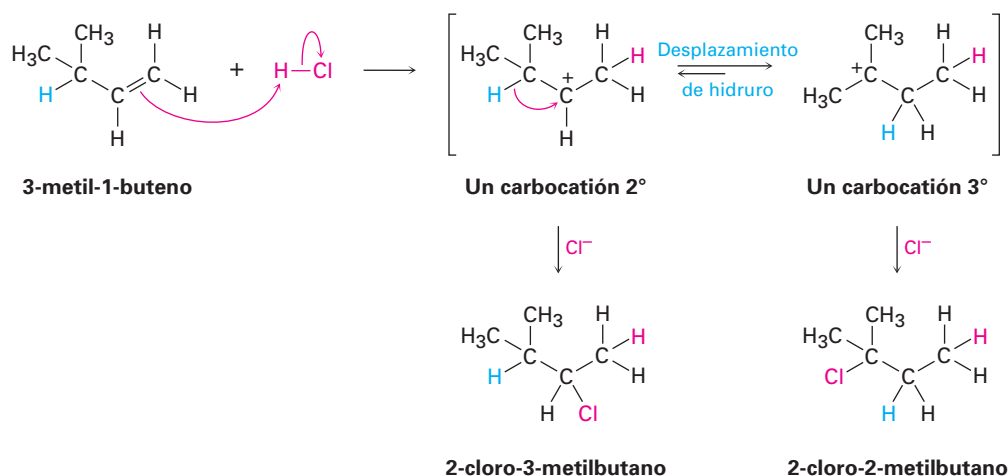
¿Qué evidencia hay para respaldar el mecanismo del carbocatión propuesto para la reacción de adición electrofílica de alquenos? Una de las mejores muestras de evidencia fue descubierta durante los años de 1930 por F. C. Whitmore de la Universidad Estatal de Pennsylvania, quien encontró que los arreglos estructurales ocurren con frecuencia durante la reacción de HX con un alqueno; por ejemplo, la reacción de HCl con el 3-metil-1-buteno produce una cantidad sustancial de 2-cloro-2-metilbutano además del producto “esperado”, 2-cloro-3-metilbutano.

Frank C. Whitmore

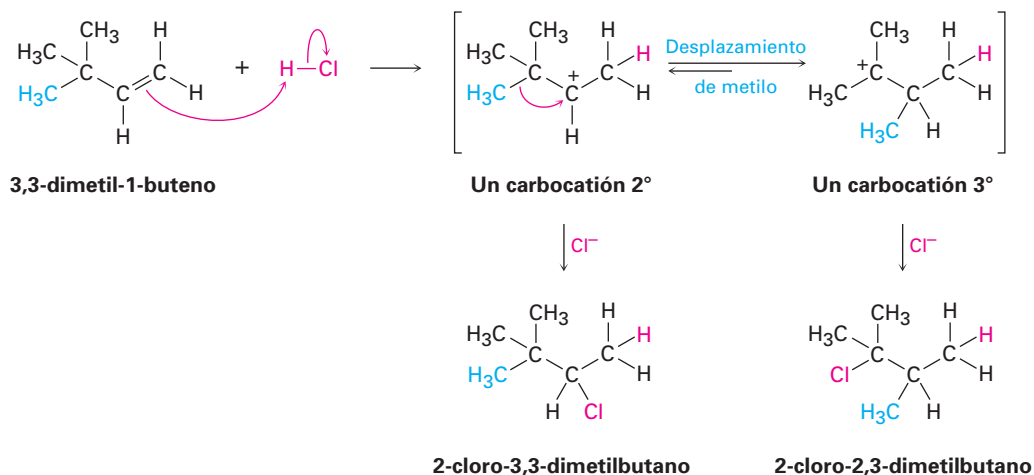
Frank C. Whitmore (1887-1947) nació en North Attleboro, Massachusetts, y recibió su doctorado en Harvard trabajando con E. L. Jackson. Fue profesor de química en Minnesota, Northwestern, y en la Universidad Estatal de Pennsylvania. Apodado como “Rocky”, escribió un libro de química orgánica de gran aceptación.



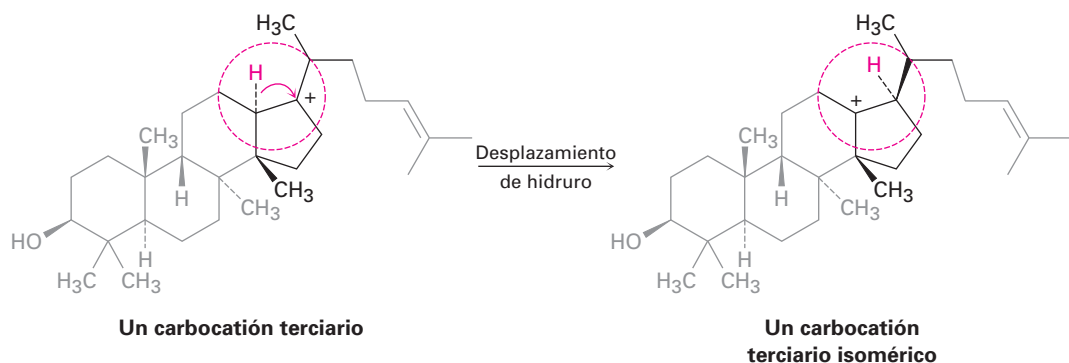
Si la reacción tiene lugar en una sola etapa, sería difícil explicar el rearreglo, pero si la reacción sucede en varias etapas, el rearreglo se explica con más facilidad. Whitmore sugirió que es un carbocatión intermediario el que experimenta el rearreglo. El carbocatión intermediario secundario formado por protonación del 3-metil-1-buteno se rearregla a un carbocatión terciario más estable por un **desplazamiento de hidruro** —el desplazamiento de un átomo de hidrógeno y su par de electrones (un ion hidruro :H^-) entre carbonos vecinos.



Los rearrreglos de carbocationes también pueden ocurrir por el desplazamiento de un grupo alquilo con su par de electrones; por ejemplo, la reacción del 3,3-dimetil-1-buteno con HCl lleva a una mezcla del 2-cloro-3,3-dimetilbutano no rearrreglado y 2-cloro-2,3-dimetilbutano rearrreglado. En este ejemplo, un carbocatión secundario se rearrregla a un carbocatión terciario más estable por el desplazamiento de un grupo metilo.

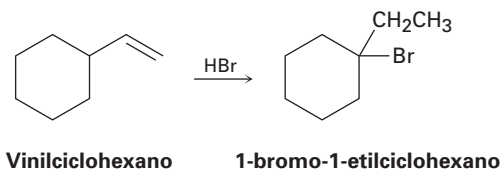


Nótese las similitudes entre los dos rearrreglos de los carbocationes: en ambos casos, un grupo (H^- o :CH_3^-) se mueve a un carbono adyacente cargado positivamente, llevándose con él su par de electrones de enlace. También en ambos casos, un carbocatión menos estable se rearrregla en un ion más estable. Los rearrreglos de este tipo son una característica común de la química de los carbocationes, y son particularmente importantes en las vías biológicas por las cuales son sintetizados los esteroides y las sustancias afines. Un ejemplo es el siguiente desplazamiento de hidruro que ocurre durante la biosíntesis del colesterol.



Una advertencia que repetiremos cuando corresponda: las moléculas biológicas con frecuencia son más grandes y más complejas en apariencia que las moléculas con las que los químicos trabajan en el laboratorio, pero que esto no le intimide. Cuando observe *cualquier* transformación química, enfóquese únicamente en la parte de la molécula donde ocurre el cambio y no se preocupe del resto. El carbocatión terciario recién representado luce complicado, pero toda la química se lleva a cabo en la parte pequeña de la molécula encerrada en el círculo rojo.

Problema 6.19 Al tratarlo con HBr, el vinilciclohexano experimenta adición y rearreglo para producir 1-bromo-1-etilciclohexano; utilizando flechas curvadas, proponga un mecanismo para explicar este resultado.



Enfocado a . . .



Terpenos: estado natural de los alquenos

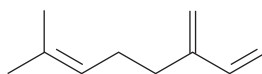


© 2006 San Marcos Growers

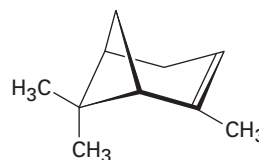
La maravillosa fragancia de las hojas del árbol de la bahía de California se debe principalmente al mirceno, un terpeno sencillo.

Se ha sabido desde hace siglos que la codestilación con vapor de varios materiales de las plantas produce una mezcla aromática de líquidos llamados *aceites esenciales*. Por cientos de años, tales extractos de plantas han sido utilizados como medicinas, condimentos y perfumes. La investigación de los aceites esenciales ha jugado un papel principal en el surgimiento de la química orgánica como una ciencia durante el siglo XIX.

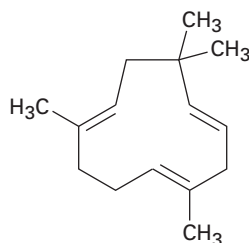
Químicamente, los aceites esenciales de las plantas consisten en gran parte de mezclas de compuestos conocidos como *terpenoides*, o sea pequeñas moléculas orgánicas con una inmensa diversidad de estructuras, y se conocen más de 35 000 terpenoides distintos; algunos son moléculas de cadena abierta y otros contienen anillos; otros son hidrocarburos que contienen oxígeno. En particular, los hidrocarburos terpenoides son conocidos como *terpenos* y todos contienen enlaces dobles, por ejemplo:



Mirceno (aceite de bahía)



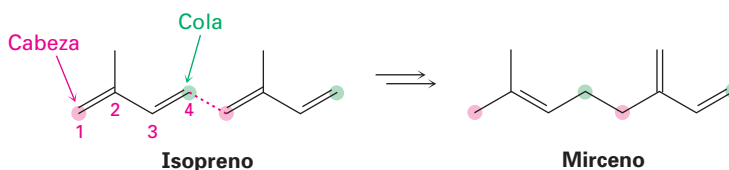
α-pineno (trementina)



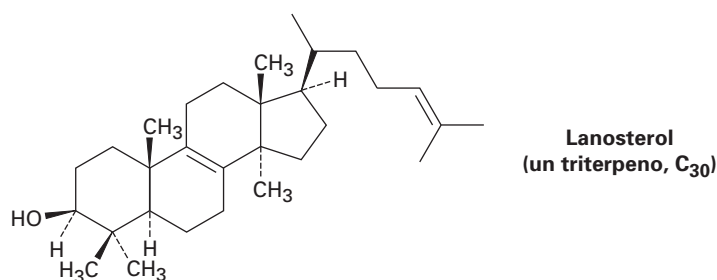
Humuleno (aceite de lúpulo)

(continúa)

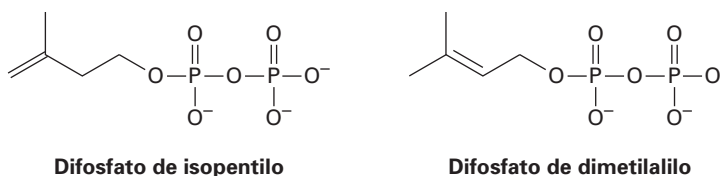
Independientemente de sus diferencias estructurales aparentes, todos los terpenoides están relacionados, y de acuerdo con un formalismo llamado *regla del isopreno*, puede asumirse como si se originaran por la unión de cabeza a cola de unidades de isopreno con cinco carbonos (2-metil-1,3-butadieno). El carbono 1 está en la cabeza de la unidad de isopreno y el carbono 4 está en la cola; por ejemplo, el mirceno contiene dos unidades de isopreno unidas de cabeza a cola, formando una cadena con ocho carbonos con dos ramificaciones en el carbono 1. De manera similar el α -pineno contiene dos unidades de isopreno ensambladas en una estructura cíclica más compleja y el humuleno contiene tres unidades de isopreno. Vea si puede identificar las unidades de isopreno en el α -pineno y en el humuleno.



Los terpenos (y terpenoides) están además clasificados de acuerdo con el número de unidades con cinco carbonos que contienen; por tanto, los *monoterpenos* son sustancias biosintetizadas con 10 carbonos a partir de dos unidades de isopreno, los *sesquiterpenos* son moléculas con 15 carbonos a partir de tres unidades de isopreno, los *diterpenos* son sustancias con 20 carbonos a partir de cuatro unidades de isopreno, y así sucesivamente. Los monoterpenos y los sesquiterpenos se encuentran principalmente en plantas, pero los terpenoides mayores se hayan en plantas y animales, y varios juegan papeles biológicos importantes; por ejemplo, el triterpenoide lanosterol es un precursor a partir del cual están hechas todas las hormonas esteroides.



El isopreno por sí mismo no es el verdadero precursor biológico de los terpenoides, y como veremos en el capítulo 27, la naturaleza en su lugar utiliza dos “equivalentes de isopreno” —difosfato de isopentilo y difosfato de dimetilalilo— los cuales se hacen a sí mismos por dos rutas distintas dependiendo del organismo. En particular, el lanosterol es biosintetizado a partir del ácido acético por una vía compleja que se ha desarrollado con gran detalle.



alqueno ($R_2C=CR_2$), 172
 desplazamiento de hidruro, 200
 grado de insaturación, 174
 grupo alilo, 178
 grupo metileno, 178
 grupo vinilo, 178
 hiperconjugación, 187
 insaturado, 174
 postulado de Hammond, 197
 reacción de adición electrofílica, 188
 regioespecífica, 191
 regla de Markovnikov, 191
 sistema *E*, 181
 sistema *Z*, 180

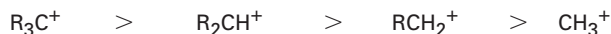
RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Un **alqueno** es un hidrocarburo que contiene un enlace doble carbono-carbono. Debido a que contiene menos hidrógenos que los alcanos con el mismo número de carbonos, se dice que los alquenos son **insaturados**.

Debido a que no puede ocurrir la rotación alrededor del enlace doble, los alquenos sustituidos pueden existir como estereoisómeros *cis-trans*. La geometría de un enlace doble puede ser especificada por la aplicación de las reglas de secuencia Cahn-Ingold-Prelog, las cuales asignan prioridades a los sustituyentes del enlace doble. Si los grupos de mayor prioridad en cada carbono están en el mismo lado del enlace doble, la geometría es **Z** (*zusammen*, "juntos"); si los grupos con mayor prioridad en cada carbono están en lados opuestos del enlace doble, la geometría es **E** (*entgegen*, "opuestos").

La química de los alquenos está dominada por las **reacciones de adición electrofílica**. Cuando HX reacciona con un alqueno sustituido asimétrico, la **regla de Markovnikov** predice que el H se añadirá al carbono que tiene menos sustituyentes alquilo y el grupo X se añadirá al carbono que tenga más sustituyentes alquilo. Las adiciones electrofílicas para los alquenos suceden a través de los carbocationes intermediarios formados por la reacción del enlace nucleofílico π del alqueno con el H^+ electrofílico; la estabilidad del carbocatión sigue el orden

Terciario (3°) > Secundario (2°) > Primario (1°) > Metilo



La regla de Markovnikov puede modificarse para que diga que, en la adición de HX a un alqueno, se forma el carbocatión intermediario más estable. Este resultado se explica por el **postulado de Hammond**, el cual dice que el estado de transición de una etapa exergónica de una reacción se parece en forma estructural al reactivo, mientras que el estado de transición de una etapa endergónica de una reacción se parece en forma estructural al producto. Dado que la etapa de protonación de un alqueno es endergónica, la estabilidad del carbocatión menos sustituido se refleja en la estabilidad del estado de transición que lleva a su formación.

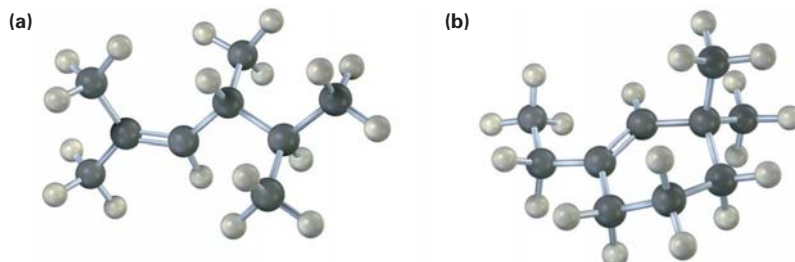
La evidencia que respalda un mecanismo de carbocatión para adiciones electrofílicas viene de la observación de que los rearrreglos estructurales suceden frecuentemente durante la reacción. Los rearrreglos ocurren por el desplazamiento de un ion hidruro, $:H^-$ (un **desplazamiento de hidruro**), o de un anión alquilo, $:R^-$, de un átomo de carbono al carbono adyacente cargado positivamente. El resultado es la isomerización de un carbocatión menos estable a uno más estable.

EJERCICIOS

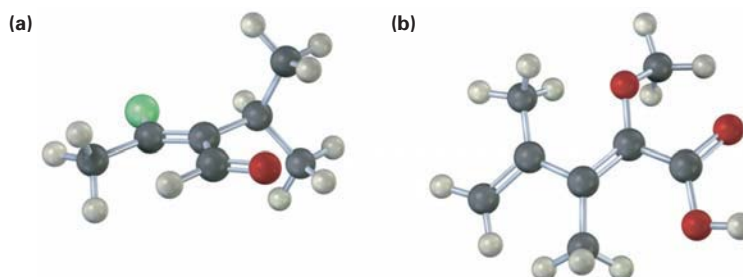
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 6.1 al 6.19 aparecen dentro del capítulo.)

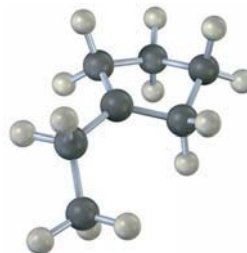
6.20 Nombre los siguientes alquenos y convierta cada representación en una estructura de esqueleto:



6.21 Asigne la esteoquímica (*E* o *Z*) a los enlaces dobles en cada uno de los siguientes compuestos y convierta cada representación en una estructura de esqueleto (rojo = O, amarillo-verde = Cl)



6.22 El siguiente carbocatión es un intermediario en la reacción de adición electrofílica de HCl con dos alquenos distintos. Identifique ambos y diga cuáles enlaces C–H en el carbocatión están alineados para la hiperconjugación con el orbital *p* vacío en el carbono cargado positivamente.



PROBLEMAS ADICIONALES

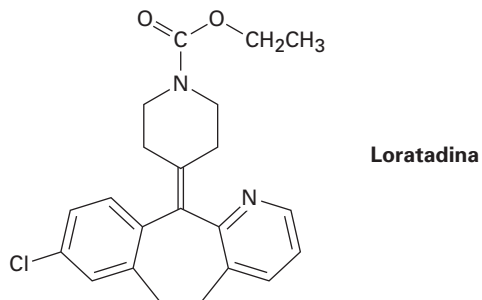
6.23 Calcule el grado de insaturación en las siguientes fórmulas y dibuje las cinco estructuras posibles para cada una:

- (a) $C_{10}H_{16}$ (b) C_8H_8O (c) $C_7H_{10}Cl_2$
 (d) $C_{10}H_{16}O_2$ (e) $C_5H_9NO_2$ (f) $C_8H_{10}ClNO$

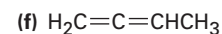
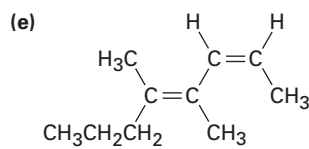
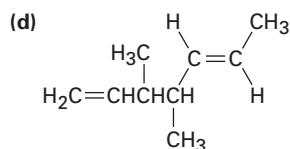
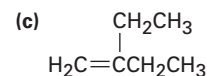
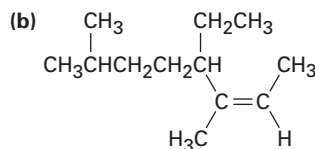
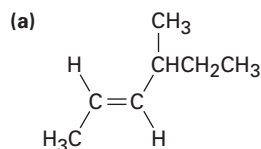
6.24 ¿Cuántos hidrógenos tiene cada uno de los siguientes compuestos?

- (a) $C_8H_7O_2$, tiene dos anillos y un enlace doble
 (b) C_7H_7N , tiene dos enlaces dobles
 (c) C_9H_7NO , tiene un anillo y tres enlaces dobles

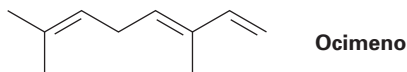
6.25 La loratadina, comercializada como un medicamento antialérgico bajo el nombre de Clarytine, tiene cuatro anillos, ocho enlaces dobles y la fórmula $C_{22}H_{27}ClN_2O_2$. ¿Cuántos hidrógenos tiene la loratadina? (Calcule su respuesta; no cuente los hidrógenos en la estructura.)



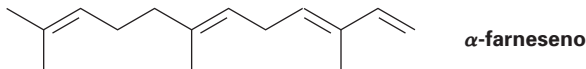
6.26 Nombre los siguientes alquenos:



6.27 El ocimeno es un trieno que se encuentra en los aceites esenciales de varias plantas, ¿cuál es su nombre IUPAC, incluyendo la estereoquímica?



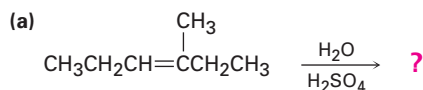
6.28 El α -farneseno es un constituyente de la cera natural que se encuentra en las manzanas, ¿cuál es su nombre IUPAC, incluyendo la estereoquímica?



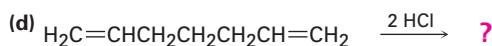
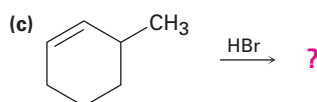
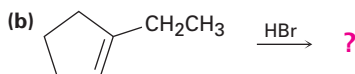
6.29 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres sistemáticos:

- (a) (4E)-2,4-dimetil-1,4-hexadieno
 (b) *cis*-3,3-dimetil-4-propil-1,5-octadieno
 (c) 4-metil-1,2-pentadieno

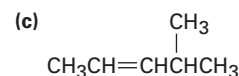
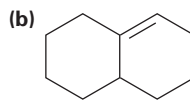
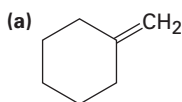
- (d) (3*E*,5*Z*)-2,6-dimetil-1,3,5,7-octatetraeno
 (e) 3-butil-2-hepteno
 (f) *trans*-2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno
- 6.30 El menteno, un hidrocarburo que se encuentra en las plantas de menta, tiene el nombre sistemático 1-isopropil-4-metilciclohexeno. Dibuje su estructura.
- 6.31 Dibuje y nombre los seis isómeros del penteno, C₅H₁₀, incluyendo los isómeros *E*,*Z*.
- 6.32 Dibuje y nombre los 17 isómeros del hexeno, C₆H₁₂, incluyendo los isómeros *E*,*Z*.
- 6.33 El *trans*-2-buteno es más estable que el *cis*-2-buteno por sólo 4 kJ/mol, pero el *trans*-2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno es más estable que su isómero por 39 kJ/mol. Explique.
- 6.34 El ciclodeceno puede existir en las formas *cis* y *trans*, pero el ciclohexeno no puede. Explique. (Es útil hacer modelos moleculares.)
- 6.35 Por lo general, un alqueno *trans* es *más* estable que su isómero *cis*; sin embargo, el *trans*-cicloocteno es *menos* estable que el *cis*-cicloocteno por 38.5 kJ/mol. Explique.
- 6.36 El *trans*-cicloocteno es menos estable que el *cis*-cicloocteno por 38.5 kJ/mol, pero el *trans*-ciclononeno es menos estable que el *cis*-ciclononeno por sólo 12.2 kJ/mol. Explique.
- 6.37 El aleno (1,2-propadieno), H₂C=C=CH₂, tiene dos enlaces dobles adyacentes. ¿Qué tipo de hibridación debe tener el carbono central? Esquematice los orbitales π de enlace en el aleno. ¿Qué forma predice para el aleno?
- 6.38 El calor de hidrogenación para el aleno (problema 6.37) para producir propeno es de -295 kJ/mol, y el calor de hidrogenación para un alqueno monosustituido típico como el propeno es de -126 kJ/mol. ¿Es el aleno más estable o menos estable de lo que podría esperar para un dieno? Explique.
- 6.39 Prediga el producto mayoritario en cada una de las siguientes reacciones:



(Ocurre adición de H₂O).



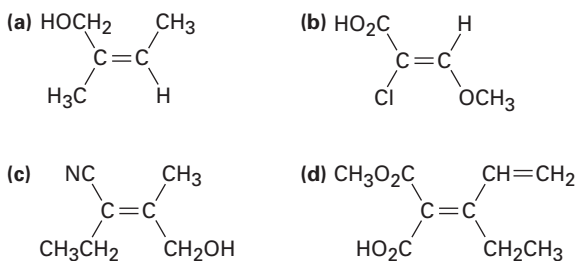
- 6.40 Pronostique el producto mayoritario a partir de la adición de HBr a cada uno de los siguientes alquenos:



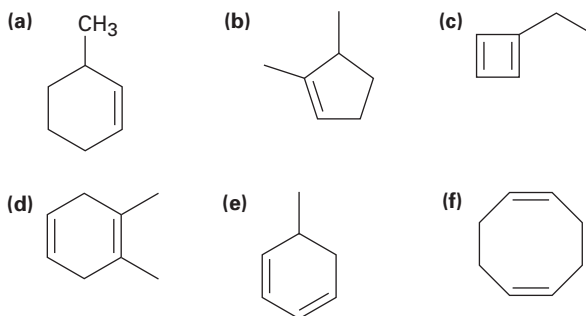
6.41 Clasifique los siguientes conjuntos de sustituyentes en orden de prioridad de acuerdo con las reglas de secuencia Cahn-Ingold-Prelog:

- (a) $-\text{CH}_3$, $-\text{Br}$, $-\text{H}$, $-\text{I}$
 (b) $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{H}$
 (c) $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_3$
 (d) $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$
 (e) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{Br}$
 (f) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$

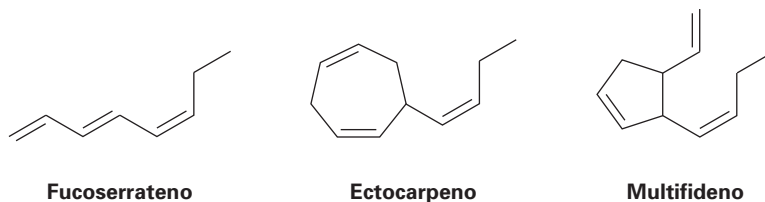
6.42 Asigne configuración *E* o *Z* a cada uno de los siguientes alquenos:



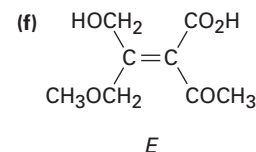
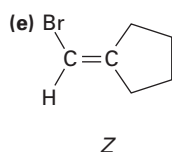
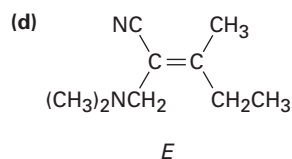
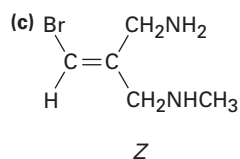
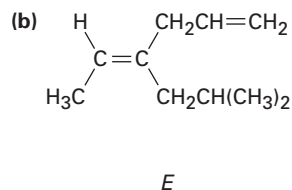
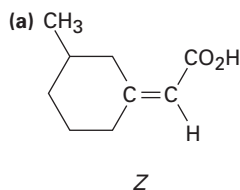
6.43 Nombre los siguientes cicloalquenos:



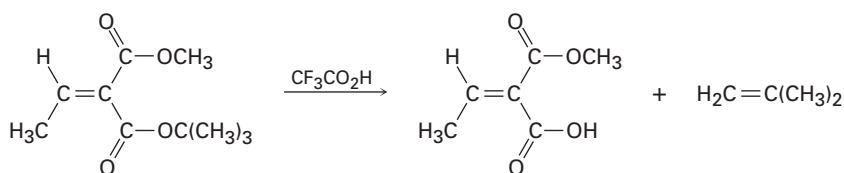
6.44 El fucoserrateneno, el ectocarpeno y el multifideno son feromonas sexuales producidas por el alga marina marrón. ¿Cuáles son sus nombres sistemáticos? (Las últimas dos son un poco difíciles; haga su mejor conjetura.)



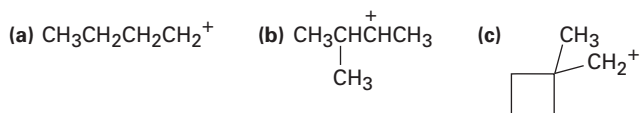
6.45 ¿Cuáles de las siguientes designaciones *E,Z* son correctas y cuáles son incorrectas?



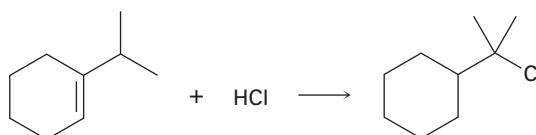
6.46 Los ésteres *ter*-butilicos [RCO₂C(CH₃)₃] son convertidos en ácidos carboxílicos (RCO₂H) al reaccionar con ácido trifluoroacético, una reacción utilizada en la síntesis de proteínas (sección 26.7). Asigne designación *E,Z* a los enlaces dobles del reactivo y del producto en el siguiente esquema y explique por qué hay un cambio aparente de la estereoquímica del enlace doble:



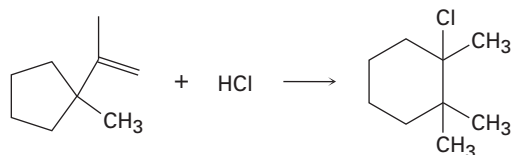
6.47 Cada uno de los siguientes carbocationes puede reorganizarse en un ion más estable; proponga estructuras para los posibles productos reorganizados.



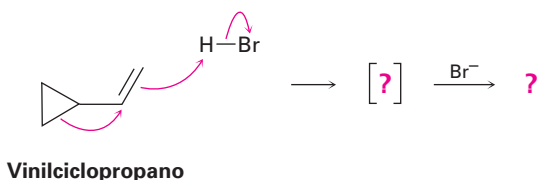
6.48 La adición de HCl al 1-isopropilciclohexeno produce un producto reorganizado; proponga un mecanismo, muestre las estructuras de los intermediarios y utilice flechas curvadas para indicar el flujo electrónico en cada etapa.



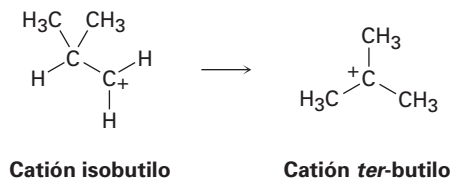
- 6.49** La adición de HCl al 1-isopropenil-1-metilciclopentano produce 1-cloro-1,2,2-trimetilciclohexano; proponga un mecanismo, muestre las estructuras de los intermediarios y utilice flechas curvadas para indicar el flujo electrónico en cada etapa.



- 6.50** El vinilciclopropano reacciona con HBr para producir un bromuro de alquilo rearrreglado. Siga el flujo de electrones representado por las flechas curvadas, muestre la estructura del carbocatión intermediario en corchetes y muestre la estructura del producto final.

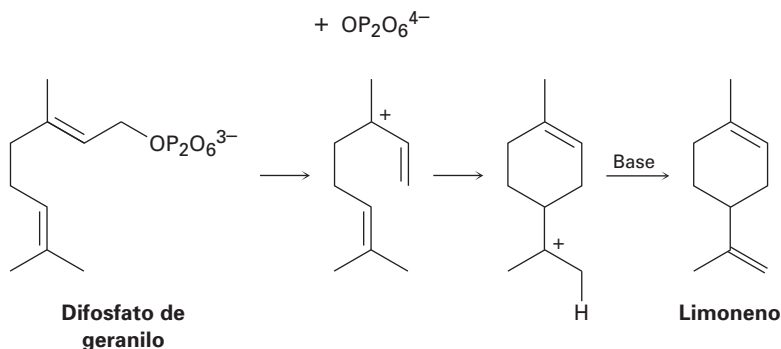


- 6.51** Calcule el grado de insaturación en cada una de las siguientes fórmulas:
- | | |
|----------------------------------------------|----------------------------------|
| (a) Colesterol, $C_{27}H_{46}O$ | (b) DDT, $C_{14}H_9Cl_5$ |
| (c) Prostaglandina E_1 , $C_{20}H_{34}O_5$ | (d) Cafeína, $C_8H_{10}N_4O_2$ |
| (e) Cortisona, $C_{21}H_{28}O_5$ | (f) Atropina, $C_{17}H_{23}NO_3$ |
- 6.52** El catión isobutilo se rearrregla espontáneamente al catión *ter*-butilo por un desplazamiento de hidruro. ¿Es exergónico o endergónico el rearrreglo? Dibuje el estado de transición que piense podría tener el desplazamiento del hidruro de acuerdo con el postulado de Hammond.

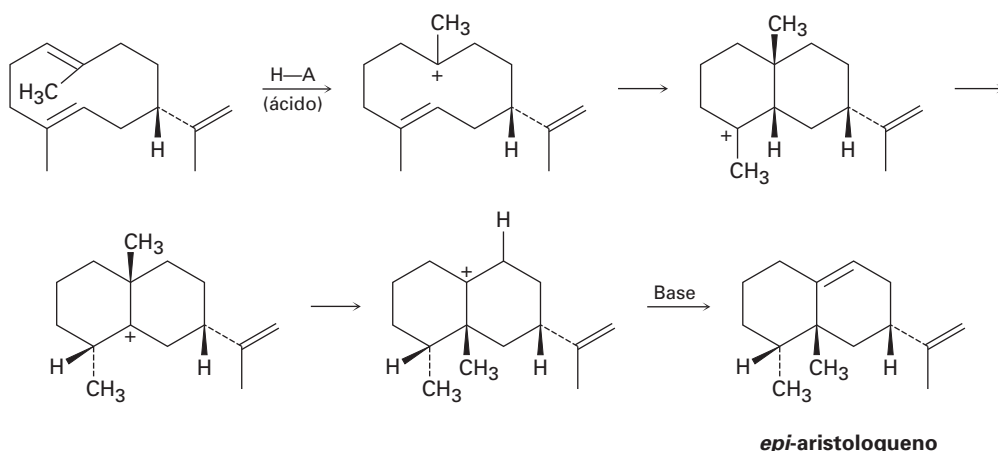


- 6.53** Dibuje un diagrama de energía para la adición de HBr al 1-penteno; deje que una curva en su diagrama muestre la formación del 1-bromopentano producido y que otra curva en el mismo diagrama muestre la formación del 2-bromopentano producido. Etiquete las posiciones de todos los reactivos, intermediarios y productos. ¿Cuál curva tiene el carbocatión intermediario con mayor energía? ¿Cuál curva tiene el primer estado de transición con mayor energía?
- 6.54** Haga esquemas de las estructuras de los estados de transición involucrados en la reacción de HBr con 1-penteno (problema 6.53). Diga si cada estructura se parece al reactivo o al producto.

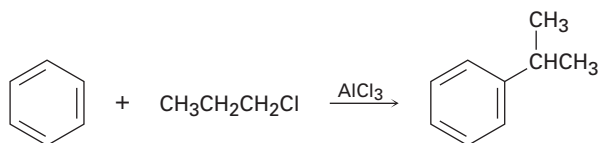
- 6.55** El limoneno, un hidrocarburo aromático que se encuentra en limones y naranjas, es biosintetizado del difosfato de geranilo por la siguiente vía. Añada flechas curvadas para mostrar el mecanismo de cada etapa. ¿Cuál etapa involucra una adición electrofílica de un alqueno? (El ion $\text{OP}_2\text{O}_6^{4-}$ es el ion difosfato, y "Base" es una base no especificada en la enzima que cataliza la reacción.)



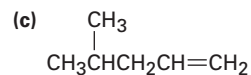
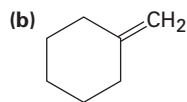
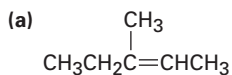
- 6.56** El *epi*-aristoloueno, un hidrocarburo que se encuentra en la pimienta y en el tabaco, es biosintetizado por la siguiente vía. Añada flechas curvadas para mostrar el mecanismo en cada etapa. ¿Cuáles etapas involucran adición(es) electrofílica(s) y cuáles involucran rearrreglo(s) de carbocatión(es)? (La abreviación H-A representa un ácido sin especificar, y "Base" es una base sin especificar en la enzima.)



- 6.57** Los compuestos aromáticos como el benceno reaccionan con cloruros de alquilo en presencia del catalizador AlCl_3 para producir alquibencenos. La reacción tiene lugar a través de un carbocatión intermediario, formado por la reacción del cloruro de alquilo con el AlCl_3 ($\text{R}-\text{Cl} + \text{AlCl}_3 \rightarrow \text{R}^+ + \text{AlCl}_4^-$). ¿Cómo puede explicar la observación de que la reacción de benceno con 1-cloropropano produce isopropilbenceno como el producto mayoritario?



6.58 Los alquenos se pueden convertir en alcoholes por la adición catalizada por ácido del agua. Suponiendo que la regla de Markovnikov es válida, pronostique el alcohol mayoritario producido de cada uno de los siguientes alquenos.



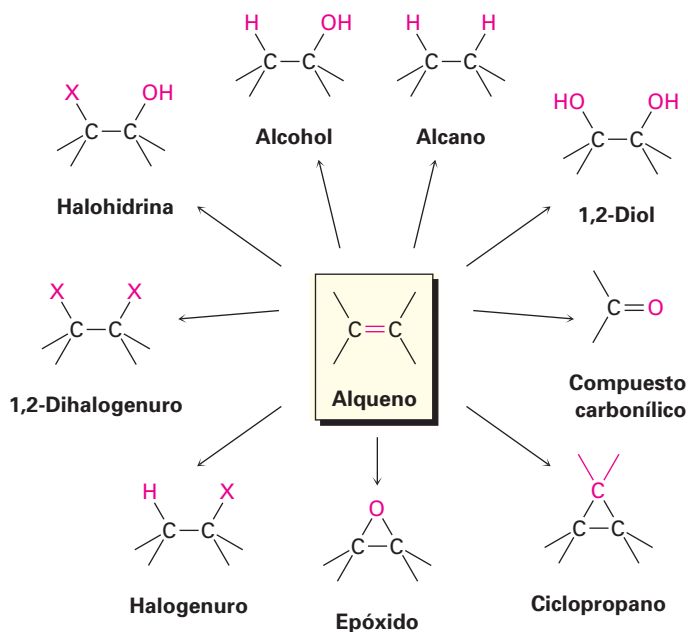
6.59 La reacción de 2,3-dimetil-1-buteno con HBr conduce a un bromuro de alquilo, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{Br}$. Al tratar este bromuro de alquilo con KOH en metanol, ocurre la eliminación del HBr para dar un alqueno y se forma un hidrocarburo que es isomérico con el alqueno inicial. ¿Cuál es la estructura de este hidrocarburo y cómo piensa que se forma a partir del bromuro de alquilo?



7

Alquenos: reacciones y síntesis

Las reacciones de adición de los alquenos tienen lugar en forma extensa tanto en el laboratorio como en los organismos vivos; aunque hasta ahora sólo hemos estudiado la adición de HX, también se llevan a cabo varias reacciones muy relacionadas. En este capítulo veremos brevemente cómo se preparan los alquenos y explicaremos muchos otros ejemplos de las reacciones de adición de éstos y veremos también la gran variedad de compuestos que pueden producirse a partir de ellos.



¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

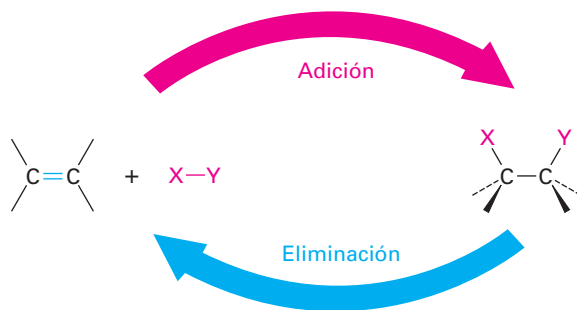
Muchos de los aspectos necesarios para comprender las reacciones orgánicas, ya se han tratado, ahora es tiempo de iniciar una descripción sistemática de los principales grupos funcionales. En este capítulo sobre alquenos y en capítulos

posteriores acerca de otros grupos funcionales, trataremos una variedad de reacciones, pero nos enfocaremos en los principios generales y los patrones de reactividad que los ligan químicamente. Y como no existen atajos, tiene que conocer las reacciones para poder entender la química orgánica.

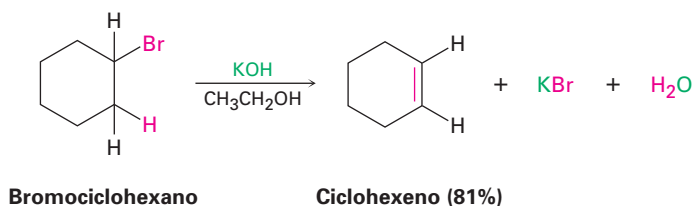
7.1 Preparación de alquenos: perspectiva de las reacciones de eliminación

Antes de tratar el tema principal de este capítulo, las reacciones de alquenos, vamos a dar un breve vistazo sobre cómo se preparan los alquenos; sin embargo, como el tema es un poco complejo lo retomaremos en el capítulo 11 para un estudio más detallado. Por ahora, es suficiente comprender que los alquenos se obtienen o preparan fácilmente a partir de precursores sencillos, que por lo general son alcoholes en los sistemas biológicos, y alcoholes o haluros de alquilo en el laboratorio.

Al igual que la química de los alquenos está regida por las reacciones de adición, la preparación de alquenos está regida por las reacciones de eliminación. En muchos aspectos, las adiciones y las eliminaciones son dos caras de la misma moneda, esto es, una reacción de adición puede involucrar la adición de HBr o H₂O a un alqueno para formar un haluro de alquilo o un alcohol, mientras que una reacción de eliminación puede involucrar la pérdida de HBr, o H₂O, de un haluro de alquilo, o de un alcohol, para formar un alqueno.

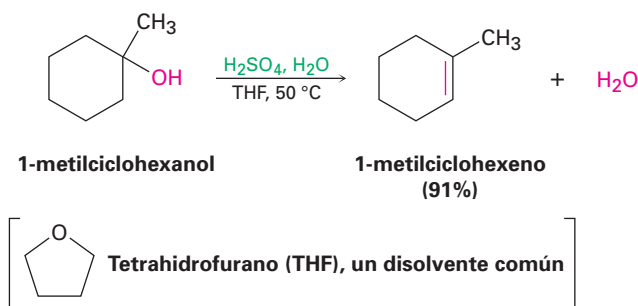


Las dos reacciones de eliminación más comunes son la *deshidrohalogenación*, es decir, la pérdida de HX de un haluro de alquilo, y la *deshidratación* esto es, la pérdida de agua de un alcohol. La deshidrohalogenación ocurre usualmente por la reacción de un haluro de alquilo con una base fuerte como el hidróxido de potasio; por ejemplo, el bromociclohexano produce ciclohexeno cuando es tratado con KOH en disolución de etanol.

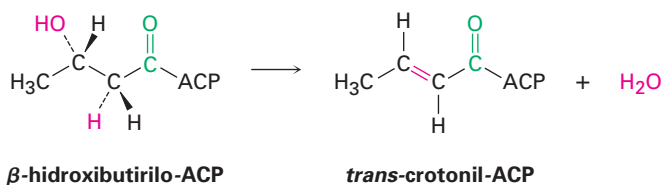


La deshidratación se realiza frecuentemente al tratar un alcohol con un ácido fuerte; por ejemplo, cuando se calienta 1-metilciclohexanol con ácido sulfú-

rico acuoso en el disolvente tetrahidrofurano (THF) ocurre la pérdida de agua y se forma el 1-metilciclohexeno.

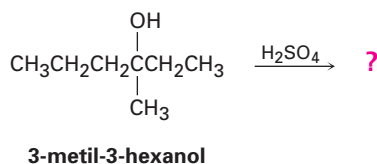


En las rutas biológicas, la deshidratación en raros casos ocurre con alcoholes aislados, pues normalmente sucede en sustratos en los cuales el $-\text{OH}$ está localizado en dos carbonos alejado de un grupo carbonilo; por ejemplo, en la biosíntesis de grasas el β -hidroxibutirilo-ACP se convierte por deshidratación en *trans*-crotonil-ACP, donde ACP es la abreviatura para la *proteína portadora del grupo acilo*. En la sección 11.10 veremos la razón de este requerimiento.



Problema 7.1 Un problema con las reacciones de eliminación es que se forman a menudo mezclas de productos; por ejemplo, el tratamiento del 2-bromo-2-metilbutano con KOH en etanol produce una mezcla de dos alquenos, ¿cuáles son sus estructuras probables?

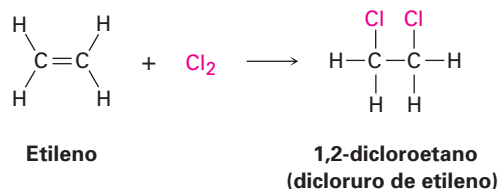
Problema 7.2 ¿Cuántos alquenos, incluyendo isómeros *E,Z*, pueden obtenerse por la deshidratación del 3-metil-3-hexanol con ácido sulfúrico acuoso?



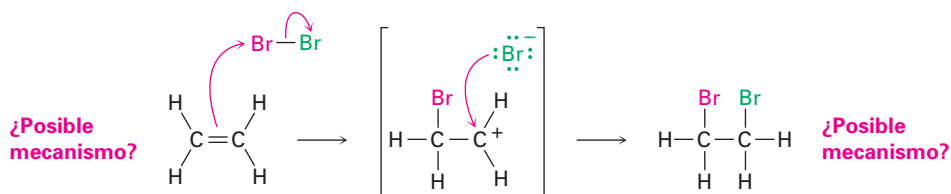
7.2 Adición de halógenos a alquenos

El bromo y el cloro se unen rápidamente a los alquenos para producir 1-2-dihaluros, en un proceso llamado *halogenación*; por ejemplo, en la industria se sintetizan por adición de Cl_2 al etileno aproximadamente 6 millones de toneladas

por año de 1-2-dicloroetano (dicloruro de etileno); este producto es utilizado como disolvente y como materia prima para la manufactura de poli(cloruro de vinilo), PVC. El flúor es muy reactivo y difícil de controlar para las aplicaciones de laboratorio, y el yodo no reacciona con la mayor parte de los alquenos.

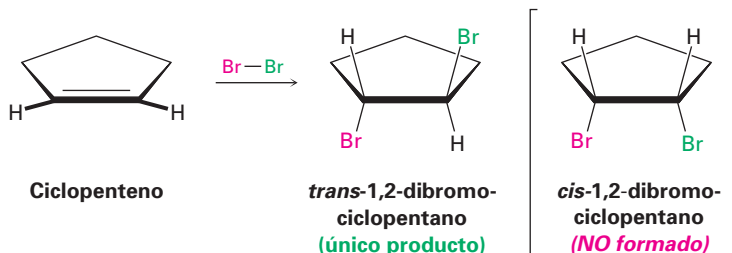


Basándonos en lo que hemos visto hasta ahora, un posible mecanismo para la reacción de bromo con alquenos puede involucrar la adición electrofílica de Br^+ al alqueno, dando un carbocatión que podría experimentar una reacción con Br^- para formar el producto dibromado de la adición.



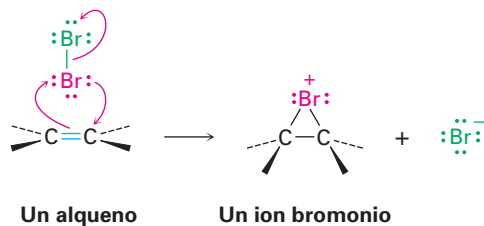
Aunque este mecanismo parece plausible, no es totalmente consistente con los hechos conocidos, porque, en particular, no explica la *estereoquímica* de la reacción de adición, esto es, el mecanismo no indica cual estereoisómero del producto se forma.

Cuando sobre un cicloalqueno se realiza la reacción de halogenación, como el ciclopenteno, sólo se forma el estereoisómero *trans* del producto dihaluro de la adición en lugar de la mezcla de isómeros *cis* y *trans* que podrían haberse esperado si estuviera involucrado un carbocatión intermediario plano. Decimos que la reacción ocurre con **estereoquímica anti**, lo que significa que los dos átomos de bromo vienen de caras opuestas del enlace doble: uno de la cara superior y otro de la cara inferior.

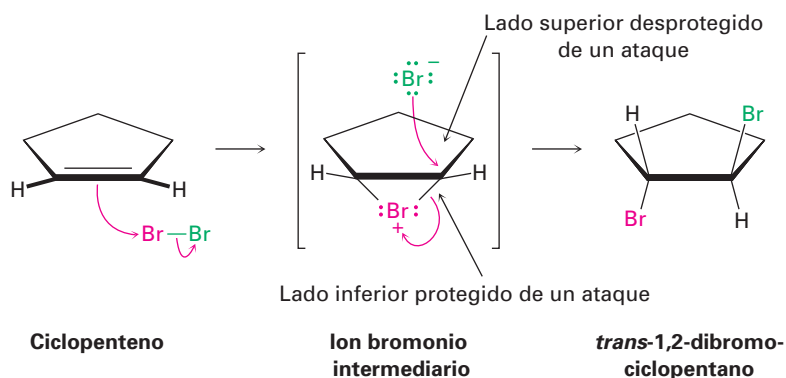


En 1937 George Kimball e Irving Roberts sugirieron una explicación para la estereoquímica anti de la adición observada, propusieron que el intermediario

de la reacción no es un carbocatión, sino por el contrario es un **ion bromonio**, R_2Br^+ , formado por la adición de Br^+ al alqueno. (De manera similar, un *ion cloronio* contiene un cloro divalente cargado positivamente, R_2Cl^+ .) El ion bromonio se forma en una sola etapa por la interacción del alqueno con Br_2 y la pérdida simultánea de Br^- .

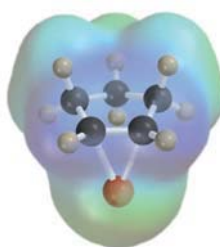


¿Cómo la formación de un ion bromonio explica la estereoquímica antiobservada de adición al ciclopenteno? Si se forma un ion bromonio como intermedio, podemos imaginar que el átomo de bromo grande puede “proteger” un lado de la molécula. La reacción con el ion Br^- en la segunda etapa podría ocurrir sólo del lado opuesto, el lado desprotegido para dar un producto *trans*.



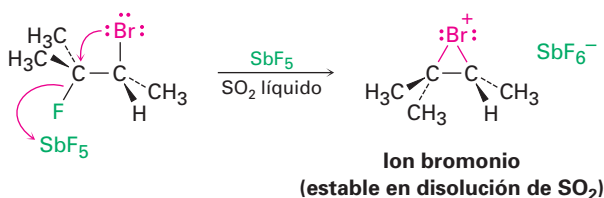
George Andrew Olah

George Andrew Olah (1927-) nació en Budapest, Hungría y recibió un doctorado en 1949 en la Universidad Técnica de Budapest. Durante la revolución húngara en 1956, emigró a Canadá para unirse a la compañía química Dow. Después de mudarse a Estados Unidos, fue profesor de química en la Universidad Case Western Reserve (1965-1977) y después en la Universidad de California del Sur (1977-). Recibió el Premio Nobel de Química en 1994 por su trabajo sobre carbocationes.



El postulado del ion bromonio, hecho hace más de 75 años para explicar la estereoquímica de la adición de halógenos a alquenos, es un ejemplo destacado de la lógica deductiva en la química. Argumentada a partir de resultados experimentales, los químicos fueron capaces de presentar una hipótesis acerca de los detalles mecanísticos íntimos de las reacciones electrofílicas de los alquenos. Posteriormente, la evidencia sólida que apoyaba el mecanismo vino del trabajo

de George Olah, quien preparó y estudió las disoluciones *estables* de iones bromonio cíclicos en SO_2 líquido; no había duda ya, los iones bromonio existían.



Las reacciones de halogenación de los alquenos ocurren en la naturaleza al igual que lo hacen en el laboratorio pero están principalmente limitadas para organismos marinos, los cuales viven en un ambiente rico en haluros. Las reacciones son realizadas por enzimas llamadas *haloperoxidasas*, las cuales utilizan H_2O_2 para oxidar los iones Br^- o Cl^- a un equivalente biológico de Br^+ o Cl^+ . La adición electrofílica al enlace doble de una molécula de sustrato produce entonces un ion bromonio, o cloronio, intermediario al igual que en el laboratorio, y la reacción con otro ion haluro completa el proceso; por ejemplo, el siguiente tetrahaluro aislado de la alga roja *Plocamium cartilagineum*, se cree que deriva del β -ocimeno por la doble adición de BrCl a través de los iones bromonio correspondientes.

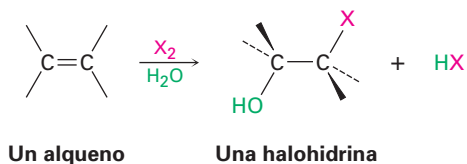


Problema 7.3 ¿Qué producto obtendría de la adición de Cl_2 al 1,2-dimetil-ciclohexeno? Muestre la estereoquímica del producto.

Problema 7.4 La adición de HCl al 1,2-dimetilciclohexeno produce una mezcla de dos productos; muestre la estereoquímica de cada uno y explique por qué se forma una mezcla.

7.3 Adición de ácidos hipohalosos a alquenos: formación de halohidrinas

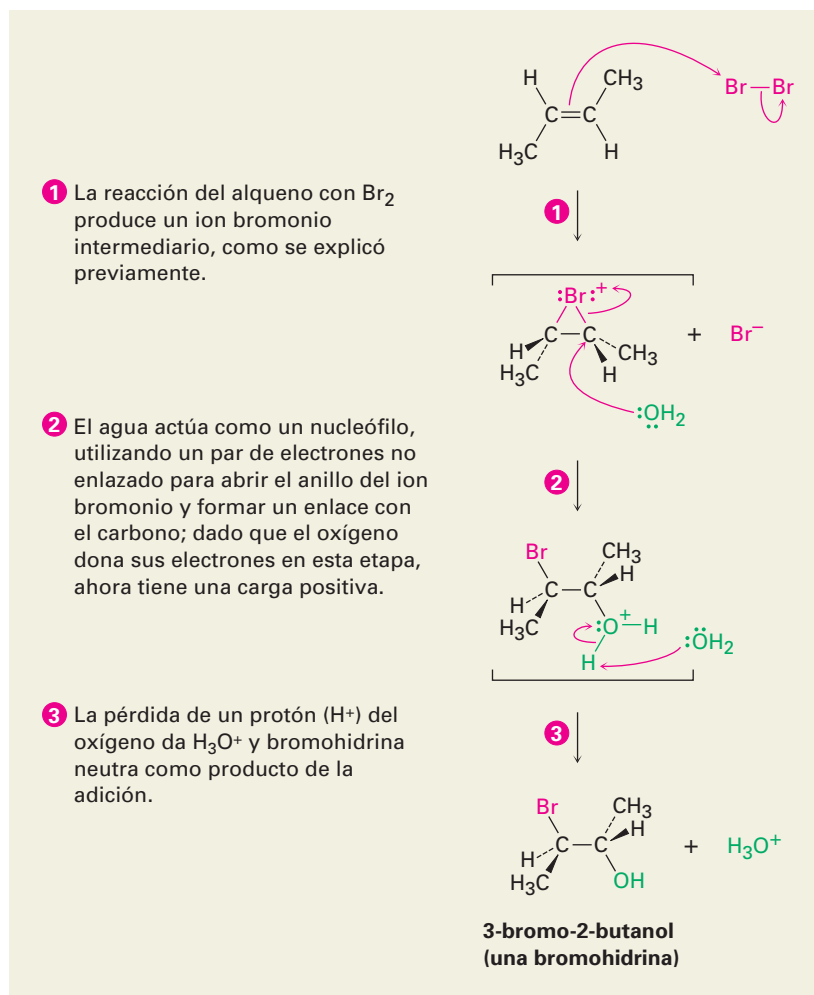
Otro ejemplo de una adición electrofílica es la reacción de alquenos con los ácidos hipohalosos $\text{HO}-\text{Cl}$ o $\text{HO}-\text{Br}$ para producir 1,2-halo alcoholes, llamados **halohidrinas**; sin embargo, la formación de halohidrinas no sucede por la reacción directa de un alqueno con HOBr o HOCl . En lugar de ello, la adición se hace indirectamente por la reacción del alqueno con Br_2 o Cl_2 en la presencia de agua.



En la sección previa vimos que cuando el Br_2 reacciona con un alqueno, el ion bromonio cíclico intermediario reacciona con el único nucleófilo presente, el ion Br^- ; sin embargo, si la reacción se realiza en presencia de un nucleófilo adicional el ion bromonio intermediario puede ser interceptado por el nucleófilo adicional y desviarse a un producto diferente; por ejemplo, en la presencia de agua, ésta compite como nucleófilo con el ion Br^- y reacciona con el ion bromonio intermediario para producir una *bromohidrina*. El efecto neto es la adición de $\text{HO}-\text{Br}$ a un alqueno por la vía que se muestra en la figura 7.1.

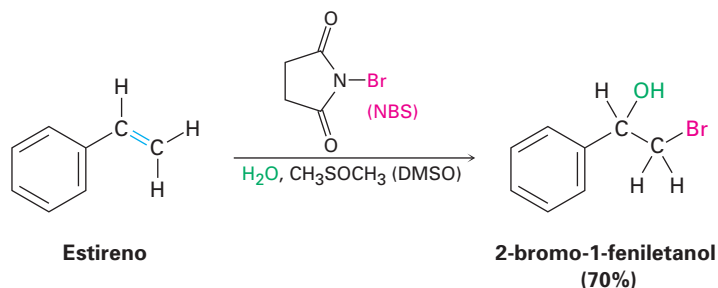
Figura 7.1 MECANISMO:

Mecanismo de la formación de bromohidrina por la reacción de un alqueno con Br_2 en la presencia de agua, la cual actúa como un nucleófilo para reaccionar con el ion bromonio intermediario.



En la práctica, pocos alquenos son solubles en agua y la formación de bromohidrinas se realiza con frecuencia en un disolvente como el sulfóxido de dimetilo acuoso, CH_3SOCH_3 (DMSO), utilizando un reactivo llamado *N*-bromosuccinimida (NBS) como una fuente de Br_2 . La NBS es un compuesto estable y fácilmente manejable que se descompone lentamente en agua para producir Br_2 a una velocidad controlada. También el bromo, por sí solo, puede ser utiliza-

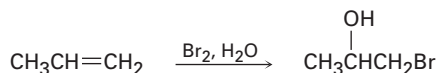
do en la reacción de adición, pero es más peligroso y más difícil de manejar que la NBS.



Nótese que el anillo aromático en el ejemplo anterior no reacciona con el Br_2 bajo las condiciones utilizadas, aun cuando parece contener tres enlaces dobles carbono-carbono. Como veremos en el capítulo 15, los anillos aromáticos son mucho más estables de lo que puede esperarse.

Problema 7.5 ¿Qué producto esperaría de la reacción de ciclopenteno con NBS y agua? Muestre la estereoquímica.

Problema 7.6 Cuando un alqueno asimétrico como el propeno es tratado con *N*-bromosuccinimida en sulfóxido de dimetilo acuoso, el producto principal tiene al átomo de bromo unido al átomo de carbono menos sustituido, ¿es esta orientación Markovnikov o anti Markovnikov? Explique



7.4 Adición de agua a los alquenos: oximercuración

El agua se añade a los alquenos para producir alcoholes, un proceso llamado *hidratación*; la reacción sucede en el tratamiento del alqueno con agua y un catalizador ácido fuerte (HA) por un mecanismo similar al de la adición de HX. Por tanto, la protonación de un enlace doble de un alqueno produce un carbocatión intermediario, el cual reacciona con agua para formar un alcohol protonado como producto (ROH_2^+). La pérdida del H^+ de este alcohol protonado da el alcohol neutro y regenera el catalizador ácido (figura 7.2).

La hidratación de alquenos catalizada por ácidos es particularmente adecuada en los procedimientos industriales a gran escala, y son fabricadas por hidratación de etileno aproximadamente 300 000 toneladas de etanol cada año en Estados Unidos; sin embargo, la reacción es de poco valor en el laboratorio típico debido a que requiere altas temperaturas —250 °C en el caso del etileno— así como fuertes condiciones de acidez.

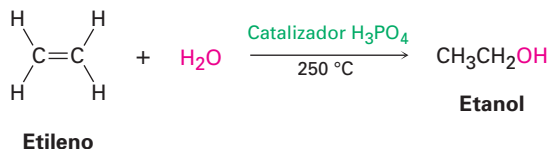


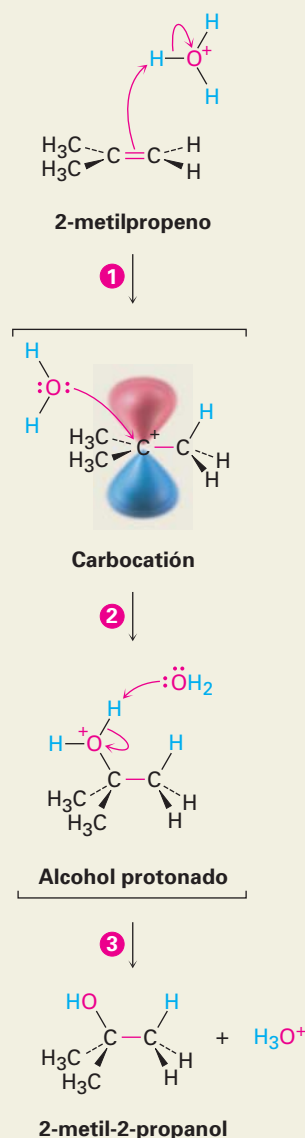
Figura 7.2 MECANISMO:

Mecanismo de la hidratación catalizada por ácido de un alqueno para producir un alcohol. La protonación del alqueno da un carbocatión intermediario que reacciona con agua.

1 Un átomo de hidrógeno en el electrófilo H_3O^+ es atacado por los electrones π del enlace doble nucleofílico, formándose un nuevo enlace C-H, lo que deja al otro átomo de carbono con una carga + y con un orbital p vacío; simultáneamente, dos electrones del enlace H-O se mueven al oxígeno, generando agua neutra.

2 El nucleófilo H_2O dona un par de electrones al átomo de carbono cargado positivamente, formando un enlace C-O y dejando una carga positiva en el oxígeno del alcohol protonado como producto de la adición.

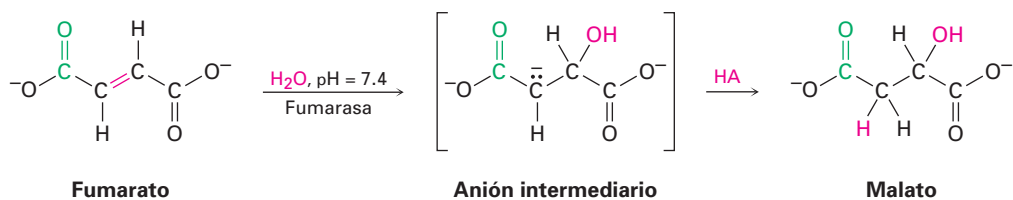
3 El agua reacciona como una base para remover el H^+ , regenerando el H_3O^+ y produciendo al alcohol neutro como producto de la adición.



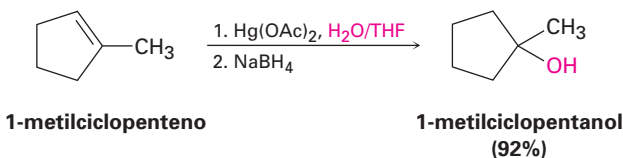
© John McMurry

También es poco común la hidratación catalizada por ácidos de enlaces dobles aislados en las rutas biológicas. Con más frecuencia, las hidrataciones biológicas requieren que el enlace doble sea adyacente a un grupo carbonilo para que proceda la reacción; por ejemplo, el fumarato es hidratado para dar malato como una etapa en el ciclo del ácido cítrico del metabolismo de alimentos. Nótese que el requerimiento para un grupo carbonilo adyacente en la adición de agua es el mismo que vimos en la sección 7.1, para la eliminación de agua. En la sección 19.13 veremos la razón para este requerimiento, pero por ahora puede notar que la reacción no es una adición electrofílica, sino que ocurre a través

de un mecanismo que involucra la formación de un anión intermediario seguido por la protonación por un ácido HA.



En el laboratorio, los alquenos son frecuentemente hidratados por el procedimiento de **oximercuración**; cuando un alqueno es tratado con acetato de mercurio (II) $[\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2]$, por lo general abreviado como $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, en el disolvente tetrahidrofurano (THF) acuoso, ocurre rápidamente la adición electrofílica del Hg^{2+} al enlace doble. El compuesto *organomercuríco* intermediario es tratado con borohidruro de sodio, NaBH_4 , y es producido un alcohol. Por ejemplo:



La oximercuración de alquenos es casi análoga a la formación de halohidrinás; la reacción es iniciada por la adición electrofílica del ion Hg^{2+} (mercúrico) al alqueno para dar un *ion mercurinio* intermediario, cuya estructura es parecida a la del ion bromonio (figura 7.3). La adición nucleofílica de agua como en la formación de halohidrinás, seguida por la pérdida de un protón, forma un producto organomercuríco estable. La etapa final, la reacción del compuesto organomercuríco con borohidruro de sodio, es compleja y al parecer involucra radicales. Nótese que la regioquímica de la reacción corresponde a la adición de agua de Markovnikov; esto es, el grupo $-\text{OH}$ se une al átomo de carbono más sustituido, y el $-\text{H}$ se une al carbono menos sustituido.

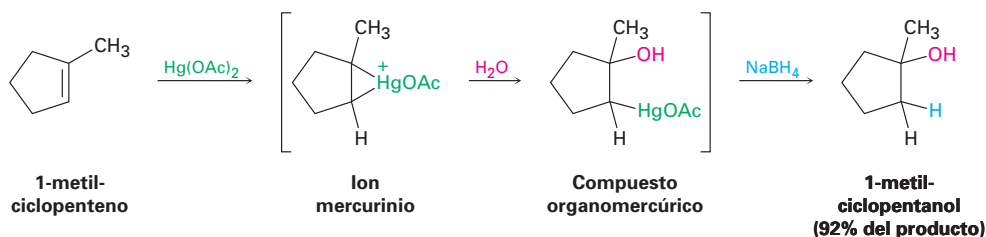
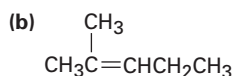
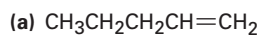
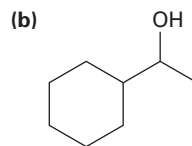
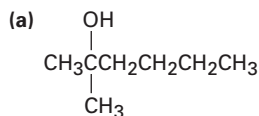


Figura 7.3 Mecanismo de la oximercuración de un alqueno para producir un alcohol. La reacción involucra un ion mercurinio intermediario y procede por un mecanismo similar al de la formación de halohidrinás; el producto de la reacción es el alcohol más sustituido, correspondiente a la regioquímica de Markovnikov.

Problema 7.7 ¿Qué producto esperarías de la oximercuración de los siguientes alquenos?

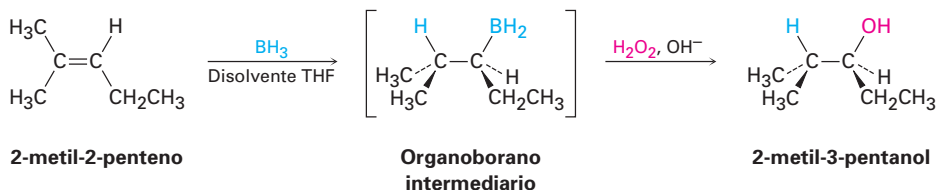


Problema 7.8 ¿De qué alquenos se pueden preparar los siguientes alcoholes?



7.5 Adición de agua a los alquenos: hidroboración

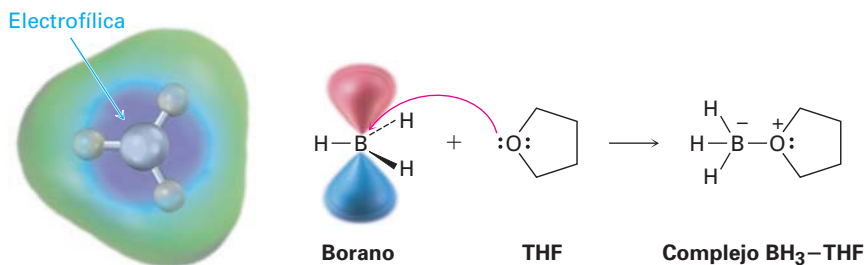
Además del método de oximercuración, el cual forma el producto Markovnikov, también es útil un método complementario que produzca el producto anti Markovnikov. Descubierta en 1959 por H. C. Brown y llamada **hidroboración**, la reacción involucra la adición de un enlace B–H del borano, BH_3 , a un alqueno para producir un organoborano intermediario, RBH_2 . La oxidación del organoborano por reacción con peróxido de hidrógeno básico, H_2O_2 , da un alcohol. Por ejemplo:



Herbert Charles Brown

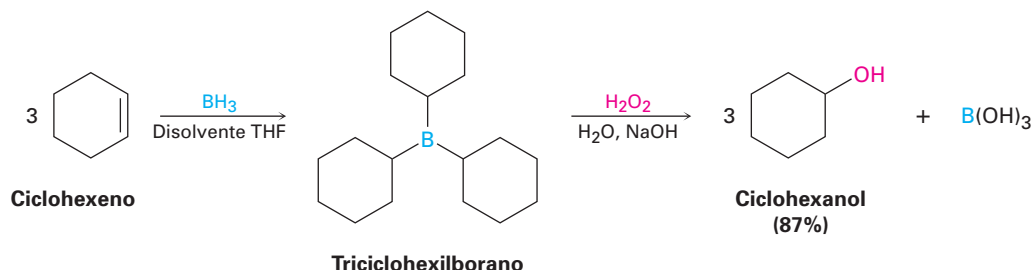
Herbert Charles Brown (1912-2004) nació en Londres, de padres ucranianos y fue llevado a Estados Unidos en 1914. Brown recibió su doctorado en 1938 de la Universidad de Chicago; enseñó en la Universidad de Chicago y en la Estatal de Wayne y se desempeñó como profesor de química en la Universidad de Purdue. Autor de más de 1000 artículos científicos, recibió el Premio Nobel de Química en 1979 por su trabajo sobre organoboranos.

El borano es muy reactivo debido a que el átomo de boro tiene únicamente seis electrones en su capa de valencia. En disolución de tetrahidrofurano, el BH_3 acepta un par de electrones de una molécula del disolvente en una reacción ácido-base de Lewis para completar su octeto y formar un complejo estable $\text{BH}_3\text{-THF}$.

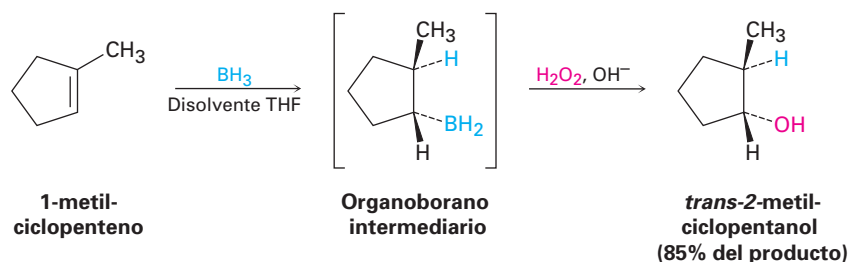


Cuando un alqueno reacciona con BH_3 en disolución de THF, ocurre rápidamente tres veces la adición al enlace doble y se forma un *trialquilborano*, R_3B ; por ejemplo, 1 equivalente molar de BH_3 se adiciona a 3 equivalentes molares de ciclohexeno para producir triciclohexilborano. Cuando el triciclohexilborano es tratado con peróxido de hidrógeno acuoso (H_2O_2) en disolución básica, sucede una oxidación, se rompen los tres enlaces C–B, los grupos –OH se unen a los tres carbonos y son producidos 3 equivalentes de ciclohexanol. El efecto neto de

la secuencia de hidroborcación/oxidación en dos etapas es la hidratación del enlace doble del alqueno.



Una de las características que hace de tanta utilidad la reacción de hidroborcación es la regioquímica que resulta cuando se hidrobora un alqueno asimétrico; por ejemplo, la hidroborcación/oxidación del 1-metilciclopenteno produce *trans*-2-metilciclopentanol. Tanto el boro como el hidrógeno se adicionan al alqueno desde la misma cara del enlace doble —esto es, con **estereoquímica sin**, lo opuesto de anti— con el boro uniéndose al carbono menos sustituido. Durante la etapa de oxidación, el boro es reemplazado por un –OH con la misma estereoquímica, resultando en una adición de agua total sin anti Markovnikov. Esta estereoquímica resultante es particularmente útil porque es complementaria a la regioquímica de Markovnikov observada para la oximercuración.



¿Por qué la hidroborcación de alquenos sucede con regioquímica anti Markovnikov, produciendo el alcohol menos sustituido? La hidroborcación difiere de varias otras reacciones de adición de alqueno en que ésta ocurre en una sola etapa a través de un estado de transición cíclico con cuatro centros sin un carbocatión intermediario (figura 7.4). Debido a que los enlaces C–H y C–B se forman al mismo tiempo y a partir de la misma cara del alqueno, resulta una estereoquímica *sin*. Este mecanismo no sólo explica la estereoquímica *sin* de la reacción sino que también la regioquímica. La unión del boro está favorecida en el átomo de carbono menos obstaculizado estéricamente del alqueno, y no en el carbono más obstaculizado, debido a que está menos impedido estéricamente en el estado de transición resultante.

EJEMPLO RESUELTO 7.1

Predicción de los productos formados en una reacción

¿Qué productos obtendría de la reacción del 2,4-dimetil-2-penteno? con:
 (a) BH_3 , seguido por H_2O_2 , OH^- (b) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, seguido por NaBH_4

Estrategia

Cuando haga la predicción del producto de una reacción, tiene que recordar lo que conoce acerca del tipo de la reacción que se está realizando y aplicar ese conocimiento al caso específico con el que está tratando. En el ejemplo presente, recuerde que los dos métodos de hidratación —hidroborcación/oxidación y oximercuración— dan

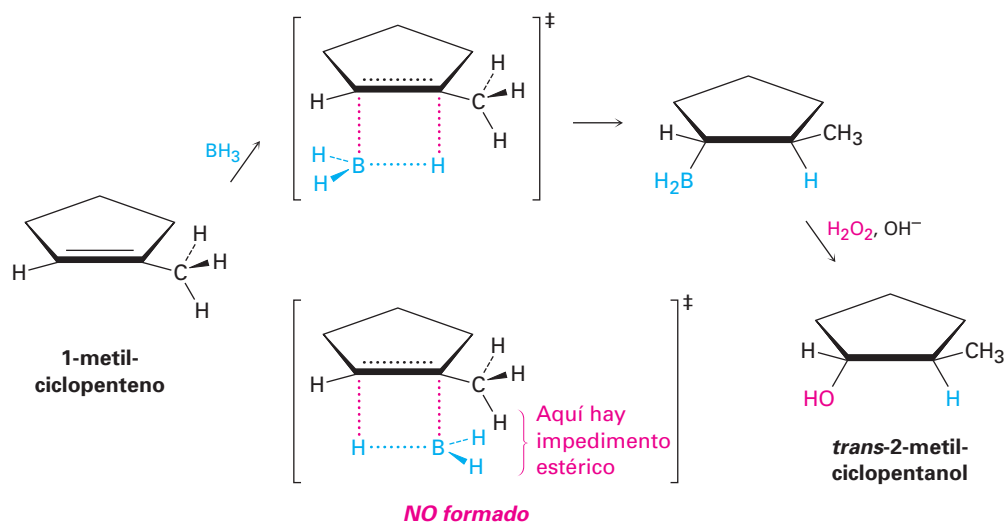
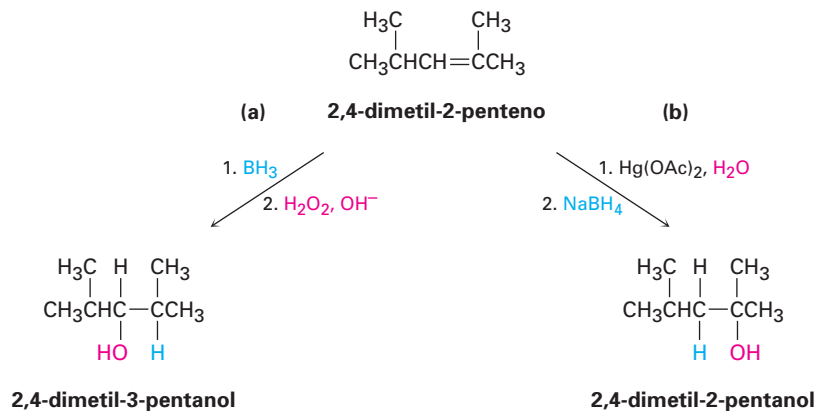


Figura 7.4 Mecanismo de hidroboración de alquenos. La reacción ocurre en una sola etapa en la cual los enlaces C–H y C–B se forman al mismo tiempo y en la misma cara del enlace doble. El estado de transición con menor energía más rápidamente formado es el que tiene menor impedimento estérico, llevando a una regioquímica anti Markovnikov.

productos complementarios. La hidroboración/oxidación ocurre con estereoquímica sin y da el producto de adición anti Markovnikov; la oximercuración da el producto Markovnikov.

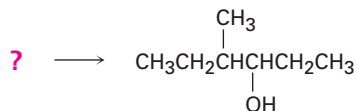
Solución



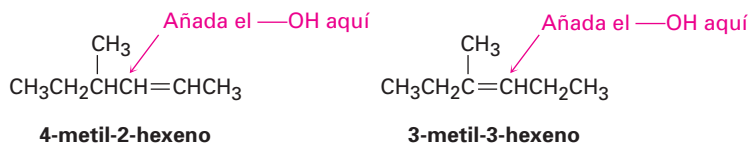
EJEMPLO RESUELTO 7.2

Elección de un reactivo para sintetizar un compuesto específico

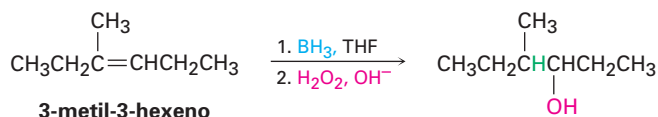
¿Cómo puede prepararse el siguiente alcohol?



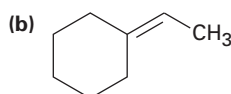
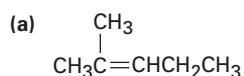
Estrategia Los problemas que requieren de la síntesis de una molécula objetivo específica, deben resolverse siempre hacia atrás. Observe el objetivo, identifique su(s) grupo(s) funcional(es) y pregúntese “¿Cuáles son los métodos para preparar este grupo funcional?”. En el ejemplo presente, la molécula objetivo es un alcohol secundario (R_2CHOH), y hemos visto que los alcoholes pueden prepararse a partir de alquenos por hidrobromación/oxidación u oximercuración. El carbono que porta el $-OH$ en el producto debe haber sido un carbono del doble enlace en el alqueno reactivo, por lo que hay dos posibilidades: 4-metil-2-hexeno y 3-metil-3-hexeno.



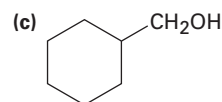
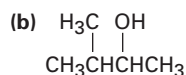
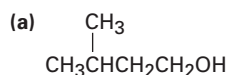
El 4-metil-2-hexeno tiene un enlace doble disustituido, $RCH=CHR'$, y probablemente dará una mezcla de dos alcoholes con cualquier método de hidratación, dado que la regla de Markovnikov no se aplica a alquenos sustituidos simétricamente; sin embargo, el 3-metil-3-hexeno tiene un enlace doble trisustituido y dará únicamente el producto deseado en hidratación anti Markovnikov utilizando el método de hidrobromación/oxidación.

Solución

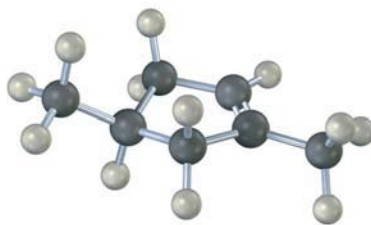
Problema 7.9 Muestre las estructuras de los productos que obtendría por la hidrobromación/oxidación de los siguientes alquenos:



Problema 7.10 ¿Qué alquenos pueden ser utilizados para preparar los siguientes alcoholes por hidrobromación/oxidación?

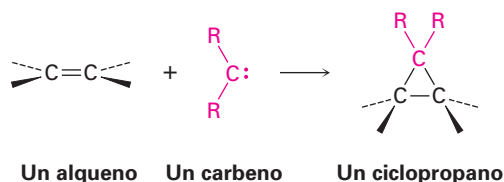


Problema 7.11 El siguiente cicloalqueno da una mezcla de dos alcoholes en la hidrobromación seguida por oxidación; dibuje la estructura de ambos y explique el resultado.



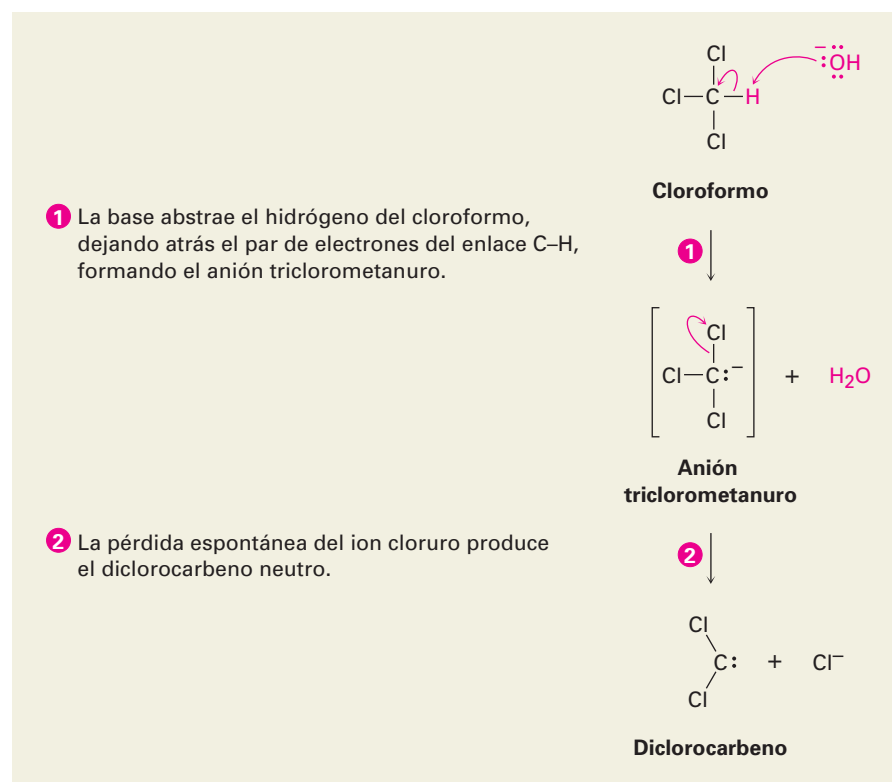
7.6 Adición de carbenos a los alquenos: síntesis del ciclopropano

Otro tipo de adición de alquenos es la reacción de un *carbeno* con un alqueno para producir un ciclopropano. Un **carbeno**, $R_2C:$, es una molécula neutra que contiene un carbono divalente con sólo seis electrones en su capa de valencia, por tanto, es altamente reactivo y es generado únicamente como intermediario de una reacción, en lugar de como una molécula aislable. Debido a que son deficientes en electrones, los carbenos se comportan como electrófilos y reaccionan con enlaces $C=C$ nucleofílicos, y la reacción ocurre en una sola etapa sin intermediarios.



Uno de los métodos más sencillos para generar un carbeno sustituido es por tratamiento de cloroformo, $CHCl_3$, con una base fuerte como el KOH . La pérdida de un protón del $CHCl_3$ da el anión triclorometanuro, $^-C:Cl_3$, el cual expulsa un ion Cl^- para producir diclorocarbeno, $:CCl_2$ (figura 7.5).

Figura 7.5 MECANISMO: Mecanismo de la formación del diclorocarbeno por la reacción de cloroformo con una base fuerte.



El átomo de carbono del diclorocarbeno tiene hibridación sp^2 , con un orbital p vacío que se extiende encima y debajo del plano de los tres átomos y con un par de electrones sin compartir que ocupa el tercer lóbulo sp^2 . Nótese que esta descripción electrónica del diclorocarbeno es similar a la del carbocatión (sección 6.9) respecto a la hibridación sp^2 del carbono y al orbital p vacío. Los mapas de potencial electrostático muestran esta similitud (figura 7.6).

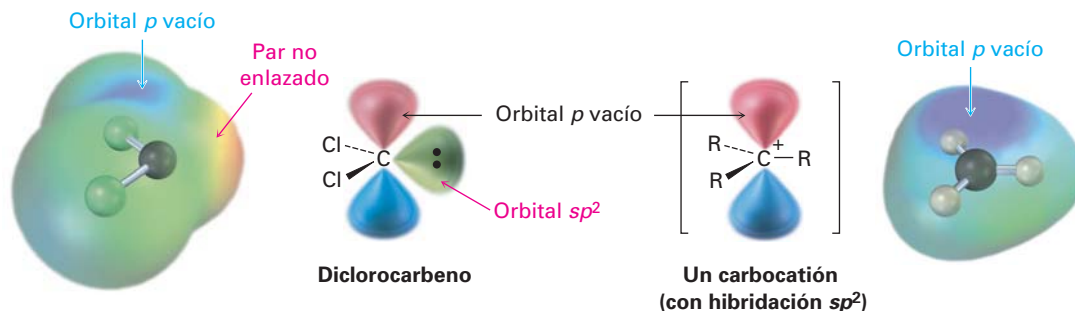
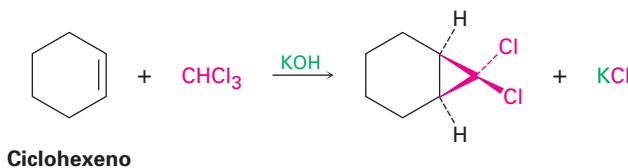
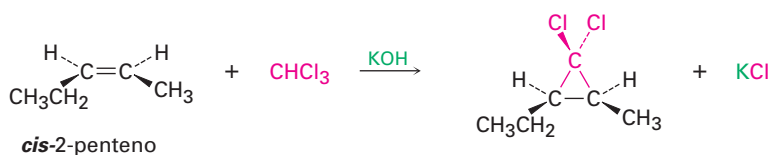


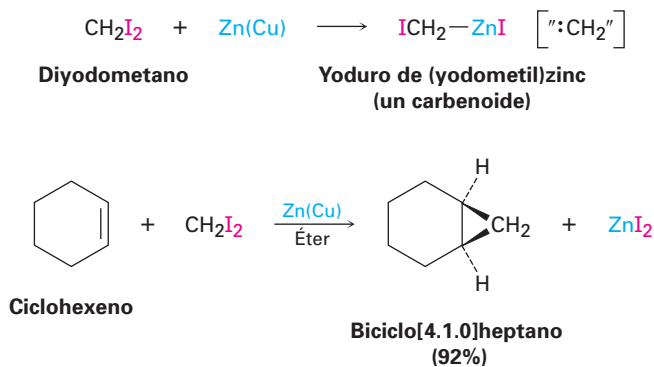
Figura 7.6 La estructura del diclorocarbeno. Los mapas de potencial electrostático muestran cómo la región positiva (azul) coincide con el orbital p vacío en el diclorocarbeno y en el carbocatión (CH_3^+). La región negativa (rojo) en el mapa del diclorocarbeno coincide con el par de electrones no enlazado.

Si se genera el diclorocarbeno en presencia de un alqueno, ocurre la adición al enlace doble y se forma un diclorociclopropano. Como muestra la reacción de diclorocarbeno con *cis*-2-penteno, la adición es **estereoespecífica**, lo que significa que sólo se forma un único estereoisómero como producto; por ejemplo, a partir de un alqueno *cis* sólo se produce ciclopropano *cis*-disustituido; a partir de un alqueno *trans*, sólo se produce ciclopropano *trans*-disustituido.

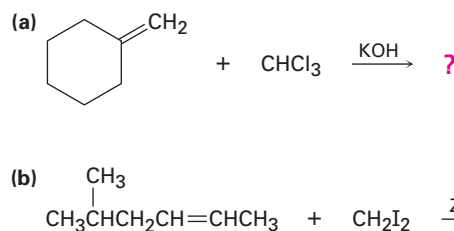


El mejor método para preparar ciclopropanos no halogenados es mediante un proceso llamado **reacción de Simmons-Smith**. Investigada inicialmente por la compañía DuPont, esta reacción no involucra un carbeno libre, y en lugar de éste utiliza un *carbenoide*—un complejo metálico con una reactividad parecida a la de un carbeno—. Cuando el diyodometano es tratado con una mezcla de zinc-cobre especialmente preparada, se forma yoduro de (yodometil)zinc, ICH_2ZnI . En presencia de un alqueno, el yoduro de (yodometil)zinc transfiere un grupo CH_2 al enlace doble y produce el ciclopropano. Por ejemplo, el ciclohexeno reacciona con un buen rendimiento para dar el ciclopropano correspondiente. Aunque no trataremos los detalles del mecanismo, la adición de un carbeno a un

alqueno es una clase general de reacciones denominadas *cicloadiciones*, las cuales estudiaremos con más detalle en el capítulo 30.



Problema 7.12 ¿Qué productos esperarías de las siguientes reacciones?



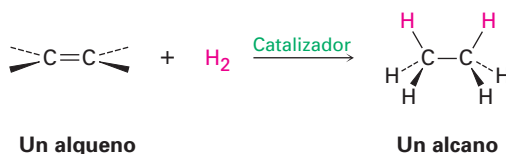
7.7 Reducción de los alquenos: hidrogenación

Los alquenos reaccionan con H_2 en presencia de un catalizador metálico para producir los alcanos saturados correspondientes como productos de la adición. Describimos el resultado al decir que el enlace doble ha sido **hidrogenado**, o *reducido*. Nótese que las palabras *oxidación* y *reducción* son utilizadas de manera un poco diferente en la química orgánica de la que pudo haber aprendido previamente. En química general, una reducción se define como la ganancia de uno o más electrones por un átomo; sin embargo, en química orgánica una **reducción** es una reacción que resulta en una ganancia de densidad electrónica por un carbono, causada por la formación del enlace entre el carbono y el átomo menos electronegativo o por el rompimiento del enlace entre el carbono y el átomo más electronegativo; exploraremos con más detalle este tema en la sección 10.9.

Reducción Incrementa la densidad electrónica en el carbono al:

- formar éste: C-H
- al romper uno de éstos: C-O C-N C-X

Una reducción:

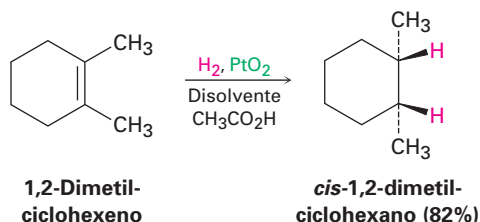


Roger Adams

Roger Adams (1889-1971) nació en Boston, Massachusetts, y recibió su doctorado en 1912 en Harvard. Enseñó en la Universidad de Illinois de 1916 hasta su retiro en 1957, tiempo en el que ejerció una enorme influencia en el desarrollo de la química orgánica en Estados Unidos. Entre otros de sus logros, estableció la estructura del tetrahidrocannabinol, la sustancia activa de la marihuana.

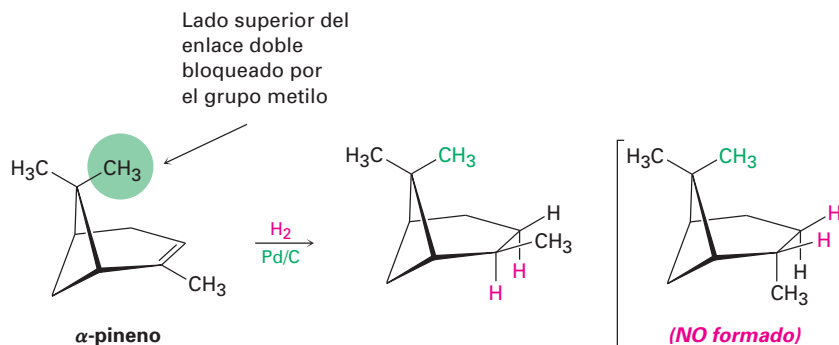
El platino y el paladio son los catalizadores más comunes para la hidrogenación de los alquenos; el paladio se utiliza por lo general como un polvo muy fino “soportado” en un material inerte como el carbón vegetal (Pd/C) para maximizar el área superficial. El platino se utiliza comúnmente como PtO_2 , un reactivo llamado *catalizador de Adams* en honor a su descubridor, Roger Adams.

La hidrogenación catalítica, al contrario de la mayor parte de las otras reacciones orgánicas, es un proceso *heterogéneo* en lugar de homogéneo, esto es, la reacción de hidrogenación no ocurre en una disolución homogénea, sino que sucede en la superficie de partículas catalizadoras insolubles. La hidrogenación ocurre usualmente con estereoquímica *sin*: ambos hidrógenos se añaden al enlace doble desde la misma cara.



La primera etapa de la reacción es la adsorción del H_2 en la superficie del catalizador. El complejo entre el catalizador y el alqueno ocurre cuando un orbital vacío en el metal interactúa con el orbital π lleno del alqueno. En las etapas finales, el hidrógeno se inserta en el doble enlace y el producto saturado se difunde alejándose del catalizador (figura 7.7). La estereoquímica de la hidrogenación es *sin*, porque ambos hidrógenos se añaden al enlace doble desde la misma superficie del catalizador.

Una característica interesante de la hidrogenación catalítica es que la reacción es extremadamente sensible al ambiente estérico alrededor del enlace doble. Como resultado, el catalizador sólo se aproxima con frecuencia a la cara más accesible de un alqueno, dando surgimiento a un solo producto; por ejemplo, en el α -pineno uno de los grupos metilo unidos al anillo con cuatro miembros se mantiene sobre la cara superior del enlace doble y bloquea la aproximación del catalizador de la hidrogenación desde ese lado; por tanto, la reducción ocurre exclusivamente desde el lado inferior para producir el producto que se muestra.



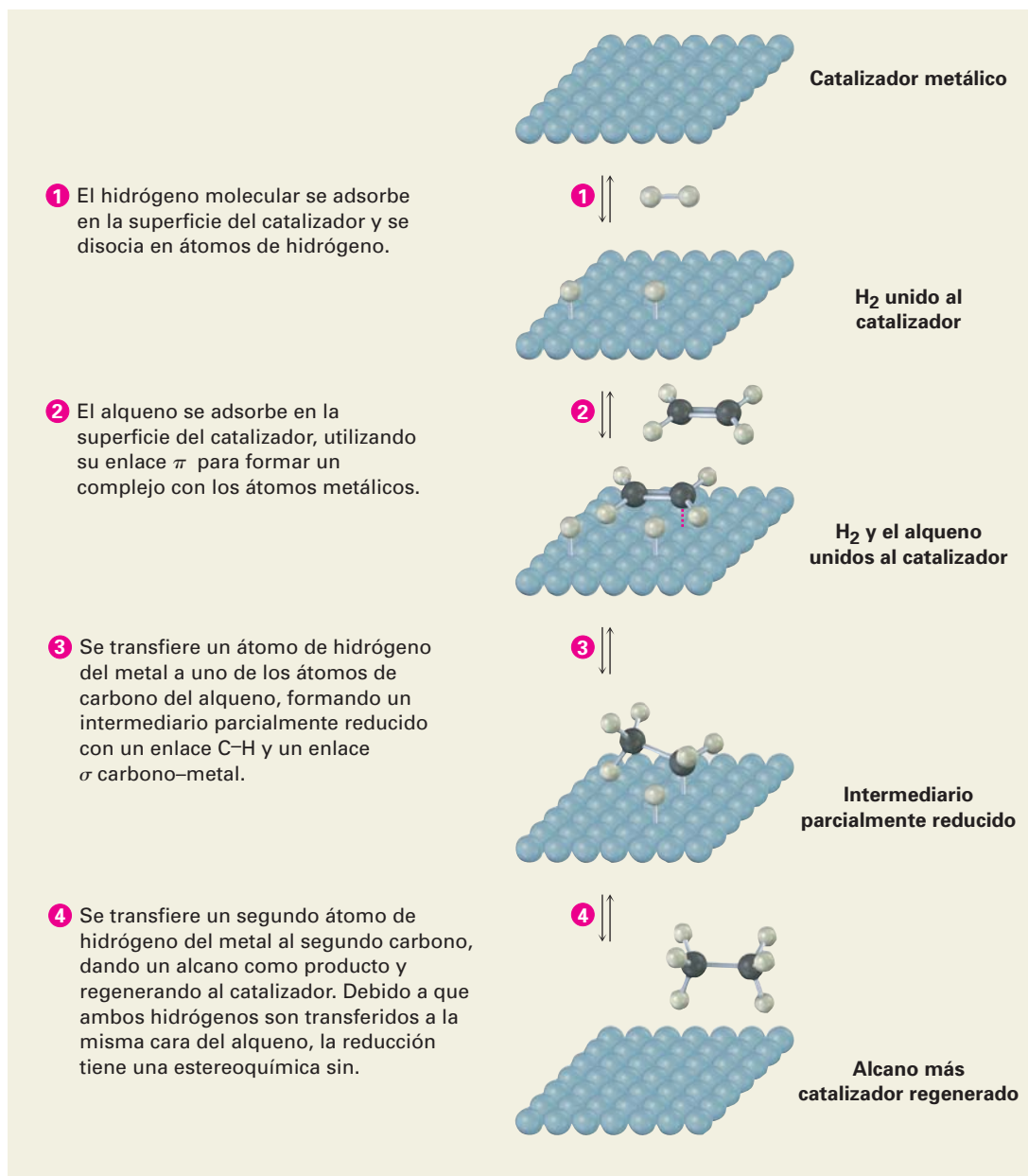
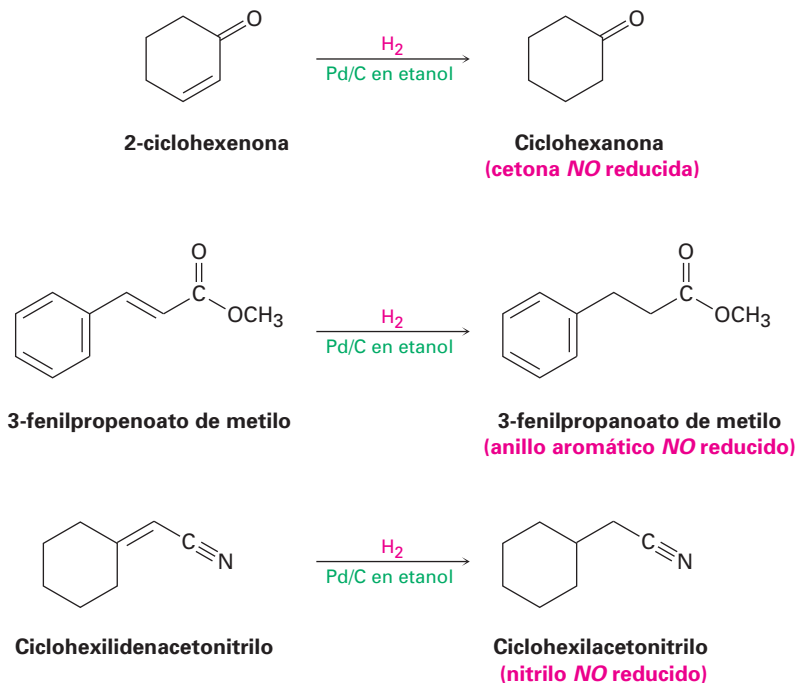


Figura 7.7 MECANISMO: Mecanismo de hidrogenación de los alquenos. La reacción tiene lugar con estereoquímica *sin* en la superficie de las partículas catalizadoras insolubles.

Los alquenos son mucho más reactivos hacia la hidrogenación catalítica que la mayor parte de los otros grupos funcionales insaturados, y por tanto la reacción es bastante selectiva. Otros grupos funcionales como los aldehídos, las cetonas, los ésteres y los nitrilos sobreviven sin cambios en condiciones normales de hidrogenación de alquenos, aunque la reacción con estos grupos ocurre bajo

condiciones más vigorosas. Nótese en particular que en la hidrogenación del 3-fenilpropenoato de metilo que se muestra enseguida, el anillo aromático no es reducido por el hidrógeno y el paladio, aun cuando contiene enlaces dobles visibles.



Además de su utilidad en el laboratorio, la hidrogenación catalítica también es importante en la industria alimentaria, donde los aceites vegetales insaturados son reducidos en una escala vasta para producir las grasas saturadas utilizadas en la margarina y en los productos para cocinar (figura 7.8). Como veremos en la sección 27.1, los aceites vegetales son triésteres de glicerol, HOCH₂CH(OH)CH₂OH, con tres ácidos carboxílicos de cadena larga llamados *ácidos grasos*. Los ácidos grasos por lo general son poliinsaturados, y sus enlaces dobles tienen invariablemente estereoquímica *cis*. La hidrogenación completa produce los ácidos grasos saturados correspondientes, pero la hidrogenación incompleta resulta con frecuencia en la isomerización *cis-trans* parcial de un enlace doble restante. Cuando se comen y se digieren, se liberan los ácidos grasos *trans*, aumentando los niveles de colesterol en la sangre y lo que contribuye a originar problemas coronarios potenciales.

Problema 7.13 ¿Qué productos obtendría a partir de la hidrogenación catalítica de los siguientes alquenos?

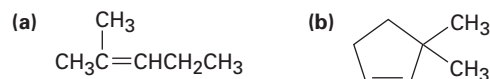
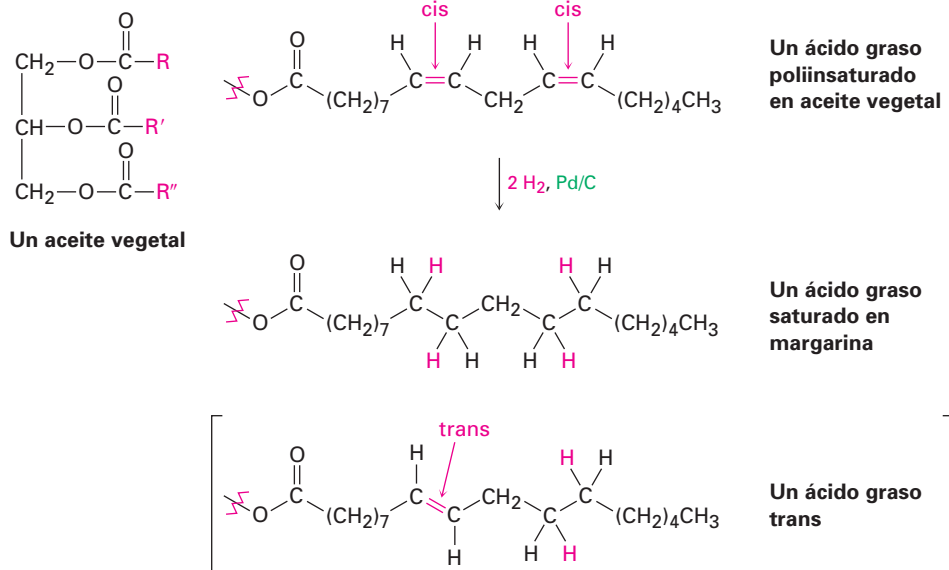


Figura 7.8 La hidrogenación catalítica de grasas poliinsaturadas lleva a productos saturados, junto con una pequeña cantidad de grasas con isomería trans.



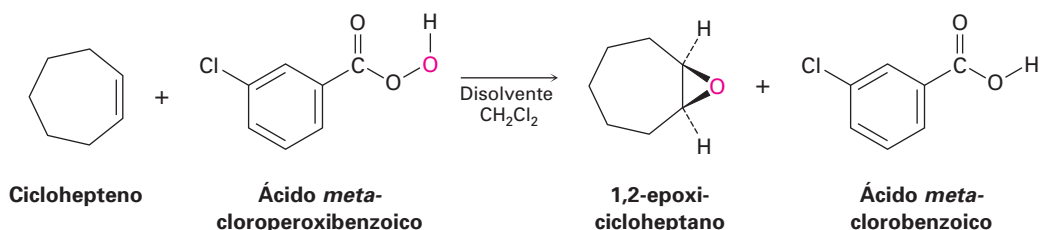
7.8 Oxidación de los alquenos: epoxidación e hidroxilación

Al igual que la palabra *reducción* utilizada en la sección previa para la adición de hidrógeno a un enlace doble, la palabra *oxidación* tiene un significado un poco diferente en química orgánica de lo que puede usted haber aprendido previamente. En química general, una oxidación se define como la pérdida de uno o más electrones por un átomo; sin embargo, en química orgánica, una **oxidación** es una reacción que resulta en una pérdida de densidad electrónica por un carbono, causada por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo, por lo general oxígeno, nitrógeno o un halógeno, o por el rompimiento de un enlace entre el carbono y el átomo menos electronegativo, por lo regular hidrógeno. Nótese que con frecuencia una *oxidación* añade oxígeno, mientras que con frecuencia una *reducción* añade hidrógeno.

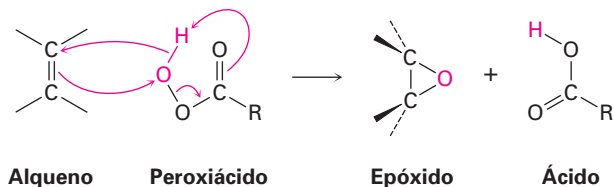
Oxidación Disminuye la densidad electrónica en el carbono al:

- formarse uno de éstos: C-O C-N C-X
- o romperse éste: C-H

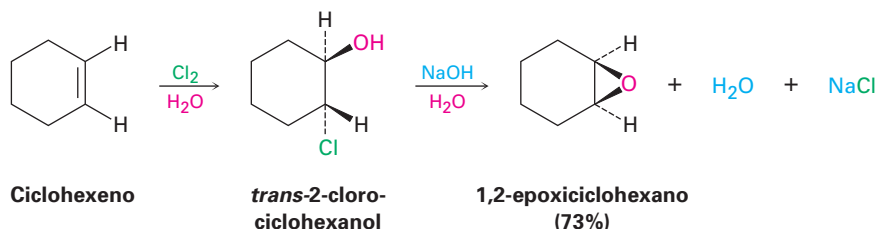
Los alquenos se oxidan para dar *epóxidos* en el tratamiento con un peroxiácido (RCO₃H), como el ácido *meta*-cloroperoxibenzoico. Un **epóxido**, también llamado *oxirano*, es un éter cíclico con un átomo de oxígeno en un anillo de tres miembros. Por ejemplo:



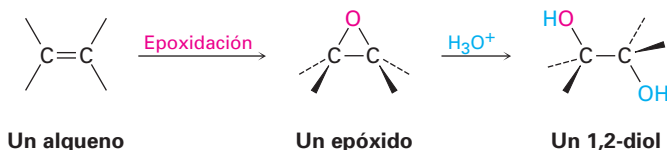
Los peroxiácidos transfieren un átomo de oxígeno al alqueno con estereoquímica *sin* —ambos enlaces C–O se forman en la misma cara del enlace doble— a través de un mecanismo de una etapa sin intermediarios; se transfiere el átomo de oxígeno más alejado del grupo carbonilo.



Otro método para la síntesis de epóxidos es a través del uso de halohidrinas, preparadas por adiciones electrofílicas de HO–X a alquenos (sección 7.3). Cuando se trata una halohidrina con una base, se elimina el HX y se produce un epóxido.

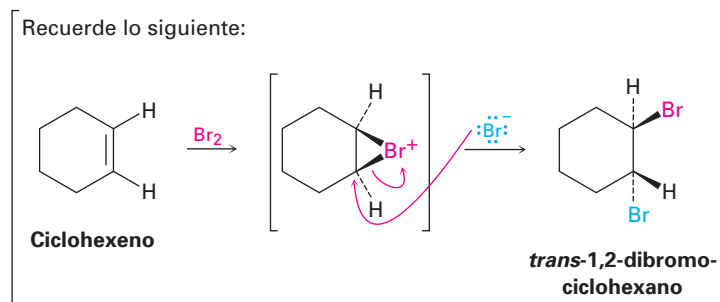
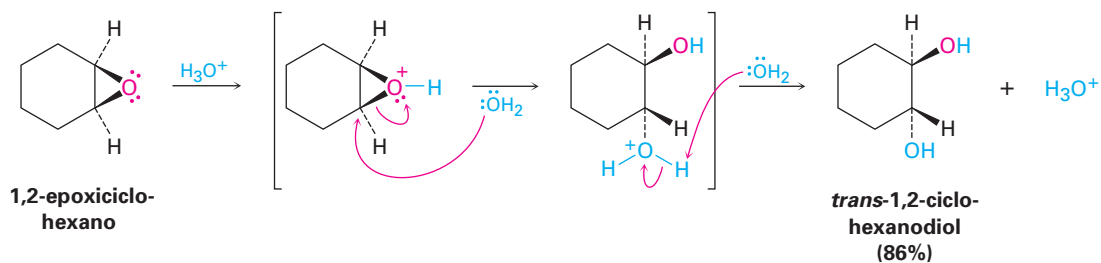


Los epóxidos experimentan con el agua una reacción catalizada por ácido y con ruptura de anillo (una *hidrólisis*) para dar el dialcohol (*diol*) correspondiente, llamado también **glicol**; por tanto, el resultado neto de las dos etapas epoxidación/hidrólisis de alqueno es la **hidroxilación**, la adición de un grupo –OH a cada uno de los dos carbonos del enlace doble. En realidad, se producen cada año en Estados Unidos más de 3 millones de toneladas de etilen glicol, HOCH₂CH₂OH, la mayor parte utilizado como anticongelante automotriz, por epoxidación de etileno seguida de la hidrólisis.

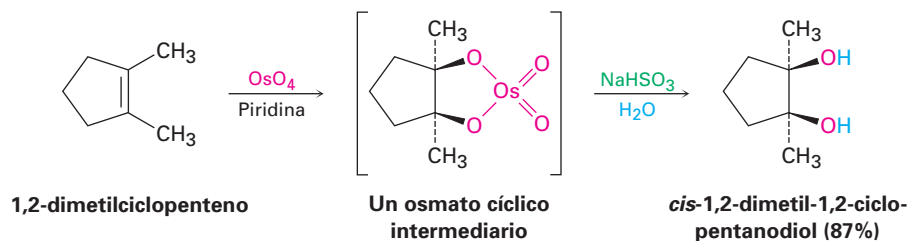


La apertura del epóxido catalizada por ácido tiene lugar por protonación del epóxido para incrementar su reactividad, seguida de la adición nucleofílica de agua. Esta adición nucleofílica es análoga a la etapa final de la bromación de alquenos, en la cual se rompe un ion bromonio cíclico por un nucleófilo (sección 7.2). Es decir, resulta un *trans*-1,2-diol cuando se rompe un epoxicicloalcano por

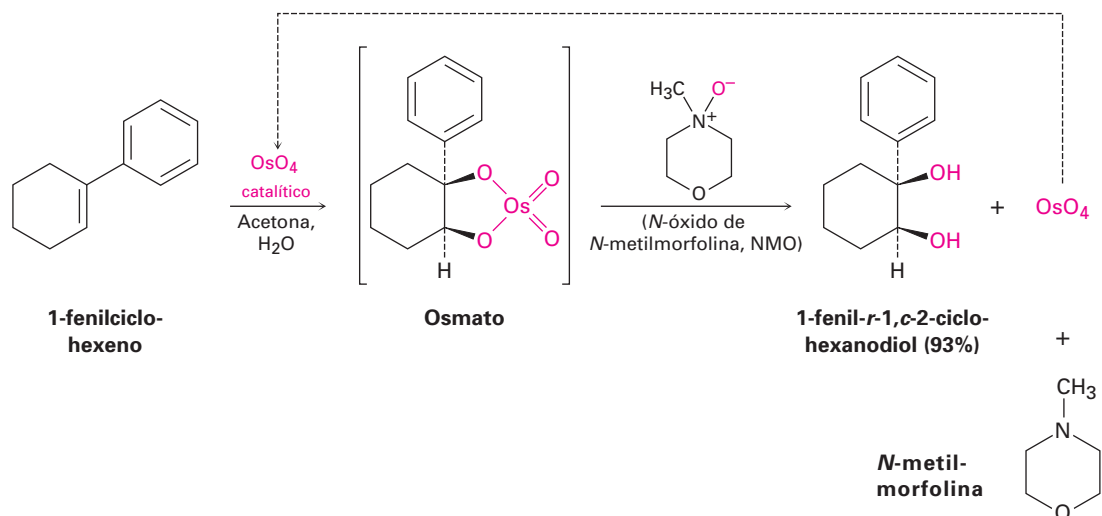
un ácido acuoso, al igual que resulta un *trans*-1,2-dibromuro cuando se halogena un cicloalqueno. Veremos con más detalle la química de epóxidos en la sección 18.6.



Puede realizarse directamente la hidroxilación sin pasar a través del epóxido intermediario al tratar un alqueno con tetróxido de osmio, OsO_4 . La reacción ocurre con estereoquímica *cis* y no involucra un carbocatión intermediario; en su lugar, sucede a través de un *osmato* cíclico intermediario, el cual se forma en una sola etapa por adición de OsO_4 al alqueno; este osmato cíclico se rompe utilizando bisulfito de sodio acuoso, NaHSO_3 .



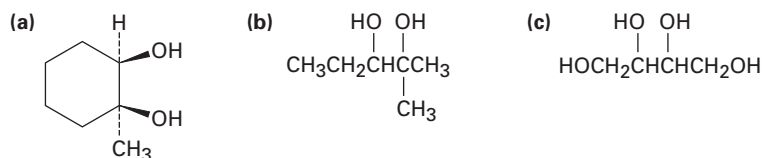
Desafortunadamente, un problema serio con la reacción de tetróxido de osmio es que el OsO_4 es muy caro y *muy* tóxico; como resultado, la reacción se realiza por lo general utilizando únicamente una pequeña cantidad catalítica de OsO_4 en presencia de una cantidad estequiométrica de un co-oxidante seguro y económico como el *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, abreviada como NMO. El osmato intermediario formado inicialmente reacciona con rapidez con NMO para producir el diol del producto más *N*-metilmorfolina y OsO_4 reoxidado. El OsO_4 reacciona con más alqueno en un ciclo catalítico.



Nótese que sería ambiguo un prefijo *cis*- o *trans*- cuando nombramos al diol derivado del 1-fenilciclohexeno debido a que el anillo tiene tres sustituyentes; en tal caso, el sustituyente con el número más bajo se toma como el sustituyente de referencia, denotado como *r*, y los otros sustituyentes se identifican como *cis* (*c*) o *trans* (*t*) a esa referencia. Cuando dos sustituyentes comparten el mismo número más bajo, se toma como referencia el que tenga mayor prioridad por las reglas de secuencia Cahn-Ingold-Prelog (sección 6.5). En el caso del 1-fenil-1,2-ciclohexanodiol el grupo –OH en el C1 es la referencia (*r*-1), y el –OH en el C2 es *cis* (*c*-2) o *trans* (*t*-2) a esa referencia; por tanto, el diol que resulta de la hidroxilación *cis* se nombra 1-fenil-*r*-1,*c*-2-ciclohexanodiol, y su isómero que resulta de la hidroxilación *trans* sería nombrado 1-fenil-*r*-1,*t*-2-ciclohexanodiol.

Problema 7.14 ¿Qué producto esperaría de la reacción del *cis*-2-buteno con ácido *meta*-cloroperoxi-benzoico? Muestre la estereoquímica.

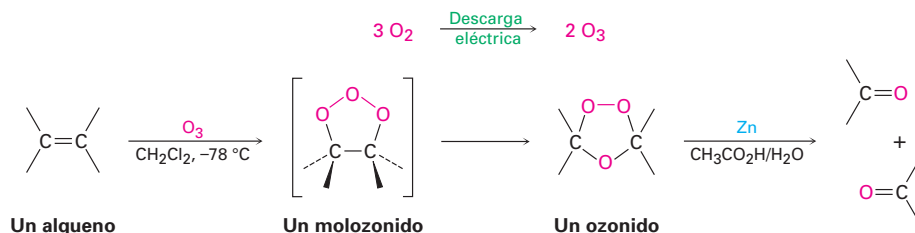
Problema 7.15 ¿Cómo prepararía cada uno de los siguientes compuestos empezando con un alqueno?



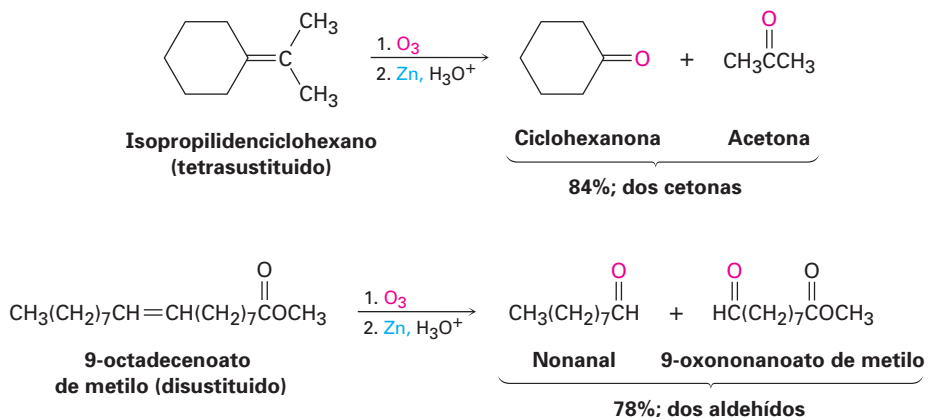
7.9 Oxidación de los alquenos: ruptura a compuestos carbonílicos

En todas las reacciones de adición de alquenos que hemos visto hasta ahora, se ha convertido en un enlace sencillo al enlace doble carbono-carbono pero se ha dejado intacto el carbono del esqueleto. Sin embargo, hay reactivos oxidantes poderosos que romperían los enlaces C=C y producirían dos fragmentos que contengan grupos carbonilo.

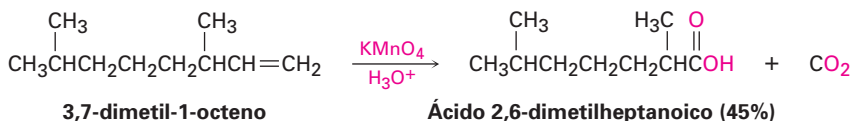
El ozono (O_3) es quizás el reactivo más útil para la ruptura de enlaces dobles. Preparado al pasar un flujo de oxígeno a través de una descarga eléctrica de alto voltaje, el ozono se adiciona rápidamente a un alqueno a bajas temperaturas para dar un intermediario cíclico llamado *molozónido*. Una vez formado, el molozónido se transpone espontáneamente para formar un *ozónido* y aunque no estudiaremos a detalle el mecanismo de esta transposición, el molozónido se separa en dos fragmentos que se recombinan en una manera diferente.



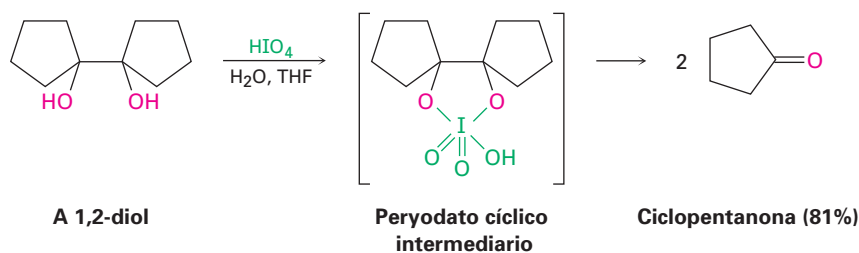
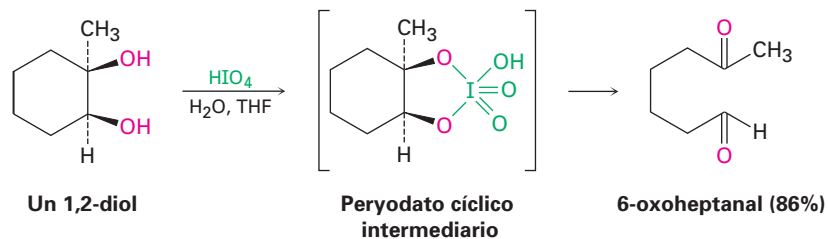
Los ozónidos con baja masa molecular son explosivos y por tanto no son aislados; por el contrario, el ozonido se trata inmediatamente con un agente reductor como el zinc metálico en ácido acético para convertirlo en compuestos carbonílicos. El resultado neto de la secuencia de ozonólisis/reducción es que se rompe el enlace $C=C$ y el oxígeno se une doblemente a cada uno de los carbonos del alqueno original; si se ozoniza un alqueno con un enlace doble tetrasustituido, resultan dos fragmentos de cetona; si se ozoniza un alqueno con un enlace doble trisustituido, resultan una cetona y un aldehído; y así sucesivamente.



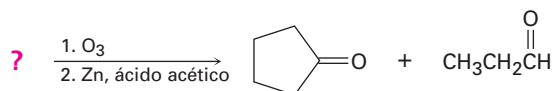
También causan la ruptura del enlace doble varios reactivos oxidantes diferentes al ozono; por ejemplo, el permanganato de potasio ($KMnO_4$) en disolución neutra o ácida rompe alquenos para dar productos que contengan carbonilo y si están presentes hidrógenos en el doble enlace, se producen ácidos carboxílicos; si están presentes dos hidrógenos en un carbono, se forma CO_2 .



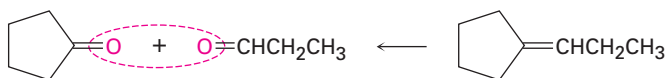
Además de la ruptura directa con ozono o KMnO_4 , también puede romperse un alqueno por hidroxilación inicial a un 1,2-diol seguida por el tratamiento con ácido peryódico, HIO_4 . Si los dos grupos $-\text{OH}$ están en una cadena abierta, resultan dos compuestos carbonílicos. Si los dos grupos $-\text{OH}$ están en un anillo, se forma un compuesto dicarbonílico sencillo de cadena abierta. Como se indica en los siguientes ejemplos, la reacción de ruptura sucede a través de un peryodato cíclico intermediario.

**EJEMPLO RESUELTO 7.3****Predicción del reactivo en una reacción de ozonólisis**

¿Qué alqueno produciría una mezcla de ciclopentanona y propanal en el tratamiento con ozono seguido por reducción con zinc?

**Estrategia**

La reacción de un alqueno con ozono, seguida de una reducción con zinc, rompe el enlace doble carbono-carbono y da dos fragmentos que contienen carbonilos, esto es, el enlace $\text{C}=\text{C}$ se convierte en dos enlaces $\text{C}=\text{O}$. Trabajando hacia atrás desde los productos que contienen carbonilos, el alqueno precursor puede encontrarse al remover el oxígeno de cada producto y al unir los dos átomos de carbono para formar un enlace doble.

Solución**Problema 7.16**

¿Qué productos esperarías obtener de la reacción del 1-metilciclohexeno con los siguientes reactivos?

- (a) KMnO_4 en disolución ácida (b) O_3 , seguido por Zn , $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$

Problema 7.17

Proponga estructuras para los alquenos que produzcan los siguientes productos en la reacción con ozono seguida por un tratamiento con Zn :

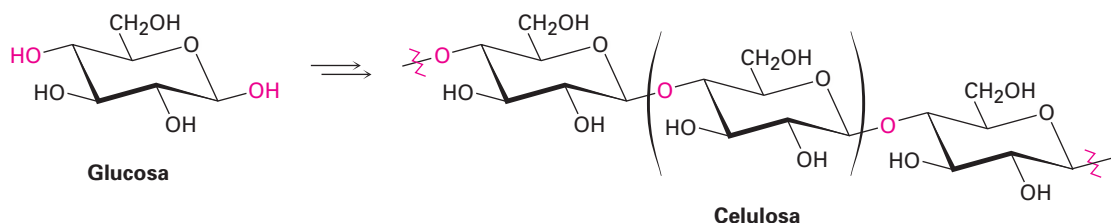
- (a) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O} + \text{H}_2\text{C}=\text{O}$ (b) 2 equivalentes $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$

7.10 Adiciones de radicales a los alquenos: polímeros

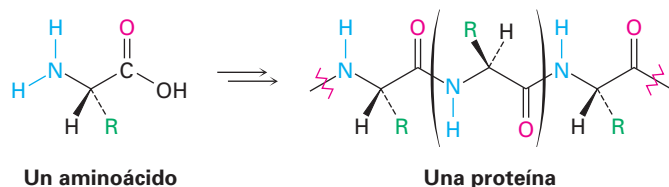
En la sección 5.3 hicimos una breve introducción a las reacciones por radicales y en esa ocasión mencionamos que pueden añadirse radicales a los enlaces dobles de los alquenos, tomando un electrón del enlace doble y dejando uno en el átomo de carbono para producir un radical nuevo. Ahora veremos el proceso con más detalle, enfocándonos en la síntesis industrial de los polímeros de alqueno.

Un **polímero** es simplemente una molécula grande, a veces *muy* grande, formada por la unión repetitiva de varias moléculas pequeñas entre sí, llamadas **monómeros**. La naturaleza hace un gran uso de los polímeros biológicos, por ejemplo, la celulosa es un polímero construido por la repetición de unidades del monómero de la glucosa; las proteínas son polímeros construidos por la repetición de monómeros de aminoácidos; y los ácidos nucleicos son polímeros construidos por la repetición de monómeros de nucleótidos. Los polímeros sintéticos, como el polietileno, son químicamente mucho más sencillos que los biopolímeros, pero hay una gran diversidad en sus estructuras y propiedades, dependiendo de la identidad de los monómeros y de las condiciones de reacción utilizadas para la polimerización.

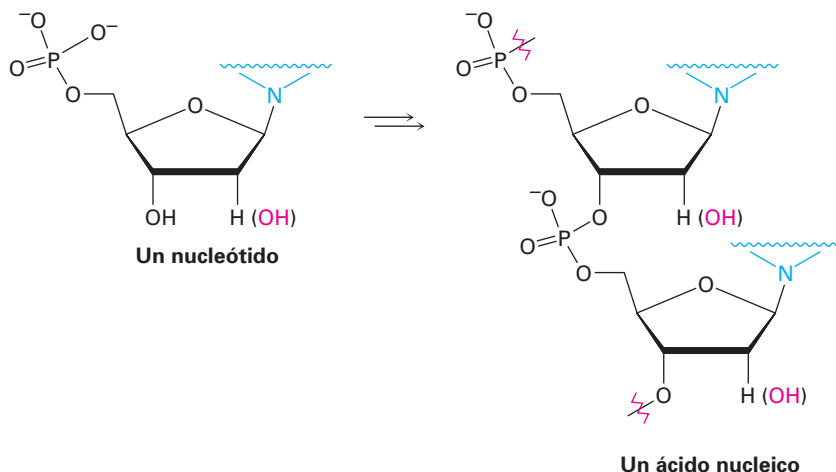
Celulosa, un polímero de la glucosa

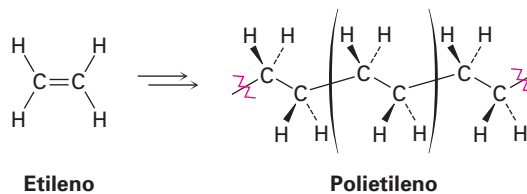


Proteína, un polímero de aminoácidos



Ácido nucleico, un polímero de nucleótidos

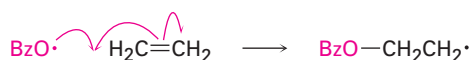
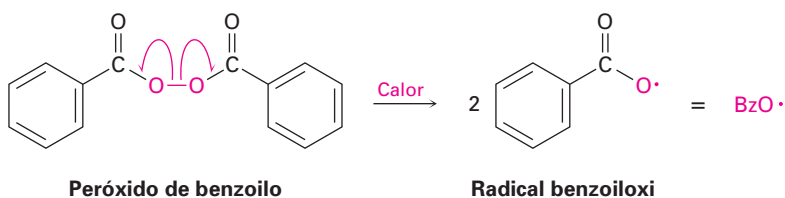


Poliuretano, un polímero sintético del etileno

Los polímeros más sencillos son aquellos que resultan cuando un alqueno es tratado con una pequeña cantidad de un radical como catalizador; por ejemplo, el etileno produce poliuretano, un alcano enorme que puede tener hasta 200 000 unidades de monómeros incorporados en una gigantesca cadena de hidrocarburos. En Estados Unidos se fabrican al año aproximadamente 14 millones de toneladas de poliuretano.

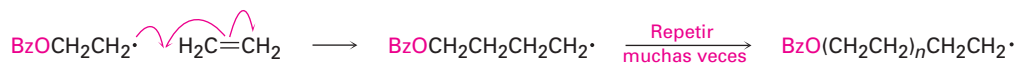
Históricamente, la polimerización del etileno se realizaba a alta presión (1000-3000 atm) y a temperatura elevada (100-250 °C) en la presencia de un catalizador como el peróxido de benzoilo, aunque ahora se utilizan con más frecuencia otros catalizadores y condiciones de reacción. La etapa clave es la adición de un radical al enlace doble del etileno, una reacción similar en varios aspectos a la que sucede en la adición de un electrófilo. Al escribir el mecanismo, recuerde que se utiliza una flecha curva con media punta, o “anzuelo” \frown , para mostrar el movimiento de un solo electrón, por lo contrario se utiliza una flecha curva con punta completa para mostrar el movimiento de un par de electrones en una reacción polar.

■ **Iniciación** La reacción de polimerización se inicia cuando unos cuantos radicales son generados por el calentamiento de una pequeña cantidad del catalizador peróxido de benzoilo rompiéndose el enlace débil O—O. Se añade un radical benzoiloxi al enlace C=C del etileno para generar un radical carbono. Un electrón del enlace C=C se aparea con el electrón impar en el radical benzoilo para formar un enlace C—O, y el otro electrón permanece en el carbono.

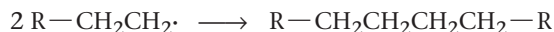


■ **Propagación** La polimerización ocurre cuando se adiciona el radical carbono formado en la etapa de iniciación a otra molécula de etileno para produ-

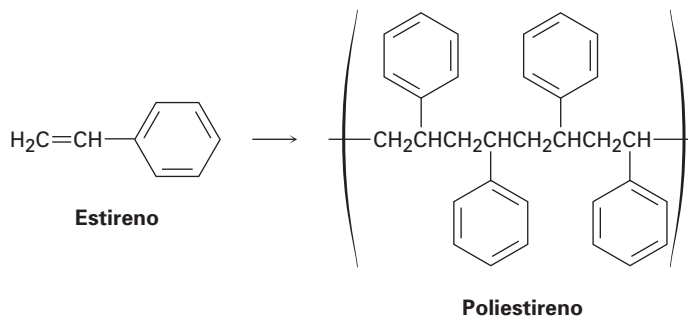
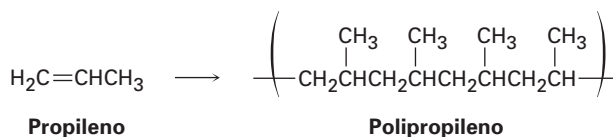
cir otro radical; la repetición de cientos o miles de veces el proceso construye la cadena del polímero.



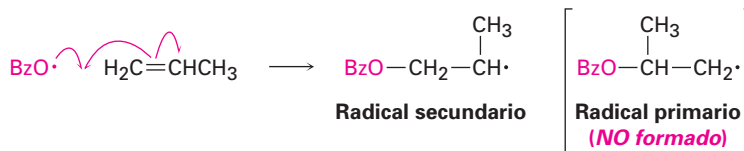
■ **Terminación** Se finaliza eventualmente el proceso en cadena por una reacción que consume el radical; la combinación de dos cadenas en crecimiento es una posible reacción de terminación de la cadena.



El etileno no es único en su habilidad para formar un polímero. También experimentan polimerización varios etilenos sustituidos, llamados *monómeros de vinilo*, para producir polímeros con grupos sustituyentes espaciados de manera regular en los átomos de carbono alternados a lo largo de la cadena; por ejemplo, el propileno produce polipropileno, y el estireno produce poliestireno.



Cuando se polimeriza un monómero de vinilo sustituido asimétricamente como el propileno o el estireno, las etapas de adición de radicales suceden en cualquier extremo del enlace doble para producir un radical primario intermedio ($\text{RCH}_2\cdot$) o un radical secundario ($\text{R}_2\text{CH}\cdot$); sin embargo, al igual que en las reacciones de adición electrofílica encontramos que sólo se forma el radical secundario más sustituido.



La tabla 7.1 muestra algunos polímeros de alquenos comercialmente importantes, sus usos y los monómeros de vinilo de los cuales están hechos.

Tabla 7.1 Algunos polímeros de los alquenos y sus usos

Monómero	Fórmula	Nombre comercial o común del polímero	Usos
Etileno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	Polietileno	Empaques, botellas
Propeno (propileno)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_3$	Polipropileno	Molduras, cuerdas, alfombras
Cloroetileno (cloruro de vinilo)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCl}$	Poli(cloruro de vinilo) Tedlar	Aislante, películas, tubos
Estireno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	Poliestireno	Espuma, molduras
Tetrafluoroetileno	$\text{F}_2\text{C}=\text{CF}_2$	Teflón	Juntas, recubrimientos
Acilonitrilo	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCN}$	Orlón, acrilán	Fibras
Metacrilato de metilo	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CCO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Plexiglás, lucita	Pintura, láminas, molduras
Acetato de vinilo	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHOCOCH}_3$	Poli(acetato de vinilo)	Pintura, adhesivos, espumas

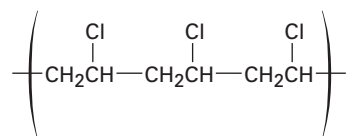
EJEMPLO RESUELTO 7.4

Predicción de la estructura de un polímero

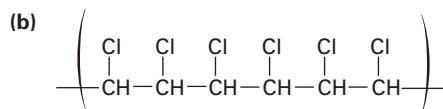
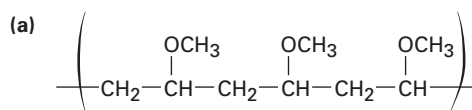
Muestre la estructura del poli(cloruro de vinilo), un polímero hecho a partir de $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCl}$; dibuje varias unidades de repetición.

Estrategia Rompa mentalmente el enlace doble carbono-carbono en la unidad del monómero, y forme enlaces simples al conectar entre sí numerosas unidades.

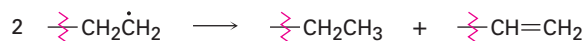
Solución La estructura general del poli(cloruro de vinilo) es



Problema 7.18 Muestre las unidades de monómero que utilizaría para preparar los siguientes polímeros:



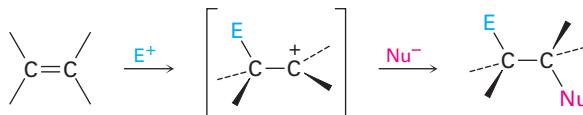
Problema 7.19 La siguiente reacción entre dos radicales es una de las etapas de terminación de la cadena que ocurren algunas veces para interrumpir la polimerización. Proponga un mecanismo para la reacción, utilizando flechas con forma de anzuelo para indicar el flujo electrónico.



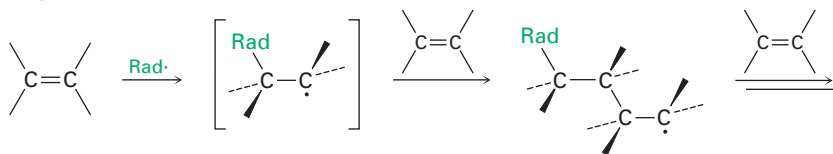
7.11 Adiciones biológicas de radicales a los alquenos

La misma alta reactividad de los radicales que hace posible la polimerización de alquenos vista en la sección previa, también dificulta la realización de reacciones por radicales en moléculas complejas; como resultado, existen varias limitaciones en la utilidad de las reacciones de adición de radicales en el laboratorio. A diferencia de una adición *electrofilica*, donde la reacción ocurre una vez y el catión reactivo intermediario se elimina rápidamente en la presencia de un nucleófilo, por lo general el reactivo intermediario en una reacción por *radicales* no se elimina, por lo que reacciona una y otra vez de una manera incontrolable.

Adición electrofilica
(Se elimina el intermediario,
por lo que la reacción se detiene.)



Adición de radicales
(No se elimina el intermediario,
por lo que la reacción no se detiene.)



En las reacciones biológicas, la situación es diferente a la del laboratorio, sólo se presenta a la vez una molécula de sustrato en el sitio activo de la enzima donde sucede la reacción, y esa molécula se mantiene en una posición precisa, con coenzimas y otros grupos cercanos de reacción necesarios. Como resultado, las reacciones por radicales biológicas son más controladas y más comunes que las reacciones por radicales industriales o en el laboratorio. Un ejemplo particularmente impresionante ocurre en la biosíntesis de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, donde se lleva a cabo una secuencia de cuatro adiciones de radicales. En la sección 5.3 se explicó brevemente el mecanismo de reacción.

La síntesis de la prostaglandina comienza con la abstracción de un átomo de hidrógeno del C13 del ácido araquidónico por un radical hierro-oxígeno (figura 7.9, etapa 1) para dar un radical carbono que reacciona con el O₂ en el C11 a través de una de sus formas resonantes (etapa 2). El radical oxígeno que resulta

se añade al enlace doble C8–C9 (etapa 3) para dar un radical carbono en C8, el cual se adiciona al enlace doble C12–C13 y da un radical carbono en C13 (etapa 4). Se adiciona una forma resonante de este radical carbono en C15 a una segunda molécula de O₂ (etapa 5), completando el esqueleto de la prostaglandina, y la reducción del enlace O–O da prostaglandina H₂ (etapa 6); la ruta parece complicada, pero el proceso completo está catalizado con un control exquisito por sólo una enzima.

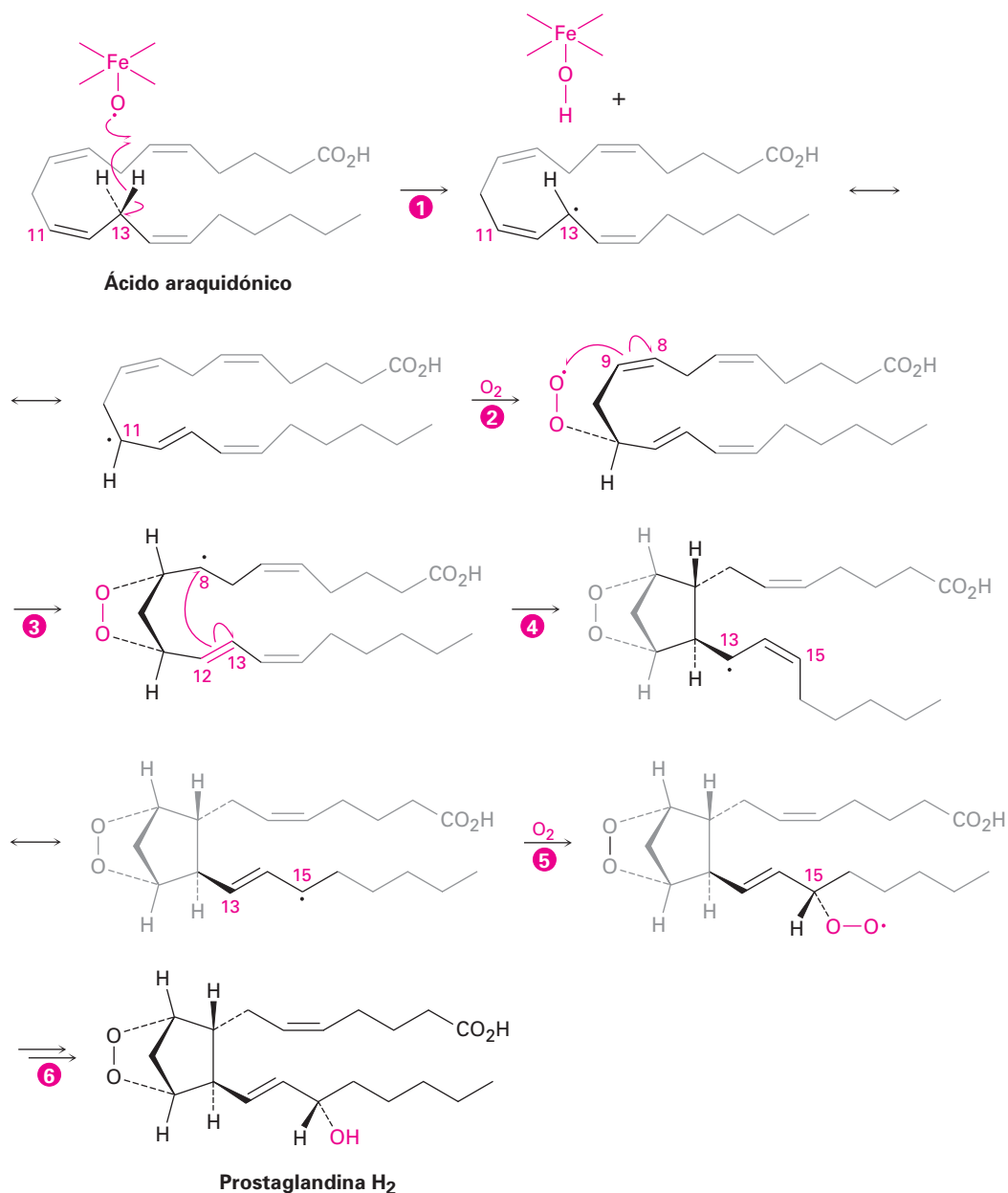


Figura 7.9 Ruta para la biosíntesis de las prostaglandinas a partir de ácido araquidónico. Las etapas 2 y 5 son reacciones de adición de radicales para O₂; las etapas 3 y 4 son adiciones de radicales para enlaces dobles carbono-carbono.



Caucho natural



© Macduff Everton/Corbis

El caucho natural se obtiene de la corteza de árbol de caucho, *Hevea brasiliensis*, que crece en enormes plantaciones en Asia Suroriental.

El caucho, un nombre inusual para una sustancia inusual, es un polímero de alqueno de origen natural producido por más de 400 plantas diferentes. La mayor fuente es el así llamado árbol de caucho, *Hevea brasiliensis*, a partir del cual el material crudo se obtiene practicando un corte en el tronco que atraviesa la corteza y permite su goteo. El nombre *caucho* fue acuñado por Joseph Priestley, el descubridor del oxígeno y uno de los primeros investigadores de la química del caucho, por la sencilla razón de que uno de los primeros usos del caucho fue para borrar las marcas de lápiz sobre papel.

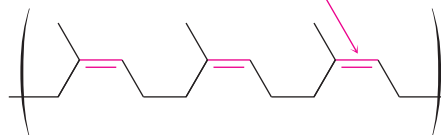
A diferencia del polietileno y otros polímeros de alquenos sencillos, el caucho natural es un polímero de un *dieno*, el isopreno (2-metil-1,3-butadieno). La polimerización ocurre por adición de unidades de monómeros de isopreno a la cadena en crecimiento, llevando a la formación de un polímero que sigue conteniendo enlaces dobles espaciados de manera regular en intervalos de cada cuatro carbonos. Como muestra la siguiente estructura, estos enlaces dobles tienen estereoquímica Z:



Varias unidades de isopreno



Geometría Z



Un segmento del caucho natural

El caucho crudo, llamado *látex*, se colecta del árbol como una dispersión acuosa que se lava, seca y coagula al calentarse en el aire. El polímero resultante tiene cadenas que promedian alrededor de 5000 unidades de monómeros de longitud y tienen masas moleculares de 200 000 a 500 000 uma. Este caucho crudo coagulado es muy suave y pegajoso como para utilizarse, sino hasta que se le endurece al calentarlo con azufre natural, un proceso llamado *vulcanización*. Por mecanismos que aún no se comprenden por completo, la vulcanización intersecta los enlaces que mantienen unidas entre sí las cade-

(continúa)

nas de caucho al formar enlaces carbono-azufre entre ellas, de esta manera endurece y hace rígido al polímero. Puede variarse el grado exacto de endurecimiento, produciendo un material lo suficientemente suave para hacer neumáticos de automóvil o lo suficientemente duro para fabricar bolas de boliche (*ebonita*).

La habilidad notable del caucho para estirarse y contraerse a su forma original se debe a las formas irregulares de las cadenas de polímero causadas por los enlaces dobles. Estos enlaces dobles introducen dobleces y deformaciones en las cadenas del polímero, por tanto evitan que las cadenas vecinas se aniden entre sí. Cuando se estira, las cadenas enredadas en forma aleatoria se enderezan y orientan en la dirección del jalón pero se mantienen sin deslizarse una sobre otra por las intersecciones en los enlaces, y cuando se elimina la tensión, el polímero regresa a su estado aleatorio original.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Los alquenos generalmente se preparan por una *reacción de eliminación*, como la *deshidrohalogenación*, la eliminación del HX de un haluro de alquilo, o *deshidratación*, la eliminación de agua de un alcohol.

Se añade HCl, HBr o HI a los alquenos a través de un mecanismo de adición electrofílica de dos etapas. La reacción inicial del enlace doble nucleofílico con el H⁺ da un carbocatión intermediario, el cual reacciona con el ion haluro. Se añade bromo y cloro a los alquenos a través del anillo con tres miembros del **ion bromonio** o del ion cloronio intermediarios para que los productos de la adición tengan **estereoquímica anti**. Si se presenta agua durante la reacción de adición del halógeno, se forma una **halohidrina**.

La hidratación de un alqueno, la adición de agua, se realiza a través de dos procedimientos, dependiendo del producto deseado. La **oximercuración** involucra la adición electrofílica de Hg²⁺ a un alqueno, seguida por la captura del catión intermediario con agua y el tratamiento subsecuente con NaBH₄. La **hidroboración** involucra la adición de borano (BH₃) seguida por la oxidación del organoborano intermediario con H₂O₂ alcalino. Los dos métodos de hidratación son complementarios: la oximercuración da el producto de la adición de Markovnikov, mientras que la hidroboración/oxidación da el producto con **estereoquímica sin** anti Markovnikov.

Un **carbeno**, R₂C:, es una molécula neutra que contiene un carbono divalente con sólo seis electrones de valencia. Los carbenos son sumamente reactivos hacia los alquenos, adicionándose para dar ciclopropanos. Los ciclopropanos no halogenados se preparan mejor por el tratamiento del alqueno con CH₂I₂ y zinc-cobre, un proceso llamado **reacción de adición de Simmons-Smith**.

Los alquenos se **reducen** por la adición de H₂ en presencia de un catalizador como el platino o el paladio para producir alcanos, un proceso llamado **hidrogenación catalítica**. Los alquenos también se **oxidan** por la reacción con un peroxiácido para dar **epóxidos**, los cuales pueden convertirse en trans-1,2-dioles a través de la hidrólisis del epóxido catalizada por ácidos. Los cis-1,2-dioles correspondientes pueden hacerse directamente a partir de alquenos por la **hidroxilación** con OsO₄. Los alquenos también pueden romperse para producir compuestos carbonílicos por la reacción con ozono, seguida por la reducción con zinc metálico.

Los **polímeros** de alquenos, moléculas grandes que resultan al repetir varios cientos o miles de veces la unión entre sí de pequeñas unidades de **monómeros**,

carbeno, 227
 epóxido, 233
 estereoespecífico, 228
 estereoquímica anti, 216
 estereoquímica sin, 224
 glicol, 234
 halohidrina, 218
 hidroboración, 223
 hidrogenación, 229
 hidroxilación, 234
 ion bromonio, 217
 monómero, 239
 oxidación, 233
 oximercuración, 222
 ozonido, 237
 polímero, 239
 reacción de Simmons-Smith,
 228
 reducción, 229

se forman por la reacción de alquenos sencillos con un radical iniciador a temperatura y presión altas. Son ejemplos comunes el polietileno, el polipropileno y el poliestireno. Como regla general, las reacciones de adición no son comunes en el laboratorio pero ocurren con mucha más frecuencia en rutas biológicas.

Aprendizaje de las reacciones

¿Cuánto es siete por nueve? Sesenta y tres, por supuesto. No tuvo que detenerse y calcularlo; conocía la respuesta de inmediato porque hace mucho aprendió las tablas de multiplicar. Requiere el mismo método el aprendizaje de las reacciones de la química orgánica: si se quiere que las reacciones sean de utilidad deben aprenderse para recordarlas de inmediato.

Para aprender las reacciones, distintas personas recurren a diferentes métodos; algunas hacen tarjetas didácticas; otras encuentran de más ayuda el estudio con amigos; para ayudar a guiar su estudio, la mayor parte de los capítulos en este libro finaliza con un resumen de las reacciones recién presentadas. Aunque fundamentalmente no existen atajos, el aprendizaje de la química orgánica exige esfuerzo.

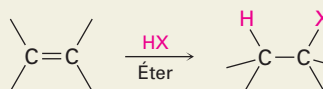
RESUMEN DE REACCIONES

Nota: No se denota la estereoquímica de las moléculas, a menos que se indique específicamente con líneas gruesas, sólidas y punteadas.

1. Reacciones de adición de alquenos

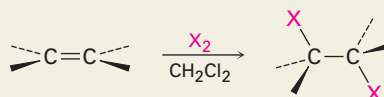
(a) Adición de HCl, HBr y HI (secciones 6.7 y 6.8)

Ocurre con regioquímica de Markovnikov, con el H que se adiciona al carbono menos sustituido del alqueno y el halógeno que se adiciona a al carbono más sustituido.



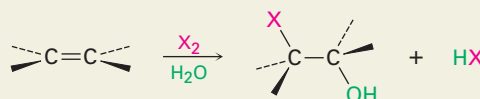
(b) Adición de halógenos Cl₂ y Br₂ (sección 7.2)

Se observa adición anti a través de un ion halonio intermediario.



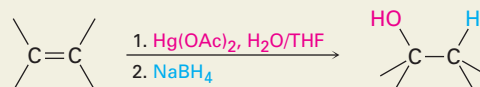
(c) Formación de halohidrin (sección 7.3)

Ocurre con regioquímica de Markovnikov y estereoquímica anti.



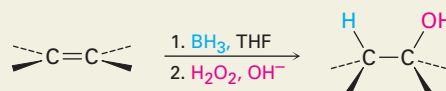
(d) Adición de agua por oximercuración (sección 7.4)

Ocurre con regioquímica de Markovnikov.



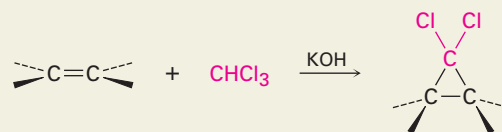
(e) Adición de agua por hidrobromación/oxidación (sección 7.5)

Ocurre con adición sin anti Markovnikov.

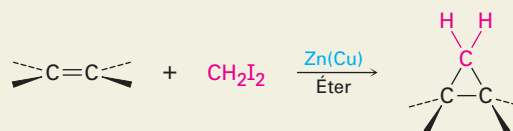


(f) Adición de carbenos para producir ciclopropanos (sección 7.6)

(1) Adición de diclorocarbeno

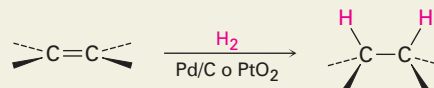


(2) Reacción de Simmons-Smith



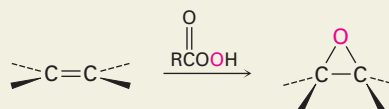
(g) Hidrogenación catalítica (sección 7.7)

Ocurre con adición sin.



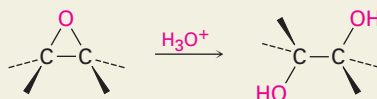
(h) Epoxidación con un peroxiacido (sección 7.8)

Ocurre con adición sin.



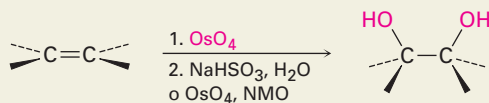
- (i) Hidroxilación por hidrólisis de epóxido catalizada por ácido (sección 7.8)

Ocurre con estereoquímica anti.



- (j) Hidroxilación con OsO_4 (sección 7.8)

Ocurre con adición sin.

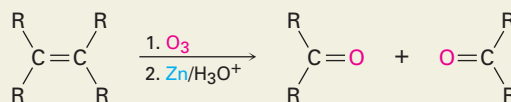


- (k) Polimerización por radicales (sección 7.10)

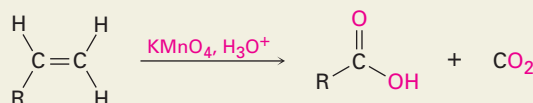
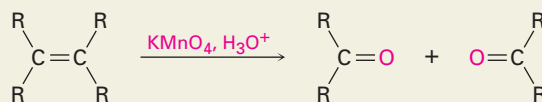


2. Rompimiento oxidativo de alquenos (sección 7.9)

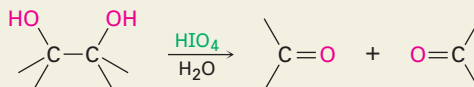
- (a) Reacción con ozono seguida de zinc en ácido acético



- (b) Reacción con KMnO_4 en disolución ácida



3. Rompimiento de 1,2-dioles (sección 7.9)



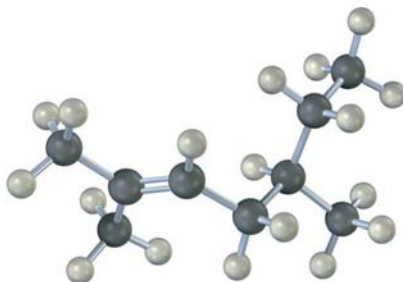
EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

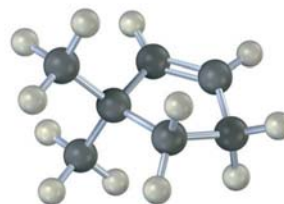
(Los problemas 7.1 a 7.19 aparecen dentro del capítulo.)

7.20 Nombre los siguientes alquenos y prediga el producto de sus reacciones con (i) ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, (ii) KMnO_4 en disolución ácida y (iii) O_3 , seguidas por Zn en ácido acético:

(a)

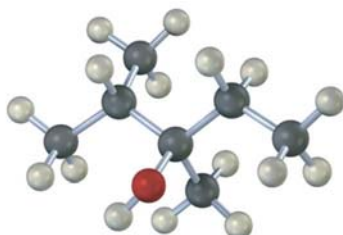


(b)

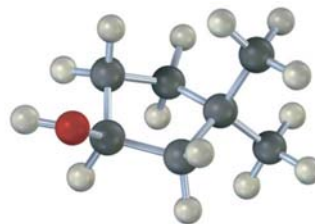


7.21 Dibuje las estructuras de los alquenos que producirían por hidratación los siguientes alcoholes (rojo = O). Diga en cada caso si utilizaría hidroboración/oxidación u oximercuración.

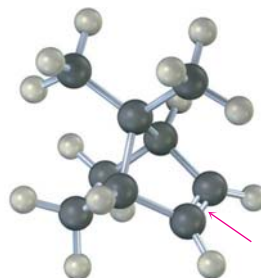
(a)



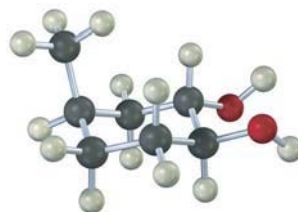
(b)



7.22 El siguiente alqueno experimenta hidroboración/oxidación para producir un solo producto en lugar de una mezcla. Explique el resultado y dibuje el producto mostrando su estereoquímica.

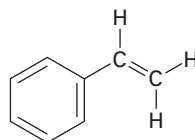


7.23 ¿A partir de cuál alqueno se hizo el siguiente 1,2-diol y qué método se utilizó, hidrólisis de epóxido u OsO_4 ?



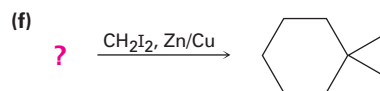
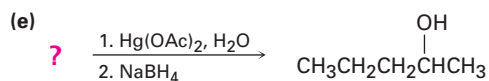
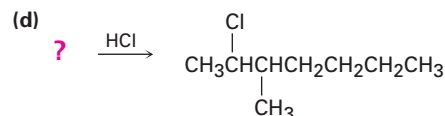
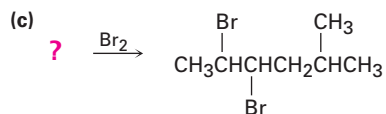
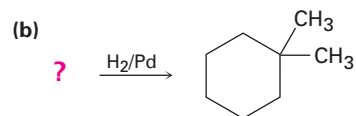
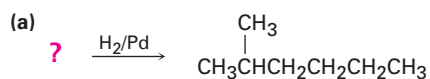
PROBLEMAS ADICIONALES

7.24 Haga una predicción de los productos de las siguientes reacciones (en todos los casos el anillo aromático es inerte) y cuando sea relevante indique la regioquímica.

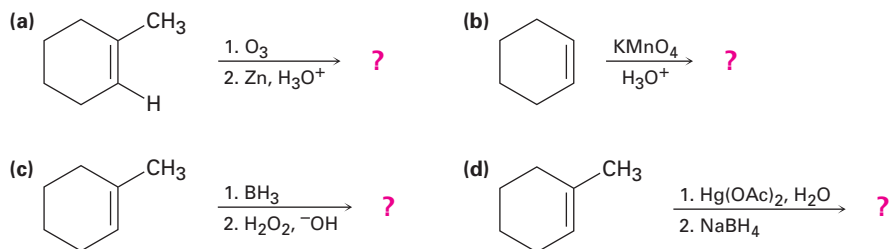


- | | | |
|-----|----------------------------------------------------------------|---|
| (a) | $\xrightarrow{\text{H}_2/\text{Pd}}$ | ? |
| (b) | $\xrightarrow{\text{Br}_2}$ | ? |
| (c) | $\xrightarrow[\text{NMO}]{\text{OsO}_4}$ | ? |
| (d) | $\xrightarrow{\text{Cl}_2, \text{H}_2\text{O}}$ | ? |
| (e) | $\xrightarrow{\text{CH}_2\text{I}_2, \text{Zn}/\text{Cu}}$ | ? |
| (f) | $\xrightarrow{\text{Ácido } meta\text{-cloro-peroxibenzoico}}$ | ? |

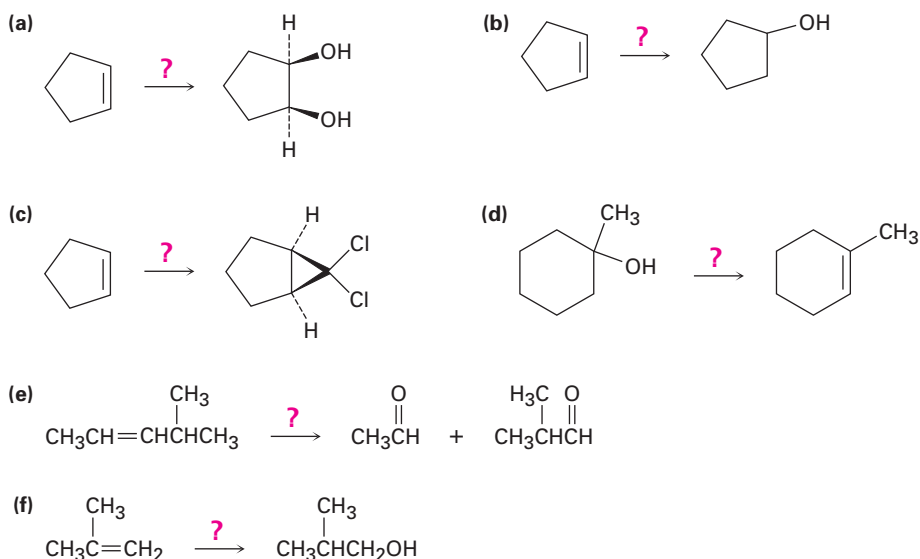
7.25 Sugiera estructuras para los alquenos que den los siguientes productos de la reacción; en algunos casos puede haber más de una respuesta.



7.26 Haga una predicción de los productos de las siguientes reacciones, mostrando cuando sea apropiado la regioquímica y la estereoquímica:



7.27 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones? Diga qué reactivos utilizaría en cada caso.

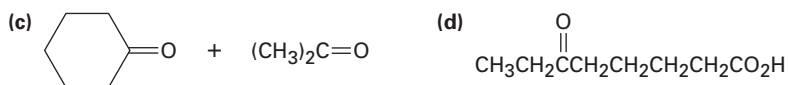


7.28 ¿Cuál reacción esperaría que sea más rápida, la adición de HBr al ciclohexeno o al 1-metilciclohexeno? Explique.

7.29 ¿Qué producto resultará de la hidrobromación/oxidación del 1-metilciclopenteno con borano deuterado, BD_3 ? Muestre la estereoquímica (arreglo espacial) y la regioquímica (orientación) del producto.

7.30 Dibuje la estructura de un alqueno que sólo produzca acetona $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$, en ozonólisis seguida por el tratamiento con Zn.

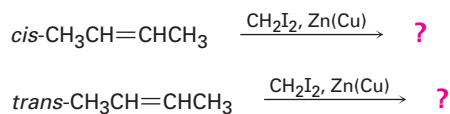
7.31 Muestre las estructuras de los alquenos que dan los siguientes productos por el rompimiento oxidativo con KMnO_4 en disolución ácida:



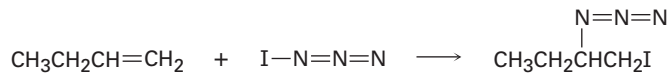
- 7.32** El compuesto A tiene la fórmula $C_{10}H_{16}$. Por hidrogenación catalítica sobre paladio, reacciona con 1 equivalente molar del H_2 . El compuesto A también experimenta una reacción con ozono, seguida por tratamiento con zinc, para producir una dicetona asimétrica, B ($C_{10}H_{16}O_2$).
- ¿Cuántos anillos tiene A?
 - ¿Qué estructuras tienen A y B?
 - Escriba las reacciones.
- 7.33** Un hidrocarburo desconocido A con la fórmula C_6H_{12} reacciona con 1 equivalente molar del H_2 sobre un catalizador de paladio. El hidrocarburo A también reacciona con OsO_4 para dar un diol B. Cuando se oxida con $KMnO_4$ en disolución ácida, A da dos fragmentos. Un fragmento es el ácido propanoico, $CH_3CH_2CO_2H$, y el otro fragmento es la cetona C. ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C? Escriba todas las reacciones y muestre su razonamiento.
- 7.34** Utilizando una reacción de rompimiento oxidativo, explique cómo distinguiría entre los dos dienos isoméricos siguientes:



- 7.35** El compuesto A, $C_{10}H_{18}O$, experimenta una reacción con H_2SO_4 diluido a $50\text{ }^\circ\text{C}$ para producir una mezcla de dos alquenos, $C_{10}H_{16}$. El alqueno principal, B, sólo da ciclopentanona después de un tratamiento con ozono seguido por la reducción con zinc en ácido acético. Identifique A y B y escriba las reacciones.
- 7.36** Los isómeros cis y trans del 2-buteno dan como productos distintos ciclopropanos en la reacción de Simmons-Smith. Muestre la estructura de cada uno y explique la diferencia.

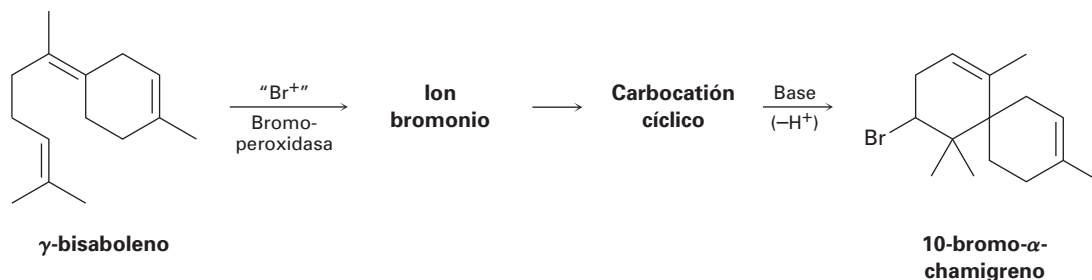


- 7.37** La azida de yodo, IN_3 , se añade a los alquenos a través de un mecanismo electrofílico similar al del bromo. Si se utiliza un alqueno monosustituido como el 1-buteno, sólo resulta un producto:



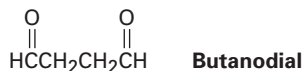
- Añada pares de electrones no enlazados a la estructura del IN_3 mostrada y dibuje una segunda forma resonante para la molécula.
- Calcule las cargas formales para los átomos en ambas estructuras resonantes que dibujó para el IN_3 en el inciso (a).
- A razón del resultado observado cuando se añade el IN_3 al 1-buteno, ¿cuál es la polaridad del enlace $I-N_3$? Proponga un mecanismo para la reacción utilizando flechas curvas para mostrar el flujo electrónico en cada etapa.

- 7.38** El 10-bromo- α -chamigreno, un compuesto aislado a partir de una alga marina, se piensa que se biosintetiza a partir del γ -bisaboleno a través de la siguiente ruta:

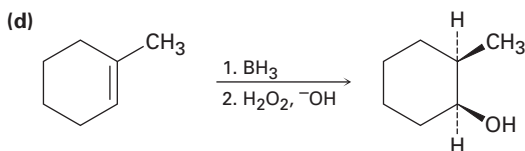
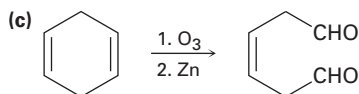
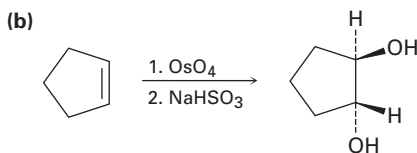
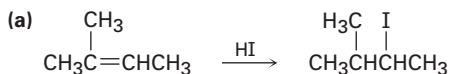


Dibuje las estructuras del bromonio y carbocatión cíclico intermedios y proponga los mecanismos para las tres etapas.

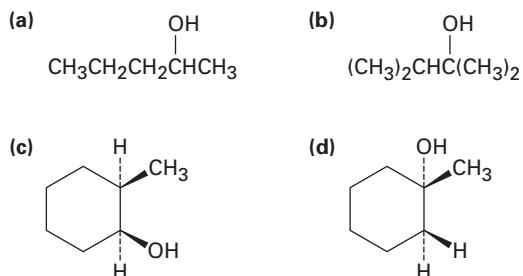
- 7.39** Dibuje la estructura de un hidrocarburo que absorbe 2 equivalentes molares de H_2 por hidrogenación catalítica y que sólo da butanodial en ozonólisis.



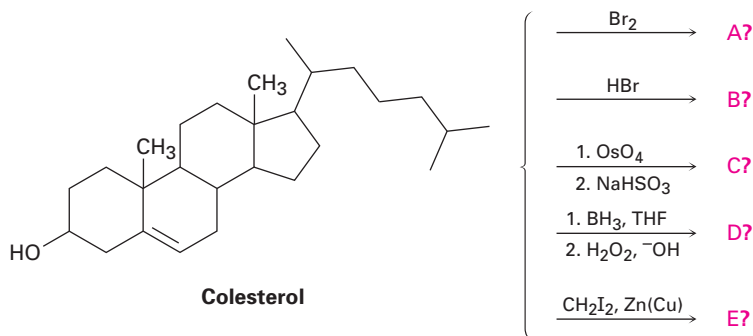
- 7.40** La reacción de Simmons-Smith del ciclohexeno con diyodometano da un ciclopropano como único producto, pero la reacción análoga del ciclohexeno con 1,1-diyodoetano da (en baja producción) como productos una mezcla de dos metilciclopropanos isoméricos, ¿cuáles son los dos productos y cómo difieren?
- 7.41** Al planear la síntesis de un compuesto a partir de otro, es tan importante saber qué *no* hacer como qué hacer; todas las siguientes reacciones tienen varias desventajas. Explique los problemas potenciales de cada una.



7.42 ¿Cuáles de los siguientes alcoholes *no* se pueden preparar selectivamente por hidrobioración/oxidación de un alqueno? Explique.



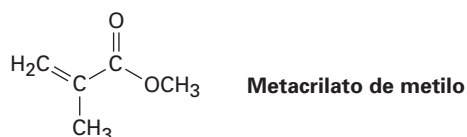
7.43 Haga una predicción de los productos de las siguientes reacciones; no se preocupe acerca del tamaño de la molécula y concéntrese en los grupos funcionales.



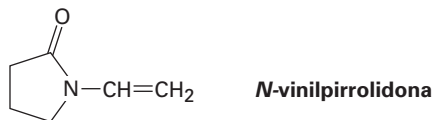
7.44 El atrayente sexual de la mosca doméstica común es un hidrocarburo con la fórmula $\text{C}_{23}\text{H}_{46}$. Se obtienen dos productos por el tratamiento con KMnO_4 en disolución ácida, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}_2\text{H}$ y $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$. Proponga una estructura.

7.45 El compuesto A tiene la fórmula C_8H_8 . Reacciona rápidamente con KMnO_4 para dar CO_2 y un ácido carboxílico, B ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$), pero sólo reacciona con 1 equivalente molar de H_2 en la hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio. En la hidrogenación bajo condiciones que reducen anillos aromáticos, se necesitan 4 equivalentes del H_2 y se produce un hidrocarburo C (C_8H_{16}), ¿cuáles son las estructuras de A, B y C? Escriba las reacciones.

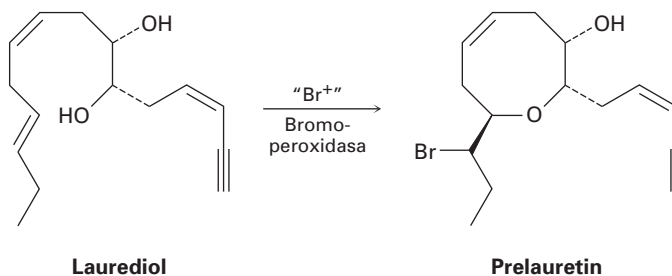
7.46 El Plexiglás, un plástico transparente utilizado para hacer varios artículos moldeados, se obtiene por la polimerización del metacrilato de metilo. Dibuje un segmento representativo del Plexiglás.



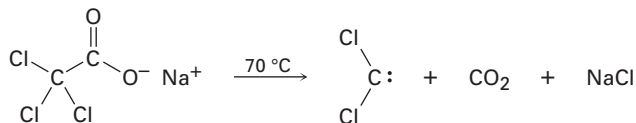
- 7.47** El poli(vinilpirrolidona), preparado a partir de *N*-vinilpirrolidona, se utiliza en cosméticos y como un sustituto sintético de la sangre. Dibuje un segmento representativo del polímero.



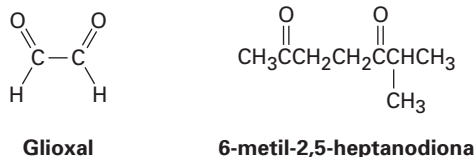
- 7.48** La reacción del 2-metilpropeno con CH_3OH en la presencia de H_2SO_4 como catalizador produce el éter metil *ter*-butílico, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, a través de un mecanismo análogo al de la hidratación de alquenos catalizada por ácidos. Escriba el mecanismo utilizando flechas curvas para cada etapa.
- 7.49** Aislado a partir de una alga marina, se piensa que el prelauretina se biosintetiza a partir del laurediol a través de la siguiente ruta. Proponga un mecanismo.



- 7.50** ¿Cómo distinguiría, utilizando pruebas químicas sencillas, los siguientes pares de compuestos? Indique cómo lo realizaría y cómo lo visualizaría.
(a) Ciclopenteno y ciclopentano (b) 2-hexeno y benceno
- 7.51** El diclorocarbena puede generarse al calentar tricloroacetato de sodio. Proponga un mecanismo para la reacción y utilice flechas curvas para indicar el movimiento de los electrones en cada etapa. ¿Qué relación tiene su mecanismo con la eliminación de HCl inducida por una base a partir del cloroformo?

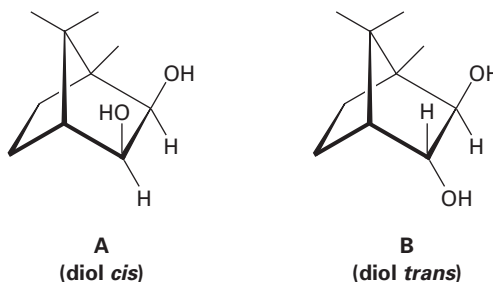


- 7.52** El α -terpineno, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$, es un hidrocarburo con olor agradable que se aísla del aceite de mejorana. Por hidrogenación sobre un catalizador de paladio, el α -terpineno reacciona con 2 equivalentes molares de H_2 para producir un hidrocarburo, $\text{C}_{10}\text{H}_{20}$. Por ozonólisis, seguida por reducción con zinc y ácido acético, el α -terpineno forma dos productos, glioxal y 6-metil-2,5-heptanodiona.

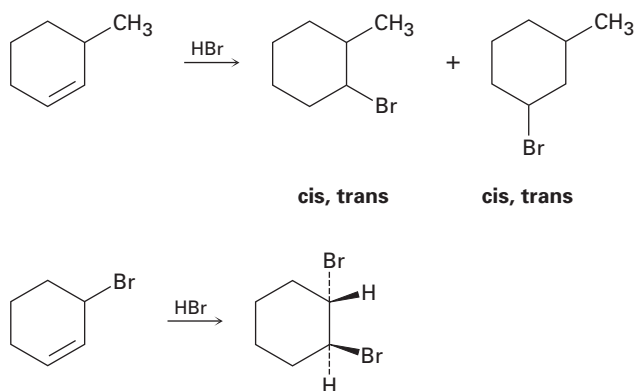


- (a) ¿Cuántos grados de insaturación tiene el α -terpineno?
 (b) ¿Cuántos enlaces dobles y cuántos anillos tiene?
 (c) Proponga una estructura para el α -terpineno.

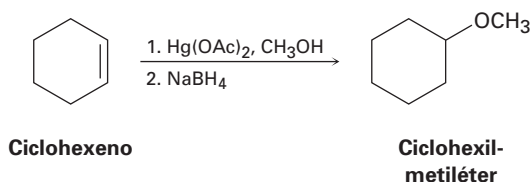
7.53 La evidencia que el rompimiento de los 1,2-dioles ocurre a través de un peryodato cíclico de cinco miembros intermedio se basa en *datos cinéticos*, la medición de la rapidez de reacción. Cuando se prepararon los dioles A y B y se midieron la rapidez de sus reacciones con HIO_4 , se encontró que el diol A se rompe aproximadamente 1 millón de veces más rápido que el diol B. Haga modelos moleculares de A y B y de los peryodatos cíclicos intermedios potenciales y explique los resultados cinéticos.



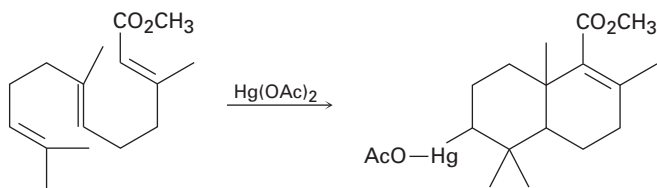
7.54 La reacción de HBr con el 3-metilciclohexeno produce una mezcla de cuatro productos: *cis*- y *trans*-1-bromo-3-metilciclohexano y *cis*- y *trans*-1-bromo-2-metilciclohexano. La reacción análoga de HBr con el 3-bromociclohexeno produce *trans*-1,2-dibromociclohexano como único producto. Dibuje las estructuras de los posibles intermediarios y explique por qué sólo se forma un único producto en la reacción de HBr con 3-bromociclohexeno.



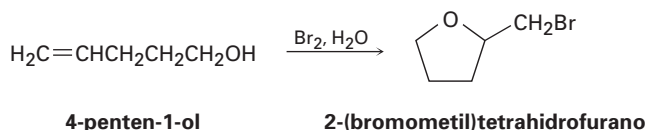
7.55 La reacción del ciclohexeno con acetato de mercurio(II) en CH_3OH en lugar de H_2O , seguida por el tratamiento con NaBH_4 , produce ciclohexilmetiléter en lugar de ciclohexanol. Sugiera un mecanismo.



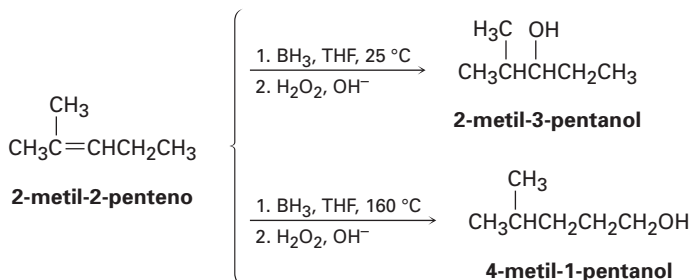
- 7.56** Utilice su conocimiento general de la química de alquenos para sugerir un mecanismo para la siguiente reacción:



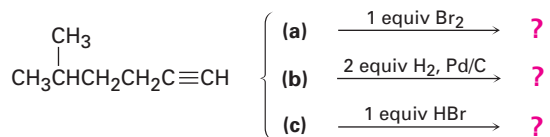
- 7.57** El tratamiento de 4-penten-1-ol con Br₂ acuoso produce un éter cíclico de bromo en lugar de la bromohidrina esperada. Sugiera un mecanismo utilizando flechas curvas para mostrar el movimiento electrónico.



- 7.58** La hidroborcación del 2-metil-2-penteno a 25°C seguida por la oxidación con H₂O₂ alcalina produce el 2-metil-3-pentanol, pero la hidroborcación a 160 °C seguida por la oxidación produce el 4-metil-1-pentanol. Sugiera un mecanismo.



- 7.59** En el siguiente capítulo veremos que los alquinos experimentan varias de las reacciones de los alquenos, ¿qué producto esperarías para cada una de las siguientes reacciones?



- 7.60** La hidroxilación del *cis*-2-buteno con OsO₄ produce un producto distinto que la hidroxilación del *trans*-2-buteno. Dibuje la estructura, muestre la estereoquímica de cada producto y explique la diferencia entre ellos.

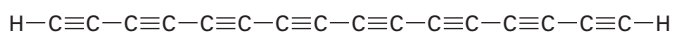


8

Alquinos: introducción a la síntesis orgánica

Un **alquino** es un hidrocarburo que contiene un enlace triple carbono-carbono; el acetileno, $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, el alquino más sencillo, fue en ciertas ocasiones ampliamente utilizado en la industria como la materia prima para la preparación de acetaldehído, ácido acético, cloruro de vinilo y otras sustancias químicas producidas en grandes volúmenes; pero ahora están disponibles otras rutas más eficientes para producir estas sustancias y que utilizan al etileno como materia prima. El acetileno sigue utilizándose en la preparación de polímeros acrílicos, pero probablemente es mejor conocido como el gas que se quema a altas temperaturas en los sopletes de oxiacetileno.

Gran parte de la investigación actual se centra en *poliínas*, cadenas de carbono lineales de átomos de carbono con hibridación *sp*. Se han detectado en el espacio interestelar poliínas con hasta ocho enlaces triples y se ha presentado evidencia de la existencia de *carbino*, un alótropo de carbono que consiste en la repetición de enlaces triples en cadenas largas de longitud indefinida.



Una poliína detectada en el espacio interestelar

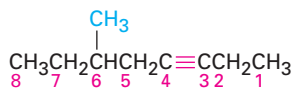
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Los alquinos son menos comunes que los alquenos, tanto en el laboratorio como en los organismos vivos, por lo que no los explicaremos con gran detalle. La importancia real de este capítulo es que utilizaremos la química de alquinos como un vehículo para empezar a ver algunas de las estrategias generales utilizadas en la *síntesis orgánica*, es decir, la construcción de moléculas complejas en el laboratorio. Sin la habilidad para diseñar y sintetizar nuevas moléculas en el laboratorio, no existirían muchas de las medicinas que consideramos como lo más natural del mundo y se producirían muy pocas nuevas.

8.1 Nomenclatura de los alquinos

La nomenclatura de los alquinos sigue las reglas generales para hidrocarburos tratadas en las secciones 3.4 y 6.3. Se utiliza el sufijo *-ino*, y la posición del enlace triple se indica dando el número del primer carbono del alquino en la cade-

na. La numeración de la cadena principal comienza en el extremo más cercano al enlace triple, por lo que éste recibe un número lo más bajo posible.

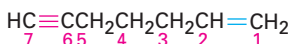


Comenzar a numerar en el extremo más cercano al enlace triple.

6-metil-3-oxino

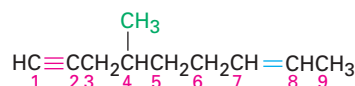
(Nuevo: **6-metilox-3-ino**)

Los compuestos con más de un triple enlace se llaman *diínos*, *triínos*, y así sucesivamente; los compuestos que contienen enlaces dobles y triples se llaman *eninos* (no *ineno*). La numeración de una cadena de enino comienza desde el extremo más cercano al primer enlace múltiple, ya sea doble o triple. Cuando hay una opción en la numeración, los enlaces dobles reciben números menores que los enlaces triples, por ejemplo:



1-hepten-6-ino

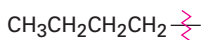
(Nuevo: **Hept-1-en-6-ino**)



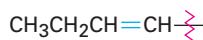
4-metil-7-nonen-1-ino

(Nuevo: **4-metilnon-7-en-1-ino**)

Al igual que los sustituyentes alquilo y alqueno derivados de alcanos y alquenos respectivamente, también son posibles los grupos *alquinilo*.

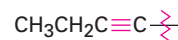


Butilo
(un grupo alquilo)



1-butenilo
(un grupo vinílico)

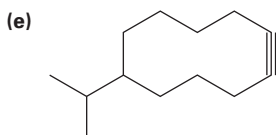
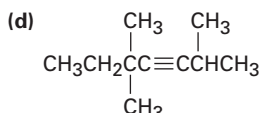
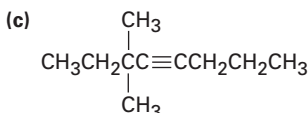
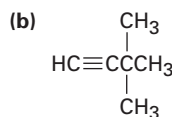
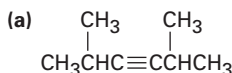
(Nuevo: **But-1-enil**)



1-butenilo
(un grupo alquinilo)

(Nuevo: **But-1-inil**)

Problema 8.1 Nombre los siguientes compuestos:

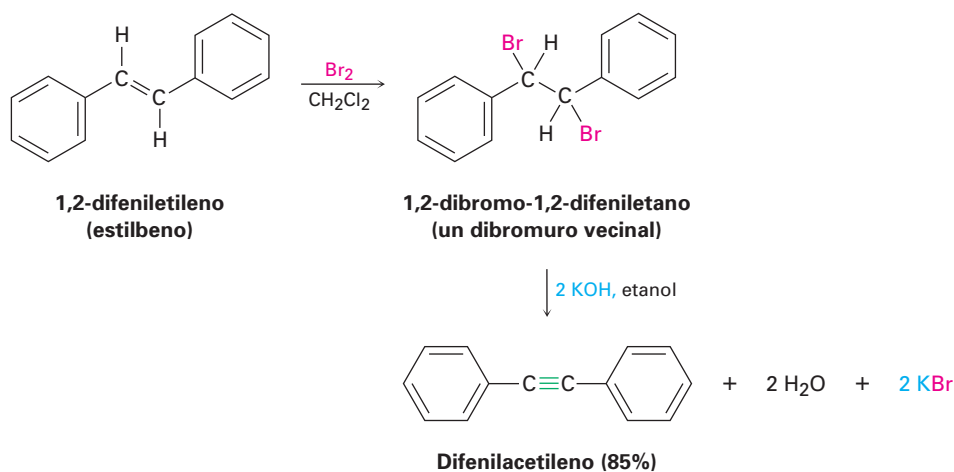


Problema 8.2 Existen siete alquinos isoméricos con la fórmula C_6H_{10} , dibújelos y nómbralos.

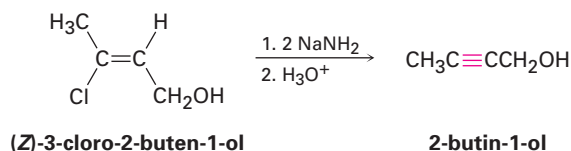
8.2 Preparación de los alquinos: reacciones de eliminación de los dihaluros

Los alquinos pueden prepararse a través de la eliminación de HX de haluros de alquilo casi de la misma manera que los alquenos (sección 7.1). El tratamiento de un 1,2-dihaloalcano (un dihaluro *vecinal*) con una base fuerte en exceso como KOH o NaNH₂ resulta en una eliminación doble de HX y la formación de un alquino. Al igual que con la eliminación de HX para formar un alqueno, diferiremos hasta el capítulo 11 una explicación del mecanismo.

Los dihaluros vecinales necesarios están fácilmente disponibles por sí mismos por la adición de Br₂ o Cl₂ a alquenos, por tanto, la secuencia general de halogenación/deshidrohalogenación permite ir de un alqueno a un alquino; por ejemplo, el difeniletileno se convierte en difenilacetileno por la reacción con Br₂ y el tratamiento subsecuente con una base.



La deshidrohalogenación tiene lugar a través de un haluro vinílico intermediario, lo cual sugiere que los haluros vinílicos dan por sí mismos alquinos cuando son tratados con una base fuerte. (*Recuerde:* un sustituyente *vinílico* es aquel que está unido a un doble enlace del carbono.) Éste es de hecho el caso, por ejemplo:

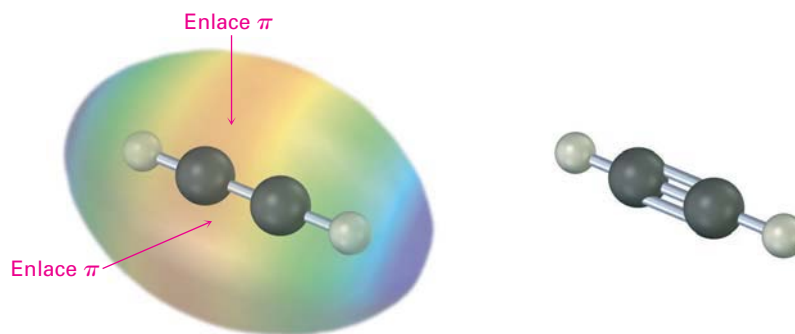


8.3 Reacciones de los alquinos: adición de HX y X₂

Puede recordar de la sección 1.9 que un enlace triple carbono-carbono resulta de la interacción entre dos átomos de carbono con hibridación *sp*. Los dos orbitales híbridos *sp* del carbono permanecen en un ángulo de 180° uno respecto del otro a lo largo de un eje perpendicular a los ejes de los dos orbitales sin hibridar 2*p_y* y 2*p_z*. Cuando dos carbonos con hibridación *sp* se aproximan entre sí, se forman un enlace σ *sp-sp* y dos enlaces π *p-p*. Los dos orbitales *sp* restantes forman

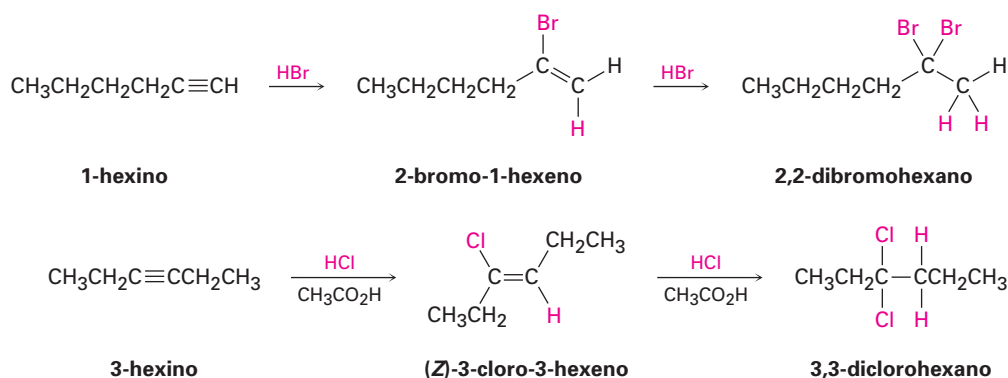
enlaces con los otros átomos en un ángulo de 180° del enlace carbono-carbono, por tanto, el acetileno es una molécula lineal con los ángulos del enlace $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ de 180° (figura 8.1).

Figura 8.1 La estructura del acetileno, $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, los ángulos del enlace $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ son de 180° y la longitud del enlace $\text{C}\equiv\text{C}$ es de 120 pm. El mapa de potencial electrostático muestra que los enlaces π crean un cinturón negativo (rojo) alrededor de la molécula.

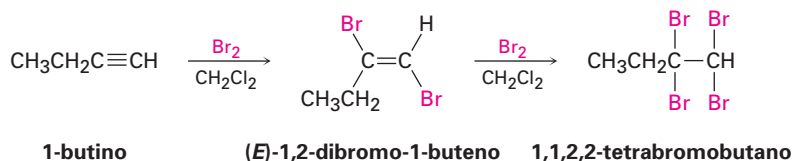


La longitud del enlace triple carbono-carbono en el acetileno es de 120 pm, y la fuerza es de aproximadamente 835 kJ/mol (200 kcal/mol), haciéndolo el enlace carbono-carbono más corto y más fuerte conocido. Las mediciones muestran que se necesitan aproximadamente 318 kJ/mol (76 kcal/mol) para romper un enlace π en el acetileno, un valor de 50 kJ/mol algo mayor que los 268 kJ/mol necesarios para romper un enlace π de un alqueno.

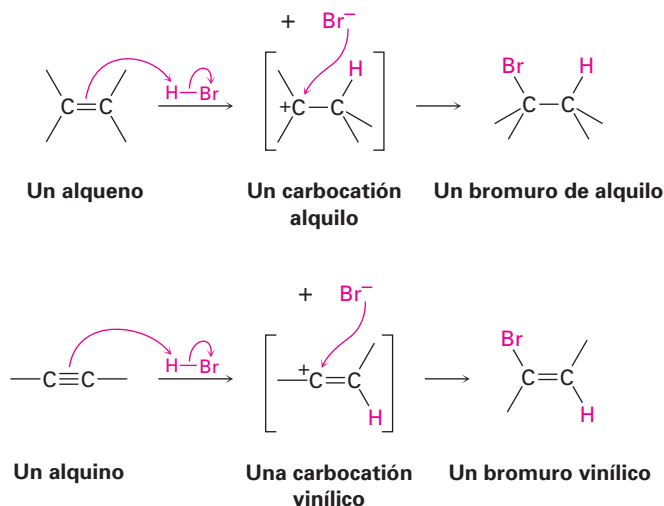
Como regla general, los electrófilos se someten a reacciones de adición con alquinos al igual de como lo hacen con los alquenos; por ejemplo, considere la reacción de alquinos con HX . La reacción con frecuencia puede detenerse después de la adición de 1 equivalente de HX , pero con un exceso de HX genera un dihaluro como producto; por ejemplo, la reacción de 1-hexino con 2 equivalentes de HBr produce 2,2-dibromohexano. Como los siguientes ejemplos indican, la regioquímica de la adición sigue la regla de Markovnikov: el halógeno se adiciona al carbono más sustituido del enlace del alquino, y el hidrógeno se adiciona al carbono menos sustituido; normalmente, aunque no siempre, resulta en el producto estereoquímica *trans* de H y X .



El bromo y el cloro también se añaden a los alquinos para dar productos de adición y resulta otra vez estereoquímica *trans*.



El mecanismo de adiciones de alquinos es similar pero no idéntico al de las adiciones de alquenos. Cuando un electrófilo como el HBr se adiciona a un *alqueno* (secciones 6.7 y 6.8), la reacción tiene lugar en dos etapas e involucra un carbocatión *alquilo* intermediario. Si se añadiera el HBr a un *alquino* a través del mismo mecanismo, se formaría un carbocatión *vinílico* análogo como el intermediario.



Un carbocatión vinílico tiene un carbocatión con hibridación *sp* y por lo general se presenta con menor facilidad que un carbocatión alquilo (figura 8.2). Como regla, un carbocatión vinílico *secundario* se forma con más o menos la misma facilidad que un carbocatión alquilo *primario*, pero es tan difícil que se forme un carbocatión vinílico *primario* que no hay evidencia clara de que exista; por tanto, varias adiciones de alquinos ocurren a través de vías mecánicas más complejas.

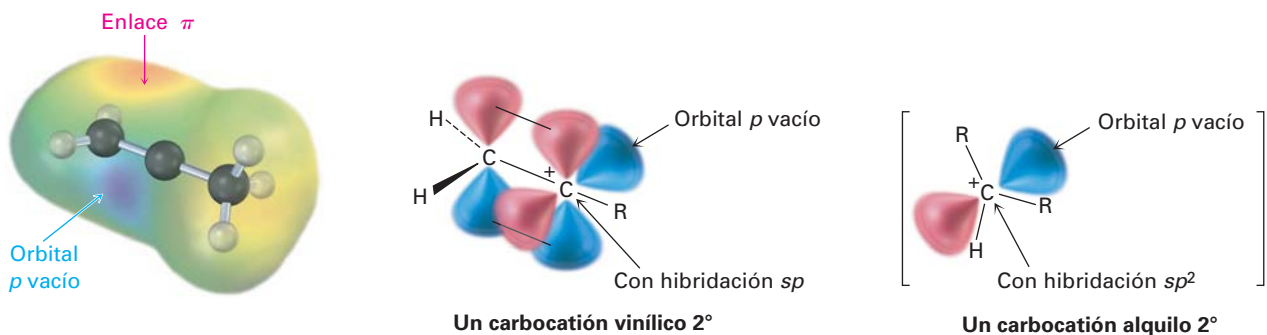
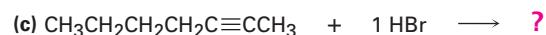
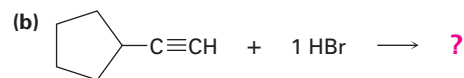
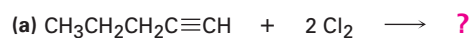


Figura 8.2 La estructura de un carbocatión vinílico secundario. El átomo de carbono catiónico tiene hibridación *sp* y tiene un orbital *p* vacío perpendicular al plano de los orbitales del enlace π . Sólo un grupo R está unido al carbono cargado positivamente en lugar de a dos, como en un carbocatión alquilo secundario. El mapa de potencial electrostático muestra que las regiones más positivas (azul) coinciden con los lóbulos del orbital *p* vacío y son perpendiculares a las regiones más negativas (rojo) asociadas con el enlace π .

Problema 8.3 ¿Qué productos esperarías de las siguientes reacciones?

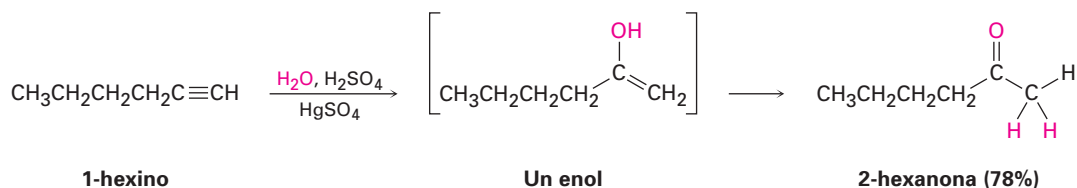


8.4 Hidratación de los alquinos

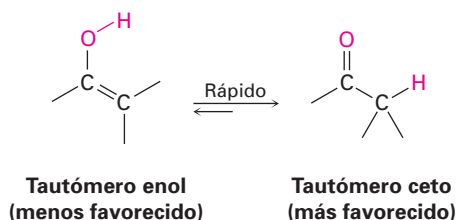
Al igual que los alquenos (secciones 7.4 y 7.5), los alquinos pueden hidratarse a través de dos métodos. La adición directa de agua catalizada por ion mercurio(II) produce el producto de Markovnikov, y la adición indirecta de agua a través de una secuencia de hidroboración/oxidación produce un producto anti Markovnikov.

Hidratación de los alquinos catalizada con mercurio(II)

Los alquinos no reaccionan directamente con ácido acuoso pero se hidratan con facilidad en la presencia de sulfato de mercurio(II) como un catalizador ácido de Lewis. La reacción ocurre con regioquímica de Markovnikov: el grupo –OH se adiciona al carbono más sustituido y el –H se une al menos sustituido.



Es interesante que el producto real que se aísla de la hidratación del alquino no es el alcohol vinílico, o **enol** (*eno* + *ol*), en su lugar es una *cetona*. Aunque el enol es un intermediario en la reacción, se rearregla inmediatamente a una cetona a través de un proceso llamado *tautomería cetona-enol*. Se dice que las formas cetona y enol individuales son **tautómeros**, una palabra utilizada para describir los isómeros constitucionales que rápidamente se interconvierten. Con pocas excepciones, el equilibrio de la tautomería cetona-enol permanece en el lado de la cetona; casi nunca se aíslan los enoles. En la sección 22.1 veremos más de cerca este equilibrio.



Como se muestra en la figura 8.3, el mecanismo de la reacción de hidratación de alquinos catalizada con mercurio(II) es análogo a la reacción de oximercuración de alquenos (sección 7.4). La adición electrofílica del ion mercurio(II) al alquino da un catión vinílico, el cual reacciona con agua y pierde un protón para producir un enol intermediario que contiene mercurio; sin embargo, en contraste con la oximercuración de alquenos, no es necesario el tratamiento con NaBH₄ para eliminar el mercurio. Las condiciones ácidas de la reacción son por sí mismas suficientes para efectuar el reemplazo del mercurio por hidrógeno.

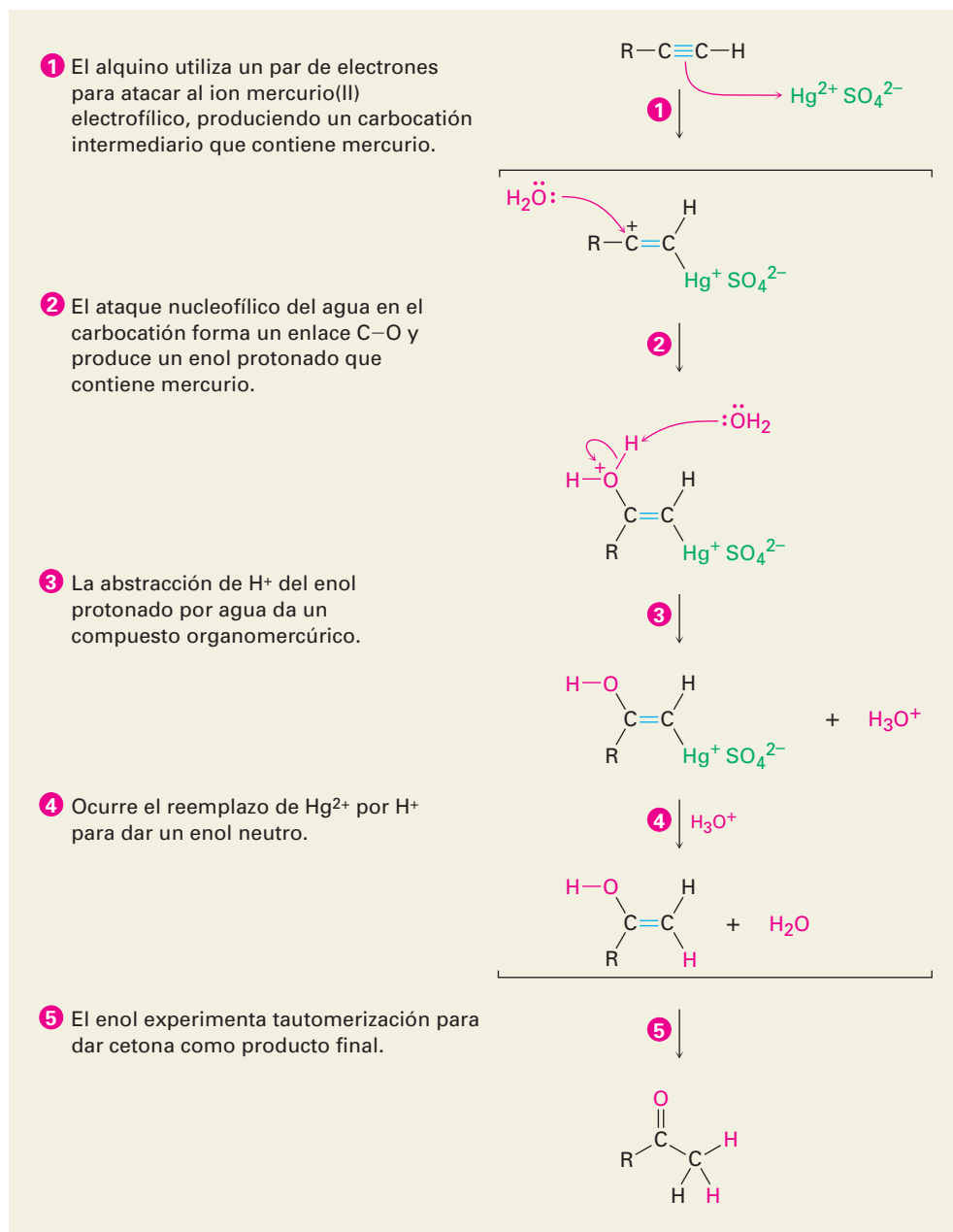
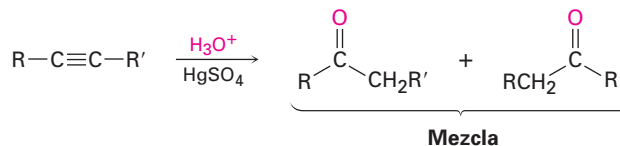


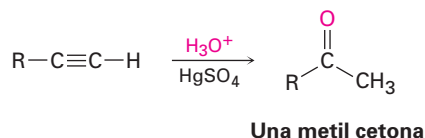
Figura 8.3 MECANISMO: Mecanismo de la hidratación de un alquino catalizada con mercurio(II) para producir una cetona. La reacción ocurre a través de la formación inicial de un enol intermediario, el cual se tautomeriza rápidamente a la cetona.

Cuando se hidrata un alquino interno sustituido asimétricamente ($\text{RC}\equiv\text{CR}'$) resulta una mezcla de ambas cetonas posibles. Por tanto, la reacción es más útil cuando se aplica a un alquino terminal ($\text{RC}\equiv\text{CH}$) debido a que únicamente se forma una metil cetona.

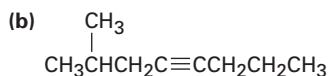
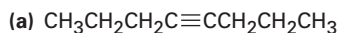
Un alquino interno



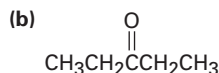
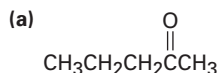
Un alquino terminal



Problema 8.4 ¿Qué producto obtendría de la hidratación de los siguientes alquinos?



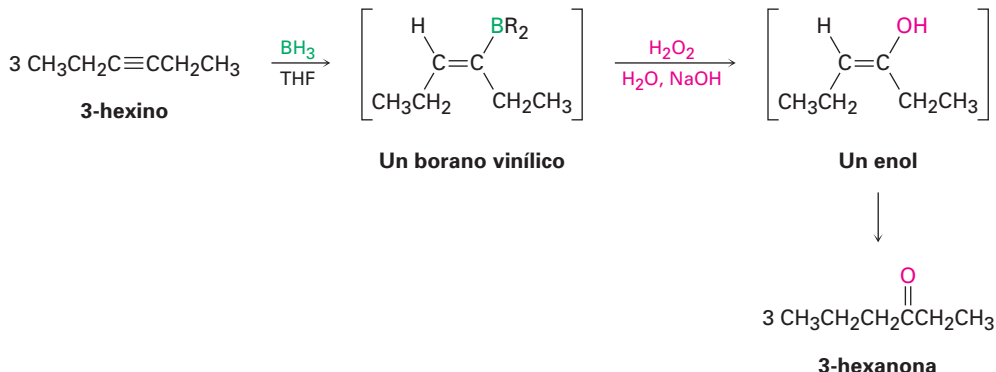
Problema 8.5 ¿Con qué alquinos empezaría para preparar las siguientes cetonas?



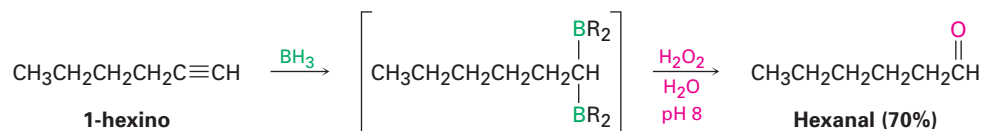
Hidroboración/oxidación de los alquinos

El borano se añade rápidamente a un alquino al igual de como lo hace a un alqueno, y el borano vinílico resultante puede oxidarse con H_2O_2 para producir un enol. La tautomerización da una cetona o un aldehído, dependiendo de la estructura del reactivo alquino. La hidroboración/oxidación de un alquino interno como el 3-hexino da una cetona, y la hidroboración/oxidación de un alquino terminal da un aldehído. Nótese que el alquino terminal relativamente libre experimenta *dos* adiciones, dando un intermediario doblemente hidroborado. La oxidación con H_2O_2 a pH 8 reemplaza ambos átomos de boro por oxígeno y genera el aldehído.

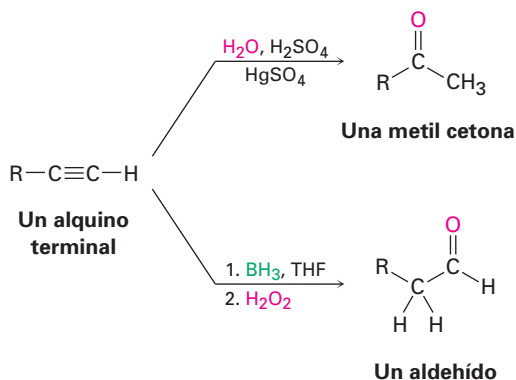
Un alquino interno



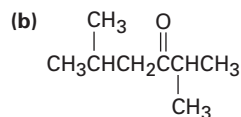
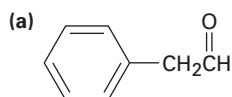
Un alquino terminal



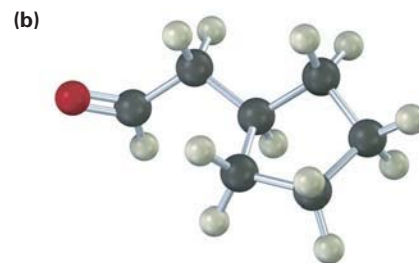
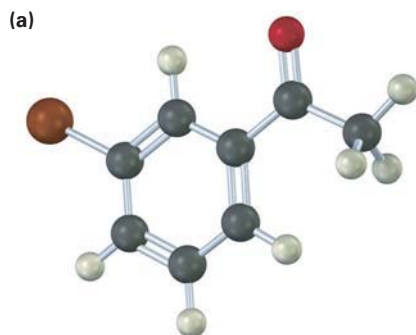
La secuencia de hidroboración/oxidación es complementaria a la reacción directa de hidratación catalizada con mercurio(II) de un alquino terminal debido a que resultan productos diferentes. La hidratación directa con un ácido acuoso y sulfato de mercurio(II) genera una metil cetona, mientras que la hidroboración/oxidación del mismo alquino terminal genera un aldehído.



Problema 8.6 ¿Con qué alquino empezaría a preparar cada uno de los siguientes compuestos a través de una reacción de hidroboración/oxidación?



Problema 8.7 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos carbonílicos partiendo de un alquino (café rojizo = Br)?

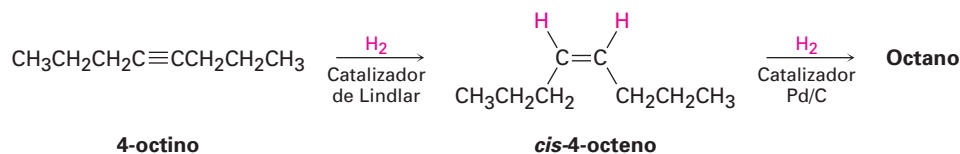


8.5 Reducción de los alquinos

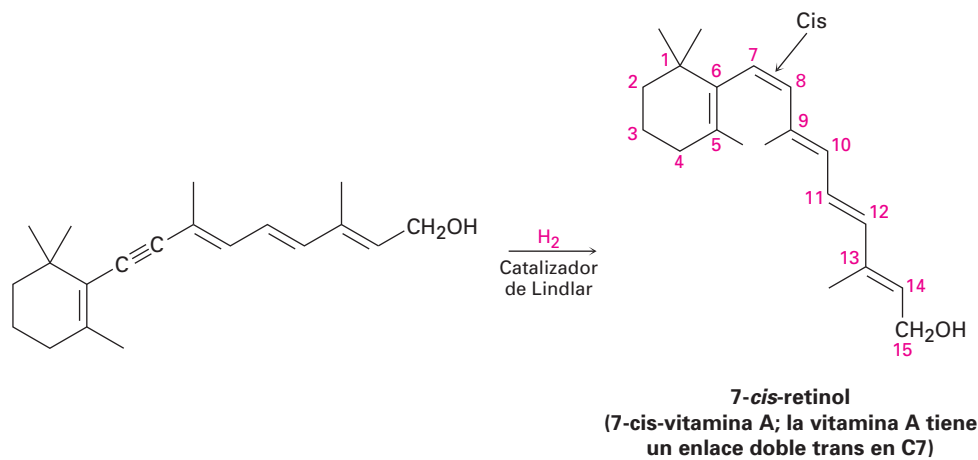
Los alquinos se reducen a alcanos por la adición de H_2 sobre un catalizador metálico. La reacción ocurre en dos etapas a través de un alqueno intermediario, y las mediciones indican que la primera etapa de la reacción es más exotérmica que la segunda etapa.



La reducción completa a un alcano ocurre cuando se utiliza como catalizador paladio sobre carbono (Pd/C), pero la hidrogenación puede detenerse en el alqueno si se utiliza un catalizador menos activo como el *catalizador de Lindlar*. El catalizador de Lindlar es paladio metálico que ha sido precipitado sobre un soporte de carbonato de calcio y desactivado por el tratamiento con acetato de plomo y quinolina, una amina aromática. La hidrogenación ocurre con estereoquímica *cis* (sección 7.5), dando un alqueno *cis* como producto.

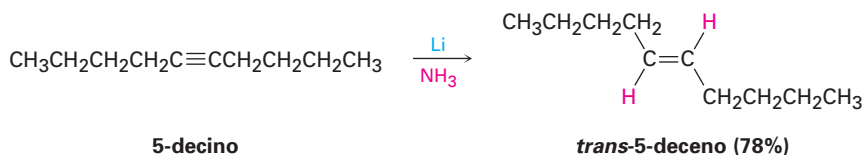


La reacción de hidrogenación de alquinos ha sido explorada extensamente por la compañía farmacéutica Hoffmann-La Roche, donde se utiliza en la síntesis comercial de la vitamina A. El isómero *cis* de la vitamina A producido en la hidrogenación se convierte por calentamiento en el isómero *trans*.



Un método alternativo para la conversión de un alquino a un alqueno utiliza sodio o litio metálico como el agente reductor en amoniaco líquido como disolvente. Este método es complementario a la reducción de Lindlar debido a

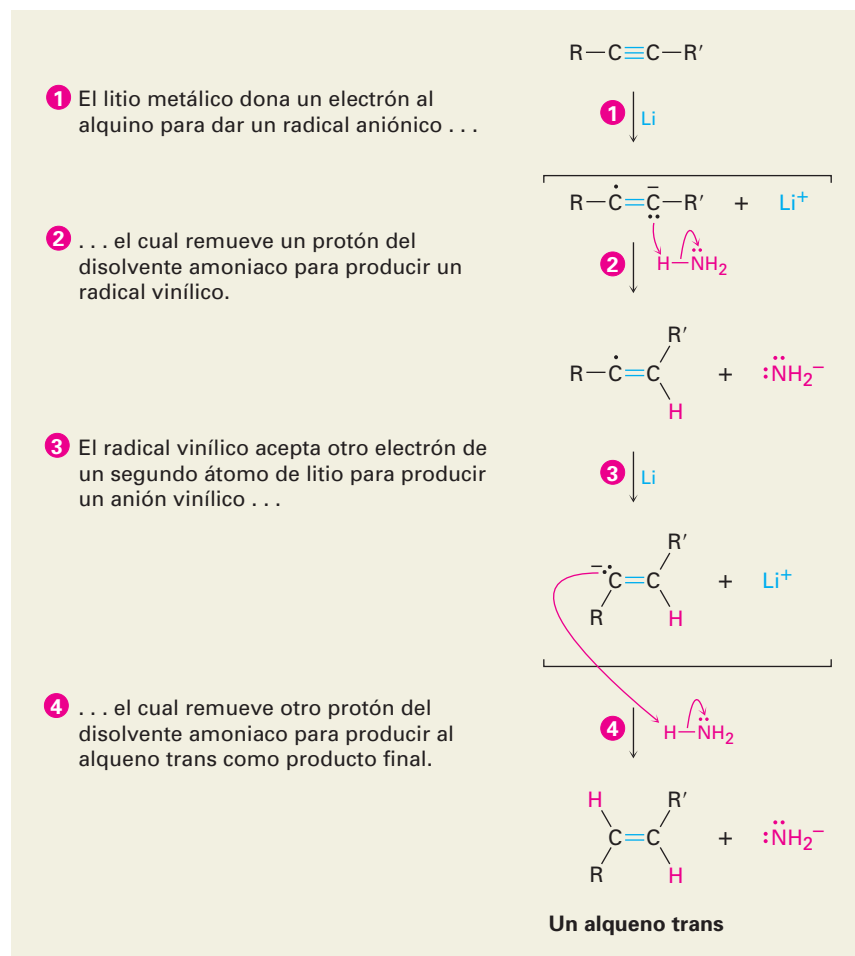
que produce alquenos trans en lugar de cis; por ejemplo, el 5-decino da *trans*-5-deceno en el tratamiento con litio en amoniaco líquido.



Los metales alcalinos se disuelven en amoniaco líquido a $-33\text{ }^\circ\text{C}$ para producir una disolución azul oscuro que contiene el catión metálico y los electrones solvatados en el amoniaco. Cuando un alquino se añade a la disolución, un electrón se añade al triple enlace para producir un *radical aniónico* intermedio, una especie que es un anión (tiene una carga negativa) y es un radical (tiene un número impar de electrones). Este radical aniónico es una base fuerte, la cual elimina un H^+ del amoniaco para dar un radical vinílico. La adición de un segundo electrón al radical vinílico da un anión vinílico, el cual remueve un segundo H^+ del amoniaco para dar como producto un alqueno trans. En la figura 8.4 se muestra el mecanismo.

Figura 8.4 MECANISMO:

Mecanismo de la reducción con litio/amoniaco de un alquino para producir un alqueno trans.



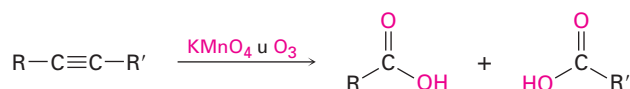
La estereoquímica *trans* del alqueno producido se estabiliza durante la segunda etapa de la reducción cuando se forma a partir del radical vinílico el anión vinílico menos impedido estéricamente. Los radicales vinílicos experimentan rápidamente el equilibrio *cis-trans*, pero los aniones vinílicos se equilibran con menor rapidez; por tanto, se forma el anión vinílico *trans* más estable en lugar del anión *cis* menos estable y es protonado sin equilibrio.

Problema 8.8 Utilizando cualquier alquino que necesite, ¿cómo prepararía los siguientes alquenos?
(a) *trans*-2-octeno (b) *cis*-3-hepteno (c) 3-metil-1-penteno

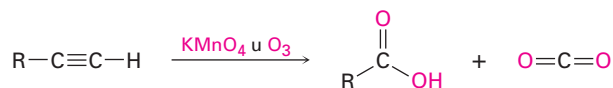
8.6 Ruptura oxidativa de los alquinos

Los alquinos, al igual que los alquenos, pueden romperse a través de la reacción con agentes oxidantes fuertes como el ozono o KMnO_4 , aunque la reacción es de poco valor y la mencionamos sólo como complemento. Un enlace triple por lo general es menos reactivo que un enlace doble y a veces los productos generados por la ruptura dan bajos rendimientos. Los productos obtenidos a partir de la ruptura de un alquino interno son ácidos carboxílicos; a partir de un alquino terminal, se forma CO_2 como uno de los productos.

Un alquino interno

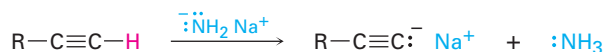


Un alquino terminal



8.7 Acidez de los alquinos: formación de aniones acetiluro

La diferencia más importante entre los alquenos y los alquinos es que los alquinos terminales son débilmente ácidos. Cuando se trata un alquino terminal con una base fuerte, como el amiduro de sodio, $\text{Na}^+ \text{ } ^-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$, se elimina el hidrógeno terminal y se forma un **anión acetiluro**.



Un alquino terminal

Un anión acetiluro


De acuerdo con la definición de Brønsted-Lowry (sección 2.7), un ácido es una sustancia que dona H^+ . Aunque usualmente en este contexto pensamos en oxiácidos (H_2SO_4 , HNO_3) o en ácidos de halógenos (HCl , HBr), cualquier compuesto que contenga un átomo de hidrógeno puede ser un ácido bajo las circunstancias correctas. Puede establecerse un orden de acidez al medir las cons-

tantes de disociación de diferentes ácidos y al expresar los resultados como valores de pK_a . Recuerde de la sección 2.8 que un pK_a bajo corresponde a un ácido fuerte y un pK_a alto corresponde a un ácido débil.

¿Dónde quedan los hidrocarburos en la escala de acidez? Como muestra la información en la tabla 8.1, el metano ($pK_a \approx 60$) y el etileno ($pK_a = 44$) son ácidos débiles y por tanto no reaccionan con cualquiera de las bases comunes; sin embargo, el acetileno tiene un $pK_a = 25$ y puede desprotonarse a través de la base conjugada de cualquier ácido cuyo pK_a sea mayor que 25; por ejemplo, el ion amiduro (NH_2^-), la base conjugada del amoníaco ($pK_a = 35$), se utiliza con frecuencia para desprotonar los alquinos terminales.

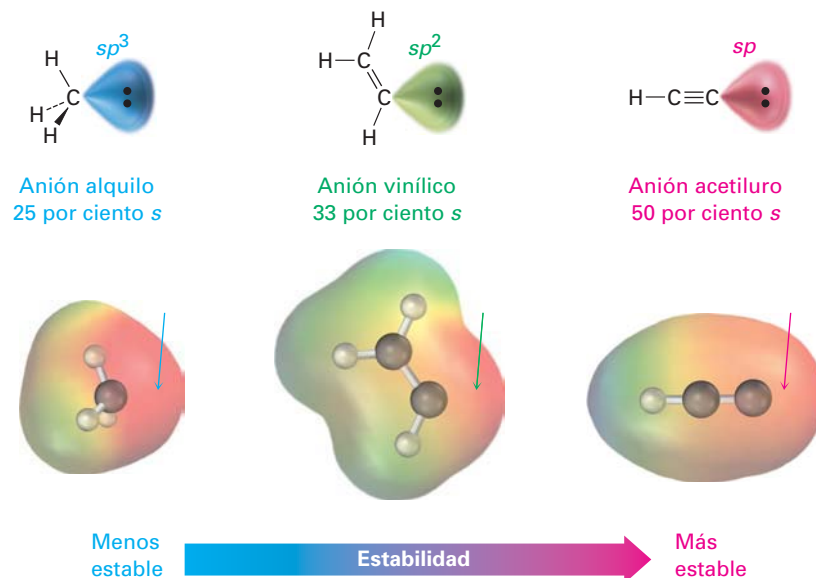
Tabla 8.1 Acidez de los hidrocarburos simples

Familia	Ejemplo	K_a	pK_a
Alquino	$\text{HC}\equiv\text{CH}$	10^{-25}	25
Alqueno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	10^{-44}	44
Alcano	CH_4	10^{-60}	60

Ácido más fuerte

Ácido más débil

¿Por qué los alquinos terminales son más ácidos que los alquenos o los alcanos? En otras palabras, ¿por qué los aniones acetiluro son más estables que los aniones vinílicos o de alquilo? La explicación más sencilla involucra la hibridación del átomo de carbono cargado negativamente. Un anión acetiluro tiene un carbono con hibridación sp , por lo que la carga negativa reside en un orbital que tiene un 50% de "carácter s ". Un anión vinílico tiene un carbono con hibridación sp^2 con 33% de carácter s , y un anión alquilo (sp^3) tiene únicamente 25% de carácter s . Debido a que los orbitales s están más cercanos a los núcleos positivos y son menores en energía que los orbitales p , se estabiliza la carga negativa en mayor medida en un orbital con más carácter s (figura 8.5).

Figura 8.5 Una comparación de los aniones alquilo, vinílico y acetiluro. El anión acetiluro, con hibridación sp , tiene más carácter s y es más estable. Los mapas de potencial electrostático muestran que al colocar la carga negativa más cerca del núcleo de carbono hace que el carbono parezca menos negativo (rojo).



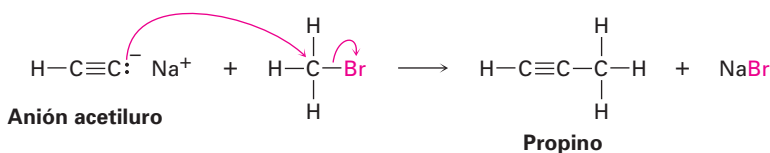
La presencia de una carga negativa y de un par de electrones sin compartir en el carbono hace que los aniones acetiluro sean fuertemente nucleofílicos y, como resultado, reaccionan con varios tipos de electrófilos.

Problema 8.9 El pK_a de la acetona, CH_3COCH_3 , es de 19.3, ¿cuáles de las siguientes bases son lo suficientemente fuertes para deprotonar a la acetona?

- (a) KOH (pK_a del $\text{H}_2\text{O} = 15.7$) (b) $\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{C}\equiv\text{CH}$ (pK_a del $\text{C}_2\text{H}_2 = 25$)
(c) NaHCO_3 (pK_a del $\text{H}_2\text{CO}_3 = 6.4$) (d) NaOCH_3 (pK_a del $\text{CH}_3\text{OH} = 15.6$)

8.8 Alquilación de aniones acetiluro

La carga negativa y el par de electrones sin compartir en el carbono hacen que un anión acetiluro sea fuertemente nucleofílico. Como resultado, un anión acetiluro puede reaccionar con haluros de alquilo como el bromometano y sea sustituido por el halógeno para producir un nuevo alquino.

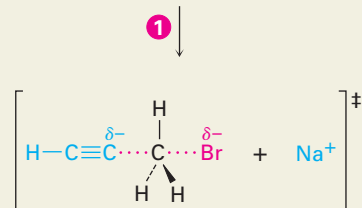
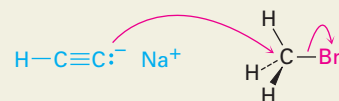


No estudiaremos los detalles de esta reacción de sustitución, sino hasta el capítulo 11; pero por ahora puede imaginar cómo sucede a través de la vía que se muestra en la figura 8.6. El ion acetiluro nucleofílico utiliza un par de electrones para formar un enlace con el átomo de carbono electrofílico polarizado positivamente del bromometano. A medida que se forma el nuevo enlace C-C, se retira el Br^- , llevándose el par de electrones del enlace C-Br formado y se obtiene propino como producto. A esta reacción la llamamos **alquilación** debido a que se ha unido un nuevo grupo alquilo al alquino inicial.

Figura 8.6

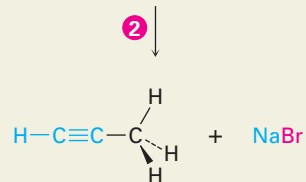
MECANISMO: Un mecanismo para la reacción de alquilación del anión acetiluro con bromometano para dar propino.

- 1 El anión acetiluro nucleofílico utiliza su par de electrones sin compartir para formar un enlace con el átomo de carbono electrofílico polarizado positivamente del bromometano. A medida que el nuevo enlace C-C comienza a formarse, el enlace C-Br comienza a romperse en el estado de transición.

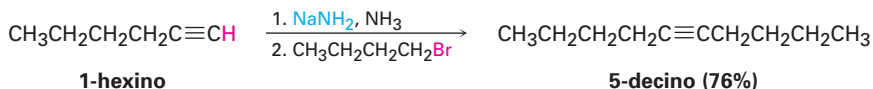


Estado de transición

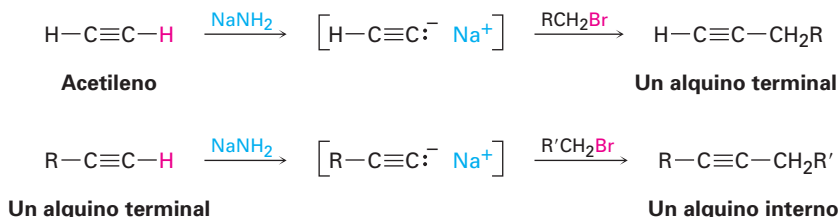
- 2 Se forma completamente el nuevo enlace C-C y el enlace C-Br se rompe por completo al final de la reacción.



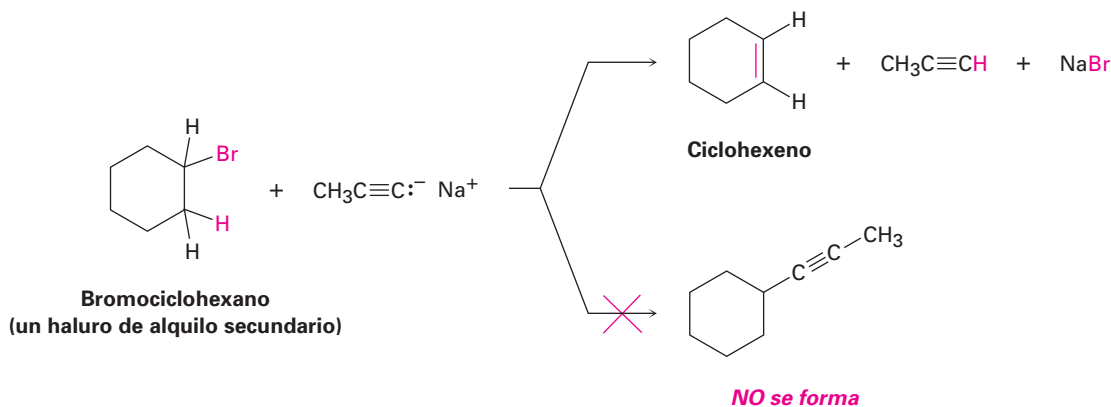
La alquilación de alquinos no se limita al acetileno. *Cualquier* alquino terminal puede convertirse en su anión correspondiente y alquilarse a través del tratamiento con un haluro de alquilo, produciendo un alquino interno; por ejemplo, la conversión del 1-hexino en su anión, seguido por la reacción con 1-bromobutano, produce 5-decino.



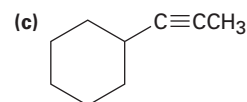
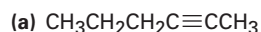
Debido a su generalidad, la alquilación de acetiluro es un método excelente para la preparación de alquinos sustituidos a partir de precursores más sencillos. Puede prepararse un alquino terminal alquilando el acetileno, y también puede prepararse un alquino interno alquilando un alquino terminal.



La reacción de alquilación se limita al uso de bromuros y yoduros de alquilo primarios, debido a que los iones acetiluro son bases lo suficientemente fuertes como para causar deshidrohalogenación en lugar de sustitución cuando reaccionan con haluros de alquilo secundarios y terciarios; por ejemplo, la reacción de bromociclohexano con el anión propino produce ciclohexeno como producto de la eliminación en lugar del 1-propinilciclohexano como producto de la sustitución.



Problema 8.10 Muestre el alquino terminal y el haluro de alquilo a partir de los cuales pueden obtenerse los siguientes productos. Si parecen factibles dos rutas, proponga ambas.



Problema 8.11 ¿Cómo prepararía el *cis*-2-buteno empezando con propino, un haluro de alquilo, y cualquier otro reactivo necesario? No puede trabajarse este problema en una sola etapa, así que tendrá que realizar más de una reacción.

8.9 Introducción a la síntesis orgánica

Existen varias razones para llevar a cabo la síntesis de compuestos orgánicos en el laboratorio. En la industria farmacéutica, se diseñan y sintetizan nuevas moléculas orgánicas con la esperanza de que algunas puedan ser empleadas como nuevos fármacos. En la industria química, se hace la síntesis para diseñar rutas más económicas para compuestos conocidos; en los laboratorios académicos, algunas veces se hace la síntesis de moléculas complejas para satisfacer los retos puramente intelectuales involucrados en la dominación de un tema tan difícil. La ruta eficaz de la síntesis de un trabajo muy creativo a veces se describe con términos subjetivos como *elegante* o *hermosa*.

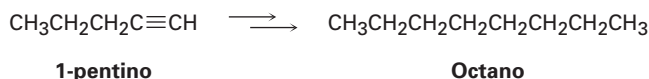
También en este libro diseñaremos con frecuencia la síntesis de moléculas a partir de precursores más sencillos; sin embargo, nuestro propósito es pedagógico. La habilidad para planear una secuencia sintética factible requiere del conocimiento de una variedad de reacciones orgánicas. Además, exige la habilidad práctica para combinar conjuntamente las etapas en una secuencia tal que cada reacción haga sólo lo que se desea, sin causar cambios en algún otro sitio de la molécula; por tanto, resolver problemas de síntesis es una excelente manera de aprender química orgánica.

Algunas de las síntesis que planeemos pueden parecer triviales. He aquí un ejemplo:

EJEMPLO RESUELTO 8.1

Diseño de una ruta de síntesis

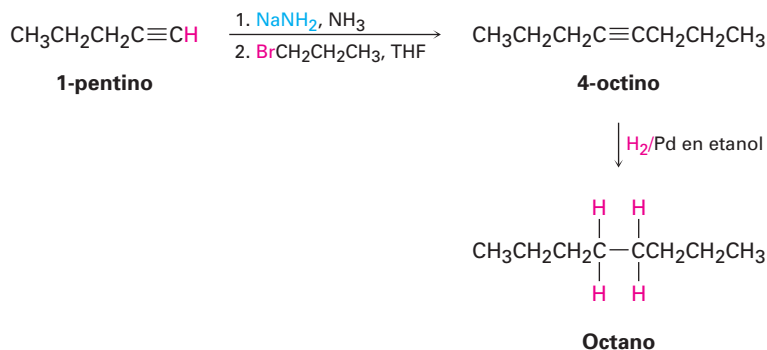
Prepare octano a partir de 1-pentino.



Estrategia

Compare el producto con la materia prima y catalogue las diferencias. En este caso, necesitamos añadir tres carbonos a la cadena y reducir el enlace triple. Dado que la materia prima es un alquino terminal que puede alquilarse, podemos preparar primero el anión acetiluro del 1-pentino, dejarlo reaccionar con el 1-bromopropano y reducir el producto utilizando hidrogenación catalítica.

Solución



La ruta de síntesis recién presentada trabajará perfectamente bien pero tiene poco valor práctico debido a que simplemente puede *comprarse* octano en al-

gundo de las varias docenas de proveedores químicos. El valor de la resolución del problema es que hace que se acerque a un problema químico de una forma lógica, basándose en sus conocimientos de las reacciones químicas, y organizar esos conocimientos en un diseño factible le ayudará a aprender química orgánica.

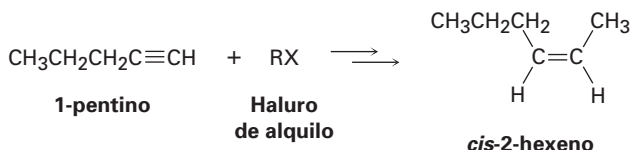
No existen secretos para planear una síntesis orgánica: requiere del conocimiento de diferentes reacciones, algo de disciplina y mucha práctica. El único truco verdadero es trabajar hacia atrás en lo que se refiere con frecuencia como análisis **retrosintético**. No observe la materia prima y pregúntese qué reacciones podría experimentar. En lugar de eso, observe el producto final y pregúntese, “¿cuál fue el precursor inmediato de ese producto?” Por ejemplo, si el producto final es un haluro de alquilo, el precursor inmediato puede ser un alqueno (al cual puede añadirle HX). Si el producto final es un alqueno *cis*, el precursor inmediato puede ser un alquino (el cual puede hidrogenar utilizando el catalizador de Lindlar). Una vez encontrado un precursor inmediato, trabaje de nuevo hacia atrás, una etapa a la vez, hasta que regrese a la materia prima. Por supuesto, tiene que mantener en mente la materia prima de tal manera que puede trabajar hacia ésta, pero no busque que la materia prima sea su enfoque principal.

Resolvamos varios ejemplos más de complejidad ascendente.

EJEMPLO RESUELTO 8.2

Diseño de una ruta de síntesis

Sintetice el *cis*-2-hexeno a partir del 1-pentino y el haluro de alquilo necesario. Se requiere más de una etapa.



Estrategia

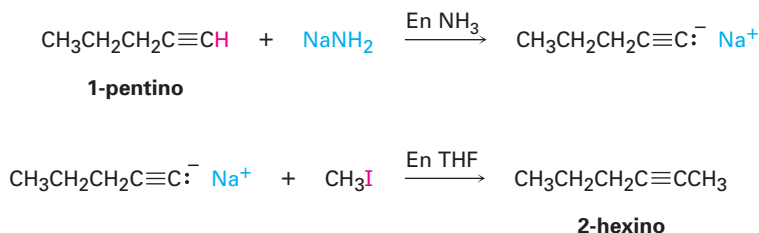
Cuando se enfrente a cualquier problema de síntesis, debe observar el producto, identifique los grupos funcionales que contiene, y pregúntese entonces cómo pueden prepararse esos grupos funcionales. Siempre trabaje en sentido retrosintético, una etapa a la vez.

El producto en este caso es un alqueno *cis* disustituido, por lo que la primera pregunta es, “¿Cuál es un precursor inmediato del alqueno *cis* disustituido?” Sabemos que puede prepararse un alqueno a partir de un alquino por reducción y que la elección correcta de las condiciones experimentales no permitirán preparar un alqueno *trans* disustituido (utilizando litio en amoníaco líquido) o un alqueno *cis* disustituido (utilizando hidrogenación catalítica sobre el catalizador de Lindlar). Por tanto, la reducción del 2-hexino por hidrogenación catalítica utilizando el catalizador de Lindlar debe producir *cis*-2-hexeno

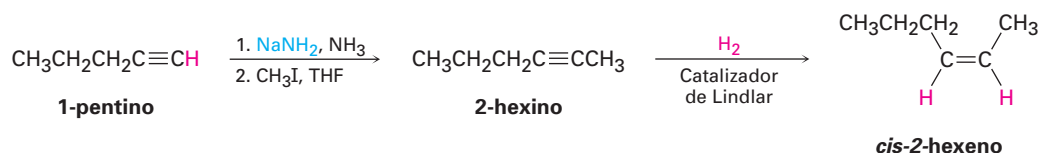


Luego pregúntese, “¿cuál es un precursor inmediato del 2-hexino?” Hemos visto que puede prepararse un alquino interno por la alquilación de un anión alquino terminal. En el ejemplo presente, dijimos que comenzamos con 1-pentino y un ha-

luro de alquilo. Por tanto, la alquilación del anión del 1-pentino con yodometano debe producir 2-hexino.



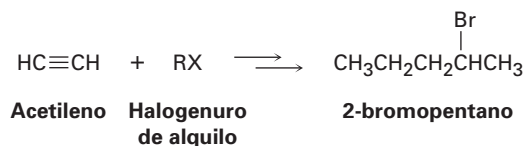
Solución El *cis*-2-hexeno puede sintetizarse a partir de las materias primas dadas en tres etapas.



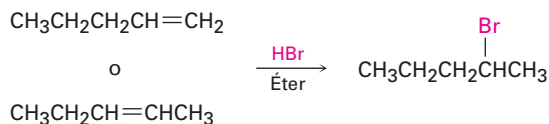
EJEMPLO RESUELTO 8.3

Diseño de una ruta de síntesis

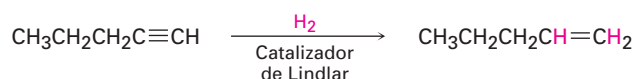
Sintetice el 2-bromopentano a partir del acetileno y cualquier haluro de alquilo necesario; se requiere más de una etapa.



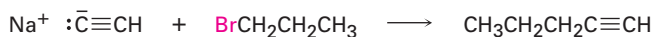
Estrategia Identifique el grupo funcional en el producto (un bromuro de alquilo) y resuelva el problema retrosintéticamente. “¿Cuál es un precursor inmediato de un bromuro de alquilo?” Quizás un alqueno más HBr. De las dos posibilidades, la adición de HBr al 1-pentino parece una mejor elección que la adición al 2-pentino debido a que la reacción posterior daría una mezcla de isómeros.



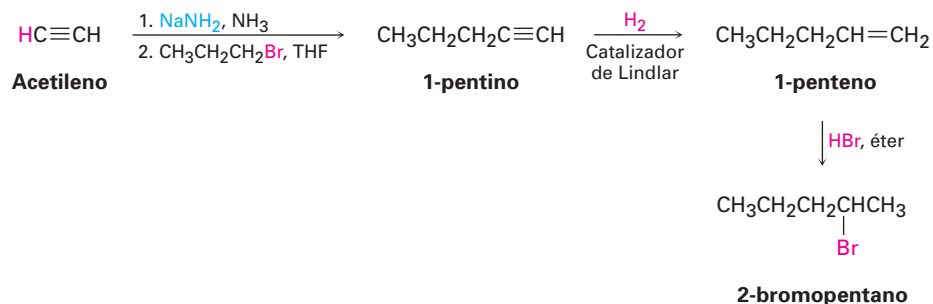
“¿Cuál es un precursor inmediato de un alqueno?” Quizás un alquino, el cual puede reducirse.



“¿Cuál es un precursor inmediato de un alquino terminal?” Quizás acetiluro de sodio y un haluro de alquilo.



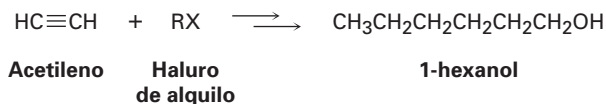
Solución El producto deseado puede sintetizarse en cuatro etapas a partir del acetileno y del 1-bromopropano.



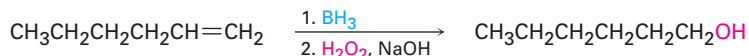
EJEMPLO RESUELTO 8.4

Diseño de una ruta de síntesis

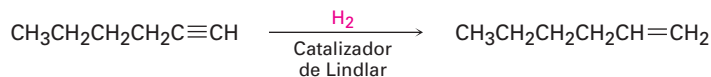
Sintetice el 1-hexanol (1-hidroxihexano) a partir de acetileno y un haluro de alquilo.



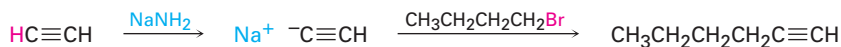
Estrategia “¿Cuál es un precursor inmediato de un alcohol primario?” Quizás un alqueno terminal, el cual puede hidratarse con regioquímica anti Markovnikov por la reacción con borano seguida por oxidación con H_2O_2 .



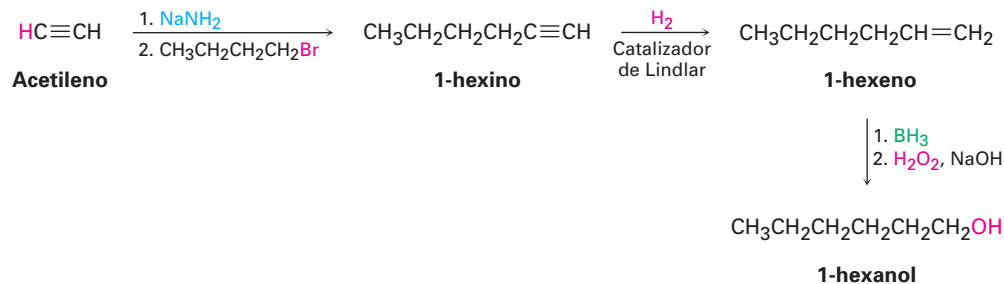
“¿Cuál es un precursor inmediato de un alqueno terminal?” Quizás un alquino terminal, el cual puede reducirse.



“¿Cuál es un precursor inmediato del 1-hexino?” Quizás acetileno y 1-bromobutano.



Solución La síntesis puede completarse en cuatro etapas a partir del acetileno y del 1-bromobutano:



Problema 8.12 Comenzando con 4-octino como su única fuente de carbono, y utilizando cualquier reactivo inorgánico necesario, ¿cómo sintetizaría los siguientes compuestos?

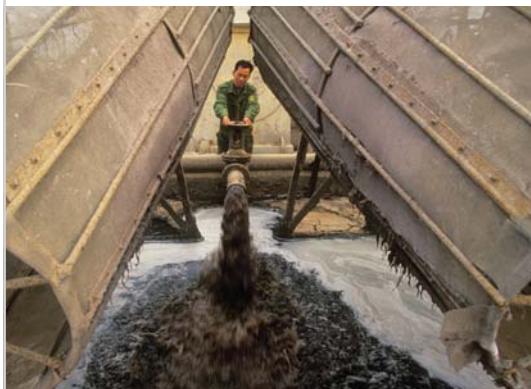
- (a) *cis*-4-octeno (b) Butanal (c) 4-bromooctano
(d) 4-octanol (e) 4,5-diclorooctano (f) Ácido butanoico

Problema 8.13 Comenzando con acetileno y cualquiera de los haluros de alquilo necesarios, ¿cómo sintetizaría los siguientes compuestos?

- (a) Decano (b) 2,2-dimetilhexano
(c) Hexanal (d) 2-heptanona

Enfocado a . . .

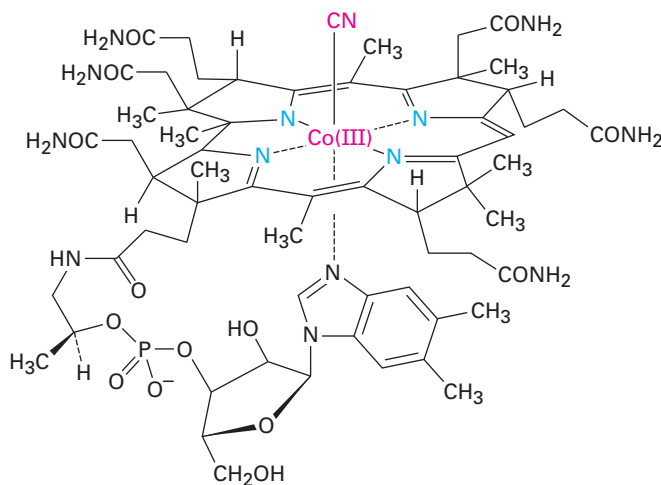
El arte de la síntesis orgánica



© Bob Sacha/Corbis

La vitamina B₁₂ ha sido sintetizada a partir de precursores sencillos en el laboratorio, pero las bacterias que crecen en el lodo de las plantas de las aguas residuales municipales hacen un trabajo mucho mejor.

Si piensa que los problemas de síntesis indicados al final de este capítulo son difíciles, trate de diseñar una síntesis de la vitamina B₁₂ a partir de sustancias sencillas que puede comprar por medio de un catálogo de sustancias químicas. Este logro extraordinario se publicó en 1973 como la culminación de un esfuerzo conjunto encabezado por Robert B. Woodward de la Universidad de Harvard y de Albert Eschenmoser del Instituto Federal Suizo de Tecnología en Zurich. Contribuyeron en el trabajo más de 100 estudiantes graduados y asociados posdoctorados, el cual tomó más de una década.



Vitamina B₁₂

(continúa)

¿Por qué dedicar tal esfuerzo extraordinario en el laboratorio en la síntesis de una molécula que puede obtenerse fácilmente de fuentes naturales? Existen varias razones. En un nivel humano básico, un químico puede motivarse principalmente por el reto, al igual que un montañista puede desafiarse él mismo a ascender por una montaña difícil. Más allá del desafío puro, la consumación de una síntesis difícil es valiosa por la forma en la cual establece nuevos estándares y eleva al campo a un nuevo nivel. Si puede fabricarse la vitamina B₁₂, ¿entonces por qué no puede fabricarse cualquier molécula que se encuentra en la naturaleza? De hecho, las tres y media décadas que han pasado desde el trabajo de Woodward y Eschenmoser han visto la síntesis en el laboratorio de varias sustancias sumamente complejas y valiosas. A veces estas sustancias, por ejemplo, el compuesto anticanceroso Taxol, no son fácilmente disponibles en la naturaleza, por lo que la síntesis en el laboratorio es el único método para obtener grandes cantidades.

Pero quizá la razón más importante para abordar una síntesis compleja es que, al hacerlo, se descubren nuevas reacciones y nueva química. En la síntesis invariablemente sucede que se alcanza un punto en el cual falla la ruta planeada. En ese momento, las únicas alternativas son abandonar o bien diseñar una forma de rodear la dificultad. De tales situaciones surgen nuevas reacciones y nuevos principios, y es de esta manera que se enriquece la ciencia de la química orgánica. Por ejemplo, en la síntesis de la vitamina B₁₂ surgieron hallazgos inesperados que llevaron a comprender una clase de reacciones enteramente nuevas: las reacciones *pericíclicas*, que son el tema del capítulo 30 de este libro. A partir de la síntesis de la vitamina B₁₂ hasta la comprensión de las reacciones pericíclicas, posiblemente nadie pudo haber pronosticado tal relación al principio de la síntesis, pero ese es el camino de la ciencia.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

alquilación, 272
 alquino (RC≡CR), 259
 anión acetiluro, 270
 enol, 264
 retrosintético, 275
 tautómero, 264

Un **alquino** es un hidrocarburo que contiene un enlace triple carbono-carbono. Los átomos de carbono del alquino tienen hibridación *sp*, y el enlace triple consiste en un enlace σ *sp-sp* y dos enlaces π *p-p*. Existen relativamente pocos métodos generales de síntesis de alquinos, dos buenos son la alquilación de un anión acetiluro con un haluro de alquilo primario y la eliminación doble de HX de un dihaluro vecinal.

La química de los alquinos está dominada por reacciones de adición electrofílica, similares a las de los alquenos. Los alquinos reaccionan con HBr y HCl para producir haluros *vinílicos* y con Br₂ y Cl₂ para producir 1,2-dihaluros (dihaluros *vecinales*). Los alquinos pueden hidratarse por reacción con ácido sulfúrico acuoso en la presencia del catalizador mercurio(II). La reacción lleva a un **enol** intermediario que se isomeriza inmediatamente para producir un **tautómero** cetona. Dado que la adición ocurre con regioquímica de Markovnikov, se produce una metil cetona a partir del alquino terminal. Alternativamente, la hidrobromación/oxidación de un alquino terminal produce un aldehído.

Los alquinos pueden reducirse para producir alquenos y alcanos. La reducción completa del enlace triple sobre la hidrogenación catalizada con paladio produce un alcano; la reducción parcial por hidrogenación catalítica sobre un *catalizador de Lindlar* produce un alqueno *cis*, y la reducción de un alquino con litio en amoníaco produce un alqueno *trans*.

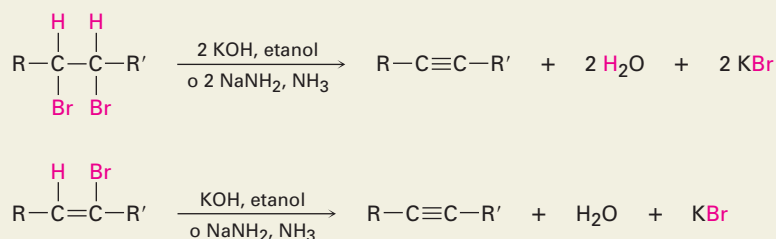
Los alquinos terminales son débilmente ácidos. El hidrógeno del alquino puede eliminarse por una base fuerte como Na⁺ ⁻NH₂ para producir un **anión**

acetiluro, el cual actúa como un nucleófilo y puede desplazar un ion haluro de un haluro de alquilo primario en una reacción de **alquilación**. Los aniones acetiluro son más estables que los aniones alquilo o que los aniones vinílicos debido a que su carga negativa está en un orbital híbrido con 50 por ciento de carácter *s*, permitiendo que la carga esté más cercana al núcleo.

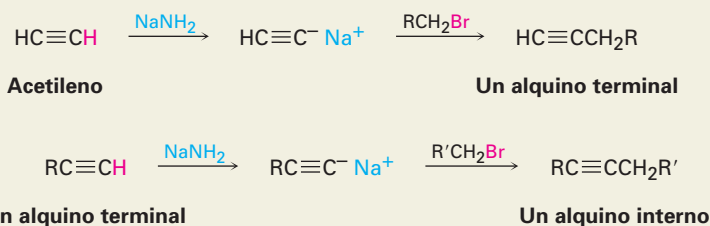
RESUMEN DE REACCIONES

1. Preparación de alquinos

(a) Deshidrohalogenación de dihaluros vecinales (sección 8.2)

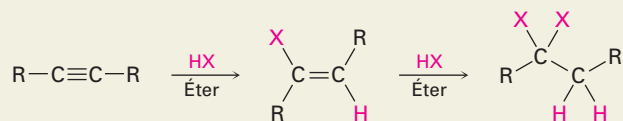


(b) Alquilación de aniones acetiluro (sección 8.8)

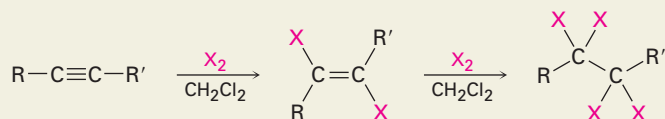


2. Reacciones de alquinos

(a) Adición de HCl y HBr (sección 8.3)

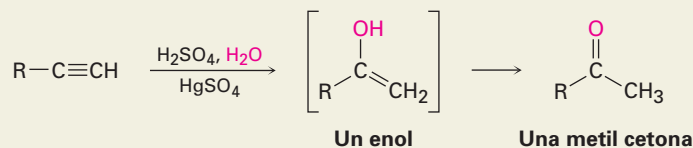


(b) Adición de Cl₂ y Br₂ (sección 8.3)

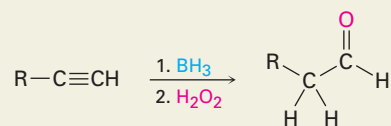


(c) Hidratación (sección 8.4)

(1) Catalizada con sulfato mercúrico



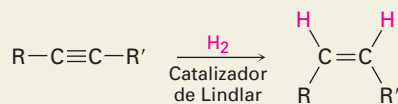
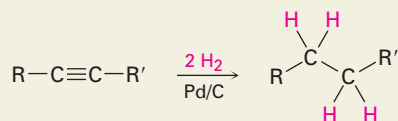
(2) Hidroboración/oxidación



Un aldehído

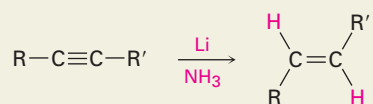
(d) Reducción (sección 8.5)

(1) Hidrogenación catalítica



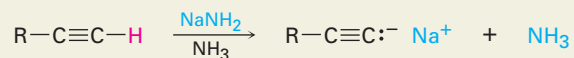
Un alqueno cis

(2) Litio en amoniaco líquido

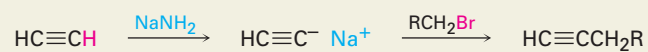


Un alqueno trans

(e) Conversión en aniones acetiluro (sección 8.7)

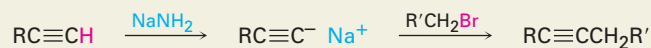


(f) Alquilación de aniones acetiluro (sección 8.8)



Acetileno

Un alquino terminal



Un alquino terminal

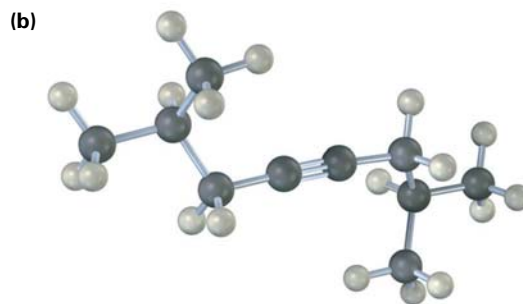
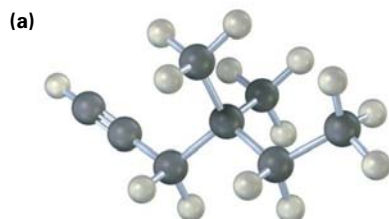
Un alquino interno

EJERCICIOS

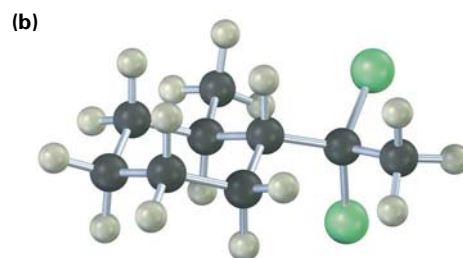
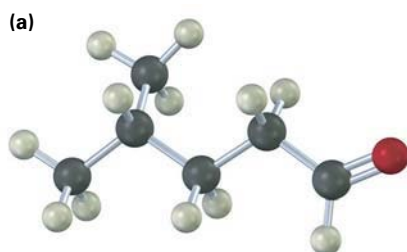
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 8.1 a 8.13 aparecen dentro del capítulo.)

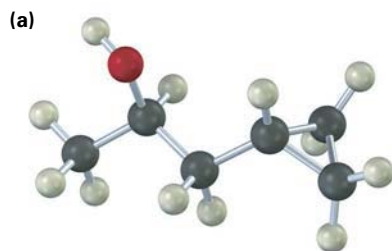
8.14 Nombre los siguientes alquinos y prediga los productos de su reacción con (i) H_2 en la presencia de un catalizador de Lindlar y (ii) H_3O^+ en la presencia de HgSO_4 :



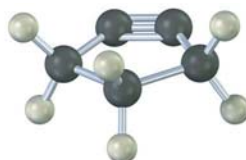
8.15 ¿A partir de cuál alquino puede preparar cada una de las siguientes sustancias? (Amarillo-verde = Cl.)



8.16 ¿Cómo prepararía las siguientes sustancias, a partir de cualquier compuesto que tenga cuatro o menos carbonos?

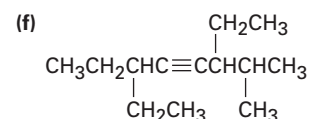
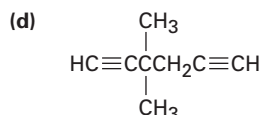
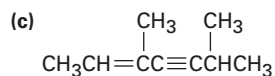
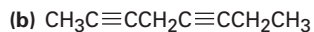
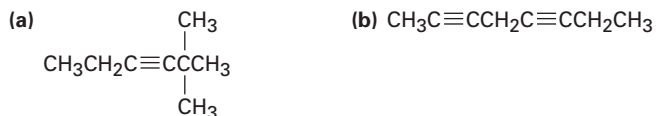


8.17 El siguiente cicloalquino es muy inestable como para existir. Explique.

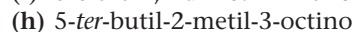
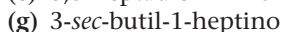


PROBLEMAS ADICIONALES

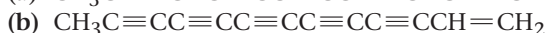
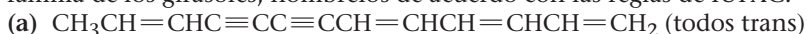
8.18 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:



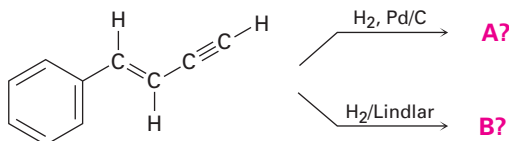
8.19 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:



8.20 Se han aislado los siguientes dos hidrocarburos a partir de varias plantas de la familia de los girasoles, nómbralos de acuerdo con las reglas de IUPAC.



8.21 Prediga los productos de las siguientes reacciones



8.22 Un hidrocarburo de estructura desconocida tiene la fórmula C_8H_{10} . En hidrogenación catalítica sobre el catalizador de Lindlar, se absorbe 1 equivalente de H_2 . En hidrogenación sobre un catalizador de paladio, se absorben 3 equivalentes de H_2 .

(a) ¿Cuántos grados de insaturación están presentes en el hidrocarburo desconocido?

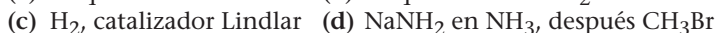
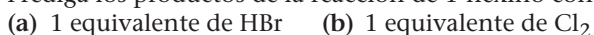
(b) ¿Cuántos enlaces triples están presentes?

(c) ¿Cuántos enlaces dobles están presentes?

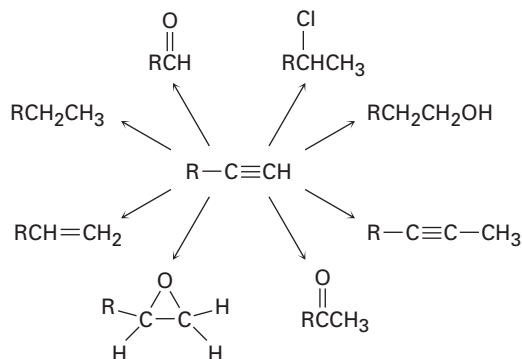
(d) ¿Cuántos anillos están presentes?

(e) Dibuje una estructura que se ajuste a la información.

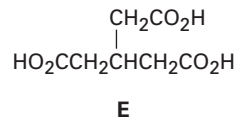
8.23 Prediga los productos de la reacción de 1-hexino con los siguientes reactivos:



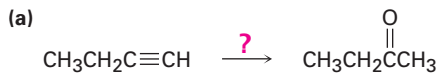
- 8.24** Prediga los productos de la reacción de 5-decino con los siguientes reactivos:
 (a) H_2 , catalizador de Lindlar (b) Li en NH_3
 (c) 1 equivalente de Br_2 (d) BH_3 en THF, después H_2O_2 , OH^-
 (e) H_2O , H_2SO_4 , HgSO_4 (f) H_2 en exceso, catalizador Pd/C
- 8.25** Prediga los productos de la reacción de 2-hexino con los siguientes reactivos:
 (a) 2 equivalentes de Br_2 (b) 1 equivalente de HBr (c) HBr en exceso
 (d) Li en NH_3 (e) H_2O , H_2SO_4 , HgSO_4
- 8.26** ¿Cómo realizaría las siguientes conversiones? En algunos casos puede necesitarse más de una etapa.

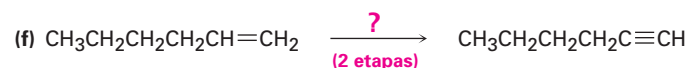
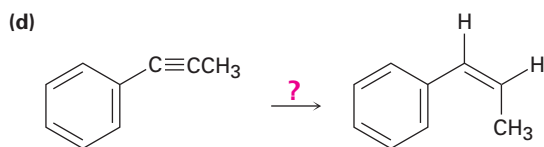


- 8.27** El hidrocarburo A tiene la fórmula C_9H_{12} y absorbe 3 equivalentes de H_2 para producir B, C_9H_{18} , cuando se hidrogena sobre un catalizador Pd/C. En el tratamiento de A con H_2SO_4 acuoso en la presencia de mercurio(II), se producen dos cetonas isoméricas, C y D. La oxidación de A con KMnO_4 da una mezcla de ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) y el ácido tricarboxílico E. Proponga estructuras para los compuestos A-D y escriba las reacciones.



- 8.28** ¿Cómo realizaría las siguientes reacciones?

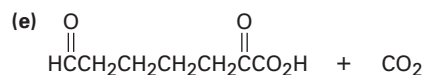
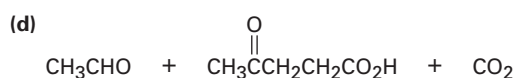
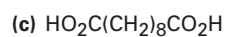
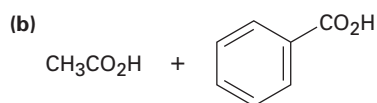




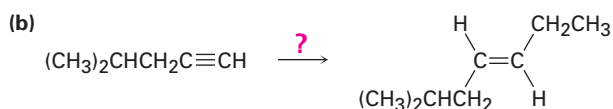
8.29 Ocasionalmente, los químicos necesitan *invertir* la estereoquímica de un alqueno, esto es, convertir un alqueno *cis* en un alqueno *trans*, o viceversa. No existe un método de una etapa para hacer una inversión de alqueno, pero la transformación puede realizarse combinando varias reacciones en la secuencia apropiada. ¿Cómo realizaría las siguientes reacciones?



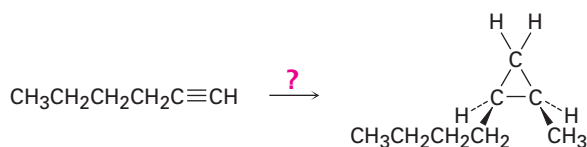
8.30 Proponga estructuras para los hidrocarburos que den los siguientes productos en la ruptura oxidativa por KMnO_4 u O_3 :



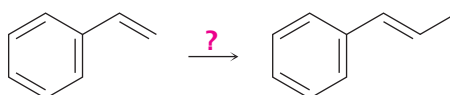
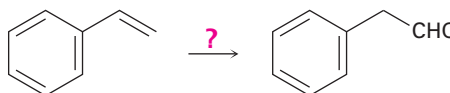
8.31 Cada una de las siguientes síntesis requiere más de una etapa. ¿Cómo las realizaría?



8.32 ¿Cómo realizaría la siguiente transformación? Se necesita más de una etapa.



8.33 ¿Cómo realizaría las siguientes conversiones? En cada caso se necesita más de una etapa.



8.34 Sintetice los siguientes compuestos utilizando al 1-butino como la única fuente de carbono, junto con cualquiera de los reactivos inorgánicos que necesite. Puede necesitarse más de una etapa.

- (a) 1,1,2,2-tetraclorobutano (b) 1,1-dicloro-2-etilciclopropano

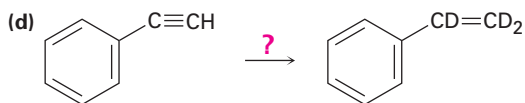
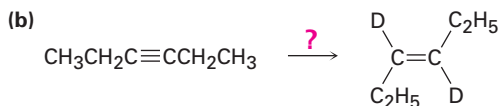
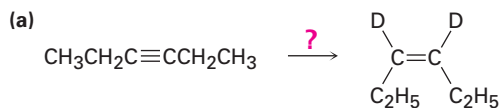
8.35 ¿Cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de acetileno y cualquiera de los haluros de alquilo con cuatro o menos carbonos? Puede requerirse más de una etapa.

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$

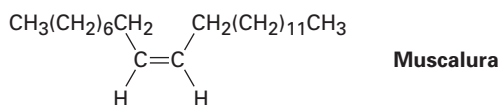
- (c) $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$ (d) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$

- (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$

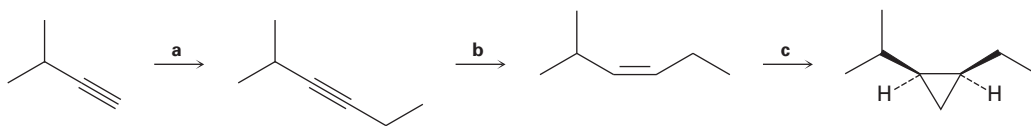
8.36 ¿Cómo realizaría las siguientes reacciones para introducir deuterio en las moléculas orgánicas?



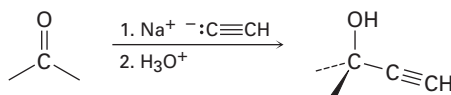
- 8.37** ¿Cómo prepararía ciclodecino a partir de acetileno y cualquier haluro de alquilo necesario?
- 8.38** El atrayente sexual que emite la mosca casera común es un alqueno llamado *muscalura*. Proponga una síntesis de la *muscalura* empezando con acetileno y cualquiera de los haluros de alquilo necesarios, ¿cuál es el nombre IUPAC para la *muscalura*?



- 8.39** El compuesto A (C₉H₁₂) absorbió 3 equivalentes de H₂ en una reducción catalítica sobre un catalizador de paladio para dar B (C₉H₁₈). En ozonólisis, el compuesto A dio, entre otras sustancias, una cetona que fue identificada como ciclohexanona. En el tratamiento con NaNH₂ en NH₃, seguida por la adición de yodometano, el compuesto A dio un hidrocarburo nuevo, C (C₁₀H₁₄). ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C?
- 8.40** El hidrocarburo A tiene la fórmula C₁₂H₈, absorbe 8 equivalentes de H₂ en una reducción catalítica sobre un catalizador de paladio. En ozonólisis, se forman únicamente dos productos: ácido oxálico (HO₂CCO₂H) y ácido succínico (HO₂CCH₂CH₂CO₂H). Escriba las reacciones y proponga una estructura para A.
- 8.41** Identifique los reactivos a-c en el siguiente esquema:

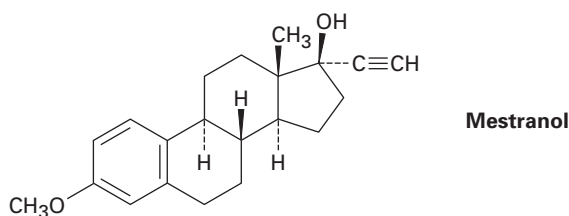


- 8.42** Los reactivos organometálicos como el acetiluro de sodio experimentan una reacción de adición con cetonas, dando alcoholes:

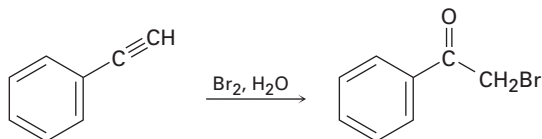


¿Cómo utilizaría esta reacción para preparar 2-metil-1,3-butadieno, la materia prima utilizada en la fabricación de caucho sintético?

- 8.43** El agente anticonceptivo oral Mestranol se sintetiza utilizando una reacción de adición carbonílica parecida a la que se muestra en el problema 8.42. Dibuje la estructura de la cetona necesaria.

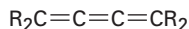


- 8.44** El ácido eritrogénico, $C_{18}H_{26}O_2$, es un ácido graso acetilénico que se torna en un rojo intenso al exponerse a la luz. En hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio, se absorben 5 equivalentes de H_2 y se produce ácido esteárico, $CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$. La ozonólisis del ácido eritrogénico da cuatro productos: formaldehído, CH_2O ; ácido oxálico, HO_2CCO_2H , ácido azelaico, $HO_2C(CH_2)_7CO_2H$; el ácido aldehídico $OHC(CH_2)_4CO_2H$. Dibuje las dos estructuras posibles para el ácido eritrogénico y sugiera una forma para diferenciarlas realizando algunas reacciones sencillas.
- 8.45** Los alquinos terminales reaccionan con Br_2 y agua para producir bromocetonas, por ejemplo:



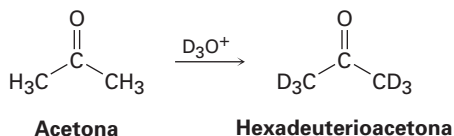
Proponga un mecanismo para la reacción, ¿a cuál reacción de alquenos es análogo el proceso?

- 8.46** Un *cumuleno* es un compuesto con tres enlaces dobles adyacentes. Dibuje una representación de los orbitales de un cumuleno. ¿Qué tipo de hibridación tienen los dos átomos de carbono centrales? ¿Cuál es la relación geométrica de los sustituyentes en un extremo con los sustituyentes en el otro extremo? ¿Qué tipo de isomería es posible? Haga un modelo para ayudarse a ver la respuesta.



Un cumuleno

- 8.47** La reacción de acetona con D_3O^+ produce hexadeuterioacetona. Esto es, se intercambian todos los hidrógenos en la acetona por deuterio. Revise el mecanismo de la hidratación catalizada con ion mercúrico y proponga un mecanismo para esta incorporación de deuterio.

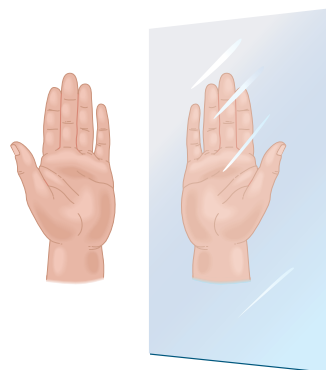




9

Estereoquímica

¿Es usted diestro o zurdo? Puede ser que no dedique mucho tiempo pensando en esto, pero sorprendentemente el empleo de las manos juega un papel importante en nuestras actividades diarias. Varios instrumentos musicales, como los oboes y clarinetes, se manejan con una de las manos; el último guante de softbol que está disponible siempre se ajusta a la mano equivocada; las personas zurdas escriben de manera “graciosa”. La razón fundamental de estas dificultades es que las manos no son idénticas; en lugar de ello, son *imágenes especulares* o de espejo. Cuando usted coloca la mano *izquierda* frente al espejo, la imagen que ve es de una mano *derecha*. Pruébalo.



Mano izquierda

Mano derecha

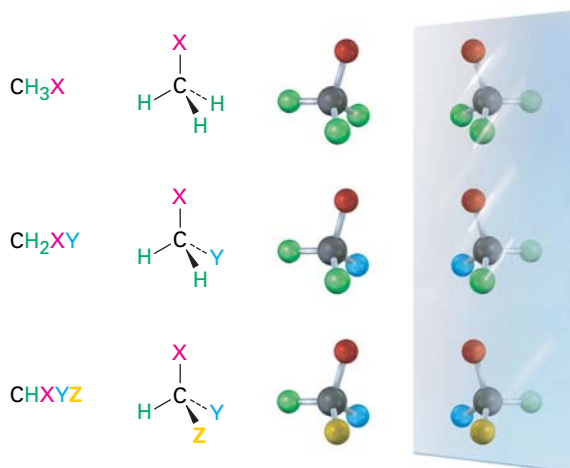
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

También es importante la quiralidad en la química orgánica y biológica, donde surge principalmente como una consecuencia de la estereoquímica tetraédrica de los átomos de carbono con hibridación sp^3 ; por ejemplo, varios fármacos y casi todas las moléculas de nuestro cuerpo son quirales. Además, es esta quiralidad molecular la que hace posible las interacciones específicas entre las enzimas y sus sustratos que resultan tan cruciales para la función enzimática. En este capítulo veremos la quiralidad y sus consecuencias.

9.1 Enantiómeros y la estructura tetraédrica del carbono

¿Qué ocasiona la quiralidad molecular? Observe las moléculas generalizadas del tipo CH_3X , CH_2XY y CHXYZ que se muestran en la figura 9.1. En el lado izquierdo hay tres moléculas y en el lado derecho están sus imágenes especulares (o reflejadas en un espejo). Las moléculas CH_3X y CH_2XY son idénticas a sus imágenes especulares y, por tanto, no tienen quiralidad. Si hace modelos moleculares de cada molécula y de su imagen especular, hallará que puede sobreponer una en la otra. Por el contrario, la molécula CHXYZ *no* es idéntica a su imagen especular, porque no puede sobreponer un modelo de la molécula con un modelo de su imagen especular por la misma razón de que no puede sobreponer la mano izquierda sobre la mano derecha, sencillamente no son las mismas.

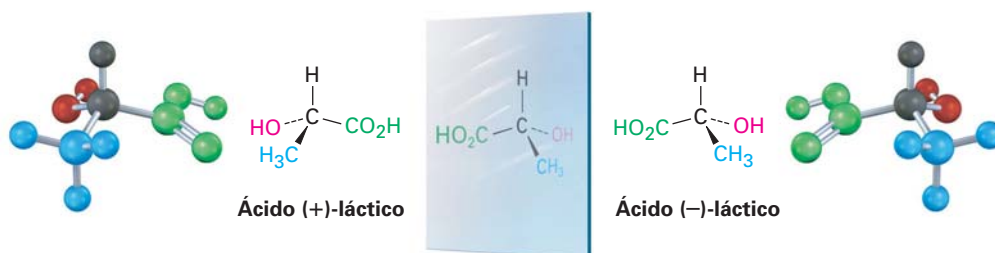
Figura 9.1 Átomos tetraédricos de carbono y sus imágenes especulares. Las moléculas del tipo CH_3X y CH_2XY son idénticas a sus imágenes especulares, pero una molécula del tipo CHXYZ no lo es. Una molécula CHXYZ se relaciona con su imagen especular de la misma manera que una mano derecha se relaciona con una mano izquierda.



Las moléculas que no son idénticas a sus imágenes especulares son tipos de estereoisómeros llamados **enantiómeros** (del griego *enantio*, que significa “opuesto”). Los enantiómeros se relacionan entre sí al igual que la mano derecha se relaciona con la mano izquierda, y resultan cuando se une un carbono tetraédrico a cuatro sustituyentes diferentes. Por ejemplo, el ácido láctico (ácido 2-hidroxipropanoico) existe como un par de enantiómeros debido a que hay cuatro grupos diferentes ($-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$) unidos al átomo de carbono central. Los enantiómeros se llaman ácido (+)-láctico y ácido (-)-láctico. Ambos se encuentran en la leche agria, pero el enantiómero (+) únicamente ocurre en el tejido muscular.



Ácido láctico: una molécula con la fórmula general CHXYZ



No importa qué tanto lo intente, no puede sobreponer una molécula del ácido (+)-láctico sobre una molécula del ácido (-)-láctico; sencillamente las dos no son idénticas. Si dos grupos cualesquiera coinciden, digamos $-H$ y $-CO_2H$, no coinciden los dos grupos restantes (figura 9.2).

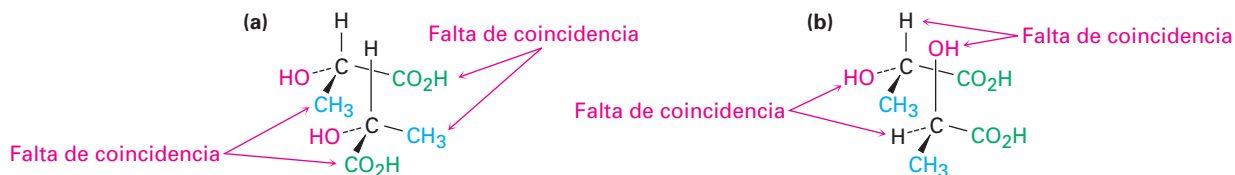


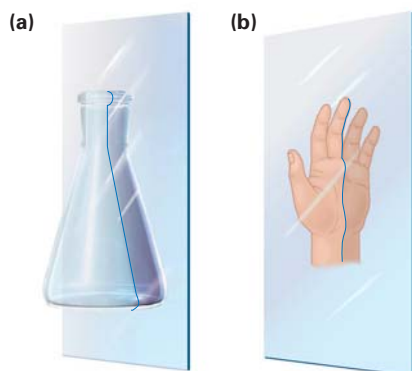
Figura 9.2 Intentos de sobreponer las imágenes especulares de las formas del ácido láctico. **(a)** Cuando coinciden los sustituyentes $-H$ y $-OH$, los sustituyentes $-CO_2H$ y $-CH_3$ no lo hacen; **(b)** cuando coinciden $-CO_2H$ y $-CH_3$, $-H$ y $-OH$ no lo hacen. Independientemente de cómo se orienten las moléculas, no son idénticas.

9.2 Razón de la quiralidad en las moléculas

Se dice que las moléculas que no son idénticas a sus imágenes especulares, existen en dos formas enantiómeras y son **quirales** *ky-ral*, (del griego *cheir*, que significa “mano”). Usted no puede tomar una molécula quiral y su enantiómero y colocar una sobre la otra de tal manera que coincidan todos los átomos.

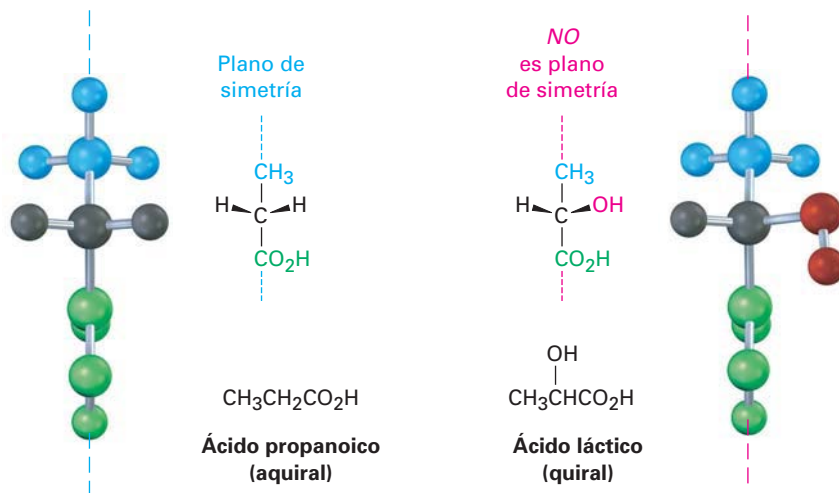
¿Cómo puede predecir cuando una molécula dada es o no quiral? Una *molécula no es quiral si contiene un plano de simetría*. Un plano de simetría es un plano que corta por la mitad a un objeto (o molécula) de tal manera que la mitad del objeto es la imagen especular de la otra mitad. Por ejemplo, un matraz de laboratorio tiene un plano de simetría, si lo cortara por la mitad, una mitad sería una imagen especular de la otra mitad; sin embargo, la mano no tiene un plano de simetría, la “mitad” de la mano no es una imagen especular de la otra mitad (figura 9.3).

Figura 9.3 El significado de *plano de simetría*. Un objeto como un matraz **(a)** tiene un plano de simetría que al cortar a través de él, hace que las mitades izquierda y derecha sean imágenes especulares; un objeto como una mano **(b)** no tiene un plano de simetría; la “mitad” derecha de una mano no es la imagen especular de la mitad izquierda.



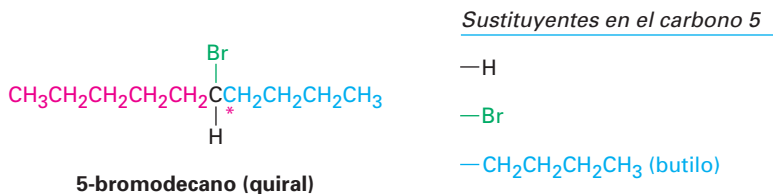
Una molécula que tiene un plano de simetría en cualquiera de sus conformaciones posibles debe ser idéntica a su imagen especular y, por consiguiente, debe ser no quiral, o **aquiral**; por tanto, el ácido propanoico, $CH_3CH_2CO_2H$, tiene un plano de simetría cuando se alinea como se muestra en la figura 9.4 y es aquiral, mientras que el ácido láctico, $CH_3CH(OH)CO_2H$, no tiene plano de simetría en cualquier conformación y es quiral.

Figura 9.4 La molécula aquiral del ácido propanoico frente a la molécula quiral del ácido láctico. El ácido propanoico tiene un plano de simetría que hace que un lado de la molécula sea una imagen especular del otro lado; el ácido láctico no tiene tal plano de simetría.



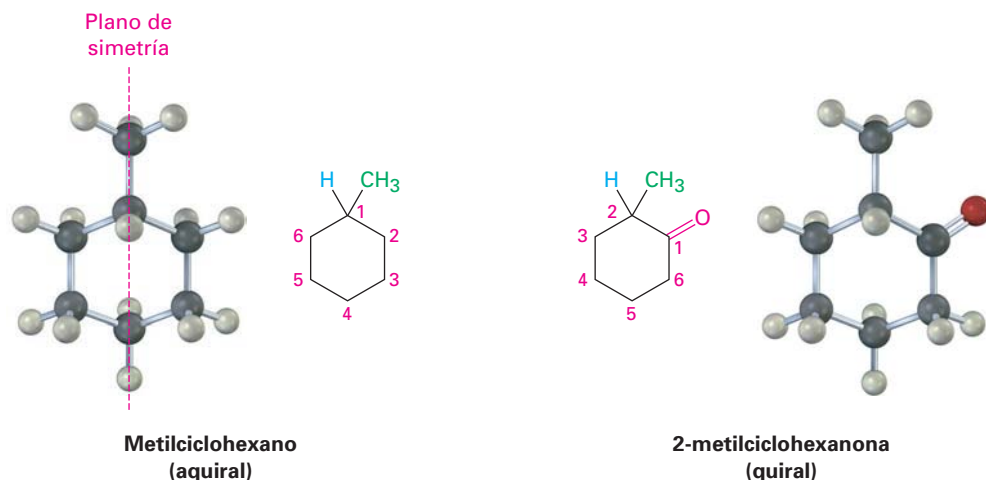
La causa más común de la quiralidad en una molécula orgánica, aunque no la única, es la presencia de un átomo de carbono unido a cuatro grupos diferentes, por ejemplo, el átomo de carbono central en el ácido láctico. Estos carbonos se llaman ahora **centros quirales**, aunque también se han utilizado formalmente otros términos como *estereocentro*, *centro asimétrico* y *centro estereogénico*. Nótese que la *quiralidad* es una propiedad de toda la molécula, mientras que el *centro quiral* es la *causa* de la quiralidad.

La detección de los centros quirales en una molécula compleja requiere de práctica debido a que no siempre es aparente que los cuatro grupos diferentes están unidos a un carbono dado. Las diferencias no aparecen necesariamente al lado del centro quiral; por ejemplo, el 5-bromodecano es una molécula quiral porque cuatro grupos diferentes están unidos al C5, el centro quiral (marcado con un asterisco). Un sustituyente butilo es similar a un sustituyente pentilo pero no son idénticos, y la diferencia es un grupo metilo que está a cuatro átomos de carbono del centro quiral, pero sigue habiendo una diferencia.

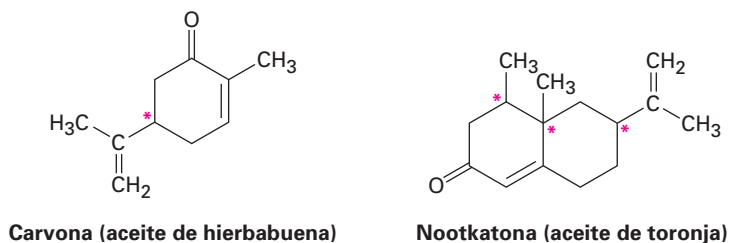


Como otros ejemplos posibles, observe al metilciclohexano y a la 2-metilciclohexanona. El metilciclohexano es aquiral porque ningún átomo de carbono de la molécula está unido a cuatro grupos diferentes. Puede eliminar inmediatamente todos los carbonos —CH₂— y el carbono —CH₃, ¿pero qué hay acerca del C1 en el anillo? El átomo de carbono C1 está unido a un grupo —CH₃, a un átomo —H y a los C2 y C6 del anillo; sin embargo, los carbonos 2 y 6 son equivalentes, al igual que los carbonos 3 y 5; por tanto, el “sustituyente” C6–C5–C4 es equivalente al sustituyente C2–C3–C4, y el metilciclohexano es aquiral. Otra forma de llegar a la misma conclusión es darse cuenta que el metilciclohexano tiene un plano de simetría, el cual pasa a través del grupo metilo y a través del C1 y C4 del anillo.

La situación es diferente para la 2-metilciclohexanona. La 2-metilciclohexanona no tiene plano de simetría y es aquiral debido a que el C2 está unido a cuatro grupos diferentes: un grupo $-\text{CH}_3$, un átomo $-\text{H}$, un enlace de anillo $-\text{COCH}_2-$ (C1), y un enlace de anillo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (C3).



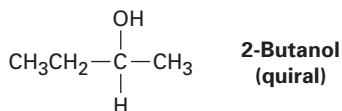
Abajo se muestran varios ejemplos de moléculas quirales, compruebe por sí mismo que los carbonos etiquetados son centros quirales. Puede notar que los carbonos en los grupos $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}\equiv\text{C}$ no pueden ser centros quirales. (¿Por qué?)

**EJEMPLO RESUELTO 9.1****Representación de la estructura tridimensional de una molécula quiral**

Dibuje la estructura de un alcohol quiral.

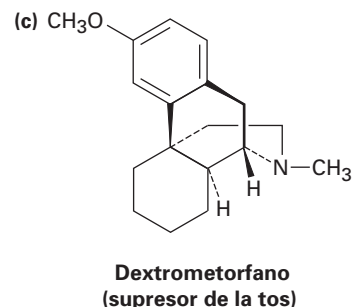
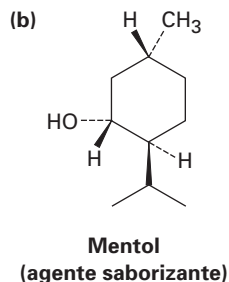
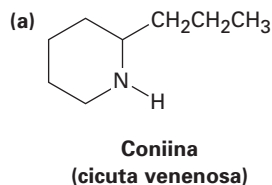
Estrategia

Un alcohol es un compuesto que contiene al grupo funcional $-\text{OH}$; para hacer un alcohol quiral, necesitamos tener cuatro grupos diferentes unidos a un solo átomo de carbono, digamos $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

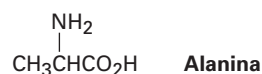
Solución

Problema 9.1 ¿Cuáles de los siguientes objetos son quirales?
 (a) Desarmador (b) Tornillo (c) Frijol (d) Zapato

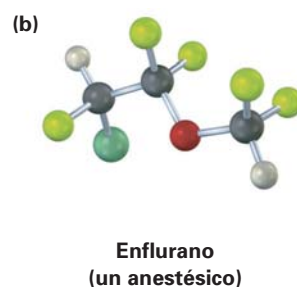
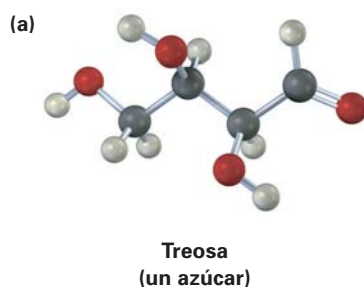
Problema 9.2 Identifique los centros de quiralidad en las siguientes moléculas. Construya modelos moleculares si necesita ayuda.



Problema 9.3 La alanina, un aminoácido que se encuentra en las proteínas, es quiral; dibuje los dos enantiómeros de la alanina utilizando la convención estándar de líneas continuas, gruesas y punteadas.



Problema 9.4 Identifique los centros quirales en las siguientes moléculas (amarillo-verde = Cl, amarillo pálido = F):



9.3 Actividad óptica

El estudio de la estereoquímica se originó a principios del siglo XIX durante las investigaciones del físico francés Jean-Baptiste Biot de la naturaleza de la *luz polarizada en un plano*. Un haz de luz ordinaria consiste de ondas electromagnéticas que oscilan en un número infinito de planos en ángulos rectos a la dirección en la que viaja la luz; sin embargo, cuando se pasa un haz de luz ordinaria a través de un dispositivo llamado *polarizador*, únicamente las ondas de luz que oscilan en un solo plano pasan a través y se dice que la luz está polarizada en un plano, y son bloqueadas las ondas de luz en todos los otros planos.

Biot hizo la observación notable de que cuando un haz de una luz polarizada en un plano pasa a través de una disolución de ciertas moléculas orgánicas, como el azúcar o el alcanfor, se rota el plano de polarización, y no todas las sus-

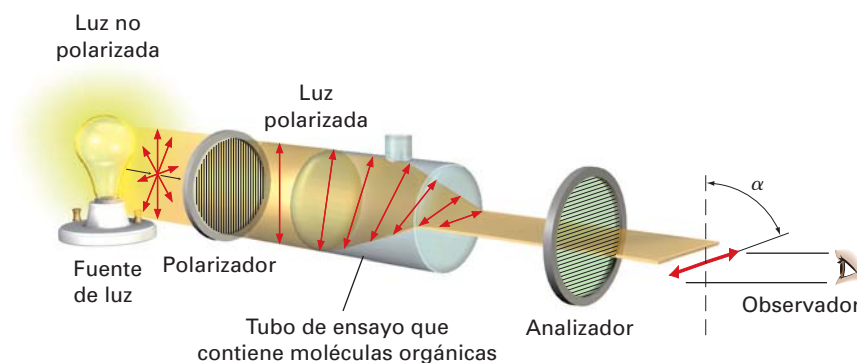
Jean-Baptiste Biot

Jean-Baptiste Biot (1774-1862) nació en París, Francia, y se educó en la Escuela Politécnica. En 1800, fue designado profesor de física-matemáticas en el Colegio de Francia. Su trabajo sobre la determinación de la rotación óptica en moléculas naturales incluyó un experimento sobre el aguarrás, el cual se incendió y casi quemó la iglesia que utilizaba para sus experimentos.

Figura 9.5 Representación esquemática de un polarímetro. La luz polarizada en un plano pasa a través de una disolución de moléculas ópticamente activas, la cual rota el plano de polarización.

tancias orgánicas exhiben esta propiedad, pero se dice que aquellas que lo hacen son **ópticamente activas**.

La cantidad de rotación puede medirse con un instrumento llamado *polarímetro*, representado en la figura 9.5. Se coloca en un tubo de ensayo una disolución de moléculas orgánicas ópticamente activas, la luz polarizada en un plano se pasa a través del tubo y tiene lugar la rotación del plano de polarización. La luz atraviesa un segundo polarizador llamado *analizador*. Al rotar el analizador hasta que la luz pasa a través de él, podemos hallar el nuevo plano de polarización y podemos decir hasta qué grado ha ocurrido la rotación.



Además de determinar el ángulo de rotación, también podemos encontrar la dirección. A partir de la posición estratégica del observador que ve directamente el analizador, algunas moléculas ópticamente activas rotan a la izquierda la luz polarizada (en sentido contrario a las manecillas del reloj) y se dice que son **levorrotatorias**, mientras que otras rotan a la derecha la luz polarizada (en sentido a las manecillas del reloj) y se dice que son **dextrorrotatorias**. Por convención, se le da a la rotación a la izquierda un signo menos (-), y a la rotación a la derecha se le da un signo más (+); por ejemplo, la (-)-morfina es levorrotatoria y la (+)-sacarosa es dextrorrotatoria.

La cantidad de rotación observada en un experimento de polarimetría depende del número de moléculas ópticamente activas encontradas por el haz de luz. A su vez, este número depende de la concentración de la muestra y de la longitud de la trayectoria del rayo en la muestra, y si se duplica la concentración en ella se duplica la rotación observada. Si se mantiene constante la concentración, pero se duplica la longitud del tubo de ensayo, se duplica la rotación observada. También sucede que la cantidad de rotación depende de la longitud de onda de la luz utilizada.

Para expresar la rotación óptica de una manera significativa de modo que puedan hacerse comparaciones, debemos seleccionar las condiciones estándar. La **rotación específica**, $[\alpha]_D$, de un compuesto está definida como la rotación observada cuando se utiliza con longitud la luz de 589.6 nanómetros (nm; $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) con una longitud de trayectoria de la muestra l de 1 decímetro (dm; $1 \text{ dm} = 10 \text{ cm}$) y una concentración de la muestra C de 1 g/mL. (La luz de 589.6 nm, la llamada línea D del sodio, es la luz amarilla emitida por las lámparas comunes de sodio.)

$$[\alpha]_D = \frac{\text{Rotación observada (grados)}}{\text{Longitud de trayectoria, } l \text{ (dm)} \times \text{Concentración, } C \text{ (g/mL)}} = \frac{\alpha}{l \times C}$$

Cuando se expresa de esta manera estándar la información de la rotación óptica, la rotación específica, $[\alpha]_D$, es una constante física característica de un

compuesto dado ópticamente activo. Por ejemplo, el ácido (+)-láctico tiene una $[\alpha]_D = +3.82$ y el ácido (-)-láctico tiene una $[\alpha]_D = -3.82$; esto es, los dos enantiómeros rotan a la luz polarizada en un plano en exactamente el mismo grado pero en direcciones opuestas. Nótese que la rotación específica se expresa por lo general como un número sin unidad. En la tabla 9.1 se listan algunos ejemplos adicionales.

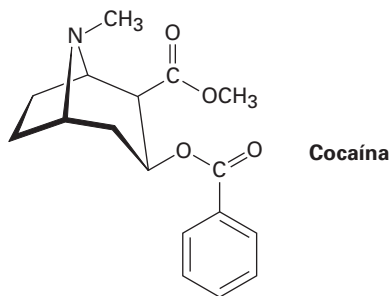
Tabla 9.1 Rotación específica de algunas moléculas orgánicas

Compuesto	$[\alpha]_D$	Compuesto	$[\alpha]_D$
Penicilina V	+233	Colesterol	-31.5
Sacarosa	+66.47	Morfina	-132
Alcanfor	+44.26	Cocaína	-16
Cloroformo	0	Ácido acético	0

EJEMPLO RESUELTO 9.2

Cálculo de una rotación óptica

Una muestra de 1.20 g de cocaína, $[\alpha]_D = -16$, se disolvió en 7.50 mL de cloroformo y se colocó en un tubo de ensayo con una longitud de trayectoria de 5.00 cm. ¿Cuál fue la rotación observada?



Estrategia La rotación observada, α , es igual a la rotación específica $[\alpha]_D$ por la concentración de la muestra, C , por la trayectoria de longitud, l : $\alpha = [\alpha]_D \times C \times l$, donde $[\alpha]_D = -16$, $l = 5.00 \text{ cm} = 0.500 \text{ dm}$ y $C = 1.20 \text{ g}/7.50 \text{ mL} = 0.160 \text{ g/mL}$.

Solución $\alpha = -16 \times 0.500 \times 0.160 = -1.3^\circ$.

Problema 9.5 ¿La cocaína (ejemplo resuelto 9.2) es dextrorrotatoria o levorrotatoria?

Problema 9.6 Una muestra de 1.50 g de coniina, el extracto tóxico de la cicuta venenosa, se disolvió en 10.0 mL de etanol y se colocó en una celda de muestra con una longitud de trayectoria de 5.00 cm. La rotación observada en la línea D del sodio fue de $+1.21^\circ$. Calcule la $[\alpha]_D$ para la coniina.

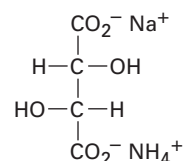
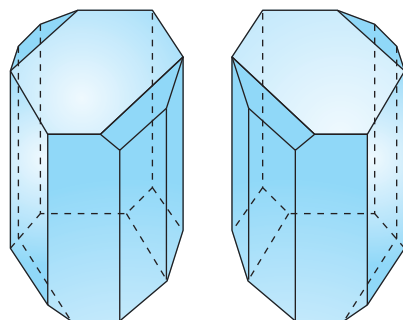
9.4 El descubrimiento de los enantiómeros por Pasteur

Poco se hizo después del descubrimiento de Biot de la actividad óptica, sino hasta 1848, cuando Louis Pasteur comenzó su trabajo sobre un estudio de las sales cristalinas del ácido tartárico a partir del vino. Al cristalizar una disolución con-

Louis Pasteur

Louis Pasteur (1822-1895) nació en Dôle en la región Jura de Francia, hijo de curtidores de cuero. Después de recibir su doctorado de la Escuela Normal Superior a la edad de 25 años, su descubrimiento memorable de los enantiómeros del ácido tartárico fue hecho en sólo un año. Pasteur es mejor conocido por sus estudios en bacteriología y su descubrimiento de las vacunas para el ántrax y la rabia.

Figura 9.6 Diagramas de cristales de tartrato amónico de sodio tomados a partir de los esquemas originales de Pasteur. Uno de los cristales es "diestro" y el otro es "izquierdo".



Tartrato amónico de sodio

Pasteur se adelantó a su época, y aunque no se había propuesto todavía la teoría estructural de Kekulé, Pasteur explicó sus resultados al hablar de las moléculas mismas, diciendo, "No hay duda que [en el ácido *dextro* tartárico] existe un arreglo asimétrico que tiene una imagen que no se puede superponer. Esto no es menos cierto de que los átomos del ácido *levo* tienen precisamente el arreglo asimétrico inverso". La visión de Pasteur fue extraordinaria, pero no fue hasta 25 años después que se confirmaron sus ideas respecto al átomo de carbono asimétrico.

Hoy, describiríamos el trabajo de Pasteur diciendo que había descubierto enantiómeros, los cuales, también llamados *isómeros ópticos*, tienen propiedades físicas idénticas, como el punto de fusión y ebullición, pero difieren en la dirección en la que sus disoluciones rotan el plano de la luz polarizada.

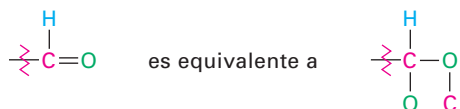
9.5 Reglas de secuencia para especificar la configuración

Las representaciones proveen una representación visual de la estereoquímica, pero también es necesario un método verbal para indicar el arreglo tridimensional, o **configuración**, de los sustituyentes en un centro quiral. El método utilizado emplea las mismas reglas de secuencia dadas en la sección 6.5 para la especificación *E* y *Z* de la estereoquímica de alquenos. Repasaremos brevemente las reglas de secuencia y veamos cómo se utilizan para especificar la configuración de un centro quiral. Vuelva a leer la sección 6.5 para un repaso más a fondo.

Regla 1 Observe los cuatro átomos unidos directamente al centro quiral, y asigne prioridades de acuerdo con el número atómico descendiente. El átomo con el número atómico más alto se clasifica como primero; el átomo con el número atómico más bajo (por lo general hidrógeno) se clasifica como cuarto.

Regla 2 Si no puede tomar una decisión al clasificar los primeros átomos en los sustituyentes, observe al segundo, tercero y cuarto átomos hacia afuera hasta que se encuentra una diferencia.

Regla 3 Los átomos con enlace múltiple son equivalentes al mismo número de átomos con un solo enlace, por ejemplo:



Al haber asignado prioridades a los cuatro grupos unidos al carbono quiral, describimos la configuración estereoquímica alrededor del carbono orientando la molécula de tal manera que el grupo con menor prioridad (4) apunta directamente hacia atrás, alejándose de usted. Después observamos los tres sustituyentes restantes, los cuales aparecen ahora hacia nosotros como los rayos de un volante (figura 9.7). Si se dibuja una flecha curva del sustituyente con la prioridad más alta al segundo con la más alta al tercero en prioridad (1 → 2 → 3) en el sentido de las manecillas del reloj, decimos que el centro quiral tiene la **configuración R** (del latín *rectus*, que significa “derecha”). Si una flecha del 1 → 2 → 3 es en el sentido contrario a las manecillas del reloj, el centro quiral tiene la **configuración S** (del latín *sinister*, que significa “izquierda”). Para recordar estas asignaciones, piense en el volante de un automóvil cuando da vuelta a la *derecha* (en el sentido de las manecillas del reloj).

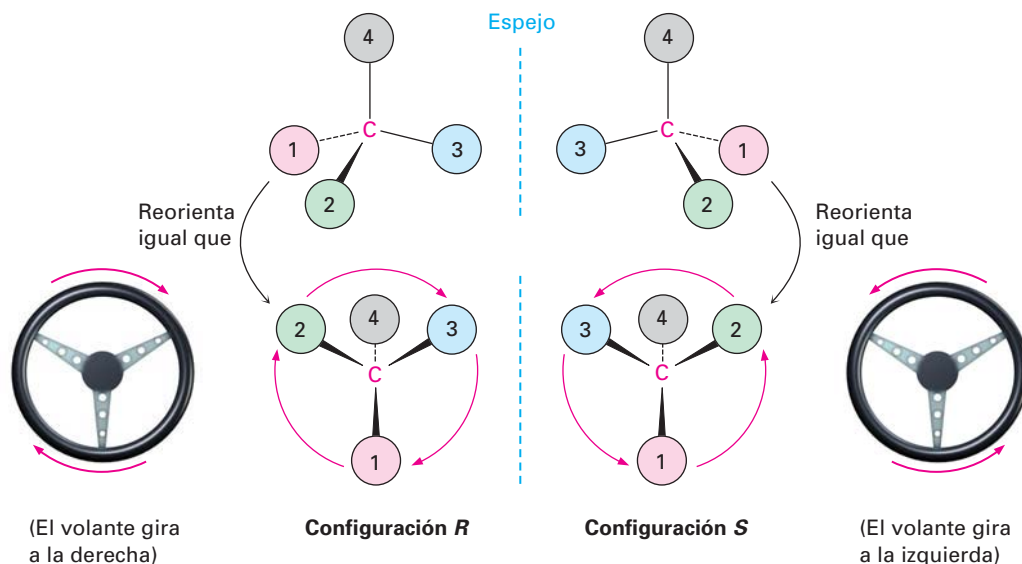
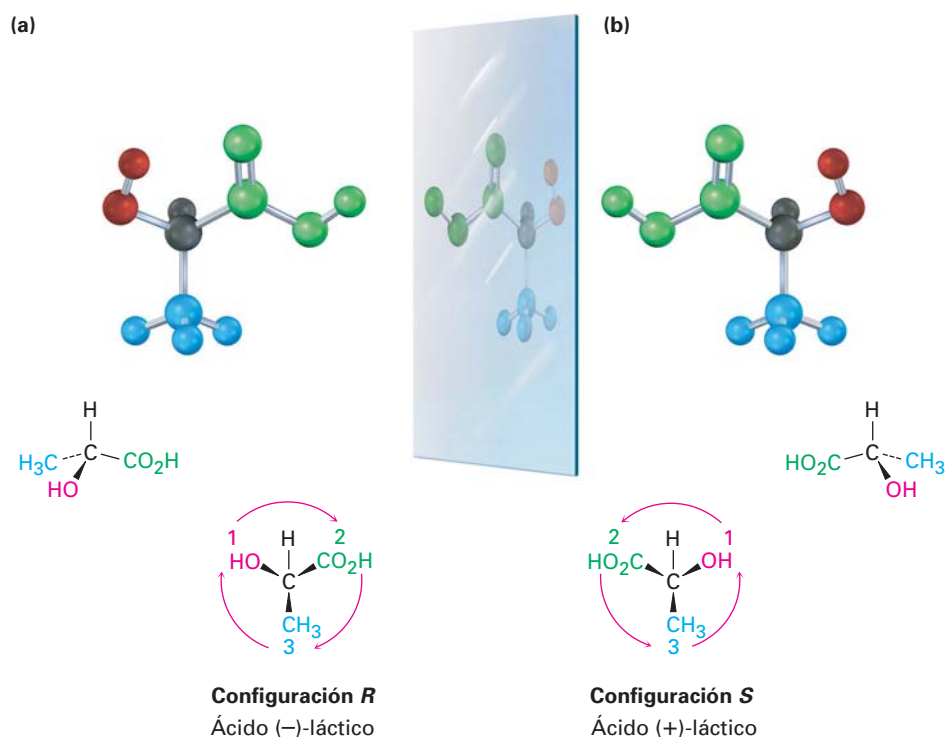


Figura 9.7 Asignación de la configuración para un centro quiral. Cuando se orienta la molécula de tal manera que el grupo con menor prioridad (4) está hacia atrás, los tres grupos restantes aparecen hacia el observador como los rayos de un volante. Si la dirección del recorrido 1 → 2 → 3 es en sentido de las manecillas del reloj (gira a la derecha), el centro tiene la configuración R. Si la dirección del recorrido 1 → 2 → 3 es contrario a las manecillas del reloj (gira a la izquierda), el centro es S.

Para un ejemplo de cómo asignar la configuración observe el ácido (–)-láctico en la figura 9.8. La regla de secuencia 1 dice que el –OH tiene prioridad 1

y que el $-H$ tiene prioridad 4, pero no nos permite distinguir entre $-CH_3$ y $-CO_2H$ debido a que ambos grupos tienen al carbono como su primer átomo, sin embargo, la regla de secuencia 2 dice que el $-CO_2H$ tiene una prioridad más alta que el $-CH_3$ debido a que el O (el segundo átomo en $-CO_2H$) es superior a H (el segundo átomo en $-CH_3$). Ahora gire la molécula de tal manera que el grupo con cuarta prioridad ($-H$) esté orientado hacia atrás, alejándose del observador. Dado que una flecha curva del 1 ($-OH$) al 2 ($-CO_2H$) al 3 ($-CH_3$) está en sentido a las manecillas del reloj (vuelta a la derecha del volante), el ácido ($-$)-láctico tiene la configuración *R*, y aplicando el mismo procedimiento al ácido ($+$)-láctico nos lleva a la asignación opuesta.

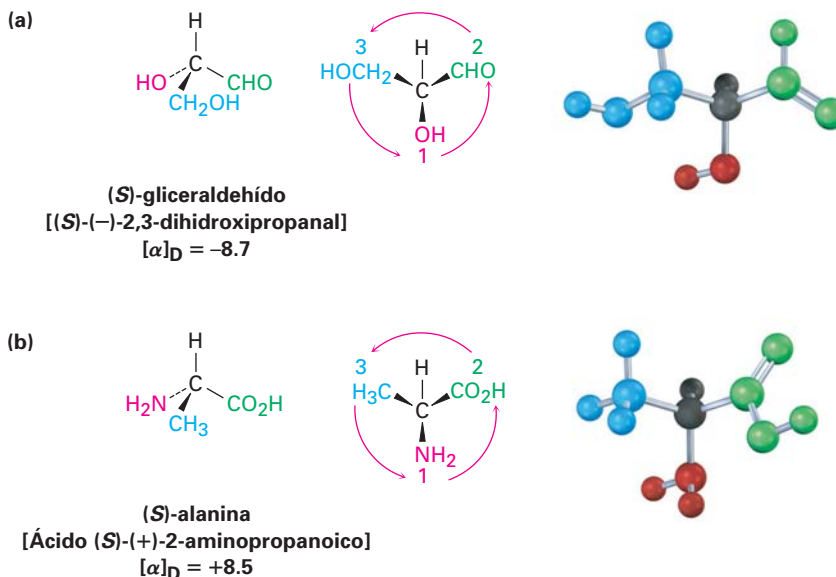
Figura 9.8 Asignación de la configuración para (a) ácido ($-$)-láctico (*R*) y (b) ácido ($+$)-láctico (*S*).



Otros ejemplos adicionales son proveídos por el estado natural del ($-$)-gliceraldehído y la ($+$)-alanina, los cuales tienen configuración *S* como se muestra en la figura 9.9; nótese que el signo de la rotación óptica, ($+$) o ($-$), no está relacionado con la designación *R,S*. Sucede que el (*S*)-gliceraldehído es levorrotatorio ($-$), y que la (*S*)-alanina es dextrorrotatoria ($+$); no existe una correlación sencilla entre la configuración *R,S* y la dirección o magnitud de la rotación óptica.

Es necesario mencionar un punto adicional, es decir, el asunto de la **configuración absoluta**. ¿Cómo sabemos que nuestras asignaciones de la configuración *R,S* son correctas en un sentido absoluto, en lugar de uno relativo? Dado que no podemos ver las moléculas mismas, ¿cómo sabemos que la configuración *R* pertenece al enantiómero dextrorrotatorio del ácido láctico? Esta difícil pregunta fue finalmente resuelta en 1951, cuando J. M. Bijvoet de la Universidad de Utrecht reportó un método espectroscópico de rayos X para determinar el arreglo espacial absoluto de los átomos en una molécula y, basándonos en sus resultados, podemos decir que son correctas las convenciones *R,S*.

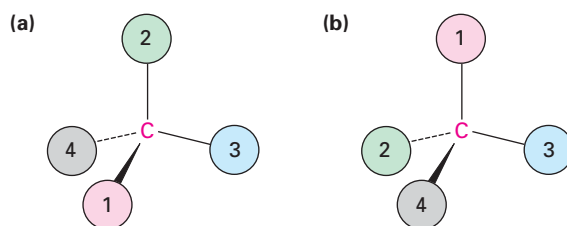
Figura 9.9 Asignación de la configuración para (a) (-)-gliceraldehído y (b) (+)-alanina. Sucede que ambos tienen configuración *S*, aunque uno es levorrotatorio y el otro es dextrorrotatorio.



EJEMPLO RESUELTO 9.3

Asignación de configuración *R* o *S* a los centros quirales en las moléculas

Orienta cada una de las siguientes representaciones de manera tal que el grupo con menor prioridad esté hacia atrás y después asigne configuración *R* o *S*.

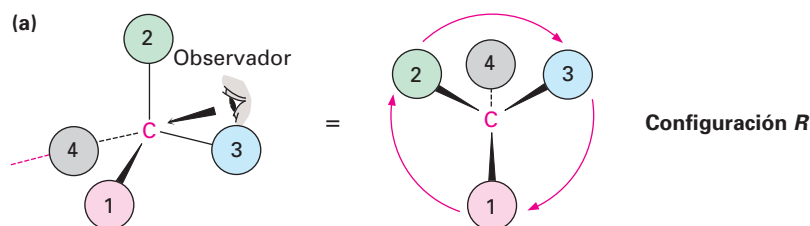


Estrategia

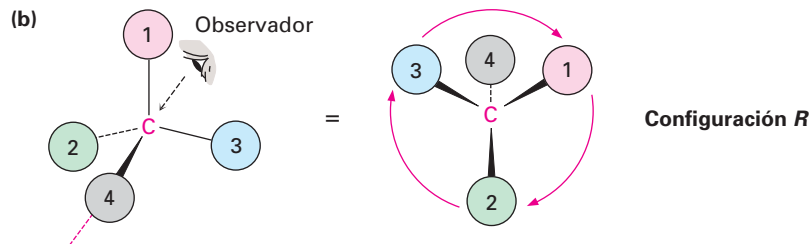
Requiere de práctica poder visualizar y orientar una molécula en tres dimensiones, pero puede comenzar indicando dónde debe colocarse el observador, a 180° respecto al grupo con la prioridad más baja. Después, imagínese a sí mismo en la posición del observador y vuelva a representar como los vería.

Solución

En (a) se colocaría en frente de la página hacia la parte superior derecha de la molécula y vería al grupo 2 a su izquierda, al grupo 3 a su derecha y al grupo 1 debajo de usted, esto corresponde a una configuración *R*.



En (b) se colocaría detrás de la página hacia la parte superior izquierda de la molécula desde su punto de vista, y vería al grupo 3 a su izquierda, al grupo 1 a su derecha y al grupo 2 debajo de usted; esto corresponde también a una configuración *R*.



EJEMPLO RESUELTO 9.4

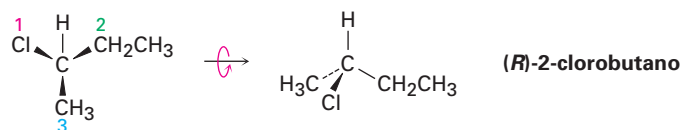
Representación de la estructura tridimensional de un enantiómero específico

Dibuje una representación tetraédrica del (*R*)-2-clorobutano.

Estrategia

Comience asignando prioridades a los cuatro sustituyentes unidos al centro quiral: (1) $-\text{Cl}$, (2) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, (3) $-\text{CH}_3$, (4) $-\text{H}$. Para dibujar una representación tetraédrica de la molécula, oriente al grupo $-\text{H}$ que tiene la menor prioridad alejándose de usted e imagine que los otros tres grupos están saliendo de la página hacia usted. Después coloque los tres sustituyentes restantes de tal manera que la dirección del recorrido $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ esté en sentido de las manecillas del reloj (vuelta a la derecha), e incline la molécula hacia usted para traer al hidrógeno trasero a la vista. En la solución de problemas de este tipo es de gran ayuda el uso de modelos moleculares.

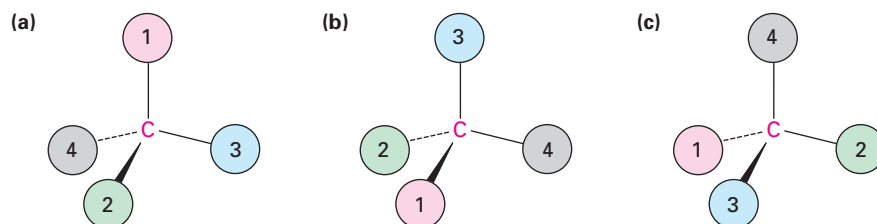
Solución



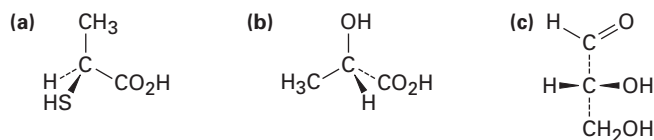
Problema 9.7 Asigne prioridades a los siguientes conjuntos de sustituyentes:

- $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
- $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$
- $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}_2$
- $-\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{SSCH}_3$

Problema 9.8 Oriente cada una de las siguientes representaciones de tal manera que el grupo con la prioridad más baja esté hacia atrás, y asigne configuración *R* o *S*:

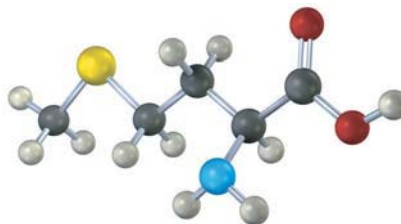


Problema 9.9 Asigne configuración *R* o *S* al centro quiral en cada una de las siguientes moléculas:



Problema 9.10 Dibuje una representación tetraédrica del (*S*)-2-pentanol (2-hidroxipentano).

Problema 9.11 Asigne configuración *R* o *S* al centro quiral en el siguiente modelo molecular del aminoácido metionina (azul = N, amarillo = S):



9.6 Diastereómeros

Las moléculas como el ácido láctico, la alanina y el gliceraldehído son relativamente sencillas debido a que cada una tiene únicamente un centro quiral y sólo dos estereoisómeros. Sin embargo, la situación se vuelve más complicada con las moléculas que tienen más de un centro quiral. Como regla general, una molécula con n centros quirales puede tener hasta 2^n estereoisómeros (aunque puede tener menos, como veremos brevemente). Por ejemplo, tome al aminoácido treonina (ácido 2-amino-3-hidroxi-butanoico). Dado que la treonina tiene dos centros quirales (C2 y C3), existen cuatro estereoisómeros posibles, como se muestra en la figura 9.10, y compruebe por sí mismo que las configuraciones *R,S* son correctas.

Los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxi-butanoico pueden agruparse en dos pares de enantiómeros. El estereoisómero *2R,3R* es la imagen especular del *2S,3S* y el estereoisómero *2R,3S* es la imagen especular del *2S,3R*. ¿Pero cuál es la relación entre cualesquiera dos moléculas que no son imágenes especulares? Por ejemplo, ¿cuál es la relación entre el isómero *2R,3R* y el isómero *2R,3S*? Hay dos isómeros, aunque no son enantiómeros y para describir tal relación necesitamos un nuevo término: *diastereómero*.

Los **diastereómeros** son estereoisómeros que no son imágenes especulares. Dado que utilizamos la analogía diestro/izquierdo para describir la relación entre dos enantiómeros, debemos extender la analogía para decir que la relación entre diastereómeros es como la de las manos de diferentes personas. Su mano y la mano de un amigo lucen *similares*, pero no son idénticas y no son imágenes especulares. Lo mismo es verdad para los diastereómeros: son similares, pero no son idénticos y no son imágenes especulares.

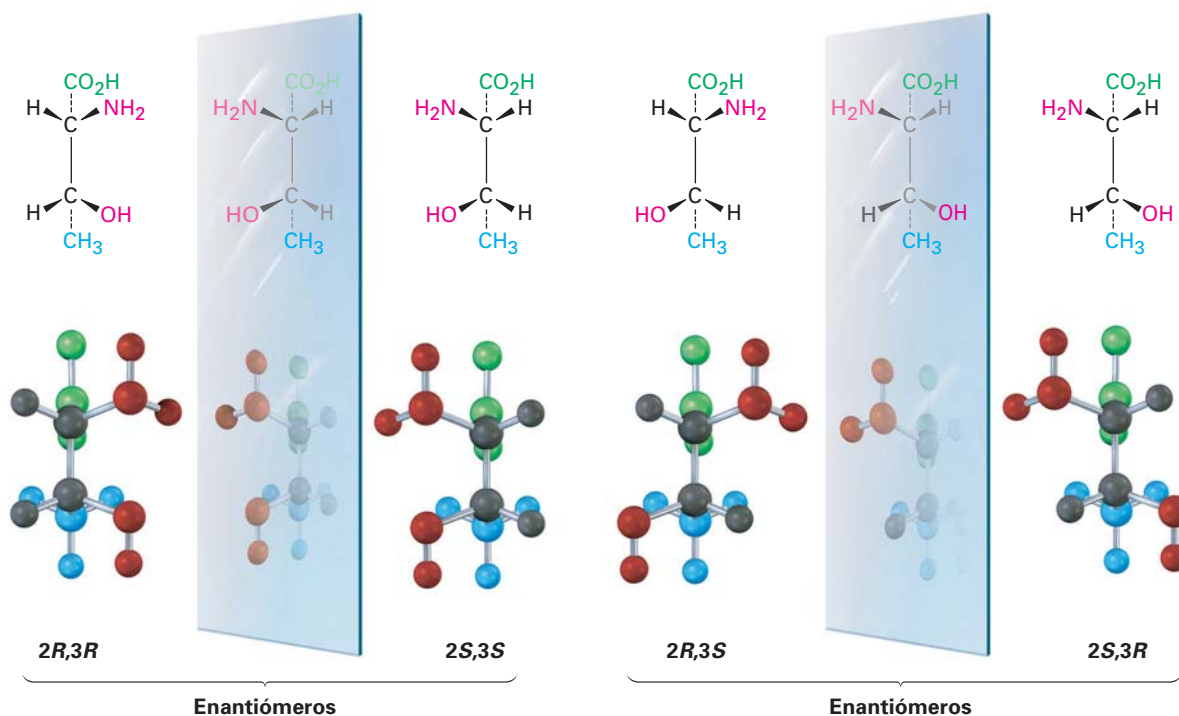


Figura 9.10 Los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico.

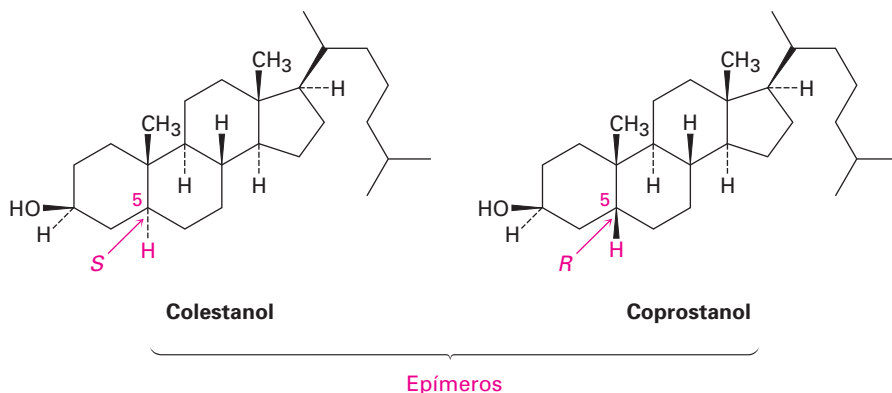
Observe cuidadosamente la diferencia entre enantiómeros y diastereómeros. Los enantiómeros tienen configuraciones opuestas en *todos* los centros quirales, mientras que los diastereómeros tienen configuraciones opuestas en *algunos* (uno o más) centros quirales pero la misma configuración en los otros. En la tabla 9.2 se da una descripción completa de los cuatro estereoisómeros de la treonina. De los cuatro, sólo el isómero 2S,3R, $[\alpha]_D = -28.3$, se encuentra de manera natural en las plantas y animales y es un nutriente humano esencial; este resultado es típico: la mayor parte de las moléculas biológicas son quirales, y por lo regular sólo un estereoisómero se encuentra en la naturaleza.⁰

Tabla 9.2 Relaciones entre los cuatro estereoisómeros de la treonina

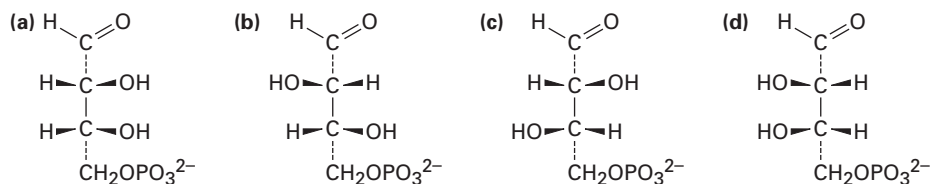
Estereoisómero	Enantiómero	Diastereómero
2R,3R	2S,3S	2R,3S y 2S,3R
2S,3S	2R,3R	2R,3S y 2S,3R
2R,3S	2S,3R	2R,3R y 2S,3S
2S,3R	2R,3S	2R,3R y 2S,3S

En el caso especial donde los dos diastereómeros difieren únicamente en un centro quiral pero son iguales en todos los demás, decimos que los compuestos son **epímeros**; por ejemplo, el colestanol y el coprostanol se encuentran en las

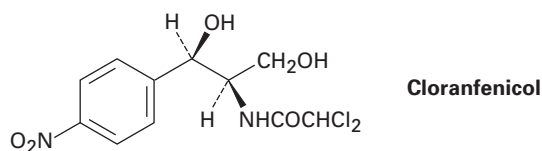
heces humanas y ambos tienen nueve centros quirales. Ocho de los nueve son idénticos, pero el que está en el C5 es diferente. Por tanto, el colestanol y el coprostanol son *epiméricos* en el C5.



Problema 9.12 Una de las siguientes moléculas (a)-(d) es la 4-fosfato de D-eritrosa, un intermediario en el ciclo fotosintético de Calvin mediante el cual las plantas incorporan CO_2 a los carbohidratos. Si la 4-fosfato de D-eritrosa tiene estereoquímica *R* en ambos centros quirales, ¿cuál de las estructuras es ésta? ¿Cuál de las tres estructuras restantes es el enantiómero de la 4-fosfato de D-eritrosa y cuáles son diastereómeros?



Problema 9.13 El cloranfenicol, un antibiótico poderoso aislado en 1949 a partir de la bacteria *Streptomyces venezuelae*, es activo contra un amplio espectro de infecciones bacteriales y particularmente valioso contra la fiebre tifoidea. Asigne configuraciones *R,S* a los centros quirales en el cloranfenicol.

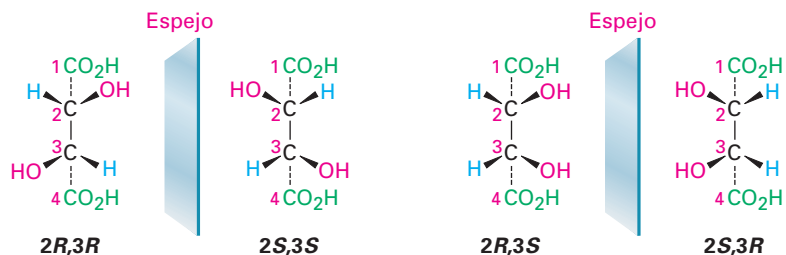


Problema 9.14 Asigne configuración *R,S* a cada centro quiral en el siguiente modelo molecular del aminoácido isoleucina (azul = N):

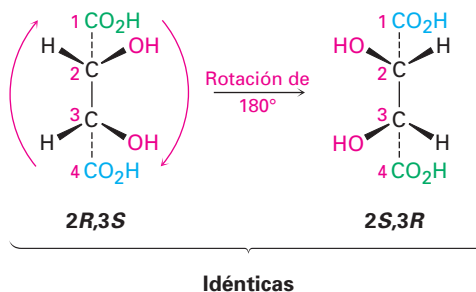


9.7 Compuestos meso

Veamos un ejemplo más de un compuesto con más de un centro quiral, el ácido tartárico utilizado por Pasteur. Los cuatro estereoisómeros pueden representarse como sigue:

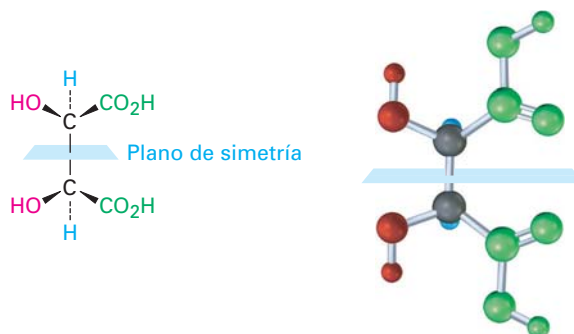


Las estructuras de las imágenes especulares $2R,3R$ y $2S,3S$ no son idénticas y, por tanto, representan un par de enantiómeros. Sin embargo, un vistazo de cerca muestra que las estructuras $2R,3S$ y $2S,3R$ son idénticas, como puede verse al rotar 180° una estructura.



Las estructuras $2R,3S$ y $2S,3R$ son idénticas debido a que la molécula tiene un plano de simetría y por tanto es aquiral. El plano de simetría corta a través del enlace C2–C3, haciendo a una mitad de la molécula una imagen especular de la otra mitad (figura 9.11). Debido al plano de simetría, la molécula es aquiral, a pesar del hecho de que tiene dos centros quirales. Los compuestos que son aquirales y, por tanto, contienen centros quirales, se llaman **compuestos meso**. El ácido tartárico existe en tres formas estereoisoméricas, dos enantiómeros y una forma meso.

Figura 9.11 Un plano de simetría que atraviesa el enlace C2–C3 del ácido *meso*-tartárico hace aquiral a la molécula.



En la tabla 9.3 se listan algunas propiedades físicas de los tres estereoisómeros. Los ácidos (+)- y (-)-tartáricos tienen puntos de fusión, solubilidades y densidades idénticos pero difieren en el signo de su rotación de la luz polarizada en un plano y, por el contrario, el isómero meso es diastereomérico con las formas (+) y (-). Así pues, no tiene relación de imagen especular para los ácidos (+)- y (-)-tartáricos, es un compuesto completamente diferente y tiene propiedades físicas diferentes.

Tabla 9.3 Algunas propiedades de los estereoisómeros del ácido tartárico

Estereoisómero	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D$	Densidad (g/cm ³)	Solubilidad a 20 °C (g/100 mL H ₂ O)
(+)	168–170	+12	1.7598	139.0
(-)	168–170	-12	1.7598	139.0
meso	146–148	0	1.6660	125.0

EJEMPLO RESUELTO 9.5

Cómo distinguir los compuestos quirales a partir de compuestos meso

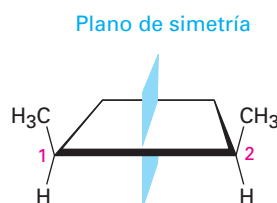
¿El *cis*-1,2-dimetilciclobutano tiene centros quirales? ¿Es quiral?

Estrategia

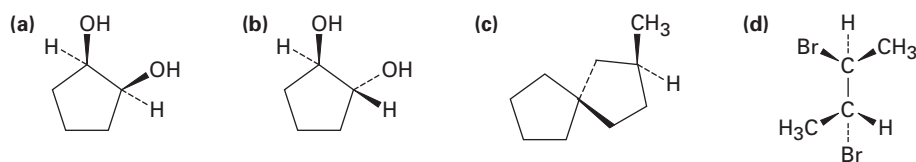
Para ver si está presente un centro quiral, busque un átomo de carbono unido a cuatro grupos diferentes, y para saber si la molécula es quiral, busque la presencia o la ausencia de un plano de simetría. No todas las moléculas con centros quirales son totalmente quirales, los compuestos meso son una excepción.

Solución

Observe que la estructura del *cis*-1,2-dimetilciclobutano muestra que ambos carbonos en el anillo que comparten al grupo metilo (C1 y C2) son centros quirales. No obstante, el compuesto es aquiral debido a que hay un plano de simetría que interseca el anillo entre el C1 y C2. Por tanto, la molécula es un compuesto meso.



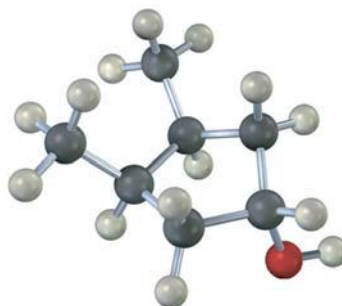
Problema 9.15 ¿Cuáles de las siguientes estructuras representan compuestos meso?



Problema 9.16 ¿Cuáles de los siguientes compuestos tienen una forma meso? (Recuerde que el sufijo *-ol* se refiere a un alcohol, ROH.)

- (a) 2,3-butanediol (b) 2,3-pentanediol (c) 2,4-pentanediol

Problema 9.17 ¿La siguiente estructura representa un compuesto meso? Si es así, indique el plano de simetría.

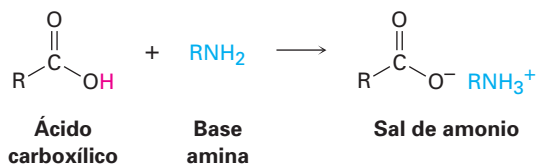


9.8 Mezclas racémicas y la resolución de enantiómeros

Regresemos para dar un vistazo final al trabajo pionero de Pasteur. Él tomó una sal de ácido tartárico ópticamente inactivo y encontró que podía cristalizar a partir de ésta dos formas ópticamente activas que ahora llamaríamos configuraciones $2R,2R$ y $2S,3S$. Pero ¿cuál es la forma ópticamente inactiva con la que empezó? No pudo haber sido ácido *meso*-tartárico, porque el ácido *meso*-tartárico es un compuesto químico diferente y no puede interconvertirse con los dos enantiómeros quirales sin romper y reformar enlaces químicos.

La respuesta es que Pasteur inició con una mezcla 50:50 de dos enantiómeros quirales del ácido tartárico. Tal muestra se llama **mezcla racémica**, o *racemato*, y se denota por el símbolo (\pm) o el prefijo *d,l* para indicar una mezcla equitativa de las formas dextrorrotatoria y levorrotatoria. Las mezclas racémicas no muestran una rotación óptica debido a que la rotación (+) de un enantiómero cancela exactamente la rotación (-) del otro. Con suerte, Pasteur fue capaz de separar, o **resolver**, al ácido tartárico racémico en sus enantiómeros (+) y (-). Desafortunadamente, la técnica de cristalización fraccionada que utilizó no funciona con la mayor parte de las mezclas racémicas, por lo que son necesarios emplear otros métodos.

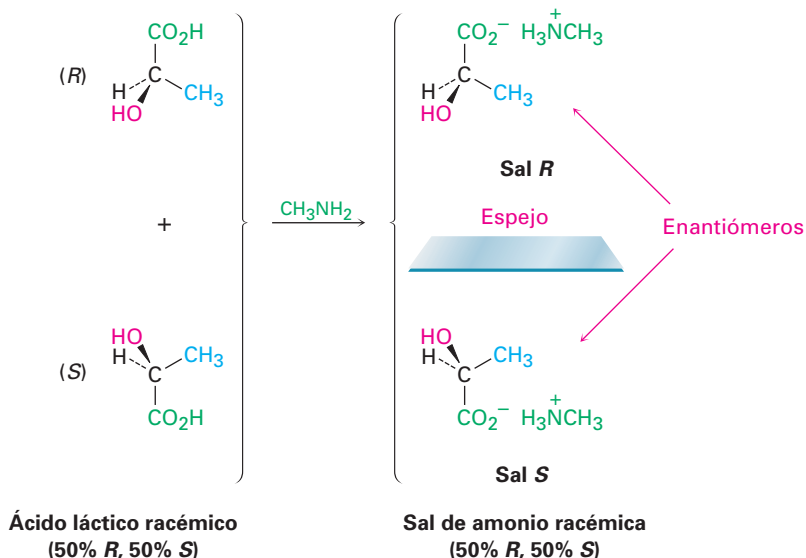
El método más común de resolución utiliza una reacción ácido-base entre una mezcla racémica de ácidos carboxílicos (RCO_2H) y una base amina (RNH_2) para producir una sal de amonio.



Para comprender cómo funciona este método de resolución, veamos qué pasa cuando una mezcla racémica de ácidos quirales, como ácidos (+)- y (-)-lácticos, reaccionan con una base amina aquiral, como la metilamina, CH_3NH_2 . Estereoquímicamente, la situación es análoga a la que sucede cuando las manos izquierda y derecha (quiral) recogen una pelota (aquiral). Ambas manos, izquierda y derecha, recogen la pelota equitativamente bien, y los productos (pelota en la mano derecha frente a pelota en la mano izquierda) son imágenes especulares. De la misma manera, ambos ácidos (+)- y (-)-lácticos reaccionan con la me-

tilamina equitativamente bien, y el producto es una mezcla racémica de (+)-lactato de metilamonio y (–)-lactato de metilamonio (figura 9.12).

Figura 9.12 La reacción de un ácido láctico racémico con metilamina aquiral conduce a una mezcla de sales de amonio.



Ahora veamos qué sucede cuando la mezcla racémica de ácidos (+)- y (–)-lácticos reacciona con un solo enantiómero de una base amina quiral, como (*R*)-1-feniletilamina. Estereoquímicamente, la situación es análoga a lo que sucede cuando las manos izquierda y derecha (quiral) se colocan un guante para la mano derecha (*también quiral*). Las manos izquierda y derecha no se ponen el mismo guante de la misma manera. Los productos —mano derecha en guante derecho frente a mano izquierda en guante derecho—, no son imágenes especulares; son completamente diferentes.

De la misma manera, los ácidos (+)- y (–)-lácticos reaccionan con (*R*)-1-feniletilamina para dar dos productos diferentes (figura 9.13). el ácido (*R*)-láctico reacciona con (*R*)-1-feniletilamina para dar la sal *R,R*, y el ácido (*S*)-láctico reac-

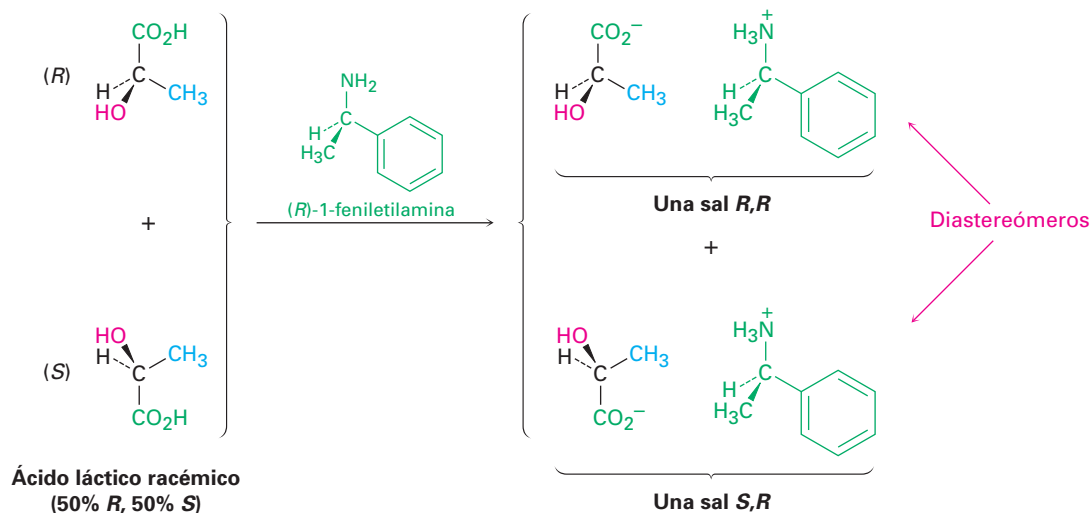
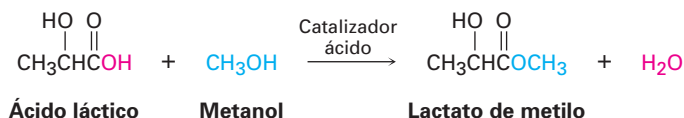


Figura 9.13 La reacción del ácido láctico racémico con (*R*)-1-feniletilamina produce una mezcla de sales de amonio diastereoméricas.

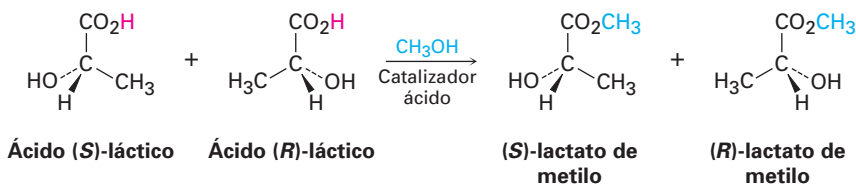
ciona con la amina R para dar la sal S,R . Las dos sales son diastereómeros; son compuestos diferentes, con propiedades químicas y físicas diferentes, por tanto, es posible separarlas por cristalización o algunos otros métodos. Una vez separados, la acidificación de las dos sales diastereoméricas con un ácido fuerte nos permite entonces aislar los dos enantiómeros puros del ácido láctico y recuperar la amina quiral para volverla a utilizar.

EJEMPLO RESUELTO 9.6**Predicción de la quiralidad de un producto**

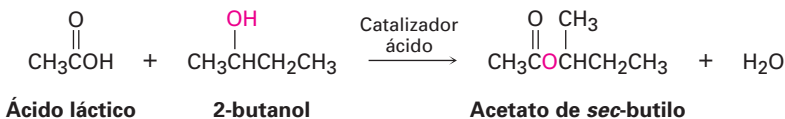
En la sección 21.3 veremos que los ácidos carboxílicos (RCO_2H) reaccionan con alcoholes ($\text{R}'\text{OH}$) para formar ésteres ($\text{RCO}_2\text{R}'$). Suponga que el ácido (\pm)-láctico reacciona con CH_3OH para formar el éster lactato de metilo. ¿Qué estereoquímica esperaríamos que tenga(n) el (los) producto(s)? ¿Cuál es la relación de los productos?



Solución La reacción de un ácido racémico con un alcohol aquiral como el metanol produce una mezcla racémica de productos con imagen especular (enantiómeros).



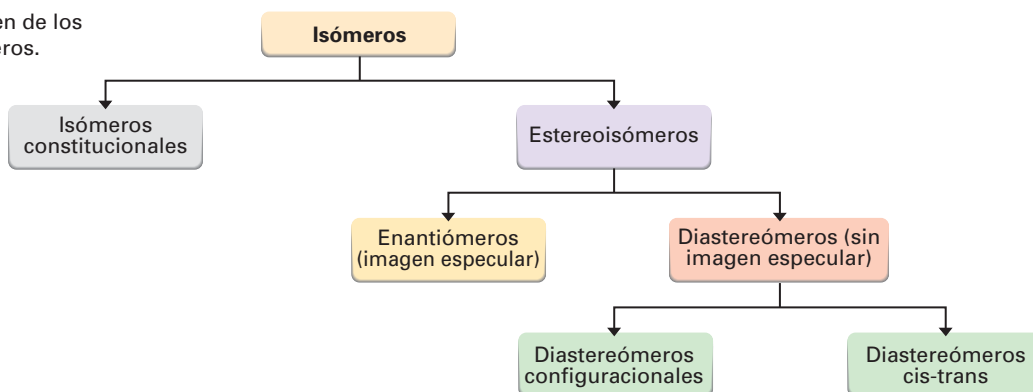
Problema 9.18 Suponga que el ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) reacciona con (*S*)-2-butanol para formar un éster (véase el ejemplo resuelto 9.6). ¿Qué estereoquímica esperaríamos que tenga(n) el (los) producto(s)? ¿Cuál es la relación de los productos?



Problema 9.19 ¿Qué estereoquímica resultaría de la reacción de ácido (\pm)-láctico con (*S*)-1-feniletilamina y cuál es la relación entre ellos?

9.9 Repaso de isomerismo

Como notó en varias ocasiones previas, los isómeros son compuestos que tienen la misma fórmula química pero estructuras diferentes, y en algunos capítulos anteriores hemos visto varios tipos de isómeros; es una buena idea a esta altura ver cómo se relacionan entre sí (figura 9.14).

Figura 9.14 Un resumen de los diferentes tipos de isómeros.

Existen dos tipos fundamentales de isómeros, los cuales ya hemos visto: isómeros constitucionales y estereoisómeros.

- **Isómeros constitucionales** (Sección 3.2) son compuestos cuyos átomos se conectan de manera diferente. Entre los tipos de isómeros constitucionales que hemos visto están los isómeros estructurales, funcionales y posicionales.

Estructuras de carbono diferentes



Grupos funcionales diferentes



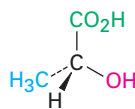
Posición diferente de grupos funcionales



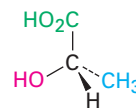
- **Estereoisómeros** (Sección 4.2) son compuestos cuyos átomos se conectan en el mismo orden pero con geometría diferente. Entre los tipos de estereoisómero que hemos visto están los enantiómeros, diastereómeros e isómeros cis-trans (ambos en alquenos y cicloalcanos); de hecho, los isómeros cis-trans son sólo otro tipo de diastereómeros debido a que son estereoisómeros sin imagen especular.

Enantiómeros

(estereoisómeros no superponibles con su imagen especular)



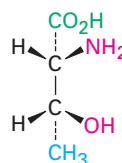
Ácido (R)-láctico



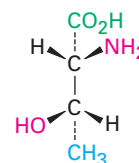
Ácido (S)-láctico

Diastereómeros

(estereoisómeros no superponibles sin imagen especular)

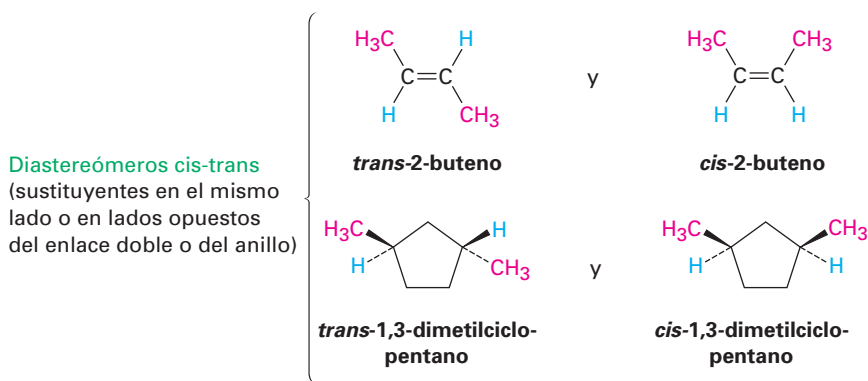


Ácido 2R,3R-2-amino-3-hidroxi-butanoico



Ácido 2R,3S-2-amino-3-hidroxi-butanoico

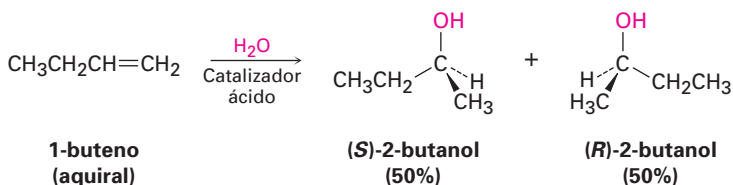
Diastereómeros configuracionales



- Problema 9.20** ¿Qué tipos de isómeros son los siguientes pares?
- (a) (*S*)-5-cloro-2-hexeno y clorociclohexano
- (b) (*2R,3R*)-dibromopentano y (*2S,3R*)-dibromopentano

9.10 Estereoquímica de las reacciones: adición de H₂O a un alqueno aquiral

La mayor parte de las reacciones bioquímicas que suceden en el organismo, al igual que varias reacciones orgánicas en el laboratorio, generan productos con centros quirales; por ejemplo, la adición catalizada por ácido de H₂O al 1-buteno en el laboratorio produce 2-butanol, un alcohol quiral. ¿Cuál es la estereoquímica de este producto quiral? Si se forma un solo enantiómero, ¿es *R* o *S*? Si se forma una mezcla de enantiómeros, ¿cuánto se forma de cada uno? De hecho, el 2-butanol producido es una mezcla racémica de enantiómeros *R* y *S*. Veamos por qué.

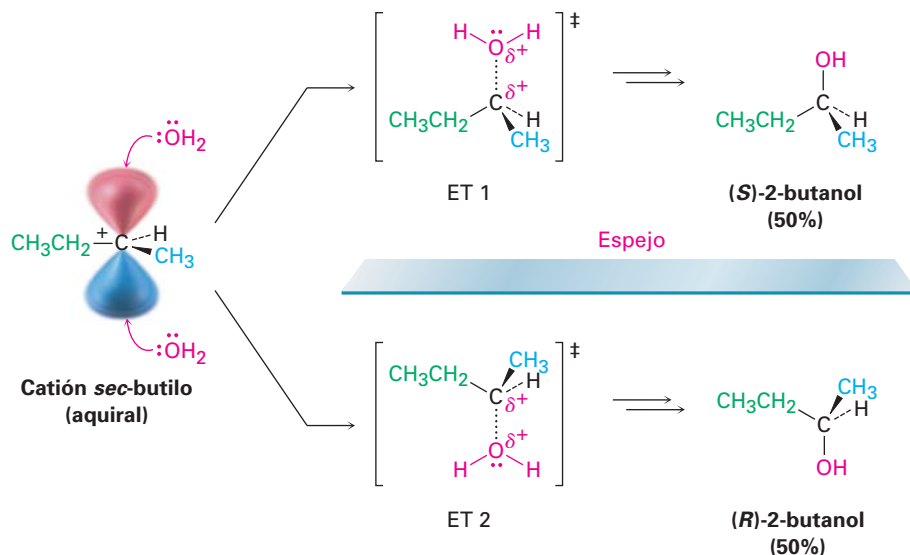


Para comprender por qué resulta un producto racémico a partir de la reacción de H₂O con 1-buteno, piense acerca del mecanismo de reacción. Primero se protona el 1-buteno para producir un carbocatión intermediario secundario (2°). Dado que el carbono trivalente tiene hibridación *sp*² y es plano, el catión no tiene centros quirales, tiene un plano de simetría y es aquiral. Como resultado, puede reaccionar con H₂O igualmente bien desde la parte superior o de la inferior. La reacción desde la parte superior conduce al (*S*)-2-butanol a través del estado de transición 1 (ET 1) en la figura 9.15, y la reacción de la parte inferior conduce al producto *R* a través del ET 2. *Los dos estados de transición son imágenes especulares.* Por lo tanto tienen energías idénticas, se forman con la misma rapidez y son igualmente probables de producirse.

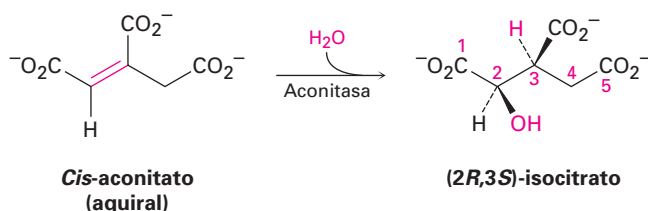
Como regla general, la formación de un nuevo centro quiral a través de una reacción entre dos reactivos aquirales siempre conduce a una mezcla racémica

de productos enantioméricos; de otra manera, la actividad óptica no puede aparecer de la nada. Un producto ópticamente activo sólo puede resultar al comenzar con un reactivo ópticamente activo o por el ambiente.

Figura 9.15 La reacción de H_2O con el carbocatión *sec*-butilo. La reacción desde la parte superior conduce a un producto *S* y es la imagen especular de la reacción desde la parte inferior, la cual conduce al producto *R*. Dado que los dos productos son equitativamente parecidos, se forma una mezcla racémica de los productos. El enlace punteado $\text{C}\cdots\text{O}$ en el estado de transición indica la formación parcial del enlace.



Al contrario de las reacciones de laboratorio, las reacciones catalizadas por enzimas dan con frecuencia un solo enantiómero de un producto quiral, aun cuando el sustrato es aquiral; por ejemplo, una etapa en el ciclo del ácido cítrico del metabolismo alimenticio es la adición de agua catalizada por la aconitasa al (*Z*)-aconitato (llamado por lo general *cis*-aconitato) para dar isocitrato.



Aun cuando el sustrato *cis*-aconitato es aquiral, únicamente se forma el enantiómero (2*R*,3*S*) del producto. En la sección 9.14 veremos la razón para esta estereoespecificidad.

9.11 Estereoquímica de las reacciones: adición de H_2O a un alqueno quiral

La reacción discutida en la sección previa involucra la adición a un alqueno aquiral y forma una mezcla racémica ópticamente inactiva de los dos productos enantioméricos, aunque, ¿qué pasaría si realizáramos la reacción en un *solo* enantiómero de un reactivo *quiral*? Por ejemplo, ¿qué resultado estereoquímico se obtendría de la adición de H_2O a un alqueno quiral, como el (*R*)-4-metil-1-he-

xeno? El producto de la reacción, 4-metil-2-hexanol tiene dos centros de quiralidad y, por tanto, tiene cuatro estereoisómeros posibles.



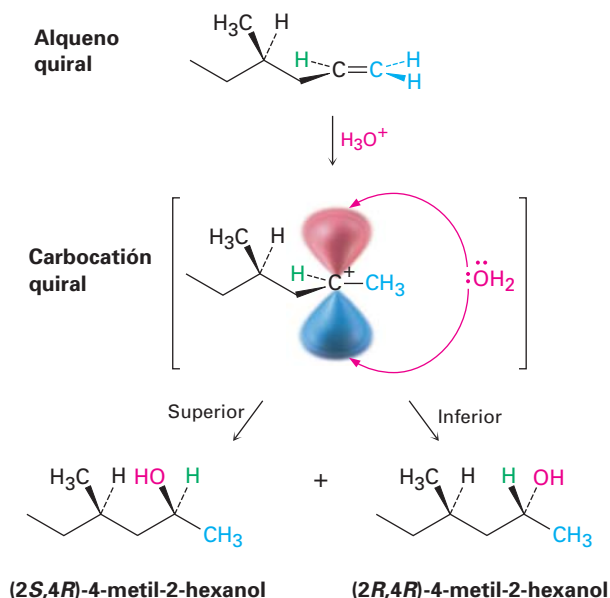
Pensemos por separado acerca de los dos centros quirales. ¿Qué hay acerca de la configuración en el C4, el átomo de carbono que comparte el metilo? Dado que el C4 tiene la configuración *R* en el material inicial y no se afecta este centro quiral por la reacción, su configuración permanece igual. Por lo tanto, la configuración en el C4 en el producto permanece *R* (suponiendo que no cambian por la reacción las prioridades relativas de los cuatro grupos unidos).

¿Qué hay acerca de la configuración en el C2, el centro quiral recién formado? Como se ilustra en la figura 9.16, la estereoquímica en el C2 se establece por la reacción de H₂O con un carbocatión intermediario en la forma usual. Pero este carbocatión no tiene un plano de simetría; es quiral debido al centro de quiralidad en el C4. Debido a que el carbocatión no tiene un plano de simetría, no reacciona igual de bien desde las caras superior e inferior. Por razones estéricas, una de las caras parece un poco más accesible que la otra cara, conduciendo a una mezcla de productos *R* y *S* en una relación distinta a 50:50; por tanto, se forman dos productos diastereoméricos, (*2R,4R*)-4-metil-2-hexanol y (*2S,4R*)-4-metil-2-hexanol, en cantidades distintas y la mezcla es ópticamente activa.

Como regla general, la reacción de un reactivo quiral con un reactivo aquiral conduce a productos diastereoméricos en cantidades distintas. Si el reactivo quiral es ópticamente activo porque se utiliza solamente un enantiómero en lugar de una mezcla racémica, entonces también la mezcla de productos es ópticamente activa.

Figura 9.16 Estereoquímica de la adición de H₂O a un alqueno quiral, (*R*)-4-metil-1-hexeno.

Se forma una mezcla de productos diastereoméricos *2R,4R* y *2S,4R* en cantidades distintas debido a que la reacción del carbocatión intermediario quiral no es equitativamente igual desde la cara superior y la inferior. La mezcla de productos es ópticamente activa.



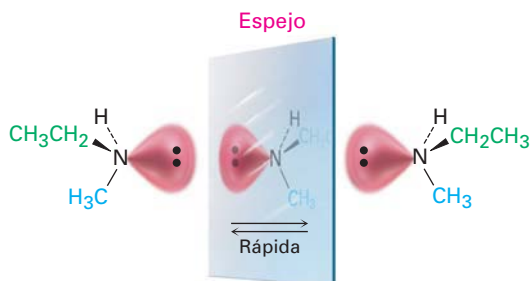
Problema 9.21 ¿Qué productos se forman a partir de la hidratación catalizada por ácido del (\pm)-4-metil-1-hexeno racémico? ¿Qué puede decir acerca de la cantidad relativa de los productos? ¿Es ópticamente activa la mezcla del producto?

Problema 9.22 ¿Qué productos se forman a partir de la hidratación del 4-metilciclopenteno? ¿Qué puede decir acerca de la cantidad relativa de los productos?

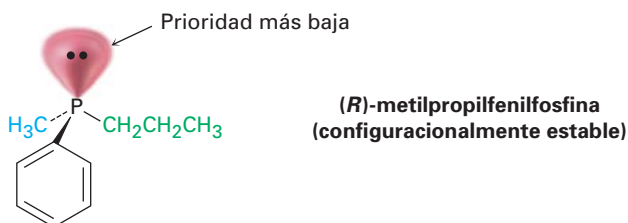
9.12 Quiralidad en el nitrógeno, fósforo y azufre

La causa más común de la quiralidad es la presencia de cuatro sustituyentes diferentes unidos a un átomo tetraédrico, pero el átomo no tiene que ser necesariamente de carbono. También se encuentran comúnmente en moléculas orgánicas nitrógeno, fósforo y azufre, y todos pueden ser centros quirales. Por ejemplo, sabemos que el nitrógeno trivalente es tetraédrico, con su par de electrones no enlazado que actúa como el cuarto "sustituyente" (sección 1.10). ¿Es quiral el nitrógeno trivalente? ¿Existe un compuesto como la etilmetilamina como un par de enantiómeros?

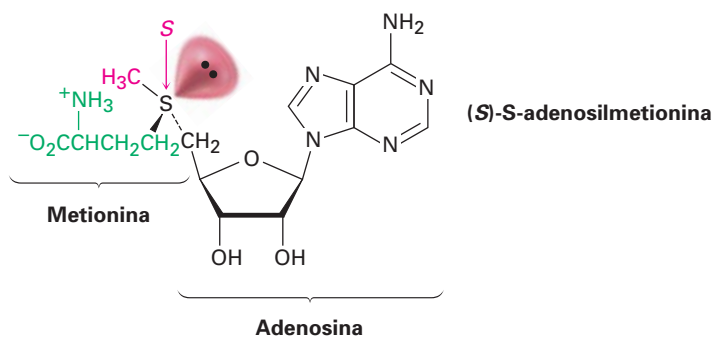
La respuesta es sí y no. Sí en teoría, pero no en la práctica. Los compuestos con nitrógeno trivalente experimentan una rápida inversión en forma de sombra que interconvierte enantiómeros, por tanto no podemos aislar enantiómeros individuales, excepto en casos especiales.



Una situación similar ocurre en los compuestos con fósforo trivalente, o *fosfinas*. No obstante, resulta que la inversión en el fósforo es sustancialmente más lenta que la inversión en el nitrógeno, por lo que *pueden* aislarse fosfinas quirales estables; por ejemplo, (*R*)- y (*S*)-metilpropilfenilfosfina son configuracionalmente estables por varias horas a 100 °C. En la sección 26.7 veremos la importancia de la quiralidad de la fosfina en relación con la síntesis de aminoácidos quirales.

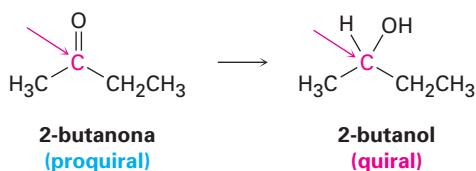


Los compuestos con azufre divalente son aquirales, pero los compuestos con azufre trivalente llamados *sales de sulfonio* (R_3S^+) pueden ser quirales. Al igual que las fosfinas, las sales de sulfonio experimentan una inversión relativamente lenta, por lo que las sales de sulfonio quirales son configuracionalmente estables y pueden aislarse. El mejor ejemplo conocido es la coenzima S-adenosilmetionina, el llamado donador biológico de metilo, el cual está involucrado en varias rutas metabólicas como una fuente de grupos CH_3 . (La "S" en el nombre S-adenosilmetionina representa el *azufre* y significa que el grupo adenosil está unido a un átomo de azufre de la metionina.) La molécula tiene estereoquímica S en el azufre y es configuracionalmente estable por varios días a temperatura ambiente. También se conoce su enantiómero R pero no tiene actividad biológica.



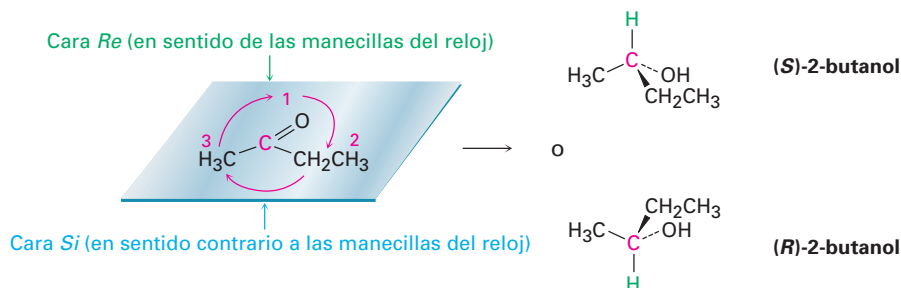
9.13 Proquiralidad

El concepto de *proquiralidad* está relacionado estrechamente con el concepto de quiralidad, y es particularmente importante en la química biológica. Se dice que una molécula es **proquiral** si puede convertirse de aquiral a quiral en una sola etapa; por ejemplo, una cetona asimétrica como la 2-butanona es proquiral porque puede convertirse en el alcohol quiral 2-butanol a través de la adición de hidrógeno, como veremos en la sección 17.4.

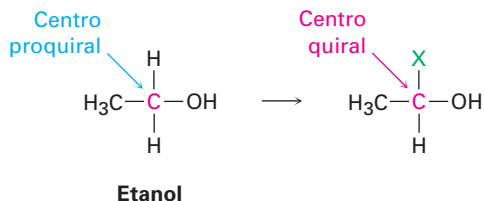


El enantiómero del 2-butanol que se produce depende de cuál cara del carbono plano del carbonilo experimenta la reacción. Para distinguir entre las posibilidades, utilizamos los descriptores estereoquímicos *Re* y *Si*. Asigne prioridades a los tres grupos unidos al carbono trigonal con hibridación sp^2 , e imagine flechas curvas desde el sustituyente con la prioridad más alta al segundo más alto al tercero en prioridad. Se designa **Re** (similar a R), la cara en la cual la flecha se curva en sentido de las manecillas del reloj y se designa **Si** (similar a S), a la cara en la cual la flecha se curva en sentido contrario a las manecillas del reloj. En

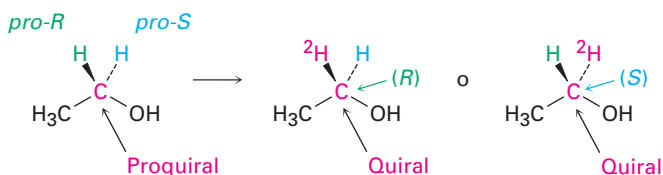
este ejemplo particular, la adición de hidrógeno a la cara *Re* da (*S*)-2-butanol, y la adición a la cara *Si* da (*R*)-2-butanol.



Además de los compuestos con carbonos planos con hibridación sp^2 , también pueden ser proquirales los compuestos con átomos tetraédricos con hibridación sp^3 . Se dice que un átomo con hibridación sp^3 es un **centro proquiral** si se convierte en un centro quiral al cambiar uno de sus grupos unidos. Por ejemplo, el átomo de carbono del $-\text{CH}_2\text{OH}$ del etanol es un centro proquiral porque al cambiar uno de sus átomos de $-\text{H}$ unido se convierte en un centro quiral.

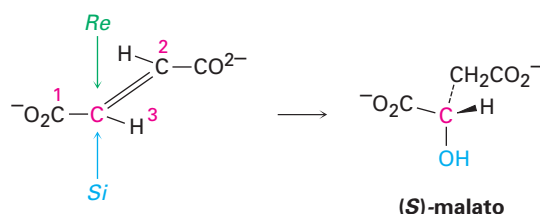


Para distinguir entre dos átomos idénticos (o grupos de átomos) en un centro proquiral, imaginemos un cambio que eleve la prioridad de un átomo sobre el otro, sin afectar su prioridad respecto a los otros grupos unidos; por ejemplo, en el carbono del $-\text{CH}_2\text{OH}$ del etanol podemos imaginar que reemplazamos uno de los átomos ^1H (protio) por ^2H (deuterio). El átomo ^2H recién introducido es más alto en prioridad que el átomo ^1H restante pero se mantienen con una prioridad menor que los otros grupos unidos al carbono. De los dos átomos idénticos en el compuesto original, se dice que el átomo cuyo reemplazo conduce a un centro quiral *R* es **pro-*R*** y que el átomo cuyo reemplazo conduce a un centro quiral *S* es **pro-*S***.

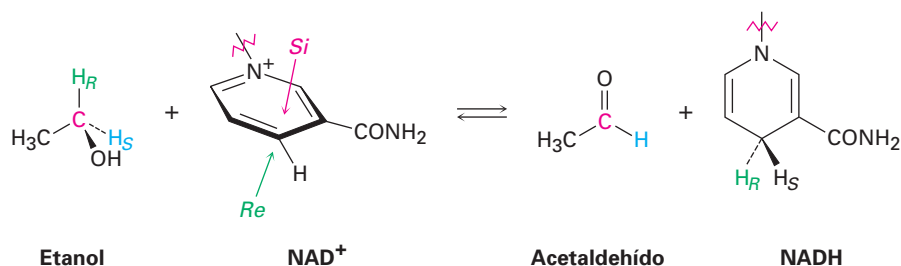


Un gran número de reacciones biológicas involucran compuestos proquirales, por ejemplo, una de las etapas en el ciclo del ácido cítrico por medio del cual se metabolizan los alimentos es la adición de H_2O al fumarato para dar malato.

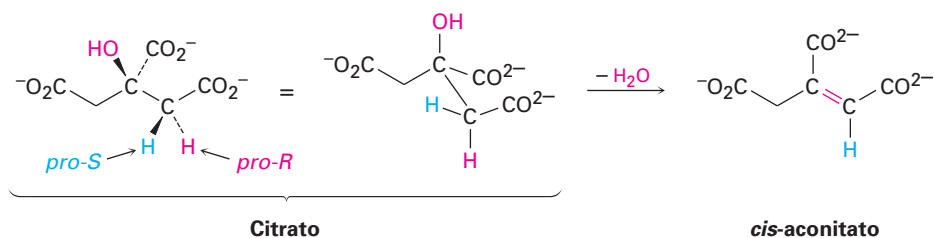
La adición de $-\text{OH}$ ocurre en la cara *Si* de un carbono del fumarato y da como producto (*S*)-malato.



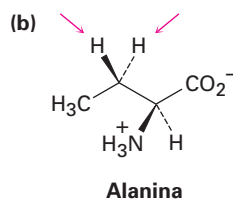
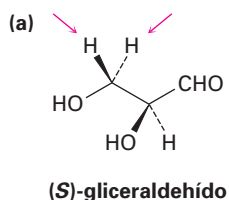
Como otro ejemplo, los estudios con sustratos marcados con deuterio han demostrado que la reacción de etanol con la coenzima NAD^+ catalizada por la levadura de alcohol deshidrogenasa, ocurre con la eliminación exclusiva del hidrógeno *pro-R* del etanol y con la adición únicamente a la cara *Re* del NAD^+ .



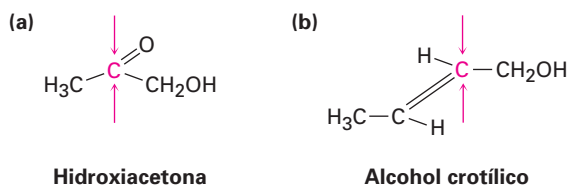
Clarificar la estereoquímica de la reacción en centros proquirales es un método poderoso para estudiar mecanismos detallados en las reacciones bioquímicas. Como otro ejemplo, se ha demostrado que la conversión de citrato a (*cis*)-aconitato en el ciclo del ácido cítrico ocurre con la pérdida de un hidrógeno *pro-R*, lo que implica que la reacción sucede por un mecanismo de eliminación anti. Es decir, los grupos OH y H se eliminan de lados opuestos de la molécula.



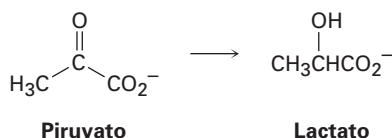
Problema 9.23 Identifique en las siguientes moléculas como *pro-R* o *pro-S* los hidrógenos indicados:



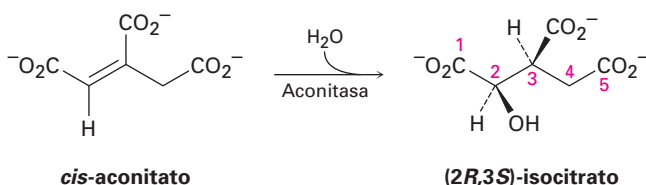
Problema 9.24 Identifique en las siguientes moléculas como *Re* o *Si* las caras de los átomos de carbono indicadas:



Problema 9.25 El ácido láctico que se acumula en los músculos cansados resulta de la reducción de piruvato, y si la reacción ocurre desde la cara *Re*, ¿cuál es la estereoquímica del producto?

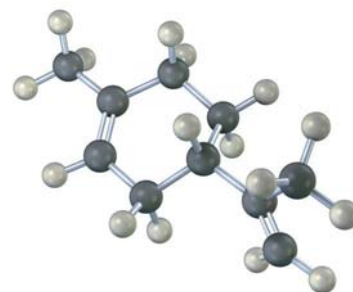
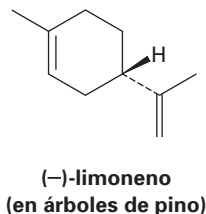
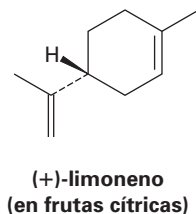
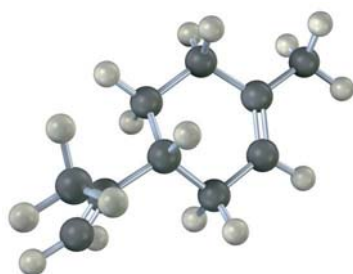


Problema 9.26 La adición catalizada de agua por aconitasa al *cis*-aconitato en el ciclo del ácido cítrico ocurre con la siguiente estereoquímica. ¿La adición del grupo OH ocurre en la cara *Re* o *Si* del sustrato? ¿Qué hay acerca de la adición del H? ¿La reacción tiene estereoquímica *sin* o *anti*?



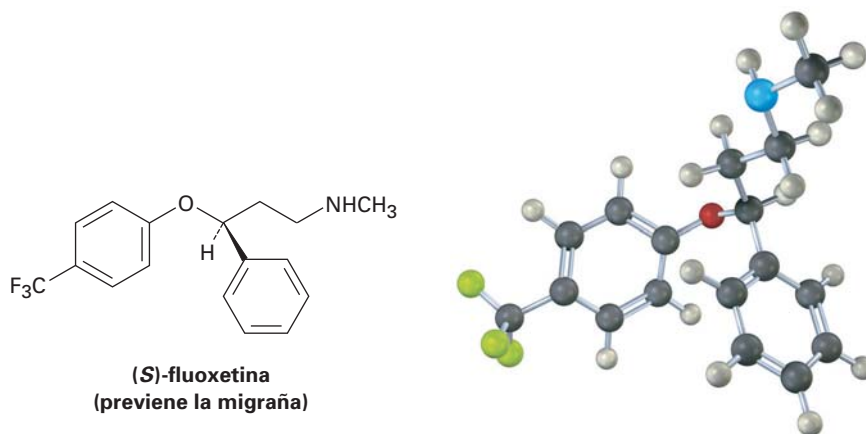
9.14 Quiralidad en la naturaleza y ambientes quirales

Aunque los distintos enantiómeros de una molécula quiral tienen las mismas propiedades físicas, por lo general tienen propiedades biológicas diferentes; por ejemplo, el enantiómero (+) del limoneno tiene el aroma de las naranjas, pero el enantiómero (-) tiene el olor de árboles de pino.



En varios fármacos como la fluoxetina, un medicamento prescrito en gran medida y vendido bajo el nombre comercial de Prozac, se encuentran ejemplos más significativos de cómo un cambio en la quiralidad puede afectar las propiedades biológicas de una molécula. La fluoxetina racémica es un antidepresivo extraordinariamente efectivo pero no tiene actividad contra la migraña. Sin em-

bargo, el enantiómero *S* puro trabaja notablemente bien en la prevención de la migraña. El *Enfocado a...* “Fármacos quirales” al final de este capítulo da otros ejemplos.

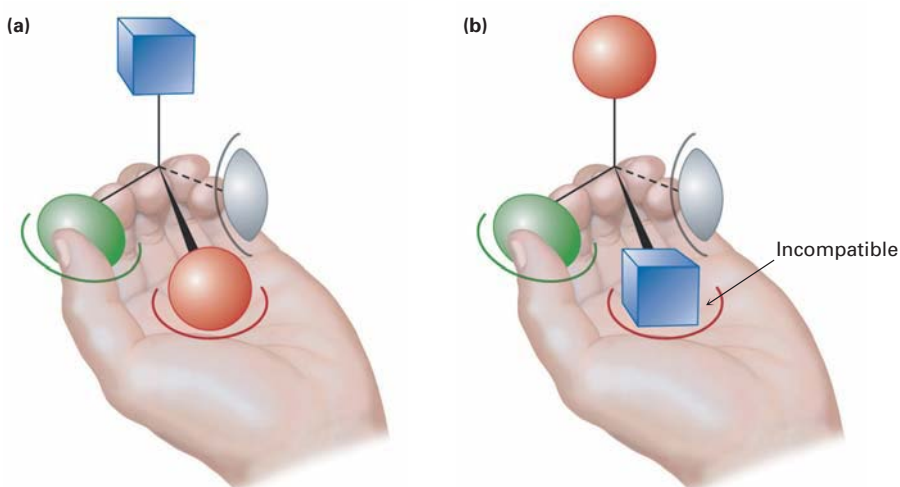


¿Por qué los distintos enantiómeros tienen propiedades diferentes? Para tener un efecto biológico, una sustancia comúnmente debe ajustarse en un receptor apropiado que tiene una forma exactamente complementaria. Pero debido a que los receptores biológicos son quirales, sólo puede ajustarse un enantiómero de un sustrato quiral, al igual que sólo una mano derecha puede acomodarse en un guante derecho. El enantiómero de la imagen especular estará desajustado, como una mano izquierda en un guante para la mano derecha. En la figura 9.17 se muestra una representación de la interacción entre una molécula quiral y un receptor biológico quiral: un enantiómero ajusta perfectamente con el receptor, pero el otro no.

Figura 9.17 Imagine que una mano izquierda interactúa con un objeto quiral, parecido a como un receptor biológico interactúa con una molécula quiral.

(a) Un enantiómero ajusta perfectamente con la mano: verde en el pulgar, rojo en la palma y gris en el meñique, con el sustituyente azul al descubierto.

(b) Sin embargo, el otro enantiómero no puede ajustarse a la mano. Cuando interactúa apropiadamente el verde en el pulgar y el gris en el meñique, la palma sostiene un sustituyente azul en lugar de un rojo, con el sustituyente rojo al descubierto.



El ajuste de la mano en el guante de un sustrato quiral en un receptor quiral es relativamente directo, pero es menos obvio cómo puede experimentar una reacción selectiva un sustrato proquiral. Considere la reacción del etanol con NAD^+ catalizada por levadura de alcohol dehidrogenasa. Como vimos en la sección 9.13, la reacción ocurre con la eliminación exclusiva del hidrógeno *pro-R* del etanol y con la adición de únicamente la cara *Re* del carbono del NAD^+ .

Podemos comprender este resultado imaginando que la enzima receptora quiral tiene otra vez tres sitios de unión, como era previamente el caso en la figura 9.17. Sin embargo, cuando los sustituyentes verde y gris de un sustrato quiral se sostienen adecuadamente, también se sostiene solamente uno de los dos sustituyentes rojos —digamos, el *pro-S*— mientras se expone para la reacción el otro sustituyente, *pro-R*.

Describimos la situación diciendo que el receptor provee un **ambiente quiral** para el sustrato. En la ausencia de un ambiente quiral, los dos sustituyentes rojos son idénticos químicamente, pero en la presencia de un ambiente quiral, son distintos químicamente (figura 9.18a). La situación es similar a la que sucede cuando levanta una taza de café; por sí misma, la taza tiene un plano de simetría y es aquiral, y si usted quiere puede beber de cualquier lado de la agarradera; sin embargo, cuando levanta la taza, su mano provee un ambiente quiral por lo que un lado se vuelve mucho más accesible y más fácil para beber que el otro (figura 9.18b).

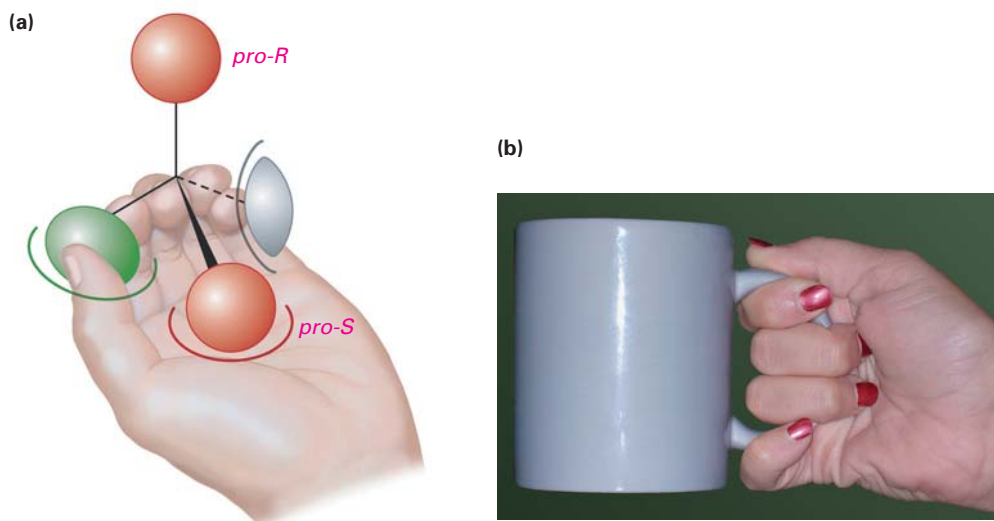


Figura 9.18 (a) Cuando se sostiene una molécula proquiral en un ambiente quiral, son indistinguibles los dos sustituyentes que asemejan ser idénticos (rojo). (b) De manera similar, cuando se sostiene una taza de café aquiral en el ambiente quiral de su mano, es mucho más sencillo beber de un lado que del otro, debido a que ahora son distinguibles los dos lados de la taza.

Enfocado a . . .



Fármacos quirales

Los cientos de agentes farmacéuticos distintos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos provienen de diversas fuentes (véase *Enfocado a...* del capítulo 5). Varios fármacos se aíslan directamente de las plantas o bacterias, y otros se generan por la modificación química de compuestos que se encuentran en la naturaleza, pero un 33% estimado se produ-

(continúa)

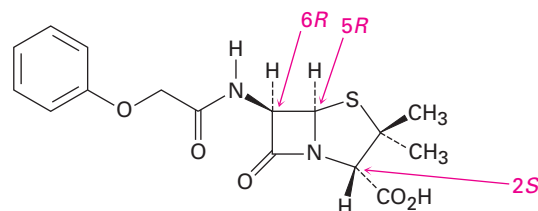


© Heath Robbins/Phototica/Getty Images

El enantiómero *S* del ibuprofeno alivia de manera mucho más efectiva que el enantiómero *R* las molestias y los dolores de las lesiones atléticas.

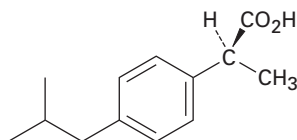
ce por completo en el laboratorio y no tiene relativo en la naturaleza.

Usualmente son quirales aquellos fármacos que provienen de fuentes naturales, ya sea directamente o después de una modificación química, y por lo general se encuentran únicamente como un solo enantiómero en lugar de una mezcla racémica. Por ejemplo, la penicilina V, un antibiótico aislado del moho *Penicillium*, tiene la configuración $2S,5R,6R$; su enantiómero, el cual no se encuentra de manera natural pero puede producirse en el laboratorio, no tiene actividad antibiótica.

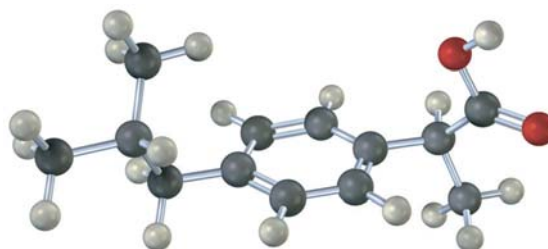


Penicilina V (configuración $2S,5R,6R$)

Al contrario de los fármacos de fuentes naturales, aquellos fármacos que se producen completamente en el laboratorio son tanto aquirales como quirales, si son quirales se producen con frecuencia y se venden como mezclas racémicas; por ejemplo, el ibuprofeno tiene un centro quiral y se vende comercialmente como una mezcla racémica de *R* y *S* bajo nombres como Advil, Nuprin y Motrin. Sin embargo, resulta que sólo el enantiómero *S* es activo como analgésico y como agente antiinflamatorio. El enantiómero *R* del ibuprofeno es inactivo, aunque se convierte lentamente a la forma activa *S* en el organismo.



(*S*)-ibuprofeno
(un agente analgésico activo)



La síntesis y la administración de un enantiómero que no sirve para el propósito pretendido no es sólo un desperdicio químico, se conocen ahora varios ejemplos donde la presencia del enantiómero "incorrecto" en una mezcla racémica afecta la habilidad del organismo para utilizar el enantiómero "correcto"

(continúa)

to" o tiene un efecto farmacológico involuntario. Por ejemplo, la presencia del (*R*)-ibuprofeno en la mezcla racémica disminuye sustancialmente de 12 a 38 minutos la rapidez en la que hace efecto en el organismo el enantiómero *S*.

Para resolver este problema, las compañías farmacéuticas intentan diseñar métodos de *síntesis enantioselectiva*, los cuales les permiten preparar únicamente un solo enantiómero en lugar de una mezcla racémica. Ya se han desarrollado métodos viables para la preparación del (*S*)-ibuprofeno, el cual se comercializa ahora en Europa. En el *Enfocado a...* del capítulo 19 veremos con más detalle la síntesis enantioselectiva.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Se dice que es **quiral** un objeto o una molécula que no es superponible sobre su imagen especular, lo que significa "quiralidad". Una molécula quiral es la que no contiene un plano de simetría que corta a través de ésta haciendo que una mitad sea la imagen especular de la otra mitad. La causa más común de la quiralidad en las moléculas orgánicas es la presencia de un átomo de carbono tetraédrico con hibridación sp^3 unido a cuatro grupos diferentes, llamado **centro quiral**. Los compuestos quirales pueden existir como un par de estereoisómeros con imagen especular y que no se pueden superponer llamados **enantiómeros**, los cuales son idénticos en todas sus propiedades físicas con excepción de su **actividad óptica**, o en la dirección en la cual rotan la luz polarizada en un plano.

La **configuración** estereoquímica de un átomo de carbono puede especificarse como ***R*** (*rectus*) o ***S*** (*sinister*) utilizando las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog. Primero asigne prioridades a los cuatro sustituyentes en el átomo de carbono quiral y después oriente la molécula de tal manera que el grupo con la prioridad más baja apunte directamente hacia atrás. Si una flecha curva dibujada en la dirección de la prioridad decreciente ($1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$) para los tres grupos restantes es en el sentido de las manecillas del reloj, el centro quiral tiene la configuración ***R***. Si la dirección es en el sentido contrario a las manecillas del reloj, el centro quiral tiene la configuración ***S***.

Algunas moléculas tienen más de un centro quiral. Los enantiómeros tienen configuración opuesta en todos sus centros quirales, mientras que los **diastereómeros** tienen la misma configuración en por lo menos un centro pero configuraciones opuestas en los demás. Los **epímeros** son diastereómeros que difieren en la configuración en sólo un centro quiral. Un compuesto con n centros quirales puede tener un máximo de 2^n estereoisómeros.

Los **compuestos meso** contienen centros quirales pero son totalmente aquirales debido a que tienen un plano de simetría. Las **mezclas racémicas**, o *racematos*, son mezclas 50:50 de enantiómeros (+) y (-). Las mezclas racémicas y los diastereómeros individuales difieren en sus propiedades físicas, como la solubilidad, el punto de fusión y el punto de ebullición.

Varias reacciones dan productos quirales. Si los reactivos son ópticamente inactivos, los productos también son ópticamente inactivos y si por lo menos uno de los reactivos es ópticamente activo, el producto también puede ser ópticamente activo.

Una molécula es **proquiral** si puede convertirse de aquiral a quiral en una sola etapa química. Un átomo proquiral con hibridación sp^2 tiene dos caras, descritas como ***Re*** o ***Si***. Un átomo con hibridación sp^3 es un **centro proquiral** si, al cambiar uno de sus átomos unidos, resulta un centro quiral. El átomo cuyo reemplazo conduce a un centro quiral ***R*** es ***pro-R***, y el átomo cuyo reemplazo conduce a un centro quiral ***S*** es ***pro-S***.

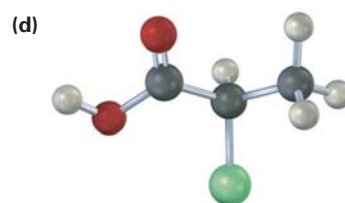
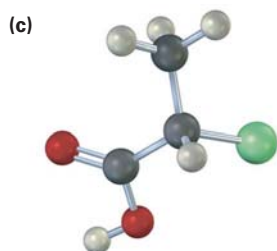
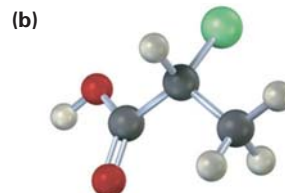
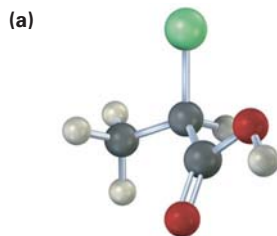
ambiente quiral, 320
 aquiral, 291
 cara ***Re***, 315
 cara ***Si***, 315
 centro proquiral, 316
 centro quiral, 292
 compuesto meso, 305
 configuración, 297
 configuración absoluta, 299
 configuración *pro-R*, 316
 configuración ***R***, 298
 configuración ***S***, 298
 dextrorrotatorio, 295
 diastereómeros, 302
 enantiómeros, 290
 epímeros, 303
 levorrotatoria, 295
 mezcla racémica, 307
 ópticamente activo, 295
 proquiral, 315
 quiral, 291
 resolver, 307
 rotación específica, $[\alpha]_D$, 295

EJERCICIOS

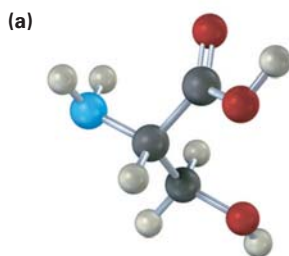
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 9.1 a 9.26 aparecen dentro del capítulo.)

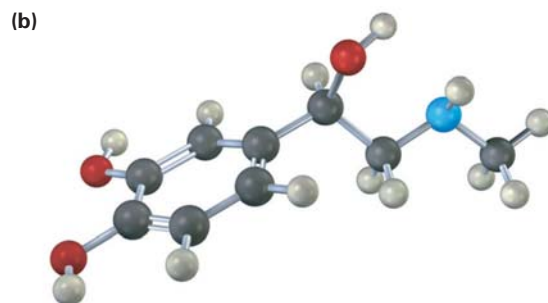
9.27 ¿Cuáles de las siguientes estructuras son idénticas? (Amarillo-verde = Cl.)



9.28 En las siguientes moléculas asigne la configuración *R* o *S* a los centros quirales (azul = N):

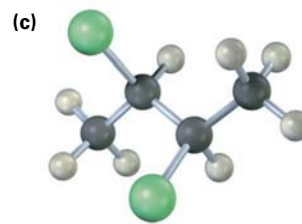
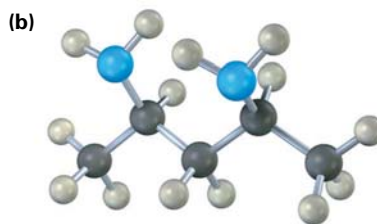
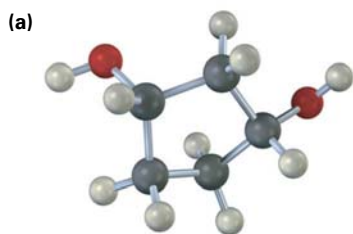


Serina

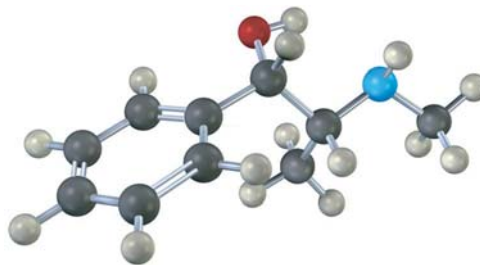


Adrenalina

9.29 ¿Cuáles, si no es que ninguna, de las siguientes estructuras representan compuestos meso? (Azul = N, amarillo-verde = Cl.)

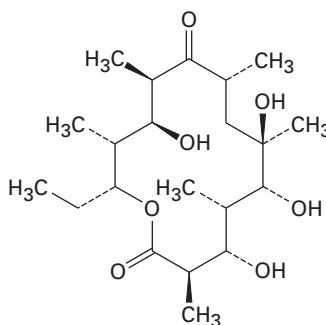


- 9.30** Asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral en la pseudoefedrina, un descongestionante que se vende sin receta médica y que se encuentra en fármacos para aliviar algunas molestias del resfriado (azul = N).



PROBLEMAS ADICIONALES

- 9.31** ¿Cuáles de los siguientes compuestos son quirales? Dibújelos y marque los centros quirales.
- (a) 2,4-dimetilheptano (b) 5-etil-3,3-dimetilheptano
(c) *cis*-1,4-diclorociclohexano (d) 4,5-dimetil-2,6-octadieno
- 9.32** Dibuje las moléculas quirales que coincidan con las siguientes descripciones:
- (a) Un cloroalcano, $C_5H_{11}Cl$ (b) Un alcohol, $C_6H_{14}O$
(c) Un alqueno, C_6H_{12} (d) Un alcano, C_8H_{18}
- 9.33** Ocho alcoholes tienen la fórmula $C_5H_{12}O$. Dibújelos. ¿Cuáles son quirales?
- 9.34** Dibuje las nueve moléculas quirales que tienen la fórmula $C_6H_{13}Br$.
- 9.35** Dibuje compuestos que coincidan con las siguientes descripciones:
- (a) Un alcohol quiral con cuatro carbonos
(b) Un ácido carboxílico quiral con la fórmula $C_5H_{10}O_2$
(c) Un compuesto con dos centros quirales
(d) Un aldehído quiral con la fórmula C_3H_5BrO
- 9.36** ¿Cuáles de los siguientes objetos son quirales?
- (a) un balón de baloncesto (b) un tenedor (c) una copa de vino
(d) un palo de golf (e) una llave inglesa (f) un copa de nieve
- 9.37** La eritronolida B es el precursor biológico de la eritromicina, un antibiótico de amplio espectro. ¿Cuántos centros quirales tiene la eritronolida B?



Eritronolida B

9.38 Dibuje ejemplos de los siguientes:

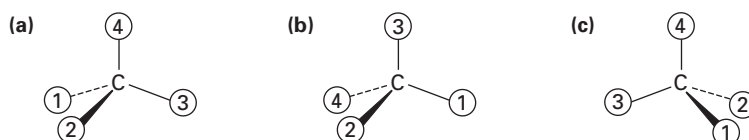
- (a) Un compuesto meso con la fórmula C_8H_{18}
 (b) Un compuesto meso con la fórmula C_9H_{20}
 (c) Un compuesto con dos centros quirales, uno *R* y el otro *S*.

9.39 ¿Cuál es la relación entre las rotaciones específicas del (2*R*,3*R*)-dicloropentano y del (2*S*,3*S*)-dicloropentano? ¿Entre el (2*R*,3*S*)-dicloropentano y el (2*R*,3*R*)-dicloropentano?

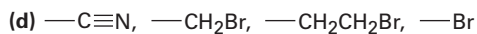
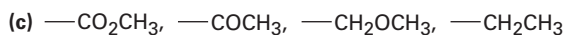
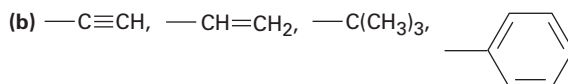
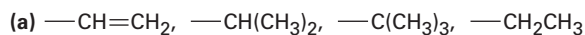
9.40 ¿Cuál es la configuración estequímica del enantiómero del (2*S*,4*R*)-2,4-octanediol?

9.41 ¿Cuáles son las configuraciones estequímicas de los dos diastereómeros del (2*S*,4*R*)-2,4-octanediol?

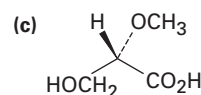
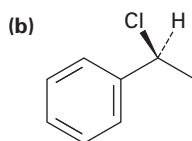
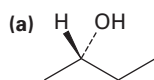
9.42 Oriente cada una de las siguientes representaciones de tal manera que el grupo con la prioridad más baja esté hacia atrás y después asigne configuración *R* o *S*:



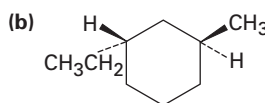
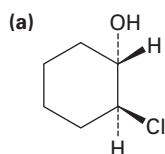
9.43 Asigne las prioridades de Cahn-Ingold-Prelog para los siguientes conjuntos de sustituyentes:



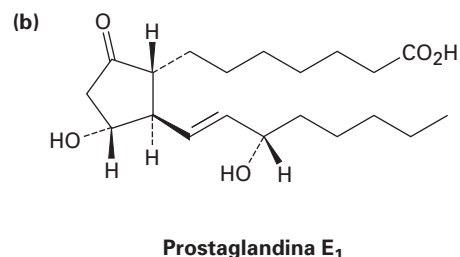
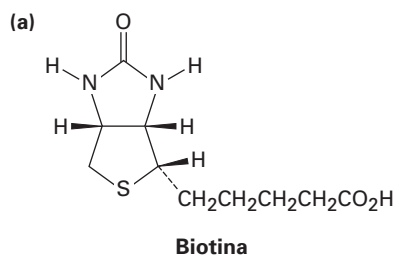
9.44 En las siguientes moléculas asigne la configuración *R* o *S* a los centros quirales:



9.45 En las siguientes moléculas asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral:



9.46 En las siguientes moléculas biológicas asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral:

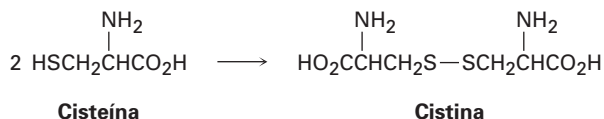


9.47 Dibuje las representaciones tetraédricas de las siguientes moléculas:

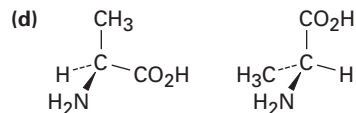
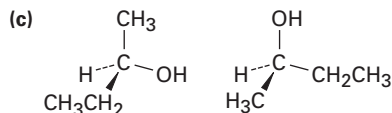
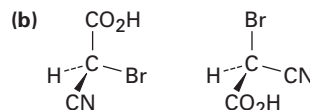
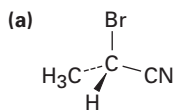
(a) (*S*)-2-clorobutano (b) (*R*)-3-cloro-1-penteno

9.48 Dibuje las representaciones tetraédricas de los dos enantiómeros del aminoácido cisteína, $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, e identifique cada uno como *R* o *S*.

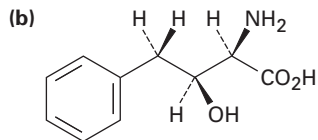
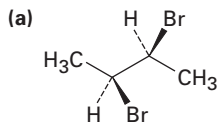
9.49 La forma del estado natural del aminoácido cisteína (problema 9.48) tiene la configuración *S* en su centro quiral. En el tratamiento con un agente oxidante débil, se juntan las dos cisteínas para dar cistina, un disulfuro. Suponga que no se afecta el centro quiral por la reacción, ¿es ópticamente activa la cistina?



9.50 ¿Cuáles de los siguientes pares de estructuras representan el mismo enantiómero y cuáles representan diferentes enantiómeros?



9.51 Asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral en las siguientes moléculas:

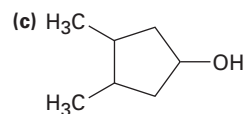
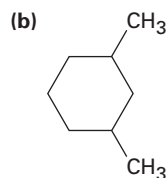
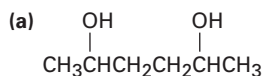


9.52 Dibuje las representaciones tetraédricas de las siguientes moléculas:

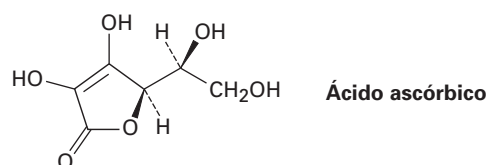
(a) El enantiómero *2S,3R* del 2,3-dibromopentano

(b) La forma meso del 3,5-heptanediol

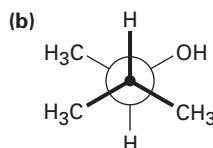
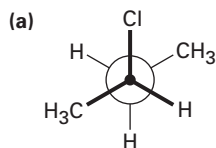
9.53 Dibuje la forma meso de cada una de las siguientes moléculas e indique el plano de simetría en cada una:



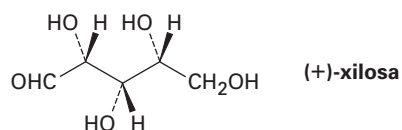
9.54 Asigne la configuración *R* o *S* a los centros quirales en el ácido ascórbico (vitamina C).



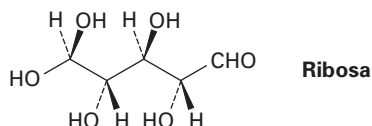
9.55 Asigne la estereoquímica *R* o *S* a los centros quirales en las siguientes proyecciones de Newman:



9.56 La xilosa es un azúcar común que se encuentra en varios tipos de madera, incluyendo arce y cereza. Debido a que es mucho menos propensa a causar caries que la sacarosa, la xilosa se ha utilizado en caramelos y goma de mascar. Asigne la configuración *R* o *S* a los centros quirales en la xilosa.

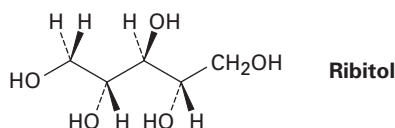


9.57 La ribosa, una parte esencial del ácido ribonucleico (ARN), tiene la siguiente estructura:

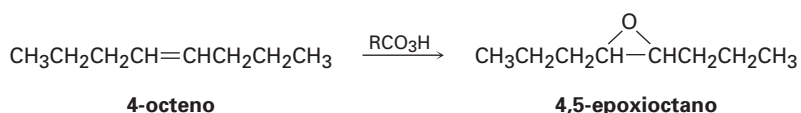


- ¿Cuántos centros quirales tiene la ribosa? Identifíquelos
- ¿Cuántos estereoisómeros existen de la ribosa?
- Dibuje la estructura del enantiómero de la ribosa.
- Dibuje la estructura de un diastereómero de la ribosa.

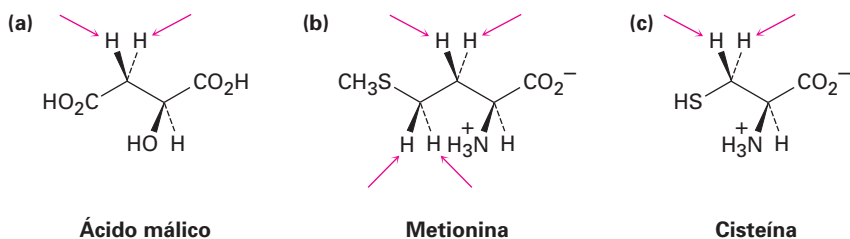
- 9.58** En la hidrogenación catalítica sobre un catalizador de platino, la ribosa (problema 9.57) se convierte en ribitol. ¿El ribitol es ópticamente activo o inactivo? Explique.



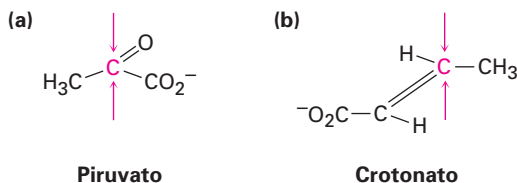
- 9.59** La hidroxilación del *cis*-2-buteno con OsO_4 produce 2,3-butanodiol. ¿Qué estereoquímica esperarías para el producto? (Revise la sección 7.8.)
- 9.60** La hidroxilación del *trans*-2-buteno con OsO_4 también produce 2,3-butanodiol. ¿Qué estereoquímica esperarías para el producto?
- 9.61** El *cis*-4-octeno reacciona con peroxiacido para producir 4,5-epoxioctano. ¿El producto es quiral? ¿Cuántos centros quirales tiene? ¿Cómo describiría su estereoquímica? (Revise la sección 7.8.)



- 9.62** Resuelva el problema 9.61 para la epoxidación del *trans*-4-octeno.
- 9.63** Identifique como *pro-R* o *pro-S* los hidrógenos indicados en las siguientes moléculas:

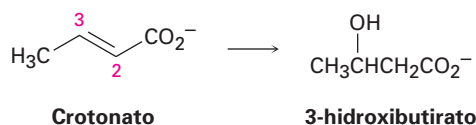


- 9.64** Identifique como *Re* o *Si* las caras indicadas en las siguientes moléculas:

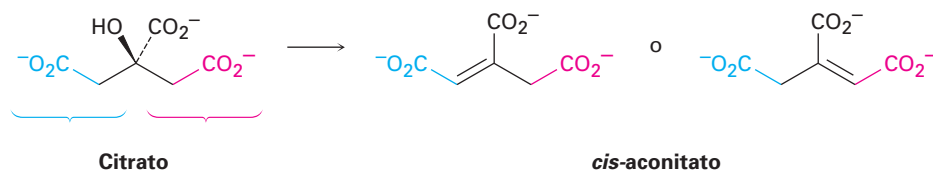


- 9.65** Dibuje todos los estereoisómeros posibles del ácido 1,2-ciclobutanodicarboxílico e indique las interrelaciones. ¿Cuáles, si no es que ninguno, son ópticamente activos? Haga lo mismo para el ácido 1,3-ciclobutanodicarboxílico.
- 9.66** Se encontró que el compuesto A, C_7H_{12} , es ópticamente activo. En la reducción catalítica sobre un catalizador de paladio, se absorbieron 2 equivalentes de hidrógeno, produciendo al compuesto B, C_7H_{16} . En ozonólisis de A, se obtuvieron dos fragmentos. Un fragmento se identificó como ácido acético, el otro fragmento, compuesto C, fue un ácido carboxílico ópticamente activo, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$. Escriba las reacciones y dibuje las estructuras para A, B y C.

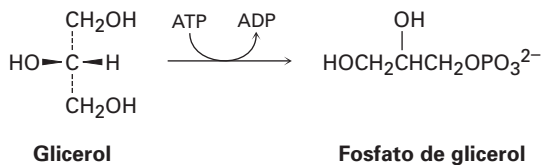
- 9.67** Se encontró que el compuesto A, $C_{11}H_{16}O$, es un alcohol ópticamente activo. A pesar de su insaturación aparente, no se absorbió hidrógeno en la reducción catalítica sobre un catalizador de paladio. En el tratamiento de A con ácido sulfúrico diluido, ocurrió una deshidratación y se produjo como producto principal un alqueno B, $C_{11}H_{14}$, ópticamente inactivo. La ozonólisis del alqueno B da dos productos. Un producto se identificó como propanal, CH_3CH_2CHO . Se mostró que el compuesto C, el otro producto, era una cetona, C_8H_8O . ¿Cuántos grados de insaturación tiene A? Escriba las reacciones e identifique a A, B y C.
- 9.68** Una de las etapas en el metabolismo de las grasas es la hidratación de crotonato para producir 3-hidroxibutirato. La reacción ocurre por adición de $-OH$ a la cara *Si* en el C3, seguida por la protonación en el C2, también desde la cara *Si*. Dibuje el producto de la reacción, muestre la estereoquímica de cada etapa.



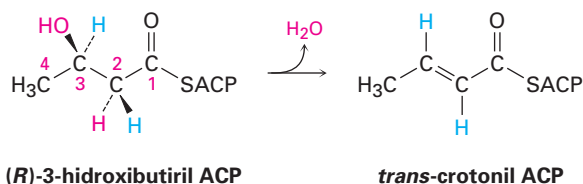
- 9.69** La deshidratación de citrato para producir *cis*-aconitato, una etapa en el ciclo del ácido cítrico, involucra el "grupo" *pro-R* del citrato en lugar del grupo *pro-S*. ¿Cuál de los siguientes productos se forma?



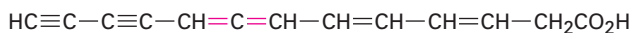
- 9.70** La primera etapa en el metabolismo del glicerol formado por la digestión de grasas es la fosforilación del grupo *pro-R* $-\text{CH}_2\text{OH}$ por la reacción con ATP para dar el correspondiente fosfato de glicerol. Muestre la estereoquímica del producto.



- 9.71** Una de las etapas en la biosíntesis de ácidos grasos es la deshidratación del (*R*)-3-hidroxibutiril ACP para dar *trans*-crotonil ACP. ¿La reacción elimina del C2 al hidrógeno *pro-R* o *pro-S*?

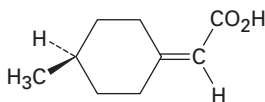


- 9.72** Los *alenos* son compuestos con enlaces doble carbono-carbono adyacentes. Varios alenos son quirales, aun cuando no contienen centros quirales; por ejemplo, la micomicina, un antibiótico de origen natural que se aísla a partir de la bacteria *Nocardia acidophilus*, es quiral y tiene una $[\alpha]_D = -130$. Explique por qué la micomicina es quiral; puede ser de ayuda hacer un modelo molecular



Micomicina

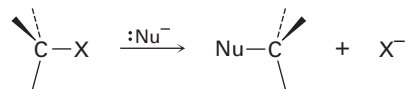
- 9.73** Ya se había realizado la resolución del ácido 4-metilciclohexilidenacético en dos enantiómeros mucho antes que se conocieran los alenos (problema 9.72). ¿Por qué es quiral? ¿Qué similitud geométrica tiene con los alenos?



Ácido 4-metilciclohexilidenacético

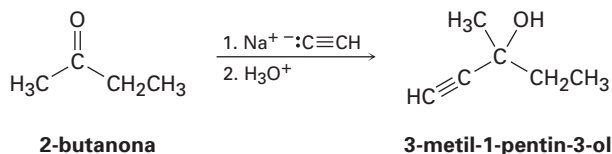
- 9.74** El (*S*)-1-cloro-2-metilbutano experimenta una reacción inducida por luz con Cl_2 a través de un mecanismo por radicales para producir una mezcla de productos, entre los cuales están el 1,4-dicloro-2-metilbutano y el 1,2-dicloro-2-metilbutano.
- Escriba la reacción mostrando la estereoquímica correcta del reactivo.
 - Uno de los dos productos es ópticamente activo, pero el otro es ópticamente inactivo, ¿cuál es cuál?
 - ¿Qué puede concluir acerca de la estereoquímica de las reacciones de cloración por radicales?
- 9.75** Dibuje la estructura de un compuesto meso que tenga cinco carbonos y tres centros quirales.
- 9.76** ¿Cuántos estereoisómeros del 2,4-dibromo-3-cloropentano existen? Dibújelos e indique cuáles son ópticamente activos.
- 9.77** Dibuje el *cis*- y el *trans*-1,4-dimetilciclohexano en sus conformaciones de silla más estables.
- ¿Cuántos estereoisómeros del *cis*-1,4-dimetilciclohexano existen y cuántos del *trans*-1,4-dimetilciclohexano?
 - ¿Es quiral alguna de las estructuras?
 - ¿Cuáles son las relaciones estereoquímicas entre los diversos estereoisómeros del 1,4-dimetilciclohexano?
- 9.78** Dibuje el *cis*- y el *trans*-1,3-dimetilciclohexano en sus conformaciones de silla más estables.
- ¿Cuántos estereoisómeros del *cis*-1,3-dimetilciclohexano existen y cuántos del *trans*-1,3-dimetilciclohexano?
 - ¿Es quiral alguna de las estructuras?
 - ¿Cuáles son las relaciones estereoquímicas entre los diversos estereoisómeros del 1,3-dimetilciclohexano?
- 9.79** Aun cuando tiene dos centros quirales, el *cis*-1,2-dimetilciclohexano es ópticamente inactivo. Explique.

- 9.80** En el siguiente capítulo veremos que los haluros de alquilo reaccionan con nucleófilos para dar productos de sustitución a través de un mecanismo que involucra la *inversión* de la estereoquímica en el carbono:

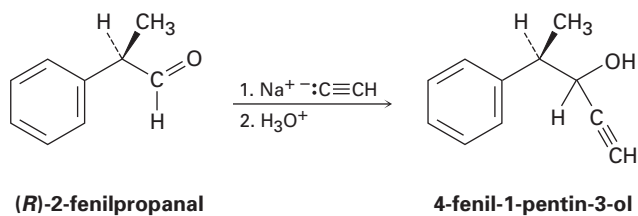


Dibuje la reacción del (*S*)-2-bromobutano con el ion HS^- para producir 2-butanetiol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_3$. ¿Cuál es la estereoquímica del producto?

- 9.81** Las cetonas reaccionan con ion acetiluro (sección 8.7) para dar alcoholes; por ejemplo, la reacción del acetiluro de sodio con 2-butanona produce 3-metil-1-pentín-3-ol:



- (a) ¿Es quiral el producto? ¿Es ópticamente activo?
 (b) ¿Cuántos estereoisómeros del producto se forman, cuáles son sus relaciones estereoquímicas y cuál es su cantidad relativa?
- 9.82** Imagine que se realiza otra reacción similar a la del problema 9.81 entre el acetiluro de sodio y el (*R*)-2-fenilpropanal para producir 4-fenil-1-pentín-3-ol:



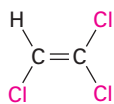
- (a) ¿Es quiral el producto? ¿Es ópticamente activo?
 (b) ¿Cuántos estereoisómeros del 4-fenil-1-pentín-3-ol se forman, cuáles son sus relaciones estereoquímicas y cuál es su cantidad relativa?

10

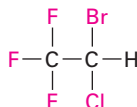
Organohaluros

Ahora que hemos estudiado la química de los hidrocarburos, ya es tiempo de empezar a estudiar sustancias más complejas que contienen otros elementos además del C y H. Iniciaremos a discutir la química de los compuestos **organohaluros**, los cuales contienen uno o más átomos de halógeno.

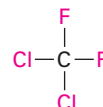
Los compuestos orgánicos sustituidos con halógenos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y se han encontrado aproximadamente 5000 organohaluros en algas y varios otros organismos marinos; por ejemplo, el clorometano se libera en grandes cantidades por las algas marinas, así como en los incendios forestales y por los volcanes. Los compuestos que contienen halógeno, también tienen una amplia gama de aplicaciones industriales, las cuales incluyen su uso como disolventes, en medicina como anestésicos inhalados, como refrigerantes y pesticidas.



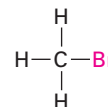
Tricloroetileno
(un disolvente)



Halotano
(un anestésico inhalado)

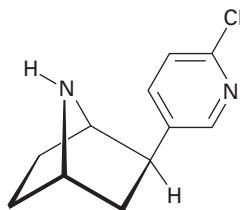


Diclorodifluorometano
(un refrigerante)

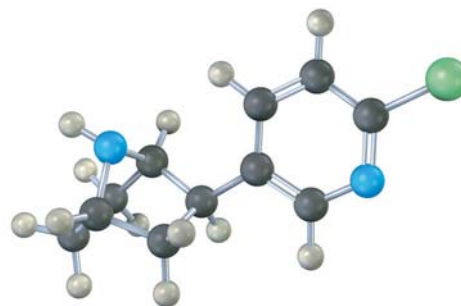


Bromometano
(un fumigante)

Además hay otros compuestos halosustituidos que han permitido encontrar nuevos medicamentos. Por ejemplo, el compuesto epibatidina se ha aislado de la piel de las ranas ecuatorianas y se encontró que es 200 veces más potente que la morfina en el bloqueo del dolor en los animales.



Epibatidina
(a partir de la rana ecuatoriana
Epipedobates tricolor)



Se conoce una gran variedad de organohaluros. El halógeno puede estar unido a un grupo alquínico ($C\equiv C-X$), a un grupo vinilo ($C=C-X$), a un anillo aromático ($Ar-X$), o a un grupo alquilo. Sin embargo, en este capítulo nos ocuparemos principalmente de los **haluros de alquilo**, compuestos con un átomo de halógeno unido a un átomo de carbono saturado con hibridación sp^3 .

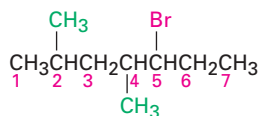
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Los haluros de alquilo se encuentran con menos frecuencia que sus alcoholes y éteres relacionados que contienen oxígeno, pero *se* encuentran con frecuencia algunos de los *tipos* de reacciones que ellos presentan —sustituciones nucleofílicas y eliminaciones—. Por lo tanto, la química de los haluros de alquilo actúa como un modelo relativamente sencillo para varias reacciones que se encuentran en las biomoléculas, que son similares desde el punto de vista mecanístico pero que estructuralmente son más complejas. En este capítulo comenzaremos con cómo nombrar y preparar haluros de alquilo y veremos varias de sus reacciones. En el siguiente capítulo haremos un estudio detallado de las reacciones de sustitución y eliminación de los haluros de alquilo, dos de los tipos de reacciones más importantes y mejor estudiadas en la química orgánica.

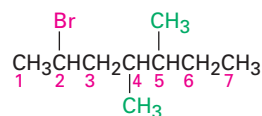
10.1 Nomenclatura de los haluros de alquilo

Aunque los miembros de este tipo de grupo funcional comúnmente se llaman *haluros de alquilo*, se nombran sistemáticamente como *haloalcanos* (sección 3.4), tratando al halógeno como un sustituyente en una cadena principal del alcano. Existen tres pasos:

- Paso 1** Encuentre la cadena más larga y nómbrala como la cadena principal. Si se presenta un enlace doble o triple, la cadena principal debe contenerlo.
- Paso 2** Numere los carbonos de la cadena principal comenzando por el extremo más cercano al primer sustituyente, ya sea alquilo o halo. Asigne un número a cada sustituyente de acuerdo con su posición en la cadena.

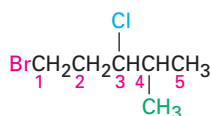


5-bromo-2,4-dimetilheptano



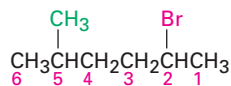
2-bromo-4,5-dimetilheptano

Si están presentes halógenos diferentes, numérellos todos y enlístelos en orden alfabético cuando escriba el nombre.



1-bromo-3-cloro-4-metilpentano

Paso 3 Si la cadena principal se puede numerar apropiadamente desde cualquier extremo a través del paso 2, comience en el extremo más cercano al sustituyente que tiene precedencia alfabética.

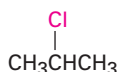


2-bromo-5-metilhexano
(NO 5-bromo-2-metilhexano)

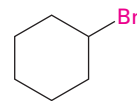
Además de sus nombres sistemáticos, varios haluros de alquilo sencillos se nombran también identificando primero el grupo alquilo y después el halógeno. Por ejemplo, el CH_3I puede llamarse como yodometano o bien como yoduro de metilo; tales nombres están muy arraigados en la literatura química y en el uso diario, pero estos no se utilizarán en este libro.



Yodometano
(o yoduro de metilo)

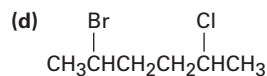
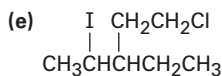
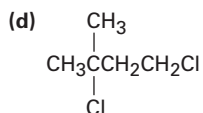
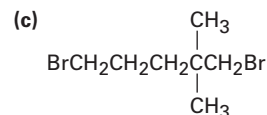
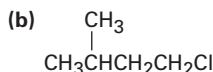
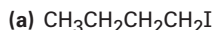


2-cloropropano
(o cloruro de isopropilo)



Bromociclohexano
(o bromuro de ciclohexilo)

Problema 10.1 Indique los nombres de la IUPAC para los siguientes haluros de alquilo:



Problema 10.2 Dibuje las estructuras correspondientes para los siguientes nombres de la IUPAC:

(a) 2-cloro-3,3-dimetilhexano

(b) 3,3-dicloro-2-metilhexano

(c) 3-bromo-3-etilpentano

(d) 1,1-dibromo-4-isopropilciclohexano

(e) 4-*sec*-butil-2-clorononano

(f) 1,1-dibromo-4-*ter*-butilciclohexano

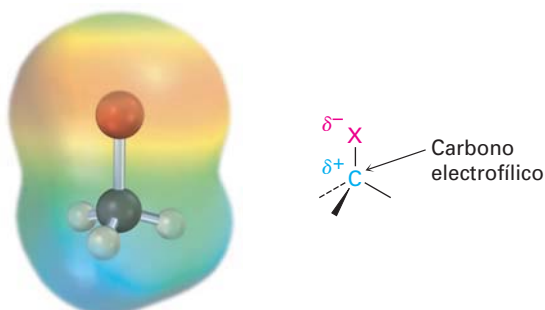
10.2 Estructura de los haluros de alquilo

Los halógenos aumentan de tamaño al ir descendiendo en la tabla periódica, por lo que las longitudes de los enlaces carbono-halógeno correspondientes aumentan de acuerdo con esto (tabla 10.1). Además, las fuerzas del enlace C–X disminuyen al ir descendiendo en la tabla periódica. Como lo hemos estado haciendo consistentemente hasta ahora, continuaremos utilizando la abreviatura X para representar a cualquiera de los halógenos F, Cl, Br o I.

Tabla 10.1 Una comparación de los halometanos

Halometano	Longitud de enlace (pm)	Fuerza de enlace		Momento dipolar (<i>D</i>)
		(kJ/mol)	(kcal/mol)	
CH ₃ F	139	452	108	1.85
CH ₃ Cl	178	351	84	1.87
CH ₃ Br	193	293	70	1.81
CH ₃ I	214	234	56	1.62

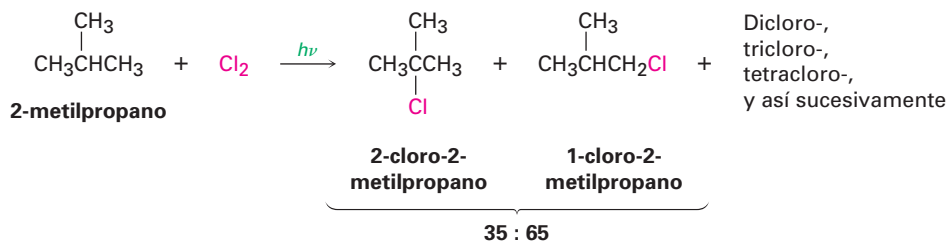
En una discusión anterior sobre la polaridad del enlace en grupos funcionales (sección 5.4), se observó que los halógenos son más electronegativos que el carbono; por lo tanto, el enlace C–X es polar, con el átomo de carbono compartiendo una carga parcialmente positiva (δ^+) y el halógeno una carga parcialmente negativa (δ^-). Esta polaridad resulta en un momento dipolar sustancial para todos los halometanos (tabla 10.1) e implica que el átomo de carbono del haluro de alquilo C–X debe comportarse como un electrófilo en las reacciones polares. En el siguiente capítulo veremos que la mayor parte de la química de los haluros de alquilo está de hecho determinada por su comportamiento electrofílico.



10.3 Preparación de los haluros de alquilo a partir de alcanos: halogenación por radicales

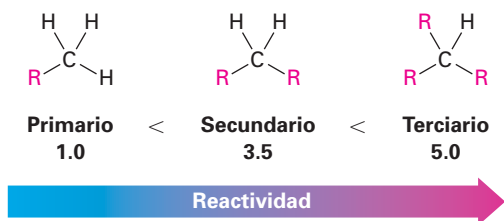
Los haluros de alquilo estructuralmente sencillos pueden prepararse en algunas ocasiones por la reacción de un alcano con Cl₂ o Br₂ a través de una reacción en cadena por radicales (sección 5.3). Aunque inertes a la mayor parte de los reactivos, los alcanos reaccionan con facilidad con Cl₂ o Br₂ en presencia de luz, para dar haluros de alquilo como productos de sustitución. La reacción ocurre por el mecanismo de radicales para la cloración que se muestra en la figura 10.1.

Recuerde de la sección 5.3 que las reacciones de sustitución de radicales requieren tres tipos de pasos: *iniciación*, *propagación* y *terminación*. Una vez que el paso de iniciación ha comenzado el proceso para producir radicales, la reacción continúa en un ciclo autosostenido. El ciclo requiere dos repeticiones de pasos de propagación en los cuales un radical, el halógeno, y el alcano generan un haluro de alquilo como producto, además de más radicales para continuar la cadena. La cadena se termina ocasionalmente por la combinación de dos radicales.

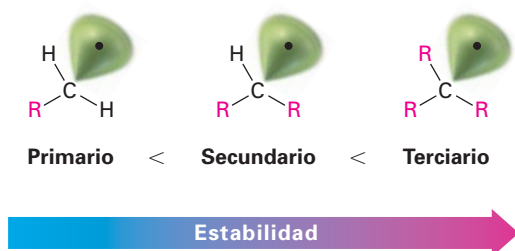


A partir de éstas y otras reacciones similares, es posible calcular un orden de reactividad hacia la cloración para diferentes tipos de átomos de hidrógeno en una molécula. Por ejemplo, considere la cloración del butano, el cual tiene seis hidrógenos primarios equivalentes ($-\text{CH}_3$) y cuatro hidrógenos secundarios equivalentes ($-\text{CH}_2-$). El hecho de que el butano forma en un 30% de 1-clorobutano como producto significa que *cada uno* de los seis hidrógenos primarios es responsable del $30\% \div 6 = 5\%$ del producto. De manera similar, el hecho de que se forma con un 70% de 2-clorobutano significa que cada uno de los cuatro hidrógenos secundarios es responsable del $70\% \div 4 = 17.5\%$ del producto; por lo tanto, la reacción de un hidrógeno secundario sucede $17.5\% \div 5\% = 3.5$ veces más frecuente que la reacción de un hidrógeno primario.

Un cálculo similar para la cloración del 2-metilpropano indica que cada uno de los nueve hidrógenos primarios es responsable del $65\% \div 9 = 7.2\%$ del producto, mientras que el único hidrógeno terciario (R_3CH) es responsable del 35% del producto. Por lo tanto, un hidrógeno terciario es $35 \div 7.2 = 5$ veces más reactivo hacia la cloración que un hidrógeno primario.

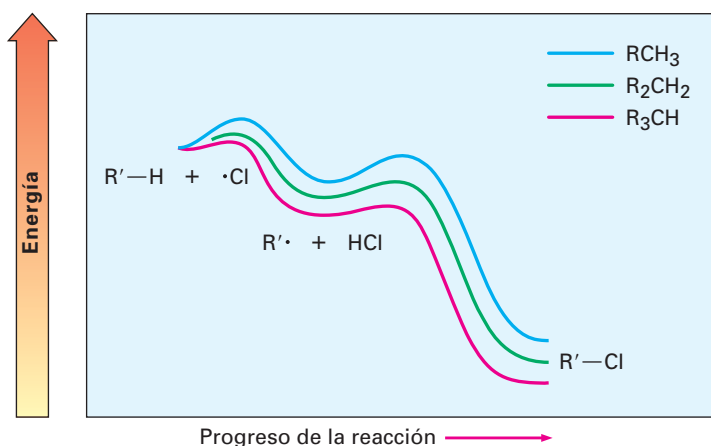


¿Cuáles son las razones para el orden de reactividad observado de los hidrógenos de alcano hacia la cloración por radicales? Si observamos las energías de disociación de enlace que se dieron con anterioridad en la tabla 5.3 en la página 156 se encuentra la respuesta. La información en la tabla 5.3 indica que un enlace $\text{C}-\text{H}$ de un carbono terciario (390 kJ/mol; 93 kcal/mol) es más débil que un enlace $\text{C}-\text{H}$ de un carbono secundario (401 kJ/mol; 96 kcal/mol), el cual es a su vez más débil que un enlace $\text{C}-\text{H}$ de un carbono primario (420 kJ/mol; 100 kcal/mol). Dado que se necesita menos energía para romper un enlace $\text{C}-\text{H}$ de un carbono terciario que para romper un enlace $\text{C}-\text{H}$ de un carbono primario o secundario, el radical terciario resultante es más estable que un radical primario o secundario.

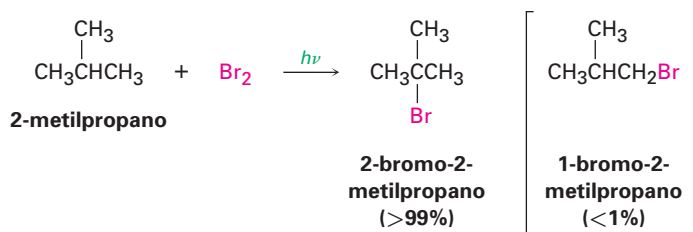


Una explicación de la relación entre la reactividad y la fuerza de enlace en las reacciones de cloración por radicales, se encuentra en el postulado de Hammond, tratado en la sección 6.10 para explicar por qué se forman más rápido los carbocationes más estables que los menos estables en las reacciones de adición electrofílica de alquenos. En la figura 10.2 se muestra un diagrama de energía para la formación de un radical alquilo durante la cloración de alcanos. Aunque el paso de abstracción de hidrógeno es ligeramente exergónica, sin embargo, hay una cierta cantidad de carácter de radical en desarrollo en el estado de transición. Dado que el incremento en la sustitución del alquilo es lo que estabiliza al radical intermediario, esto también estabiliza al estado de transición que da lugar a este intermediario, se forma más rápido el radical más estable que el menos estable.

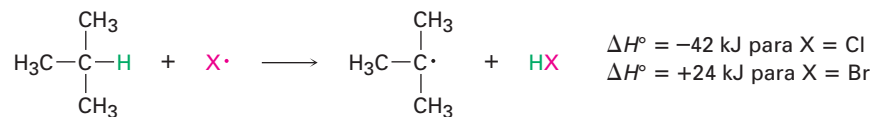
Figura 10.2 Diagrama de energía para la cloración de alcanos. La rapidez relativa de formación de los radicales terciario, secundario y primario es la misma que su orden de estabilidad.



Al contrario de la cloración de alcanos, la bromación de alcanos es por lo general mucho más selectiva. Por ejemplo, en su reacción con 2-metilpropano el bromo abstrae al hidrógeno terciario con una selectividad mayor al 99%, lo cual es contrario a la mezcla 35:65 observada en la cloración correspondiente.



El incremento en la selectividad de la bromación de alcanos sobre la cloración puede explicarse retomando otra vez el postulado de Hammond. Cuando se comparan con las abstracciones de un hidrógeno de alcano por los radicales $\text{Cl}\cdot$ y $\text{Br}\cdot$, la reacción con $\text{Br}\cdot$ es menos exergónica. Como resultado de esto, el estado de transición para la bromación se parece más al radical alquilo que al estado de transición para la cloración y, por lo tanto, la estabilidad del radical es más importante para la bromación que para la cloración.



$$\begin{array}{l} \Delta H^\circ = -42 \text{ kJ para X = Cl} \\ \Delta H^\circ = +24 \text{ kJ para X = Br} \end{array}$$

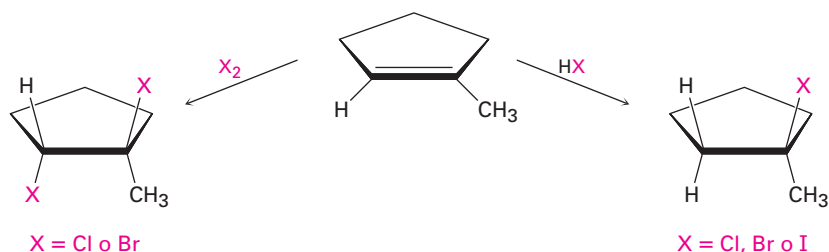
2-metilpropano

Problema 10.3 Dibuje y nombre todos los productos monoclorados que esperaría obtener de la cloración por radicales del 2-metilpentano. ¿Cuáles, si no es que ninguno, son quirales?

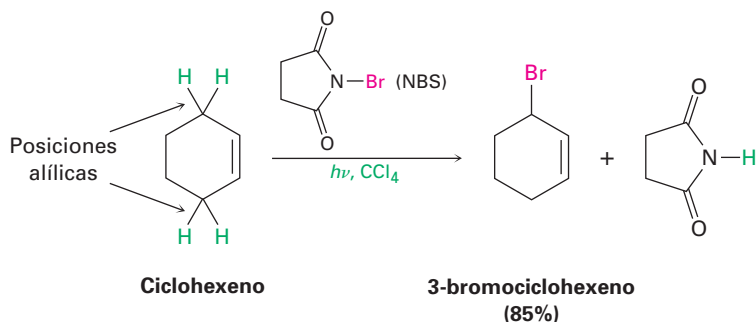
Problema 10.4 Tomando en cuenta la reactividad relativa de los átomos de hidrógeno 1°, 2° y 3°, ¿qué producto(s) esperaría obtener de la monocloración del 2-metilbutano? ¿Cuál sería el porcentaje aproximado de cada producto? (No olvide tomar en cuenta el número de cada tipo de hidrógeno.)

10.4 Preparación de los haluros de alquilo a partir de alquenos: bromación alílica

Ya hemos visto varios métodos para la preparación de haluros de alquilo a partir de alquenos, incluyendo las reacciones de HX y X_2 con alquenos en reacciones de adición electrofílica (secciones 6.7 y 7.2). Los haluros de hidrógeno HCl , HBr y HI reaccionan con alquenos a través de un mecanismo polar para dar el producto de adición de Markovnikov. El bromo y el cloro experimentan una adición anti a través del ion halonio intermediario para dar productos 1,2-dihalogenados.

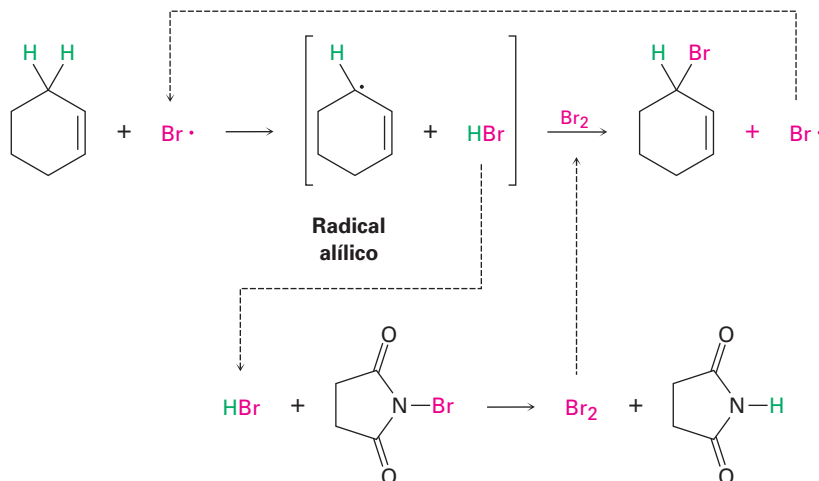


Otro método para la preparación de los haluros de alquilo a partir de alquenos es por la reacción con *N*-bromosuccinimida (abreviado como NBS) en presencia de luz para dar productos que resultan de la sustitución de un hidrógeno por un bromo en la posición **alílica**, la *siguiente* posición al enlace doble. Por ejemplo, el ciclohexeno da 3-bromociclohexeno.



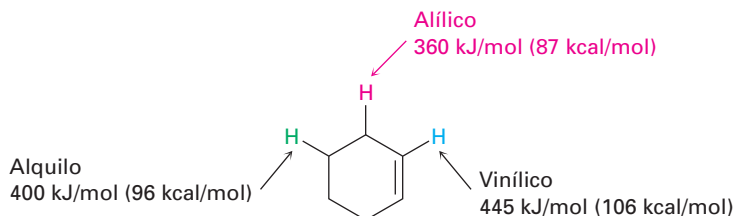
La bromación alílica con NBS es análoga a la reacción de halogenación de alcanos tratada en la sección previa, y ocurre por una reacción en cadena por radicales. Como en la halogenación de alcanos, el radical $\text{Br}\cdot$ abstrae un átomo de hidrógeno alílico del alqueno, formando por consiguiente un radical alílico más HBr . Este radical alílico reacciona con Br_2 para formar el producto y un radical

$\text{Br}\cdot$, el cual reinicia el ciclo, pasando al primer paso y continúa la cadena. El Br_2 resulta de la reacción de NBS con el HBr formado en el primer paso.

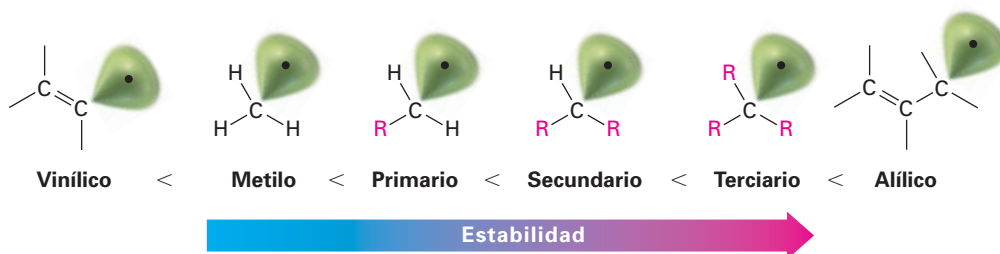


¿Por qué la bromación con NBS ocurre exclusivamente en una posición alílica en lugar de en cualquier otra parte en la molécula? Una vez más, la respuesta se encuentra al observar las energías de disociación de enlace para ver la estabilidad relativa de varios tipos de radicales.

Hay tres tipos de enlaces C–H en el ciclohexeno, y la tabla 5.3 da un estimado de la fuerza relativa. Aunque un enlace C–H de un alquilo secundario típico tiene una fuerza de alrededor de 400 kJ/mol (96 kcal/mol) y un enlace C–H vinílico típico tiene una fuerza de 445 kJ/mol (106 kcal/mol), un enlace C–H *alílico* tiene una fuerza de alrededor de 360 kJ/mol (87 kcal/mol). Por lo tanto, un radical alílico es más estable que un radical alquilo típico con la misma sustitución por alrededor de 40 kJ/mol (9 kcal/mol).



Por lo tanto, podemos expandir el orden de estabilidad para incluir a los radicales vinílico y alílico.

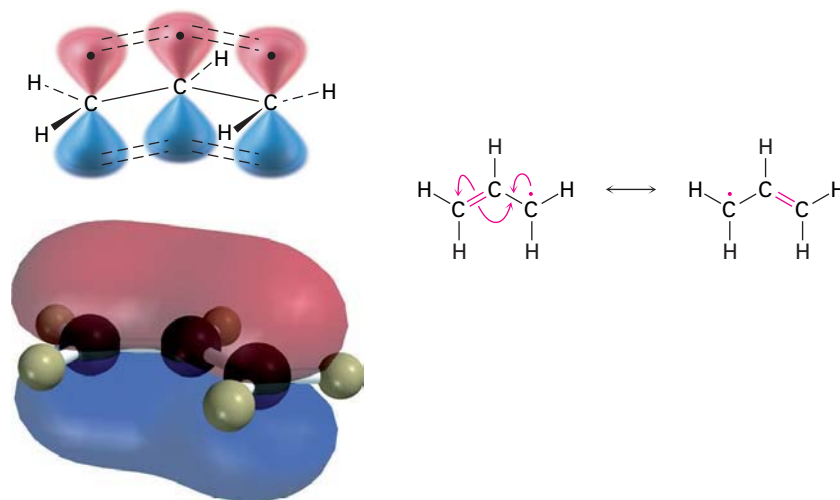


10.5 Estabilidad del radical alilo: repaso de la resonancia

Para ver por qué son tan estables los radicales alílicos, observe la imagen del orbital en la figura 10.3. El átomo de carbono del radical con un electrón sin aparear puede adoptar una hibridación sp^2 , colocando el electrón sin aparear en un orbital p y dando una estructura que es electrónicamente simétrica. Por lo tanto, el orbital p en el carbono central puede traslaparse igualmente bien con un orbital p en *cualquiera* de los dos carbonos adyacentes.

Debido a que el radical alilo es electrónicamente simétrico, puede dibujarse en cualquiera de las dos formas resonantes, con el electrón sin aparear a la izquierda y el enlace doble a la derecha o con el electrón sin aparear a la derecha y el enlace doble a la izquierda. Cualquier estructura por sí misma es correcta; la estructura verdadera del radical alilo es un híbrido de resonancia de las dos. (Quizá usted quiera revisar las secciones 2.4-2.6 para refrescar sus conocimientos sobre resonancia.) Como se observó en la sección 2.5, a mayor número de formas resonantes, mayor es la estabilidad de un compuesto, debido a que los electrones de enlace se unen a más núcleos; por lo tanto, un radical alilo con dos formas resonantes es más estable que un radical alquilo típico, el cual sólo tiene una estructura única.

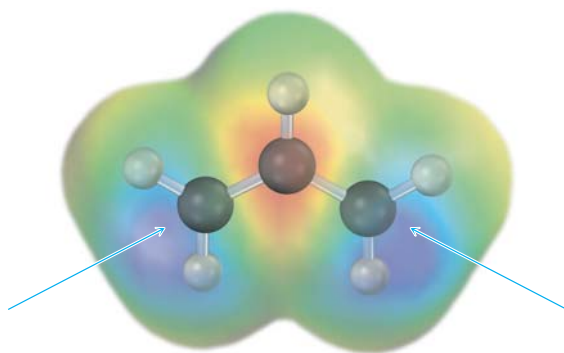
Figura 10.3 Una vista al orbital del radical alilo. El orbital p en el carbono central puede traslaparse igualmente bien con un orbital p en cualquiera de los carbonos adyacentes, dando origen a dos estructuras resonantes equivalentes.



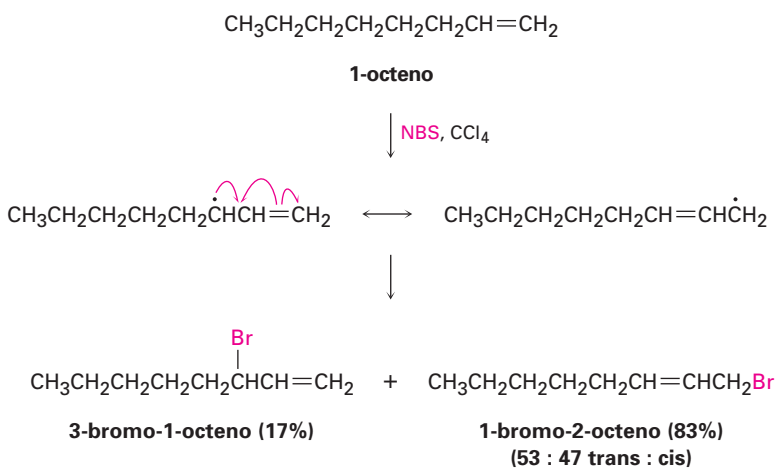
En términos del orbital molecular, la estabilidad del radical alilo se debe al hecho de que el electrón sin aparear está **deslocalizado**, o disperso, sobre una red extendida de orbitales π en lugar de localizarse en un solo sitio, como se muestra por el OM generado por computadora en la figura 10.3. Esta deslocalización es particularmente visible en la así llamada superficie de la densidad del spin en la figura 10.4, la cual muestra la posición calculada del electrón sin aparear, y los dos carbonos terminales comparten equitativamente el electrón sin aparear.

Además de su efecto en la estabilidad, la deslocalización del electrón sin aparear en el radical alilo tiene otras consecuencias químicas. Debido a que el electrón sin aparear se deslocaliza sobre ambos extremos del sistema de orbitales π , la reacción con Br_2 puede ocurrir en cualquier extremo. Como resultado, la bromación alílica de un alqueno asimétrico conduce con frecuencia a una mezcla de productos. Por ejemplo, la bromación del 1-octeno da una mezcla de 3-bromo-1-octeno y 1-bromo-2-octeno. Sin embargo, no se forman los dos productos en cantidades iguales, debido a que el radical alílico intermediario no es

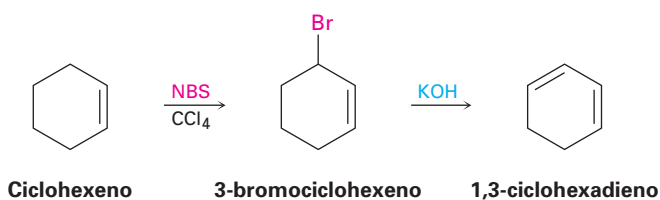
Figura 10.4 La superficie de la densidad del spin del radical alilo localiza la posición del electrón sin aparear (azul) y muestra que se comparte equitativamente entre los dos carbonos terminales.



simétrico y la reacción en los dos extremos no es igualmente probable. La reacción se favorece en el extremo primario menos impedido.



Los productos de las reacciones de bromación alílica son útiles para su conversión en dienos a través de la deshidrohalogenación con una base. Por ejemplo, el ciclohexeno puede convertirse en el 1,3-ciclohexadieno.



EJEMPLO RESUELTO 10.1

Predicción del producto de una reacción de bromación alílica

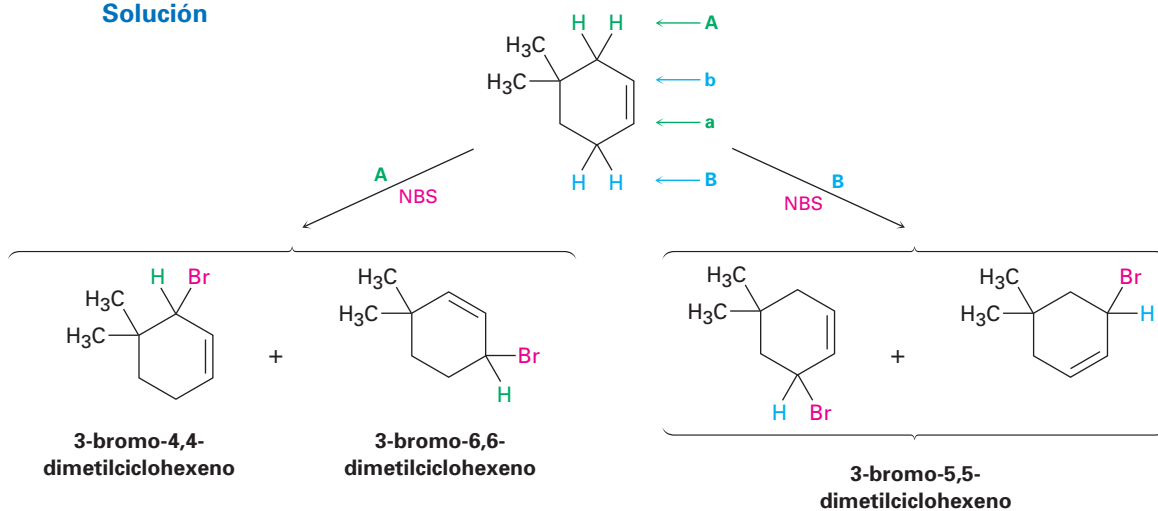
¿Qué productos esperarías de la reacción del 4,4-dimetilciclohexeno con NBS?

Estrategia

Dibuje el reactivo alqueno e identifique sus posiciones alílicas. En este caso, hay dos posiciones alílicas diferentes; las etiquetaremos como **A** y **B**. Ahora quite un hidró-

geno alílico de cada posición para generar los dos radicales alílicos correspondientes. Cada uno de los dos radicales alílicos puede adicionar un átomo de Br en cualquier extremo (A o a; B o b) para dar una mezcla de hasta cuatro productos. Dibuje y nombre los productos. En el presente ejemplo, los “dos” productos de la reacción en la posición B son idénticos, por lo que en esta reacción se forma un total de sólo tres productos.

Solución

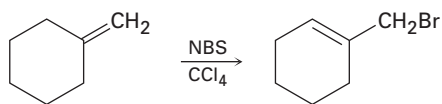


Problema 10.5 Dibuje las tres formas resonantes del radical ciclohexadienilo.



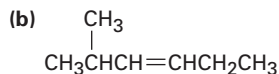
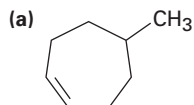
Radical ciclohexadienilo

Problema 10.6 El producto principal de la reacción del metilenciclohexano con *N*-bromosuccinimida es 1-(bromometil)ciclohexeno. Explique.



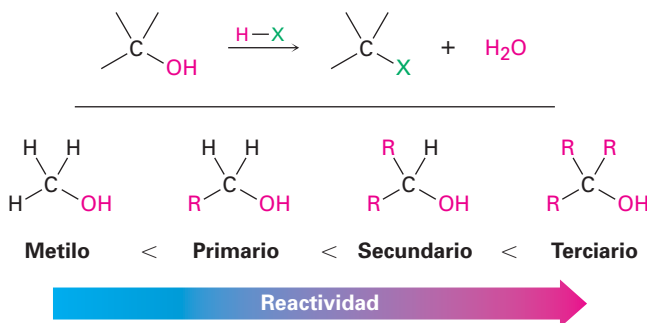
Producto principal

Problema 10.7 ¿Qué productos esperaría de la reacción de los siguientes alquenos con NBS? Si se forma más de un producto, muestre las estructuras de todos ellos.

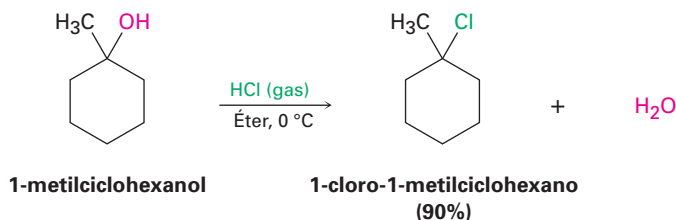


10.6 Preparación de los haluros de alquilo a partir de alcoholes

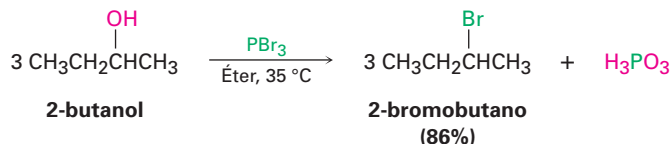
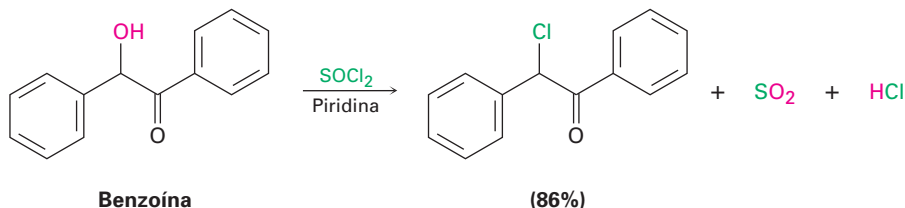
El método más utilizado para la preparación de haluros de alquilo es hacerlos a partir de alcoholes, los cuales pueden obtenerse a su vez de compuestos carbonílicos, como veremos en las secciones 17.4 y 17.5. Debido a la importancia del proceso, se han desarrollado varios métodos diferentes para la transformación de alcoholes en haluros de alquilo. El método más sencillo es tratar al alcohol con HCl, HBr o HI, y por razones que discutiremos en la sección 11.5, la reacción se lleva a cabo mejor con alcoholes terciarios, R₃COH; los alcoholes primarios y secundarios reaccionan más lentamente y a temperaturas más altas.



La reacción de HX con un alcohol terciario es tan rápida que se realiza con frecuencia simplemente al burbujear HCl o HBr gaseoso puro en una disolución fría del alcohol en éter; por ejemplo, el 1-metilciclohexanol se convierte en 1-cloro-1-metilciclohexano cuando se trata con HCl.

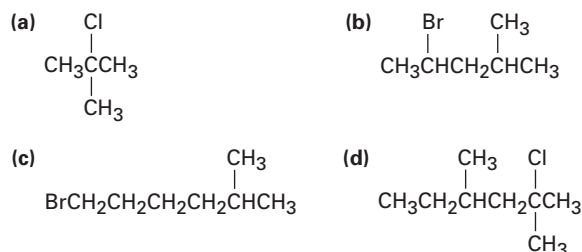


Los alcoholes primarios y secundarios se convierten mejor en haluros de alquilo cuando se tratan con cloruro de tionilo (SOCl₂) o tribromuro de fósforo (PBr₃). Es normal que estas reacciones, sucedan con mayor rapidez bajo condiciones suaves, son menos ácidas y con una menor probabilidad de que causen rearrreglos catalizados por ácido que el método con HX.



Como indican los ejemplos anteriores, los rendimientos de estas reacciones con SOCl_2 y PBr_3 son por lo general altos, y es usual que no interfieran otros grupos funcionales como éteres, carbonilos y anillos aromáticos. En el siguiente capítulo veremos los mecanismos de estas reacciones de sustitución.

Problema 10.8 ¿Cómo prepararías los siguientes haluros de alquilo a partir de los alcoholes correspondientes?

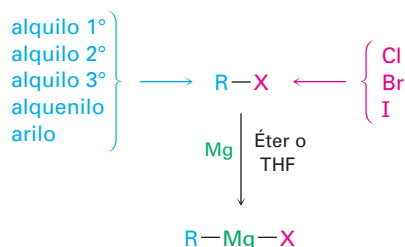


10.7 Reacciones de los haluros de alquilo: reactivos de Grignard

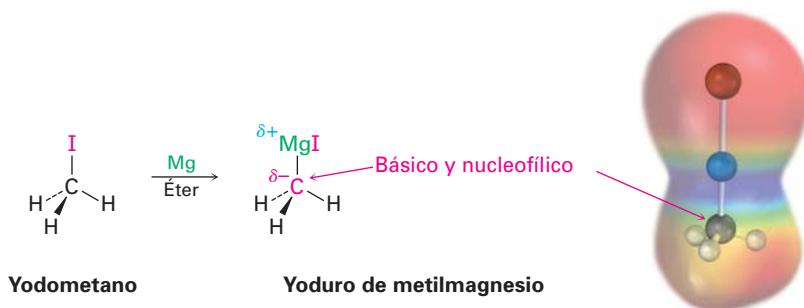
François Auguste Victor Grignard

François Auguste Victor Grignard (1871-1935) nació en Cherbourg, Francia, y recibió su doctorado en la Universidad de Lyon en 1901. Durante su trabajo doctoral bajo la dirección de Philippe Barbier, Grignard descubrió la preparación y la utilidad de los reactivos organomagnesianos. Llegó a ser profesor de química en Nancy y en Lyon, y ganó el Premio Nobel de Química en 1912. Durante la Primera Guerra Mundial fue reclutado por el ejército francés como cabo (¡un Premio Nobel, como un cabo!), donde desarrolló un método para la detección de los gases de guerra alemanes.

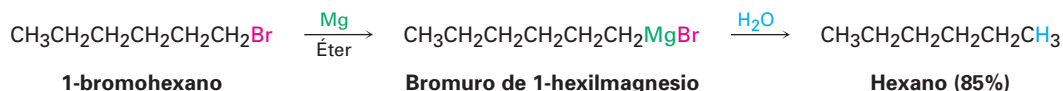
Los haluros de alquilo, RX , reaccionan con magnesio metálico utilizando como disolvente éter o tetrahidrofurano (THF) para producir haluros de alquilmagnesio. Los productos, llamados **reactivos de Grignard** en honor de su descubridor, Victor Grignard, son ejemplos de compuestos *organometálicos* porque contienen un enlace carbono-metal. Además de los haluros de alquilo, los reactivos de Grignard también pueden prepararse a partir de haluros de alqueno (vinílico) y arilo (aromático). El halógeno puede ser Cl, Br o I, aunque los cloruros son menos reactivos que los bromuros y los yoduros. Los organofluoruros raramente reaccionan con magnesio.



Como podría esperarse de la explicación de la electronegatividad y de la polaridad del enlace en la sección 5.4, el enlace carbono-magnesio se polariza, haciendo nucleofílico y básico el átomo de carbono en los reactivos de Grignard. Por ejemplo, un mapa de potencial electrostático del yoduro de metilmagnesio indica el carácter rico en electrones (rojo) del carbono unido al magnesio.

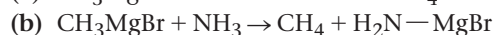
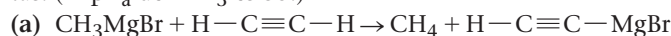


En un sentido formal, un reactivo de Grignard es la sal de magnesio, R_3C^-MgX , de un carbono ácido, R_3C-H ; pero debido a que los hidrocarburos son ácidos muy débiles, con pK_a 's en el intervalo de 44 a 60 (sección 8.7), los aniones carbono son bases muy fuertes. Por lo tanto, los reactivos de Grignard reaccionan con ácidos muy débiles como H_2O , ROH , RCO_2H y RNH_2 para abstraer un protón y producir hidrocarburos; por consiguiente, un haluro orgánico puede reducirse a un hidrocarburo al convertirlo en un reactivo de Grignard seguido por una protonación, $R-X \rightarrow R-MgX \rightarrow R-H$.



En capítulos posteriores veremos muchos más usos de los reactivos de Grignard como fuentes para nucleófilos de carbono.

Problema 10.9 ¿Qué tan fuerte como base esperaría que sea un reactivo de Grignard? Véase la tabla 8.1 en la página 271 y prediga si las siguientes reacciones ocurrirán como están escritas. (El pK_a del NH_3 es 35.)

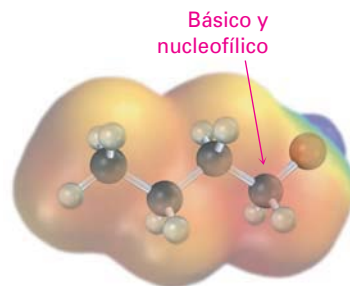
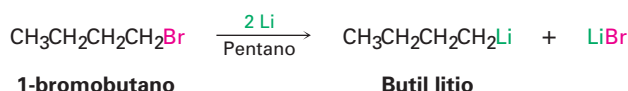


Problema 10.10 ¿Cómo reemplazaría un sustituyente halógeno por un átomo de deuterio si quisiera preparar un compuesto deuterado?



10.8 Reacciones de acoplamiento de compuestos organometálicos

Varios otros tipos de compuestos organometálicos pueden prepararse de una manera similar a la de los reactivos de Grignard. Por ejemplo, los reactivos de alquilo litio, RLi , pueden prepararse por la reacción de un haluro de alquilo con litio metálico. Los alquilo litios son nucleófilos y bases fuertes, y su química es similar en varios aspectos a la de los haluros de alquilmagnesio.

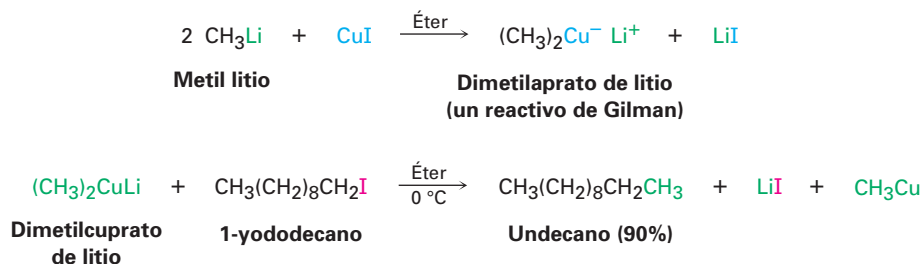


Una reacción de los alquilo litios particularmente valiosa es la preparación de compuestos diorgánicos de cobre y litio, LiR_2Cu , a través de la reacción con yo-

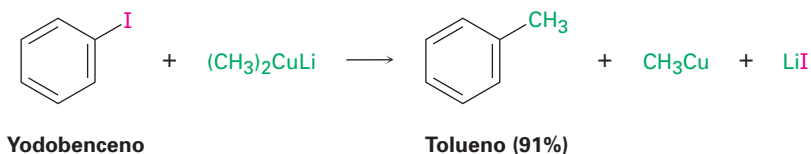
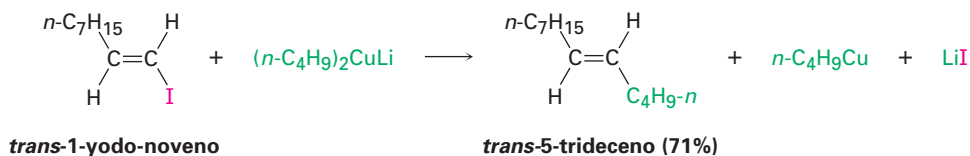
Henry Gilman

Henry Gilman (1893-1986) nació en Boston, Massachusetts, y recibió su doctorado en 1918 en Harvard. Llegó a ser profesor de química en la Universidad Estatal de Iowa (1919-1962), donde permaneció en activo hasta su muerte a la edad de 93 años. Un investigador extremadamente prolífico, Gilman publicó más de 1000 artículos científicos durante su carrera. Es notable y digno de halago mencionar que había perdido la mayor parte de la visión a la edad de 53 años pero aun así logró algunos de sus mejores trabajos en sus últimos años.

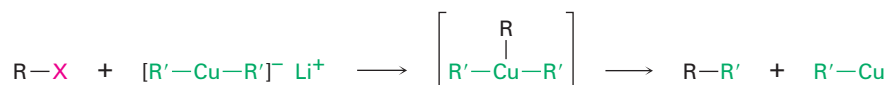
duro de cobre(I) en éter dietílico como disolvente. Los llamados **reactivos de Gilman**, son estos compuestos diorgánicos de cobre y litio y son útiles debido a que experimentan una reacción *de acoplamiento* con organocloruros, organobromuros y organoyoduros (pero no fluoruros). Uno de los grupos alquilo del reactivo de Gilman reemplaza al halógeno del organohaluro, formando un nuevo enlace carbono-carbono y generando un hidrocarburo como producto. Por ejemplo, el dimetilcuprato de litio reacciona con 1-yododecano para dar undecano con un 90% de rendimiento.



Esta reacción de acoplamiento organometálico es útil en las síntesis orgánicas debido a que forma enlaces carbono-carbono, por lo que hace posible la preparación de moléculas más grandes a partir de más pequeñas. Como lo indica el siguiente ejemplo, la reacción de acoplamiento puede realizarse en haluros de arilos y vinílicos, así como en haluros de alquilo.

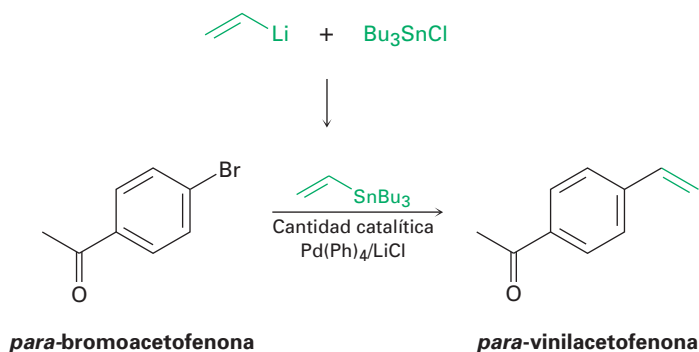


El mecanismo de esta reacción involucra la formación inicial de un triorganocobre como intermediario, seguida por el acoplamiento y la pérdida de RCu. El acoplamiento no es una reacción de sustitución nucleofílica polar típica del tipo considerado en el siguiente capítulo.

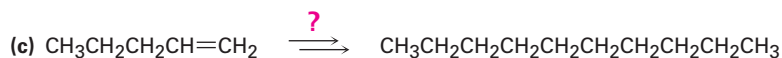
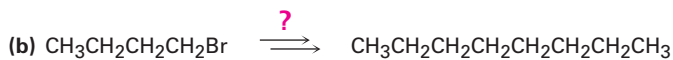
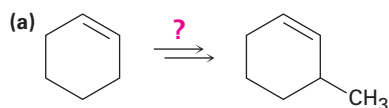


Además de la reacción de acoplamiento de reactivos de diorganocobre con organohaluros, también ocurren procesos relacionados con otros compuestos organometálicos, particularmente compuestos de organopaladio. Uno de los procedimientos comunes más utilizado es la reacción catalizada por paladio de un reactivo organoestaño de arilo o vinilo sustituido con un organohaluro. Es

usual que el organoestaño se forme a su vez por una reacción de un organolitio como vinil litio con cloruro de tributilestaño, Bu_3SnCl . Por ejemplo:



Problema 10.11 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones utilizando una reacción de acoplamiento de organocobre? En cada caso se requiere más de un paso.



10.9 Oxidación y reducción en química orgánica

Hemos dicho en varias ocasiones que algunas de las reacciones discutidas en éste y en capítulos anteriores, son *oxidaciones* o *reducciones*. Como se notó en las secciones 7.7 y 7.8, una oxidación orgánica resulta en una pérdida de densidad electrónica por el carbono, causada por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo (por lo general O, N o un halógeno), o por la ruptura del enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo (por lo general H). De manera inversa, una reducción orgánica resulta en una ganancia de densidad electrónica por el carbono, causada por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo o por la ruptura del enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo.

Oxidación Disminuye la densidad electrónica en el carbono por:

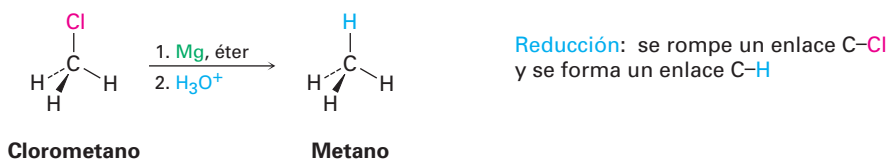
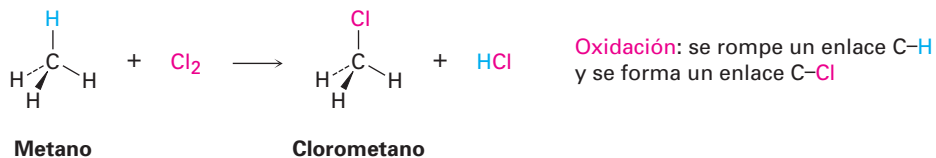
- la formación de uno de estos enlaces: C-O C-N C-X
- o por la ruptura de este enlace: C-H

Reducción Aumenta la densidad electrónica en el carbono por:

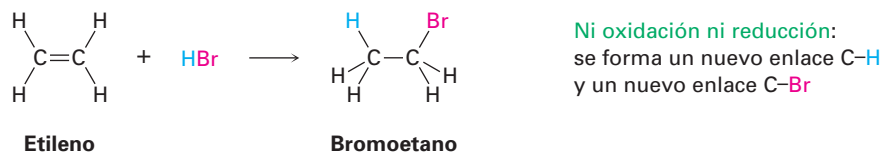
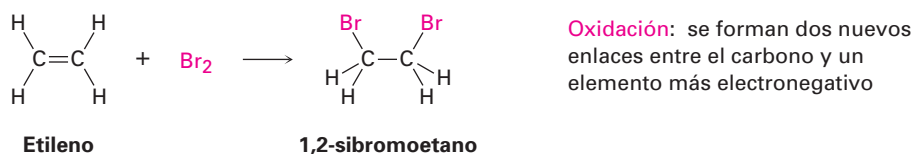
- la formación de este enlace: C-H
- o por la ruptura de uno de estos enlaces:
 C-O C-N C-X

Con base en estas definiciones, la reacción de la cloración del metano para producir clorometano es una oxidación porque se rompe un enlace C-H y se

forma un enlace C–Cl. Sin embargo, la conversión de un cloruro de alquilo a un alcano a través de un reactivo de Grignard seguida por una protonación es una reducción porque se rompe un enlace C–Cl y se forma un enlace C–H.

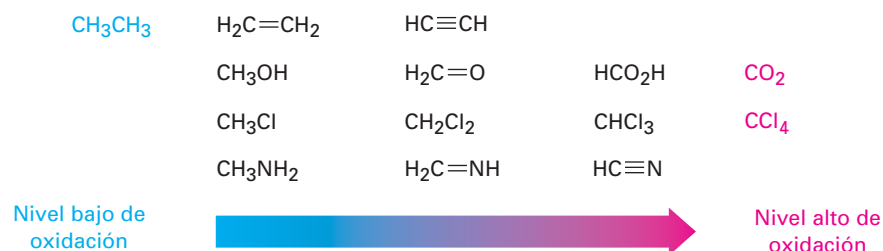


Como otros ejemplos, la reacción de un alqueno con Br₂ para formar un 1,2-dibromuro es una oxidación porque se forman dos enlaces C–Br, pero la reacción de un alqueno con HBr para dar un bromuro de alquilo no es una oxidación ni una reducción porque se forman un enlace C–H y un enlace C–Br.



En la figura 10.5 se muestra una lista de compuestos por nivel de oxidación creciente. Los alcanos están en el nivel de oxidación más bajo porque tienen el máximo número posible de enlaces C–H por carbono, y el CO₂ está en el nivel más alto porque tiene el máximo número posible de enlaces C–O por carbono. Cualquier reacción que convierte un compuesto de un nivel más bajo a un nivel más alto es una oxidación, cualquier reacción que convierte un compuesto de un nivel más alto a un nivel más bajo es una reducción, y cualquier reacción que no cambie el nivel no es una oxidación ni una reducción.

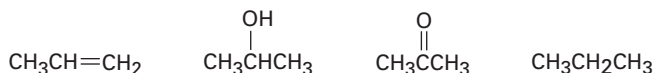
Figura 10.5 Niveles de oxidación de algunos tipos comunes de compuestos.



El ejemplo resuelto 10.2 muestra cómo comparar los niveles de oxidación de diferentes compuestos con el mismo número de átomos de carbono.

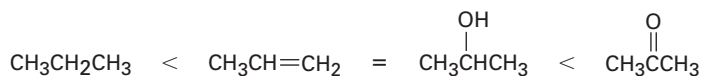
EJEMPLO RESUELTO 10.2**Comparación de niveles de oxidación de compuestos**

Clasifique los siguientes compuestos en orden creciente del nivel de oxidación:

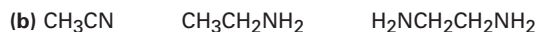
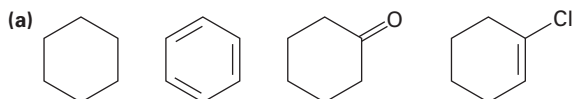


Estrategia Los compuestos que tienen el mismo número de átomos de carbono pueden compararse al sumar el número de enlaces C–O, C–N y C–X en cada uno y restando el número de enlaces C–H. A mayor valor obtenido, mayor el nivel de oxidación.

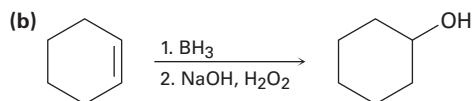
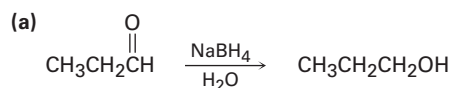
Solución El primer compuesto (propeno) tiene seis enlaces C–H, dando un nivel de oxidación de –6; el segundo (2-propanol) tiene un enlace C–O y siete enlaces C–H, dando un nivel de oxidación de –6; el tercero (acetona) tiene dos enlaces C–O y seis enlaces C–H, dando un nivel de oxidación de –4; y el cuarto (propano) tiene ocho enlaces C–H, dando un nivel de oxidación de –8; por lo tanto, el orden creciente del nivel de oxidación es



Problema 10.12 Clasifique cada una de las siguientes series de compuestos en orden creciente del nivel de oxidación:



Problema 10.13 Diga si cada una de las siguientes reacciones es una oxidación, una reducción o ninguna de ellas.





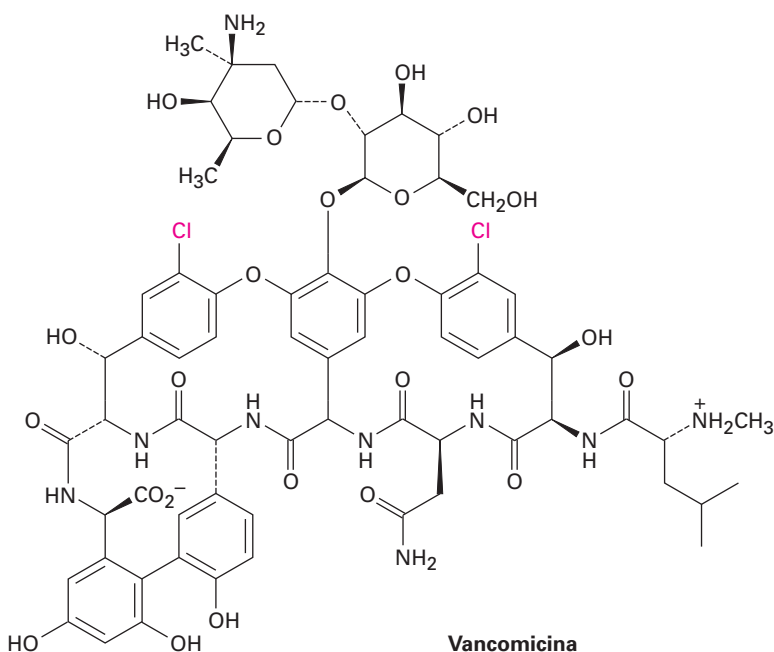
Organohaluros que se encuentran en la naturaleza



© Stuart Westmorland/Corbis

Los corales marinos segregan compuestos organohalogenados que actúan como un impedimento alimenticio para la estrella de mar.

Hasta 1970 sólo se conocían alrededor de 30 compuestos organohalogenados que se encontraban en la naturaleza. Simplemente se supuso que el cloroformo, los fenoles halogenados, los compuestos aromáticos clorados llamados PCBs, y otras sustancias semejantes que se encuentran en el medio ambiente eran contaminantes industriales. Ahora, sólo un tercio de siglo después, la situación es totalmente diferente. Se han encontrado más de 5000 compuestos organohalogenados en estado natural, y seguramente existen más de decenas de miles. Se encuentran en plantas, bacterias y animales una extraordinaria variedad de compuestos organohalogenados, desde un compuesto simple como el clorometano hasta uno extremadamente complejo como la vancomicina. Varios tienen una actividad fisiológica valiosa; por ejemplo, la vancomicina es un antibiótico poderoso producido por la bacteria *Amycolatopsis orientalis* y se utiliza clínicamente para tratar a la *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).



Algunos de los compuestos organohalogenados que se encuentran en la naturaleza se producen en grandes cantidades; por ejemplo, los incendios forestales, los volcanes y las algas marinas liberan hasta 5 millones de toneladas de CH_3Cl al año, mientras que las emisiones industriales anuales producen un total de alrededor de 26 000 toneladas. Se piensa que las termitas liberan casi

(continúa)

10^8 kg de cloroformo al año. Un examen detallado del gusano de la bellota de Okinawa *Ptychodera flava* encontró que los 64 millones de gusanos que viven en 1 km^2 del área de estudio secretan casi 8000 libras al año de bromofenoles y de bromoindoles, compuestos de los que se pensaba antes que eran contaminantes no naturales.

¿Por qué los organismos producen compuestos organohalogenados, varios de los cuales son sin duda tóxicos? La respuesta parece ser que varios organismos utilizan a los compuestos organohalogenados como un mecanismo de autodefensa, ya sea como una medida disuasiva para la alimentación, como irritantes para depredadores o como plaguicidas naturales. Por ejemplo, las esponjas marinas, los corales y la liebre de mar liberan compuestos organohalogenados con mal sabor que impiden que ellos mismos sean devorados por los peces, estrellas de mar y otros depredadores. Aun los humanos producen compuestos organohalogenados como parte de su mecanismo de defensa contra las infecciones. El sistema inmunológico humano contiene una enzima peroxidasa capaz de realizar reacciones de halogenación en hongos y bacterias, por lo que mata al patógeno. Y lo más notable de todo es que se ha encontrado que el cloro libre, Cl_2 , está presente en los humanos.

Queda mucho por aprender ya que sólo se han examinado algunos cientos de más de 500 000 especies conocidas de organismos marinos, pero está claro que los compuestos organohalogenados son una parte integral del mundo que nos rodea.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

alílico, 339

deslocalizado, 341

haluro de alquilo, 333

organohaluro, 332

reactivo de Gilman (LiR_2Cu),
347

reactivo de Grignard (RMgX),
345

Los **haluros de alquilo** contienen un halógeno unido a un átomo de carbono saturado con hibridación sp^3 . El enlace $\text{C}-\text{X}$ es polar y por lo tanto los haluros de alquilo pueden comportarse como electrófilos.

Los haluros de alquilo sencillos pueden prepararse por halogenación por radicales de alcanos, pero por lo general se obtienen mezclas de productos. El orden de reactividad de los alcanos hacia la halogenación es idéntica al orden de estabilidad de los radicales: $\text{R}_3\text{C}\cdot > \text{R}_2\text{CH}\cdot > \text{RCH}_2\cdot$. Los haluros de alquilo también pueden prepararse a partir de alquenos por la reacción con *N*-bromosuccinimida (NBS) para dar el producto de la bromación **alílica**. La bromación con NBS de un alqueno sucede a través de un radical alílico intermediario, el cual se estabiliza por resonancia.

Los alcoholes reaccionan con HX para formar haluros de alquilo, pero la reacción funciona únicamente para alcoholes terciarios, R_3COH . Los haluros de alquilo secundarios y terciarios normalmente se preparan a partir de alcoholes utilizando SOCl_2 o PBr_3 . Los haluros de alquilo reaccionan con magnesio en disolución de éter para formar haluros de organomagnesio, llamados **reactivos de Grignard (RMgX)**. Debido a que los reactivos de Grignard son nucleofílicos y básicos, reaccionan con ácidos para producir hidrocarburos. El resultado total de la formación de Grignard y de una protonación es la conversión de un haluro de alquilo en un alcano ($\text{RX} \rightarrow \text{RMgX} \rightarrow \text{RH}$).

Los haluros de alquilo también reaccionan con litio metálico para formar reactivos de organolitio, RLi , los cuales en presencia de CuI , forman diorganocobres, o **reactivos de Gilman (LiR_2Cu)**. Los reactivos de Gilman reaccionan con haluros de alquilo para generar hidrocarburos acoplados como productos.

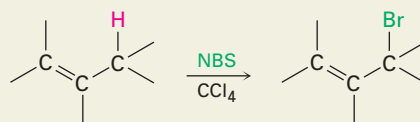
En la química orgánica, una *oxidación* es una reacción que causa una disminución de la densidad electrónica en el carbono, ya sea por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo (por lo general oxígeno).

no, nitrógeno o un halógeno) o por la ruptura del enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo (por lo general hidrógeno). De manera inversa, una *reducción* causa un incremento de la densidad electrónica en el carbono, ya sea por la ruptura del enlace entre el carbono y el átomo más electronegativo o por la formación de un enlace entre el carbono y el átomo menos electronegativo. Por lo tanto, la halogenación de un alcano para producir un haluro de alquilo es una oxidación, mientras que la conversión de un haluro de alquilo a un alcano por protonación de un reactivo de Grignard es una reducción.

RESUMEN DE REACCIONES

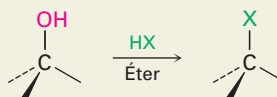
1. Preparación de haluros de alquilo

(a) A partir de alquenos por bromación alílica (sección 10.4)



(b) A partir de alcoholes (sección 10.6)

(1) Reacción con HX

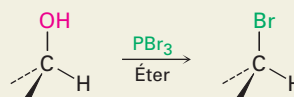


Orden de reactividad: $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$

(2) Reacción de alcoholes 1° y 2° con SOCl_2

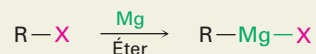


(3) Reacción de alcoholes 1° y 2° con PBr_3

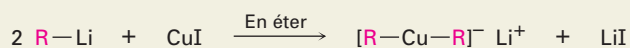
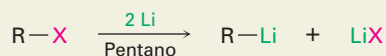


2. Reacciones de haluros de alquilo

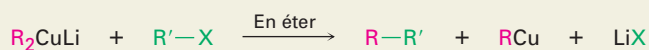
(a) Formación de reactivos de Grignard (organomagnesio) (sección 10.7)



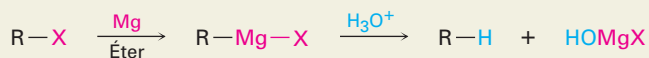
(b) Formación de reactivos de Gilman (diorganocobre) (sección 10.8)



(c) Acoplamiento organometálico (sección 10.8)



(d) Reducción de haluros de alquilo a alcanos (sección 10.7)

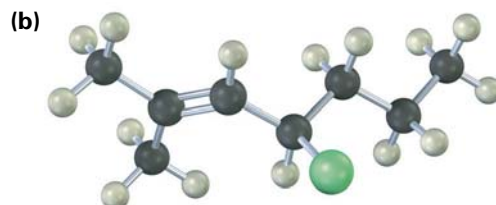


EJERCICIOS

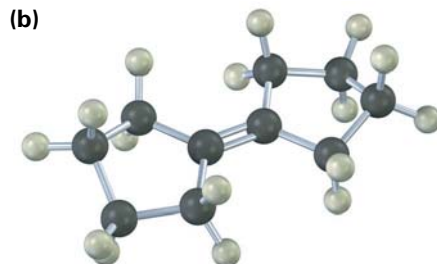
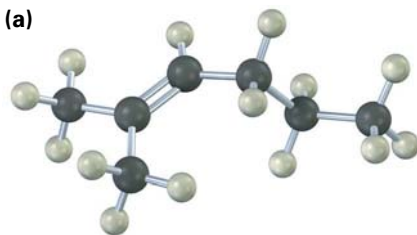
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 10.1 a 10.13 aparecen dentro del capítulo.)

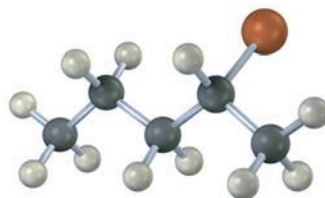
10.14 Dé un nombre de IUPAC para cada uno de los siguientes haluros de alquilo (amarillo-verde = Cl):



10.15 Muestre el (los) producto(s) de la reacción de los siguientes alquenos con NBS:

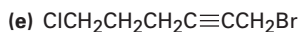
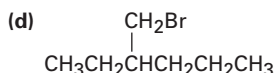
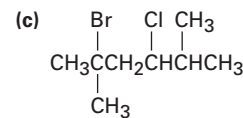
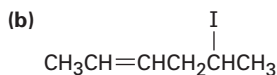
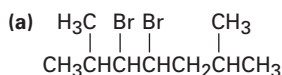


10.16 El siguiente bromuro de alquilo puede prepararse por la reacción del alcohol (*S*)-2-pentanol con PBr_3 . Nombre el compuesto, asigne la estereoquímica (*R*) o (*S*) y diga si la reacción del alcohol ocurre con la retención de la misma estereoquímica o con un cambio en la estereoquímica (café rojizo = Br).



PROBLEMAS ADICIONALES

10.17 Nombre los siguientes haluros de alquilo:

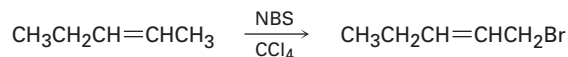


10.18 Dibuje las estructuras correspondientes a los siguientes nombres de IUPAC:

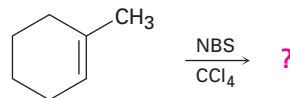
- (a) 2,3-dicloro-4-metilhexano
 (b) 4-bromo-4-etil-2-metilhexano
 (c) 3-yodo-2,2,4,4-tetrametilpentano
 (d) *cis*-1-bromo-2-etilciclopentano

10.19 Dibuje y nombre los productos de monocloración que se podrían obtener por la cloración por radicales del 2-metilbutano. ¿Cuáles de los productos son quirales? ¿Son algunos de los productos ópticamente activos?

10.20 Un químico requiere una gran cantidad de 1-bromo-2-penteno como materia prima para una síntesis y decide llevar a cabo una reacción de bromación alílica con NBS. ¿Qué es lo incorrecto en el siguiente plan de síntesis? ¿Qué productos secundarios se formarían además del producto deseado?



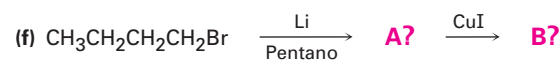
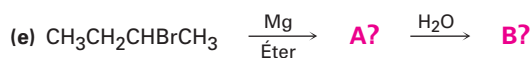
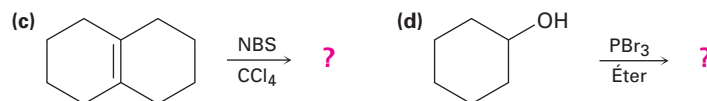
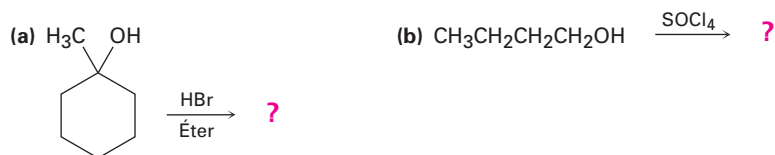
10.21 ¿Qué producto(s) esperaría de la reacción de 1-metilciclohexeno con NBS? ¿Utilizaría esta reacción como parte de una síntesis?



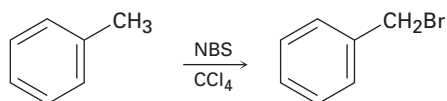
10.22 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos, comenzando con ciclopenteno y cualesquiera otros reactivos necesarios?

- (a) Clorociclopentano (b) Metilciclopentano
 (c) 3-bromociclopenteno (d) Ciclopentanol
 (e) Ciclopentilciclopentano (f) 1,3-ciclopentadieno

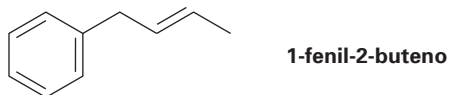
10.23 Prediga el (los) producto(s) de las siguientes reacciones:



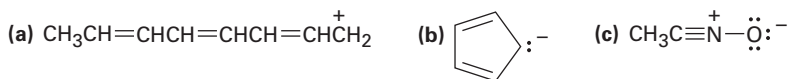
- 10.24** El (*S*)-3-metilhexano reacciona por una bromación por radicales para producir 3-bromo-3-metilhexano ópticamente inactivo como producto principal. ¿Es quiral el producto? ¿Qué conclusiones puede deducir acerca del radical intermediario?
- 10.25** Suponga que ha realizado una reacción de cloración por radicales sobre el (*R*)-2-cloropentano y que ha aislado (con bajo rendimiento) el 2,4-dicloropentano. ¿Cuántos estereoisómeros del producto se forman y en qué relación? ¿Son algunos de los isómeros ópticamente activos? (Véase el problema 10.24.)
- 10.26** ¿Qué producto(s) esperaría de la reacción del 1,4-hexadieno con NBS? ¿Cuál es la estructura del radical intermediario más estable?
- 10.27** Los alquilbencenos como el tolueno (metilbenceno) reaccionan con NBS para dar productos en los cuales ha ocurrido la sustitución de bromo en la posición adyacente al anillo aromático (la posición *bencílica*). Explique, basándose en las energías de disociación de enlace en la tabla 5.3 en la página 156.



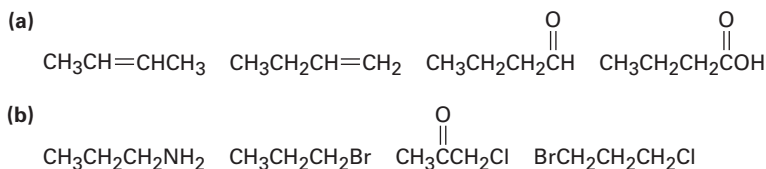
- 10.28** Dibuje estructuras resonantes para el radical bencilo, $C_6H_5CH_2\cdot$, el intermediario producido en la reacción de bromación con NBS del tolueno (problema 10.27).
- 10.29** ¿Qué producto esperaría de la reacción del 1-fenil-2-buteno con NBS? Explique.



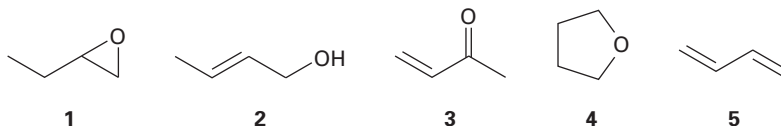
- 10.30** Dibuje las estructuras resonantes para las siguientes especies:



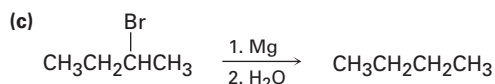
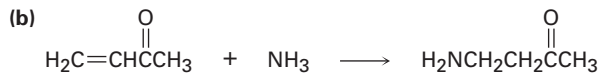
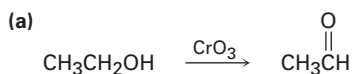
- 10.31** Clasifique los compuestos en cada una de las siguientes series en orden creciente del nivel de oxidación



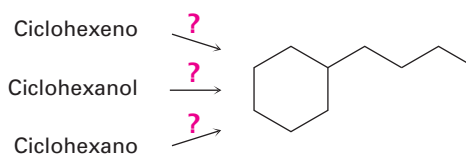
- 10.32** ¿Cuáles de los siguientes compuestos tienen el mismo nivel de oxidación, y cuáles tienen niveles diferentes?



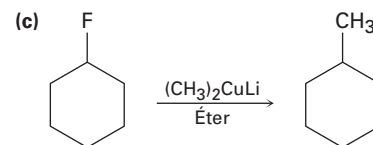
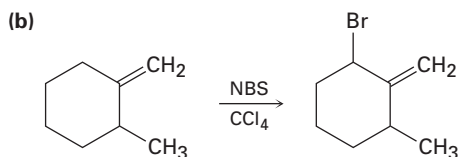
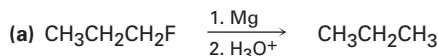
10.33 Diga si cada una de la siguientes reacciones es una oxidación, una reducción o ninguna de ellas:



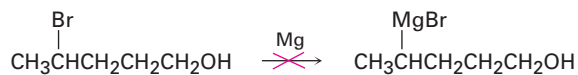
10.34 ¿Cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis?



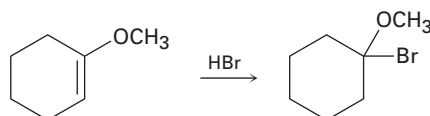
10.35 No es probable que ocurran como están escritas las síntesis aquí mostradas. ¿Qué es lo incorrecto en cada una?



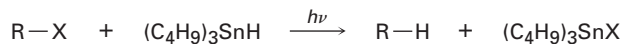
10.36 ¿Por qué supone que no es posible preparar un reactivo de Grignard a partir de un alcohol bromado como el 4-bromo-1-pentanol? Dé otro ejemplo de una molécula con la que no es probable preparar un reactivo de Grignard.



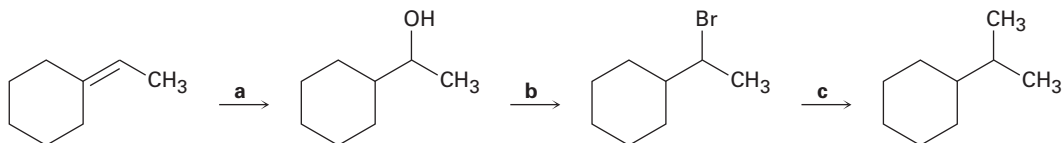
10.37 La adición de HBr a un enlace doble con un sustituyente éter (–OR) ocurre regioespecíficamente para dar un producto en el cual el –Br y el –OR están unidos al mismo carbono. Dibuje los dos carbocationes intermedios posibles en esta reacción de adición electrofílica y explique utilizando la resonancia por qué se forma el producto observado.



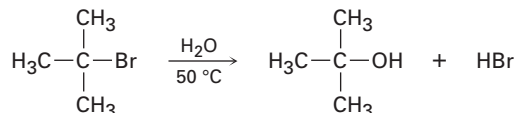
- 10.38** Los haluros de alquilo pueden reducirse a alcanos por una reacción por radicales con hidruro de tributilestaño, $(C_4H_9)_3SnH$, en presencia de luz ($h\nu$). Proponga un mecanismo en cadena con radicales, por medio del cual pueda ocurrir la reacción. El paso de iniciación es la ruptura homolítica del enlace Sn-H inducida por luz para producir un radical tributilestaño.



- 10.39** Identifique los reactivos a-c en el siguiente esquema:



- 10.40** Los haluros de alquilo terciarios, R_3CX , experimentan disociación espontánea para producir un carbocatión, R_3C^+ , más un ion haluro. ¿Cuál cree que reaccione más rápido, $(CH_3)_3CBr$ o $H_2C=CHC(CH_3)_2Br$? Explique.
- 10.41** Ante el hecho de que los haluros de alquilo terciarios experimentan disociación espontánea para producir un carbocatión más un ion haluro (problema 10.40), proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



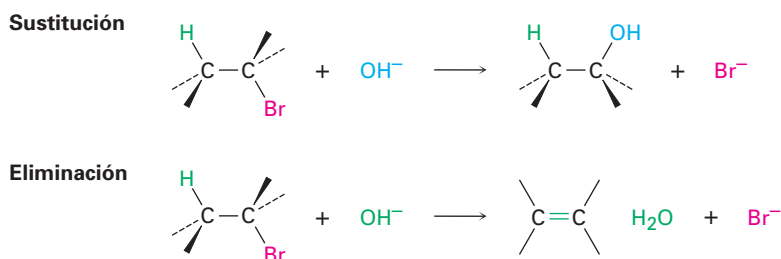
- 10.42** Los ácidos carboxílicos (RCO_2H ; $pK_a \approx 5$) son aproximadamente 10^{11} veces más ácidos que los alcoholes (ROH ; $pK_a \approx 16$). En otras palabras, un ion carboxilato (RCO_2^-) es más estable que un ion alcóxido (RO^-). Explique, utilizando la resonancia.



11

Reacciones de haluros de alquilo: sustituciones nucleofílicas y eliminaciones

En el capítulo anterior vimos que el enlace carbono-halógeno en un haluro de alquilo es polar y que el átomo de carbono es pobre en electrones; por tanto, los haluros de alquilo son electrófilos y la mayor parte de su química involucra reacciones polares con nucleófilos y bases. Los haluros de alquilo hacen una de dos cosas cuando reaccionan con un nucleófilo/base, como el ion hidróxido: experimentan *sustitución* del grupo X por el nucleófilo, o bien sufren una *eliminación* del HX para formar un alqueno.



¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

La sustitución nucleofílica y la eliminación inducida por una base son dos de los tipos de reacciones más versátiles y que ocurren con más frecuencia en la química orgánica, tanto en el laboratorio como en las rutas biológicas. En este capítulo las trataremos con mayor detalle para ver cómo ocurren, cuáles son sus características y cómo pueden utilizarse.

11.1 El descubrimiento de las reacciones de sustitución nucleofílica

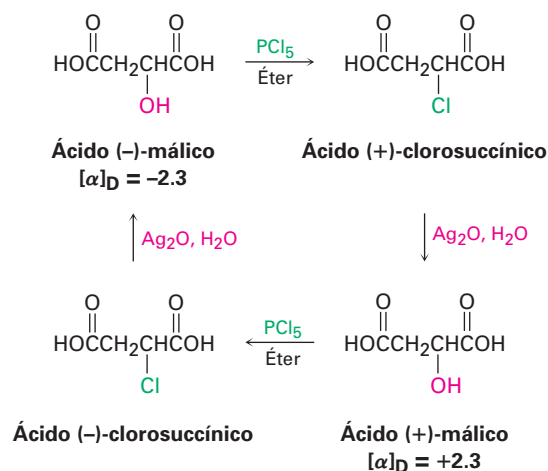
En 1896, el químico alemán Paul Walden hizo un descubrimiento notable. Él encontró que los ácidos málicos (+)- y (-)-enantioméricamente puros, pueden interconvertirse a través de una serie de reacciones de sustitución sencillas. Cuando Walden trató el ácido (-)-málico con PCl_5 , aisló ácido (+)-clorosuccínico, el cual, al tratarlo con Ag_2O húmedo, dio ácido (+)-málico. De manera similar, la reacción

Paul Walden

Paul Walden (1863-1957) nació en Cesis, Letonia, hijo de padres alemanes que murieron cuando era un niño. Recibió su doctorado en Leipzig, Alemania, y regresó a Rusia como profesor de química en el Politécnico de Riga (1882-1919). Después de la Revolución rusa, regresó a Alemania como profesor en la Universidad de Rostock (1919-1934) y después en la Universidad de Tübingen.

Figura 11.1 Ciclo de Walden de las reacciones que interconvierten ácidos málicos (+)- y (-)-.

del ácido (+)-málico con PCl_5 dio ácido (-)-clorosuccínico, el cual se convirtió en ácido (-)-málico cuando se trató con Ag_2O húmedo. En la figura 11.1 se muestra el ciclo completo de las reacciones reportadas por Walden.



En ese tiempo, los resultados fueron asombrosos. El eminente químico Emil Fischer llamó al descubrimiento de Walden como “la observación más notable hecha en el campo de la actividad óptica desde las observaciones fundamentales de Pasteur”. Dado que se convirtió el ácido (-)-málico en ácido (+)-málico, *algunas reacciones en el ciclo deben haber ocurrido con un cambio, o inversión, de la configuración en el centro de quiralidad. ¿Pero cuáles y como?* (Recuerde de la sección 9.5 que la dirección de la rotación de la luz y la configuración de un centro quiral no están directamente relacionadas. Usted no puede decir al observar el signo de la rotación si ha ocurrido un cambio en la configuración durante la reacción.)

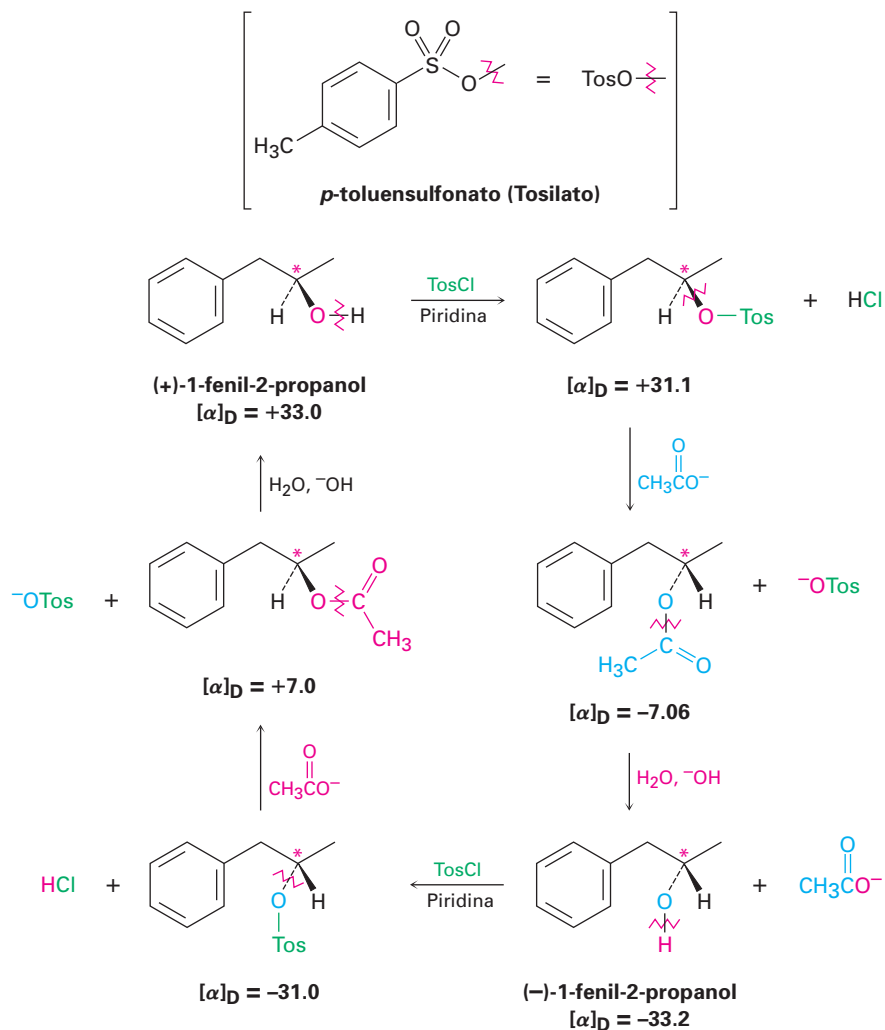
Hoy en día, nos referimos a las transformaciones que se llevan a cabo en el ciclo de Walden como **reacciones de sustitución nucleofílica**, porque cada etapa involucra la sustitución de un nucleófilo (el ion cloruro, Cl^- , o el ion hidróxido, HO^-) por el otro. Las reacciones de sustitución nucleofílica son uno de los tipos de reacciones más comunes y versátiles en la química orgánica.



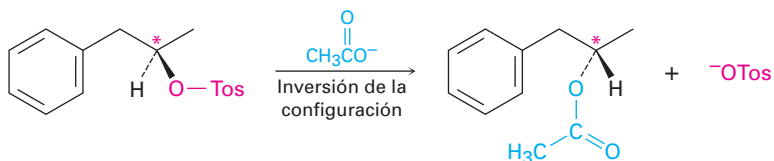
Después del trabajo de Walden, se realizó otra serie de investigaciones durante las décadas de 1920 y 1930, para clarificar el mecanismo de las reacciones de sustitución nucleofílica y encontrar cómo ocurren las inversiones de configuración. Entre las primeras series estudiadas estaba una que interconvirtió los dos enantiómeros del 1-fenil-2-propanol (figura 11.2).

Aunque esta serie de reacciones en particular involucra la sustitución nucleofílica de un *p*-toluensulfonato de alquilo (llamado *tosilato*) en lugar de un haluro de alquilo, está involucrado exactamente el mismo tipo de reacción que el estudiado por Walden. Para todos los fines prácticos, todo el grupo tosilato actúa como si fuera simplemente un sustituyente halógeno. De hecho, cuando usted vea un sustituyente tosilato en una molécula, haga una sustitución mental y dígame a sí mismo que está tratando con un haluro de alquilo.

Figura 11.2 Un ciclo de interconversión de Walden de los enantiómeros (+) y (-) del 1-fenil-2-propanol. Los centros quirales están marcados con asteriscos, y los enlaces que se rompen en cada reacción están indicados por líneas onduladas rojas.



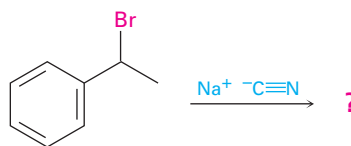
En la tercera etapa de la secuencia de reacciones mostrada en la figura 11.2, el (+)-1-fenil-2-propanol se interconvierte con su enantiómero (-), por lo que al menos una de las tres etapas debe involucrar una inversión de configuración en el centro quiral. La primera etapa, es decir, la formación de un toluensulfonato, ocurre por la ruptura del enlace O–H del alcohol en lugar del enlace C–O en el carbono quiral, por lo que no se modifica la configuración alrededor del carbono. De manera similar, en la tercera etapa, la ruptura del ion hidróxido del acetato, ocurre sin la ruptura del enlace C–O en el centro quiral. *Por lo tanto, la inversión de la configuración estereoquímica debe ocurrir en la segunda etapa, la sustitución nucleofílica del ion tosilato por el ion acetato.*



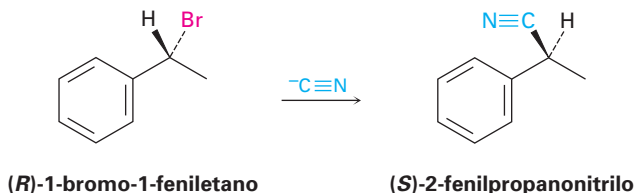
A partir de ésta y de casi una docena de otras series de reacciones similares, los investigadores concluyeron que la reacción de sustitución nucleofílica de un haluro de alquilo primario o secundario o de un tosilato siempre procede con la inversión de la configuración. (Los haluros de alquilo terciarios y los tosilatos, como veremos en breve, dan resultados estereoquímicos distintos y reaccionan por un mecanismo diferente.)

EJEMPLO RESUELTO 11.1**Predicción de la estereoquímica de una reacción de sustitución nucleofílica**

¿Cuál producto esperaría obtener de una reacción de sustitución nucleofílica del (*R*)-1-bromo-1-feniletano con el ion cianuro, ${}^{-}\text{C}\equiv\text{N}$, como nucleófilo? Muestre la estereoquímica del reactivo y del producto, suponga que ocurre la inversión de la configuración.



Estrategia Dibuje el enantiómero *R* del reactivo y cambie la configuración del centro quiral mientras reemplaza al ${}^{-}\text{Br}$ con un ${}^{-}\text{CN}$.

Solución

Problema 11.1 ¿Qué producto esperaría obtener de una reacción de sustitución nucleofílica del (*S*)-2-bromohexano con el ion acetato, $\text{CH}_3\text{CO}_2{}^{-}$? Suponga que ocurre la inversión de la configuración y muestre la estereoquímica tanto del reactivo como del producto.

11.2 La reacción $\text{S}_{\text{N}}2$

En toda reacción química, existe una relación directa entre la rapidez a la cual ocurre la reacción y las concentraciones de los reactivos. Cuando medimos esta relación, medimos la **cinética** de la reacción. Por ejemplo, observe la cinética de una sustitución nucleofílica sencilla —la reacción de CH_3Br con OH^{-} para producir CH_3OH más Br^{-} — para ver qué se puede aprender.



A una temperatura y a una concentración de los reactivos dadas, la sustitución ocurre con una cierta rapidez. Si duplicamos la concentración del OH^{-} , se duplica la frecuencia del encuentro entre los reactivos de la de reacción y encontramos que también se duplica la rapidez de la reacción. De manera similar, si du-

pliquemos la concentración del CH₃Br, de nuevo se duplica la rapidez de la reacción y llamamos a tal reacción, en la cual la rapidez es linealmente dependiente a las concentraciones de las dos especies, **reacción de segundo orden**. Matemáticamente, podemos expresar esta dependencia de segundo orden de la reacción de sustitución nucleofílica al establecer la *ecuación de la rapidez*. A medida que cambia [RX] o [OH⁻], la rapidez de la reacción cambia proporcionalmente.

Rapidez de la reacción = Rapidez de desaparición del reactivo

$$= k \times [\text{RX}] \times [\text{OH}^-]$$

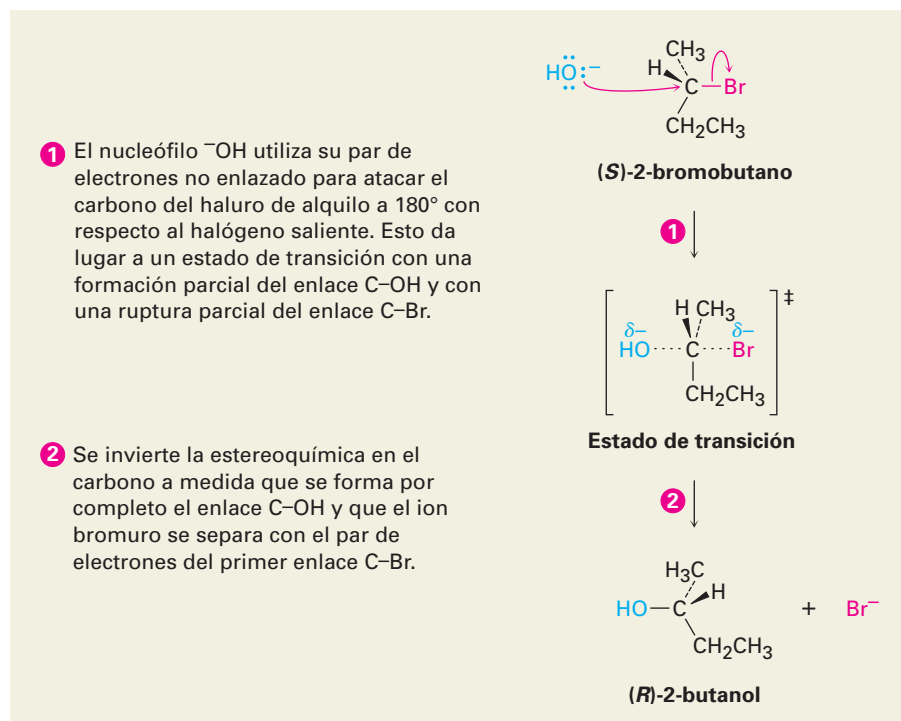
donde [RX] = concentración en molaridad de CH₃Br
 [OH⁻] = concentración en molaridad de OH⁻
 k = Un valor constante (la constante de rapidez)

En 1937 E. D. Hughes y Christopher Ingold sugirieron un mecanismo que explica la inversión de la configuración y la cinética de segundo orden observadas en las reacciones de sustitución nucleofílica, el cual formularon con el nombre de **reacción S_N2**, abreviatura de *sustitución, nucleofílica, bimolecular*. (*Bimolecular* significa que dos moléculas, nucleófilo y haluro de alquilo, toman parte en el paso donde se mide la cinética.)

La característica esencial del mecanismo S_N2 es que se lleva a cabo en un solo paso sin intermediarios cuando el nucleófilo entrante reacciona con el haluro de alquilo o el tosilato (el *sustrato*) desde una dirección opuesta al grupo que se desplaza (el *grupo saliente*). A medida que el nucleófilo entra en un lado del sustrato y se une al carbono, el haluro o el tosilato se separa por el otro lado, por lo que se invierte la configuración estereoquímica. En la figura 11.3 se muestra el proceso para la reacción del (S)-2-bromobutano con OH⁻ para dar (R)-2-butanol.

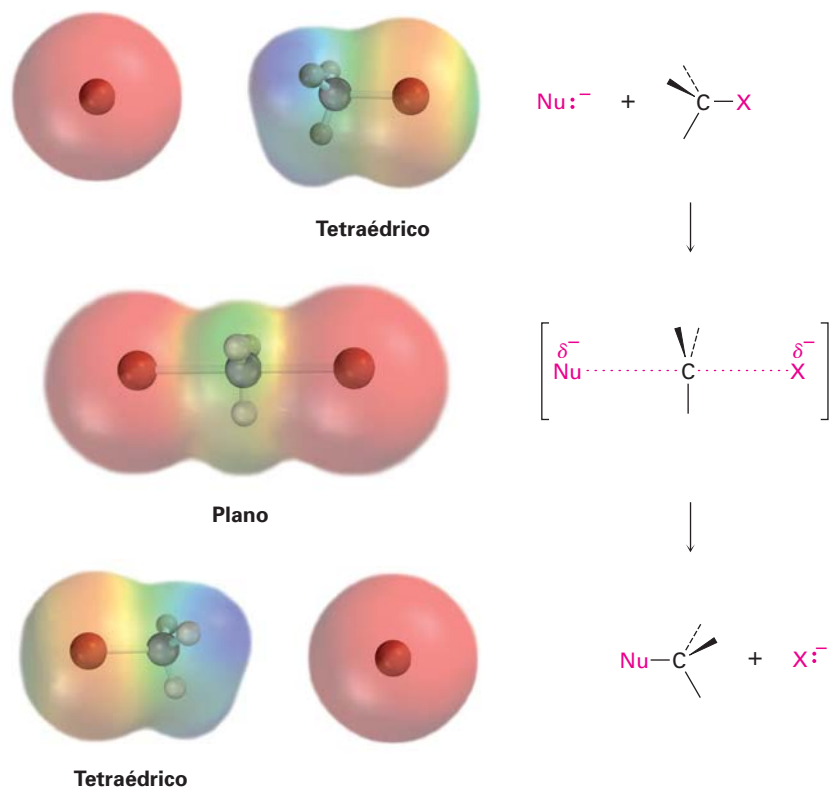
Figura 11.3 MECANISMO:

El mecanismo de la reacción S_N2. La reacción sucede en una sola etapa cuando el nucleófilo entrante se aproxima desde una dirección de 180° con respecto al ion haluro saliente, por lo que se invierte la estereoquímica del carbono.



Como se muestra en la figura 11.3, la reacción S_N2 ocurre cuando un par de electrones en el nucleófilo Nu^- separa al grupo X^- , el cual toma el par de electrones del primer enlace $C-X$. Esto ocurre a través de un estado de transición en el cual se forma parcialmente el nuevo enlace $Nu-C$ al mismo tiempo que se rompe parcialmente el enlace $C-X$ anterior, y en el cual la carga negativa está compartida por el nucleófilo entrante y por el ion haluro saliente. El estado de transición para esta inversión tiene en un arreglo plano a los tres enlaces restantes del carbono (figura 11.4).

Figura 11.4 El estado de transición de una reacción S_N2 tiene un arreglo plano del átomo de carbono y los tres grupos restantes; los mapas de potencial electrostático muestran que la carga negativa (rojo) se deslocaliza en el estado de transición.

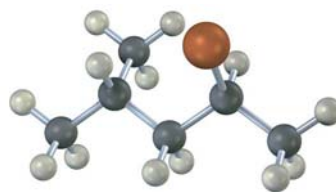


El mecanismo propuesto por Hughes e Ingold es completamente consistente con los resultados experimentales, y explica la información estereoquímica y cinética; por tanto, el requerimiento para la aproximación por atrás del nucleófilo entrante desde una dirección de 180° con respecto al grupo saliente X ocasiona que se invierta la estereoquímica del sustrato, de manera similar a cuando se voltea hacia arriba un paraguas a causa del viento. El mecanismo Hughes-Ingold también explica por qué se encuentra una cinética de segundo orden: la reacción S_N2 ocurre en un solo paso que involucra al haluro de alquilo y al nucleófilo. Se involucran dos moléculas en el paso en el que se mide la rapidez.

Problema 11.2 | ¿Qué producto esperarías obtener de la reacción S_N2 del OH^- con (*R*)-2-bromobutano? Muestre la estereoquímica tanto del reactivo como del producto.

Problema 11.3

Asigne la configuración de la siguiente sustancia y dibuje la estructura del producto que resultaría en la reacción de sustitución nucleofílica con HS^- (café rojizo = Br):

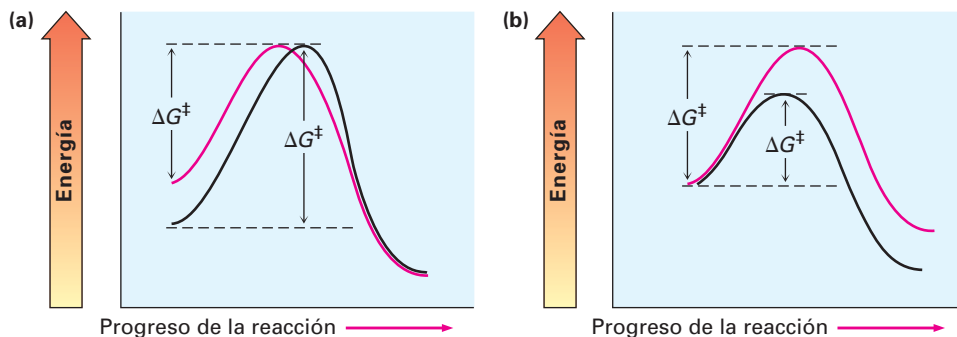


11.3 Características de la reacción S_N2

Ahora que ya tenemos una buena idea de cómo ocurren las reacciones S_N2 , necesitamos ver cómo pueden utilizarse y qué variables las afectan. Algunas reacciones S_N2 son rápidas y algunas son lentas; algunas suceden con un alto rendimiento y otras con un bajo rendimiento. Comprender los factores involucrados puede ser de mucha utilidad. Empecemos por recordar algunos aspectos acerca de la rapidez de una reacción en general.

La rapidez de una reacción química está determinada por ΔG^\ddagger , la diferencia de energía entre el estado inicial del reactivo y el estado de transición. Un cambio en las condiciones de la reacción puede afectar a ΔG^\ddagger al cambiar el nivel de energía del reactivo o al cambiar el nivel de energía del estado de transición. Al disminuir la energía del reactivo o al aumentar la energía del estado de transición se incrementa ΔG^\ddagger y se disminuye la rapidez de la reacción; al aumentar la energía del reactivo o al disminuir la energía del estado de transición se disminuye ΔG^\ddagger y se aumenta la rapidez de la reacción (figura 11.5). Veremos ejemplos de todos los efectos a medida que veamos las variables de la reacción S_N2 .

Figura 11.5 Los efectos sobre la rapidez de la reacción de los cambios en los niveles de energía del reactivo y del estado de transición. **(a)** Un nivel más alto de energía del reactivo (curva roja) corresponde a una reacción más rápida (menor ΔG^\ddagger). **(b)** Un nivel más alto de energía del estado de transición (curva roja) corresponde a una reacción más lenta (mayor ΔG^\ddagger).

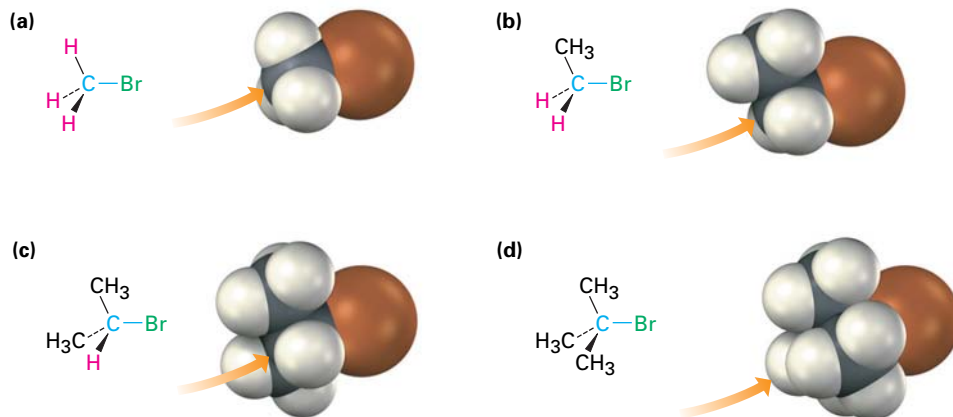


El sustrato: efectos estéricos en la reacción S_N2

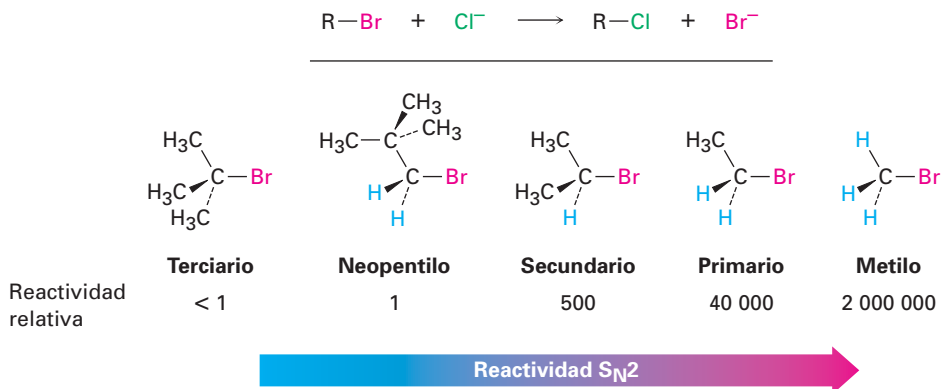
La primera variable de la reacción S_N2 que veremos es la estructura del sustrato. Debido a que el estado de transición S_N2 involucra la formación de enlaces parciales entre el nucleófilo entrante y el átomo de carbono del haluro de alquilo, parece razonable que un sustrato impedido y voluminoso debe impedir una aproximación fácil del nucleófilo, lo que hace difícil la formación del enlace. En otras palabras, el estado de transición para la reacción de un haluro de alquilo estéricamente impedido, cuyo átomo de carbono está “protegido” de la aproximación del nucleófilo entrante, es mayor en energía y se forma con mayor lenti-

tud que el estado de transición correspondiente para un haluro de alquilo menos impedido (figura 11.6).

Figura 11.6 Impedimento estérico para la reacción S_N2 . Como lo indican los modelos hechos por computadora, el átomo de carbono es más fácilmente accesible en (a) el bromometano, lo que resulta en una reacción S_N2 rápida. Los átomos de carbono están sucesivamente más impedidos en (b) el bromoetano (primario), en (c) el 2-bromopropano (secundario) y en (d) el 2-bromo-2-metilpropano (terciario), lo que da como resultado reacciones S_N2 más lentas.

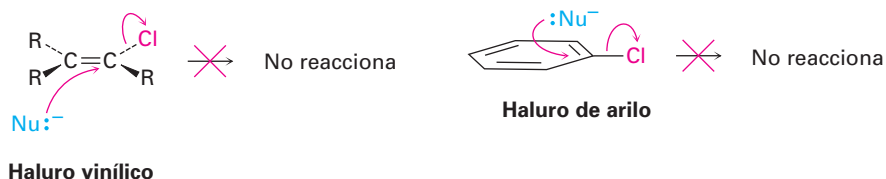


Como se muestra en la figura 11.6, la dificultad para la aproximación nucleofílica aumenta a medida que se incrementa el tamaño de los tres sustituyentes unidos al átomo de carbono sustituido con halógeno. Los haluros de metilo son por mucho los sustratos más reactivos en las reacciones S_N2 , seguidos por los haluros de alquilo primarios como el etilo y el propilo. La ramificación por grupos alquilo en el centro reactivo, como en los haluros de isopropilo (2°), disminuyen en gran medida la reacción, y una mayor ramificación, como los haluros de *ter*-butilo (3°), detiene efectivamente la reacción. Aun una ramificación que se genera al mover un carbono desde el centro reactivo, como en los haluros 2,2-dimetilpropilo (*neopentilo*), se disminuye enormemente el desplazamiento nucleofílico. Como resultado, las reacciones S_N2 únicamente ocurren en sitios relativamente no impedidos y por lo regular sólo son útiles con haluros de metilo, haluros primarios y algunos haluros secundarios sencillos. Lo siguiente es la reactividad relativa para algunos sustratos diferentes:



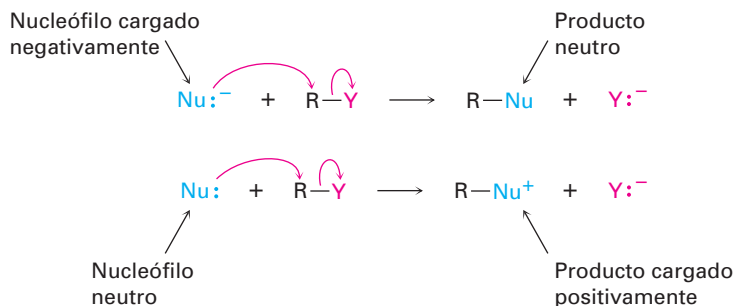
Aunque no se muestran en el orden anterior de reactividad, los haluros vínicos ($R_2C=CRX$) y los haluros de arilo no reaccionan en la reacción S_N2 , y esta falta de reactividad se debe probablemente a factores estéricos, debido a que

el nucleófilo entrante tendría que acercarse en el plano del enlace doble carbono-carbono para realizar un desplazamiento desde atrás.

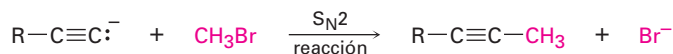


El nucleófilo

Otra variable que tiene un gran efecto en la reacción S_N2 es la naturaleza del nucleófilo; cualquier especie, neutra o cargada negativamente, puede actuar como un nucleófilo siempre y cuando tenga un par de electrones no enlazado, esto es, mientras sea una base de Lewis. Si el nucleófilo está cargado negativamente, el producto será neutro; si el nucleófilo es neutro, el producto estará cargado positivamente.



Puede prepararse una amplia gama de sustancias utilizando reacciones de sustitución nucleofílica. De hecho, ya hemos visto ejemplos en los capítulos anteriores. Por ejemplo, la reacción de un anión acetiluro con un haluro de alquilo (sección 8.8) es una reacción S_N2 en la cual el nucleófilo acetiluro reemplaza al haluro.



Un anión acetiluro

En la tabla 11.1 se enlistan algunos nucleófilos de acuerdo con el orden de su reactividad, muestra los productos de las reacciones con bromometano e indica la rapidez relativa de las reacciones. Obviamente, existen grandes diferencias en la rapidez a las que reaccionan los distintos nucleófilos.

¿Cuáles son las razones que justifican las diferencias de reactividad observadas en la tabla 11.1? ¿Por qué algunas reacciones parecen ser mucho más “nucleofílicas” que otras? Las respuestas a estas preguntas no son directas, y parte del problema es que el término *nucleofilidad* es impreciso. El término se toma generalmente como una medida de la afinidad de un nucleófilo para un átomo de carbono en la reacción S_N2, pero la reactividad de un nucleófilo dado puede cambiar de una reacción a la siguiente. La nucleofilidad exacta de una especie en una reacción dada depende del sustrato, del disolvente y aun de las concentraciones del reactivo. No son siempre sencillas las explicaciones detalladas pa-

Tabla 11.1 Algunas reacciones S_N2 con bromometano

Nu: ⁻ + CH ₃ Br → CH ₃ Nu + Br ⁻				
Nucleófilo		Producto		Rapidez relativa de la reacción
Fórmula	Nombre	Fórmula	Nombre	
H ₂ O	Agua	CH ₃ OH ₂ ⁺	Ion metilhidronio	1
CH ₃ CO ₂ ⁻	Acetato	CH ₃ CO ₂ CH ₃	Acetato de metilo	500
NH ₃	Amoniac	CH ₃ NH ₃ ⁺	Ion metilamonio	700
Cl ⁻	Cloruro	CH ₃ Cl	Clorometano	1 000
HO ⁻	Hidróxido	CH ₃ OH	Metanol	10 000
CH ₃ O ⁻	Metóxido	CH ₃ OCH ₃	Éter dimetilico	25 000
I ⁻	Yoduro	CH ₃ I	Yodometano	100 000
⁻ CN	Cianuro	CH ₃ CN	Acetonitrilo	125 000
HS ⁻	Hidrosulfuro	CH ₃ SH	Metanotiol	125 000

ra las nucleofilicidades observadas, pero en los datos de la tabla 11.1 pueden detectarse algunas tendencias.

- **La nucleofilicidad es casi paralela a la basicidad** cuando se comparan los nucleófilos que tienen el mismo átomo reactivo. Por ejemplo, el OH⁻ es más básico y más nucleofílico que el ion acetato, CH₃CO₂⁻, el cual es a su vez más básico y más nucleofílico que el H₂O. Dado que la “nucleofilicidad” se toma por lo regular como la afinidad de una base de Lewis para un átomo de carbono en la reacción S_N2 y la “basicidad” es la afinidad de una base para un protón, es fácil ver por qué puede existir una correlación entre los dos tipos de comportamiento.
- **Por lo regular la nucleofilicidad se incrementa al ir descendiendo en una columna de la tabla periódica.** Por lo tanto, el HS⁻ es más nucleofílico que el HO⁻, y el orden de reactividad de los haluros es I⁻ > Br⁻ > Cl⁻. Al descender en la tabla periódica, los elementos tienen sus electrones de valencia en capas sucesivamente más grandes y a su vez éstos están de manera sucesiva más alejados de los núcleos, se mantienen con menos firmeza, y en consecuencia son más reactivos. Sin embargo, el tema es complejo y el orden de nucleofilicidad puede cambiar dependiendo del disolvente.
- **Por lo general los nucleófilos cargados negativamente son más reactivos que los neutros.** Como resultado, las reacciones S_N2 se realizan con frecuencia bajo condiciones básicas en lugar de condiciones neutras o ácidas.

Problema 11.4 ¿Qué producto esperaría de la reacción S_N2 del 1-bromobutano con cada uno de los siguientes compuestos?

- (a) NaI (b) KOH (c) H—C≡C—Li (d) NH₃

Problema 11.5 ¿Cuál sustancia es más reactiva como nucleófilo en cada uno de los siguientes pares? Explique

- (a) (CH₃)₂N⁻ o (CH₃)₂NH (b) (CH₃)₃B o (CH₃)₃N (c) H₂O o H₂S

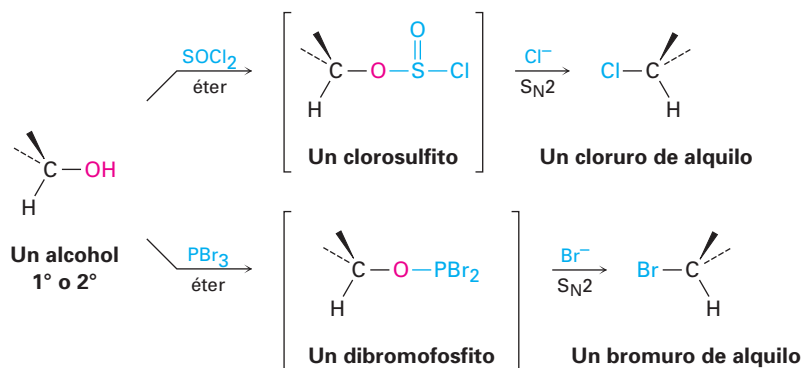
El grupo saliente

Otra variable que puede afectar la reacción S_N2 es la naturaleza del grupo desplazado por el nucleófilo entrante. Debido a que en casi todas las reacciones S_N2 el grupo saliente es expulsado con una carga negativa, los mejores grupos salientes son aquellos que estabilizan la carga negativa en el estado de transición. A mayor grado de la estabilización de la carga por el grupo saliente, más baja es la energía del estado de transición y más rápida es la reacción. Pero como vimos en la sección 2.8, aquellos grupos que estabilizan mejor una carga negativa son además las bases más débiles. Por lo tanto, las bases débiles como el Cl⁻, el Br⁻ y el ion tosilato forman grupos salientes buenos, mientras que las bases fuertes como el OH⁻ y el NH₂⁻ forman grupos salientes malos.

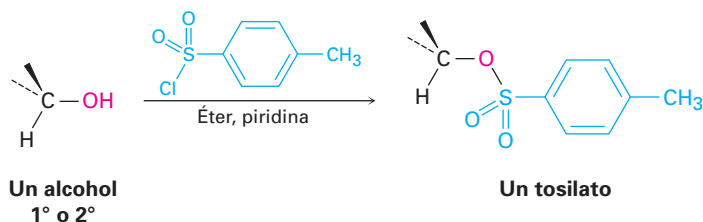
Reactividad relativa	OH ⁻ , NH ₂ ⁻ , OR ⁻	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻	TosO ⁻
	<<1	1	200	10 000	30 000	60 000

Reactividad del grupo saliente →

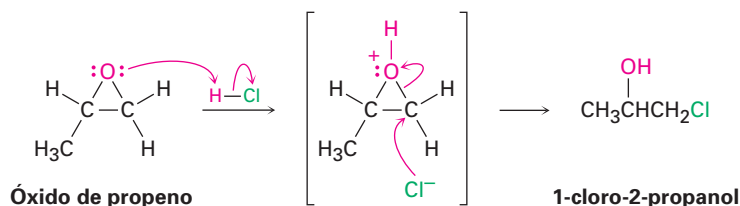
Es igualmente importante conocer cuáles grupos salientes son los malos como conocer cuáles son los buenos, y la información previa indica claramente que F⁻, HO⁻, RO⁻ y H₂N⁻ no son desplazados por los nucleófilos. En otras palabras, los fluoruros de alquilo, los alcoholes, los éteres y las aminas no experimentan típicamente reacciones S_N2. Para realizar una reacción S_N2 con un alcohol, es necesario convertir el ⁻OH en un mejor grupo saliente. De hecho, esto es exactamente lo que sucede cuando un alcohol primario o secundario se convierte en un cloruro de alquilo por la reacción con SOCl₂ o en un bromuro de alquilo por la reacción con PBr₃ (sección 10.6).



Alternativamente, un alcohol puede hacerse más reactivo hacia una sustitución nucleofílica al tratarlo con cloruro de *para*-toluensulfonilo para formar un tosilato. Como se observó en varias ocasiones previas, los tosilatos son aún más reactivos que los haluros en las sustituciones nucleofílicas. Se debe observar que la formación del tosilato no cambia la configuración del carbono que porta al oxígeno debido a que no se rompe el enlace C–O.



La única excepción general a la regla de que los éteres no experimentan típicamente reacciones S_N2 ocurre con los epóxidos, los éteres cíclicos de tres miembros que vimos en la sección 7.8. Los epóxidos son mucho más reactivos que otros éteres debido a la tensión angular en el anillo de tres miembros. Como vimos en la sección 7.8, reaccionan con ácido acuoso para dar 1,2-dioles y también reaccionan rápidamente con otros nucleófilos; por ejemplo, el óxido de propeno reacciona con HCl para dar 1-cloro-2-propanol a través de una reacción S_N2 , ocurriendo el ataque por atrás en el átomo de carbono primario menos impedido. En la sección 18.6 veremos el proceso con más detalle.



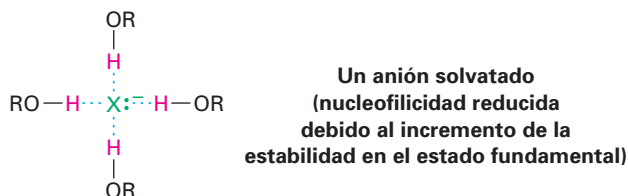
Problema 11.6 Clasifique los siguientes compuestos de acuerdo con el orden de su reactividad que se espera hacia la reacción S_N2 :



El disolvente

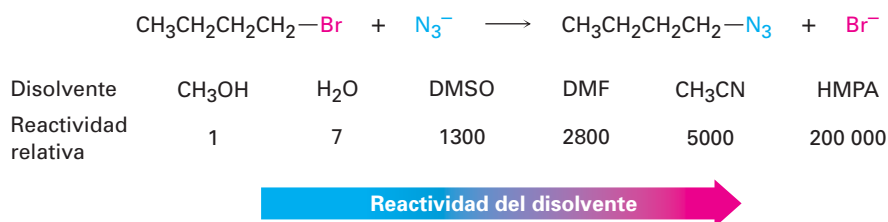
La rapidez de las reacciones S_N2 son afectadas fuertemente por el disolvente. Los *disolventes próticos*—aquellos que contienen un grupo $-\text{OH}$ o uno $-\text{NH}$ —son por lo general los peores para las reacciones S_N2 , mientras que los *disolventes polares apróticos*, los cuales son polares pero no tienen un grupo $-\text{OH}$ o uno $-\text{NH}$, son los mejores.

Los disolventes próticos, como el metanol y el etanol, hacen lentas a las reacciones S_N2 por la **solvatación** de un nucleófilo reactivo. Las moléculas del disolvente forman enlaces por puente de hidrógeno con el nucleófilo y forman una “jaula” alrededor de él, por lo que se disminuye su energía y su reactividad.



Al contrario de los disolventes próticos, los cuales *disminuye* la rapidez de las reacciones S_N2 , al *disminuir* la energía del estado fundamental del nucleófilo, los disolventes polares apróticos *incrementan* la rapidez de las reacciones S_N2 al *aumentar* la energía del estado fundamental del nucleófilo. Son particularmente útiles el acetonitrilo (CH_3CN), la dimetilformamida [$(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$, abreviada

como DMF], el sulfóxido de dimetilo [(CH₃)₂SO, abreviado como DMSO], y la hexametilfosforamida {[(CH₃)₂N]₃PO, abreviada como HMPA}. Estos disolventes pueden disolver muchas sales debido a sus altas polaridades, pero tienden a solvatar cationes metálicos en lugar de aniones nucleofílicos. Como un resultado, los aniones sin solvatar y expuestos tienen una mayor nucleofilicidad, y las reacciones S_N2 suceden a una rapidez correspondientemente más alta. Por ejemplo, se ha observado un incremento de la rapidez de 200 000 al cambiar del metanol a HMPA en la reacción del ion azida con el 1-bromobutano.



Problema 11.7 Los disolventes orgánicos como benceno, éter y cloroformo ni son próticos ni son fuertemente polares. ¿Qué efectos esperarías que tengan estos disolventes en la reactividad de un nucleófilo en las reacciones S_N2?

Un resumen de las características de la reacción S_N2

Los efectos en las reacciones S_N2 de las cuatro variables —la estructura del sustrato, el nucleófilo, el grupo saliente y el disolvente— se resumen en los siguientes enunciados y en los diagramas de energía de la figura 11.7:

- Sustrato** El impedimento estérico aumenta la energía del estado de transición S_N2, aumenta ΔG[‡] y disminuye la rapidez de la reacción (figura 11.7a). Como resultado, las reacciones S_N2 son mejores para el metilo y los sustratos primarios; los sustratos secundarios reaccionan lentamente y los terciarios no reaccionan a través de un mecanismo S_N2.
- Nucleófilo** Los nucleófilos básicos cargados negativamente son menos estables y tienen una mayor energía en el estado fundamental que los neutros, por lo que se disminuye ΔG[‡] y se incrementa la rapidez de la reacción S_N2 (figura 11.7b).
- Grupo saliente** Los grupos salientes buenos (aniones más estables) disminuyen la energía en el estado de transición, al disminuir ΔG[‡] e incrementar así la rapidez de la reacción S_N2 (figura 11.7c).
- Disolvente** Los disolventes próticos solvatan al nucleófilo, por lo que disminuyen la energía en el estado fundamental, al incrementar ΔG[‡] y disminuir la rapidez de la reacción S_N2. Los disolventes polares apróticos rodean al catión acompañante pero no al anión nucleofílico, por lo que aumentan la energía en el estado fundamental del nucleófilo, al disminuir ΔG[‡] e incrementar la rapidez de la reacción (figura 11.7d).

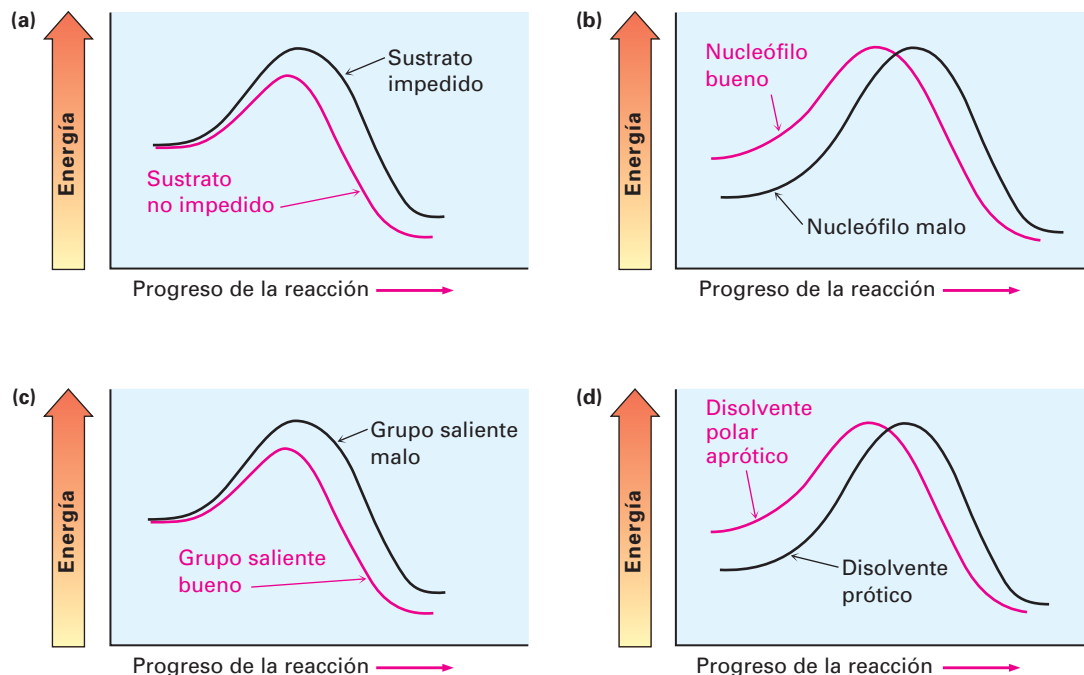
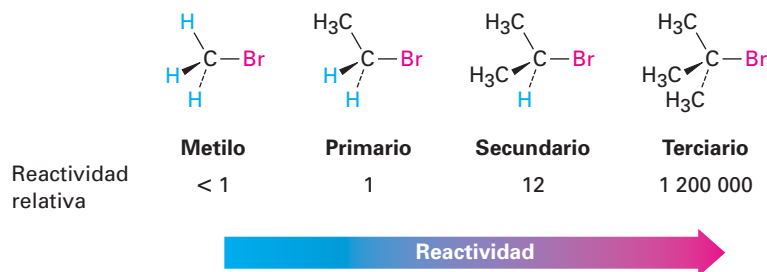


Figura 11.7 Los diagramas de energía muestran los efectos en la rapidez de la reacción S_N2 (a) del sustrato, (b) del nucleófilo, (c) del grupo saliente y (d) del disolvente. Los efectos del sustrato y del grupo saliente se sienten principalmente en el estado de transición. Los efectos del nucleófilo y del disolvente se sienten principalmente en el estado fundamental en el que se encuentra el reactivo.

11.4 La reacción S_N1

Como vimos, la reacción S_N2 es mejor cuando se lleva a cabo con un sustrato no impedido y con un nucleófilo cargado negativamente en un disolvente polar aprótico, pero es pésima cuando se lleva a cabo con un sustrato impedido y con un nucleófilo neutro en un disolvente prótico. Por lo tanto, se podría esperar que la reacción de un sustrato terciario (impedido) con agua (neutro y prótico) esté entre las reacciones de sustitución más lentas. Sin embargo, es extraordinario pero lo opuesto es verdadero. La reacción del haluro terciario $(CH_3)_3CBr$ con H_2O para dar el alcohol 2-metil-2-propanol es más de *1 millón de veces* más rápida que la reacción correspondiente del CH_3Br para dar metanol.



¿Qué sucede aquí? Obviamente, está ocurriendo una reacción de sustitución nucleofílica, aunque el orden de reactividad parece ir hacia atrás. Estas reacciones no pueden suceder por el mecanismo S_N2 que hemos discutido y, por lo tan-

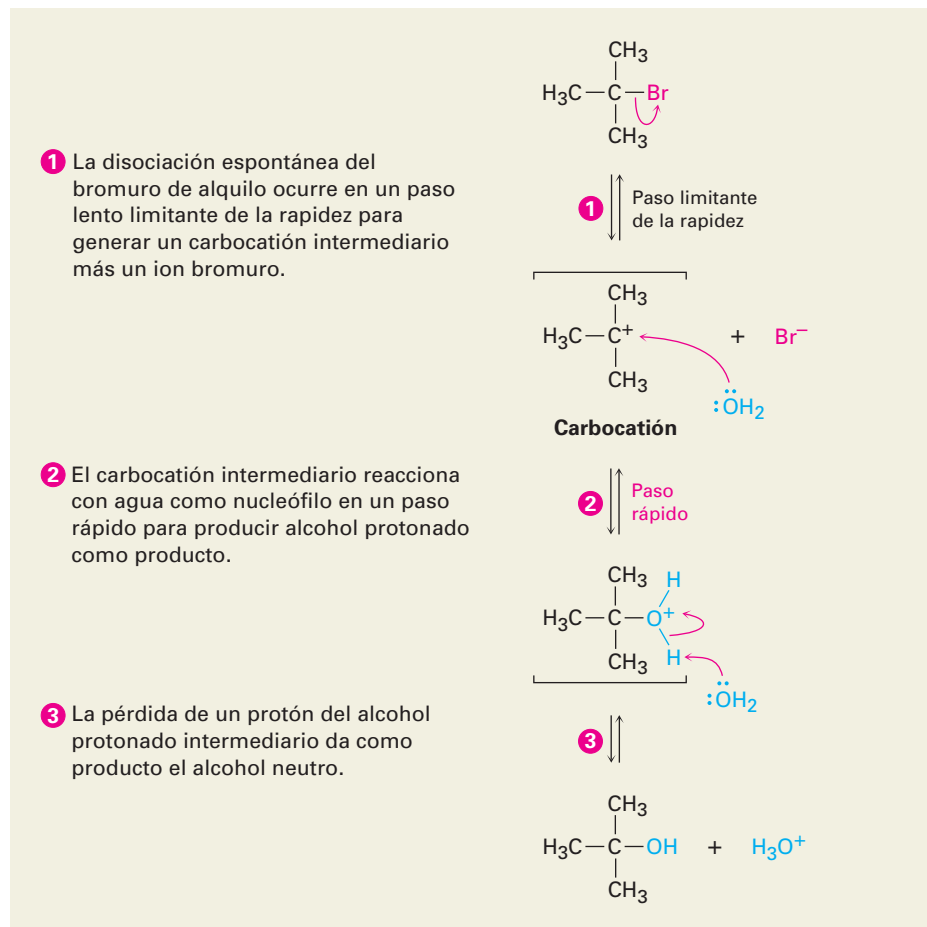
to, debemos concluir que están ocurriendo por un *mecanismo de sustitución alternativo*. A este mecanismo alternativo se le llama **reacción S_N1** (para *sustitución, nucleofílica, unimolecular*).

Al contrario de la reacción S_N2 del CH₃Br con OH⁻, la reacción S_N1 del (CH₃)₃CBr con H₂O tiene una rapidez que depende únicamente de la concentración del haluro de alquilo y es independiente de la concentración del H₂O. En otras palabras, la reacción es un **proceso de primer orden**; la concentración del nucleófilo no aparece en la ecuación de rapidez.

$$\begin{aligned} \text{Rapidez de reacción} &= \text{Rapidez de desaparición del haluro de alquilo} \\ &= k \times [\text{RX}] \end{aligned}$$

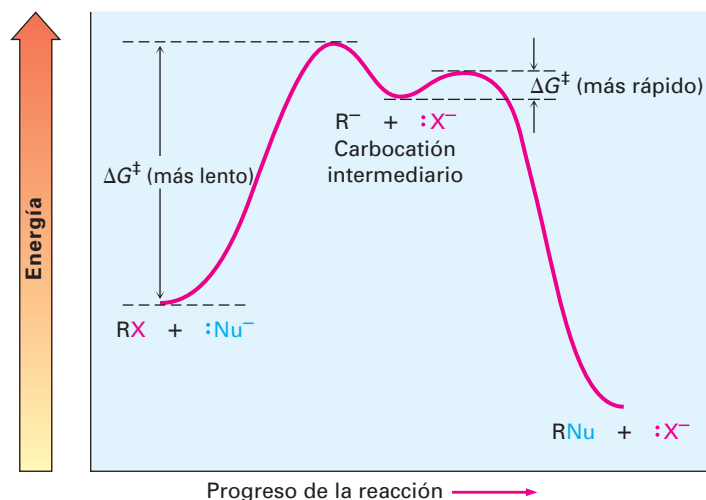
Para explicar este resultado, necesitamos aprender más acerca de las mediciones de la cinética. Varias reacciones orgánicas ocurren en muchos pasos, uno de los cuales es por lo general más lento que los otros. Llamamos a este paso lento la *etapa limitante de la rapidez*, o *etapa determinante de la rapidez*. Ninguna reacción puede proceder más rápido que su paso limitante de la rapidez, la cual actúa como un tipo de congestión vehicular, o cuello de botella. En la reacción S_N1 del (CH₃)₃CBr con H₂O, el hecho de que el nucleófilo no aparece en la ecuación de rapidez de primer orden significa que el haluro de alquilo está involucrado en un paso limitante de la rapidez *unimolecular*, pero si el nucleófilo no está involucrado en el paso limitante de la rapidez, entonces debe estarlo en alguna otro paso no limitante de la rapidez. El mecanismo mostrado en la figura 11.8 explica estas observaciones.

Figura 11.8 MECANISMO: El mecanismo de la reacción S_N1 del 2-bromo-2-metilpropano con H₂O involucra tres pasos. El primer paso —disociación unimolecular espontánea del bromuro de alquilo para producir un carbocatión— es la limitante de la rapidez.



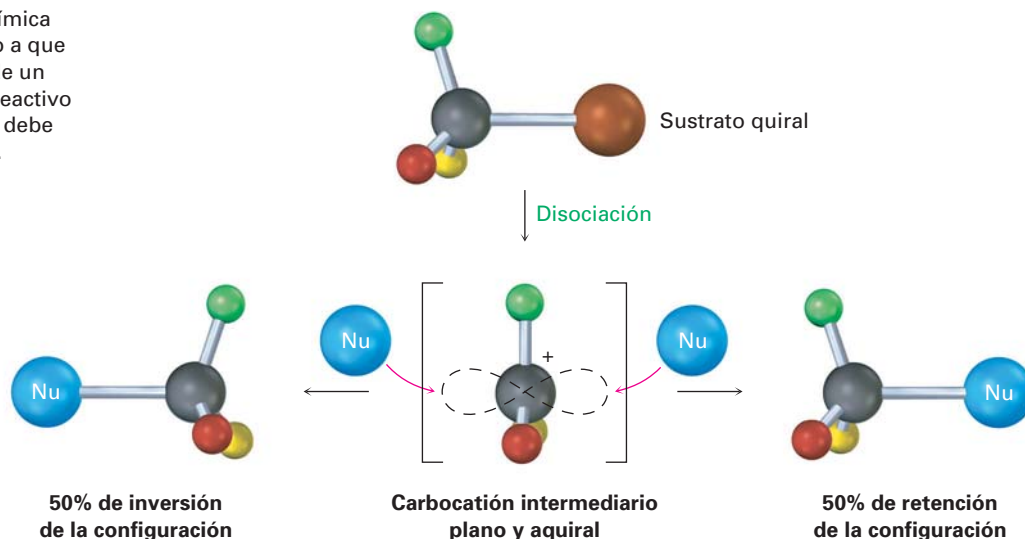
A diferencia de lo que sucede en una reacción S_N2 , en la que cuando se desplaza el grupo saliente al mismo tiempo que se aproxima el nucleófilo entrante, una reacción S_N1 ocurre por la pérdida del grupo saliente *antes* de que se aproxime el nucleófilo. El 2-bromo-2-metilpropano se disocia espontáneamente a un carbocatión *ter*-butilo más Br^- en un paso lento limitante de la rapidez, y el carbocatión intermediario es inmediatamente atrapado por el nucleófilo agua en un segundo paso más rápido. *El agua no es un reactivo en el paso en el que se mide la rapidez*; en la figura 11.9 se muestra el diagrama de energía.

Figura 11.9 Un diagrama de energía para una reacción S_N1 . El paso más lento limitante de la rapidez es la disociación espontánea del haluro de alquilo para dar un carbocatión intermediario; la reacción del carbocatión con un nucleófilo ocurre en un segundo paso más rápido.

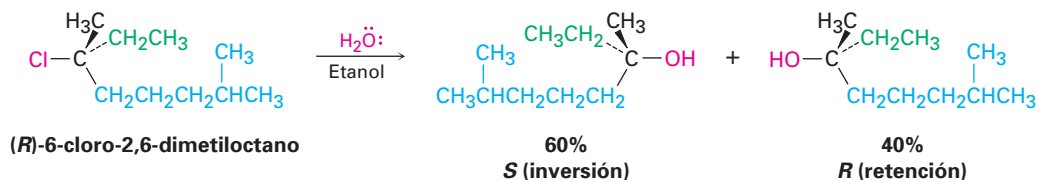


Debido a que una reacción S_N1 ocurre a través de un carbocatión intermediario, su estereoquímica resultante es diferente a la de una reacción S_N2 . Los carbocationes, como hemos visto, son planos, tienen hibridación sp^2 y son aquirales; por lo tanto, si llevamos a cabo una reacción S_N1 en un enantiómero de un reactivo quiral y lo pasamos a través de un carbocatión intermediario aquiral, el producto debe ser ópticamente inactivo (sección 9.10). El carbocatión intermediario simétrico puede reaccionar con un nucleófilo igualmente bien desde cualquier lado, lo que conduce a una mezcla racémica 50:50 de enantiómeros (figura 11.10).

Figura 11.10 Estereoquímica de la reacción S_N1 . Debido a que la reacción pasa a través de un intermediario aquiral, un reactivo enantioméricamente puro debe dar un producto racémico.



La conclusión de que las reacciones S_N1 en sustratos enantioméricamente puros deben dar productos racémicos es casi, pero no exactamente, lo que se encuentra. De hecho, pocos desplazamientos S_N1 ocurren con una racemización completa. La mayor parte dan un menor exceso de inversión (0-20%). Por ejemplo, la reacción del (*R*)-6-cloro-2,6-dimetiloctano con H₂O da lugar a un alcohol como producto que está aproximadamente 80% racemizado y 20% invertido (80% *R,S* + 20% *S* es equivalente a 40% *R* + 60% *S*).



Saul Winstein

Saul Winstein (1912-1969) nació en Montreal, Canadá y recibió su doctorado en 1938 en el Instituto de Tecnología de California. De 1942 a 1969 fue profesor de química en la Universidad de California, en Los Ángeles, donde dedicó su carrera científica al estudio de los mecanismos de reacción en química orgánica, particularmente aquellos que involucran carbocationes.

Esta falta de racemización completa en la mayor parte de las reacciones S_N1 se debe al hecho de que están involucrados *pares iónicos*. De acuerdo con esta explicación, propuesta primero por Saul Winstein, la disociación del sustrato ocurre para dar una estructura en la cual los dos iones se mantienen débilmente asociados y en la cual el carbocatión está protegido efectivamente de la reacción en un lado por el anión saliente. Si una cierta cantidad de sustitución ocurre antes de que los dos iones se separen completamente, se observará una inversión neta de la configuración (figura 11.11).

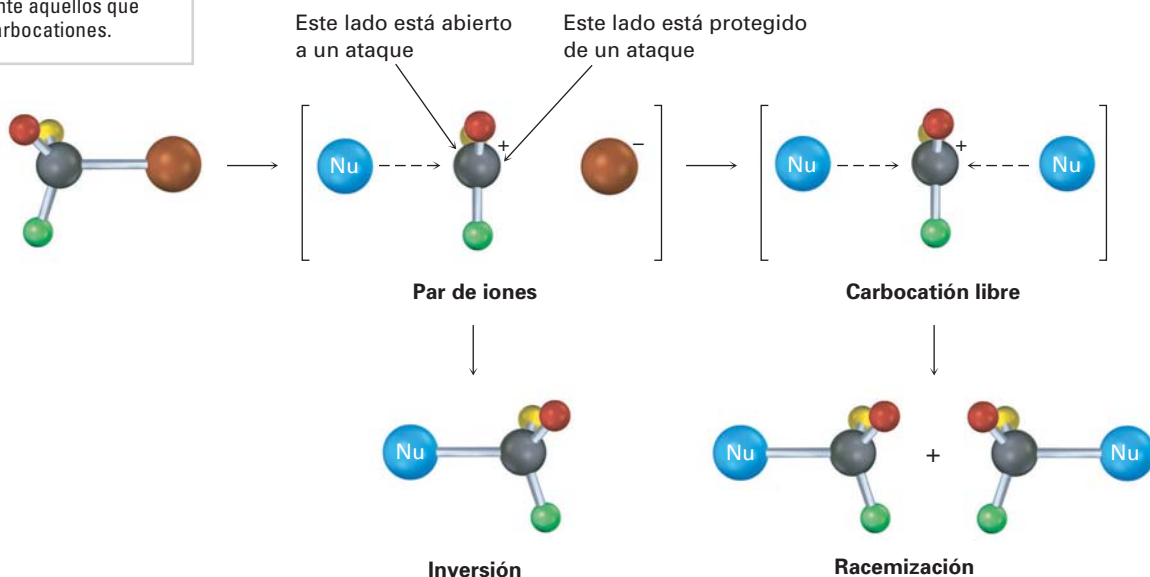
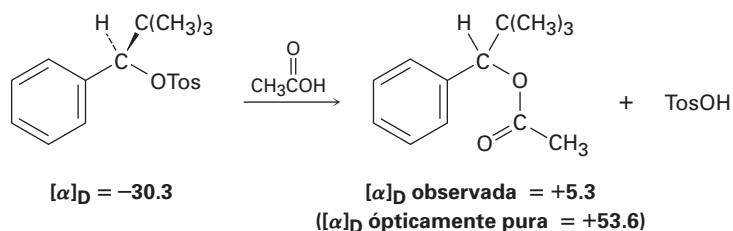


Figura 11.11 Los pares iónicos en una reacción S_N1. El grupo saliente protege un lado del carbocatión intermedio de la reacción con el nucleófilo, por lo que da lugar a alguna inversión de la configuración más que a una racemización completa.

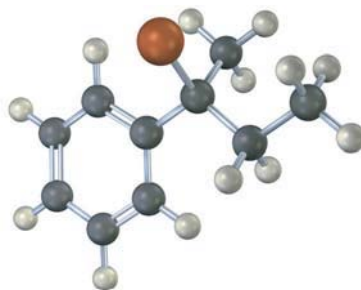
Problema 11.8 ¿Qué producto(s) esperaría de la reacción del (*S*)-3-cloro-3-metiloctano con ácido acético? Muestre la stereoquímica del reactivo y del producto.

Problema 11.9 Entre los numerosos ejemplos de reacciones S_N1 que ocurren con racemización incompleta, está uno que reportó Winstein en 1952. El tosilato ópticamente puro del

2,2-dimetil-1-fenil-1-propanol ($[\alpha]_D = -30.3^\circ$) se calentó en ácido acético para producir el acetato correspondiente ($[\alpha]_D = +5.3^\circ$). Si ha ocurrido una inversión completa, el acetato ópticamente puro debería de tener $[\alpha]_D = +53.6^\circ$. ¿Qué porcentaje de racemización y qué porcentaje de inversión ocurrieron en esta reacción?



Problema 11.10 | Asigne la configuración al siguiente sustrato y muestre la estereoquímica y la identidad del producto que obtendría por una reacción S_N1 con agua (café rojizo = Br):



11.5 Características de la reacción S_N1

Así como la reacción S_N2 tiene una fuerte influencia por la estructura del sustrato, por el grupo saliente, el nucleófilo y el disolvente, la reacción S_N1 también tiene una influencia similar. Los factores que disminuyen ΔG^\ddagger , ya sea al disminuir el nivel de energía del estado de transición o al aumentar el nivel de energía en el estado fundamental, favorecen reacciones S_N1 más rápidas. Por el contrario, los factores que incrementan ΔG^\ddagger , ya sea cuando se incrementa el nivel de energía en el estado de transición o se disminuye el nivel de energía del reactivo, hacen lenta la reacción S_N1 .

El sustrato

De acuerdo con el postulado de Hammond (sección 6.10), cualquier factor que estabiliza a un intermediario con alta energía también estabiliza el estado de transición que conduce a ese intermediario. Dado que el paso limitante de la rapidez en una reacción S_N1 es la disociación unimolecular espontánea del sustrato para producir un carbocatión, la reacción es favorecida siempre que se forme un carbocatión intermediario estabilizado, y cuanto más estable es el carbocatión intermediario, más rápida es la reacción S_N1 .

En la sección 6.9 vimos que el orden de estabilidad de los carbocationes de alquilo es $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > -CH_3$. A esta lista debemos adicionar los cationes alilo y bencilo estabilizados por resonancia. Al igual que en los *radicales* alílicos son inusualmente estables debido a que el electrón sin aparear puede deslocalizarse sobre

un sistema extendido de orbitales π (sección 10.5), los *carbocationes* alílicos y bencílicos son inusualmente estables. (La palabra **bencílico** significa “al lado de un anillo aromático”). Como la figura 11.12 lo indica, un catión alílico tiene dos formas resonantes. En una forma el enlace doble está a la “izquierda”; en la otra forma está a la “derecha”. Un catión bencílico tiene cinco formas resonantes, las cuales hacen contribuciones sustanciales al híbrido de resonancia general.

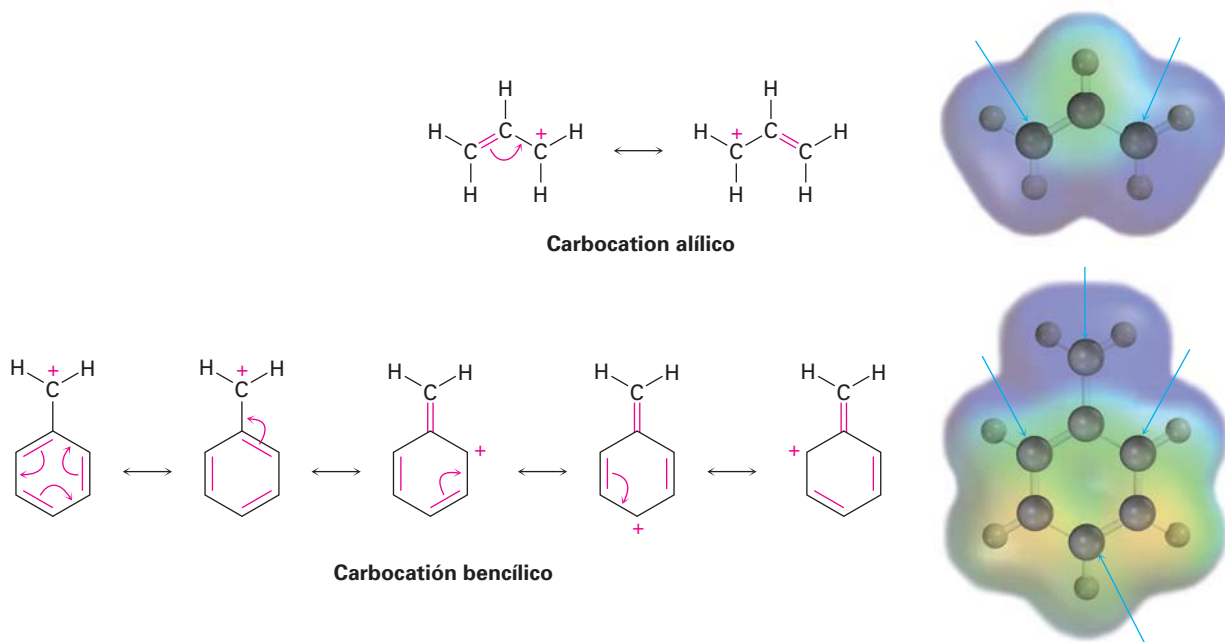
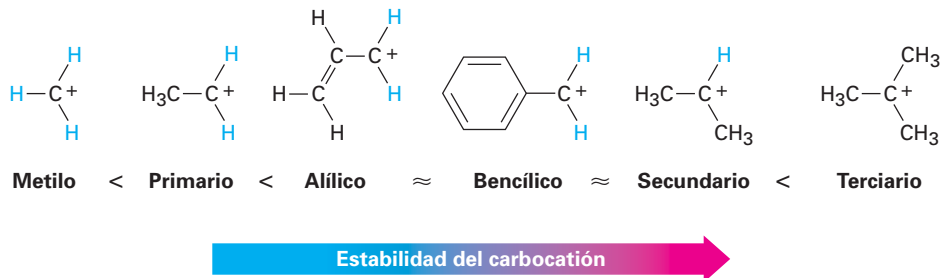


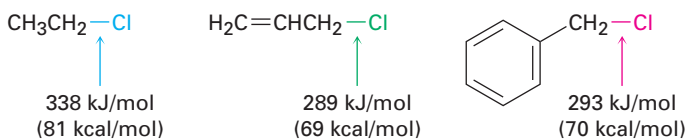
Figura 11.12 Formas resonantes de los carbocationes alilo y bencilo. Los mapas de potencial electrostático muestran que la carga positiva (azul) está deslocalizada sobre el sistema π en ambos. Los átomos pobres en electrones están indicados por las flechas azules.

Debido a la estabilización por resonancia, un carbocatión alílico o bencílico *primario* es casi igual de estable que un carbocatión alquilo *secundario*, y un carbocatión alílico o bencílico *secundario* es casi igual de estable que un carbocatión alquilo *terciario*. Este orden de estabilidad de los carbocationes es el mismo que el orden de reactividad S_N1 para los haluros de alquilo y los tosilatos.

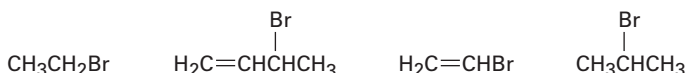


A modo de aclaración, también podemos observar que los sustratos alílicos y bencílicos primarios son particularmente reactivos en las reacciones S_N2 al igual que en las reacciones S_N1. Los enlaces C–X alílicos y bencílicos son de al-

rededor de 50 kJ/mol (12 kcal/mol) más débiles que los enlaces saturados correspondientes y, por lo tanto, son más fáciles de romper.



Problema 11.11 Clasifique las siguientes sustancias de acuerdo con el orden de su reactividad S_N1 esperada:



Problema 11.12 El 3-bromo-1-buteno y el 1-bromo-2-buteno experimentan una reacción S_N1 a casi la misma rapidez aun cuando uno es un haluro secundario y el otro es uno primario. Explique.

El grupo saliente

Dijimos durante la explicación de la reactividad S_N2 que los mejores grupos salientes son aquellos que son más estables, esto es, las bases conjugadas de ácidos fuertes. Se encuentra un orden de reactividad idéntico para la reacción S_N1 debido a que el grupo saliente está involucrado directamente en el paso limitante de la rapidez; por lo tanto, el orden de reactividad S_N1 es

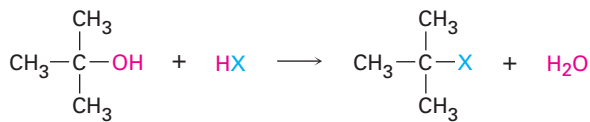


Reactividad del grupo saliente 

Observe que en la reacción S_N1 , la cual se realiza con frecuencia bajo condiciones ácidas, el agua neutra puede actuar como un grupo saliente. Por ejemplo, esto ocurre cuando un haluro de alquilo se prepara a partir de un alcohol terciario por la reacción con HBr o HCl (sección 10.6). El alcohol se protona primero y después pierde H_2O en forma espontánea para generar un carbocatión, el cual reacciona con un ion haluro para dar un haluro de alquilo (figura 11.13). Al saber que una reacción S_N1 está involucrada en la conversión de alcoholes en haluros de alquilo, explica por qué la reacción funciona bien únicamente para alcoholes terciarios. Los alcoholes terciarios reaccionan más rápido debido a que forman los carbocationes intermediarios más estables.

El nucleófilo

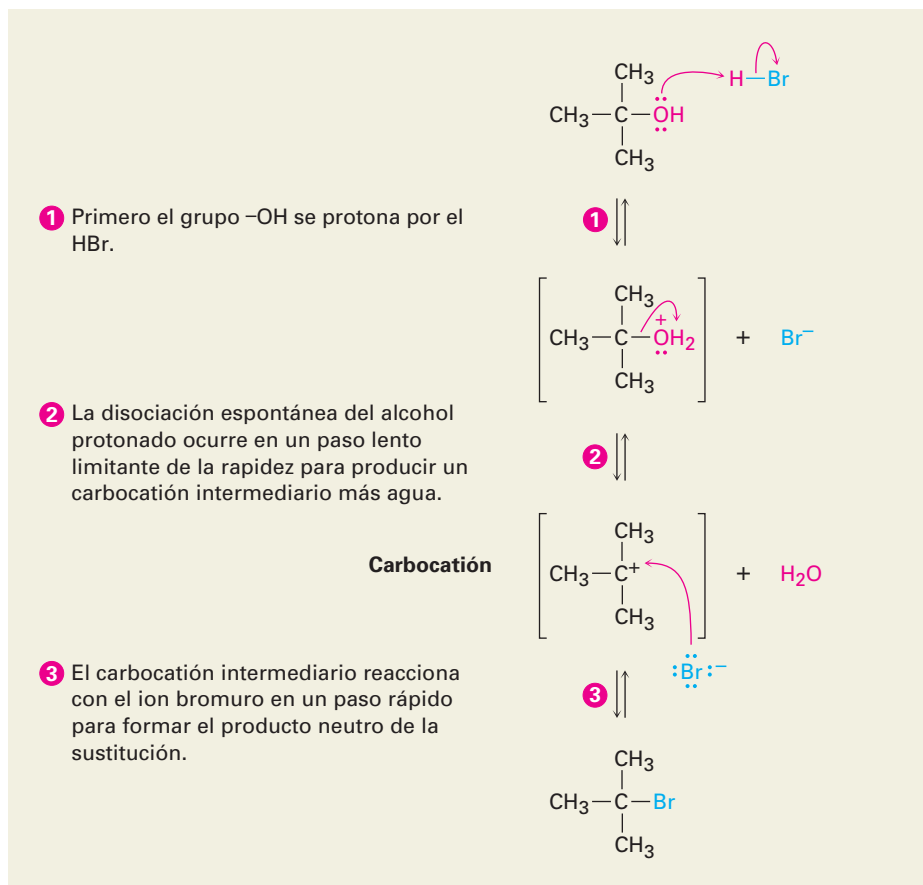
La naturaleza del nucleófilo juega un papel importante en la reacción S_N2 pero no afecta a una reacción S_N1 . Debido a que la reacción S_N1 ocurre a través de un paso limitante de rapidez en el cual no toma parte el nucleófilo adicionado, el nucleófilo no puede afectar la rapidez de la reacción. Por ejemplo, la reacción del 2-metil-2-propanol con HX ocurre a la misma rapidez independientemente de si X es Cl, Br o I. Además, los nucleófilos neutros son igual de efectivos que los cargados negativamente, por lo que las reacciones S_N1 ocurren con frecuencia bajo condiciones neutras o ácidas.



2-metil-2-propanol

(Misma rapidez para X = Cl, Br, I)

Figura 11.13 MECANISMO:
El mecanismo de la reacción S_N1 de un alcohol terciario con HBr para producir un haluro de alquilo. El agua neutra es el grupo saliente.



© John McMurry

El disolvente

¿Qué hay acerca del disolvente? ¿Tienen los disolventes el mismo efecto en las reacciones S_N1 que el que tienen en las reacciones S_N2? La respuesta es sí y no. Sí, los disolventes tienen un gran efecto en las reacciones S_N1, pero no, ya que las razones para los efectos en las reacciones S_N1 y S_N2 no son las mismas. Los efectos del disolvente en la reacción S_N2 se deben en gran medida a la estabilización o desestabilización del nucleófilo *reactivo*. Sin embargo, los efectos del disolvente en la reacción S_N1 se deben en gran medida a la estabilización o desestabilización del *estado de transición*.

El postulado de Hammond dice que cualquier factor que estabiliza al carbocatión intermediario debe incrementar la rapidez de una reacción S_N1. La solvatación del carbocatión —la interacción del ion con las moléculas del disolvente— tiene tal efecto. Las moléculas del disolvente se orientan alrededor del carbocatión por lo que los extremos de los dipolos del disolvente ricos en electrones encaran la carga positiva (figura 11.14), por lo tanto, se disminuye la energía del ion y se favorece su formación.

Las propiedades de un disolvente que contribuyen a su habilidad para estabilizar iones a través de la solvatación están relacionadas con la polaridad del disolvente. Las reacciones S_N1 suceden mucho más rápidamente en disolventes fuertemente polares, como el agua y el metanol, que en disolventes menos polares, como el éter y el cloroformo. Por ejemplo, en la reacción del 2-cloro-2-metilpropano se observa un incremento en la rapidez de 100,000 al ir del etanol

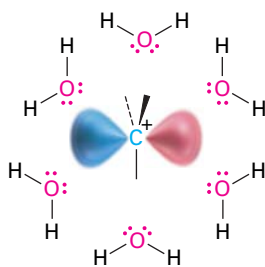
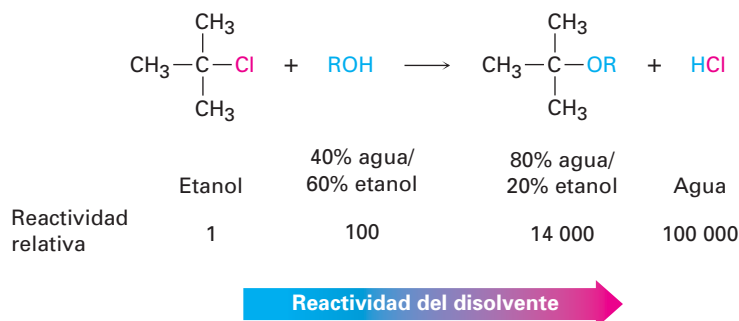


Figura 11.14 La solvatación de un carbocatión por agua. Los átomos de oxígeno ricos en electrones de las moléculas del disolvente se orientan alrededor de los carbocationes cargados positivamente y, por lo tanto, los estabiliza.

(menos polar) al agua (más polar). Los incrementos de la rapidez al ir de disolventes de hidrocarburo a agua son tan grandes que no pueden medirse con precisión.



Se debe enfatizar de nuevo que ambas reacciones S_N1 y S_N2 muestran efectos del disolvente pero lo hacen por razones diferentes. Las reacciones S_N2 son *desfavorecidas* en disolventes próticos debido a que la *energía del estado fundamental* del nucleófilo es disminuida por la solvatación. Las reacciones S_N1 son *favorecidas* en los disolventes próticos debido a que la *energía en el estado de transición* que conduce al carbocatión intermediario es disminuida por la solvatación.

Características de la reacción S_N1 : un resumen

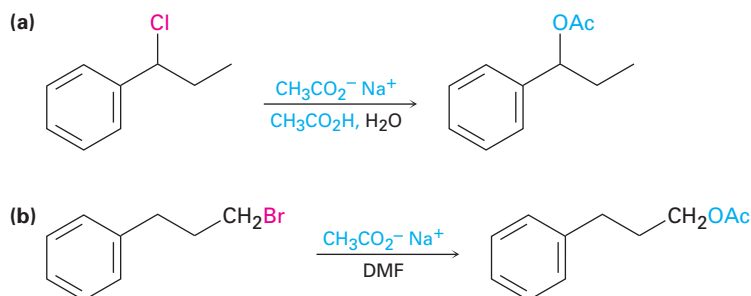
En los siguientes enunciados están resumidos los efectos en las reacciones S_N1 de las cuatro variables: sustrato, grupo saliente, nucleófilo y disolvente.

- Sustrato Los mejores sustratos producen los carbocationes más estables. Como resultado, las reacciones S_N1 son mejores para haluros terciarios, alílicos y bencílicos.
- Grupo saliente Los buenos grupos salientes incrementan la rapidez al disminuir el nivel de energía del estado de transición para la formación del carbocatión.
- Nucleófilo El nucleófilo debe ser no básico para prevenir una eliminación competitiva del HX (sección 11.7), fuera de eso no afecta la rapidez de la reacción; los nucleófilos neutros funcionan bien.
- Disolvente Los disolventes polares estabilizan el carbocatión intermediario por solvatación, por lo que incrementan la rapidez de la reacción.

EJEMPLO RESUELTO 11.2

Predicción del mecanismo de una reacción de sustitución nucleofílica

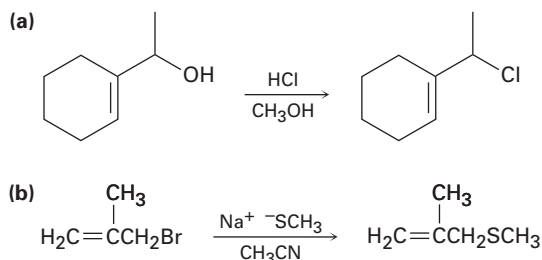
Prediga si es probable que cada una de las siguientes reacciones de sustitución sea S_N1 o S_N2 :



Estrategia Busque el sustrato, el grupo saliente, el nucleófilo y el disolvente. Decida a partir de los resúmenes al final de las secciones 11.3 y 11.5 si se favorece una reacción S_N1 o una S_N2 . Las reacciones S_N1 son favorecidas por sustratos terciarios, alílicos o bencílicos, por buenos grupos salientes, por nucleófilos que no son básicos y por disolventes próticos. Las reacciones S_N2 son favorecidas por sustratos primarios, por buenos grupos salientes, por buenos nucleófilos y por disolventes polares apróticos.

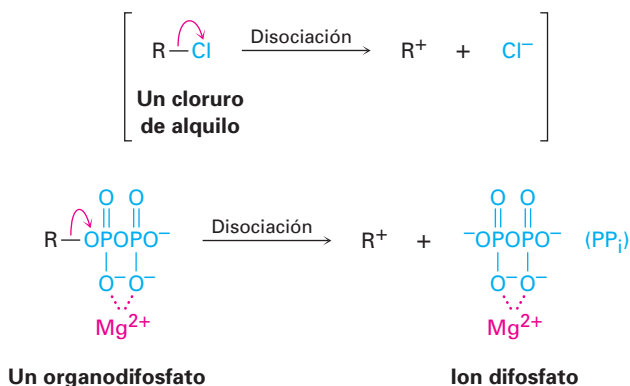
- Solución**
- (a) Es muy probable que ésta sea una reacción S_N1 debido a que el sustrato es secundario y bencílico, el nucleófilo es débilmente básico y el disolvente es prótico.
- (b) Es muy probable que ésta sea una reacción S_N2 debido a que el sustrato es primario, el nucleófilo es razonablemente uno bueno y el disolvente es polar aprótico.

Problema 11.13 Prediga si es probable que cada una de las siguientes reacciones de sustitución sea S_N1 o S_N2 :



11.6 Reacciones de sustitución biológica

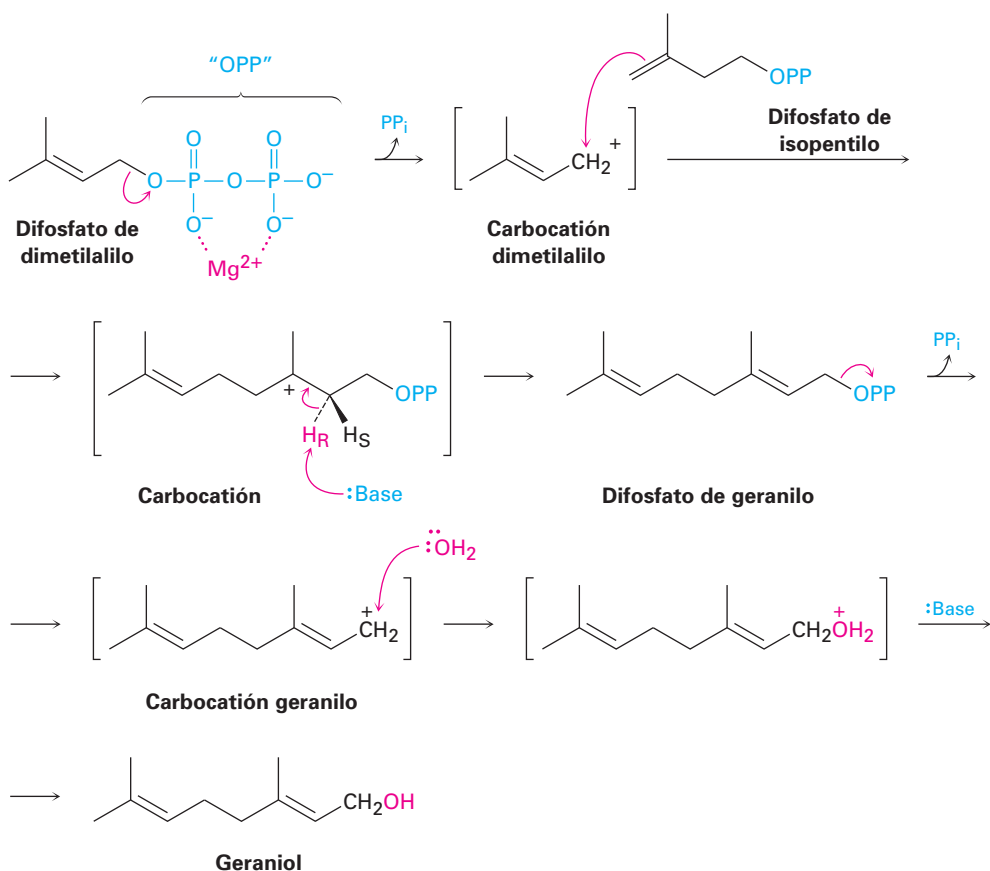
Las reacciones S_N1 y S_N2 son bien conocidas en la química biológica, particularmente en las rutas para la biosíntesis de varios miles de terpenos (capítulo 6 *Enfocado a...*). Sin embargo, al contrario de lo que sucede típicamente en el laboratorio, el sustrato en una reacción de sustitución biológica es con frecuencia un organodifosfato en lugar de un haluro de alquilo; por lo tanto, el grupo saliente es el ion difosfato, abreviado como PP_i , en vez de un ion haluro. De hecho, es útil pensar en el grupo difosfato como el “equivalente biológico” de un halógeno. La disociación de un organodifosfato en una reacción biológica es típico que sea asistida por la complejación con un catión metálico divalente como el Mg^{2+} para ayudar a neutralizar la carga.



Dos reacciones S_N1 ocurren durante la biosíntesis del geraniol, un alcohol aromático que se encuentra en las rosas y es utilizado en perfumería. La biosíntesis del geraniol comienza con la disociación del difosfato de dimetilalilo para dar un carbocatión alílico, el cual reacciona con difosfato de isopentilo (figura 11.15). Desde el punto de vista del difosfato de isopentilo, la reacción es una adición electrofílica de un alqueno, pero desde el punto de vista del difosfato de dimetilalilo, el proceso es una reacción S_N1 en la que el carbocatión intermediario reacciona con un doble enlace como el nucleófilo.

Siguiendo esta reacción S_N1 inicial, la pérdida del hidrógeno *pro-R* da difosfato de geraniol, un difosfato alílico que se disocia una segunda vez. La reacción del carbocatión geraniol con agua en una segunda reacción S_N1 , seguida por la pérdida de un protón, produce el geraniol.

Figura 11.15 La biosíntesis del geraniol a partir del difosfato de dimetilalilo. Ocurren dos reacciones S_N1 , ambas con el ion difosfato como el grupo saliente.



Las reacciones S_N2 están involucradas en casi todas las metilaciones biológicas, en las cuales se transfiere un grupo $-\text{CH}_3$ de un donador electrofílico a un nucleófilo. El donador es la *S*-adenosilmetionina (abreviada como SAM), la cual contiene un azufre cargado positivamente (un ion sulfonio, sección 9.12), y el grupo saliente es la molécula neutra *S*-adenosilhomocisteína. Por ejemplo, en la biosíntesis de la epinefrina (adrenalina) a partir de la norepinefrina, el átomo de nitrógeno nucleofílico de la norepinefrina ataca al átomo de carbono del metilo electrofílico de la *S*-adenosilmetionina en una reacción S_N2 , desplazando a la *S*-adenosilhomocisteína (figura 11.16). De hecho, la *S*-adenosilmetionina es simplemente un equivalente biológico del CH_3Cl .

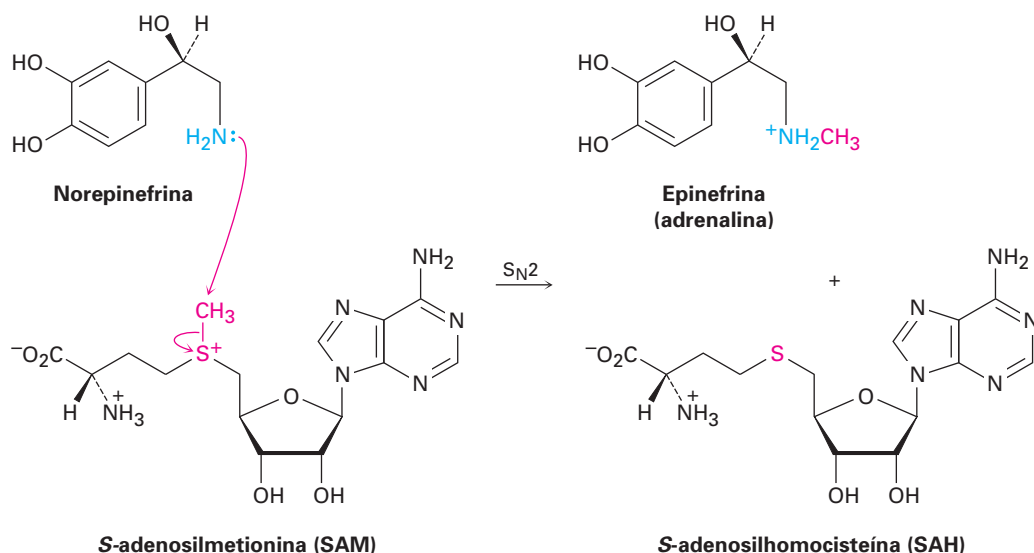
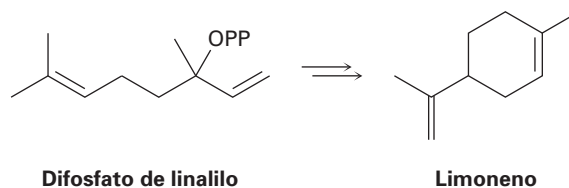


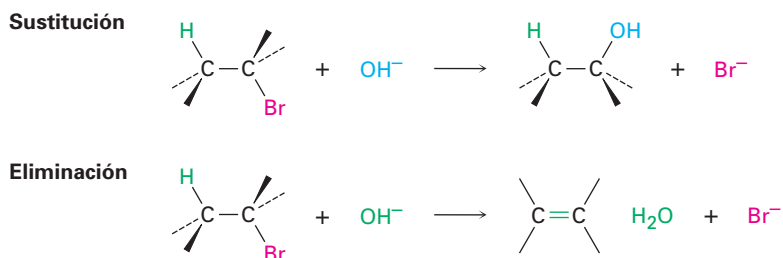
Figura 11.16 La biosíntesis de la epinefrina a partir de la norepinefrina ocurre por una reacción S_N2 con *S*-adenosilmetionina.

Problema 11.14 Revise el mecanismo de la biosíntesis del genariol mostrado en la figura 11.15 y proponga un mecanismo para la biosíntesis del limoneno a partir del difosfato de linalilo.



11.7 Reacciones de eliminación de los haluros de alquilo: regla de Zaitsev

Dijimos al principio de este capítulo que pueden ocurrir dos tipos de reacciones cuando un nucleófilo/base de Lewis reacciona con un haluro de alquilo. El nucleófilo puede sustituir al haluro por la reacción en el carbono o bien causar la eliminación del HX por la reacción en un hidrógeno vecino:



Las reacciones de eliminación son más complejas que las reacciones de sustitución por varias razones. Por ejemplo, existe el problema de la regioquímica. ¿Qué productos resultan por la pérdida del HX de un haluro asimétrico? De he-

cho, casi siempre las reacciones de eliminación dan mezclas de alquenos como producto, y es usual que lo mejor que podemos hacer es predecir cuál será el producto principal.

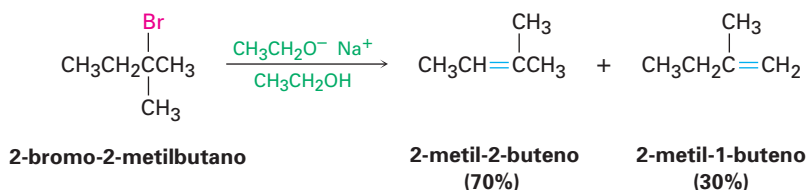
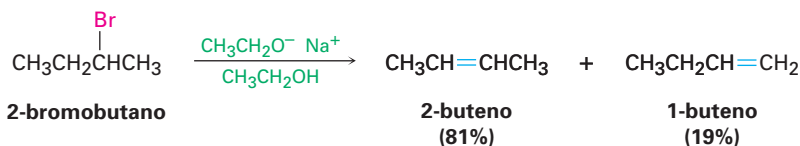
De acuerdo con la **regla de Zaitsev**, formulada en 1875 por el químico ruso Alexander Zaitsev, las reacciones de eliminación inducida por bases dan por lo general (aunque no siempre), como producto, el alqueno más estable —es decir, el alqueno con más sustituyentes alquilo en los carbonos del enlace doble—. Por ejemplo, en los siguientes dos casos el producto que predomina es el alqueno más sustituido.

Regla de Zaitsev

En la eliminación del HX de un haluro de alquilo, predomina como producto el alqueno más sustituido.

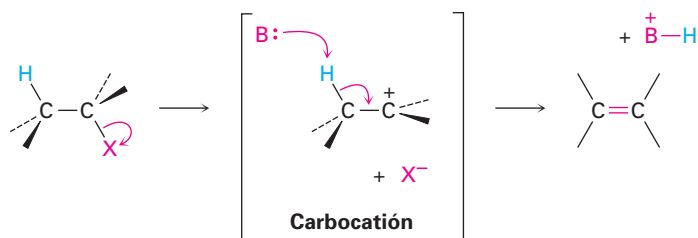
Alexander M. Zaitsev

Alexander M. Zaitsev (1841-1910) nació en Kazán, Rusia, y recibió su doctorado de la Universidad de Leipzig en 1866. Fue profesor en la Universidad de Kazán (1870-1903) y en la Universidad de Kiev; varios de sus estudiantes ocuparon posiciones docentes en toda Rusia.

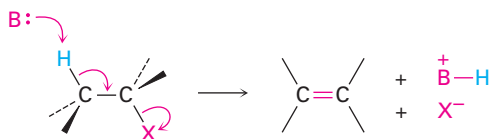


Un segundo factor que complica un estudio de las reacciones de eliminación es que pueden suceder por diferentes mecanismos, al igual que lo hacen las sustituciones. Consideraremos tres de los mecanismos más comunes —las reacciones E1, E2 y E1Bc— los cuales difieren en el tiempo de ruptura de los enlaces C–H y C–X. En la reacción E1, el enlace C–X se rompe primero para dar un carbocatión intermediario que experimenta una subsecuente abstracción de H⁺ por una base para producir el alqueno. En la reacción E2, la ruptura inducida por bases del enlace C–H es simultánea con la ruptura del enlace C–X, dando el alqueno en un solo paso. En la reacción E1Bc (Bc por “base conjugada”), la abstracción por una base del protón ocurre primero, dando un anión carbono o *carbanión* como intermediario. Este anión, la base conjugada del reactivo “ácido”, experimenta la pérdida del X[–] en un paso subsecuente para dar el alqueno. Los tres mecanismos ocurren frecuentemente en el laboratorio, pero el mecanismo E1Bc predomina en las rutas biológicas.

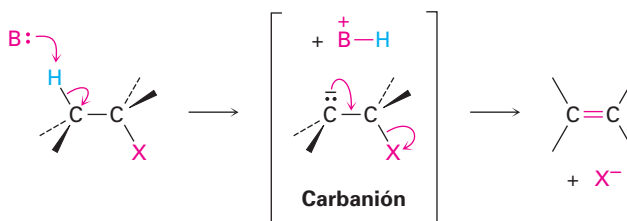
Reacción E1: El enlace C–X se rompe primero para dar un carbocatión intermediario, seguido por la eliminación básica de un protón para producir el alqueno.



Reacción E2: Los enlaces C-H y C-X se rompen simultáneamente, dando el alqueno en un solo paso sin intermediarios.



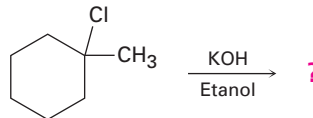
Reacción E1Bc: El enlace C-H se rompe primero, dando un carbanión intermediario que pierde el X⁻ para formar el alqueno.



EJEMPLO RESUELTO 11.3

Predicción del producto de una reacción de eliminación

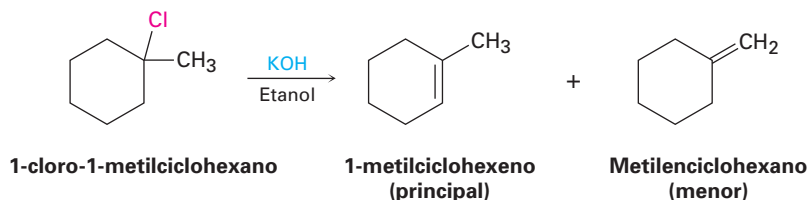
¿Qué producto esperarías de la reacción del 1-cloro-1-metilciclohexano con KOH en etanol?



Estrategia

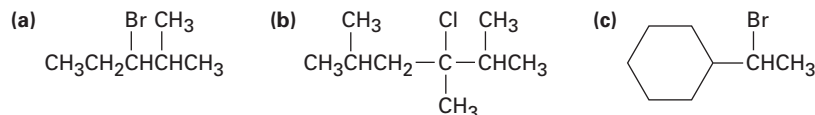
El tratamiento de un haluro de alquilo con una base fuerte como el KOH produce un alqueno. Para encontrar los productos en un caso específico, localice los átomos de hidrógeno en cada carbono al lado del grupo saliente. Genere los alquenos potenciales producidos al eliminar el HX en todas las formas en que esto sea posible; el producto principal será el que tiene el enlace doble más sustituido —en este caso, el 1-metilciclohexeno.

Solución

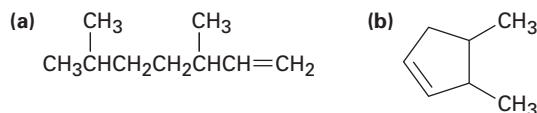


Problema 11.15

Ignorando la estereoquímica del enlace doble, ¿que productos esperarías obtener de las reacciones de eliminación de los siguientes haluros de alquilo? ¿Cuál será el producto principal en cada caso?



Problema 11.16 ¿Qué haluros de alquilo se podrían formar a partir de los siguientes alquenos?

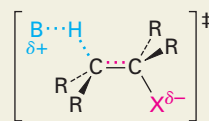
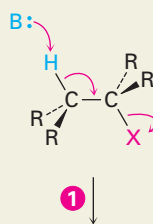


11.8 La reacción E2 y el efecto isotópico del deuterio

La **reacción E2** (para *eliminación, bimolecular*) ocurre cuando un haluro de alquilo se trata con una base fuerte, como el ion hidróxido o el ion alcóxido (RO^-). Es el mecanismo más común que ocurre para una eliminación y puede formularse como se muestra en la figura 11.17.

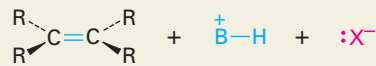
Figura 11.17 MECANISMO: El mecanismo de la reacción E2 de un haluro de alquilo. La reacción sucede en un solo paso a través de un estado de transición, en el cual el enlace doble comienza a formarse al mismo tiempo que están saliendo los grupos H y X.

- 1 La base (:B) ataca al hidrógeno vecino y empieza a eliminar el H al mismo tiempo que el enlace doble del alqueno comienza a formarse y el grupo X empieza a salir.



Estado de transición

- 2 Se produce el alqueno neutro cuando se rompe por completo el enlace C-H y el grupo X ha salido con el par de electrones del enlace C-X.

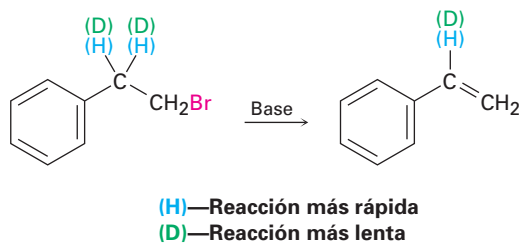


© John McMurry

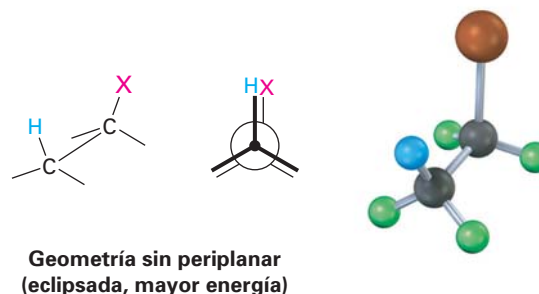
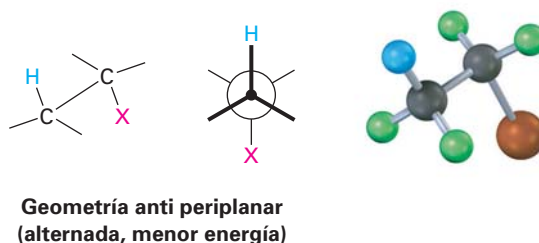
Al igual que la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, la reacción E2 sucede en un solo paso sin intermediarios. A medida que la base comienza a abstraer el H^+ de un carbono adyacente al grupo saliente, el enlace C-H empieza a romperse, comienza a formarse un enlace C=C y empieza a separarse el grupo saliente, llevando con él el par de electrones del enlace C-X. Entre las piezas de evidencias que soportan este mecanismo es que las reacciones E2 muestran una cinética de segundo orden y sigue la ley de rapidez: $\text{rapidez} = k \times [\text{RX}] \times [\text{Base}]$; esto es, tanto la base como el haluro de alquilo toman parte en el paso determinante de la rapidez.

Una segunda pieza de evidencia en el soporte del mecanismo de E2 es suministrada por un fenómeno conocido como **efecto isotópico del deuterio**. Por razones que no trataremos aquí, un enlace carbono-*hidrógeno* es más débil por alrededor de 5 kJ/mol (1.2 kcal/mol) que el enlace carbono-*deuterio* correspondiente. Por lo tanto, es más fácil que se rompa un enlace C-H que un enlace C-D equivalente, y la rapidez de ruptura del enlace C-H es mayor. Por ejemplo, la eliminación inducida por bases de HBr del 1-bromo-2-feniletano procede 7.11 veces más rápido que la eliminación correspondiente de DBr del 1-bromo-2,2-

dideuterio-2-feniletano. Este resultado indica que el enlace C–H (o C–D) se rompe *en el paso determinante de la rapidez*, de manera consistente con la imagen de la reacción E2 como un proceso de un solo paso, y si esto fuera lo contrario, no se podría medir una diferencia en la rapidez.



Todavía una tercera pieza de la evidencia mecanística involucra la estereoquímica de las eliminaciones E2. Como demuestran un gran número de experimentos, las reacciones E2 ocurren con geometría *periplanar*, lo que significa que los cuatro átomos que reaccionan, el hidrógeno, los dos carbonos y el grupo saliente, están en el mismo plano. Son posibles dos geometrías: la **sin periplanar**, en la cual el H y el X están en el mismo lado de la molécula, y la **anti periplanar**, en la cual el H y el X están en lados opuestos de la molécula. De las dos, la geometría anti periplanar está favorecida energéticamente debido a que permite que los sustituyentes en los dos carbonos adopten una relación alternada, mientras que la geometría sin requiere que los sustituyentes estén eclipsados.



¿Qué hay de especial en la geometría periplanar? Debido a que los orbitales sp^3 σ en los enlaces C–H y C–X del reactivo deben traslaparse y volverse orbitales p π en el alqueno producido, debe haber también un traslape en el estado de transición. Esto puede ocurrir de manera más sencilla si, para empezar, todos los orbitales están en el mismo plano, esto es, si son periplanares (figura 11.18)

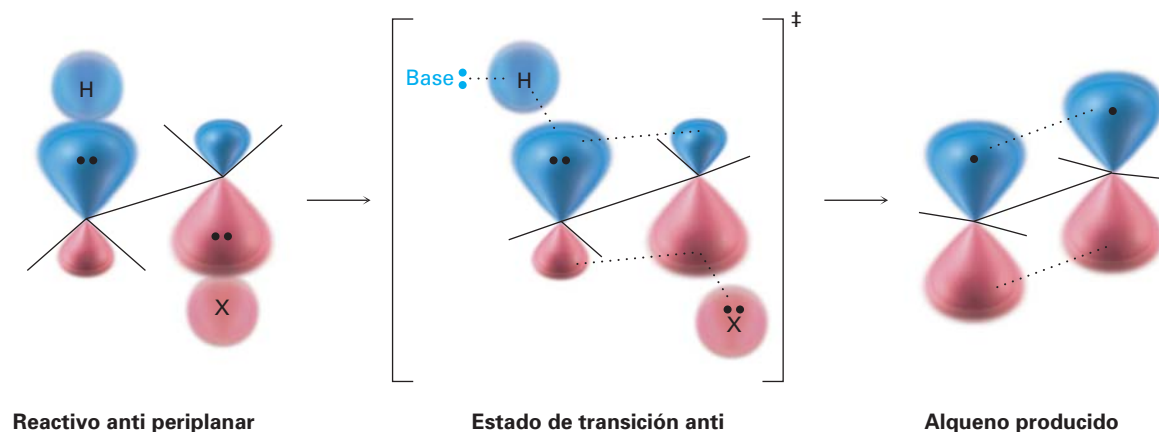
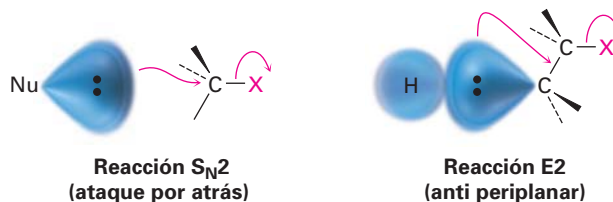
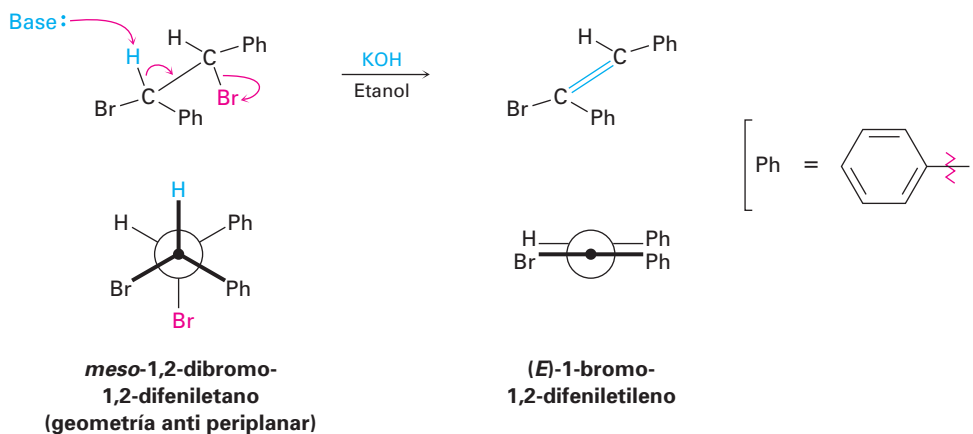


Figura 11.18 El estado de transición para la reacción E2 de un haluro de alquilo con una base. El traslape de los orbitales p que se están desarrollando en el estado de transición requiere la geometría periplanar en el reactivo.

Puede ayudar el pensar en las reacciones de eliminación E2 con geometría periplanar de manera similar a las reacciones S_N2 con geometría de 180° . En una reacción S_N2 , un par de electrones del nucleófilo entrante empujan hacia afuera al grupo saliente en el lado opuesto de la molécula. En una reacción E2, un par de electrones de un enlace C–H vecino empujan hacia afuera al grupo saliente en el lado opuesto de la molécula.



La geometría anti periplanar para las eliminaciones E2 tiene consecuencias estereoquímicas específicas que proveen evidencias sólidas para el mecanismo propuesto. Por mencionar sólo un ejemplo, el *meso*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano presenta una eliminación E2 cuando se trata con base para dar únicamente el alqueno *E*. No se forma nada del alqueno *Z* isomérico debido a que el estado de transición que conduce al alqueno *Z* tendría que tener una geometría sin periplanar y, por lo tanto, tendría una en energía más alta.



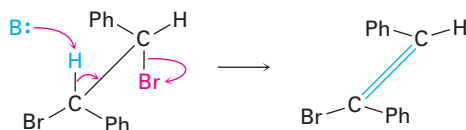
EJEMPLO RESUELTO 11.4

Predicción de la estereoquímica del enlace doble del producto en una reacción E2

¿Qué estereoquímica espera para el alqueno obtenido por la eliminación E2 del (1*S*,2*S*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano?

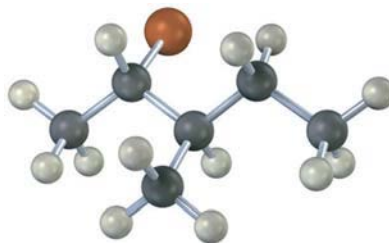
Estrategia Dibuje el (1*S*,2*S*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano de tal manera que pueda ver su estereoquímica y que los grupos –H y –Br que van a eliminarse sean anti periplanar. Lleve a cabo la eliminación mientras mantiene todos los sustituyentes en aproximadamente las mismas posiciones y vea qué alqueno resulta.

Solución La eliminación anti periplanar del HBr da el (Z)-1-bromo-1,2-difeniletieno.



Problema 11.17 ¿Qué estereoquímica espera para el alqueno obtenido por la eliminación E2 del (1*R*,2*R*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano? Dibuje una proyección de Newman de la conformación del reactivo.

Problemas 11.18 ¿Qué estereoquímica espera para el alqueno trisustituído obtenido por la eliminación E2 del siguiente haluro de alquilo cuando se trata con KOH? (Café rojizo = Br.)



11.9 La reacción E2 y la conformación del ciclohexano

Derek H. R. Barton

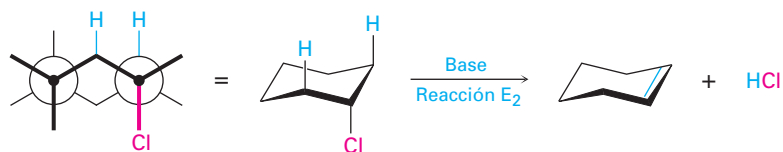
Derek H. R. Barton (1918-1998) nació en Gravesend, Inglaterra, y recibió los grados de doctorado en Física y en Ciencias del Colegio Imperial de Londres. Entre sus numerosas posiciones estaban aquellas como profesor en el Colegio Imperial, en la Universidad de Londres, en Glasgow, en el Instituto de Química de Sustancias Naturales y en la Universidad de Texas A&M. Barton recibió el Premio Nobel de Química en 1969 y fue nombrado caballero por la Reina Elizabeth en 1972.

La geometría anti periplanar para las reacciones E2 es particularmente importante en los anillos de ciclohexano, donde la geometría de silla fuerza una relación rígida entre los sustituyentes en los átomos de carbonos vecinos (sección 4.8). Como señaló Derek Barton en un artículo histórico en 1950, la mayor parte de la reactividad química de los ciclohexanos sustituidos está controlada por su conformación. Para ver un ejemplo observemos la deshidrohalogenación E2 de los clorociclohexanos

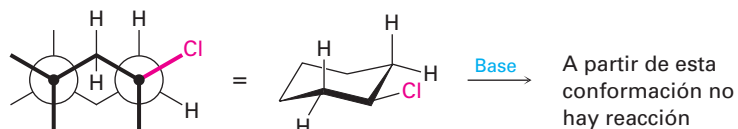
El requerimiento anti periplanar para las reacciones E2 anula la regla de Zaitsev y puede cumplirse en los ciclohexanos sólo si el hidrógeno y el grupo saliente son diaxiales trans (figura 11.19). Si el grupo saliente o el hidrógeno son ecuatoriales, no puede ocurrir la eliminación E2.

Figura 11.19 El requerimiento geométrico para la reacción E2 en un ciclohexano sustituido. El grupo saliente y el hidrógeno deben ser axiales para que ocurra la eliminación anti periplanar.

Cloro axial: H y Cl son anti periplanares



Cloro ecuatorial: H y Cl no son anti periplanares



La eliminación del HCl de los cloruros mentilo y neomentilo isoméricos mostrados en la figura 11.20 da una buena ilustración de este requerimiento diaxial trans. El cloruro de neomentilo experimenta la eliminación del HCl en la reacción con el ion etóxido 200 veces más rápido que el cloruro de mentilo. Además, el cloruro de neomentilo produce 3-menteno como el alqueno principal, mientras que el cloruro de mentilo produce 2-menteno.

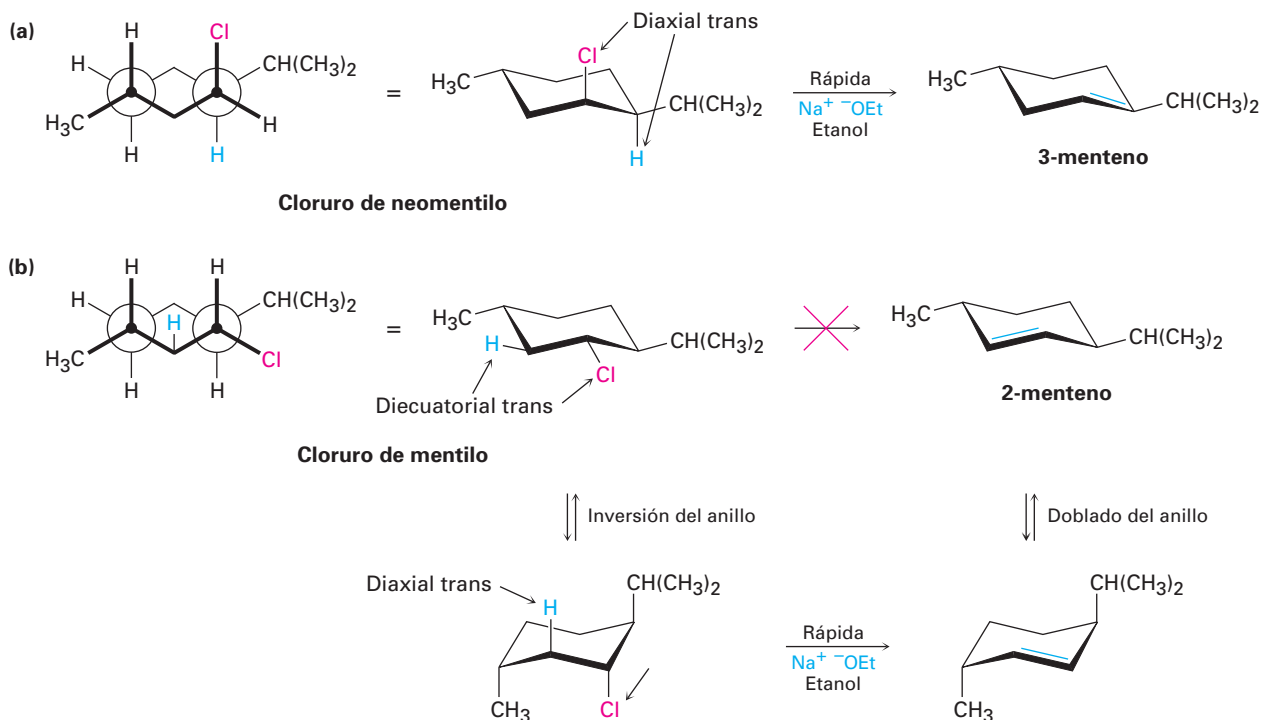


Figura 11.20 La deshidrocloración de los cloruros de mentilo y neomentilo. (a) El cloruro de neomentilo pierde directamente el HCl a partir de su conformación más estable, pero en (b) cloruro de mentilo primero debe invertirse el anillo antes de que ocurra la pérdida del HCl. La abreviatura "Et" representa un grupo etilo.

La diferencia en la reactividad entre los isómeros del cloruro de mentilo se debe a la diferencia en sus conformaciones. El cloruro de neomentilo tiene la conformación que se muestra en la figura 11.20a, con los grupos metilo e isopropilo ecuatoriales y el cloro axial —una geometría perfecta para la eliminación E2—. La pérdida del átomo de hidrógeno en el C4 ocurre con facilidad para producir el alqueno más sustituido como producto, el 3-menteno, como predijo la regla de Zaitsev.

Por el contrario, el cloruro de mentilo tiene una conformación en la cual los tres sustituyentes son ecuatoriales (figura 11.20b). Para alcanzar la geometría necesaria para la eliminación, en el cloruro de mentilo debe invertirse el anillo primero a una conformación de silla mayor en energía, en la que los tres sustituyentes son axiales. La eliminación E2 ocurre con la pérdida del único hidrógeno diaxial trans disponible, lo que da lugar al producto anti Zaitsev el 2-menteno. El efecto neto del cambio sencillo en la estereoquímica del cloro es un cambio de 200 veces en la rapidez de la reacción y un cambio completo del producto; la química de la molécula está controlada por su conformación.

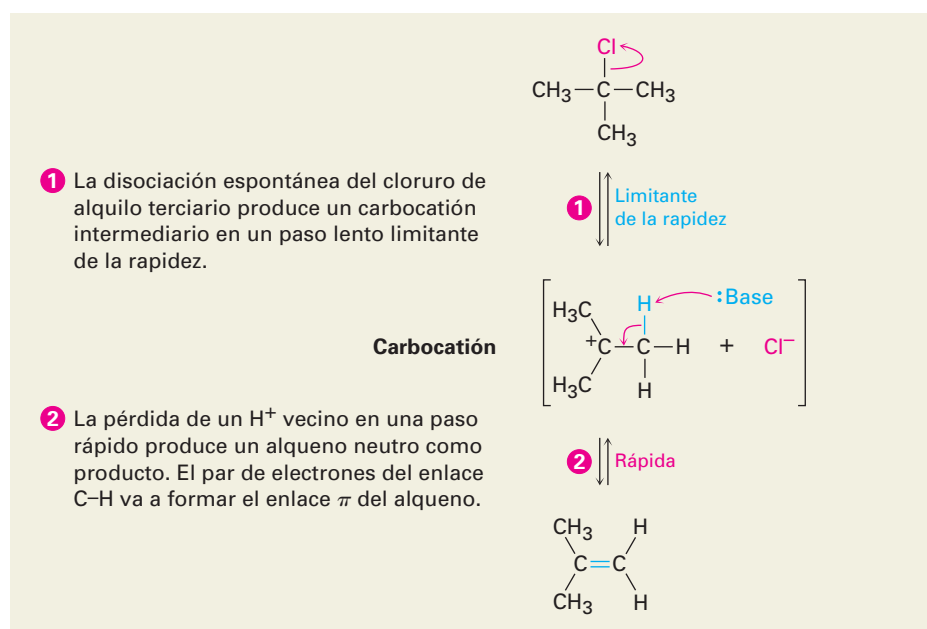
Problema 11.19 ¿Cuál isómero esperaría que experimente más rápido la eliminación E2, el *trans*-1-bromo-4-*ter*-butilciclohexano o el *cis*-1-bromo-4-*ter*-butilciclohexano? Dibuje cada molécula en su conformación de silla más estable y explique su respuesta.

11.10 Las reacciones E1 y E1cB

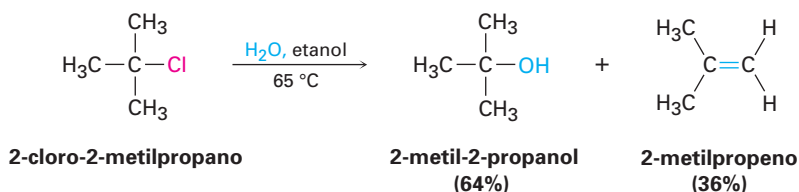
La reacción E1

Al igual que la reacción E2 es análoga a la reacción S_N2 , la reacción S_N1 tiene una analogía cercana llamada **reacción E1** (para *eliminación, unimolecular*). La reacción E1 puede formularse como se muestra en la figura 11.21 para la eliminación de HCl del 2-cloro-2-metilpropano.

Figura 11.21 MECANISMO: Mecanismo de la reacción E1. Están involucrados dos pasos, el primero es el limitante de la rapidez, y está presente un carbocatión como intermediario.



Las eliminaciones E1 comienzan con la misma disociación unimolecular vista en la reacción S_N1, pero a la disociación le sigue la pérdida del H⁺ del carbono adyacente en lugar de una sustitución. De hecho, las reacciones E1 y S_N1 ocurren normalmente juntas siempre que un haluro de alquilo se trata con un disolvente prótico con un nucleófilo no básico. Por lo tanto, los mejores sustratos E1 son también los mejores sustratos S_N1, y por lo regular se obtienen las mezclas de productos de sustitución y eliminación. Por ejemplo, cuando el 2-cloro-2-metilpropano se calienta a 65°C en etanol acuoso al 80%, resulta en una mezcla 64:36 del 2-metil-2-propanol (S_N1) y del 2-metilpropeno (E1).



Se ha obtenido mucha evidencia que soporta al mecanismo E1. Por ejemplo, la reacción E1 muestra una cinética de primer orden, consistente con un proceso de disociación espontáneo limitante de la rapidez. Además, la reacción E1 no muestra efecto isotópico del deuterio debido a que la ruptura del enlace C–H (o C–D) ocurre *después* del paso limitante de la rapidez. Por lo tanto, no podemos medir una diferencia de la rapidez entre un sustrato deuterado y uno no deuterado.

Una pieza final de evidencia involucra la estereoquímica de la eliminación. Al contrario de la reacción E2, donde se requiere una geometría anti periplanar, no hay requerimiento geométrico en una reacción E1 debido a que el haluro y el hidrógeno se pierden en pasos separados; por lo tanto, podemos esperar obtener el producto más estable (regla de Zaitsev) a partir de la reacción E1, lo cual es exactamente lo que encontramos. Para regresar a un ejemplo familiar, el cloruro de mentilo pierde el HCl bajo condiciones E1 en un disolvente polar para dar una mezcla de alquenos en la que predomina el producto de Zaitsev, 3-menteno (figura 11.22).

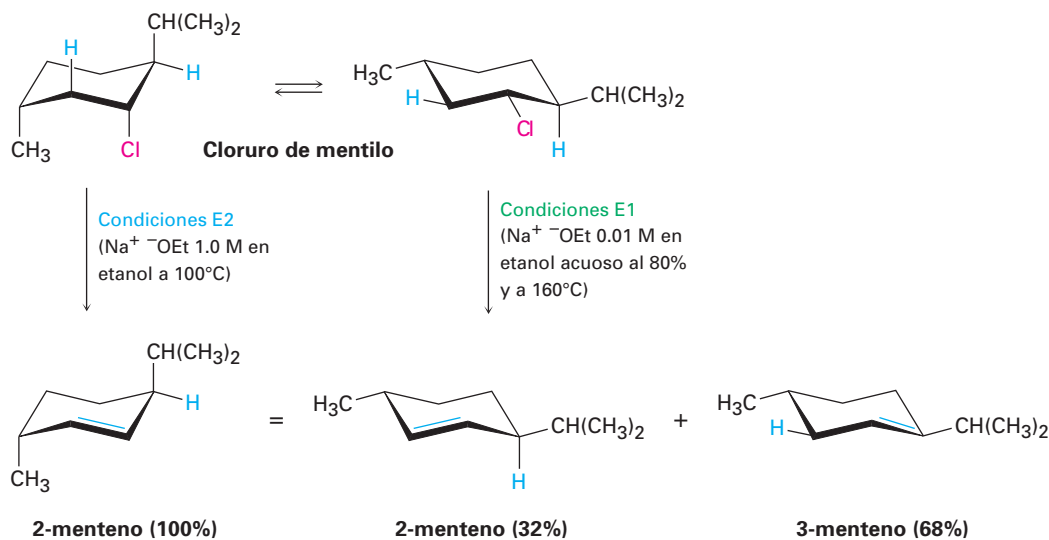
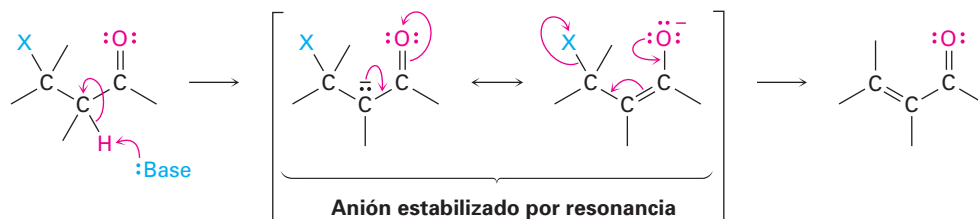


Figura 11.22 Las reacciones de eliminación del cloruro de mentilo. Las condiciones E2 (base fuerte en etanol al 100%) conducen al 2-menteno a través de una eliminación anti periplanar, mientras que las condiciones E1 (base diluida en etanol acuoso al 80%) conducen a una mezcla de 2-menteno y 3-menteno.

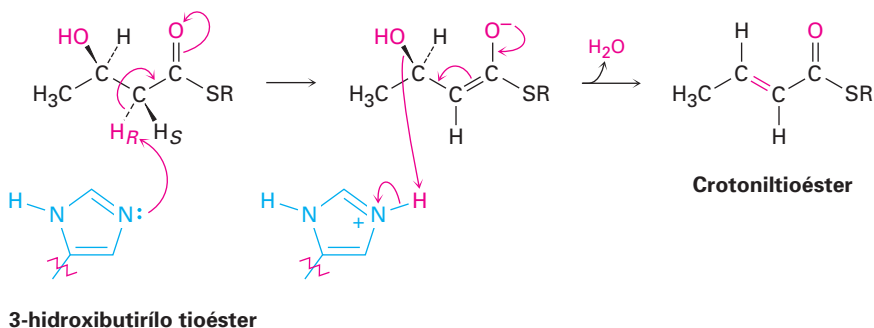
La reacción E1Bc

Al contrario de la reacción E1, la cual involucra un carbocatión como intermediario, la **reacción E1Bc** sucede a través de un *carbanión* como intermediario. La abstracción inducida por bases de un protón en un paso lento determinante de la rapidez da un anión, el cual expulsa un grupo saliente en el carbono adyacente. La reacción es particularmente común en sustratos que tienen un grupo saliente malo, como el ⁻OH, dos carbonos eliminados de un grupo carbonilo, HO—C—CH—C=O. El grupo saliente malo desfavorece los mecanismos alternos E1 y E2, y el grupo carbonilo hace al hidrógeno adyacente inusualmente ácido a través de la estabilización por resonancia de un anión como intermediario. En la sección 22.5 veremos este efecto de acidez en el carbono α de un grupo carbonilo.



11.11 Reacciones de eliminación biológica

Las tres reacciones de eliminación —E2, E1 y E1Bc— ocurren en las rutas biológicas, pero el mecanismo E1Bc es en particular común. Por lo general, el sustrato es un alcohol y usualmente el átomo de H eliminado es adyacente al grupo carbonilo, al igual que en las reacciones en el laboratorio. Por lo tanto, los compuestos 3-hidroxi carbonílicos son con frecuencia convertidos a compuestos carbonílicos insaturados por las reacciones de eliminación. Un ejemplo típico ocurre durante la biosíntesis de grasas cuando se deshidrata un tioéster 3-hidroxi butirílico al tioéster insaturado correspondiente (crotonílico). La base en esta reacción es un aminoácido histidina en la enzima, y la pérdida del grupo ⁻OH es asistida por la protonación simultánea.



11.12 Resumen de reactividad: S_N1, S_N2, E1, E1Bc y E2

S_N1, S_N2, E1, E1Bc, E2, ¿cómo puede recordarlas correctamente y predecir que sucederá en un caso dado? ¿Ocurrirá sustitución o eliminación? ¿La reacción se-

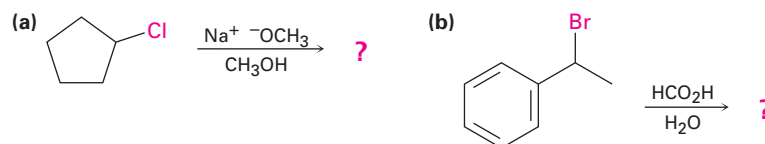
rá bimolecular o unimolecular? No existen respuestas rígidas a estas preguntas, pero es posible reconocer algunas tendencias y hacer algunas generalizaciones.

- **Haluros de alquilo primarios** Ocurre una sustitución S_N2 si se utiliza un nucleófilo bueno, sucede una eliminación $E2$ si se utiliza una base fuerte y puede ocurrir una eliminación $E1c$ si el grupo saliente está a dos carbonos del grupo carbonilo.
- **Haluros de alquilo secundarios** Ocurre una sustitución S_N2 si se utiliza un nucleófilo débilmente básico en un disolvente polar aprótico, la eliminación $E2$ predomina si se utiliza una base fuerte, y la eliminación $E1c$ sucede si el grupo saliente está a dos carbonos del grupo carbonilo. Los haluros de alquilo bencílicos y alílicos secundarios también pueden presentar reacciones S_N1 y $E1$ si se utiliza un nucleófilo débilmente básico en un disolvente prótico.
- **Haluros de alquilo terciarios** Ocurre una eliminación $E2$ cuando se utiliza una base, pero bajo condiciones neutras suceden conjuntamente una sustitución S_N1 y una eliminación $E1$, como en etanol puro o agua. La eliminación $E1c$ sucede si el grupo saliente está a dos carbonos del grupo carbonilo.

EJEMPLO RESUELTO 11.5

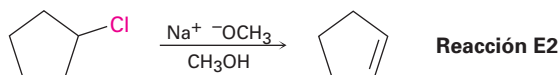
Predicción del producto y el mecanismo de las reacciones

Diga si es probable que cada una de las siguientes reacciones sea S_N1 , S_N2 , $E1$, $E1c$ o $E2$, y prediga el producto de cada una:

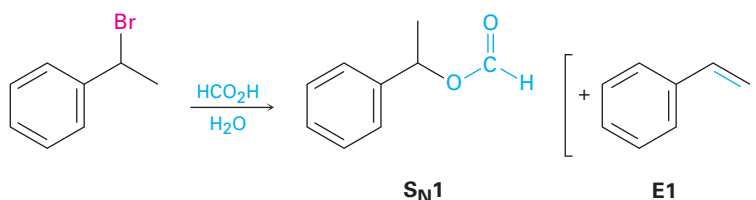


Estrategia Busque cuidadosamente en cada reacción la estructura del sustrato, el grupo saliente, el nucleófilo y el disolvente. Decida a partir del resumen anterior qué tipo de reacción es probable que sea favorecida.

Solución (a) Un sustrato secundario no alílico puede presentar una reacción S_N2 con un nucleófilo bueno en un disolvente polar aprótico pero experimentaría una reacción $E2$ cuando se trata con una base fuerte en un disolvente prótico. En este caso es probable que predomine la reacción $E2$.

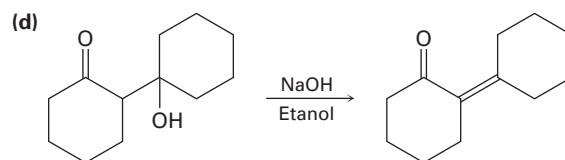
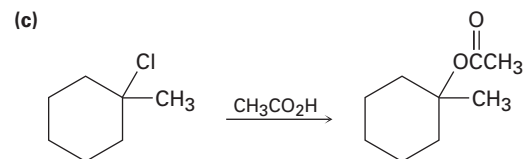
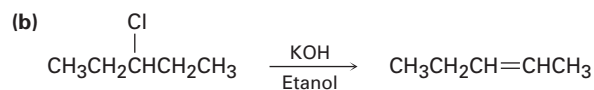
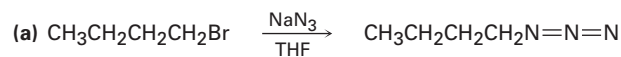


(b) Un sustrato secundario bencílico puede experimentar una reacción S_N2 cuando se trata con un nucleófilo no básico en un disolvente polar aprótico y experimentará una reacción $E2$ cuando se trata con una base. Bajo condiciones próticas, como ácido fórmico acuoso (HCO_2H), es probable que ocurra una reacción S_N1 junto con alguna reacción $E1$.



Problema 11.20

Diga si es probable que cada una de las siguientes reacciones sea S_N1 , S_N2 , E1, E1Bc o E2:



Enfocado a . . .



Química verde



© Rachel Dullson

Esperemos que nunca se repitan desastres como éste.

La química orgánica en el siglo xx cambió al mundo, al darnos nuevos medicamentos, insecticidas, adhesivos, textiles, tintes, materiales de construcción, compuestos y todo tipo de polímeros. Pero todos estos avances no vinieron sin un costo: todo proceso químico produce desechos que deben tratarse, incluyendo los disolventes de la reacción y productos secundarios tóxicos que pueden evaporarse en el aire o filtrarse en aguas subterráneas, si no se disponen de forma apropiada. Aun productos secundarios aparentemente inofensivos, deben enterrarse de forma segura o de lo contrario aislarse. Como siempre, no existe tal cosa como una comida gratis, con lo bueno también viene lo malo.

Puede que nunca sea posible hacer que la química orgánica sea completamente benigna, pero el conocimiento de que los problemas ambientales ocasionados por varios procesos químicos han aumentado dramáticamente en años recientes, ha dado lugar al surgimiento del movimiento llamado *química verde*, la cual es el diseño e implementación de productos y procesos químicos que reducen los desechos e intentan eliminar la generación de sustancias peligrosas. Existen 12 principios de la química verde:

(continúa)

Prevenir los desechos. Los desechos deben prevenirse en lugar de tratarse o limpiarse después de que se han generado.

Maximizar la economía atómica. Los métodos sintéticos deben maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en un proceso, en el producto final, de tal manera que se reduzcan al mínimo los residuos.

Utilizar menos procesos peligrosos. Los métodos sintéticos deben utilizar reactivos y generar desechos con una toxicidad mínima para la salud y el ambiente.

Diseñar sustancias químicas más seguras. Los productos químicos deben diseñarse para tener una toxicidad mínima.

Utilizar disolventes más seguros. Se debe hacer uso mínimo de disolventes, de agentes de separación y de otras sustancias auxiliares en una reacción.

Diseñar para la eficiencia energética. Deben minimizarse los requerimientos energéticos para los procesos químicos, si es posible con reacciones realizadas a temperatura ambiente.

Utilizar materias primas renovables. Las materias primas deben provenir de fuentes renovables cuando sea factible.

Minimizar derivados. La síntesis debe diseñarse con el uso mínimo de grupos protectores para evitar pasos extras y reducir los desechos.

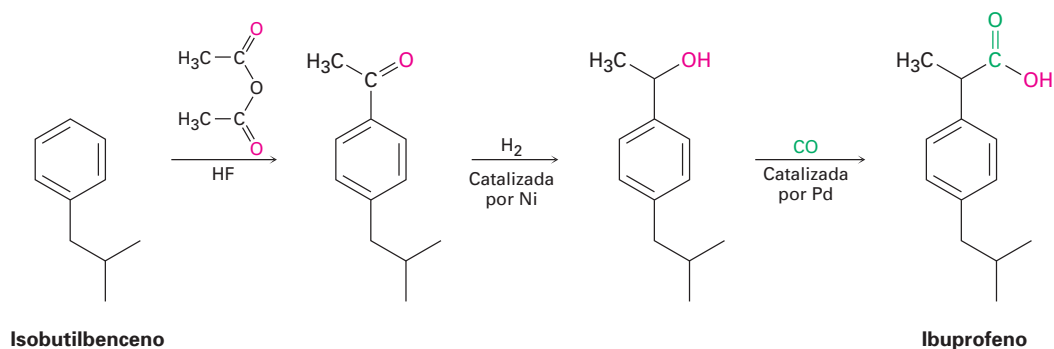
Utilizar catalizadores. Las reacciones deben ser catalíticas en lugar de estequiométricas.

Diseñar para la degradación. Los productos deben diseñarse para ser biodegradables al final de su tiempo de vida útil.

Monitorear la contaminación en tiempo real. Los procesos deben monitorearse en tiempo real por la formación de sustancias peligrosas.

Prevenir accidentes. Las sustancias y los procesos químicos deben minimizar el potencial de incendios, explosiones y otros accidentes.

No siempre se cumplirán los 12 principios en la mayor parte de las aplicaciones en el mundo real, pero proveen un objetivo loable para tratar de conseguirla y pueden hacer que los químicos piensen con más cuidado acerca de las implicaciones ambientales de su trabajo. Las historias de éxito ya están ocurriendo y otras más están en progreso. Ahora se producen aproximadamente 7 millones de libras por año de ibuprofeno (¡6 mil millones de tabletas!) a través de un proceso “verde” que produce aproximadamente 99 por ciento menos desperdicios que el proceso al que reemplaza. Sólo son necesarios tres pasos, el disolvente anhidro HF, utilizado en el primer paso, se recupera y reutiliza, y el segundo y el tercer pasos son catalíticos.



RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

anti periplanar, 387
 bencílico, 377
 cinética, 362
 efecto isotópico del deuterio, 386
 reacción de primer orden, 373
 reacción E1, 391
 reacción E1Bc, 393
 reacción E2, 386
 reacción de segundo orden, 363
 reacción de sustitución nucleofílica, 360
 reacción S_N1, 373
 reacción S_N2, 363
 regla de Zaitsev, 384
 sin periplanar, 387
 solvatación, 370

La reacción de un haluro de alquilo o un tosilato con un nucleófilo/base resulta en una *sustitución* o en una *eliminación*. Las sustituciones nucleofílicas son de dos tipos: **reacciones S_N2** y **reacciones S_N1**. En la reacción S_N2, el nucleófilo entrante se aproxima al haluro desde una dirección de 180° a partir del grupo saliente, resultando en una inversión de la configuración parecida a un paraguas en el átomo de carbono. La reacción es cinéticamente de **segundo orden** y está fuertemente inhibida por el incremento del volumen estérico de los reactivos; por lo tanto, las reacciones S_N2 son favorecidas para los sustratos primarios y secundarios.

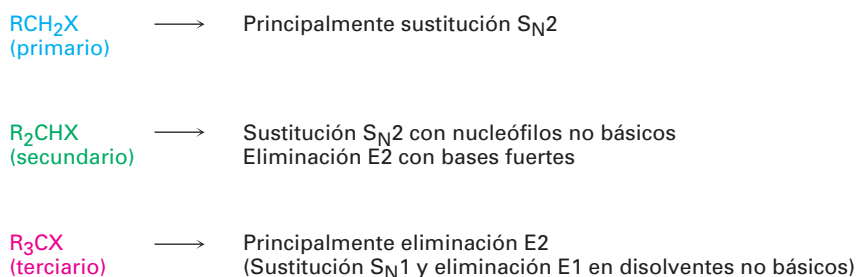
La reacción S_N1 ocurre cuando el sustrato se disocia espontáneamente a un carbocatión en un paso lento limitante de la rapidez, seguida por una reacción rápida con el nucleófilo. Como resultado, las reacciones S_N1 son cinéticamente de **primer orden** y suceden con racemización de la configuración en el átomo de carbono. Son más favorecidas para los sustratos terciarios. Las reacciones S_N1 y S_N2 ocurren en las rutas biológicas, aunque típicamente el grupo saliente es un ion difosfato en lugar de un haluro.

Las eliminaciones de los haluros de alquilo para producir alquenos ocurren a través de tres mecanismos: **reacciones E2**, **reacciones E1** y **reacciones E1Bc**, las cuales difieren en el tiempo de la ruptura de los enlaces C–H y C–X. En la reacción E2, la ruptura de los enlaces C–H y C–X ocurre simultáneamente cuando una base abstrae el H⁺ de un carbono al mismo tiempo que el grupo saliente se separa del carbono vecino. La reacción sucede preferentemente a través de un estado de transición **anti periplanar** en el cual los cuatro átomos que reaccionan —hidrógeno, dos carbonos y el grupo saliente— están en el mismo plano. La reacción muestra una cinética de segundo orden y un **efecto isotópico del deuterio**, y ocurre cuando un sustrato secundario o terciario se trata con una base fuerte. Estas reacciones de eliminación usualmente dan como producto una mezcla de alquenos, en la cual predomina el alqueno más sustituido (**regla de Zaitsev**).

En la reacción E1, ocurre primero la ruptura del enlace C–X. El sustrato se disocia para producir un carbocatión en un paso lento limitante de la rapidez, antes de perder el H⁺ de un carbono adyacente en un segundo paso. La reacción muestra una cinética de primer orden y no muestra el efecto isotópico del deuterio y ocurre cuando un sustrato terciario reacciona en una disolución no básica polar.

En la reacción E1Bc, ocurre primero la ruptura del enlace C–H. Una base abstrae un protón para dar un anión, seguido por la pérdida del grupo saliente del carbono adyacente en un segundo paso. La reacción es favorecida cuando el grupo saliente está a dos carbonos de un carbonilo, lo que estabiliza por resonancia al anión intermediario. Las reacciones de eliminación biológica ocurren típicamente a través de este mecanismo E1Bc.

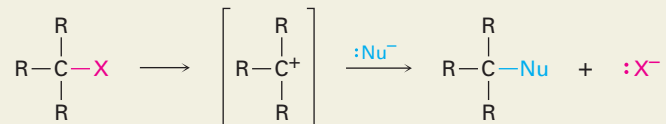
En general, los sustratos reaccionan de la siguiente manera:



RESUMEN DE REACCIONES

1. Sustituciones nucleofílicas

- (a) Reacción
- S_N1
- de haluros
- 3°
- , alílicos y bencílicos (secciones 11.4 y 11.5)

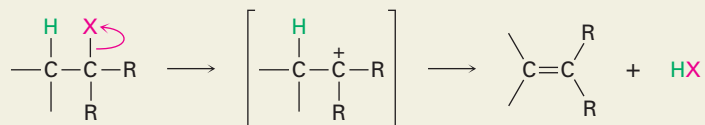


- (b) Reacción
- S_N2
- de haluros
- 1°
- y
- 2°
- sencillos (secciones 11.2 y 11.3)

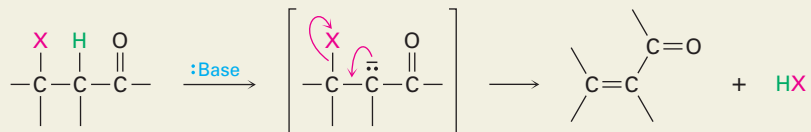


2. Eliminaciones

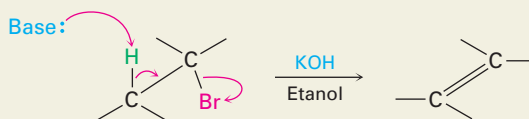
- (a) Reacción E1 (sección 11.10)



- (b) Reacción E1Bc (sección 11.10)



- (c) Reacción E2 (sección 11.8)

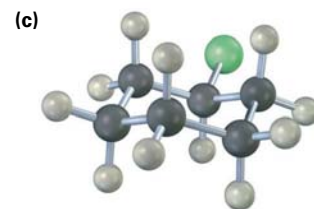
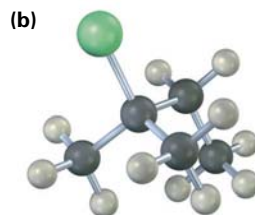
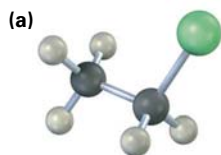


EJERCICIOS

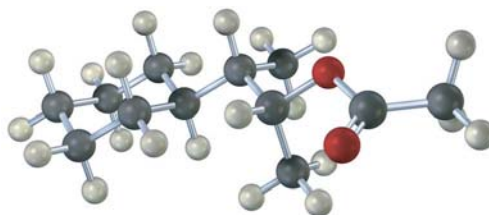
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 11.1 a 11.20 aparecen dentro del capítulo.)

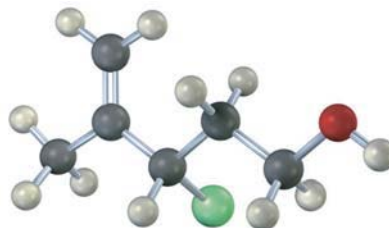
11.21 Escriba el producto que esperaría de la reacción de cada uno de los siguientes haluros de alquilo con (i) $\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{SCH}_3$ y (ii) $\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OH}$ (amarillo-verde = Cl):



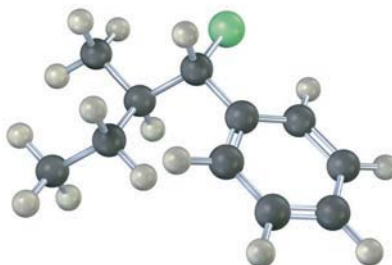
11.22 ¿A partir de qué bromuro de alquilo fue preparado el siguiente acetato de alquilo por una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$? Escriba la reacción, muestre toda la estereoquímica.



11.23 Asigne configuración *R* o *S* a la siguiente molécula, escriba el producto que esperaría de la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ con NaCN y asigne configuración *R* o *S* al producto (amarillo-verde = Cl):



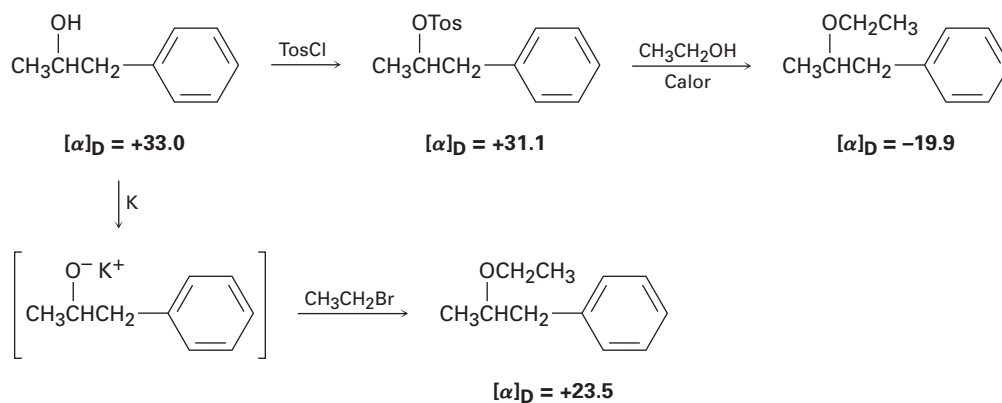
11.24 Dibuje la estructura y asigne estereoquímica *Z* o *E* al producto que espera de la reacción $\text{E}2$ de la siguiente molécula con NaOH (amarillo-verde = Cl):



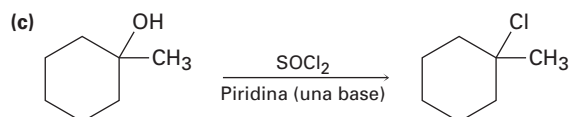
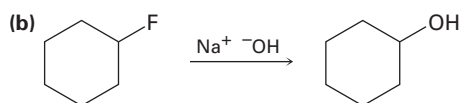
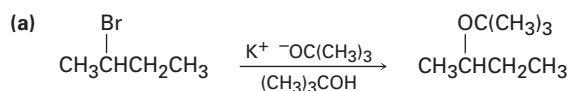
PROBLEMAS ADICIONALES

- 11.25** ¿Cuál compuesto en cada uno de los siguientes pares reaccionará más rápido en una reacción S_N2 con OH^- ?
- (a) CH_3Br o CH_3I (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ en etanol o en sulfóxido de dimetilo
(c) $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$ o CH_3Cl (d) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHBr}$ o $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$
- 11.26** ¿Qué efecto esperarías que tengan los siguientes cambios en la rapidez de la reacción S_N2 del 1-yodo-2-metilbutano con el ion cianuro?
- (a) Se reduce a la mitad la concentración del CN^- y se duplica la concentración del 1-yodo-2-metilbutano.
(b) Se triplican las concentraciones del CN^- y del 1-yodo-2-metilbutano.
- 11.27** ¿Qué efecto esperarías que tengan los siguientes cambios en la rapidez de la reacción del etanol con 2-yodo-2-metilbutano?
- (a) Se triplica la concentración del haluro.
(b) Se reduce a la mitad la concentración del etanol al añadir éter dietílico como un disolvente inerte.
- 11.28** ¿Cómo puede preparar cada una de las siguientes moléculas utilizando una reacción de sustitución nucleofílica en algún paso?
- (a) $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ (b) $\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$
(c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
- 11.29** ¿Cuál reacción esperarías que sea más rápida en cada uno de los siguientes pares?
- (a) El desplazamiento S_N2 por I^- en CH_3Cl o en CH_3OTos
(b) El desplazamiento S_N2 por CH_3CO_2^- en bromoetano o en bromociclohexano
(c) El desplazamiento S_N2 en 2-bromopropano por $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ o por CN^-
(d) El desplazamiento S_N2 por $\text{HC}\equiv\text{C}^-$ en bromometano en benceno o en acetonitrilo
- 11.30** ¿Qué productos esperarías obtener de la reacción del 1-bromopropano con cada uno de los siguientes compuestos?
- (a) NaNH_2 (b) $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ (c) NaI
(d) NaCN (e) $\text{NaC}\equiv\text{CH}$ (f) Mg , después H_2O
- 11.31** ¿Cuál reactivo es más nucleofílico en cada uno de los siguientes pares? Explique
- (a) $^- \text{NH}_2$ o NH_3 (b) H_2O o CH_3CO_2^- (c) BF_3 o F^-
(d) $(\text{CH}_3)_3\text{P}$ o $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ (e) I^- o Cl^- (f) $^- \text{C}\equiv\text{N}$ o $^- \text{OCH}_3$
- 11.32** Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a las siguientes descripciones:
- (a) Un haluro de alquilo que da una mezcla de tres alquenos en la reacción E2
(b) Un organohaluro que no experimentará sustitución nucleofílica
(c) Un haluro de alquilo que da un producto anti Zaitsev en la reacción E2
(d) Un alcohol que reacciona rápidamente con HCl a 0°C
- 11.33** Dibuje todos los isómeros del $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$, nómbralos y arréguelos en orden decreciente según su reactividad en la reacción S_N2 .

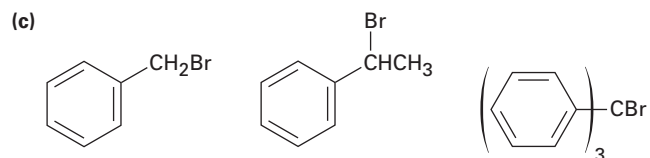
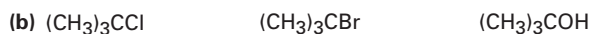
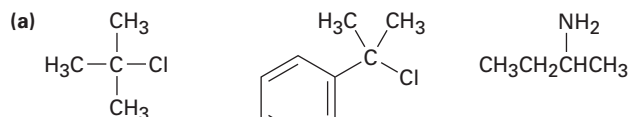
11.34 Se ha llevado a cabo el siguiente ciclo de Walden. Explique los resultados e indique donde ocurre la inversión de Walden.



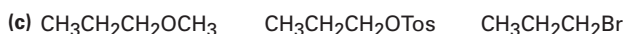
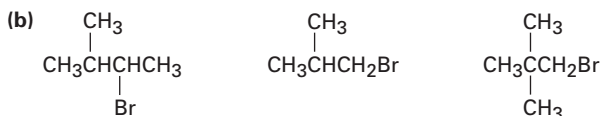
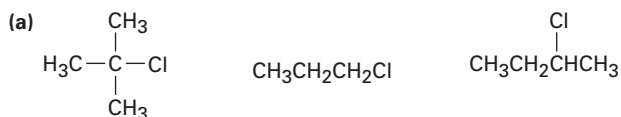
11.35 Es poco probable que las reacciones mostradas abajo ocurran como están escritas. Diga qué hay de erróneo en cada una y prediga el producto real.



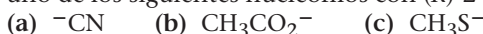
11.36 Ordene cada uno de los siguientes conjuntos de compuestos con respecto a la reactividad S_N1 :



11.37 Ordene cada uno de los siguientes conjuntos de compuestos con respecto a la reactividad S_N2 :

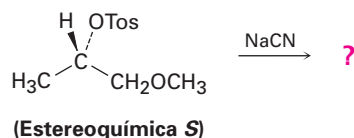


11.38 Prediga el producto y dé la estereoquímica que resultan de la reacción de cada uno de los siguientes nucleófilos con (*R*)-2-bromooctano:

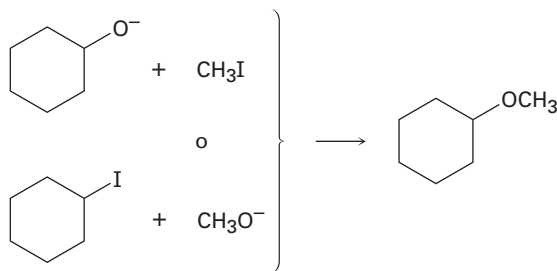


11.39 El (*R*)-2-bromooctano experimenta racemización para dar (\pm)-2-bromooctano cuando se trata con NaBr en sulfóxido de dimetilo. Explique.

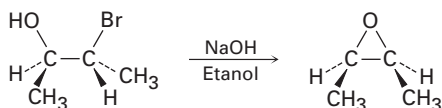
11.40 La reacción del siguiente tosilato *S* con ion cianuro genera como producto un nitrilo que también tiene estereoquímica *S*. Explique.



11.41 Con frecuencia pueden prepararse éteres por la reacción S_N2 de iones alcóxido, RO^- , con haluros de alquilo. Suponga que quiere preparar el éter ciclohexil metílico. ¿Cuál de las dos rutas posibles mostradas abajo escogería? Explique.

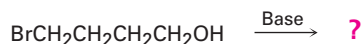


11.42 En la sección 7.8 vimos que las bromohidrinas se convierten en epóxidos cuando son tratadas con una base. Proponga un mecanismo y utilice flechas curvas para mostrar el flujo de los electrones.



11.43 Muestre la estereoquímica del epóxido (véase el problema 11.42) que obtendría por la formación de una bromohidrina a partir del *trans*-2-buteno, seguida por el tratamiento con una base.

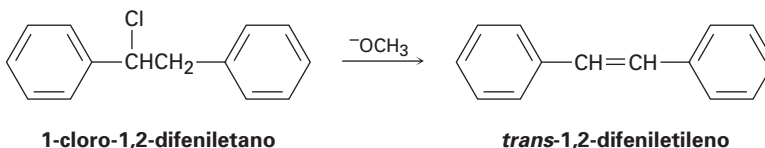
- 11.44 De acuerdo con su respuesta al problema 11.42, ¿qué puede esperar cuando se trata del 4-bromo-1-butanol con una base?



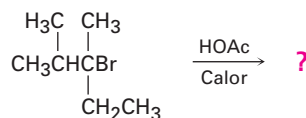
- 11.45 El siguiente bromuro de alquilo terciario no experimenta una reacción de sustitución nucleofílica por los mecanismos $\text{S}_{\text{N}}1$ o $\text{S}_{\text{N}}2$. Explique.



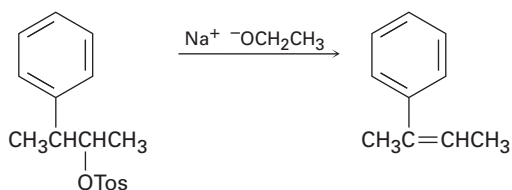
- 11.46 Además de que no experimenta reacciones de sustitución, el bromuro de alquilo mostrado en el problema 11.45 tampoco experimenta una reacción de eliminación cuando se trata con una base. Explique.
- 11.47 El 1-cloro-1,2-difeniletano puede experimentar una eliminación E2 para dar *cis*- o *trans*-1,2-difeniletieno (estilbeno). Dibuje las proyecciones de Newman de las conformaciones del reactivo que conducen a ambos productos posibles y sugiera una razón de por qué el alqueno *trans* es el producto principal.



- 11.48 Prediga el alqueno principal que se produce por la siguiente reacción E1:

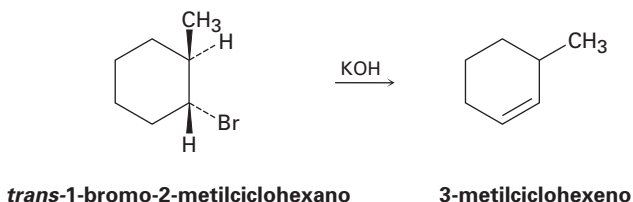


- 11.49 El tosilato de (2*R*,3*S*)-3-fenil-2-butanol experimenta una eliminación E2 cuando se trata con etóxido de sodio para producir el (*Z*)-2-fenil-2-buteno. Explique utilizando proyecciones de Newman.

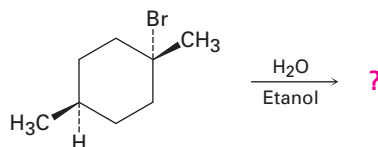


- 11.50 De acuerdo con su respuesta al problema 11.49, ¿cuál alqueno, *E* o *Z*, esperaría de una reacción E2 en el tosilato del (2*R*,3*R*)-3-fenil-2-butanol? ¿Cual alqueno resultaría de la reacción E2 en los tosilatos (2*S*,3*R*) y en el (2*S*,3*S*)? Explique.

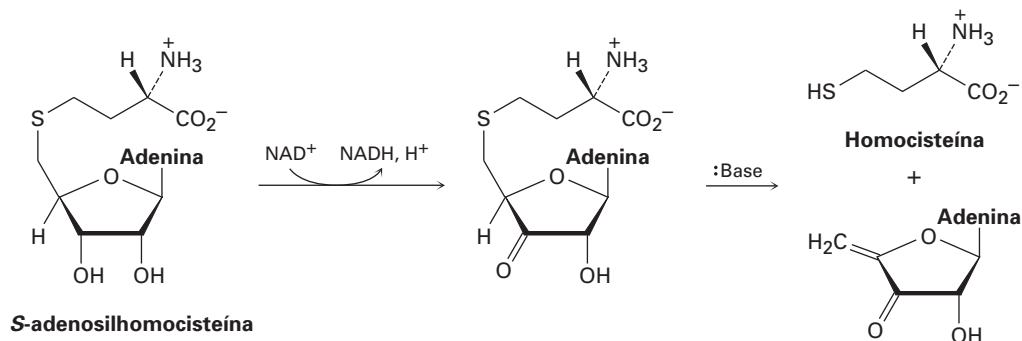
11.51 ¿Cómo puede explicar el hecho de que el *trans*-1-bromo-2-metilciclohexano produce el producto de eliminación anti Zaitsev 3-metilciclohexeno cuando se trata con una base?



11.52 Prediga el (los) producto(s) de la siguiente reacción, indicando la estereoquímica donde sea necesario.

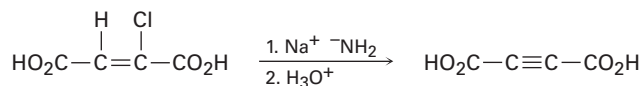


11.53 El metabolismo de la *S*-adenosilhomocisteína (sección 11.6) involucra la siguiente secuencia. Proponga un mecanismo para el segundo paso.

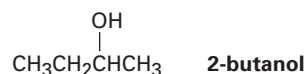


11.54 La reacción del yodoetano con CN^- produce una pequeña cantidad de *isonitrilo*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}\equiv\text{C}$, junto con el nitrilo $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ como producto principal. Escriba las estructuras de electrón-punto para ambos productos, asigne cargas formales a medida que sea necesario y proponga mecanismos para explicar su formación.

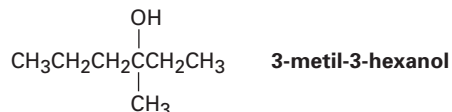
11.55 Los alquinos pueden prepararse por la deshidrohalogenación de haluros vinílicos en una reacción que es esencialmente un proceso E2. Al estudiar la estereoquímica de esta eliminación, se encontró que el ácido (*Z*)-2-cloro-2-butenoioico reacciona 50 veces más rápido que el isómero *E* correspondiente. ¿Qué conclusión puede deducir acerca de la estereoquímica de las eliminaciones de los haluros vinílicos? ¿Cómo compararía este resultado con las eliminaciones de los haluros de alquilo?



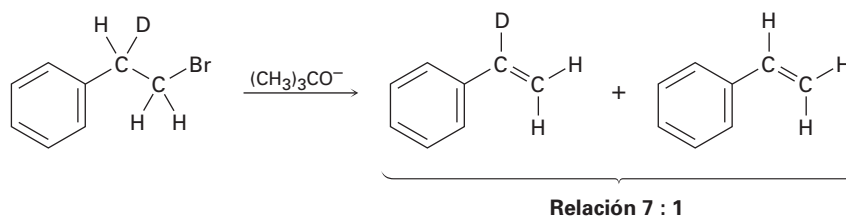
- 11.56 El (S)-2-butanol se racemiza lentamente al dejarlo en presencia de ácido sulfúrico diluido. Explique.



- 11.57 La reacción de HBr con (R)-3-metil-3-hexanol da lugar al 3-bromo-3-metilhexano racémico. Explique.

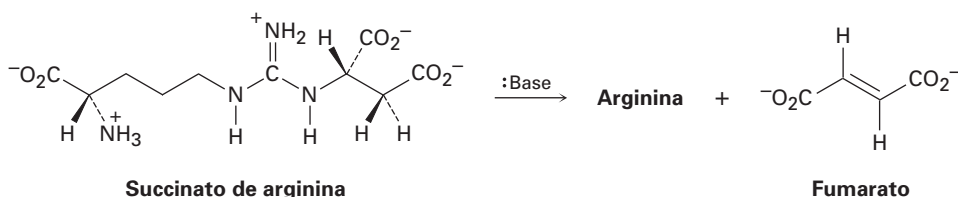


- 11.58 Cuando se trata el 1-bromo-2-deuterio-2-feniletano con una base fuerte se obtiene una mezcla de fenilietilenos deuterados y no deuterados en una relación aproximada 7:1. Explique.

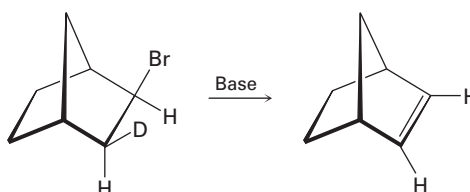


- 11.59 Proponga una estructura para un haluro de alquilo que únicamente da (E)-3-metil-2-fenil-2-penteno en la eliminación E2. Asegúrese de indicar la estereoquímica.

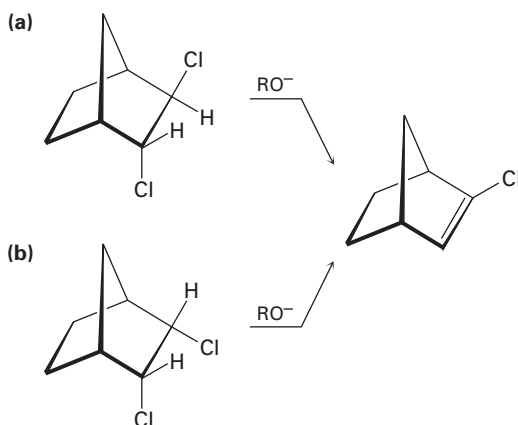
- 11.60 Una etapa en el ciclo de la urea para eliminar el amoníaco del cuerpo es la conversión del succinato de arginina al aminoácido arginina más fumarato. Proponga un mecanismo para la reacción y muestre la estructura de la arginina.



- 11.61 Aunque se prefiere la geometría anti periplanar para las reacciones E2, ésta no es absolutamente necesaria. El compuesto deuterado de bromo mostrado aquí reacciona con una base fuerte para producir un alqueno no deuterado. Obviamente, ha ocurrido una eliminación sin. Haga un modelo molecular del reactivo y explique el resultado.

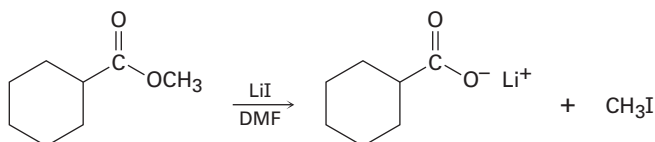


11.62 De acuerdo con su respuesta al problema 11.61 explique por qué uno de los siguientes isómeros experimenta una reacción E2 aproximadamente 100 veces más rápido que el otro. ¿Cuál isómero es más reactivo y por qué?



11.63 Existen ocho diastereómeros del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano. Dibuje cada uno en su conformación de silla más estable. Un isómero pierde el HCl en una reacción E2 casi 1000 veces más lentamente que los otros. ¿Cuál isómero reacciona tan lentamente y por qué?

11.64 Los ésteres metílicos (RCO_2CH_3) experimentan una reacción de ruptura para producir iones carboxilato más yodometano cuando se calientan con LiI en dimetilformamida:

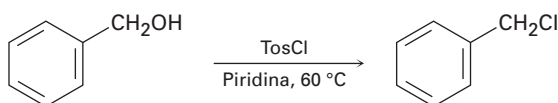


Se ha obtenido la siguiente evidencia: (1) la reacción es más rápida en DMF que en etanol. (2) El éster etílico correspondiente ($\text{RCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se rompe aproximadamente 10 veces más lentamente que el éster metílico. Proponga un mecanismo para la reacción. ¿Qué otros tipos de evidencia experimental puede obtener para apoyar su hipótesis?

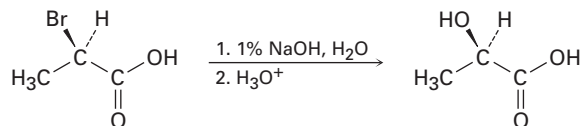
11.65 La reacción del 1-clorooctano con CH_3CO_2^- para dar acetato de octilo se acelera enormemente al añadir una pequeña cantidad de ion yoduro. Explique.

11.66 El compuesto X es ópticamente inactivo y tiene la fórmula $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2$. Cuando se trata con una base fuerte, X da el hidrocarburo Y, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}$. El compuesto Y absorbe 2 equivalentes de hidrógeno cuando se reduce sobre un catalizador de paladio y reacciona con ozono para dar dos fragmentos. Un fragmento, Z, es un aldehído con la fórmula $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$. El otro fragmento es glioxal, $(\text{CHO})_2$. Escriba las reacciones involucradas y sugiera estructuras para X, Y y Z. ¿Cuál es la esteoquímica de X?

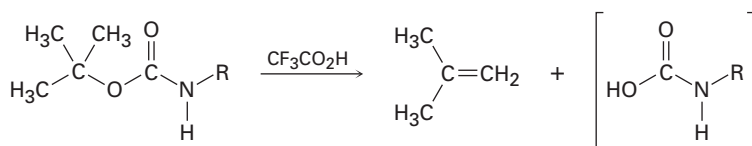
11.67 Cuando se trata a un alcohol primario con cloruro de *p*-toluensulfonilo a temperatura ambiente en presencia de una base orgánica como la piridina, se forma un tosilato. Cuando se realiza la misma reacción a una temperatura mayor, se forma con frecuencia un cloruro de alquilo. Explique.



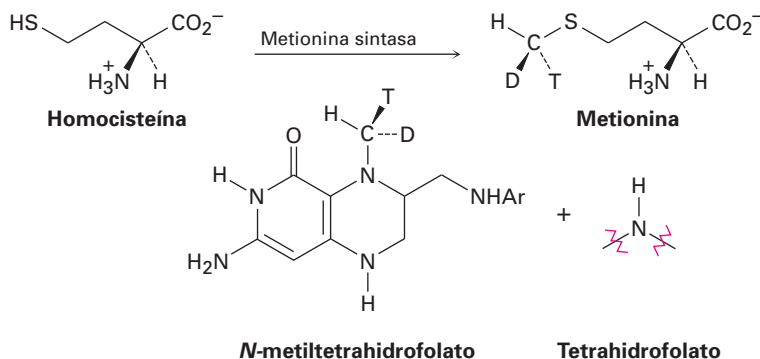
- 11.68** Las reacciones S_N2 ocurren con la inversión de la configuración y las reacciones S_N1 suceden con racemización. Sin embargo, la siguiente reacción de sustitución ocurre con *retención* completa de la configuración. Proponga un mecanismo.



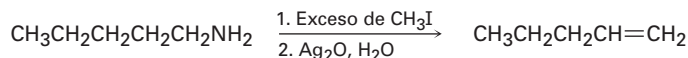
- 11.69** Proponga un mecanismo para la siguiente reacción, una etapa importante en la síntesis de proteínas en el laboratorio.



- 11.70** El aminoácido metionina se forma por una reacción de metilación de homocisteína con *N*-metiltetrahidrofolato. Se ha probado la estereoquímica de la reacción al efectuar la transformación utilizando un donador con un “grupo metilo quiral” que contiene isótopos de hidrógeno protio (H), deuterio (D) y tritio (T). ¿La reacción de metilación ocurre con inversión o con retención de la configuración?



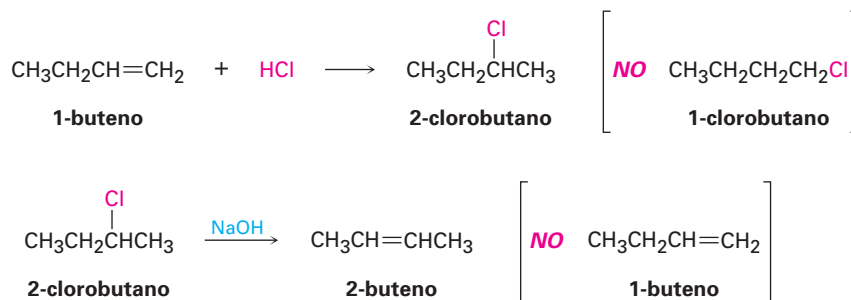
- 11.71** Las aminas se convierten en alquenos por un proceso de dos etapas llamado la *eliminación de Hoffman*. La reacción S_N2 de la amina con un exceso de CH_3I en la primera etapa produce un intermediario que experimenta una reacción E2 cuando se trata con un óxido de plata como base. Por ejemplo, la pentilamina produce 1-penteno. Proponga una estructura para el intermediario y explique por qué experimenta una eliminación rápidamente.



12

Determinación de la estructura: espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo

Prácticamente todo lo que hemos dicho en capítulos anteriores se ha definido sin ninguna prueba. Por ejemplo, en la sección 6.8 dijimos que se cumple la regla de Markovnikov en las reacciones de adición electrofílica y que el tratamiento del 1-buteno con HCl produce 2-clorobutano en lugar de 1-clorobutano. De manera similar, en la sección 11.7 dijimos que se cumple la regla de Zaitsev en las reacciones de eliminación y que el tratamiento del 2-clorobutano con NaOH produce 2-buteno en lugar de 1-buteno. ¿Pero cómo sabemos que estas afirmaciones son correctas? La respuesta a ésta y varias miles de preguntas similares es que se han determinado experimentalmente las estructuras de los productos de reacción.



En el siglo XIX y a principios del XX la determinación de la estructura de un compuesto orgánico era un proceso difícil y que consumía mucho tiempo, pero ahora están disponibles técnicas poderosas que simplifican enormemente el problema. En éste y en el siguiente capítulo veremos cuatro técnicas de este tipo: espectrometría de masas (EM), espectroscopia de infrarrojo (IR), espectroscopia de ultravioleta (UV), y espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), y veremos el tipo de información que puede obtenerse de cada una.

Espectrometría de masas ¿Cuál es la masa molecular y la fórmula?
Espectroscopia de infrarrojo ¿Qué grupos funcionales están presentes?

**Espectroscopia
de ultravioleta**

¿Está presente un sistema de electrones π conjugados?

**Espectroscopia de
resonancia magnética
nuclear**

¿Cuál es la estructura de carbono-hidrógeno y conectividad?

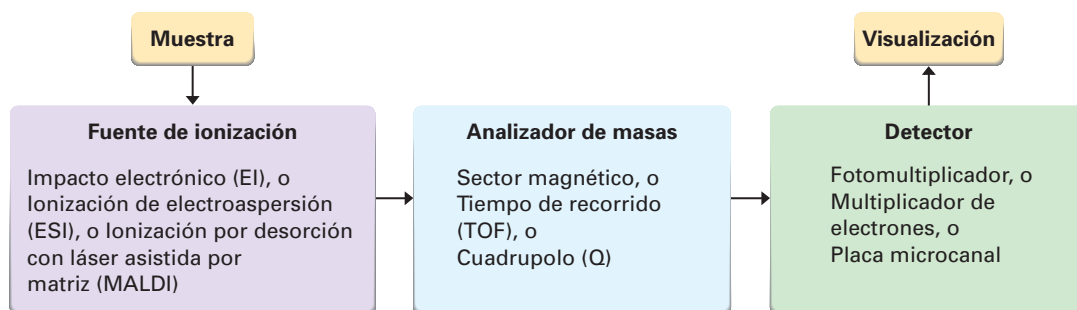
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Encontrar las estructuras de nuevas moléculas, ya sean pequeñas sintetizadas en el laboratorio o de proteínas y ácidos nucleicos grandes halladas en los organismos vivos, es primordial en el desarrollo de la química y la bioquímica. Sólo podemos estudiar de manera superficial la determinación de la estructura en este libro, pero después de leer éste y el siguiente capítulo debería tener una buena idea del intervalo de las técnicas estructurales disponibles y de cómo y cuándo se utiliza cada una.

12.1 Espectrometría de masas de moléculas pequeñas: instrumentos de sector magnético

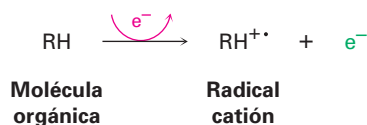
En su definición más sencilla, la **espectrometría de masas (EM)** es una técnica para medir la masa y, por tanto, la masa molecular (MM) de una molécula. Además, con frecuencia es posible obtener información acerca de las moléculas al medir las masas de los fragmentos producidos cuando se rompen las moléculas.

Están disponibles más de 20 tipos diferentes de espectrómetros de masas que dependen de la aplicación prevista, pero todos tienen tres partes básicas: una *fente de ionización* en la que se ioniza a las moléculas, un *analizador de masas* en el que se separan los iones por su relación de masa a carga (m/z), y un *detector* en el que registran los iones separados.



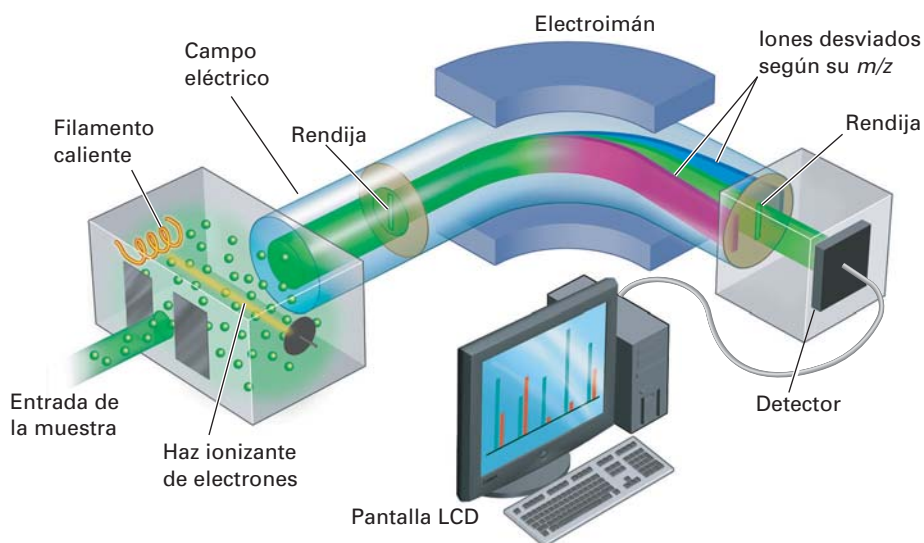
Quizás el espectrómetro de masas más común utilizado para propósitos rutinarios en el laboratorio, es el instrumento con impacto electrónico y con sector magnético mostrado esquemáticamente en la figura 12.1. En la fuente de ionización se evapora una pequeña cantidad de la muestra, donde ésta se bombardea por un flujo de electrones de alta energía. Puede variarse la energía del haz de electrones pero por lo regular es de 70 electrón volts (eV), o 6700 kJ/mol. Cuando un electrón de alta energía golpea una molécula orgánica, desprende un electrón de valencia de la molécula, produciendo un *radical catión*; *catión* porque

la molécula pierde un electrón y tiene ahora una carga positiva; *radical* porque la molécula tiene ahora un número impar de electrones.



El bombardeo electrónico transfiere tanta energía que la mayor parte de los radicales catión se *fragmentan* después de la formación. Salen despedidos por la acción de un campo eléctrico y lo fragmenta en pedazos más pequeños, algunos de los cuales retienen la carga positiva, y algunos de los cuales son neutros. Los fragmentos fluyen a través de una tubería curvada en un campo magnético poderoso, el cual los desvía a diferentes rutas de acuerdo con su relación de masa a carga (m/z). Los fragmentos neutros no son desviados por el campo magnético y se pierden en las paredes de la tubería, pero los fragmentos cargados positivamente son registrados por el detector en el espectrómetro de masas, el cual los registra en forma de picos en las distintas relaciones de m/z . Dado que por lo regular es 1 el número de cargas z en cada ion, el valor de m/z de cada ion es sencillamente su masa m . Pueden analizarse masas de hasta aproximadamente 2500 unidades de masa atómica (uma).

Figura 12.1 Esquema de un espectrómetro de masas de ionización con electrones y sector magnético. Las moléculas se ionizan al colisionar contra electrones de alta energía, causando que se fragmenten algunas de las moléculas. El paso de los fragmentos cargados a través de un campo magnético los separa de acuerdo con sus masas.



El **espectro de masas** de un compuesto se representa típicamente como una gráfica de barras con las masas (valores m/z) en el eje x , y la intensidad, o abundancia relativa de los iones de cierta relación m/z que llega al detector en el eje y . Al pico más alto que se le asigna una intensidad del 100 por ciento, se llama **pico base**, y el pico que corresponde al radical catión sin fragmentar se llama **pico principal** o *ion molecular* (M^+). La figura 12.2 muestra el espectro de masas del propano.

Por lo regular, los patrones de la fragmentación espectral de masas son complejos, y con frecuencia el ion molecular no es el pico base. Por ejemplo, el espectro de masas del propano en la figura 12.2 muestra un ion molecular de $m/z = 44$, que es sólo casi el 30% de la altura del pico base de $m/z = 29$. Además, están presentes varios otros iones fragmentados.

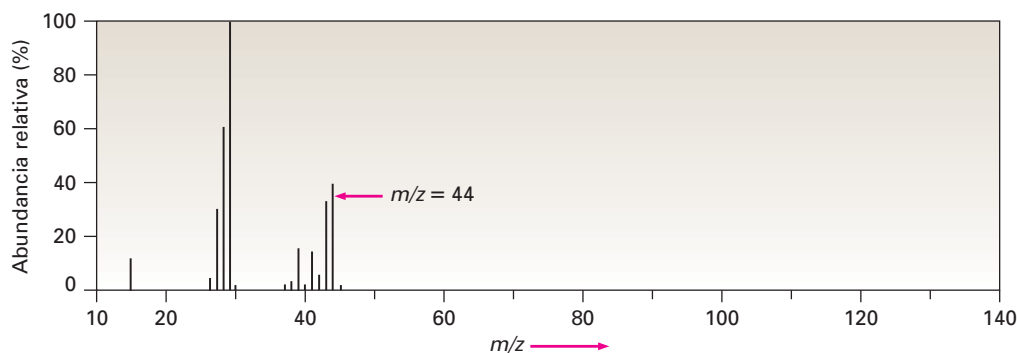


Figura 12.2 Espectro de masas del propano (C_3H_8 ; MM = 44).

12.2 Interpretación de los espectros de masas

¿Qué tipos de información podemos obtener de un espectro de masas? Ciertamente la información más obvia es la masa molecular, el cual puede ser invaluable por sí mismo; por ejemplo, si nos dieran muestras de hexano (MM = 86), 1-hexeno (MM = 84) y 1-hexino (MM = 82), la espectrometría de masas las distinguiría fácilmente.

Algunos instrumentos, llamados *espectrómetros de masas de doble enfoque*, tienen tanta resolución que proveen mediciones de masas exactas con una precisión de 5 ppm, o de alrededor de 0.0005 uma, haciendo posible distinguir entre dos fórmulas con la misma masa nominal; por ejemplo, el C_5H_{12} y el C_4H_8O tienen una MM = 72, pero difieren ligeramente más allá del punto decimal: el C_5H_{12} tiene una masa exacta de 72.0939 uma, mientras que el C_4H_8O tiene una masa exacta de 72.0575 uma. Un instrumento con mayor resolución puede distinguirlos fácilmente, sin embargo, nótese que las mediciones de la masa exacta se refieren a las moléculas con composiciones isotópicas específicas; por tanto, se mide la suma de las masas atómicas exactas de los isótopos específicos en una molécula —1.00783 uma para 1H , 12.00000 uma para ^{12}C , 14.00307 uma para ^{14}N , 15.99491 uma para ^{16}O , y así sucesivamente—, en lugar de la suma de las masas atómicas promedio que se encuentran en una tabla periódica.

Desafortunadamente, no todos los compuestos muestran un ion molecular en su espectro de masas. Aunque por lo regular M^+ es fácil de identificar si es abundante, algunos compuestos, como el 2,2-dimetilpropano, se fragmentan tan fácilmente que se observa el ion molecular (figura 12.3). En tales casos, los métodos de ionización “suave” alternativos que no utilizan bombardeo de electrones pueden prevenir o minimizar la fragmentación.

Conocer la masa molecular permite limitar enormemente las opciones de la fórmula molecular; por ejemplo, si el espectro de masas de un compuesto desconocido muestra un ion molecular de $m/z = 110$, es probable que la fórmula molecular sea C_8H_{14} , $C_7H_{10}O$, $C_6H_6O_2$ o $C_6H_{10}N_2$. Siempre existe un número de fórmulas moleculares posibles para todas las masas moleculares con excepción de las más bajas; los programas de computadora fácilmente pueden generar una lista de opciones.

Otro punto acerca de la espectrometría de masas, apreciable en el espectro del propano (figura 12.2), es que el pico para el ion molecular no está en el valor m/z más alto. También hay un pequeño pico en $M+1$ debido a la presencia de isótopos diferentes en las moléculas. Aunque el ^{12}C es el isótopo de carbono más abundante, también está presente una pequeña cantidad (abundancia na-

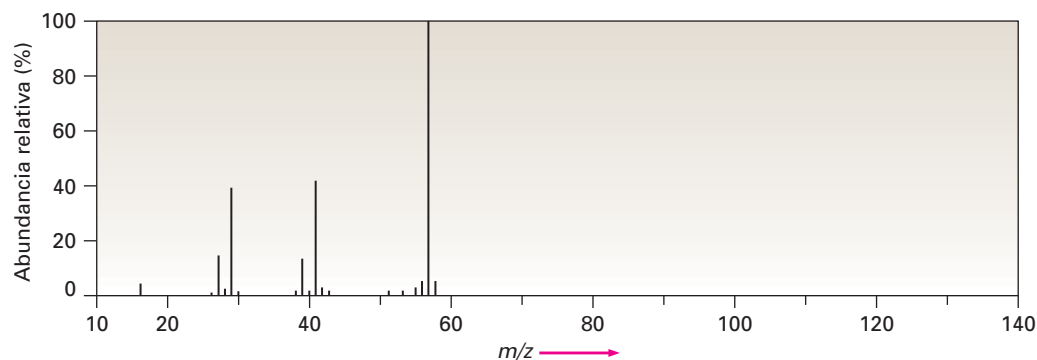


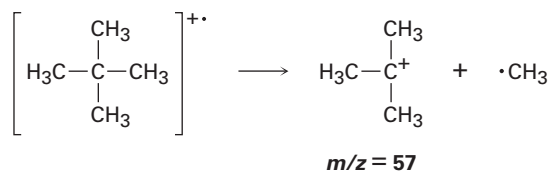
Figura 12.3 Espectro de masas del 2,2-dimetilpropano (C_5H_{12} ; MM = 72). No se observan iones moleculares cuando se utiliza ionización de impacto electrónico. (¿Cuál es la estructura del pico M^+ de $m/z = 57$?)

tural de 1.10 por ciento) de ^{13}C . Por tanto, es probable que un cierto porcentaje de las moléculas analizadas en el espectrómetro de masas contengan un átomo de ^{13}C , dando origen al pico observado en $M+1$. Además, está presente una pequeña cantidad de 2H (deuterio, abundancia natural de 0.015 por ciento), haciendo otra contribución al pico en $M+1$.

La espectrometría de masas sería útil aun si la masa molecular y la fórmula fueran la única información que pudiera obtenerse, pero de hecho, ofrece mucho más. Por una parte, el espectro de masas de un compuesto sirve como un tipo de “huella digital molecular”. En una manera única, cada uno de los fragmentos de un compuesto orgánico depende de su estructura, y es pequeña la probabilidad de que dos compuestos tengan espectros de masas idénticos. Por tanto, a veces es posible identificar un compuesto desconocido por comparación basada en computadora de su espectro de masas a uno de los más de 390,000 espectros de masa registrados en una base de datos llamada *Registro de datos espectrales de masas*.

También es posible derivar información estructural acerca de una molécula interpretando su patrón de fragmentación, la cual ocurre cuando el radical catión de alta energía sale despedido por la ruptura espontánea de un enlace. Uno de los dos fragmentos retiene la carga positiva y corresponde a un carbocatión, mientras que el otro fragmento es un radical neutro.

Como cabría esperar, con frecuencia la carga positiva permanece con el fragmento que tiene mejor capacidad para estabilizarlo; en otras palabras, con frecuencia se forma un carbocatión relativamente estable durante la fragmentación, por ejemplo, el 2,2-dimetilpropano tiende a fragmentarse de tal manera que la carga positiva permanece con el grupo *ter*-butilo, por lo que el 2,2-dimetilpropano tiene un pico base de $m/z = 57$, que corresponde a $C_4H_9^+$ (figura 12.3).



Debido a que por lo regular los patrones de fragmentación espectral de masas son complejos, con frecuencia es difícil asignar estructuras a los iones fragmentados. La mayor parte de los hidrocarburos se fragmentan de varias maneras, tal como muestra el espectro de masas del hexano en la figura 12.4. El

espectro del hexano muestra un ion molecular moderadamente abundante de $m/z = 86$ y iones fragmentados de $m/z = 71, 57, 43$ y 29 . Dado que todos los enlaces carbono-carbono del hexano son similares electrónicamente, se rompen en un grado similar, dando origen a la mezcla de iones observada.

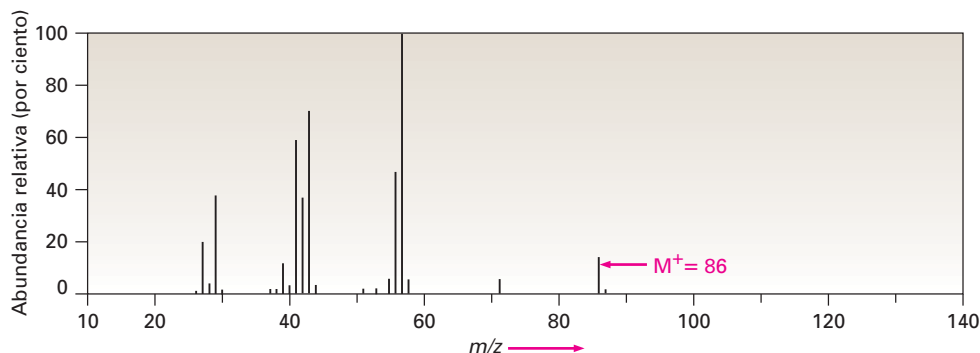
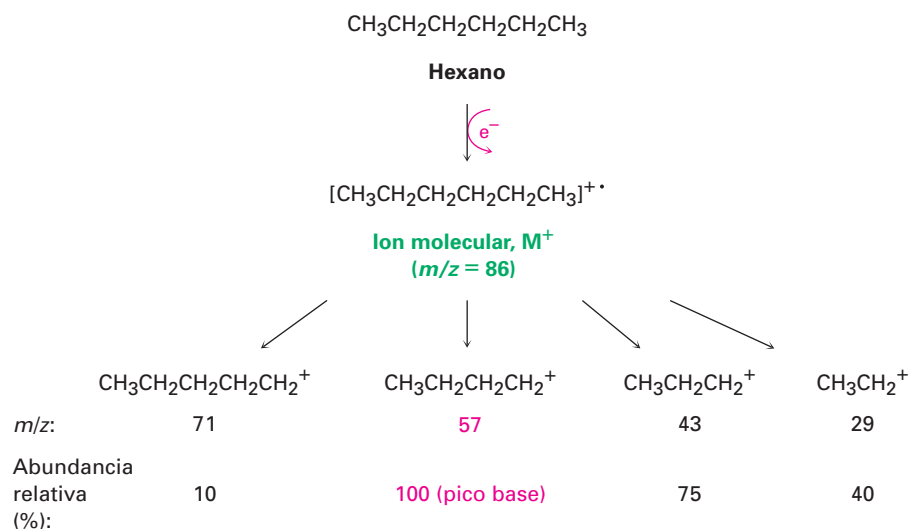


Figura 12.4 Espectro de masas del hexano (C_6H_{14} ; MM = 86). El pico base está en $m/z = 57$, y están presentes otros iones numerosos.

La figura 12.5 muestra cómo pueden surgir los fragmentos del hexano. La pérdida de un radical metilo del radical catión del hexano ($M^+ = 86$) da origen a un fragmento de masa 71; la pérdida de un radical etilo explica un fragmento de masa 57; la pérdida de un radical propilo justifica un fragmento de masa 43; y la pérdida de un radical butilo es responsable de un fragmento de masa 29. Con habilidad y práctica, a veces es posible analizar el patrón de fragmentación de un compuesto desconocido y trabajar hacia atrás a una estructura que sea compatible con la información.

Figura 12.5 Fragmentación del hexano en un espectrómetro de masas.



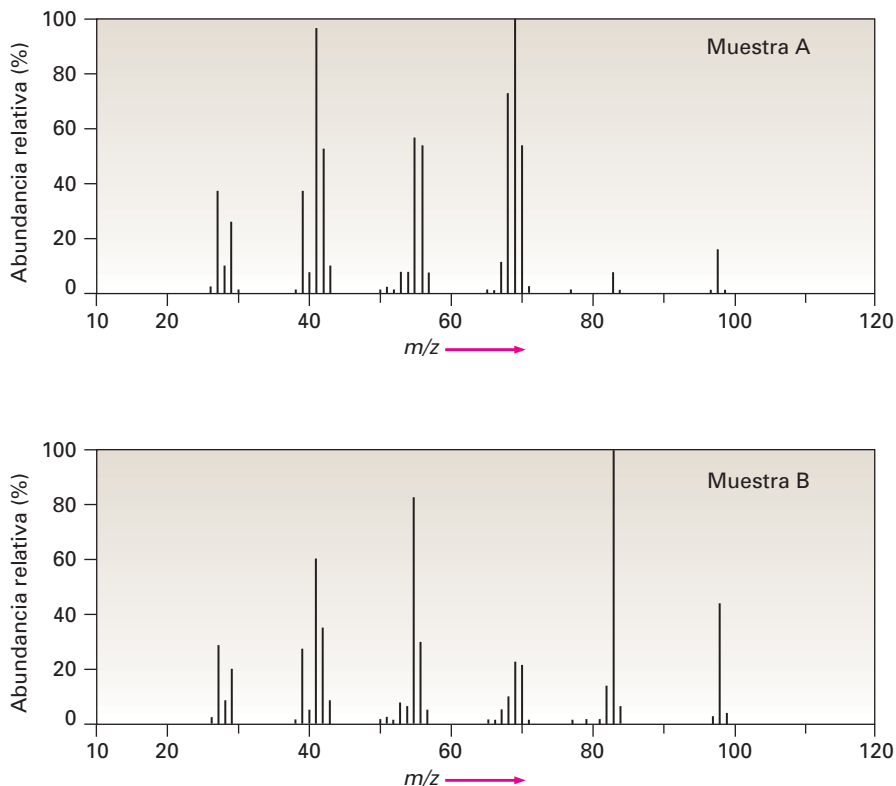
En el ejemplo resuelto 12.1 se da un ejemplo de cómo puede utilizarse la información de los patrones de fragmentación para resolver problemas estructurales. Este ejemplo es sencillo, pero los principios utilizados son ampliamente aplicables para la determinación de la estructura orgánica por espectrometría de masas. En la siguiente sección y en los últimos capítulos veremos que los grupos funcionales específicos, como alcoholes, cetonas, aldehídos y aminas, muestran tipos específicos de fragmentaciones espectrales de masas que pueden interpretarse para proveer información estructural.

EJEMPLO RESUELTO 12.1

Utilización de espectros de masas para identificar compuestos

Suponga que tiene dos muestras sin etiquetar, una de metilciclohexano y la otra de etilciclohexano. ¿Cómo puede utilizar la espectrometría de masas para diferenciarlos? En la figura 12.6 se muestran los espectros de masas de ambos.

Figura 12.6 Espectros de masas de las muestras sin etiquetar A y B para el ejemplo resuelto 12.1.

**Estrategia**

Observe las estructuras posibles y decida sobre cómo difieren. Piense acerca de cómo cualquiera de estas diferencias en la estructura pueden dar origen a las diferencias en los espectros de masas; por ejemplo, el metilciclohexano tiene un grupo $-\text{CH}_3$, y el etilciclohexano tiene un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, los cuales deben afectar los patrones de fragmentación.

Solución

Ambos espectros de masas muestran iones moleculares de $M^+ = 98$, que corresponde a C_7H_{14} , pero difieren en sus patrones de fragmentación. La muestra A tiene su pico base de $m/z = 69$, que corresponde a la pérdida de un grupo CH_2CH_3 (29 unidades de masa), pero B tiene un pico más bien pequeño de $m/z = 69$. La muestra B muestra un pico base de $m/z = 83$, que corresponde a la pérdida de un grupo CH_3 (15 unidades de masa), pero la muestra A únicamente tiene un pico pequeño de $m/z = 83$, por lo que podemos estar razonablemente seguros que A es el etilciclohexano y B es el metilciclohexano.

Problema 12.1

La hormona sexual masculina testosterona contiene C, H y O y tiene una masa de 288.2089 una determinada por un espectrómetro de masas de alta resolución. ¿Cuál es la fórmula molecular probable de la testosterona?

Problema 12.2 En la figura 12.7 se muestran dos espectros de masas. Un espectro es del 2-metil-2-penteno; el otro es del 2-hexeno. ¿Cuál es cuál? Explique.

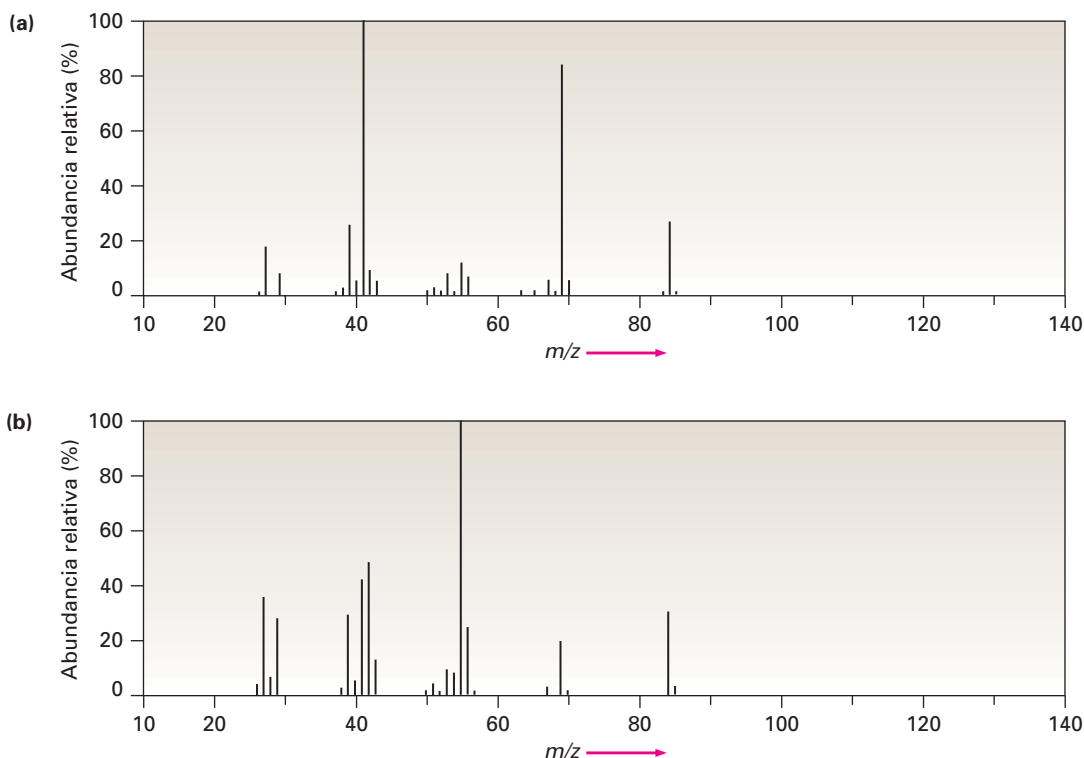


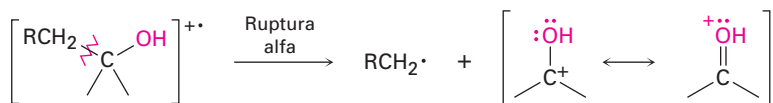
Figura 12.7 Espectros de masas para el problema 12.2.

12.3 Espectrometría de masas de algunos grupos funcionales comunes

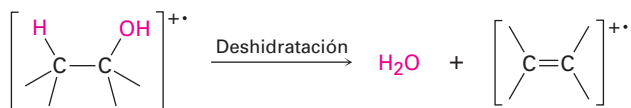
A medida que se trate cada grupo funcional en capítulos futuros, se describirán las características de las fragmentaciones espectrales de masas de tal grupo, aunque indicaremos como vistazo previo algunas características que distinguen a varios grupos funcionales comunes.

Alcoholes

Los alcoholes experimentan fragmentación en el espectrómetro de masas por dos vías: *ruptura α* y *deshidratación*. En la vía de la ruptura α , se rompe un enlace C–C cercano al grupo hidroxilo, lo que produce un radical neutro más un catión estabilizado por resonancia que contiene oxígeno.

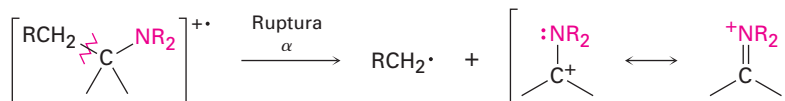


En la vía de la deshidratación, se elimina agua, produciendo un catión radical alqueno con una masa con 18 unidades menos que el M^+ .



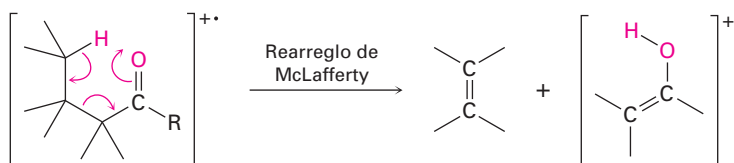
Aminas

Las aminas alifáticas experimentan una ruptura α característica en el espectrómetro de masas, similar a la observada para los alcoholes. Se rompe un enlace C-C cercano al átomo de nitrógeno, produciendo un radical alquilo y un catión estabilizado por resonancia que contiene nitrógeno.

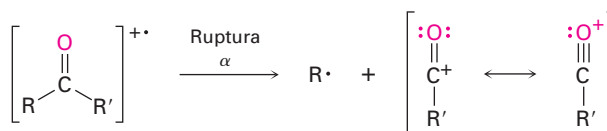


Compuestos carbonílicos

Las cetonas y los aldehídos que tienen un hidrógeno en un carbono a tres átomos del grupo carbonilo experimentan una ruptura de masas característica llamada *rearrreglo de McLafferty*. Donde se transfiere el átomo de hidrógeno al oxígeno carbonílico, también se rompe un enlace C-C y se produce un fragmento de alqueno neutro y la carga permanece con el fragmento que contiene oxígeno.



Además, con frecuencia las cetonas y los aldehídos experimentan la ruptura α del enlace entre el grupo carbonilo y el carbono vecino. La ruptura α produce un radical neutro y un catión acilo estabilizado por resonancia.



EJEMPLO RESUELTO 12.2

Identificación de los patrones de fragmentación en un espectro de masas

En la figura 12.8 se muestra el espectro de masas del 2-metil-3-pentanol. ¿Qué fragmentos puede identificar?

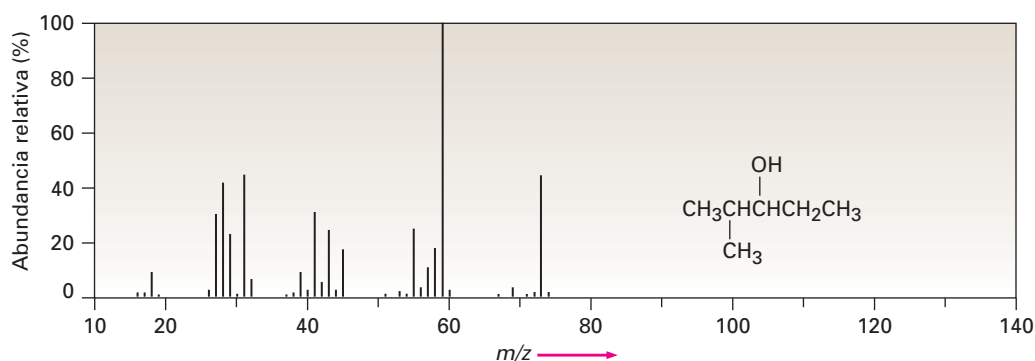
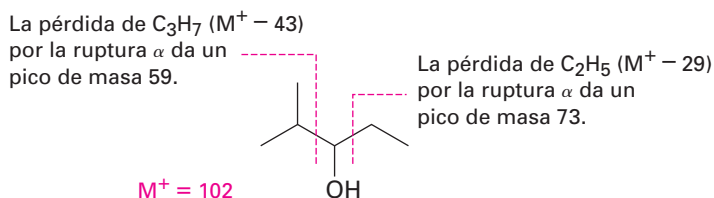


Figura 12.8 Espectro de masas del 2-metil-3-pentanol, ejemplo resuelto 12.2.

Estrategia Calcule la masa del ion molecular e identifique los grupos funcionales en la molécula, luego escriba los procesos de fragmentación que puede esperar y compare las masas de los fragmentos resultantes con los picos presentes en el espectro.

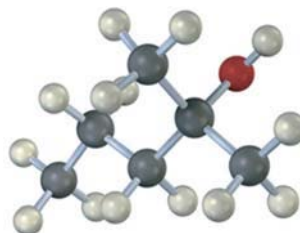
Solución El 2-metil-3-pentanol, un alcohol de cadena abierta, tiene un $M^+ = 102$ y puede esperarse que se fragmente por ruptura α y por deshidratación. Estos procesos conducirían a los iones fragmentados de $m/z = 84$, 73 y 59. De los tres fragmentos esperados, no se observa la deshidratación (no hay pico de $m/z = 84$), pero suceden ambas rupturas α ($m/z = 73$, 59).



Problema 12.3 ¿Cuáles son las masas de los fragmentos cargados producidos en las siguientes vías de ruptura?

- Ruptura α de la 2-pentanona ($CH_3COCH_2CH_2CH_3$)
- Deshidratación del ciclohexanol (hidroxiciclohexano)
- Rearreglo de McLafferty de la 4-metil-2-pentanona [$CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$]
- Ruptura α de la trietilamina [$(CH_3CH_2)_3N$]

Problema 12.4 Prediga las masas del ion principal y de los fragmentos varios que puede esperar encontrar en el espectro de masas de la siguiente molécula:



12.4 Espectrometría de masas en la química biológica: instrumentos para el tiempo de recorrido (TOF)

La mayor parte de los análisis bioquímicos por EM utilizan ionización de electrospersión (ESI) o ionización por desorción con láser asistida por matriz (MALDI), unida típicamente a un analizador de masas de tiempo de vuelo (TOF). ESI y MALDI son métodos de ionización “suave” que producen moléculas cargadas con poca fragmentación, aun con muestras biológicas de muy alta masa molecular.

En una fuente ESI, se disuelve la muestra M en un disolvente polar y se aspersa a través de un tubo capilar de acero. A medida que sale del tubo, se somete a un alto voltaje que causa que se protone al eliminar iones H^+ del disolvente. Se evapora el disolvente volátil, dando moléculas de muestra protonadas varia-

bles ($M+H_n^{n+}$). En una fuente MALDI, se adsorbe la muestra sobre una matriz de un compuesto apropiado, como el ácido 2,5-dihidroxibenzoico, el cual se ioniza por una ráfaga pequeña de luz láser. El compuesto que sirve de matriz transfiere la energía a la muestra y la protona, formando iones $M+H_n^{n+}$.

Siguiendo la formación de iones, se enfocan eléctricamente las moléculas de muestra protonadas variables en un paquete pequeño con una distribución espacial estrecha, y se le da al paquete un golpe repentino de energía por un electrodo acelerador. Dado que se le da la misma energía a cada molécula en el paquete, $E = mv^2/2$, comienza a moverse con una velocidad que depende de la raíz cuadrada de su masa, $v = \sqrt{2E/m}$. Las moléculas más ligeras se mueven más rápido y las moléculas pesadas se mueven más despacio. El analizador, llamado *tubo de deriva*, es simplemente un tubo metálico conectado electrónicamente a tierra dentro del cual las moléculas cargadas diferentemente se separan a medida que se mueven hacia adelante a diferentes velocidades y toman diversas cantidades de tiempo para completar su paso. La técnica TOF es considerablemente más sensible que el sector magnético alternativo, y pueden separarse muestras de proteínas de hasta 100 kilodaltons (100,000 uma) con una exactitud de masa de 3 ppm. La figura 12.9 muestra un espectro MALDI-TOF de la lisozima en la clara de huevo de gallina, MM = 14,306.7578 daltons. (Los bioquímicos usan por lo regular la unidad *dalton*, abreviada Da, en lugar de uma.)

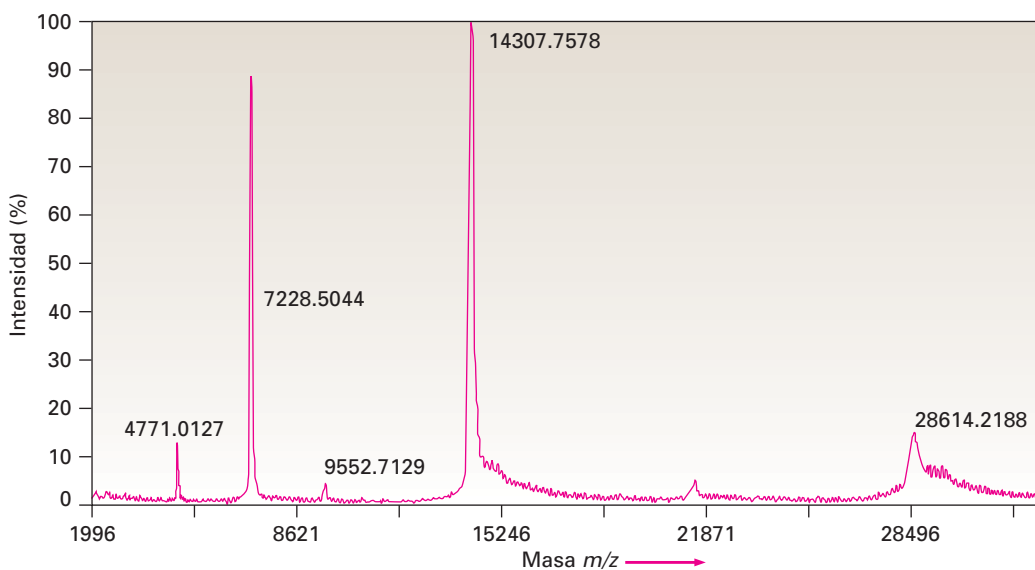


Figura 12.9 Espectro de masas MALDI-TOF de la lisozima en la clara de huevo de gallina. El pico en 14,307.7578 daltons (uma) se debe a la proteína monoprotonada, $M+H^+$, y la de 28,614.2188 daltons se debe a una impureza formada por la dimerización de la proteína. Otros picos son varias especies protonadas, $M+H_n^{n+}$.

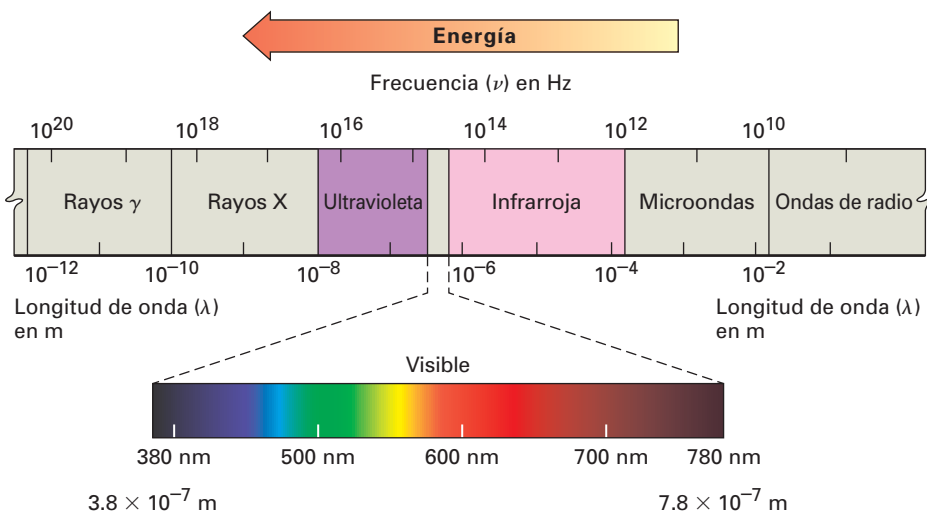
12.5 Espectroscopia y el espectro electromagnético

Las espectroscopias de infrarrojo, de ultravioleta y de resonancia magnética nuclear difieren de la espectrometría de masas, en que no son destructivas y en que involucran la interacción de las moléculas con energía electromagnética en lugar de con una fuente de ionización; sin embargo, antes de iniciar el estudio de estas técnicas revisemos brevemente la naturaleza de la energía radiante y del espectro electromagnético.

La luz visible, los rayos X, las microondas, las ondas de radio, y así sucesivamente, son todos los tipos diferentes de *radiación electromagnética*. Colecti-

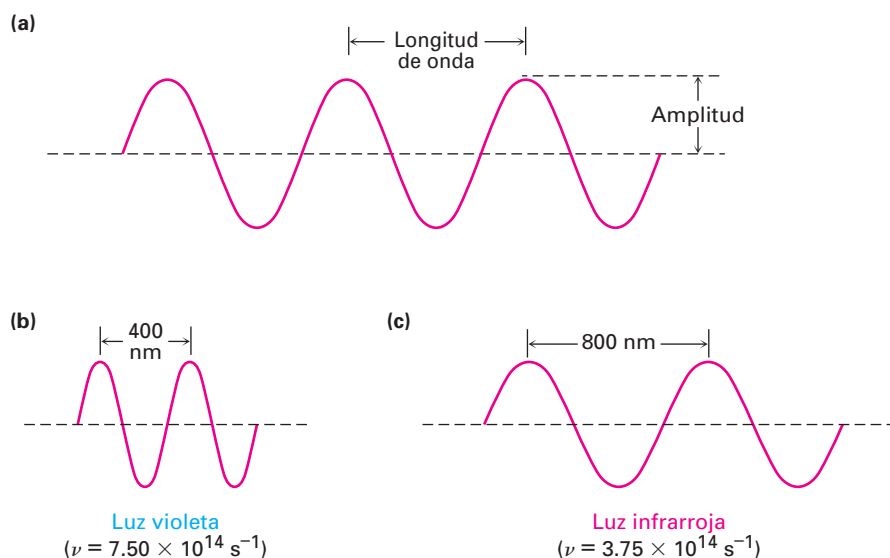
vamente, constituyen el **espectro electromagnético**, que se muestra en la figura 12.10, el cual se divide arbitrariamente en regiones, con la región familiar visible representada únicamente por una pequeña porción, de 3.8×10^{-7} m a 7.8×10^{-7} m en longitud de onda. La región visible está flanqueada por las regiones infrarroja y ultravioleta.

Figura 12.10 El espectro electromagnético cubre un intervalo continuo de longitudes de onda y frecuencias, desde las ondas de radio en el extremo de la frecuencia más baja a los rayos gama (γ) en el extremo de la frecuencia más alta. La región visible familiar está representada únicamente por una pequeña porción cerca de la mitad del espectro.



Con frecuencia se dice que la radiación electromagnética tiene un comportamiento dual. En algunos aspectos, tiene las propiedades de una partícula (llamada *fotón*), y en otros aspectos se comporta como una onda de energía. Como todas las ondas, la radiación electromagnética se caracteriza por una *longitud de onda*, una *frecuencia*, y una *amplitud* (figura 12.11). La **longitud de onda**, λ (letra griega lambda), es la distancia de un máximo de onda al siguiente. La **frecuencia**, ν (letra griega nu), es el número de ondas que pasa por un punto fijo por unidad de tiempo, dado por lo regular en segundos recíprocos (s^{-1}), o **hertz**, **Hz** ($1 \text{ Hz} = 1 \text{ s}^{-1}$). La **amplitud** es la altura de la onda, medida desde el punto medio al pico. La intensidad de energía radiante, sea un resplandor débil o una luz gadadora, es proporcional a la raíz de la amplitud de onda.

Figura 12.11 Las ondas electromagnéticas se caracterizan por una longitud de onda, una frecuencia y una amplitud. (a) La longitud de onda (λ) es la distancia entre dos máximos de onda sucesivos. La amplitud de onda es la altura de la onda medida desde el centro. (b)-(c) Lo que percibimos como tipos diferentes de radiación electromagnética son simplemente ondas con diferentes longitudes de onda y frecuencias.



Al multiplicar la longitud de onda en metros (m) de una onda por su frecuencia en segundos recíprocos (s^{-1}) da la velocidad de la onda en metros por segundo (m/s). La velocidad del recorrido de toda radiación electromagnética en el vacío es un valor constante, llamado comúnmente “velocidad de la luz” y abreviado como c . Su valor numérico está definido exactamente como $2.997\,924\,58 \times 10^8$ m/s, redondeado por lo regular a 3.00×10^8 m/s.

Longitud de onda \times Frecuencia = Velocidad

$$\lambda \text{ (m)} \times \nu \text{ (s}^{-1}\text{)} = c \text{ (m/s)}$$

$$\lambda = \frac{c}{\nu} \quad \text{o} \quad \nu = \frac{c}{\lambda}$$

Al igual que la materia que únicamente viene en unidades discretas llamadas átomos, la energía electromagnética sólo se transmite en cantidades discretas llamadas *cuantos*. La cantidad de energía, ϵ , que corresponde a 1 cuanto de energía (1 fotón) de una frecuencia dada, ν , se expresa por la ecuación de Planck

$$\epsilon = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

donde h = constante de Planck (6.62×10^{-34} J \cdot s = 1.58×10^{-34} cal \cdot s).

La ecuación de Planck indica que la energía de un fotón dado varía *directamente* con su frecuencia ν pero *inversamente* con su longitud de onda λ . Las frecuencias altas y longitudes de ondas cortas corresponden a una radiación de alta energía como los rayos gamma; las frecuencias bajas y longitudes de onda largas corresponden a radiaciones de baja energía como las ondas de radio. Al multiplicar ϵ por la constante de Avogrado N_A da la misma ecuación en unidades más familiares, donde E representa la energía del número de Avogrado (una “mol”) de fotones de longitud de onda λ :

$$E = \frac{N_A hc}{\lambda} = \frac{1.20 \times 10^{-4} \text{ kJ/mol}}{\lambda \text{ (m)}} \quad \text{o} \quad \frac{2.86 \times 10^{-5} \text{ kcal/mol}}{\lambda \text{ (m)}}$$

Cuando se expone un compuesto orgánico a un haz de radiación electromagnética, absorbe energía de algunas longitudes de onda pero pasa, o transmite, energía de otras longitudes de onda. Si irradiamos la muestra con energía de varias longitudes de onda diferentes y determinamos cuáles se absorben y cuáles se transmiten, podemos medir el **espectro de absorción** del compuesto.

En la figura 12.12 se muestra un ejemplo de un espectro de absorción, el del etanol expuesto a radiación infrarroja. El eje horizontal registra las longitudes de onda, y el eje vertical registra la intensidad de las diversas absorciones de energía en transmitancia porcentual. La línea de base correspondiente al 0% de absorción (o 100% de transmitancia) sigue a lo largo de la parte superior de la gráfica, por lo que un pico hacia abajo significa que en esa longitud de onda ha ocurrido absorción de energía.

La energía que gana una molécula cuando absorbe radiación debe distribuirse de alguna forma sobre la molécula. Con la radiación infrarroja, la energía absorbida ocasiona que los enlaces se estiren y se doblen con mayor vigor. Con la radiación ultravioleta, la energía ocasiona que un electrón pase (o salte) de un orbital de menor energía a uno de mayor energía. Las diferentes frecuencias de

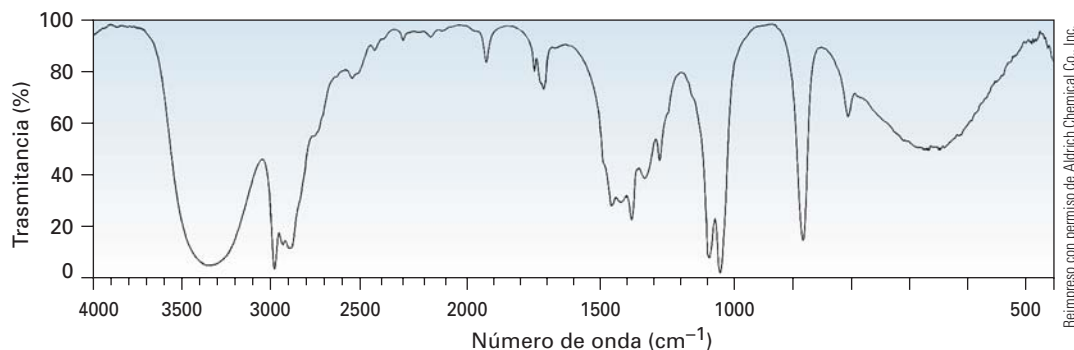


Figura 12.12 Un espectro de absorción infrarroja del alcohol etílico, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$. Una transmitancia de 100% significa que toda la energía está pasando a través de la muestra, mientras que una transmitancia más baja significa que se absorbe algo de la energía. Por tanto, cada pico hacia abajo corresponde a una absorción de energía.

radiación afectan a las moléculas de diferentes maneras, pero cada una provee información estructural cuando se interpretan los resultados.

Existen varios tipos de espectroscopias, los cuales difieren de acuerdo con la región del espectro electromagnético que se utilice. Veremos tres: espectroscopia de infrarrojo, espectroscopia de ultravioleta, y espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Comencemos a ver lo que sucede cuando una muestra orgánica absorbe energía infrarroja.

EJEMPLO RESUELTO 12.3

Correlación de la energía y frecuencia de la radiación

¿Cuál es más alta en energía, las ondas de radio FM con una frecuencia de 1.015×10^8 Hz (101.5 MHz) o la luz verde visible con una frecuencia de 5×10^{14} Hz?

Estrategia Recuerde las ecuaciones $\epsilon = h\nu$ y $\epsilon = hc/\lambda$, las cuales indican que la energía disminuye a medida que se aumenta la frecuencia y a medida que disminuye la longitud de onda.

Solución Dado que la luz visible tiene una frecuencia mayor que las ondas de radio, es más alta en energía.

Problema 12.5 ¿Cuál es más alta en energía, la radiación infrarroja con $\lambda = 1.0 \times 10^{-6}$ m o los rayos X con $\lambda = 3.0 \times 10^{-9}$ m? ¿La radiación con $\nu = 4.0 \times 10^9$ Hz o con $\lambda = 9.0 \times 10^{-6}$ m?

Problema 12.6 Es útil desarrollar un instinto para las cantidades de energía que corresponden a diferentes partes del espectro electromagnético. Calcule la energía de cada uno de los siguientes tipos de radiación

- Un rayo gama con $\lambda = 5.0 \times 10^{-11}$ m
- Un rayo X con $\lambda = 3.0 \times 10^{-9}$ m
- Luz ultravioleta con $\nu = 6.0 \times 10^{15}$ Hz
- Luz visible con $\nu = 7.0 \times 10^{14}$ Hz
- Radiación infrarroja con $\lambda = 2.0 \times 10^{-5}$ m
- Radiación de microondas con $\nu = 1.0 \times 10^{11}$ Hz

12.6 Espectroscopia de infrarrojo

La región **infrarroja (IR)** del espectro electromagnético cubre el intervalo desde justo arriba del visible (7.8×10^{-7} m) a aproximadamente 10^{-4} m, pero únicamente la porción media desde 2.5×10^{-6} m a 2.5×10^{-5} m es utilizada por los químicos orgánicos (figura 12.13). Por lo regular las longitudes de onda en la región IR se dan en micrómetros ($1 \mu\text{m} = 10^{-6}$ m), y las frecuencias se dan en números de onda en lugar de hertz. El **número de onda** ($\tilde{\nu}$) es el recíproco de la longitud de onda en centímetros, y por lo tanto se expresa en unidades de cm^{-1} .

$$\text{Número de onda: } \tilde{\nu} (\text{cm}^{-1}) = \frac{1}{\lambda (\text{cm})}$$

Por tanto, la región IR útil es de 4000 a 400 cm^{-1} , que corresponde a las energías de 48.0 kJ/mol a 4.80 kJ/mol (11.5 - 1.15 kcal/mol).

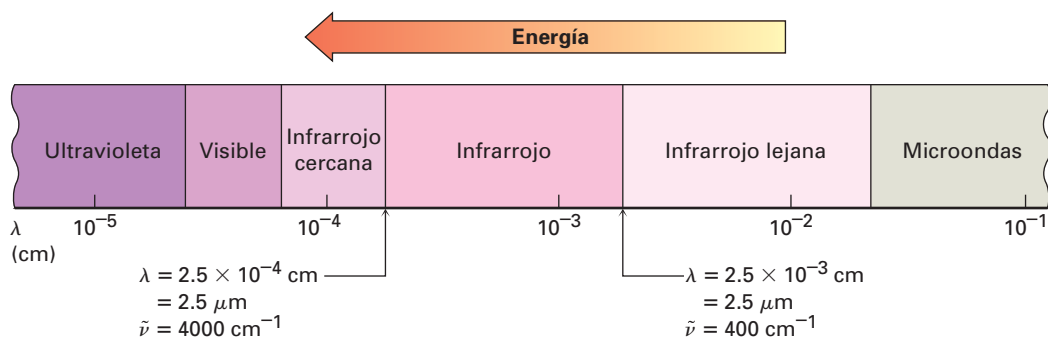
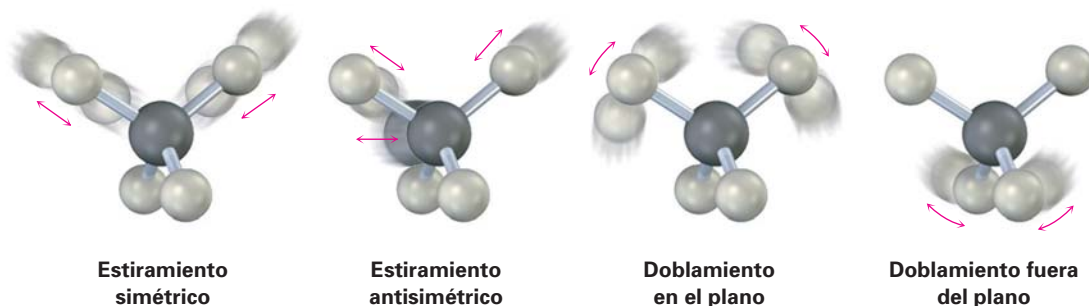


Figura 12.13 La región infrarroja del espectro electromagnético.

¿Por qué una molécula orgánica absorbe algunas longitudes de onda de la radiación IR pero otras no? Todas las moléculas tienen una cierta cantidad de energía y están en movimiento constante. Sus enlaces se estiran y se contraen, los átomos se mueven hacia atrás y hacia adelante y ocurren otras vibraciones moleculares. A continuación están algunos de estos tipos de vibraciones permitidas:



La cantidad de energía que contiene una molécula no es variable en forma continua pero es *cuantizada*, esto es, una molécula únicamente puede estirarse y doblarse a frecuencias específicas que corresponden a niveles de energías específicos; por ejemplo, considere el estiramiento del enlace. Aunque por lo regular hablamos de longitudes de enlaces como si fueran fijas, realmente los números dados son promedios; de hecho, un enlace típico C–H con una longitud de enlace promedio de 110 pm realmente está vibrando a una frecuencia específica,

alternando estiramiento y contracción como si estuvieran conectados con un resorte los dos átomos.

Cuando se irradia una molécula con radiación electromagnética, la energía se absorbe si la frecuencia de la radiación coincide con la frecuencia de la vibración. El resultado de esta absorción de energía es una amplitud incrementada por la vibración; en otras palabras, el “resorte” que conecta los dos átomos se estira y se contrae un poco más. Dado que cada frecuencia absorbida por una molécula corresponde a un movimiento molecular específico, podemos encontrar qué tipos de movimientos tiene una molécula midiendo su espectro en el IR. Al interpretar estos movimientos, podemos encontrar qué tipos de enlaces (grupos funcionales) están presentes en la molécula.

Espectro de IR → ¿Qué movimiento de moléculas? → ¿Qué grupos funcionales?

12.7 Interpretación de espectros de infrarrojo

La interpretación completa del espectro de IR es difícil porque la mayor parte de las moléculas orgánicas tienen docenas de diferentes estiramientos de enlace y movimientos de doblamiento y, por tanto, docenas de absorciones. Por un lado, esta complejidad representa un problema, debido a que por lo general esto limita el uso de la espectroscopia de IR en el laboratorio a muestras puras de moléculas medianamente pequeñas; poco puede aprenderse de la espectroscopia de IR de biomoléculas grandes y complejas. Por otro lado, la complejidad es útil debido a que un espectro de IR sirve como una huella digital única de un compuesto. De hecho, la región compleja del espectro IR de 1500 cm^{-1} a alrededor de 400 cm^{-1} se llama *región de huella digital*; y si dos muestras tienen espectros de IR idénticos, es casi seguro que sean compuestos idénticos.

Afortunadamente, no necesitamos interpretar por completo un espectro de IR para obtener información estructural útil. La mayor parte de los grupos funcionales tiene bandas de absorción en el IR características que no cambian de un compuesto a otro. La absorción del C=O de una cetona casi siempre está en el intervalo de 1680 a 1750 cm^{-1} ; la absorción del O–H de un alcohol casi siempre está en el intervalo de 3400 a 3650 cm^{-1} ; la absorción del C=C de un alqueno casi siempre está en el intervalo de 1640 a 1680 cm^{-1} ; y así sucesivamente. Al aprender dónde ocurren las absorciones características de los grupos funcionales, es posible obtener información estructural de los espectros de IR. La tabla 12.1 lista las bandas de IR características de algunos grupos funcionales comunes.

Obsérvese los espectros de IR del hexano, 1-hexeno y 1-hexino en la figura 12.14 para ver un ejemplo de cómo puede utilizarse la espectroscopia de IR. Aunque los tres espectros de IR contienen varios picos, existen absorciones características del C=C y de los grupos funcionales en C≡C que permiten que se distingan los tres compuestos; por tanto, el 1-hexeno muestra una absorción característica C=C en 1660 cm^{-1} y una absorción vinílica =C–H en 3100 cm^{-1} , mientras que el 1-hexino tiene una absorción C≡C en 2100 cm^{-1} y una absorción de alquino terminal ≡C–H en 3300 cm^{-1} .

Como se muestra en la figura 12.15, es de ayuda recordar la posición de las absorciones de IR específicas para dividir la región IR de 4000 a 400 cm^{-1} en cuatro partes.

- La región de 4000 a 2500 cm^{-1} corresponde a absorciones ocasionadas por los movimientos de estiramiento de los enlaces sencillos N–H, C–H y O–H. Los enlaces N–H y O–H se absorben en el intervalo de 3300 a 3600 cm^{-1} ; el estiramiento del enlace C–H ocurre cercano a 3000 cm^{-1} .

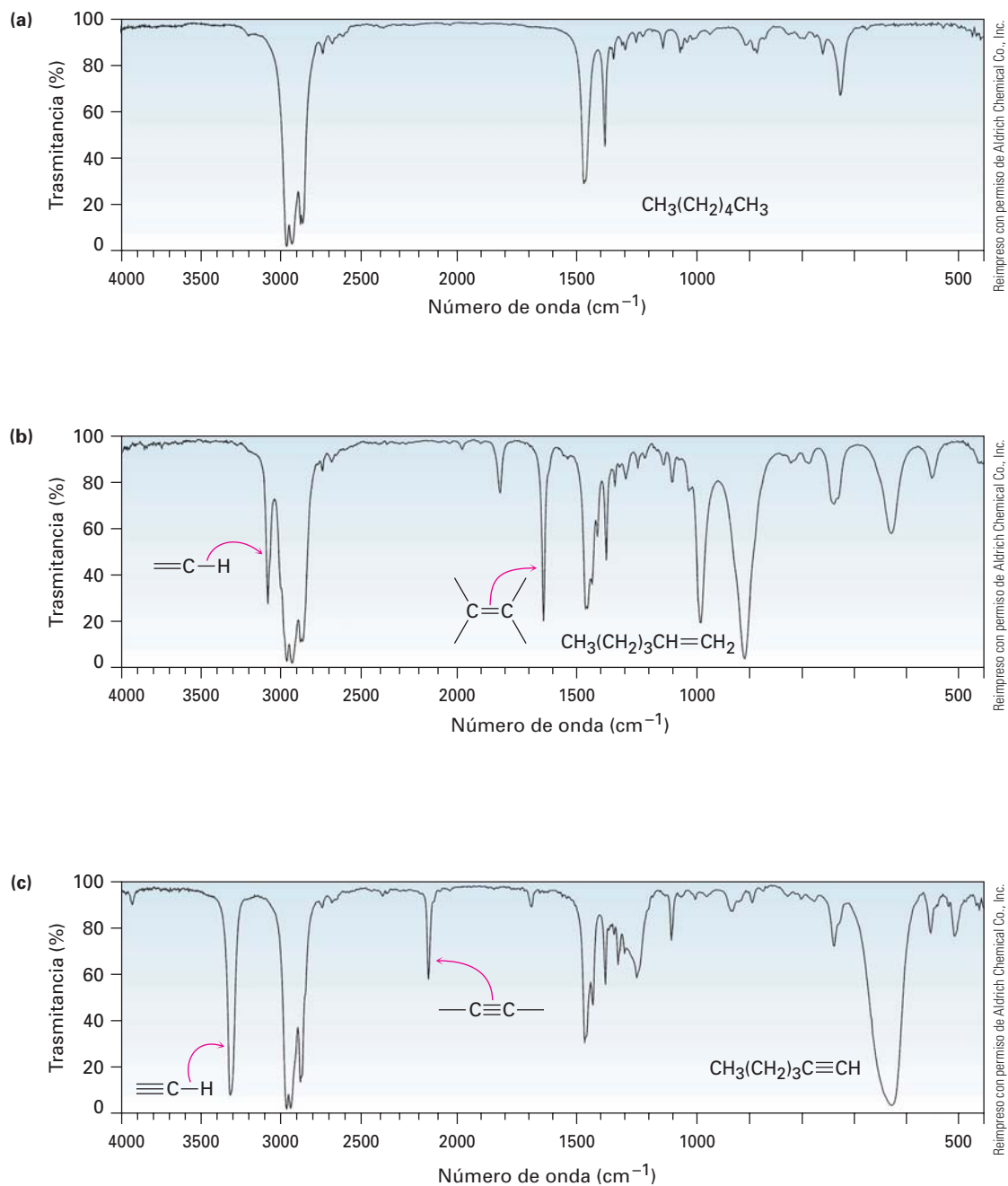


Figura 12.14 Espectros de IR del (a) hexano, (b) 1-hexeno y (c) 1-hexino. Los espectros como éstos fácilmente se obtienen de cantidades en miligramos del material en pocos minutos utilizando instrumentos disponibles comercialmente.

Tabla 12.1 Absorciones IR características de algunos grupos funcionales

Grupo funcional	Absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Grupo funcional	Absorción (cm ⁻¹)	Intensidad
Alcano			Amina		
C–H	2850–2960	Media	N–H	3300–3500	Media
Alqueno			C–N	1030–1230	Media
=C–H	3020–3100	Media	Compuesto carbonílico		
C=C	1640–1680	Media	C=O	1670–1780	Fuerte
Alquino			Ácido carboxílico		
≡C–H	3300	Fuerte	O–H	2500–3100	Fuerte, amplia
C≡C	2100–2260	Media	Nitrilo		
Haluro de alquilo			C≡N	2210–2260	Media
C–Cl	600–800	Fuerte	Nitro		
C–Br	500–600	Fuerte	NO ₂	1540	Fuerte
Alcohol					
O–H	3400–3650	Fuerte, amplia			
C–O	1050–1150	Fuerte			
Areno					
C–H	3030	Débil			
Anillo aromático	1660–2000	Débil			
	1450–1600	Media			

- La región de 2500 a 2000 cm⁻¹ es donde ocurre el estiramiento de los enlaces triples, y los enlaces C≡N y C≡C absorben aquí.
- La región de 2000 a 1500 cm⁻¹ es donde absorben los enlaces dobles (C=O, C=N, y C=C). Por lo general los grupos carbonílicos absorben en el intervalo de 1680 a 1750 cm⁻¹, y comúnmente, el estiramiento de alquenos ocurre en el intervalo angosto de 1640 a 1680 cm⁻¹.
- La región por debajo de los 1500 cm⁻¹ es la porción de huella digital del espectro de IR. Una gran cantidad de absorciones debido a que aquí ocurre una variedad de vibraciones de enlaces sencillos C–C, C–O, C–N y C–X.

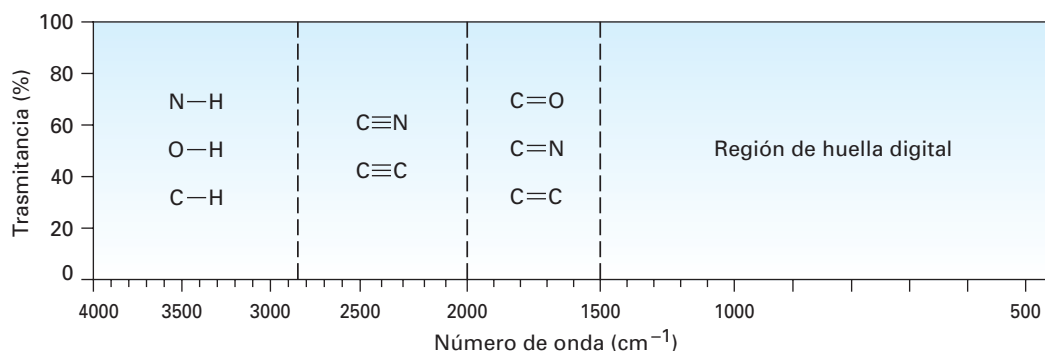


Figura 12.15 Las cuatro regiones del espectro infrarrojo: enlaces sencillos a hidrógeno, enlaces triples, enlaces dobles y huella digital.

¿Por qué los diferentes grupos funcionales absorben donde lo hacen? Como se notó previamente, una buena analogía es la de dos masas (átomos) conectadas por un resorte (un enlace). Los enlaces cortos y fuertes vibran a una energía más alta y a una frecuencia mayor de lo que lo hacen los enlaces largos y débiles, al igual de como los resortes cortos y fuertes vibran más rápido que un resorte largo y débil; por tanto, los enlaces triples absorben a una mayor frecuencia que los enlaces dobles, los cuales a su vez absorben a una mayor frecuencia que los enlaces sencillos. Además, los resortes que conectan masas pequeñas vibran más rápido que los resortes que conectan masas grandes: por tanto, los enlaces C–H, O–H y N–H vibran a una mayor frecuencia que los enlaces entre los átomos más pesados C, O y N.

EJEMPLO RESUELTO 12.4***Distinguir compuestos isoméricos por espectroscopia de IR***

La acetona (CH_3COCH_3) y el 2-propen-1-ol ($\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{OH}$) son isómeros. ¿Cómo puede distinguirlos por espectroscopia de IR?

Estrategia Identifique los grupos funcionales en cada molécula y refiérase a la tabla 12.1.

Solución La acetona tiene una absorción fuerte C=O en 1715 cm^{-1} , mientras que el 2-propen-1-ol tiene una absorción –OH en 3500 cm^{-1} y una absorción C=C en 1660 cm^{-1} .

Problema 12.7 ¿Qué grupos funcionales pueden contener las siguientes moléculas?
 (a) Un compuesto con una absorción fuerte en 1710 cm^{-1}
 (b) Un compuesto con una absorción fuerte en 1540 cm^{-1}
 (c) Un compuesto con absorciones fuertes en 1720 cm^{-1} y en 2500 a 3100 cm^{-1}

Problema 12.8 ¿Cómo puede utilizar la espectroscopia de IR para distinguir los siguientes pares de isómeros?
 (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ y CH_3OCH_3 (b) Ciclohexano y 1-hexeno
 (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$

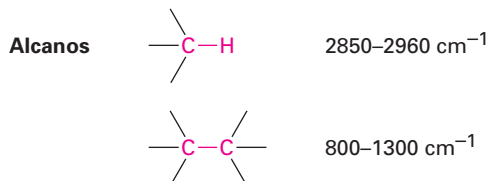
12.8 Espectros de infrarrojo de algunos grupos funcionales comunes

A medida que se explique cada grupo funcional en capítulos futuros, se describirán las propiedades espectroscópicas de ese grupo. Por ahora, indicaremos algunas características distinguibles de los grupos funcionales hidrocarburos ya estudiados, y haremos una revisión breve de algunos otros grupos funcionales comunes. Sin embargo, también debemos señalar que además de la interpretación de las absorciones que *están* presentes en un espectro de IR, también es posible obtener información estructural y observar qué absorciones *no están* presentes. Si el espectro de un compuesto no tiene absorciones en 3300 y 2150 cm^{-1} , el compuesto no es un alquino terminal; si el espectro no tiene absorción cerca de 3400 cm^{-1} , el compuesto no es un alcohol; y así por el estilo.

Alcanos

El espectro de IR de un alcano no es muy informativo debido a que no hay grupos funcionales presentes y todas las absorciones se deben a enlaces C–H y C–C. Los enlaces C–H del alcano muestran una absorción fuerte de 2850 a 2960 cm^{-1} ,

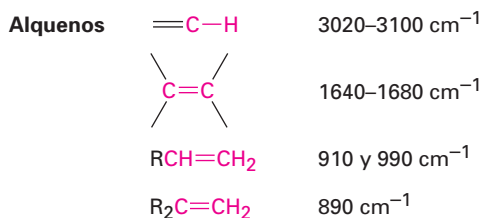
y los enlaces saturados C–C muestran un número de bandas en el intervalo de 800 a 1300 cm^{-1} . Dado que la mayor parte de los compuestos orgánicos contienen porciones parecidas a las de los alcanos saturados, la mayor parte de los compuestos orgánicos tienen estas absorciones IR características. Los enlaces C–H y C–C son claramente visibles en los tres espectros mostrados en la figura 12.14.



Alquenos

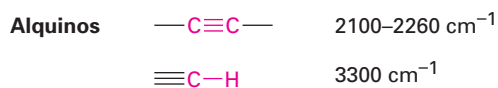
Los alquenos muestran varias absorciones de estiramiento características. Los enlaces vinílicos =C–H absorben de 3020 a 3100 cm^{-1} , y por lo regular los enlaces C=C de los alquenos absorben cerca de 1650 cm^{-1} , aunque en algunos casos los picos pueden ser más pequeños y más difíciles para verse claramente. Ambas absorciones son visibles en el espectro del 1-hexeno en la figura 12.14b.

Los alquenos monosustituídos y disustituídos tienen absorciones de doblamiento fuera del plano características =C–H en el intervalo de 700 a 1000 cm^{-1} , razón por la que permite determinar el patrón de sustitución en el enlace doble. Los alquenos monosustituídos como el 1-hexeno muestran bandas características fuertes en 910 y 990 cm^{-1} , y los alquenos 2,2-disustituídos ($\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$) tienen una banda intensa en 890 cm^{-1} .



Alquinos

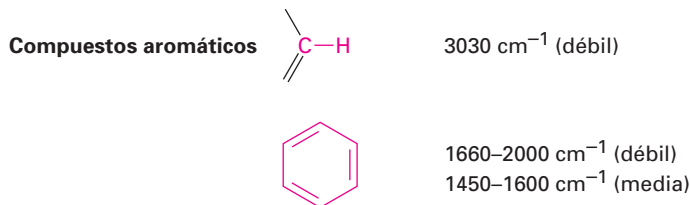
Los alquinos muestran una absorción de estiramiento $\text{C}\equiv\text{C}$ de 2100 a 2260 cm^{-1} , una absorción que es mucho más intensa para alquinos terminales que para alquinos internos. De hecho, los enlaces triples sustituidos simétricamente como en el 3-hexino no muestran ninguna absorción, por razones que no se discutirán aquí. Los alquinos terminales como el 1-hexino también tienen un estiramiento característico $\equiv\text{C}-\text{H}$ en 3300 cm^{-1} (figura 12.4c). Esta banda se diagnostica para los alquinos terminales debido a que es muy intensa y bastante definida.



Compuestos aromáticos

Los compuestos aromáticos como el benceno tienen una absorción de estiramiento C–H débil en 3030 cm^{-1} , una serie de absorciones débiles en el interva-

lo de 1660 a 2000 cm^{-1} , y una segunda serie de absorciones medianamente intensas en la región de 1450 a 1600 cm^{-1} . Estas últimas absorciones se deben a movimientos moleculares complejos del anillo entero. El espectro de IR del fenilacetileno, mostrado en la figura 12.17 al final de esta sección, da un ejemplo.



Alcoholes

El grupo funcional O–H de los alcoholes es fácil de localizar. Los alcoholes tienen una banda característica en el intervalo de 3400 a 3650 cm^{-1} por lo regular es amplio e intenso. Si está presente, es difícil no encontrar esta banda o confundirla con otra cosa.



Aminas

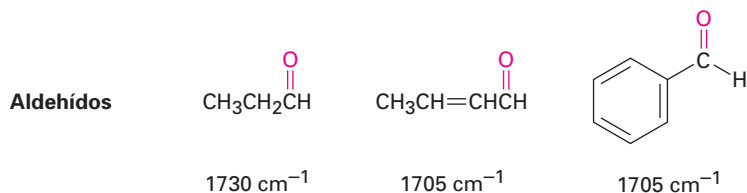
El grupo funcional N–H de las aminas también es fácil de localizar en el IR, con una absorción característica en el intervalo de 3300 a 3500 cm^{-1} . Aunque los alcoholes absorben en el mismo intervalo, una absorción N–H está mucho más definida y es menos intensa que una banda O–H.



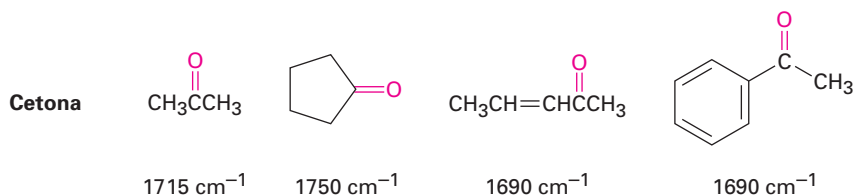
Compuestos carbonílicos

Los grupos funcionales carbonílicos son los más fáciles de identificar debido a su pico intenso y definido en el intervalo de 1670 a 1780 cm^{-1} . Más importante, con frecuencia la posición exacta de la absorción en el intervalo puede utilizarse para identificar el tipo exacto del grupo funcional carbonílico—aldehído, cetona, éster, y así sucesivamente.

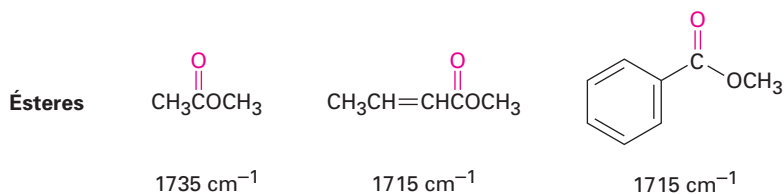
Aldehídos Los aldehídos saturados absorben en 1730 cm^{-1} ; los aldehídos al lado del enlace doble o del anillo aromático absorben en 1705 cm^{-1} .



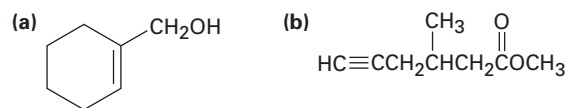
Cetonas Las cetonas saturadas de cadena abierta y las cetonas cíclicas con seis miembros absorben en 1715 cm^{-1} , las cetonas cíclicas con cinco miembros absorben en 1750 cm^{-1} , y las cetonas al lado del enlace doble o de un anillo aromático absorben en 1690 cm^{-1} .



Ésteres Los ésteres saturados absorben en 1735 cm^{-1} ; los ésteres al lado de un anillo aromático o de un enlace doble absorben en 1715 cm^{-1} .

**EJEMPLO RESUELTO 12.5****Predicción de absorciones IR de compuestos**

¿Dónde pueden tener absorciones IR los siguientes compuestos?



Estrategia Identifique los grupos funcionales en cada molécula y revise la tabla 12.1 para ver dónde absorben esos grupos.

Solución (a) *Absorciones:* $3400\text{--}3650\text{ cm}^{-1}$ (O–H), $3020\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ (=C–H), $1640\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$ (C=C). Esta molécula tiene un grupo alcohol O–H y un enlace doble de alqueno.
 (b) *Absorciones:* 3300 cm^{-1} ($\equiv\text{C}\text{--H}$), $2100\text{--}2260\text{ cm}^{-1}$ (C \equiv C), 1735 cm^{-1} (C=O). Esta molécula tiene un enlace triple de alquino terminal y un grupo carbonílico éster saturado.

EJEMPLO RESUELTO 12.6**Identificación de los grupos funcionales de un espectro de IR**

En la figura 12.16 se muestra un espectro de IR de un compuesto desconocido. ¿Qué grupos funcionales contiene el compuesto?

Estrategia Todos los espectros de IR tienen varias absorciones, pero por lo regular son útiles para identificar grupos funcionales específicos que se encuentran en la región de 1500 cm^{-1} a 3300 cm^{-1} . Ponga atención particular a la región carbonílica (1670--

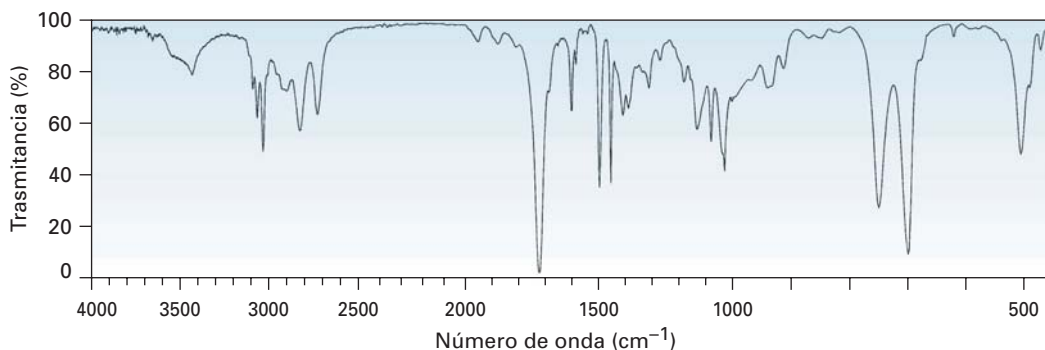
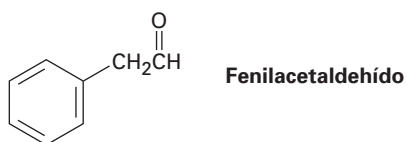


Figura 12.16 Espectro de IR para el ejemplo resuelto 12.6.

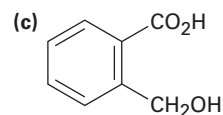
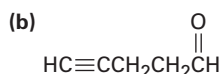
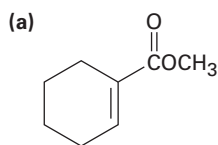
1780 cm^{-1}), a la región aromática (1660-2000 cm^{-1}), a la región del enlace triple (2000-2500 cm^{-1}), y a la región del C-H (2500-3500 cm^{-1}).

Solución El espectro muestra una absorción intensa en 1725 cm^{-1} debida a un grupo carbonílico (quizás un aldehído, $-\text{CHO}$), una serie de absorciones débiles de 1800 a 2000 cm^{-1} , características de los compuestos aromáticos, y una absorción C-H cerca de 3030 cm^{-1} , también característica de compuestos aromáticos. De hecho, el compuesto es fenilacetaldehído.



Problema 12.9 En la figura 12.17 se muestra el espectro de IR del fenilacetileno. ¿Qué bandas de absorción puede identificar?

Problema 12.10 ¿Dónde pueden tener absorciones IR los siguientes compuestos?



Problema 12.11 ¿Dónde puede tener absorciones IR el siguiente compuesto?



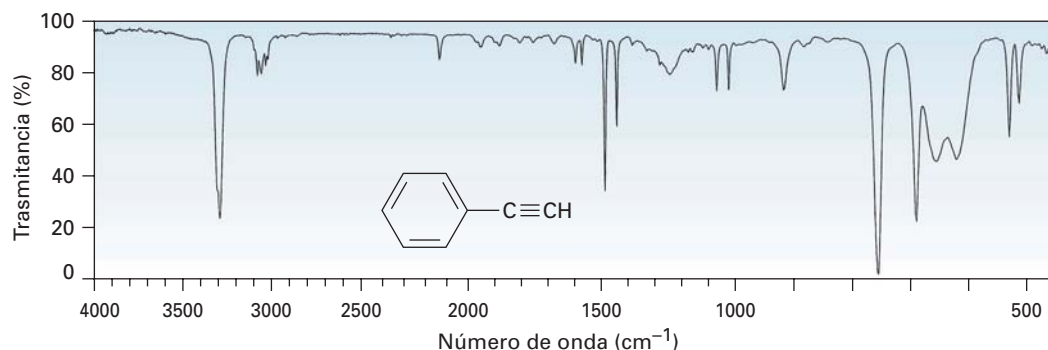


Figura 12.17 El espectro de IR del fenilacetaldehído, problema 12.9.

Enfocado a . . .

Cromatografía: purificación de compuestos orgánicos



La cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) se utiliza para separar y purificar los productos de las reacciones en el laboratorio.

Aun antes de que una nueva sustancia orgánica tenga su estructura determinada, debe purificarse separándola de los disolventes y de todos los contaminantes. En el siglo XIX y a principio del XX era una propuesta de prueba y error que consumía una gran cantidad de tiempo, pero ahora instrumentos poderosos desarrollados en las últimas décadas simplifican el problema.

La mayor parte de la purificación se hace por *cromatografía* (literalmente “escritura del color”), una técnica de separación que data del trabajo del químico ruso Mikhail Tswett en 1903. Tswett completó la separación de los pigmentos en las hojas verdes, al disolver el extracto de la

hoja con un disolvente orgánico y dejar que la disolución descienda a través de un tubo de cristal vertical empaquetado con polvo de yeso. Los pigmentos diferentes atravesaron la columna a velocidades distintas, dejando una serie de bandas coloreadas en la columna de yeso blanca.

Ahora es de uso común una variedad de técnicas cromatográficas, de las cuales todas trabajan bajo un principio similar. La mezcla a separarse se disuelve en un disolvente, llamada *fase móvil*, y pasa sobre un material adsorbente, llamado *fase estacionaria*. Debido a que los diferentes compuestos se adsorben en la fase estacionaria a intervalos diferentes, migran a lo largo de la fase a diferentes velocidades y se separan a medida que salen (se *eluyen*) desde el extremo de la columna de cromatografía.

(continúa)

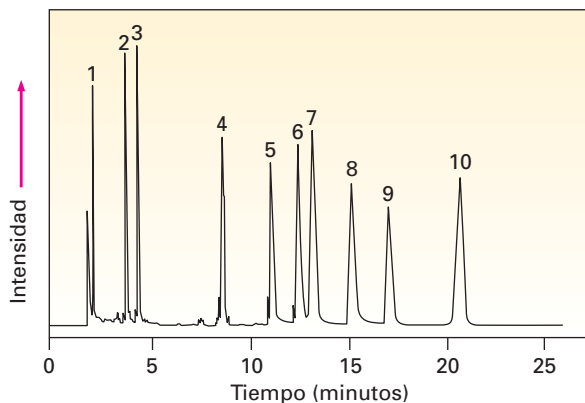
La *cromatografía de líquidos*, o *cromatografía en columna*, es quizás el método cromatográfico que se utiliza con más frecuencia. Como en los experimentos originales de Tswett, una mezcla de compuestos orgánicos se disuelve en un disolvente adecuado y se adsorbe en una fase estacionaria como la alúmina (Al_2O_3) o gel de sílice (SiO_2 hidratado) empaquetado en una columna de vidrio. La mayor parte del disolvente desciende a través de la columna y se eluyen los compuestos diferentes a tiempos distintos.

El tiempo en el cual un compuesto es eluído está fuertemente influenciado por su polaridad. Por lo regular las moléculas con grupos funcionales polares se adsorben más fuertemente y, por tanto, migran más lentamente a través de la fase estacionaria que las moléculas no polares. Por ejemplo, una mezcla de un alcohol y un alqueno puede separarse fácilmente con una cromatografía de líquidos, debido a que el alqueno no polar pasa a través de la columna mucho más rápido que el alcohol que es más polar.

La *cromatografía de líquidos de alta resolución* (HPLC, por sus siglas en inglés) es una variante de la técnica en columna simple, basada en el descubrimiento de que las separaciones cromatográficas mejoran inmensamente si la fase estacionaria está constituida por partículas esféricas de tamaño uniforme y muy pequeñas. El tamaño pequeño de la partícula asegura un área de superficie grande para mejor adsorción, y una forma esférica uniforme permite un empaquetamiento de partículas uniforme y estrecho. En la práctica, con frecuencia se utilizan microesferas recubiertas de SiO_2 de 3.5 a 5 μm de diámetro.

Se requieren bombas de alta presión de hasta 6000 psi para forzar al disolvente a través de una columna de HPLC estrechamente empaquetada, y se utilizan detectores electrónicos para monitorear la aparición del material que eluye de la columna. De manera alternativa, la columna puede interconectarse al espectrómetro de masas para determinar el espectro de masas de toda sustancia a medida que ésta es eluída. La figura 12.18 muestra los resultados del análisis HPLC de una mezcla de 10 vitaminas solubles en grasas usando gel de sílice de 5 μm con acetonitrilo como disolvente.

Figura 12.18 Resultados de un análisis HPLC de una mezcla de 10 vitaminas solubles en grasas.



- | | |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1. Menadiona (vitamina K_3) | 6. Ergocalciferol (vitamina D_2) |
| 2. Retinol (vitamina A) | 7. Colecalciferol (vitamina D_3) |
| 3. Acetato de retinol | 8. α -tocoferol (vitamina E) |
| 4. Menaquinona (vitamina K_2) | 9. Acetato de α -tocoferol |
| 5. δ -tocoferol | 10. Filoquinona (vitamina K_1) |

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

amplitud, 419
 espectro de absorción, 420
 espectro de masas, 410
 espectro electromagnético,
 419
 espectrometría de masas (EM),
 409
 espectroscopia de infrarrojo
 (IR), 422
 frecuencia (ν), 419
 hertz (Hz), 419
 ion molecular, 410
 longitud de onda (λ), 419
 número de onda ($\tilde{\nu}$), 422
 pico base, 410
 pico principal, 410

Por lo regular, la estructura de una molécula orgánica se determina utilizando métodos espectroscópicos como la espectrometría de masas y la espectroscopia de infrarrojo. La **espectrometría de masas (EM)** indica la masa molecular y la fórmula de una molécula; la **espectroscopia de infrarrojo (IR)** identifica los grupos funcionales presentes en la molécula.

En la espectrometría de masas de moléculas pequeñas, primero se ionizan las moléculas por colisión con un haz de electrones de energía alta. Los iones se rompen en fragmentos más pequeños, los cuales se clasifican de acuerdo con su relación de masa a carga (m/z). La molécula muestra ionizada se llama *ion molecular*, M^+ , y la medición de su masa da la masa molecular de la muestra. Pueden obtenerse pistas estructurales acerca de muestras desconocidas interpretando el patrón de fragmentación del ion molecular. Sin embargo, por lo regular las fragmentaciones espectrales de masas son complejas, y con frecuencia es difícil su interpretación. En la espectrometría de masas biológica, se protonan las moléculas utilizando ionización por electroaspersión (ESI) o ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI), y se separan las moléculas protonadas por tiempo de vuelo (TOF).

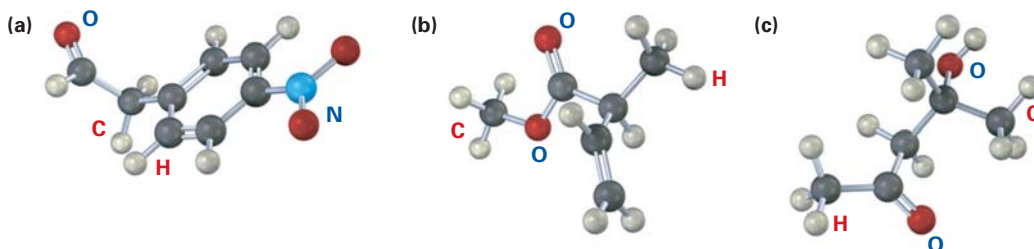
La espectroscopia de infrarrojo involucra la interacción de una molécula con la **radiación electromagnética**. Cuando se irradia una molécula orgánica con energía infrarroja, son absorbidas ciertas **frecuencias** por la molécula. Las frecuencias absorbidas corresponden a las cantidades de energía necesarias para incrementar la amplitud de las vibraciones moleculares específicas como los estiramientos y los doblamientos del enlace. Dado que todo grupo funcional tiene una combinación característica de enlaces, todo grupo funcional tiene un conjunto característico de absorciones infrarrojas. Por ejemplo, el enlace $\equiv\text{C}-\text{H}$ de alquino terminal absorbe radiación IR de 3300 cm^{-1} de frecuencia, y el enlace $\text{C}=\text{C}$ de alqueno absorbe en el intervalo de 1640 a 1680 cm^{-1} . Observando cuáles frecuencias de radiación infrarroja son absorbidas por una molécula y cuáles no, es posible determinar los grupos funcionales que contiene la molécula.

EJERCICIOS

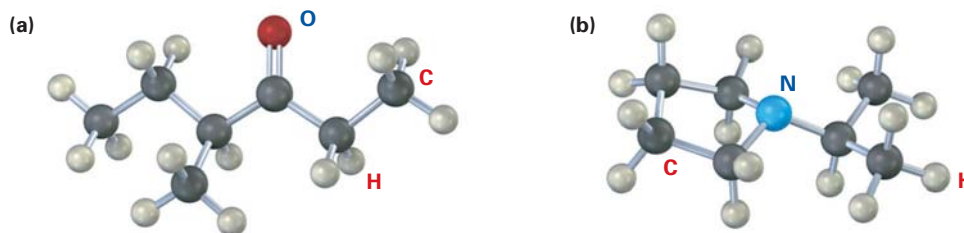
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 12.1 a 12.11 aparecen dentro del capítulo.)

12.12 ¿Dónde esperaría que absorban en el espectro IR cada una de las siguientes moléculas?



12.13 Muestre las estructuras de los fragmentos probables que esperaría en los espectros de masas de las siguientes moléculas:



PROBLEMAS ADICIONALES

12.14 Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a la siguiente información espectral de masas:

- (a) Un hidrocarburo con $M^+ = 132$ (b) Un hidrocarburo con $M^+ = 166$
 (c) Un hidrocarburo con $M^+ = 84$

12.15 Escriba las fórmulas moleculares para los compuestos que muestren los siguientes iones moleculares en sus espectros de masas de alta resolución. Suponga que pueden presentarse C, H, N y O, y utilice las masas atómicas exactas dadas en la sección 12.2

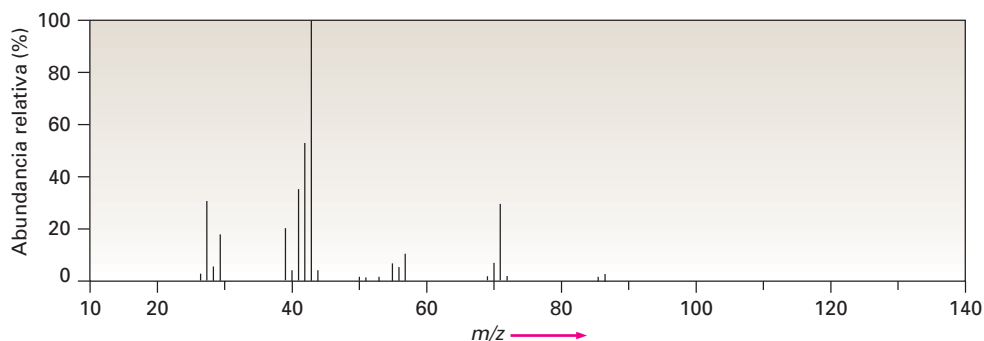
- (a) $M^+ = 98.0844$ (b) $M^+ = 123.0320$

12.16 El alcanfor, una monocetona saturada del árbol de alcanfor asiático, se utiliza entre otras cosas como un repelente de polillas y como un constituyente del fluido para embalsamar. Si el alcanfor tiene $M^+ = 152.1201$ por la espectrometría de masas de alta resolución, ¿cuál es su fórmula molecular? ¿Cuántos anillos tiene el alcanfor?

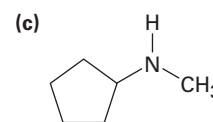
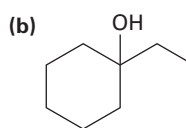
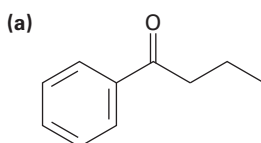
12.17 La regla del nitrógeno de la espectrometría de masas dice que un compuesto que contiene un número impar de nitrógenos tiene un ion molecular de número impar. Inversamente, un compuesto que contiene un número par de nitrógenos tiene un pico M^+ de número par. Explique.

12.18 De acuerdo con la regla del nitrógeno mencionada en el problema 12.17, ¿cuál es la fórmula molecular de la piridina, $M^+ = 79$?

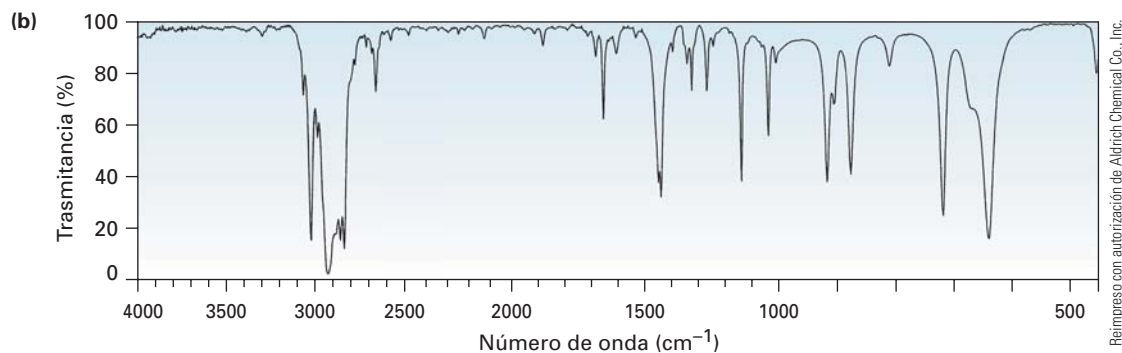
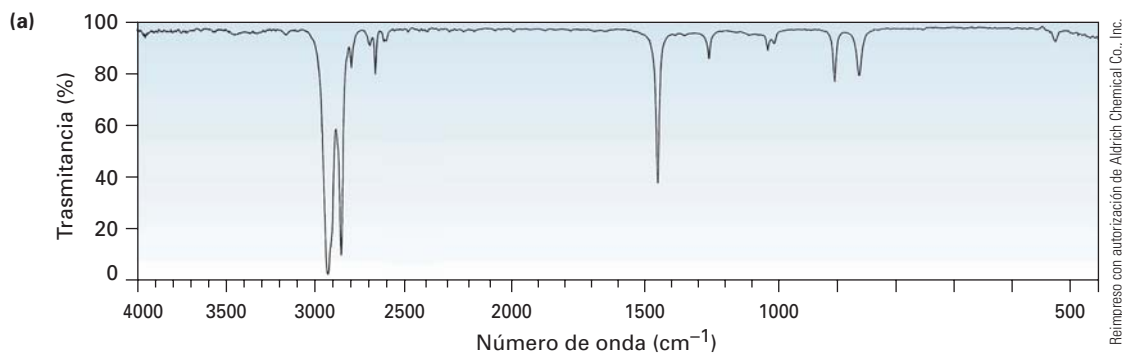
- 12.19** La nicotina es un compuesto diaminado aislado a partir de las hojas secas del tabaco. La nicotina tiene dos anillos y un $M^+ = 162.1157$ por espectrometría de masas de alta resolución. Dé una fórmula molecular para la nicotina y calcule el número de enlaces dobles presentes en su estructura.
- 12.20** La hormona cortisona contiene C, H y O y muestra un ion molecular de $M^+ = 360.1937$ por espectrometría de masas de alta resolución. ¿Cuál es la fórmula molecular de la cortisona? (el grado de insaturación de la cortisona es 8.)
- 12.21** Los compuestos halogenados son particularmente fáciles de identificar por sus espectros de masas debido a que el cloro y el bromo ocurren de manera natural como mezclas de dos isótopos abundantes. El cloro ocurre como ^{35}Cl (75.8%) y ^{37}Cl (24.2%); el bromo ocurre como ^{79}Br (50.7%) y ^{81}Br (49.3%). ¿En qué masas ocurren los iones moleculares para las siguientes fórmulas? ¿Cuál es el porcentaje relativo de cada ion molecular?
(a) Bromometano, CH_3Br **(b)** 1-clorohexano, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{Cl}$
- 12.22** Al conocer las abundancias naturales de los isótopos menores, es posible calcular la masa relativa de los picos M^+ y $M+1$. Si el ^{13}C tiene una abundancia natural de 1.10%, ¿cuál es la masa relativa de los picos M^+ y $M+1$ en el espectro de masas del benceno, C_6H_6 ?
- 12.23** Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten con los siguientes datos:
(a) Una cetona con $M^+ = 86$ y fragmentos en $m/z = 71$ y $m/z = 43$
(b) Un alcohol con $M^+ = 88$ y fragmentos en $m/z = 73$, $m/z = 70$ y $m/z = 59$
- 12.24** El 2-metilpentano (C_6H_{14}) tiene el espectro de masas mostrado. ¿Cuál pico representa M^+ ? ¿Cuál es el pico base? Proponga estructuras para los iones fragmentados de $m/z = 71$, 57, 43 y 29. ¿Por qué el pico base tiene la masa que tiene?



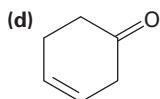
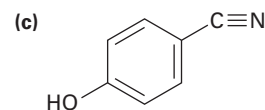
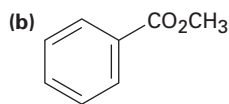
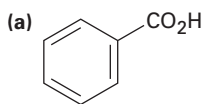
- 12.25** Suponga que está en un laboratorio realizando la hidrogenación catalítica de ciclohexeno a ciclohexano. ¿Cómo puede utilizar un espectrómetro de masas para determinar cuando finaliza la reacción?
- 12.26** ¿Qué fragmentos puede esperar en el espectro de masas de los siguientes compuestos?



- 12.27** ¿Cómo puede utilizar la espectroscopia de IR para distinguir entre los tres isómeros 1-butino, 1,3-butadieno y 2-butino?
- 12.28** ¿Esperaría que dos enantiómeros como el (*R*)-2-bromobutano y el (*S*)-2-bromobutano tengan espectros de IR idénticos o diferentes? Explique.
- 12.29** ¿Esperaría que dos diastereómeros como el *meso*-2,3-dibromobutano y el (2*R*, 3*R*)-dibromobutano tengan espectros de IR idénticos o diferentes? Explique.
- 12.30** Proponga estructuras para los compuestos que coincidan con las siguientes descripciones:
- C_5H_8 , con absorciones IR en 3300 y 2150 cm^{-1}
 - C_4H_8O , con una absorción IR fuerte en 3400 cm^{-1}
 - C_4H_8O , con una absorción IR fuerte en 1715 cm^{-1}
 - C_8H_{10} , con absorciones IR en 1600 y 1500 cm^{-1}
- 12.31** ¿Cómo puede utilizar la espectroscopia de infrarrojo para distinguir entre los siguientes pares de isómeros?
- $HC\equiv CCH_2NH_2$ y $CH_3CH_2C\equiv N$
 - CH_3COCH_3 y CH_3CH_2CHO
- 12.32** Se muestran dos espectros de infrarrojo. Uno es el espectro de ciclohexano y el otro es el espectro del ciclohexeno. Identifíquelos y explique su respuesta.



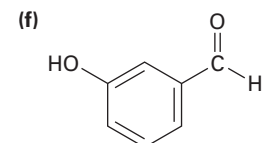
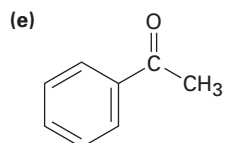
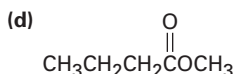
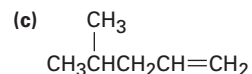
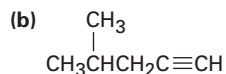
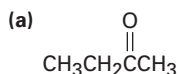
12.33 ¿Aproximadamente dónde aparecen las bandas de absorción de IR de los siguientes compuestos?



12.34 ¿Cómo utilizaría la espectroscopia de infrarrojo para distinguir entre los siguientes pares de isómeros constitucionales?



12.35 ¿Aproximadamente dónde aparecen las bandas de absorción de IR de los siguientes compuestos?



12.36 Suponga que está realizando la deshidratación del 1-metilciclohexanol para producir 1-metilciclohexeno, ¿cómo puede utilizar la espectroscopia de infrarrojo para determinar cuando se completa la reacción?

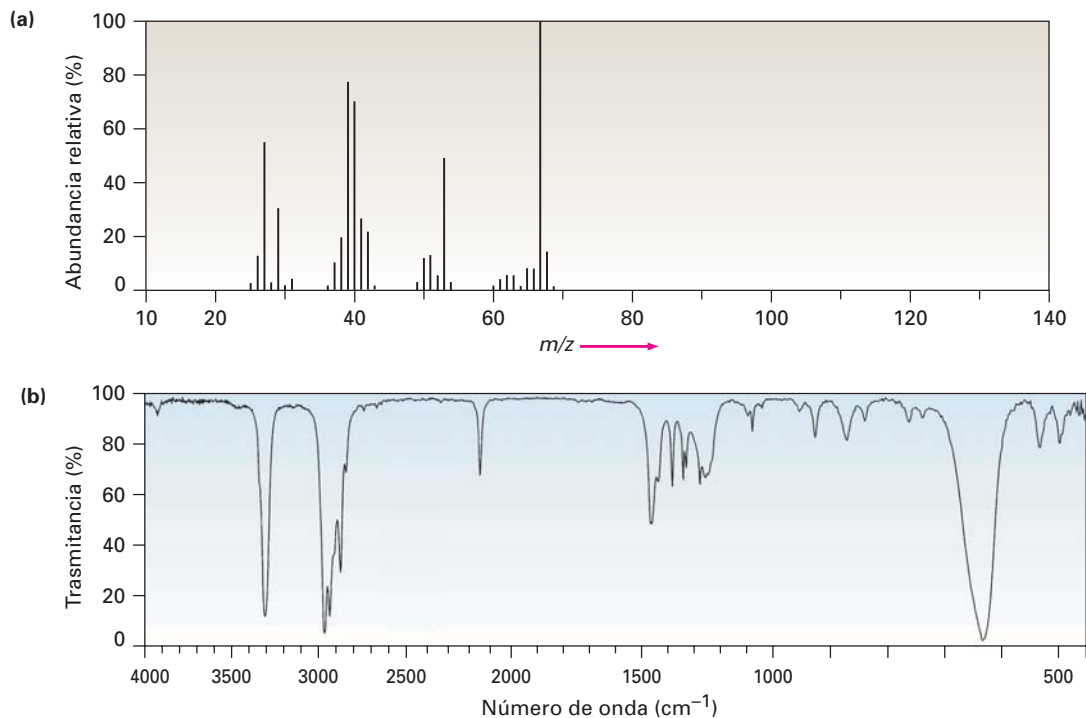
12.37 Suponga que está realizando la deshidrobromación inducida con bases del 3-bromo-3-metilpentano (sección 11.7) para producir un alqueno. ¿Cómo puede utilizar la espectroscopia de IR para decir cuál de los dos productos de eliminación posibles se forma?

12.38 ¿Cuál es más fuerte, el enlace C=O en un éster (1735 cm^{-1}) o el enlace C=O en una cetona saturada (1715 cm^{-1})? Explique.

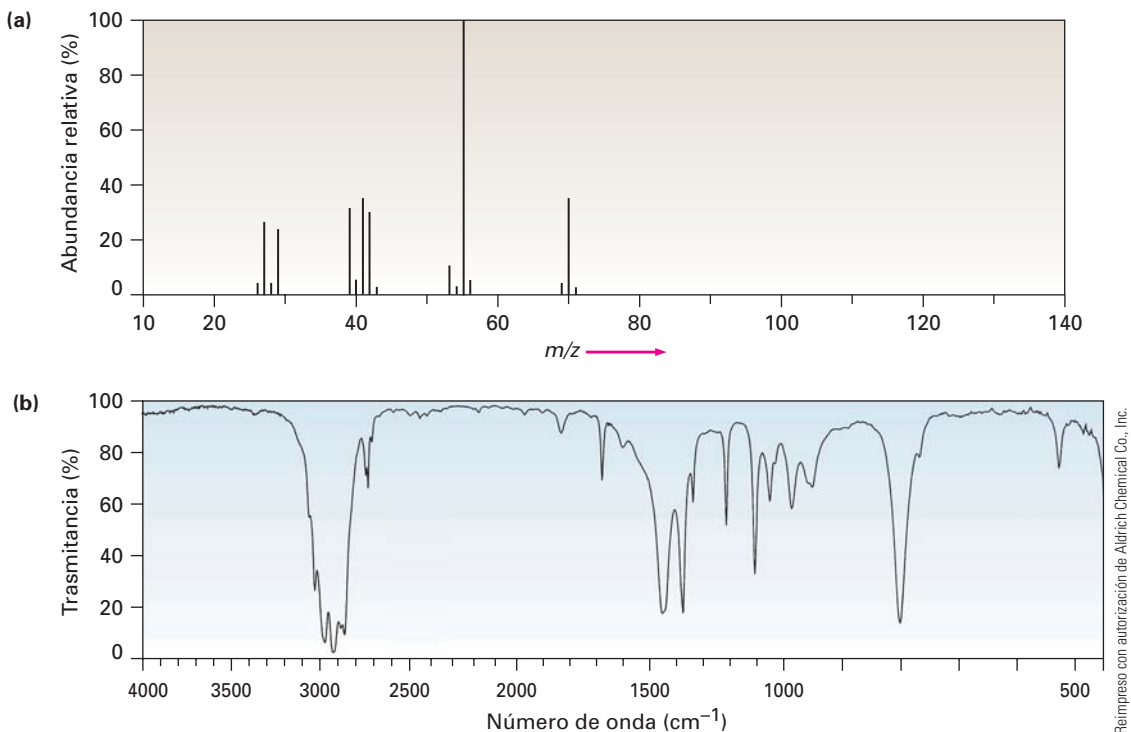
12.39 La carvona es una cetona insaturada responsable del olor de la hierbabuena. Si la carvona tiene un $M^+ = 150$ en su espectro de masas y contiene tres enlaces triples y un anillo, ¿cuál es su fórmula molecular?

12.40 La carvona (problema 12.39) tiene una absorción infrarroja intensa en 1690 cm^{-1} . ¿Qué tipo de cetona contiene la carvona?

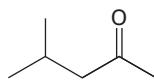
12.41 Se muestran el (a) espectro de masas y el (b) espectro de infrarrojo de un hidrocarburo desconocido. Proponga estructuras que concuerden con la que se observa en los espectros.



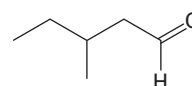
12.42 Se muestran el (a) espectro de masas y el (b) espectro infrarrojo de otro hidrocarburo desconocido. Proponga estructuras que concuerden con la que se observa en los espectros.



- 12.43** Proponga estructuras para los compuestos que coincidan con las siguientes descripciones:
- (a) Un compuesto ópticamente activo, $C_5H_{10}O$, con una absorción IR en 1730 cm^{-1}
- (b) Un compuesto ópticamente inactivo, C_5H_9N , con una absorción IR en 2215 cm^{-1}
- 12.44** La 4-metil-2-pentanona y el 3-metilpentanal son isómeros. Explique cómo puede diferenciarlos, por espectrometría de masas y por espectroscopia de infrarrojo.

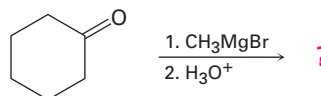


4-metil-2-pentanona



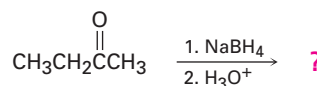
3-metilpentanal

- 12.45** Los reactivos de Grignard experimentan una reacción general y bastante útil con las cetonas; por ejemplo, el bromuro de metilmagnesio reacciona con ciclohexanona para formar un producto con la fórmula $C_7H_{14}O$. ¿Cuál es la estructura de este producto si tiene una absorción IR en 3400 cm^{-1} ?



Ciclohexanona

- 12.46** Las cetonas experimentan una reducción cuando se tratan con borohidruro de sodio, $NaBH_4$. ¿Cuál es la estructura del compuesto producido por la reacción de 2-butanona con $NaBH_4$ si tiene una absorción IR en 3400 cm^{-1} y un $M^+ = 74$ en su espectro de masas?



2-butanona

- 12.47** Los nitrilos, $R-C\equiv N$, experimentan una reacción de hidrólisis cuando se calientan con un ácido acuoso. ¿Cuál es la estructura del compuesto producido por la hidrólisis del propanonitrilo, $CH_3CH_2C\equiv N$, si tiene absorciones IR en 2500 a 3100 cm^{-1} y 1710 cm^{-1} y tiene un $M^+ = 74$?



13

Determinación estructural: espectroscopia de resonancia magnética nuclear

La **espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)** es la técnica espectroscópica más valiosa con que cuentan los químicos orgánicos; es el método de determinación estructural al que recurren primero los químicos.

En el capítulo 12 vimos que la espectrometría de masas da una fórmula molecular y que la espectroscopia en el infrarrojo identifica los grupos funcionales de una molécula. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear no reemplaza ninguna de estas técnicas; en lugar de eso, las complementa “mapeando” la estructura carbono-hidrógeno de una molécula. En conjunto, la espectrometría de masas, el IR y la RMN hacen posible determinar las estructuras de moléculas muy complejas.

Espectrometría de masas	Tamaño y fórmula molecular
Espectroscopia de infrarrojo	Grupos funcionales
Espectroscopia de RMN	Mapa de la estructura carbono-hidrógeno

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

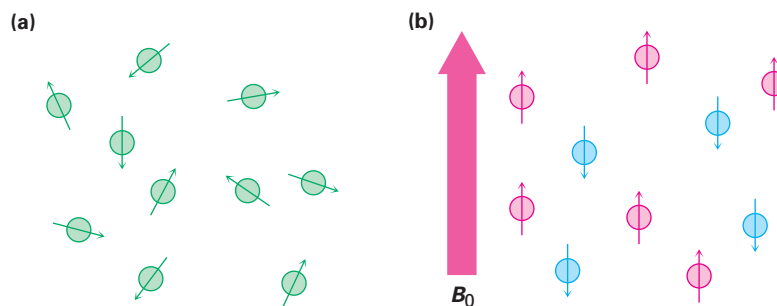
El enunciado de apertura de arriba lo dice todo: la RMN es por mucho la técnica espectroscópica más valiosa para la determinación estructural. Aunque en este capítulo sólo daremos un vistazo general del tema, enfocándonos en las aplicaciones de la RMN para moléculas pequeñas, también se utilizan técnicas más avanzadas de la RMN en la química biológica para el estudio estructural y el plegamiento de las proteínas.

13.1 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Varios tipos de núcleos atómicos se comportan como si estuvieran girando alrededor de un eje, de manera similar a como la Tierra gira a diario. Debido a que tienen carga positiva, estos núcleos giratorios actúan como pequeños imanes en forma de barra e interactúan con un campo magnético externo, denotado por B_0 . No todos los núcleos actúan de esta manera, pero afortunadamente para los químicos orgánicos, el protón (^1H) y el núcleo ^{13}C tienen espines. (Hablando acerca de la RMN, con frecuencia las palabras *protón* e *hidrógeno* se utilizan de forma intercambiable.) Veamos cuáles son las consecuencias del espín nuclear y cómo podemos utilizar los resultados.

En ausencia de un campo magnético externo, los espines de los núcleos magnéticos se orientan al azar; sin embargo, cuando se coloca una muestra que contiene estos núcleos entre los polos de un imán poderoso, los núcleos adoptan orientaciones específicas, de manera similar a como la aguja de una brújula se orienta en el campo magnético terrestre. Un núcleo de ^1H o ^{13}C girando puede orientarse de tal manera que su propio campo magnético pequeño se alinea con (paralelo a) o contra (antiparalelo a) el campo externo; sin embargo, las dos orientaciones no tienen la misma energía y probablemente no son iguales. La orientación paralela es ligeramente menor en energía por una cantidad que depende de la fuerza del campo magnético, haciendo que este estado de espín esté muy ligeramente favorecido sobre la orientación paralela (figura 13.1).

Figura 13.1 (a) Los espines nucleares se orientan de manera aleatoria en la ausencia de un campo magnético externo, pero (b) tienen una orientación específica en la presencia de un campo externo, B_0 . Algunos de los espines (rojo) están alineados paralelamente al campo externo mientras que otros (azules) están antiparalelos; los estados de espín paralelos son ligeramente menores en energía y por tanto se ven favorecidos.



Si ahora se irradian los núcleos orientados con radiación electromagnética de la frecuencia apropiada, la absorción de energía ocurre y el estado de menor energía “invierte su espín” al estado de mayor energía. Cuando ocurre la inversión del espín, se dice que los núcleos magnéticos están en resonancia con la radiación aplicada —de ahí el nombre de *resonancia magnética nuclear*.

La frecuencia exacta necesaria para la resonancia depende de la fuerza del campo magnético externo y de la identidad de los núcleos. Si se aplica un campo magnético muy fuerte, es mayor la diferencia de energía entre los dos estados de espín y se requiere radiación con mayor frecuencia (mayor energía) para invertir el espín. Si se aplica un campo magnético más débil, se requiere menos energía para efectuar la transición entre los estados de espín nucleares (figura 13.2).

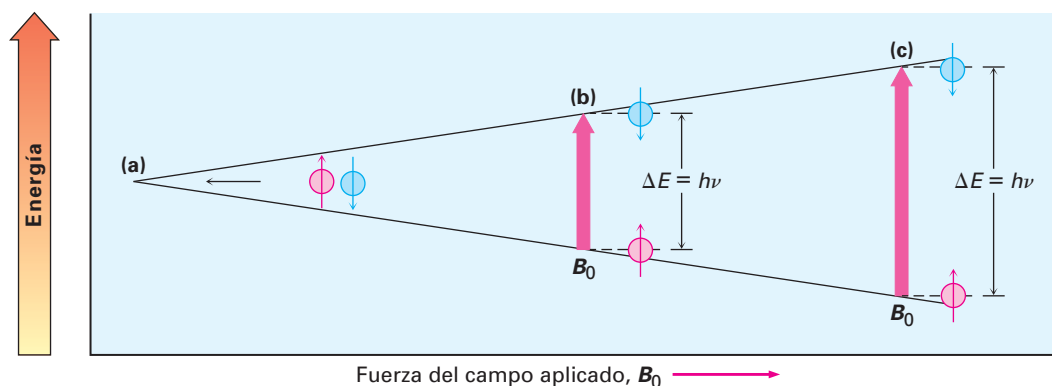


Figura 13.2 La diferencia de energía ΔE entre los estados de espín nucleares depende de la fuerza del campo magnético aplicado. La absorción de energía con frecuencia ν convierte un núcleo de un estado de espín menor a un estado de espín mayor; los estados de espín (a) tienen energías iguales en la ausencia de un campo magnético aplicado pero (b) tienen energías diferentes en la presencia de un campo magnético. En $\nu = 200$ MHz, $\Delta E = 8.0 \times 10^{-5}$ kJ/mol (1.9×10^{-5} kcal/mol). (c) La diferencia de energía entre los estados de espín es mayor en los campos mayores aplicados. En $\nu = 500$ MHz, $\Delta E = 2.0 \times 10^{-4}$ kJ/mol.

Tabla 13.1 El comportamiento en la RMN de algunos núcleos comunes

Núcleos magnéticos	Núcleos no magnéticos
^1H	^{12}C
^{13}C	^{16}O
^2H	^{32}S
^{14}N	
^{19}F	
^{31}P	

En la práctica, algunas veces se utilizan imanes superconductores que producen campos enormemente poderosos de hasta 21.2 tesla (T), pero son más comunes las fuerzas de campo en el intervalo de 4.7 a 7.0 T; en una fuerza de campo magnético de 4.7 T, llamada energía de radiofrecuencia (rf) en el intervalo de los 200 MHz (1 MHz = 10^6 Hz), pone en resonancia un núcleo de ^1H , y una energía de rf de 50 MHz pone en resonancia un núcleo de ^{13}C . Bajo la fuerza de campo más alta actualmente disponible en instrumentos comerciales (21.2 T), se requieren 900 MHz para la espectroscopia de ^1H . Estas energías necesarias para la RMN son mucho más pequeñas que las requeridas para la espectroscopia de IR; 200 MHz de energía de rf corresponden a sólo 8.0×10^{-5} kJ/mol contra 4.8 a 48 kJ/mol necesarios para la espectroscopia de IR.

Los núcleos de ^1H y de ^{13}C no son los únicos en cuanto a su capacidad para exhibir el fenómeno de RMN. Todos los núcleos con un número impar de protones (por ejemplo, ^1H , ^2H , ^{14}N , ^{19}F , ^{31}P), y todos los núcleos con un número impar de neutrones (por ejemplo ^{13}C), muestran propiedades magnéticas; sólo los núcleos con número par de protones y neutrones (^{12}C , ^{16}O), no dan lugar a fenómenos magnéticos (tabla 13.1).

Problema 13.1 La cantidad de energía requerida para la inversión del espín de un núcleo depende de la fuerza del campo magnético externo y del núcleo. En una fuerza de campo de 4.7 T, se requiere energía de rf de 200 MHz para poner en resonancia un núcleo de ^1H , pero una energía de sólo 187 MHz pondrá en resonancia un núcleo de ^{19}F . Calcule la cantidad de energía requerida para invertir el espín de un núcleo de ^{19}F . ¿Es esta cantidad mayor o menor que la requerida para la inversión del espín de un núcleo de ^1H ?

Problema 13.2 Calcule la cantidad de energía requerida para invertir el espín de un protón en un espectrómetro que opera a 300 MHz. ¿El aumento de la frecuencia de espectrómetro de 200 a 300 MHz aumenta o disminuye la cantidad de energía necesaria para la resonancia?

13.2 La naturaleza de las absorciones de RMN

De lo descrito hasta ahora, puede esperar que todos los núcleos de ^1H en una molécula absorban energía en la misma frecuencia y que todos los núcleos de ^{13}C absorban en la misma frecuencia. De ser así, observaríamos una sola banda de absorción de RMN en el espectro de ^1H o ^{13}C de una molécula, una situación que sería de poca utilidad. De hecho, la frecuencia de absorción no es la misma en todos los núcleos de ^1H o en todos los núcleos de ^{13}C .

Todos los núcleos en las moléculas están rodeados por electrones. Cuando se aplica a la molécula un campo magnético externo, los electrones que se mueven alrededor de los núcleos aplican por sí mismos pequeños campos magnéticos locales; estos campos magnéticos locales actúan en oposición al campo aplicado de tal manera que el campo efectivo sentido por el núcleo es un poco más débil que el campo aplicado.

$$B_{\text{efectivo}} = B_{\text{aplicado}} - B_{\text{local}}$$

Al describir este efecto de los campos locales, decimos que los núcleos están **protegidos** del efecto total del campo aplicado por los electrones que lo rodean. Debido a que cada núcleo específico en una molécula está en un ambiente electrónico ligeramente diferente, cada núcleo está protegido por una magnitud ligeramente diferente y los campos magnéticos efectivos sentidos por cada uno son ligeramente diferentes. Pueden detectarse estas pequeñas diferencias en los campos magnéticos efectivos experimentados por los núcleos diferentes y, por tanto, podemos ver una señal distinta en la RMN para cada uno de los núcleos de ^{13}C o de ^1H químicamente distintos en una molécula. Como resultado, un espectro de

RMN mapea efectivamente la estructura carbono-hidrógeno de una molécula orgánica; con la práctica, es posible leer el mapa y obtener información estructural.

La figura 13.3 muestra los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C del acetato de metilo, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$. El eje horizontal muestra la fuerza del campo efectivo sentida por los núcleos, y el eje vertical indica la intensidad de absorción de la energía de rf; cada señal en el espectro de RMN corresponde a un núcleo de ^1H o de ^{13}C químicamente distinto en la molécula. (Nótese que los espectros de RMN están presentados con la línea de cero absorción en la *parte inferior*, mientras que los espectros de IR están presentados con la línea de cero absorción en la *parte superior*; sección 12.5.) También nótese que no pueden observarse simultáneamente en el mismo espectrómetro los espectros de ^1H y de ^{13}C debido a que se requieren diferentes cantidades de energía para invertir el espín de los diferentes tipos de núcleos y los dos espectros deben registrarse por separado.

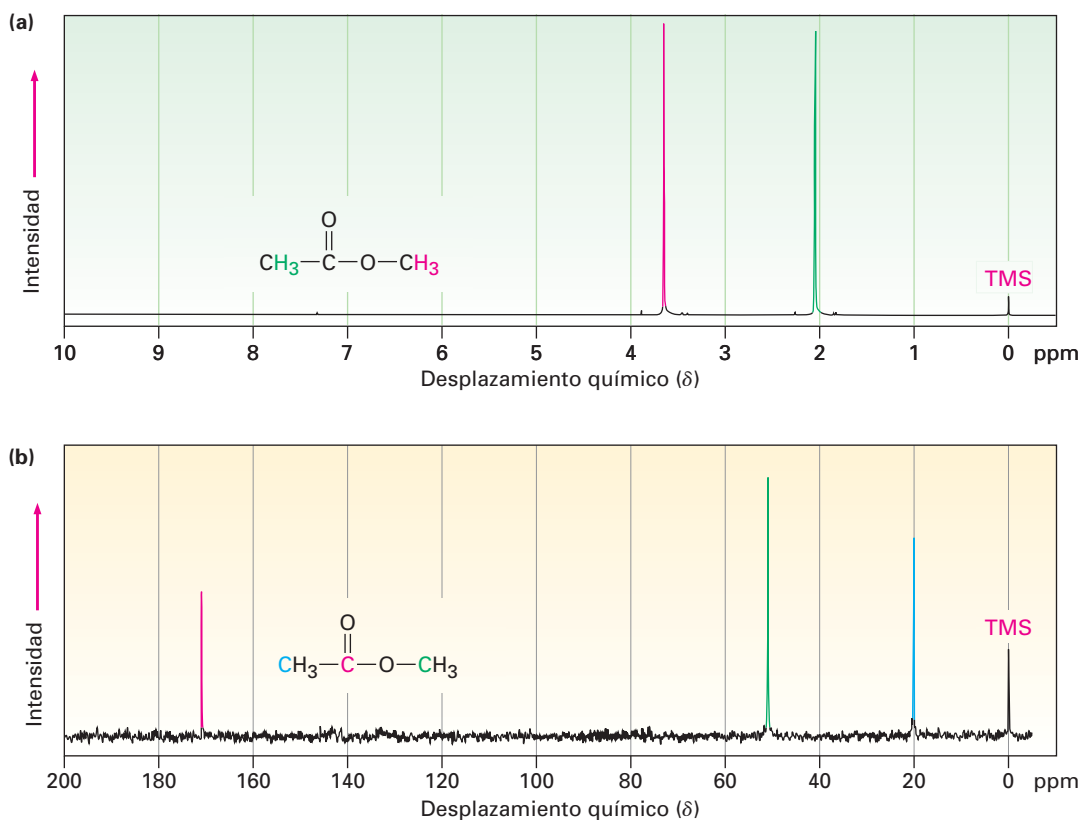
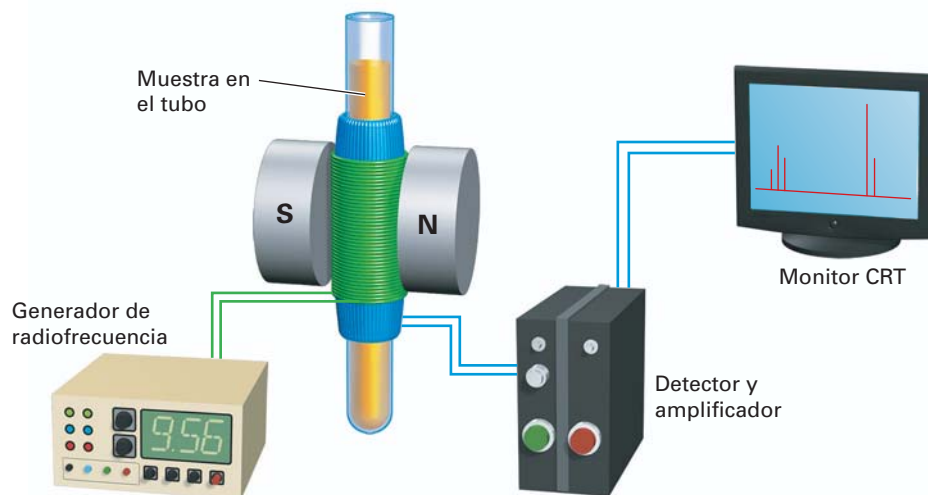


Figura 13.3 (a) El espectro de RMN- ^1H y (b) el espectro de RMN- ^{13}C del acetato de metilo, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$. El pico pequeño etiquetado "TMS" hasta la derecha del espectro es un pico de calibración, como se explica en la sección 13.3.

El espectro de ^{13}C del acetato de metilo en la figura 13.3b muestra tres señales, una para cada uno de los átomos de carbono químicamente distintos en la molécula. Sin embargo, el espectro de RMN- ^1H en la figura 13.3a muestra sólo dos señales, aun cuando el acetato de metilo tiene seis hidrógenos; una señal se debe a los hidrógenos del $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$, y el otro a los hidrógenos del $-\text{OCH}_3$. Debido a que los tres hidrógenos en cada grupo metilo tienen el mismo ambiente electrónico, están protegidos en la misma magnitud y se dice que son *equivalentes*. Los núcleos químicamente equivalentes siempre muestran una sola absorción, sin embargo, los dos grupos metilos a su vez no son equivalentes, por lo que los dos grupos de hidrógenos absorben energía a frecuencias diferentes.

En la figura 13.4 se ilustra la operación de un espectrómetro de RMN básico. Se disuelve una muestra orgánica en un disolvente adecuado (por lo general deuteriocloroformo, CDCl_3 , el cual no tiene hidrógenos), y se coloca en un tubo de vidrio delgado entre los polos de un imán. El fuerte campo magnético ocasiona que los núcleos de ^1H y de ^{13}C en la molécula se alineen en una de las dos orientaciones posibles, y se irradia la muestra con energía de rf. Si la frecuencia de la radiación rf se mantiene constante y se varía la fuerza del campo magnético aplicado, cada núcleo se pone en resonancia a una fuerza de campo ligeramente diferente. Un detector sensible monitorea la absorción de la energía de rf, y se amplifica la señal electrónica y se muestra en un monitor como un pico.

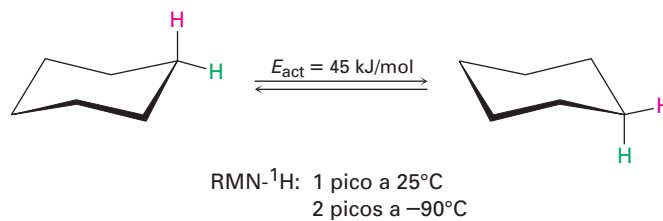
Figura 13.4 La operación esquemática de un espectrómetro de RMN. Se coloca un tubo de vidrio delgado que contiene la disolución de la muestra entre los polos de un imán poderoso y se irradia con la energía de rf.



La espectroscopia de RMN difiere de la espectroscopia de IR (secciones 12.6-12.8) en que las escalas de tiempo de las dos técnicas son muy diferentes. La absorción de la energía infrarroja por una molécula que da origen a un cambio en la amplitud vibracional es un proceso esencialmente instantáneo (alrededor de 10^{-13} s), pero el proceso de RMN es mucho más lento (alrededor de 10^{-3} s).

Esta diferencia en las escalas de tiempo entre la espectroscopia de infrarrojo y de RMN es análoga a la diferencia entre cámaras que operan a velocidades de disparo muy lentas o muy rápidas. La cámara rápida (IR) toma una foto instantánea y “congela” la acción. Si se presentan dos especies que interconvierten rápidamente, la espectroscopia de IR registra el espectro de ambas; sin embargo, la cámara lenta (RMN) toma una foto borrosa de tiempo promedio. Si se presentan en la muestra dos especies que interconvierten más rápido que 10^3 veces por segundo, la RMN únicamente registra un solo espectro promedio, en lugar de espectros separados de las dos especies discretas.

Debido a este efecto de borrosidad, la espectroscopia de RMN puede utilizarse para medir la rapidez y las energías de activación de procesos muy rápidos; por ejemplo, en el ciclohexano el cambio de conformación del anillo (sección 4.6) ocurre tan rápidamente a temperatura ambiente que no pueden distinguirse por RMN los hidrógenos axiales y ecuatoriales; únicamente se ve para el ciclohexano a 25°C una sola absorción promedio de $\text{RMN-}^1\text{H}$; sin embargo, a -90°C el cambio de conformación del anillo se hace lo suficientemente lento como para que se vean los dos picos de absorción, uno para los seis hidrógenos axiales y uno para los seis hidrógenos ecuatoriales. Al saber la temperatura y la rapidez a las cuales comienza a ocurrir la distorsión de la señal, es posible calcular que la energía de activación para el cambio de conformación del anillo del ciclohexano es de 45 kJ/mol (10.8 kcal/mol).



Problema 13.3 El 2-cloropropeno muestra señales para tres tipos de protones en su espectro de RMN- ^1H . Explique.

13.3 Desplazamientos químicos

Los espectros de RMN se representan en gráficas que muestran la fuerza del campo aplicado que aumenta de izquierda a derecha (figura 13.5); por tanto, la parte izquierda de la gráfica es el lado de menor campo o **campo bajo**, y la parte derecha es el lado de mayor campo o **campo alto**. Los núcleos que absorben en el lado de campo bajo de la gráfica requieren una fuerza de campo menor para la resonancia, lo que significa que tienen relativamente menos protección. Los núcleos que absorben en el lado de campo alto requieren una fuerza de campo mayor para la resonancia, lo que significa que tienen relativamente más protección.

Para definir la posición de una absorción, se calibra la gráfica de RMN y se utiliza un punto de referencia; en la práctica, se añade a la muestra una pequeña cantidad de tetrametilsilano [TMS; $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$] de tal manera que se produce un pico de absorción de referencia cuando se ejecuta o corre el espectro. El TMS se utiliza como referencia para las mediciones de ^1H y de ^{13}C , debido a que produce en ambos una sola señal que aparece en un campo más alto que las otras absorciones que se encuentran normalmente en los compuestos orgánicos. Los espectros de ^1H y de ^{13}C del acetato de metilo en la figura 13.3 tienen indicado la misma señal de referencia del TMS.

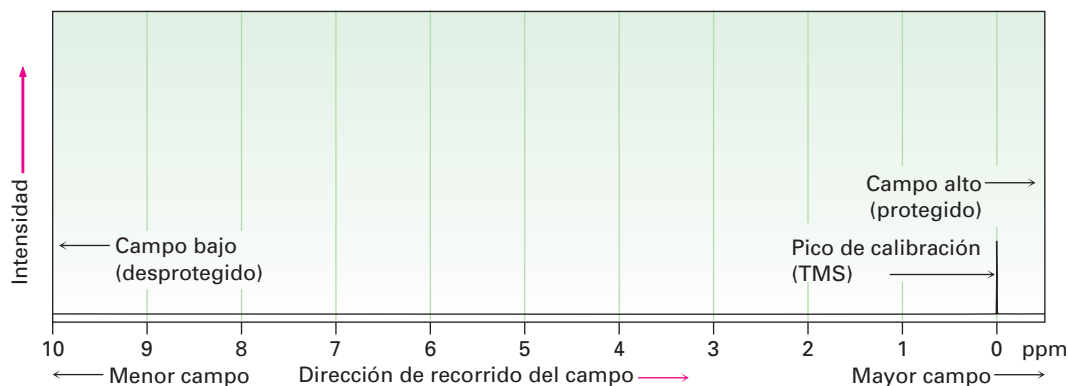


Figura 13.5 La gráfica de RMN. El lado de campo bajo desprotegido está a la izquierda, y el lado de campo alto protegido está a la derecha. Se utiliza como punto de referencia la absorción del tetrametilsilano (TMS).

La posición en la gráfica en la cual absorbe un núcleo se llama **desplazamiento químico**. El desplazamiento químico del TMS se establece como punto cero, y las otras absorciones ocurren por lo general en el campo bajo, al lado izquierdo de la gráfica. Las gráficas de RMN se calibran utilizando una escala arbitraria llamada **escala delta** (δ), donde 1 δ es igual a 1 parte por millón (1 ppm) de la frecuencia de operación del espectrómetro; por ejemplo, si estuviéramos midiendo el espectro de RMN- ^1H de una muestra utilizando un instrumento que opera a 200 MHz, 1 δ sería de 1 millonésima de 200,000,000 Hz, o 200 Hz. Si es-

tuviéramos midiendo al espectro utilizando un instrumento a 500 MHz, $1 \delta = 500$ Hz. La siguiente ecuación puede utilizarse para cualquier absorción:

$$\delta = \frac{\text{Desplazamiento químico observado (número de Hz alejados del TMS)}}{\text{Frecuencia del espectrómetro MHz}}$$

Aunque este método de calibración de gráficas de RMN pueda parecer complejo, existe una buena razón para hacerlo. Como vimos anteriormente, la frecuencia de rf requerida para poner en resonancia a un núcleo dado depende de la fuerza del campo magnético del espectrómetro. Pero debido a que existen varios tipos diferentes de espectrómetros con varias fuerzas de campo magnético diferentes disponibles, los desplazamientos químicos dados en unidades de frecuencia (Hz) varían de un instrumento a otro; por tanto, una resonancia que ocurre a 120 Hz hacia el campo bajo a partir del TMS en un espectrómetro puede ocurrir a 600 Hz hacia el campo bajo a partir del TMS en otro espectrómetro con un imán más poderoso.

Al utilizar un sistema de medición en el que se expresan las absorciones de RMN en términos relativos (partes por millón relativo a la frecuencia del espectrómetro) en lugar de términos absolutos (Hz), es posible comparar los espectros obtenidos en instrumentos diferentes. *El desplazamiento químico de una absorción de RMN en unidades δ es constante, independiente de la frecuencia de operación del espectrómetro.* Un núcleo de ^1H que absorbe a 2.0δ en un instrumento a 200 MHz también absorbe a 2.0δ en un instrumento a 500 MHz.

El intervalo en el que ocurren la mayor parte de las absorciones de RMN es bastante reducido. Casi todas las absorciones de $\text{RMN-}^1\text{H}$ ocurren de 0 a 100δ hacia el campo bajo a partir de la absorción del protón del TMS, y casi todas las absorciones de ^{13}C ocurren de 1 a 220δ hacia el campo bajo a partir de la absorción del carbono del TMS; por tanto, existe una probabilidad considerable que ocurrirá el traslape accidental de señales no equivalentes. La ventaja de utilizar un instrumento con una fuerza de campo mayor (digamos, 500 MHz) en lugar de una fuerza de campo menor (200 MHz) es que las diferentes absorciones de RMN se separan más ampliamente en las fuerzas de campo mayores; por tanto, se disminuyen las posibilidades de que dos señales se traslapen accidentalmente, y se vuelve más fácil la interpretación de los espectros; por ejemplo, dos señales que únicamente están 20 Hz separadas a 200 MHz (0.1 ppm) están 50 Hz separadas a 500 MHz (todavía 0.1 ppm).

Problema 13.4 Las siguientes señales de $\text{RMN-}^1\text{H}$ fueron registrados en un espectrómetro que opera a 200 MHz. Convierta cada uno a unidades δ .

- (a) CHCl_3 ; 1454 Hz (b) CH_3Cl ; 610 Hz
(c) CH_3OH ; 693 Hz (d) CH_2Cl_2 ; 1060 Hz

Problema 13.5 Cuando se registra el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de la acetona, CH_3COCH_3 , en un instrumento que opera a 200 MHz, se ve una sola forma de resonancia bien definida a 2.1δ .

- (a) ¿Cuántos Hz hacia el campo bajo a partir del TMS corresponden a la resonancia de la acetona?
(b) Si se registrara el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de la acetona a 500 MHz, ¿cuál sería la posición de la absorción en unidades δ ?
(c) ¿Cuántos Hz hacia el campo bajo a partir del TMS corresponden a una resonancia de 500 MHz?

13.4 Espectroscopia de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$: promedio de la señal y TF-RMN

Todo lo que hemos visto hasta ahora acerca de la espectroscopia de RMN se aplica tanto a los espectros de ^1H como a los de ^{13}C , aunque ahora nos enfocaremos

a la espectroscopia de ^{13}C debido a que es mucho más fácil de interpretar. Lo que aprenderemos ahora acerca de la interpretación de los espectros de ^{13}C simplificará la explicación subsecuente de los espectros de ^1H .

En cierto modo, es sorprendente que la RMN de carbono es aún posible, porque después de todo, el ^{12}C , isótopo del carbono más abundante, no tiene espín nuclear y no puede verse por RMN. El carbono 13 es el único estado natural del isótopo del carbono con un espín nuclear, pero su abundancia natural es de únicamente 1.1 por ciento; por tanto, sólo alrededor de 1 de cada 100 carbonos en una muestra orgánica es observable por RMN; sin embargo, el problema de la poca abundancia ha sido resuelto por el uso del *promedio de la señal* y por la *RMN transformada de Fourier (TF-RMN)*. El promedio de la señal aumenta la sensibilidad del instrumento, y la TF-RMN aumenta la velocidad del instrumento.

La baja abundancia natural de ^{13}C significa que cualquier espectro de RMN individual es extremadamente “ruidoso”. Esto es, las señales son tan débiles que están atestadas con ruido electrónico aleatorio de fondo, como se muestra en la figura 13.6a; sin embargo, si se suman y se promedian cientos o miles de corridas individuales con una computadora, resulta un espectro enormemente mejorado (figura 13.6b). El sonido de fondo, debido a su naturaleza aleatoria, promedia cero, mientras que las señales diferentes a cero destacan claramente; desafortunadamente, se limita el valor del promedio de la señal cuando se utiliza el método de la operación de espectrómetro de RMN descrito en la sección 13.2 debido a que toma de 5 a 10 minutos para obtener un solo espectro; por tanto, si se utiliza el promedio de la señal se necesita una forma más rápida de obtener espectros.

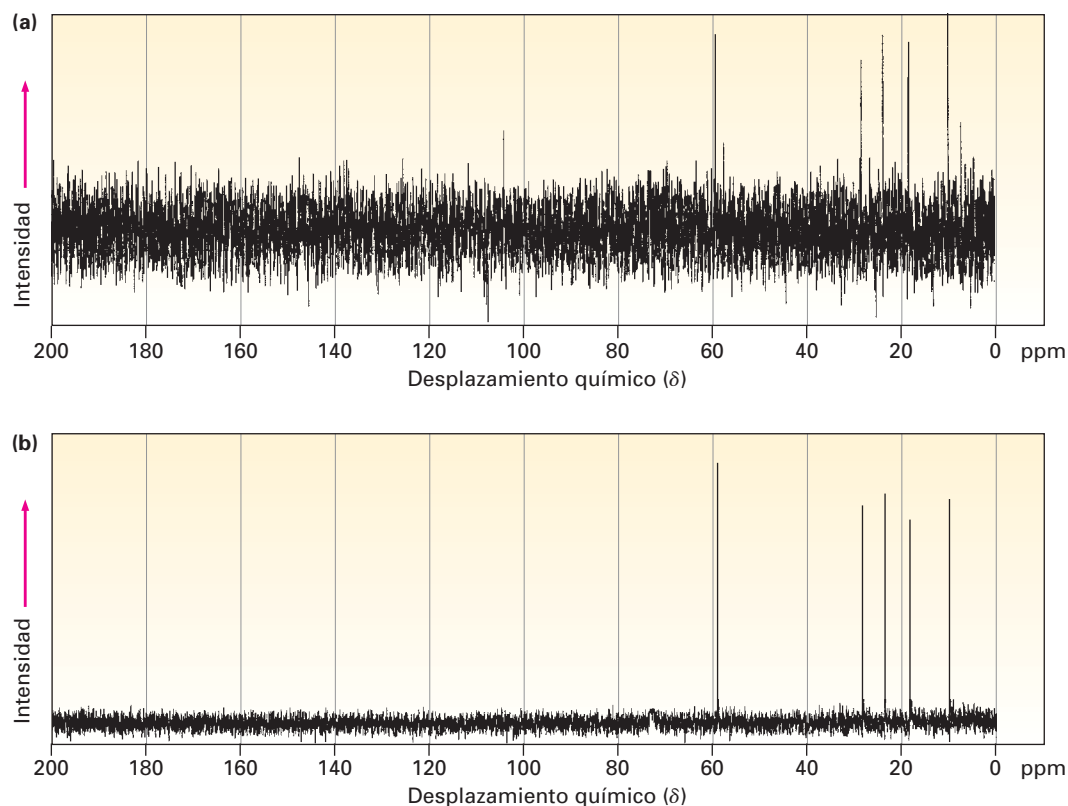


Figura 13.6 Los espectros de RMN- ^{13}C del 1-pentanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. El espectro (a) es una sola corrida que muestra la gran cantidad de ruido de fondo. El espectro (b) es un promedio de 200 corridas.

En el método de operación del espectrómetro de RMN descrito en la sección 13.2, se mantiene la frecuencia de rf mientras se varía la fuerza del campo mag-

nético, por lo que se registran secuencialmente todas las señales en el espectro. Sin embargo, en la técnica de TF-RMN utilizada por los espectrómetros modernos, todas las señales se registran simultáneamente. Se coloca una muestra en un campo magnético de fuerza constante y se irradia con un impulso corto de energía de rf que cubre todo el intervalo de frecuencias útiles. Todos los núcleos de ^1H y de ^{13}C en la muestra resuenan a la vez, dando una señal compuesta compleja que se manipula matemáticamente utilizando las llamadas transformadas de Fourier y se muestran de la manera usual. Debido a que se recolectan a la vez todas las señales de resonancia, sólo toma pocos segundos registrar todo el espectro en lugar de unos cuantos minutos.

Combinar la velocidad de TF-RMN con la mejora de sensibilidad de la señal promedio es lo que da su poder a los espectrómetros de RMN modernos. Literalmente pueden tomarse miles de espectros y promediarse en unas cuantas horas, lo que resulta en una sensibilidad tan alta que puede obtenerse un espectro de RMN- ^{13}C con menos de 0.1 mg de muestra, y puede registrarse un espectro de ^1H con sólo unos cuantos *microgramos*.

13.5 Características de la espectroscopia de RMN- ^{13}C

En su definición más sencilla, la RMN- ^{13}C hace posible contar el número de átomos de carbono diferentes en una molécula. Obsérvese los espectros de RMN de ^{13}C del acetato de metilo y del 1-pentanol mostrados previamente en las figuras 13.3b y 13.6b. En cada caso, se observa una sola línea de resonancia bien definida para cada átomo de carbono diferente.

La mayor parte de las resonancias de ^{13}C están entre 0 y 220 ppm hacia el campo bajo a partir de la línea de resonancia de TMS, con el desplazamiento químico exacto de cada resonancia de ^{13}C dependiente del ambiente electrónico del carbono en la molécula. La figura 13.7 muestra la correlación del desplazamiento químico con el ambiente.

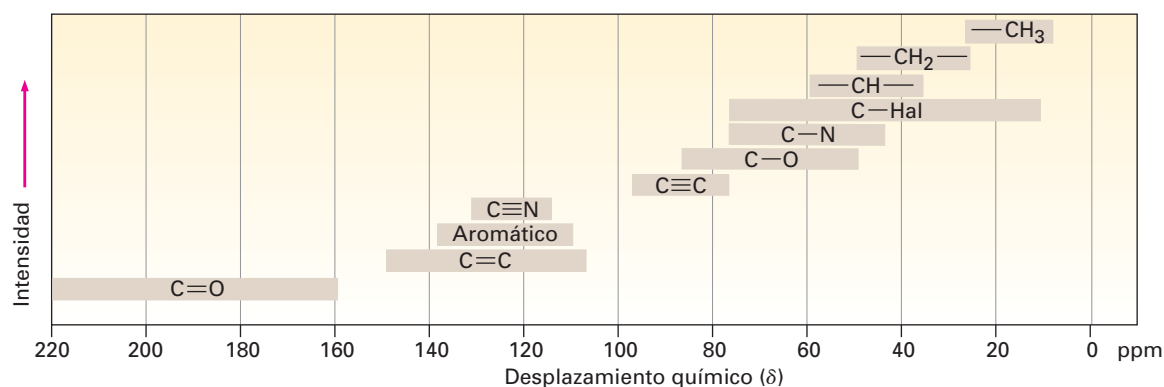


Figura 13.7 Correlaciones del desplazamiento químico para la RMN- ^{13}C .

Los factores que determinan los desplazamientos químicos son complejos, pero es posible hacer algunas generalizaciones a partir de la información en la figura 13.7. Una tendencia es que se afecta el desplazamiento químico de un carbono por la electronegatividad de los átomos vecinos. Los carbonos unidos al oxígeno, al nitrógeno y al halógeno absorben hacia el campo bajo (a la izquierda) de los carbonos de alcanos típicos. Debido a que los átomos electronegativos atraen electrones, los apartan de los átomos de carbono vecinos, ocasionando que se desprotejan esos átomos y se pongan en resonancia en un campo menor.

Otra tendencia es que por lo general los carbonos con hibridación sp^3 absorben de 0 a 90 δ , mientras que los carbonos con hibridación sp^2 absorben de 100

a 220 δ . Los carbonos carbonílicos ($\text{C}=\text{O}$) son particularmente distinguibles en la RMN- ^{13}C y se encuentran siempre en el extremo del campo bajo del espectro, de 160 a 220 δ . La figura 13.8 muestra los espectros de RMN- ^{13}C de la 2-butano-na y de la *para*-bromoacetofenona e indica las asignaciones de los picos. Nótese que en cada caso los carbonos del $\text{C}=\text{O}$ están en la orilla izquierda del espectro.

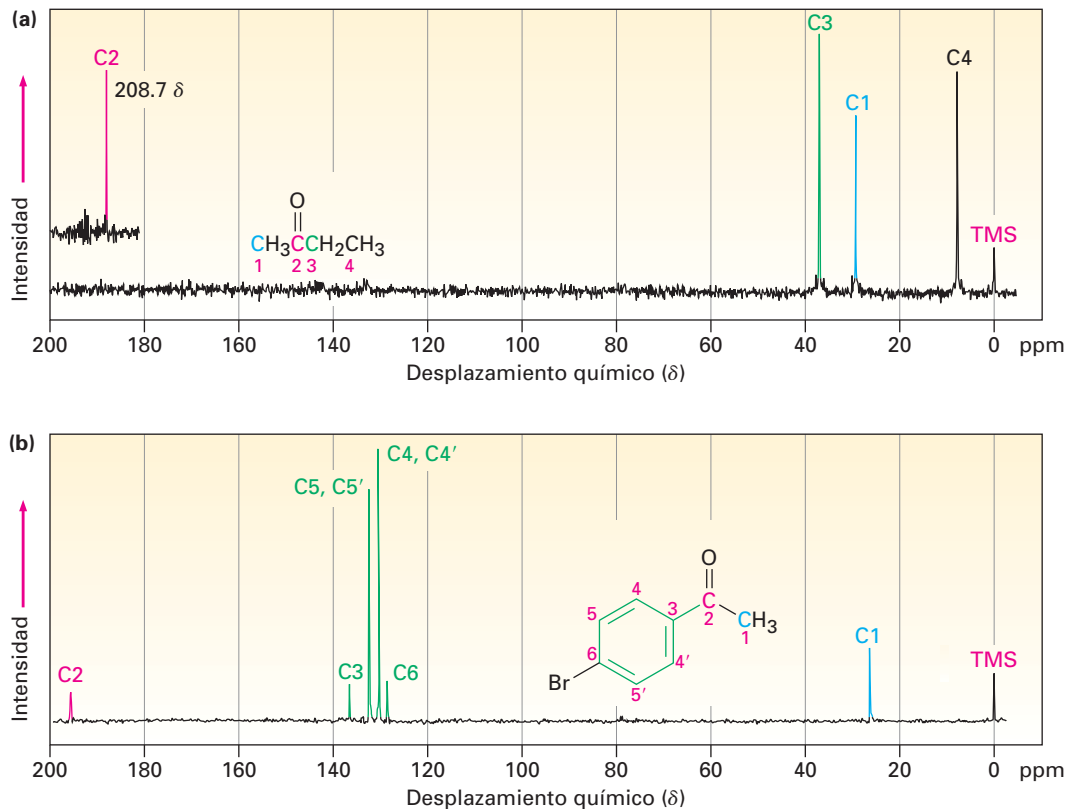
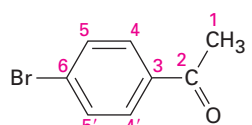
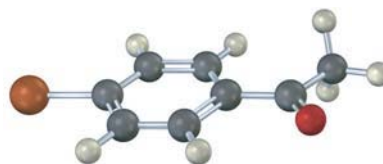


Figura 13.8 Los espectros de RMN- ^{13}C de (a) la 2-butano-na y (b) de la *para*-bromoacetofenona.

El espectro de RMN del ^{13}C de la *para*-bromoacetofenona es interesante en varios aspectos. Nótese en particular que sólo se observan seis absorciones del carbono, aun cuando la molécula contiene ocho carbonos. La *para*-bromoacetofenona tiene un plano simétrico que hace equivalentes a los carbonos 4 y 4' y a los carbonos 5 y 5' del anillo. (Recuérdese de la sección 2.4 que los anillos aromáticos tienen dos formas resonantes.) Por tanto, los seis carbonos del anillo sólo muestran cuatro absorciones en el intervalo de 128 a 137 δ .



para-bromoacetofenona



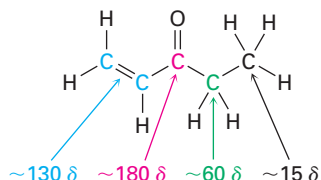
Un segundo punto interesante acerca de los espectros en la figura 13.8 es que los picos no son de tamaño uniforme, algunos son mayores que otros aun cuando son resonancias del carbono 1 (con excepción de los dos picos del carbono 2 de la *para*-bromoacetofenona). Esta diferencia en el tamaño de las señales es una característica general de los espectros de RMN- ^{13}C .

EJEMPLO RESUELTO 13.1**Pronóstico de los desplazamientos químicos de los espectros de RMN-¹³C**

¿En qué posiciones aproximadas esperarías que el acrilato de etilo, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, muestre absorciones de RMN-¹³C?

Estrategia Identifique los carbonos distintos en la molécula y nótese si cada uno está en un grupo alquilo, vinílico, aromático o carbonílico. Utilizando la figura 13.7 a medida que sea necesario, prediga dónde absorbe cada uno.

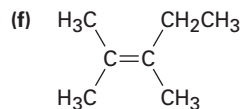
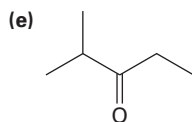
Solución El acrilato de etilo tiene cinco carbonos distintos: dos C=C diferentes, un C=O, un O-C y un C de alquilo. A partir de la figura 13.7, las absorciones posibles son



Las absorciones reales están en 14.1, 60.5, 128.5, 130.3 y 166.0 δ .

Problema 13.6 Prediga el número de líneas de resonancia de carbono que esperarías en los espectros de RMN-¹³C de los siguientes compuestos:

- (a) Metilciclopentano (b) 1-metilciclohexeno
(c) 1,2-dimetilbenceno (d) 2-metil-2-buteno



Problema 13.7 Proponga estructuras para los compuestos que se ajustan a las siguientes descripciones:

- (a) Un hidrocarburo con siete líneas en su espectro de RMN-¹³C
(b) Un compuesto con seis carbonos con sólo cinco líneas en su espectro de RMN-¹³C
(c) Un compuesto con cuatro carbonos con tres líneas en su espectro de RMN-¹³C

Problema 13.8 Asigne las resonancias en el espectro de RMN-¹³C del propanoato de metilo, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ (figura 13.9).

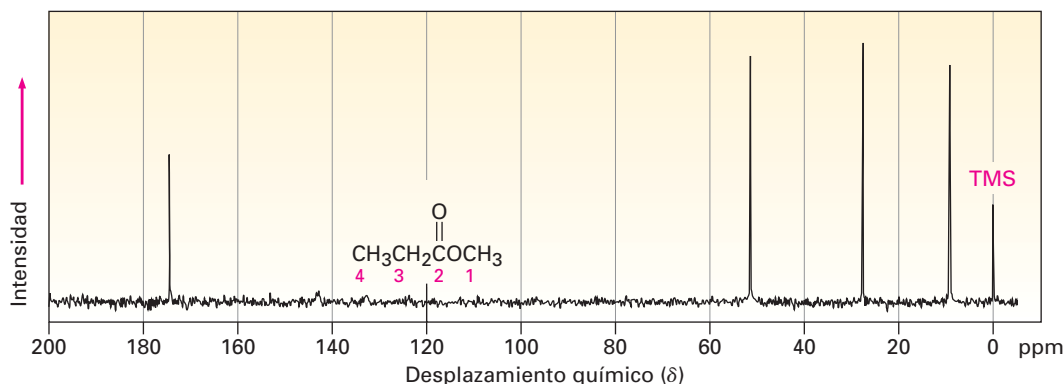


Figura 13.9 El espectro de RMN-¹³C del propanoato de metilo, problema 13.8.

13.6 Espectroscopia de RMN-¹³C DEPT

Las técnicas desarrolladas en años recientes hacen posible obtener grandes cantidades de información a partir de los espectros de RMN-¹³C; por ejemplo, la RMN-DEPT, por *ampliación sin distorsión por transferencia de polarización*, nos permite determinar el número de hidrógenos unidos a cada carbono en una molécula.

Por lo general un experimento DEPT se hace en tres etapas, como muestra la figura 13.10 para el 6-metil-5-hepten-2-ol. La primera etapa es obtener un espectro ordinario (llamado *espectro desacoplado de banda ancha*) para localizar los

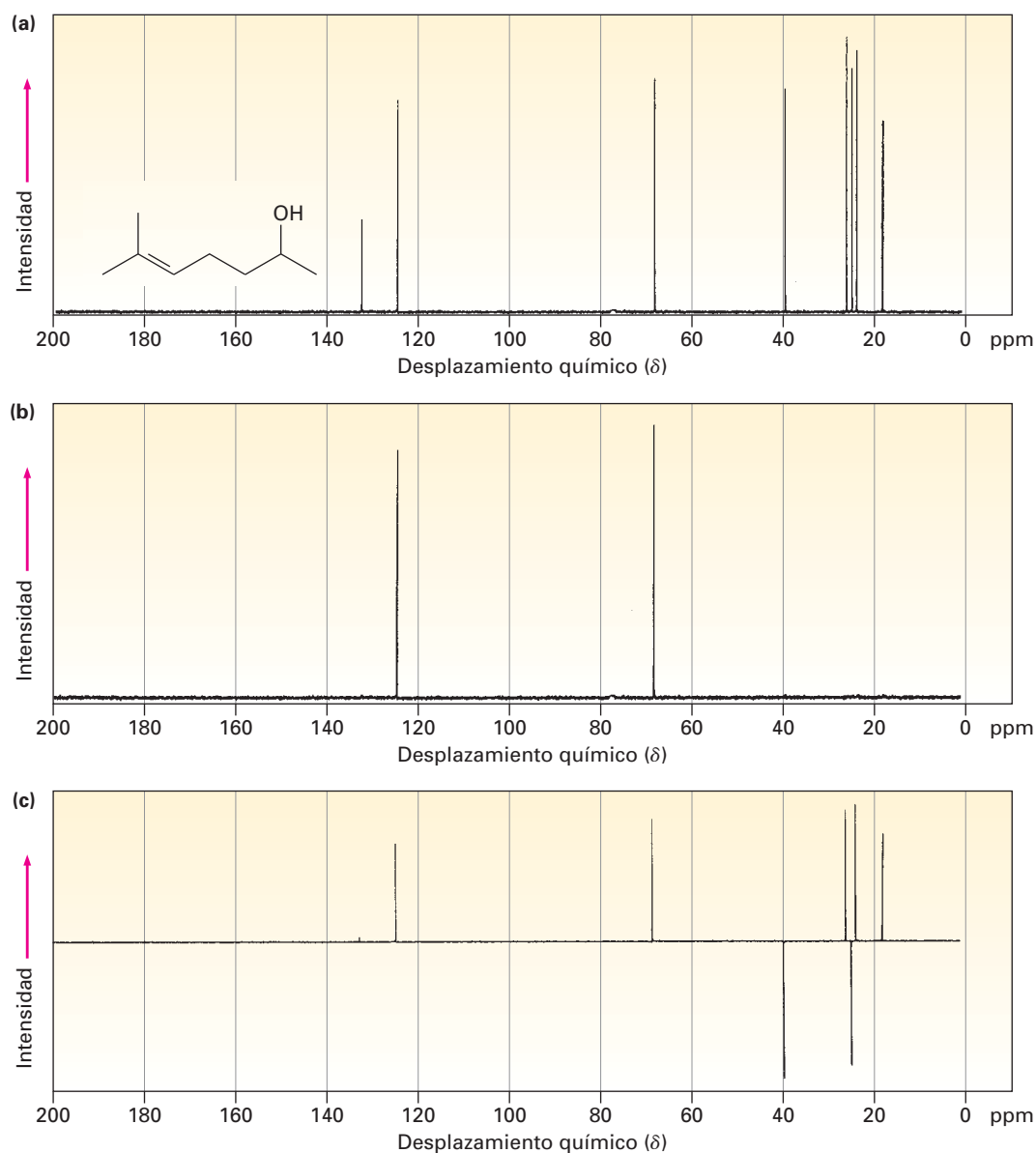


Figura 13.10 Los espectros de RMN-DEPT para el 6-metil-5-hepten-2-ol. La parte (a) es un espectro desacoplado de banda ancha ordinario, el cual muestra señales para los ocho carbonos. La parte (b) es un espectro DEPT-90, el cual sólo muestra señales para los carbonos de los dos CH. La parte (c) es un espectro DEPT-135, el cual muestra señales positivas para los carbonos de los dos CH y los tres CH₃ y señales negativas para los carbonos del CH₂.

desplazamientos químicos de todos los carbonos. Después, se obtiene un segundo espectro llamado DEPT-90, utilizando condiciones especiales bajo las que sólo aparecen señales debidas a los carbonos del CH; están ausentes las señales debidas al CH₃, CH₂ y a carbonos cuaternarios. Finalmente, se obtiene un tercer espectro llamado DEPT-135, utilizando condiciones bajo las que aparecen resonancias de CH₃ y CH como señales positivas, las resonancias de CH₂ aparecen como señales *negativas* —esto es, como señales por debajo de la línea base— y otra vez están ausentes los carbonos cuaternarios.

Reunir la información de los tres espectros, hace posible decir el número de hidrógenos unidos a cada carbono. Los carbonos del CH se identifican en el espectro DEPT-90, los carbonos del CH₂ se identifican como señales negativas en el espectro DEPT-135, los carbonos del CH₃ se identifican sustrayendo las señales CH de las señales positivas en el espectro DEPT-135, y los carbonos cuaternarios se identifican sustrayendo todas las señales en el espectro DEPT-135 de las señales en el espectro desacoplado de banda ancha.

Desacoplado de banda ancha	DEPT-90	DEPT-135
C, CH, CH₂, CH₃	CH	CH₃, CH son positivos CH₂ es negativo
C	CH	CH₂
Sustraer DEPT-135 del espectro desacoplado de banda ancha	DEPT-90	DEPT-135 negativo
CH₃	CH₂	CH₃
Sustraer DEPT-90 del DEPT-135 positivo		

EJEMPLO RESUELTO 13.2

Asignación de una estructura química a partir del espectro de RMN-¹³C

Proponga una estructura para un alcohol, C₄H₁₀O, que tiene la siguiente información espectral de RMN-¹³C:

RMN-¹³C desacoplado de banda ancha: 19.0, 31.7, 69.5 δ

DEPT-90: 31.7 δ

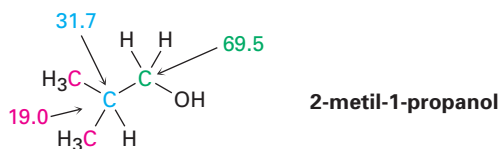
DEPT-135: pico positivo en 19.0 δ, pico negativo en 69.5 δ

Estrategia

Como se notó en la sección 6.2, por lo general esto ayuda con los compuestos de fórmula conocida pero de estructura desconocida, para calcular el grado de insaturación del compuesto. En el ejemplo presente, una fórmula de C₄H₁₀O corresponde a una molécula saturada de cadena abierta.

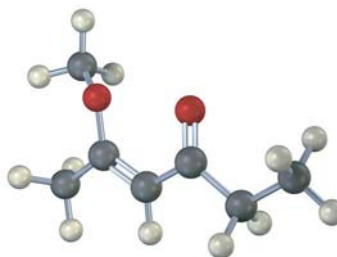
Para obtener información de los datos de ¹³C, comencemos notando que el alcohol desconocido tiene *cuatro* átomos de carbono, aunque sólo tiene *tres* absorciones de RMN, lo que implica que dos de los carbonos deben ser equivalentes. Observando los desplazamientos químicos, dos de las absorciones están en la región típica de los alcanos (19.0 y 31.7 δ), mientras uno está en la región de un carbono unido a un átomo electronegativo (69.5 δ) —oxígeno en este ejemplo—. El espectro DEPT-90 nos indica que el carbono del alquilo en 31.7 δ es terciario (CH); el espectro DEPT-135 nos indica que el carbono del alquilo en 19.0 δ es un metilo (CH₃) y que el carbono unido al oxígeno (69.5 δ) es secundario (CH₂). Probablemente los dos carbonos de los metilos equivalentes están unidos al mismo carbono terciario, (CH₃)₂CH—. Ahora podemos reunir las piezas para proponer una estructura: 2-metil-1-propanol.

Solución



Problema 13.9 Asigne un desplazamiento químico para cada carbono en el 6-metil-5-hepten-2-ol (figura 13.10).

Problema 13.10 Estime el desplazamiento químico de cada carbono en la siguiente molécula; pronostique cuáles carbonos aparecerán en el espectro DEPT-90, cuáles presentarán señales positivas en el espectro DEPT-135, y cuáles darán señales negativas en el espectro DEPT-135.



Problema 13.11 Proponga una estructura para un hidrocarburo aromático, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}$, que tiene la siguiente información espectral de RMN- ^{13}C :

RMN- ^{13}C desacoplado de banda ancha: 29.5, 31.8, 50.2, 125.5, 127.5, 130.3, 139.8 δ

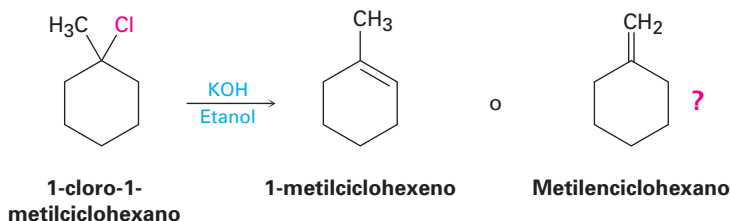
DEPT-90: 125.5, 127.5, 130.3 δ

DEPT-135: señales positivas en 29.5, 125.5, 127.5, 130.3 δ ; pico negativo en 50.2 δ

13.7 Usos de la espectroscopia de RMN- ^{13}C

La determinación derivada de la espectroscopia de RMN- ^{13}C es extraordinariamente útil para la determinación de la estructura; no sólo podemos contar el número de átomos de carbono distintos en una molécula, sino que también podemos obtener información acerca del ambiente electrónico de cada carbono e incluso podemos encontrar cuantos protones están unidos a cada uno. Como resultado, podemos responder varias preguntas estructurales que no son respondidas por la espectroscopia de IR o en la espectrometría de masas.

He aquí un ejemplo: ¿cómo podemos demostrar que la eliminación E2 de un haluro de alquilo dé el alqueno más sustituido (regla de Zaitsev, sección 11.7)? ¿La reacción del 1-cloro-1-metilciclohexano con una base fuerte conduce predominantemente a 1-metilciclohexeno o a metilenciclohexano?



El 1-metilciclohexeno tendrá cinco señales de resonancia de carbonos con hibridación sp^3 en el intervalo de 20 a 50 δ y dos resonancias de carbono con hi-

bridación sp^2 en el intervalo de 100 a 150 δ . Sin embargo, el metilciclohexano, debido a su simetría, tendrá tres señales de resonancia de carbonos con hibridación sp^3 y dos señales de carbonos con hibridación sp^2 . El espectro del producto real de la reacción, mostrado en la figura 13.11, identifica claramente al 1-metilciclohexeno como el producto de esta reacción E2.

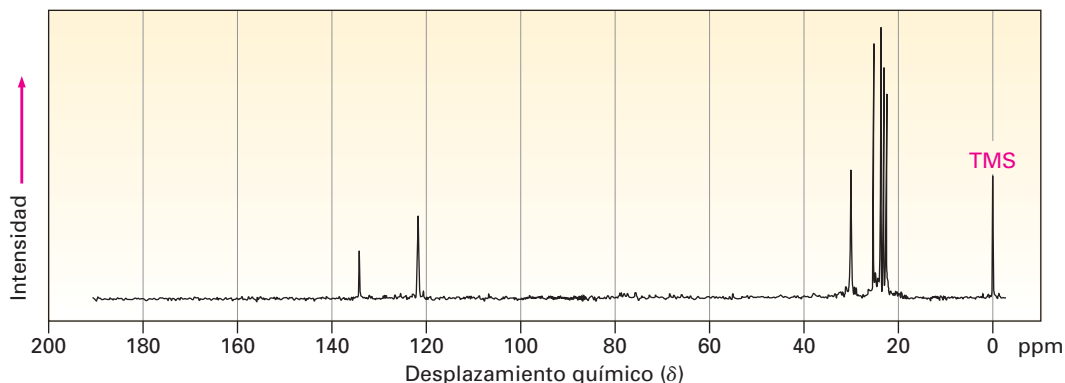


Figura 13.11 El espectro de RMN- ^{13}C del 1-metilciclohexeno, el producto de la reacción E2 del tratamiento del 1-cloro-1-metilciclohexano con una base.

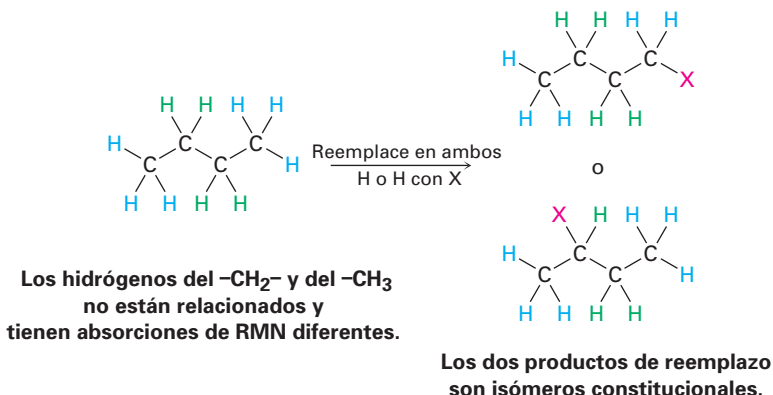
Problema 13.12 En la sección 8.3 vimos que la adición de HBr a un alquino terminal conduce al producto de adición de Markovnikov, con el Br unido al carbono más sustituido, ¿cómo puede utilizar la técnica de RMN- ^{13}C para identificar el producto de la adición de 1 equivalente de HBr a 1-hexino?

13.8 Espectroscopia de RMN- ^1H y equivalencia de protones

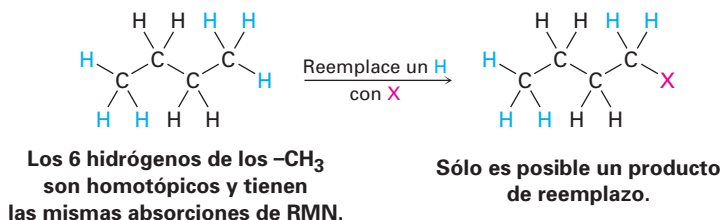
Habiendo visto ya los espectros de ^{13}C , ahora enfoquémonos a la espectroscopia de RMN- ^1H . Debido a que cada hidrógeno electrónicamente distinto en una molécula tiene su propia absorción única, un uso de la RMN- ^1H es encontrar cuántos tipos de hidrógenos electrónicamente no equivalentes o diferentes están presentes; por ejemplo, en el espectro de RMN- ^1H del acetato de metilo que se mostró previamente en la figura 13.3a hay dos señales, que corresponden a los dos tipos de protones diferentes presentes, protones del $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ y protones del $-\text{OCH}_3$.

Para moléculas relativamente pequeñas, con frecuencia un rápido vistazo a su estructura es suficiente para decidir cuántos tipos de protones están presentes y, por tanto, cuántas absorciones de RMN pueden aparecer; sin embargo, en caso de duda de la equivalencia o no equivalencia de dos protones, puede determinarse comparando las estructuras que se formarían si se reemplazara cada hidrógeno por un grupo X. Existen cuatro posibilidades.

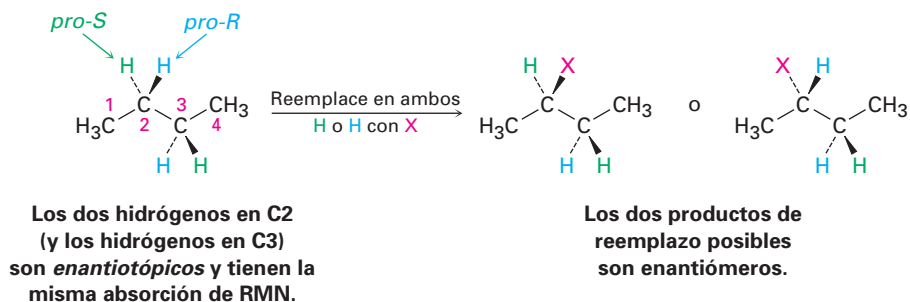
- Una posibilidad es que los protones no estén químicamente relacionados y, por tanto, no equivalentes. Si es así, los productos formados en el reemplazo de H por X serían isómeros constitucionales diferentes; por ejemplo, en el butano los protones del $-\text{CH}_3$ son diferentes que los protones del $-\text{CH}_2-$, daría productos diferentes en el reemplazo por X, y probablemente mostraría absorciones de RMN diferentes.



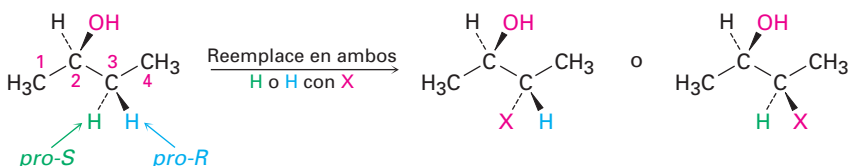
- Una segunda posibilidad es que los protones son idénticos químicamente y, por tanto, equivalentes electrónicamente. Si es así, se formaría el mismo producto independientemente de cuál H se reemplace por X; por ejemplo, en el butano los seis hidrógenos de los $-\text{CH}_3$ en C1 y C4 son idénticos, lo que daría la estructura idéntica en el reemplazo por X, y mostraría la misma absorción de RMN, por lo que se dice que tales protones son **homotópicos**.



- La tercera posibilidad es un poco sutil, aunque a primera vista parecen homotópicos, de hecho los dos hidrógenos del $-\text{CH}_2-$ en C2 en el butano (y los dos hidrógenos del $-\text{CH}_2-$ en C3), *no* son idénticos. El reemplazo de un hidrógeno en C2 (o C3) formaría un nuevo centro de quiralidad, por lo que resultarían enantiómeros diferentes (sección 9.1) que depende de si se reemplazara el hidrógeno *pro-R* o *pro-S* (sección 9.13). Se dice que tales hidrógenos, cuyos reemplazos por X conducirían a enantiómeros diferentes, son **enantiotópicos**. Los hidrógenos enantiotópicos, aun cuando no son idénticos, a pesar de todo son equivalentes electrónicamente y por tanto tienen la misma absorción de RMN.



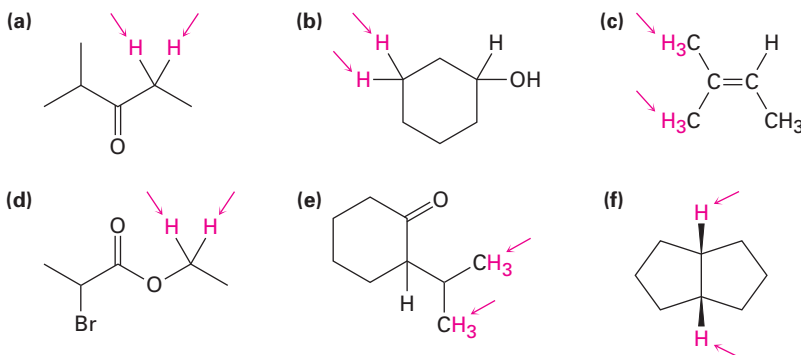
- La cuarta posibilidad surge en las moléculas quirales, como el (*R*)-2-butanol; los dos hidrógenos del $-\text{CH}_2-$ en C3 no son homotópicos ni enantiotópicos. Dado que el reemplazo de un hidrógeno en C3 formaría un *segundo* centro de quiralidad, resultarían *diastereómeros* diferentes (sección 9.6) dependiendo si se reemplazara el hidrógeno *pro-R* o *pro-S*. Se dice que tales hidrógenos, cuyos reemplazos por X conducen a diastereómeros diferentes, son **diastereotópicos**. Los hidrógenos diastereotópicos no son química ni electrónicamente equivalentes, son completamente diferentes y probablemente mostrarían absorciones de RMN diferentes.



Los dos hidrógenos en C3 son diastereotópicos y tienen absorciones de RMN diferentes.

Los dos productos de reemplazo posibles son diastereómeros.

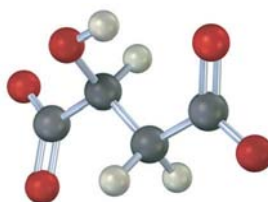
Problema 13.13 Identifique los conjuntos de protones indicados como no relacionados, homotópicos, enantiotópicos o diastereotópicos:



Problema 13.14 ¿Cuántos tipos de protones no equivalentes electrónicamente están presentes en cada uno de los siguientes compuestos y, por tanto, cuántas absorciones de RMN puede esperar en cada uno?

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ (b) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$
 (d) Metilbenceno (e) 2-metil-1-buteno (f) *cis*-3-hexeno

Problema 13.15 ¿Cuántas absorciones esperaría que tenga el (*S*)-malato, un intermediario en el metabolismo de carbohidratos, en su espectro de RMN- ^1H ? Explique.



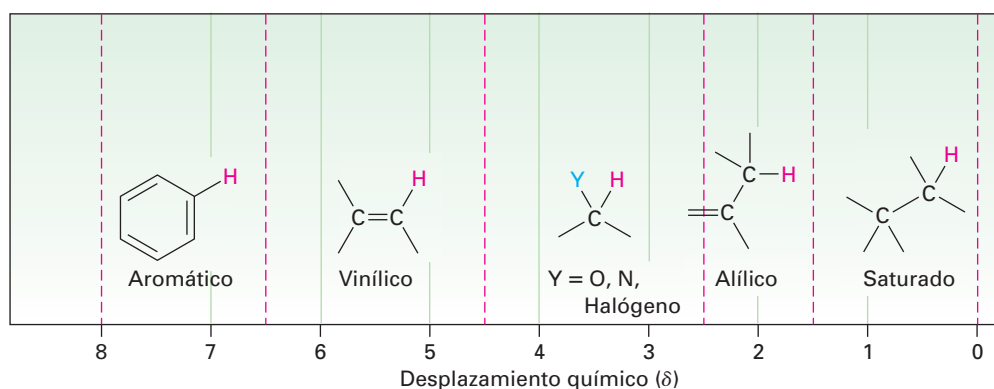
(*S*)-malato

13.9 Desplazamientos químicos en la espectroscopia de RMN-¹H

Previamente mencionamos que las diferencias en los desplazamientos químicos son ocasionadas por los pequeños campos magnéticos locales de los electrones que rodean a los diferentes núcleos. Los núcleos que están más fuertemente protegidos por los electrones requieren de la aplicación de un campo mayor para ponerlos en resonancia y, por lo tanto, absorben en el lado derecho de la gráfica de RMN. Los núcleos que están menos fuertemente protegidos necesitan un menor campo aplicado para la resonancia y, por lo tanto, absorben en el lado izquierdo de la gráfica de RMN.

La mayor parte de los desplazamientos químicos de ¹H quedan en el intervalo de 0 a 10 δ, el cual puede dividirse en las cinco regiones que se muestran en la tabla 13.2. Al recordar las posiciones de estas regiones, con frecuencia es posible decir de un vistazo qué tipos de protones contiene una molécula.

Tabla 13.2 Regiones del espectro de RMN del ¹H



La tabla 13.3 muestra con más detalle la correlación del desplazamiento químico de ¹H con el ambiente electrónico. En general, los protones unidos a los carbonos saturados con hibridación *sp*³ absorben en campos mayores, mientras que los protones unidos a los carbonos con hibridación *sp*² absorben en campos menores. Los protones en los carbonos que están unidos a los átomos electronegativos, como N, O o halógeno, también absorben en campos menores.

EJEMPLO RESUELTO 13.3

Pronóstico de los desplazamientos químicos en los espectros de RMN-¹H

El 2,2-dimetilpropanoato de metilo, (CH₃)₃CCO₂CH₃, tiene dos señales en su espectro de RMN-¹H, ¿cuáles son sus desplazamientos químicos aproximados?

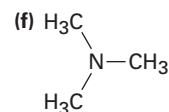
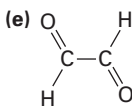
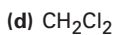
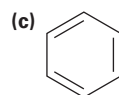
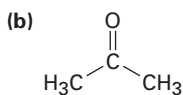
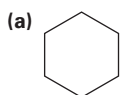
Estrategia Identifique los tipos de hidrógenos en la molécula y nótese si cada uno es de alquilo, vinílico o vecino de un átomo electronegativo. Pronostique dónde absorbe cada uno utilizando si es necesario la tabla 13.3.

Solución Los protones del -OCH₃ absorben alrededor de 3.5 a 4.0 δ porque están en el carbono unido al oxígeno; los protones del (CH₃)₃C- absorben cerca del 1.0 δ porque típicamente son característicos de los alcanos.

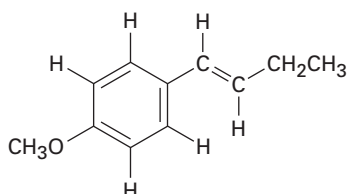
Tabla 13.3 Correlación del desplazamiento químico de ^1H con el ambiente

Tipo de hidrógeno	Desplazamiento químico (δ)	Tipo de hidrógeno	Desplazamiento químico (δ)
Referencia	$\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ 0		
Alquilo (primario)	$-\text{CH}_3$ 0.7–1.3	Alcohol	$-\text{C}-\text{O}-\text{H}$ 2.5–5.0
Alquilo (secundario)	$-\text{CH}_2-$ 1.2–1.6		
Alquilo (terciario)	$-\text{CH}-$ 1.4–1.8	Alcohol, éter	$-\text{C}-\text{O}-$ 3.3–4.5
Alílico	$\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$ 1.6–2.2	Vinílico	$\text{C}=\text{C}-\text{H}$ 4.5–6.5
Metal cetona	$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 2.0–2.4	Arilo	$\text{Ar}-\text{H}$
Metilo aromático	$\text{Ar}-\text{CH}_3$ 2.4–2.7	Aldehído	$-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ 9.7–10.0
Alquinilo	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 2.5–3.0	Ácido carboxílico	$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{H}$ 11.0–12.0
Haluro de alquilo	$-\text{C}-\text{Hal}$ 2.5–4.0		

Problema 13.16 Cada uno de los siguientes compuestos tiene una sola señal de $\text{RMN-}^1\text{H}$, ¿dónde esperarías que absorba aproximadamente cada uno de los compuestos?



Problema 13.17 Identifique los diferentes tipos de protones no equivalentes en las siguientes moléculas y diga dónde esperarías que absorba cada uno:



13.10 Integración de absorciones de RMN-¹H: conteo de protones

Observe el espectro de RMN-¹H del 2,2-dimetilpropanoato de metilo en la figura 13.12. Hay dos señales que corresponden a los dos tipos de protones, pero las señales no son del mismo tamaño; la señal en 1.2 δ debido a los protones del (CH₃)₃C-, es mayor que la señal en 3.7 δ debido a los protones del -OCH₃.

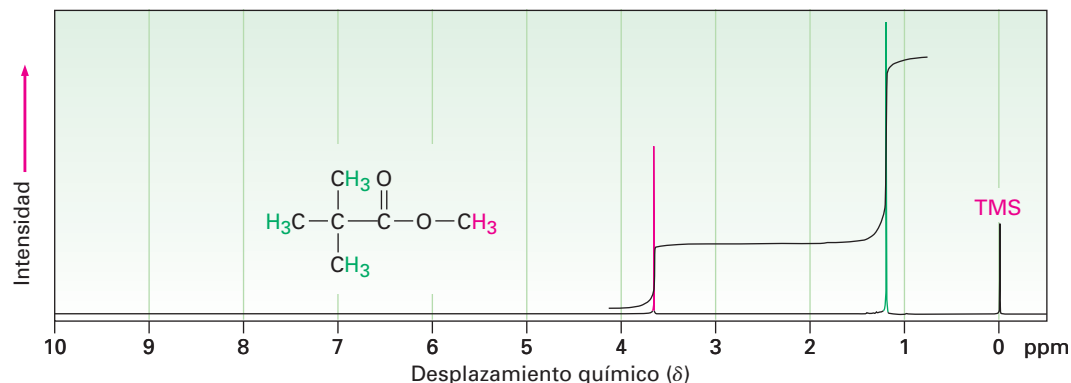
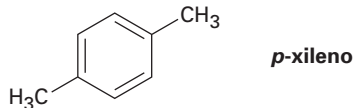


Figura 13.12 El espectro de RMN-¹H del 2,2-dimetilpropanoato de metilo. Al integrar los picos en una manera de “etapa escalonada” muestra que tienen una relación 1:3, que corresponde a la relación del número de protones (3:9) responsable de cada señal.

El área bajo cada señal es proporcional al número de protones que ocasionan esa señal; al medir electrónicamente, o al **integrar**, el área bajo cada señal, es posible medir el número relativo de los diferentes tipos de protones en una molécula. Si se desea, el área de la señal integrada puede superponerse sobre el espectro como una línea de “etapa escalonada”, con la altura de cada etapa proporcional al área bajo la señal y, por lo tanto, proporcional al número relativo de protones que ocasionan la señal. Para comparar el tamaño de una señal contra otro, simplemente tome una regla y mida las alturas de las diversas etapas; por ejemplo, las dos etapas para las señales en el 2,2-dimetilpropanoato de metilo tienen una relación de altura 1:3 (o 3:9) cuando se integran —exactamente lo esperado dado que los tres protones del -OCH₃ son equivalentes y los nueve protones del (CH₃)₃C- son equivalentes.

Problema 13.18

¿Cuántas señales esperaría en el espectro de RMN-¹H del 1,4-dimetilbenceno (*para*-xileno o *p*-xileno)? ¿Qué relación de las áreas de las señales esperaría en la integración del espectro? Refiérase a la tabla 13.3 para los desplazamientos químicos aproximados, y dibuje cómo sería el espectro. (Recuérdese de la sección 2.4 que los anillos aromáticos tienen dos formas resonantes.)



13.11 Desdoblamiento espín-espín en los espectros de RMN-¹H

En los espectros de RMN-¹H que hemos visto hasta ahora, cada uno de los diferentes tipos de protones en una molécula ha originado una sola señal, aunque con frecuencia sucede que la absorción de un protón se desdobra en señales múltiples, llamado **multiplete**. Por ejemplo, en el espectro de RMN-¹H del bromoetano, mostrado en la figura 13.13, los protones del -CH₂Br aparecen como cuatro señales (un *cuarteto*) centrados en 3.42 δ y los protones del -CH₃ aparecen como tres señales (un *triplete*) centrados en 1.68 δ.

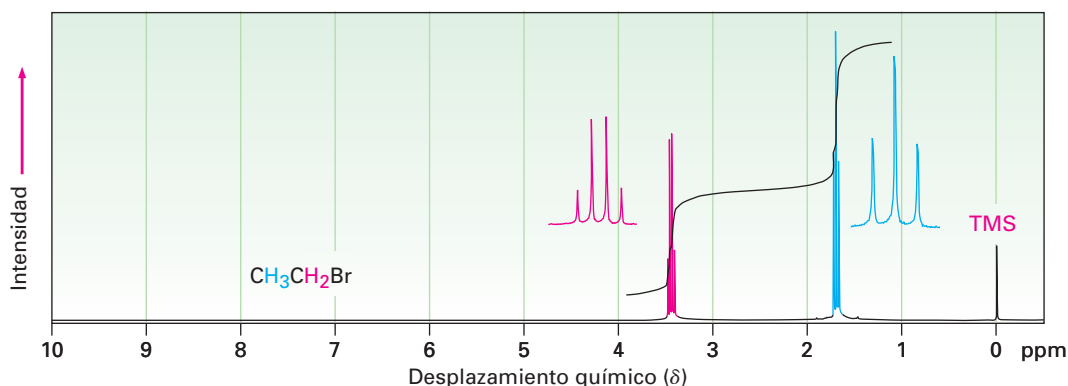


Figura 13.13 El espectro de RMN-¹H del bromoetano, CH₃CH₂Br. Los protones del -CH₂Br aparecen como un cuarteto en 3.42 δ, y los protones del -CH₃ aparecen como un triplete en 1.68 δ.

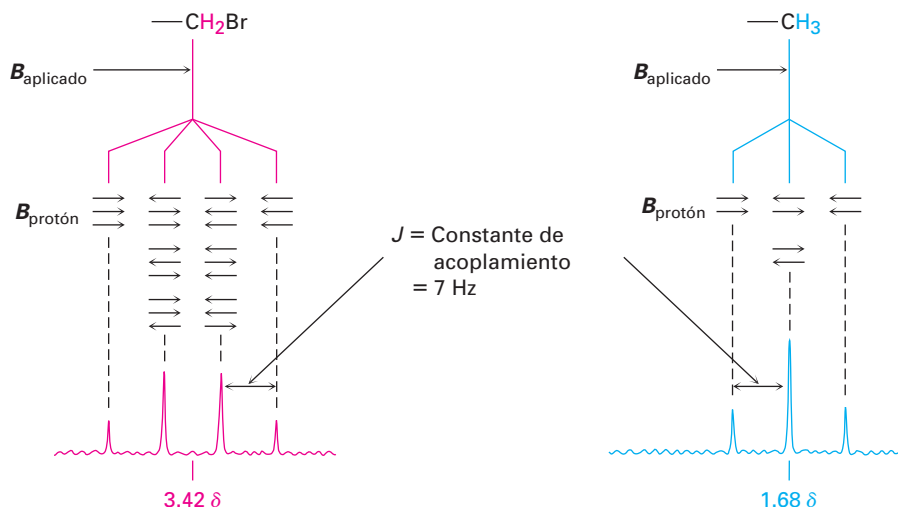
Llamado **desdoblamiento espín-espín**, las absorciones múltiples de un núcleo son ocasionadas por la interacción, o **acoplamiento**, de los espines de los núcleos cercanos; en otras palabras, el pequeño campo magnético producido por un núcleo afecta el campo magnético sentido por los núcleos vecinos, por ejemplo, observe los protones del -CH₃ en el bromoetano. Los tres protones equivalentes del -CH₃ son vecinos de otros dos núcleos magnéticos —los dos protones en el grupo -CH₂Br adyacente—. Cada uno de los protones del -CH₂Br vecino tienen su propio espín nuclear, el cual puede alinearse con o contra el campo aplicado, produciendo un pequeño efecto que es sentido por los protones del -CH₃.

Como se muestra en la figura 13.14, existen tres maneras en las que pueden alinearse los espines de los dos protones del -CH₂Br. Si ambos espines de los protones se alinean con el campo aplicado, el campo efectivo total sentido por los protones del -CH₃ vecino es ligeramente mayor de lo que sería en el caso contrario. En consecuencia, el campo aplicado necesario para ocasionar la resonancia se reduce ligeramente. De manera alternativa, si uno de los espines de los protones del -CH₂Br se alinea con el campo y uno se alinea contra el campo, no hay efecto en los protones del -CH₃ vecino. (Hay dos maneras en las que puede ocurrir este arreglo, que dependen de cuál de los espines de los dos protones se alinea de esta manera.) Finalmente, si ambos espines de los protones del -CH₂Br se alinean contra el campo aplicado, el campo efectivo sentido por los protones del -CH₃ es ligeramente menor de lo que sería en el caso contrario y el campo aplicado necesario para la resonancia se incrementa ligeramente.

Cualquier molécula dada tiene únicamente una de las tres alineaciones posibles de los espines del -CH₂Br, pero en una gran colección de moléculas, están representados los tres estados de espín en una relación estadística de 1:2:1; por tanto, podemos encontrar que los protones del -CH₃ vecino se ponen en resonancia a tres valores ligeramente diferentes del campo aplicado, y en el espectro

de RMN vemos un triplete 1:2:1. Una resonancia está un poco por encima de donde estaría sin acoplamiento, una está en el mismo lugar en donde estaría sin acoplamiento, y la tercera resonancia está un poco por debajo de donde estaría sin acoplamiento.

Figura 13.14 El origen del desdoblamiento espín-espín en el bromoetano. Los espines nucleares de los protones vecinos, indicados por flechas horizontales, se alinean con o contra el campo aplicado, ocasionando el desdoblamiento en multipletes de las absorciones.



De la misma manera en que la absorción del $-\text{CH}_3$ del bromoetano se desdobra en un triplete, la absorción del $-\text{CH}_2\text{Br}$ se desdobra en un cuarteto. Los tres espines de los protones del $-\text{CH}_3$ vecino pueden alinearse en cuatro combinaciones posibles: los tres con el campo aplicado, dos con y uno contra (tres maneras), uno con y dos contra (tres maneras), o los tres contra; por tanto, se producen cuatro picos para los protones del $-\text{CH}_2\text{Br}$ en una relación 1:3:3:1.

Como regla general, llamada **regla $n + 1$** , los protones que tienen n protones vecinos equivalentes muestran $n + 1$ señales en su espectro de RMN; por ejemplo, el espectro del 2-bromopropano en la figura 13.15 muestra un doblete en 1.71δ y un multiplete de siete líneas, o *septeto*, en 4.28δ . El septeto es ocasionado por el desdoblamiento de la señal del protón del $-\text{CHBr}-$ por los seis protones vecinos equivalentes en los dos grupos metilo ($n = 6$ conduce a $6 + 1 = 7$ señales). El doblete se debe al desdoblamiento de la señal de los seis protones metilo equivalentes por el único protón del $-\text{CHBr}-$ ($n = 1$ conduce a 2 señales). La integración confirma la relación esperada de 6:1.

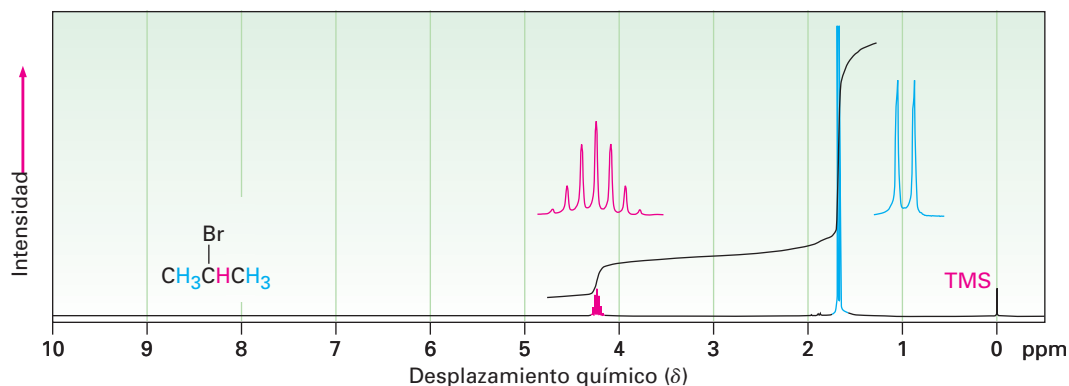


Figura 13.15 El espectro de RMN- ^1H del 2-bromopropano. La señal del protón del $-\text{CH}_3$ en 1.71δ se desdobra en un doblete, y la señal del protón del $-\text{CHBr}-$ en 4.28δ se desdobra en un septeto. Nótese que la distancia entre las señales —la *constante de acoplamiento*— es la misma en ambos multipletes, y que las dos señales fuera del septeto son tan pequeños como para casi perderse.

Se llama **constante de acoplamiento** a la distancia entre las señales en un multiplete, denotada por J . Las constantes de acoplamiento se miden en hertz y por lo general caen en el intervalo de 0 a 18 Hz. El valor exacto de la constante de acoplamiento entre dos protones vecinos depende de la geometría de la molécula, pero un valor típico para un alcano de cadena abierta es $J = 6$ a 8 Hz. Se comparte la misma constante de acoplamiento por ambos grupos de hidrógenos cuyos espines se acoplan y es independiente de la fuerza de campo del espectrómetro; por ejemplo, en el bromoetano los protones del $-\text{CH}_2\text{Br}$ se acoplan a los protones del $-\text{CH}_3$ y aparecen como un cuarteto con $J = 7$ Hz; los protones del $-\text{CH}_3$ aparecen como un triplete con la misma constante de acoplamiento $J = 7$ Hz.

Debido a que el acoplamiento es una interacción recíproca entre dos grupos adyacentes de protones, algunas veces es posible decir cuáles multipletes están relacionados en un espectro de RMN complejo. Si dos multipletes tienen la misma constante de acoplamiento, probablemente están relacionados, y por tanto los protones que ocasionan estos multipletes son adyacentes en la molécula.

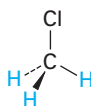
En la tabla 13.4 se listan los patrones de acoplamientos observados más comunes y la intensidad relativa de las líneas en sus multipletes. Nótese que no es posible para un protón dado tener *cinco* protones vecinos equivalentes. (¿Por qué no?) Por tanto, un multiplete con seis líneas, o sexteto, únicamente se encuentra cuando un protón tiene cinco protones vecinos *no equivalentes* que coincidentemente se acoplan con una constante de acoplamiento J idéntica.

Tabla 13.4 Algunas multiplicidades de espín comunes

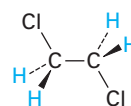
Número de protones adyacentes equivalentes	Multiplete	Relación de intensidades
0	Singulete	1
1	Doblete	1:1
2	Triplete	1:2:1
3	Cuarteto	1:3:3:1
4	Quinteto	1:4:6:4:1
6	Septeto	1:6:15:20:15:6:1

El desdoblamiento espín-espín en la RMN- ^1H puede resumirse en tres reglas.

Regla 1 Los protones equivalentes químicamente no muestran desdoblamiento espín-espín. Los protones equivalente pueden estar en el mismo carbono o en carbonos diferentes, pero sus señales no se desdoblán.



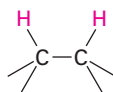
Los tres protones del C-H son equivalentes químicamente; no ocurre desdoblamiento



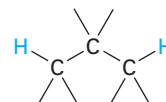
Los cuatro protones del C-H son equivalentes químicamente; no ocurre desdoblamiento.

Regla 2 La señal de un protón que tiene n protones vecinos equivalentes se desdobra en un multiplete de $n + 1$ señales con una constante de acoplamiento J .

Por lo general, los protones que están separados por dos átomos de carbono no se acoplan, aunque algunas veces muestran un acoplamiento pequeño cuando están separadas por un enlace π .



Desdoblamiento observado



Por lo general no se observa

Regla 3 Dos grupos de protones acoplados entre sí tienen la misma constante de acoplamiento, J .

El espectro de la *para*-metoxipropiofenona en la figura 13.16 ilustra las tres reglas anteriores. Las absorciones hacia el campo bajo en 6.91 y 7.93 δ se deben a los cuatro protones del anillo aromático; hay dos tipos de protones aromáticos, cada uno de los cuales da una señal que se desdobra en un doblete por su vecino, entonces la señal del $-\text{OCH}_3$ no se desdobra y aparece como un singulete bien definido en 3.84 δ . Los protones del $-\text{CH}_2-$ al lado del grupo carbonílico aparecen en 2.93 δ en la región esperada para los protones en el carbono adyacente a un centro insaturado, y su señal se desdobra en un cuarteto por el acoplamiento con los protones del grupo metilo vecino. Los protones del metilo aparecen como un triplete en 1.20 δ en la región hacia el campo alto usual.

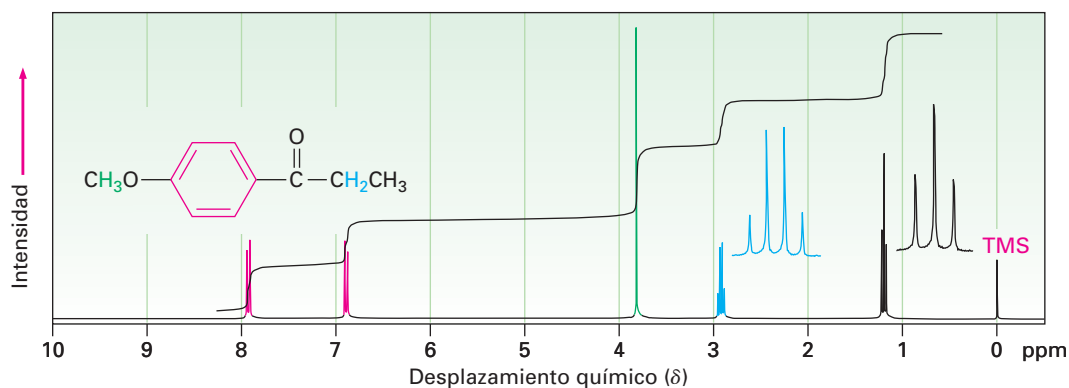


Figura 13.16 El espectro de RMN-¹H de la *para*-metoxipropiofenona.

Es necesario responder otra pregunta antes de dejar el tema del desdoblamiento espín-espín, ¿por qué el desdoblamiento espín-espín se ve únicamente para la RMN-¹H? ¿Por qué no hay desdoblamiento de las señales de *carbono* en multipletes para la RMN-¹³C? Después de todo, puede esperar que el espín de un núcleo de ¹³C dado acoplaría con el espín de un núcleo magnético adyacente, ¹³C o ¹H.

No se ve el acoplamiento de un núcleo de ¹³C con los *carbonos* cercanos debido a que la abundancia natural baja hace poco probable que dos núcleos de ¹³C sean adyacentes, tampoco se ve el acoplamiento de un núcleo de ¹³C con los *hidrógenos* cercanos debido a que por lo general los espectros de ¹³C, como se notó previamente (sección 13.6), se registran normalmente utilizando desacoplamiento de banda ancha. Al mismo tiempo que se irradia la muestra con un pulso de energía de rf para cubrir las frecuencias de resonancia del *carbono*, también se irradia por una segunda banda de energía de rf que cubre todas las frecuencias de resonancia del *hidrógeno*. Esta segunda irradiación hace que los hidrógenos inviertan su espín tan rápido que sus campos magnéticos locales promedian cero y no ocurre el acoplamiento con los espines del carbono.

EJEMPLO RESUELTO 13.4

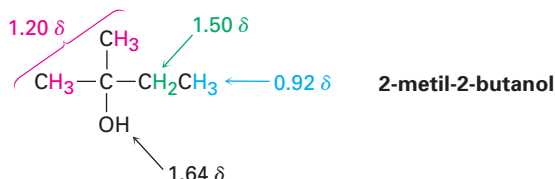
Asignación de una estructura química a partir de un espectro de RMN-¹H

Proponga una estructura para un compuesto, C₅H₁₂O, que se ajuste con los siguientes datos de RMN-¹H: 0.92 δ (3 H, triplete, *J* = 7 Hz), 1.20 δ (6 H, singlete), 1.50 δ (2 H, cuarteto, *J* = 7 Hz), 1.64 δ (1 H, singlete ancho).

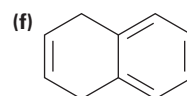
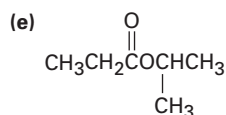
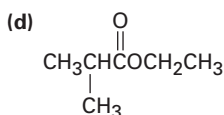
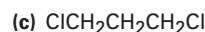
Estrategia

Como se notó en el ejemplo resuelto 13.2, lo mejor para comenzar a resolver problemas estructurales es calcular un grado de insaturación de la molécula; en el ejemplo presente, una fórmula de C₅H₁₂O corresponde a una molécula saturada de cadena abierta, un alcohol o un éter.

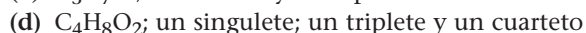
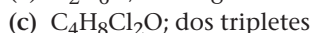
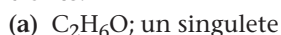
Para interpretar la información de RMN, obsérvese de manera individual cada una de las absorciones. La absorción de tres protones en 0.92 δ se debe a un grupo metilo en un ambiente parecido al de los alcanos, y el patrón de desdoblamiento del triplete implica que el CH₃ es adyacente al CH₂; por tanto, nuestra molécula contiene un grupo etilo, CH₃CH₂-. El singlete con seis protones en 1.20 δ se debe a los dos grupos metilo equivalentes parecidos a los alcanos unidos a un carbono sin hidrógenos, (CH₃)₂C, y el cuarteto de dos protones en 1.50 δ se debe al CH₂ del grupo etilo. Con esto hemos explicado los 5 carbonos y 11 de los 12 hidrógenos de la molécula. El hidrógeno restante, el cual aparece como un singlete ancho de un protón en 1.64 δ, probablemente se debe a un grupo OH, dado que no hay otra manera de explicarlo, y al juntar las piezas obtenemos la estructura.

Solución**Problema 13.19**

Pronostique los patrones de desdoblamiento que esperaría para cada protón en las siguientes moléculas:

**Problema 13.20**

Dibuje las estructuras para los compuestos que coincidan con las siguientes descripciones:

**Problema 13.21**

En la figura 13.17 se muestra el espectro integrado de RMN-¹H de un compuesto de fórmula C₄H₁₀O. Proponga una estructura.

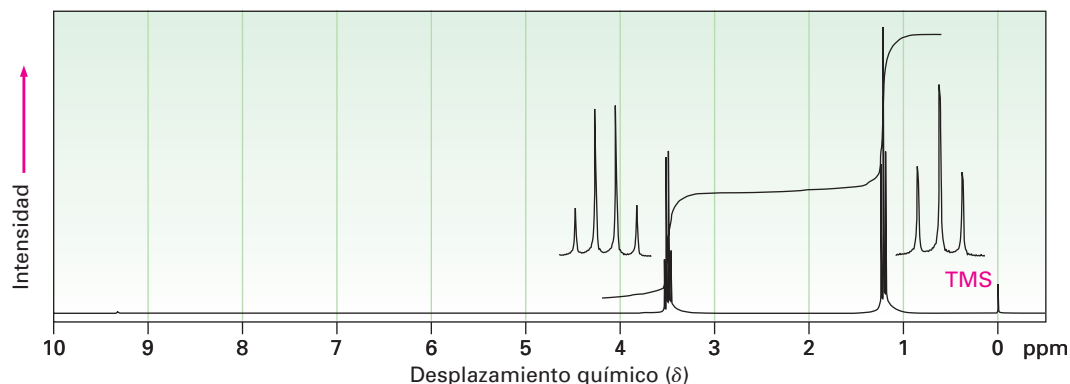


Figura 13.17 Un espectro integrado de RMN- ^1H para el problema 13.21.

13.12 Patrones más complejos de desdoblamiento espín-espín

En los espectros de RMN- ^1H que hemos visto hasta ahora, los desplazamientos químicos de protones diferentes han sido distintos y los patrones de desdoblamiento espín-espín han sido directos; sin embargo, con frecuencia sucede que los tipos diferentes de hidrógenos en una molécula tienen señales que casualmente se *traslapan*; por ejemplo, el espectro del tolueno (metilbenceno) en la figura 13.18, muestra que cinco protones del anillo aromático da un patrón complejo que se traslapa, aun cuando no todos son equivalentes.

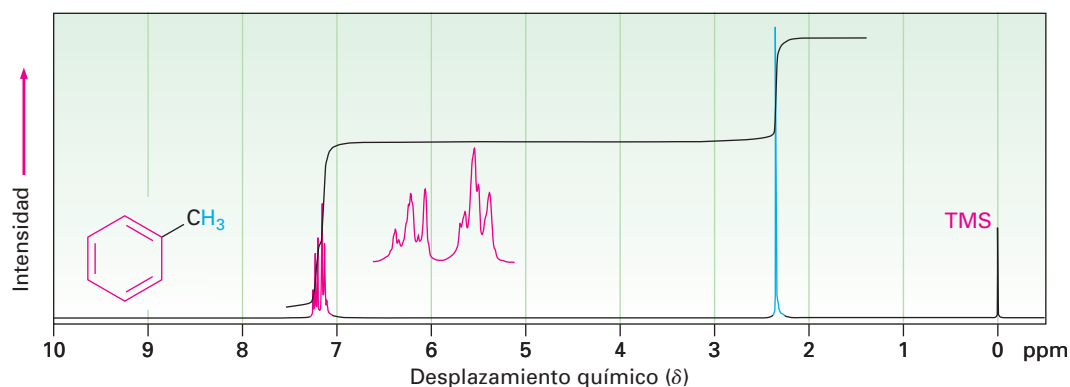


Figura 13.18 El espectro de RMN- ^1H del tolueno muestra el traslape de los cinco protones no equivalentes del anillo aromático.

Sin embargo, otra complicación en la espectroscopia de RMN- ^1H surge cuando una señal se desdobra por dos o más tipos de protones *no equivalentes*, como es el caso del *trans*-cinamaldehído, aislado a partir del aceite de canela (figura 13.19). Aunque la regla $n + 1$ pronostica el desdoblamiento ocasionado por protones equivalentes, los desdoblamientos ocasionados por protones no equivalentes son más complejos.

Para comprender el espectro de RMN- ^1H del *trans*-cinamaldehído, tenemos que aislar las diferentes partes y observar de manera individual la señal de cada protón.

- Los cinco protones del anillo aromático (negro en la figura 13.19) se traslapan en un patrón complejo con un gran pico en 7.42 δ y una absorción ancha en 7.57 δ .

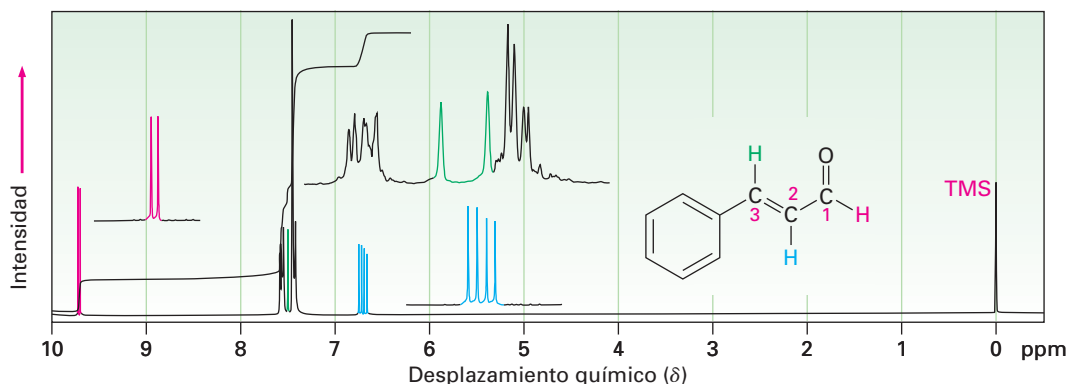
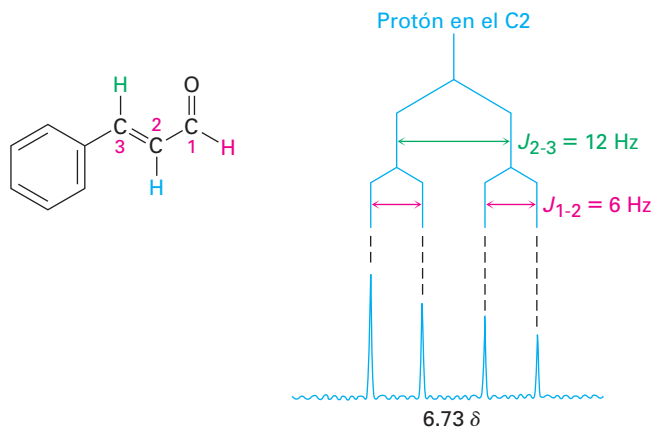


Figura 13.19 El espectro de RMN- ^1H del *trans*-cinamaldehído. La señal del protón en C2 (azul) se desdobra en cuatro señales —un doblete de dobletes— por los dos protones vecinos no equivalentes.

- La señal del protón del aldehído en C1 (rojo) aparece en la posición normal hacia el campo bajo en 9.69 δ y se desdobra en un doblete con $J = 6$ Hz por el protón adyacente en C2.
- El protón vinílico en C3 (verde) está al lado del anillo aromático y por lo tanto se desplaza hacia el campo bajo a partir de la región vinílica normal. Esta señal del protón del C3 aparece como un doblete centrado en 7.49 δ . Debido a que tiene un protón vecino en C2, su señal se desdobra en un doblete con $J = 12$ Hz.
- La señal del protón vinílico del C2 (azul) aparece en 6.73 δ y muestra un patrón de absorción de cuatro señales interesante. Se acopla a los dos protones no equivalentes en C1 y C3 con dos constantes de acoplamiento distintas: $J_{1-2} = 6$ Hz y $J_{2-3} = 12$ Hz.

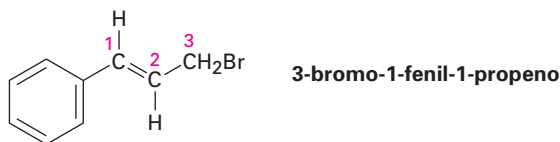
Una buena manera de comprender el efecto del acoplamiento múltiple como el que ocurre para el protón del C2 del *trans*-cinamaldehído es dibujar el *diagrama de árbol*, como el de la figura 13.20. El diagrama muestra el efecto individual de cada constante de acoplamiento en el patrón general; el acoplamiento con el protón del C3 desdobra la señal del protón del C2 del *trans*-cinamaldehído en un doblete con $J = 12$ Hz. El acoplamiento posterior con el protón del aldehído desdobra cada pico del doblete en dobletes nuevos y, por tanto, observamos un espectro de cuatro señales para el protón del C2.

Figura 13.20 Un diagrama de árbol para el protón del C2 del *trans*-cinamaldehído muestra cómo se acopla con constantes de acoplamiento distintas a los protones del C1 y del C3.



Otro punto evidente en el espectro del cinamaldehído es que los cuatro picos de la señal del protón del C2 no son todos del mismo tamaño; los dos picos de la izquierda son un poco más grandes que los dos picos de la derecha, y tal diferencia de tamaño ocurre siempre que los núcleos acoplados tienen desplazamientos químicos similares —en este caso 7.49 δ para el protón del C3 y 6.37 δ para el protón del C2—. Los picos cercanos a la señal del patrón acoplado siempre son más grandes, y los picos alejados de la señal del patrón acoplado siempre son más pequeños; por tanto, los picos de la izquierda del multiplete del protón del C2 en 6.73 δ están más cercanos a la absorción del protón del C3 en 7.49 δ y son más grandes que los picos de la derecha. Al mismo tiempo, el pico *de la derecha* del doblete del protón del C3 en 7.49 δ es más grande que el pico de la izquierda debido a que está más cercano al multiplete del protón del C2 en 6.73 δ . Con frecuencia, este efecto de oblicuidad en los multipletes puede ser útil debido a que dice a dónde mirar en el espectro para encontrar el patrón acoplado: busque en la dirección de los picos más grandes.

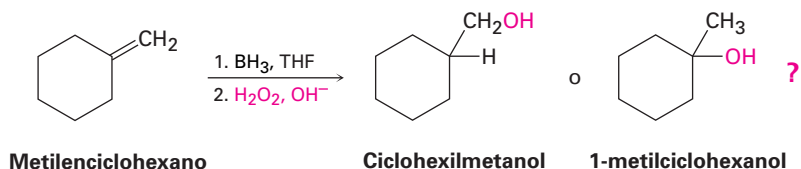
Problema 13.22 El 3-bromo-1-fenil-1-propeno muestra un espectro de RMN complejo en el que el protón vinílico en el C2 está acoplado con el protón vinílico del C1 ($J = 16$ Hz) y con los protones de metileno del C3 ($J = 8$ Hz). Dibuje el diagrama de árbol para la señal del protón del C2 y explique el hecho de que se observa un multiplete con cinco picos.



13.13 Usos de la espectroscopia de RMN-¹H

La RMN puede utilizarse para ayudar a identificar el producto de casi toda reacción realizada en el laboratorio; por ejemplo, en la sección 7.5 dijimos que la hidrobromación/oxidación de los alquenos ocurre con regioquímica anti Markovnikov para producir el alcohol menos sustituido, y ahora podemos comprobar esta afirmación con la ayuda de la RMN.

¿La hidrobromación/oxidación del metilenciclohexano produce ciclohexilmetanol o 1-metilciclohexanol?



En la figura 13.21a se muestra el espectro de RMN-¹H del producto de la reacción. El espectro muestra una señal para dos protones en 3.40 δ , lo que indica que el producto tiene un grupo $-\text{CH}_2-$ unido a un átomo de oxígeno electronegativo ($-\text{CH}_2\text{OH}$). Además, el espectro *no* muestra el singulete de absorción grande de tres protones cerca de 1 δ , donde esperaríamos que aparezca la señal de un grupo $-\text{CH}_3$ cuaternario. (La figura 13.21b da el espectro del 1-metilciclohexanol, el producto alternativo.) Por tanto, está claro que el ciclohexilmetanol es el producto de la reacción.

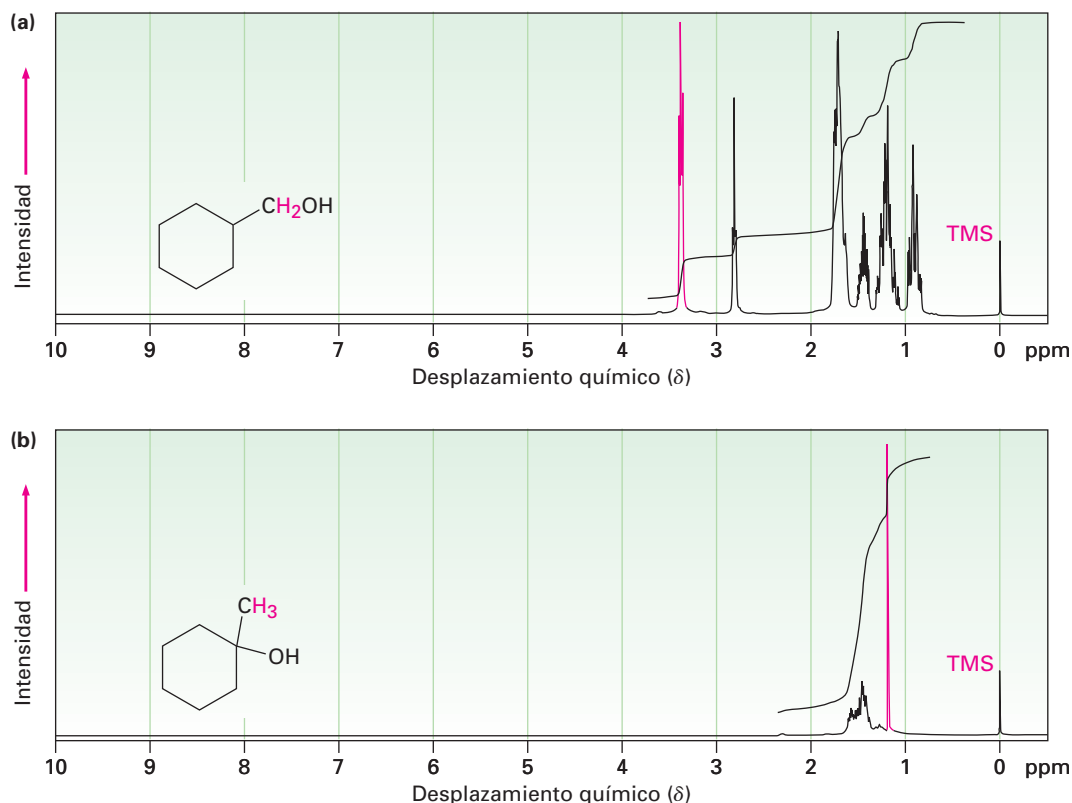


Figura 13.21 (a) El espectro de RMN- ^1H del ciclohexilmetanol, el producto de la hidrobromación/oxidación del metilciclohexano, y (b) el espectro de RMN- ^1H del 1-metilciclohexanol, el posible producto alternativo de la reacción.

Problema 13.23 ¿Cómo puede utilizar la RMN- ^1H para determinar la regioquímica de la adición electrofílica para los alquenos? Por ejemplo, ¿la adición de HCl a 1-metilciclohexeno produce 1-cloro-1-metilciclohexano o 1-cloro-2-metilciclohexano?

Enfocado a . . .



Imagen por resonancia magnética (IRM)

Según lo practicado por los químicos orgánicos, la espectroscopia de RMN es un método poderoso para la determinación estructural. Una pequeña cantidad de muestra, comúnmente de unos cuantos miligramos o menos, se disuelve en una pequeña cantidad de disolvente, entonces la disolución se coloca en un tubo de cristal delgado, y el tubo se coloca en la abertura estrecha (1-2 cm) entre los polos de un imán potente; sin embargo, imagine que estuviera disponible un instrumento de RMN mucho más grande. En lugar de algunos miligramos, el tamaño de la muestra puede ser decenas de kilogramos; en vez de una abertura estrecha entre los polos magnéticos, la abertura puede ser lo suficientemente grande como para que una persona la escalase de manera que pueda obtenerse un espectro de RMN de las partes del cuerpo. Estos instru-

(continúa)



Si eres un corredor, realmente no quieres que te suceda esto: la IRM de esta rodilla izquierda muestra la presencia de un quiste en el ganglio.

mentos grandes son exactamente los que se utilizan para las *imágenes por resonancia magnética (IRM)*, una técnica de diagnóstico de enorme valor para la comunidad médica.

Al igual que en la espectroscopia de RMN, la IRM toma ventaja de las propiedades magnéticas de ciertos núcleos, por lo regular hidrógeno, y de las señales emitidas cuando esos núcleos se estimulan por energía de radiofrecuencia; sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la espectroscopia de RMN, los instrumentos de IRM utilizan técnicas de manipulación de datos para observar la *localización* tridimensional de los núcleos magnéticos en el cuerpo en lugar de en la naturaleza química de los núcleos. Como se notó, la mayor parte de los instrumentos de IRM actuales analizan el hidrógeno, presente en abundancia donde hay agua o grasa en el cuerpo.

Las señales detectadas por la IRM varían con la densidad de los átomos de hidrógeno y con la naturaleza de sus alrededores, lo que permite la identificación de diferentes tipos de tejido e incluso permite la visualización del movimiento. Por ejemplo, puede medirse el volumen de la sangre que sale del corazón en un solo latido, y observarse el movimiento del corazón; pueden verse claramente también los tejidos blandos que no se muestran bien en los rayos X, lo que permite el diagnóstico de tumores cerebrales, hemorragias y otras condiciones. La técnica también está disponible para diagnosticar lesiones en las rodillas u otras articulaciones y es una alternativa no invasiva para las exploraciones quirúrgicas.

Pueden detectarse por la IRM varios tipos de átomos además del hidrógeno, y se están explorando las aplicaciones de las imágenes basadas en los átomos del ^{31}P . Esta técnica guarda una gran promesa para los estudios sobre el metabolismo.

acoplamiento, 460
 campo alto, 445
 campo bajo, 445
 constante de acoplamiento (J), 462
 desdoblamiento espín-espín, 460
 desplazamiento químico, 445
 diastereotópico, 456
 espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), 440
 enantiotópico, 455
 escala delta (δ), 445
 homotópico, 455
 integración, 459
 multiplete, 460
 protección, 442
 regla $n + 1$, 461
 TF-RMN, 447

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Cuando los núcleos magnéticos como el ^1H y el ^{13}C se colocan en un campo magnético poderoso, sus espines se orientan con o contra el campo. En la irradiación con ondas de radiofrecuencia (rf), se absorbe la energía y los núcleos “invierten el espín” del estado de menor energía al estado de mayor energía. Esta absorción de la energía de radiofrecuencia se detecta, se amplifica y se muestra como un **espectro de resonancia magnética nuclear (RMN)**.

Cada núcleo de ^1H o de ^{13}C distinto electrónicamente se pone en resonancia en un valor ligeramente diferente del campo aplicado, por lo que se produce una señal de absorción única. A la posición exacta de cada pico se le llama **desplazamiento químico**; los desplazamientos químicos son ocasionados por los electrones que establecen pequeños campos magnéticos locales que **protegen** del campo aplicado a un núcleo cercano.

La gráfica de RMN se calibra en **unidades delta** (δ), donde $1 \delta = 1 \text{ ppm}$ de la frecuencia del espectrómetro. Se utiliza el tetrametilsilano (TMS) como un punto de referencia debido a que muestra absorciones de ^1H y de ^{13}C en valores inusualmente altos del campo magnético aplicado. La absorción TMS ocurre en el lado derecho (**campo alto**) de la gráfica y se asigna arbitrariamente un valor de 0δ .

La mayor parte de los espectros de ^{13}C se corren en espectrómetros de RMN por transformada de Fourier (**TF-RMN**) utilizando desacoplamiento de banda ancha de los espines del protón, por lo que cada carbono distinto químicamente muestra una sola línea de resonancia no desdoblada. Al igual que con la RMN- ^1H ,

el desplazamiento químico de cada señal de ^{13}C provee información acerca del ambiente químico del carbono en la muestra. Además, puede determinarse el número de protones unidos a cada carbono utilizando la técnica RMN-DEPT.

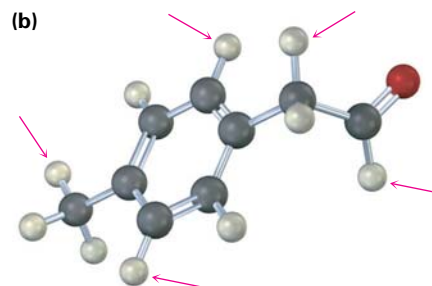
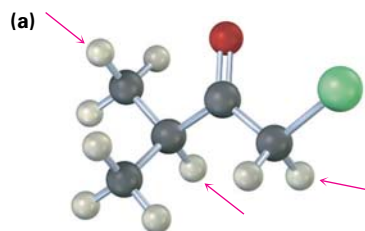
En los espectros de RMN- ^1H , el área bajo cada señal de absorción puede **integrarse** electrónicamente para determinar el número relativo de hidrógenos responsables para cada señal. Además, los espines nucleares vecinos pueden **acoplarse**, ocasionando el **desdoblamiento espín-espín** en **multipletes** de las señales de RMN. La señal de RMN de un hidrógeno vecindado por n hidrógenos adyacentes equivalentes se desdobra en $n + 1$ picos (la **regla $n + 1$**) con la **constante de acoplamiento J** .

EJERCICIOS

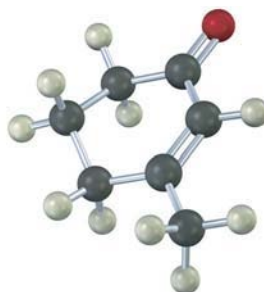
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 13.1 a 13.23 aparecen dentro del capítulo.)

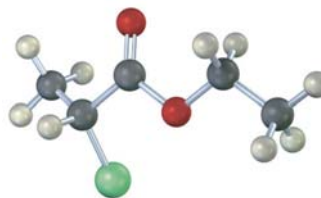
13.24 ¿En cuántos picos esperaría que se desdoblases las señales de RMN- ^1H de los protones indicados?



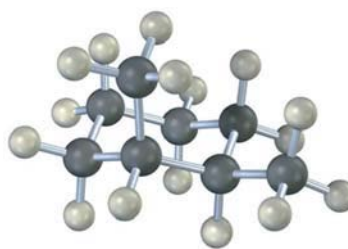
13.25 ¿Cuántas absorciones esperaría que tenga el siguiente compuesto en sus espectros de RMN- ^1H y de ^{13}C ?



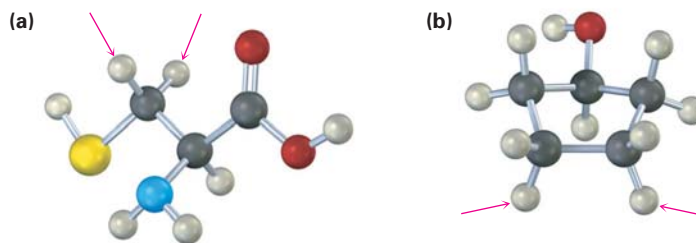
13.26 Trace lo que esperaría que sean los espectros de RMN- ^1H y de ^{13}C del siguiente compuesto (amarillo-verde = Cl):



13.27 ¿Cuántos tipos de protones no equivalentes electrónicamente y cuántos tipos de carbonos están presentes en el siguiente compuesto? No olvide que los anillos del ciclohexano pueden invertirse.



13.28 Identifique los protones indicados en las siguientes moléculas como no relacionados, homotópicos, enantiotópicos o diastereotópicos:



Cisteína

PROBLEMAS ADICIONALES

13.29 Las siguientes absorciones de RMN- ^1H se obtuvieron en un espectrómetro que opera a 200 MHz y se dan en hertz hacia el campo bajo a partir del estándar TMS. Convierta las absorciones a unidades δ .

(a) 436 Hz (b) 956 Hz (c) 1504 Hz

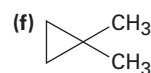
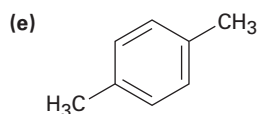
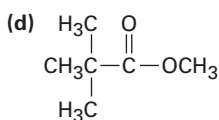
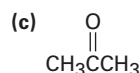
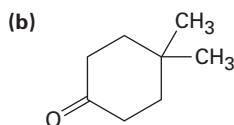
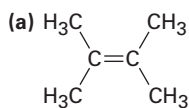
13.30 Las siguientes absorciones de RMN- ^1H se obtuvieron en un espectrómetro que opera a 300 MHz. Convierta los desplazamientos químicos de unidades δ a hertz hacia el campo bajo a partir de TMS.

(a) 2.1 δ (b) 3.45 δ (c) 6.30 δ (d) 7.70 δ

13.31 Cuando se mide en un espectrómetro que opera a 200 MHz, el cloroformo (CHCl_3) muestra una sola absorción bien definida en 7.3 δ .

- (a) ¿Cuántas partes por millón absorbe el cloroformo hacia el campo bajo desde el TMS?
 (b) ¿Cuántos hertz absorbe el cloroformo hacia el campo bajo desde el TMS si la medición se realizó en un espectrómetro que opera a 360 MHz?
 (c) ¿Cuál sería la posición de la absorción del cloroformo en unidades δ cuando se mida en un espectrómetro a 360 MHz?

13.32 ¿Cuántas señales esperaría que tenga cada una de las siguientes moléculas en sus espectros de ^1H y de ^{13}C ?



13.33 ¿Cuántas absorciones esperaría observar en los espectros de RMN- ^{13}C de los siguientes compuestos?

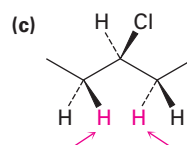
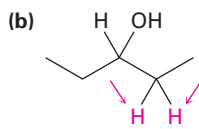
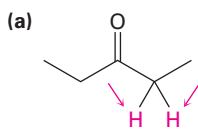
- (a) 1,1-dimetilciclohexano (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_3$
 (c) *ter*-butilciclohexano (d) 3-metil-1-pentino
 (e) *cis*-1,2-dimetilciclohexano (f) Ciclohexanona

13.34 Suponga que corre un espectro DEPT-135 para cada sustancia en el problema 13.33. ¿Cuáles átomos de carbono en cada molécula mostrarían señales positivas y cuáles mostrarían señales negativas?

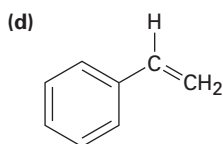
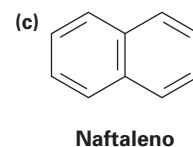
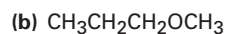
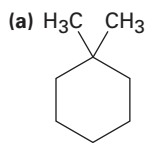
13.35 ¿Por qué supone que el traslape de señales es mucho más común en la RMN- ^1H que en la RMN- ^{13}C ?

13.36 ¿Está un núcleo que absorbe en 6.50 δ más protegido o menos protegido que un núcleo que absorbe en 3.20 δ ? ¿El núcleo que absorbe en 6.50 δ requiere un campo aplicado más poderoso o un campo aplicado más débil para poner en resonancia que el núcleo que absorbe en 3.20 δ ?

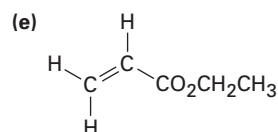
13.37 Identifique los conjuntos de protones indicados como no relacionados, homotópicos, enantiotópicos o diastereotópicos:



13.38 ¿Cuántos tipos de protones no equivalentes están presentes en cada una de las siguientes moléculas?

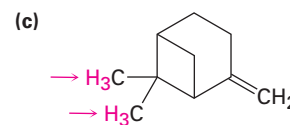
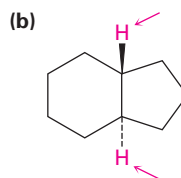
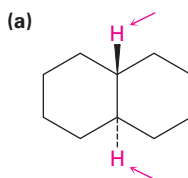


Estireno



Acrilato de etilo

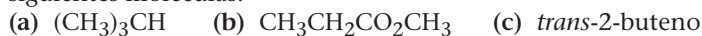
13.39 Identifique los conjuntos de protones indicados como no relacionados, homotópicos, enantiotópicos o diastereotópicos:



13.40 Todos los siguientes compuestos muestran una sola señal en sus espectros de RMN-¹H. Lístelos en orden creciente del desplazamiento químico esperado:

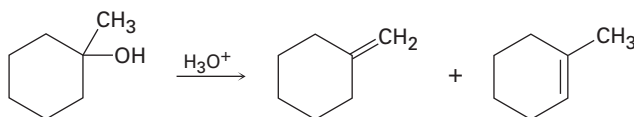


13.41 Pronostique el patrón de desdoblamiento para cada tipo de hidrógeno en las siguientes moléculas:

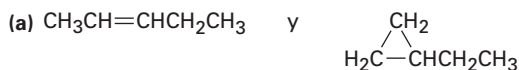


13.42 Pronostique el patrón de desdoblamiento para cada tipo de hidrógeno en el propanoato de isopropilo, CH3CH2CO2CH(CH3)2.

13.43 La deshidratación catalizada por ácidos del 1-metilciclohexanol produce una mezcla de dos alquenos, ¿cómo puede utilizar la RMN-¹H para ayudarse a decidir cuál es cuál?



13.44 ¿Cómo puede utilizar la RMN-¹H para distinguir entre los siguientes pares de isómeros?



13.45 Proponga estructuras para los compuestos con las siguientes fórmulas que únicamente muestren una señal en sus espectros de RMN-¹H:

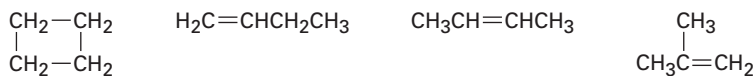


13.46 ¿Cuántas absorciones de RMN-¹³C esperaría para el *cis*-1,3-dimetilciclohexano? ¿Para el *trans*-1,3-dimetilciclohexano? Explique.

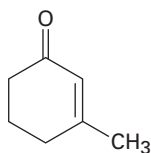
13.47 Suponga que tiene un compuesto con la fórmula $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$.

- (a) ¿Cuántos dobles enlaces y /o anillos contiene su compuesto?
 (b) Proponga tantas estructuras como pueda que se ajusten a la fórmula molecular.
 (c) Si su compuesto muestra una señal de absorción infrarroja en 1715 cm^{-1} , ¿qué grupo funcional tiene?
 (d) Si su compuesto muestra una sola señal de absorción de RMN-¹H en $2.1\ \delta$, ¿cuál es su estructura?

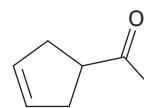
13.48 ¿Cómo puede utilizar la RMN-¹³C para ayudarse a distinguir entre los siguientes compuestos isoméricos de fórmula C_4H_8 ?



13.49 ¿Cómo puede utilizar la RMN-¹H, la RMN-¹³C y la espectroscopia de IR para ayudarse a distinguir entre las siguientes estructuras?

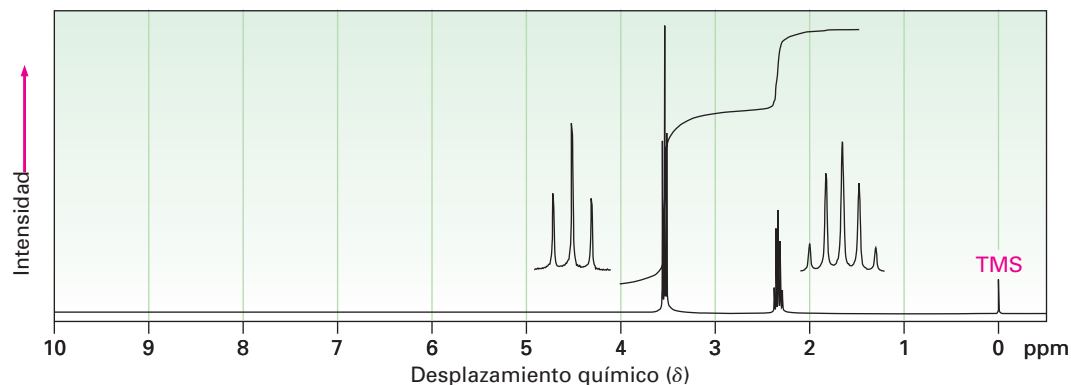


3-metil-2-ciclohexenona



3-ciclopentenil metil cetona

13.50 El compuesto cuyo espectro de RMN- ^1H se muestra tiene la fórmula molecular de $\text{C}_3\text{H}_6\text{Br}_2$. Proponga una estructura.



13.51 Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a los siguientes datos de RMN- ^1H :

(a) $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$

0.95 δ (6 H, doblete, $J = 7$ Hz)

2.10 δ (3 H, singulete)

2.43 δ (1 H, multiplete)

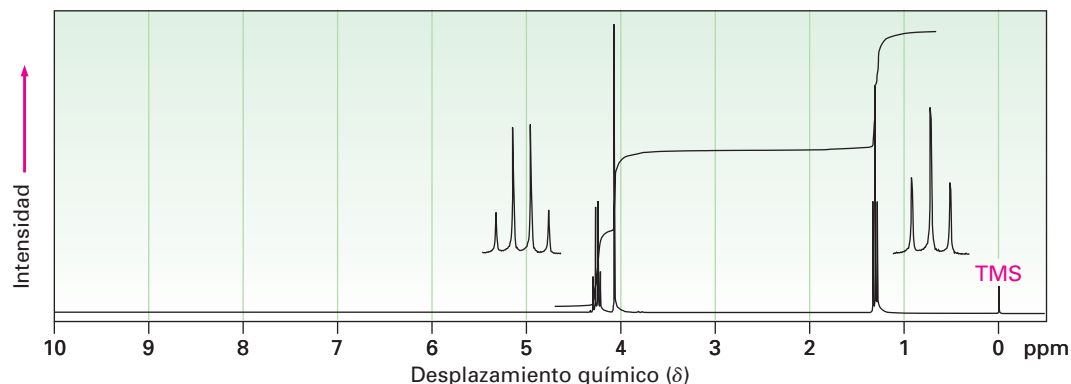
(b) $\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$

2.32 δ (3 H, singulete)

5.35 δ (1 H, singulete ancho)

5.54 δ (1 H, singulete ancho)

13.52 El compuesto cuyo espectro de RMN- ^1H se muestra tiene la fórmula molecular de $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$ y tiene una señal de absorción infrarroja en 1740 cm^{-1} . Proponga una estructura.



13.53 Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a los siguientes datos de RMN- ^1H :

(a) $\text{C}_4\text{H}_6\text{Cl}_2$

2.18 δ (3 H, singulete)

4.16 δ (2 H, doblete, $J = 7$ Hz)

5.71 δ (1 H, triplete, $J = 7$ Hz)

(c) $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}$

2.11 δ (3 H, singulete)

3.52 δ (2 H, triplete, $J = 6$ Hz)

4.40 δ (2 H, triplete, $J = 6$ Hz)

(b) $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$

1.30 δ (9 H, singulete)

7.30 δ (5 H, singulete)

(d) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Br}$

2.15 δ (2 H, quinteto, $J = 7$ Hz)

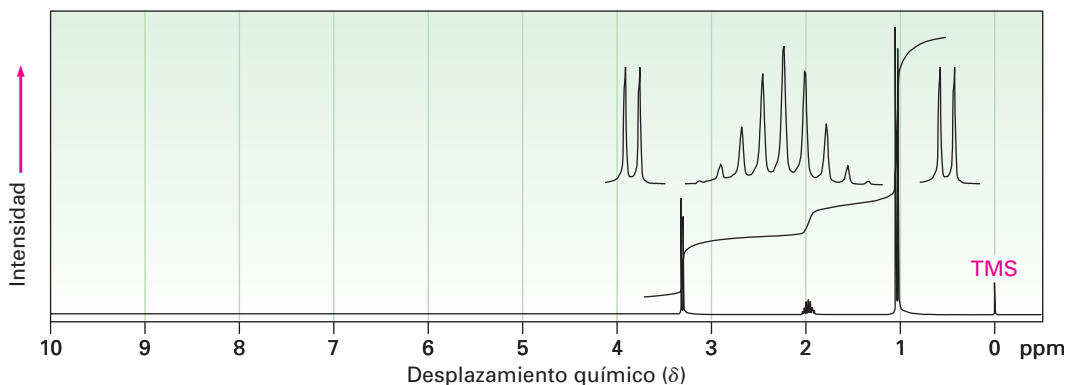
2.75 δ (2 H, triplete, $J = 7$ Hz)

3.38 δ (2 H, triplete, $J = 7$ Hz)

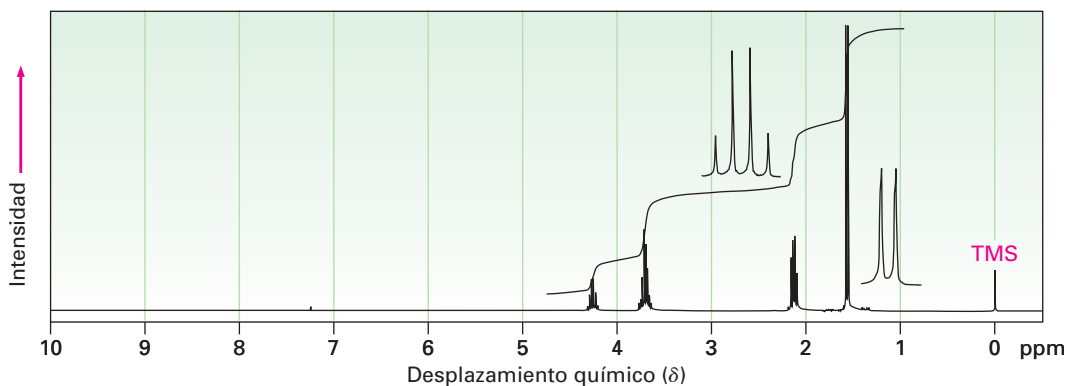
7.22 δ (5 H, singulete)

13.54 Proponga estructuras para los dos compuestos cuyos espectros de RMN- ^1H se muestran.

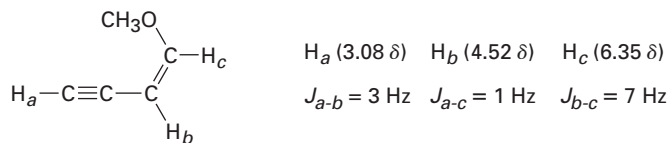
(a) $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$



(b) $\text{C}_4\text{H}_8\text{Cl}_2$



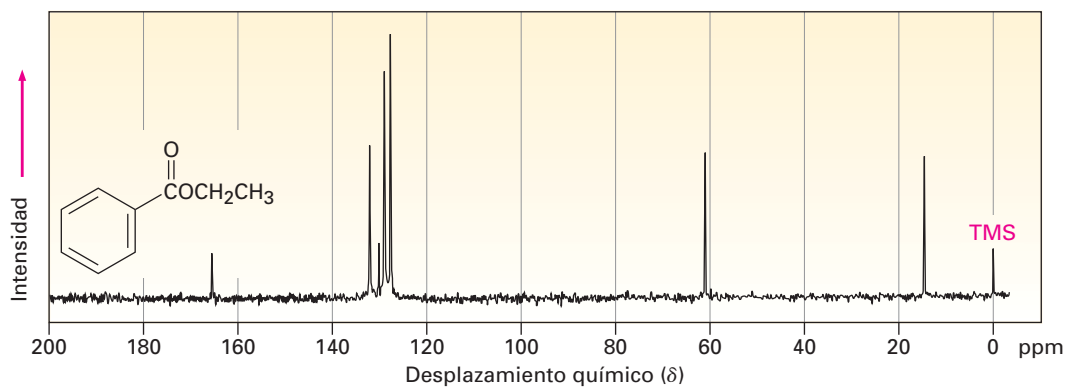
13.55 El acoplamiento de largo intervalo entre protones a más de dos átomos de carbonos separados se observa algunas veces cuando intervienen enlaces π . Un ejemplo se encuentra en el 1-metoxi-1-buten-3-ino; no sólo se acopla el protón acetilénico, H_a , con el protón vinílico H_b , sino que también se acopla con el protón vinílico H_c , a *cuatro* átomos de distancia. Los datos son:



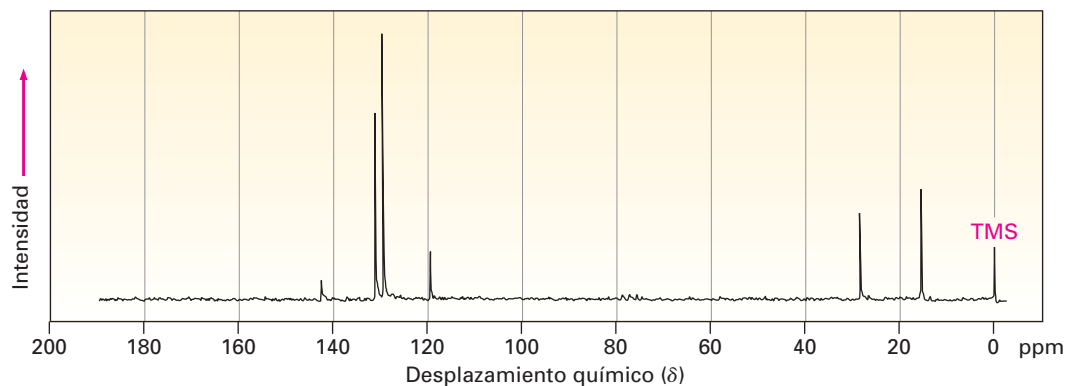
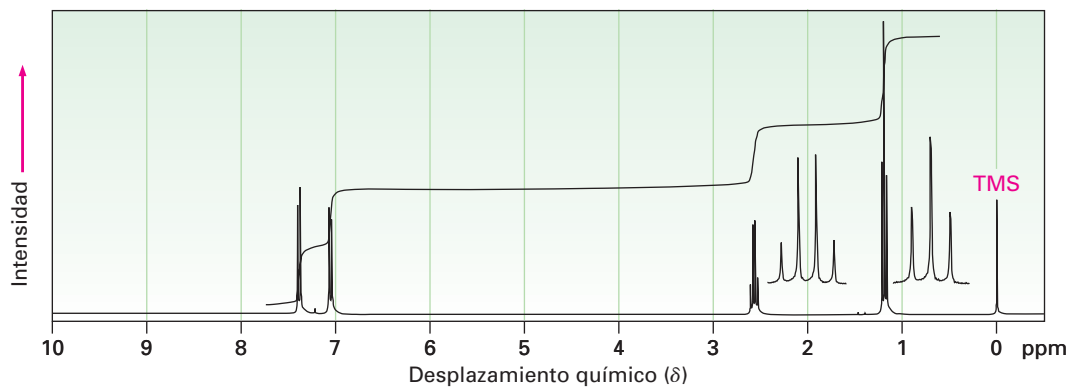
1-metoxi-1-buten-3-ino

Construya diagramas de árboles que justifiquen los patrones de desdoblamiento observados de H_a , H_b y H_c .

13.56 Asigne tantas resonancias como pueda para los átomos de carbono específicos en el espectro de RMN- ^{13}C del benzoato de etilo.

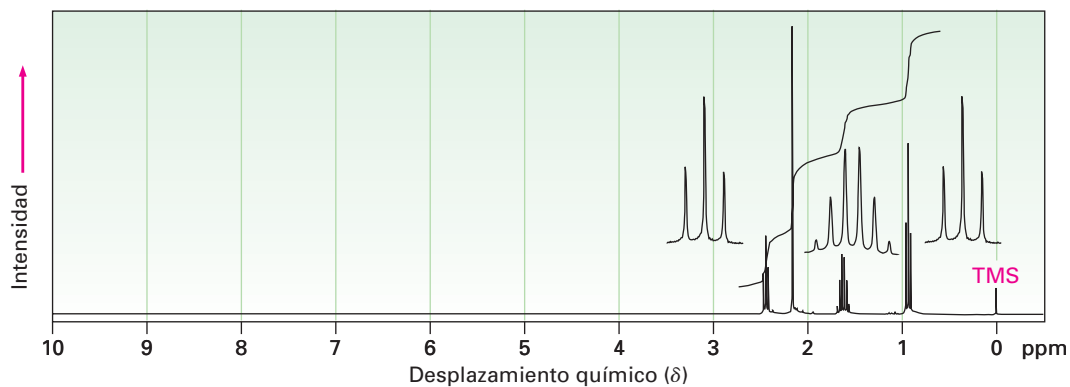


13.57 Se muestran los espectros de RMN- ^1H y de ^{13}C del compuesto A, $\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}$. Proponga una estructura para A y asigne las señales en los espectros a su estructura.

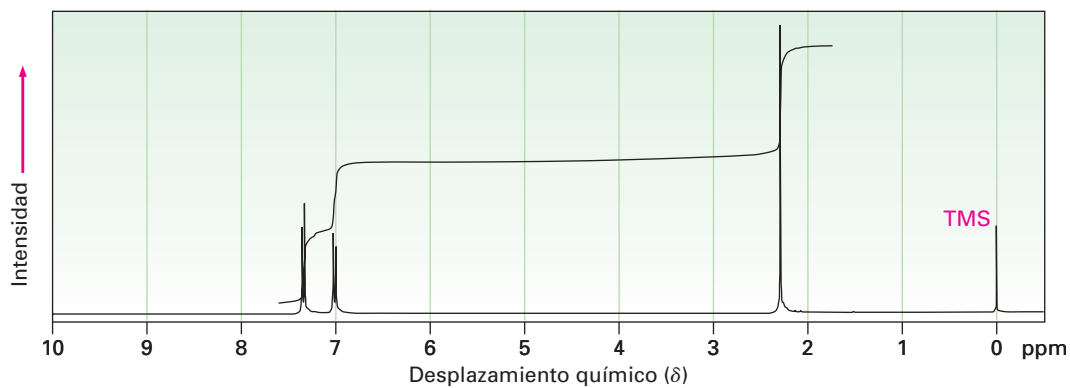


13.58 Proponga estructuras para los tres compuestos cuyos espectros de RMN-¹H se muestran.

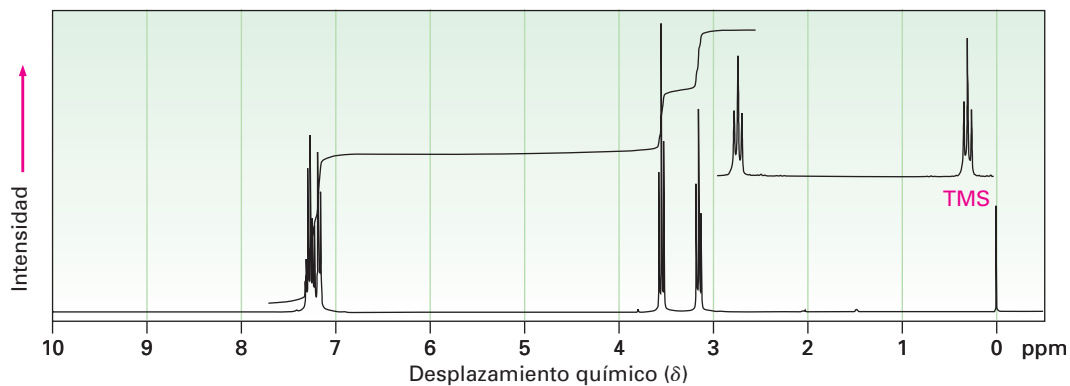
(a) C₅H₁₀O



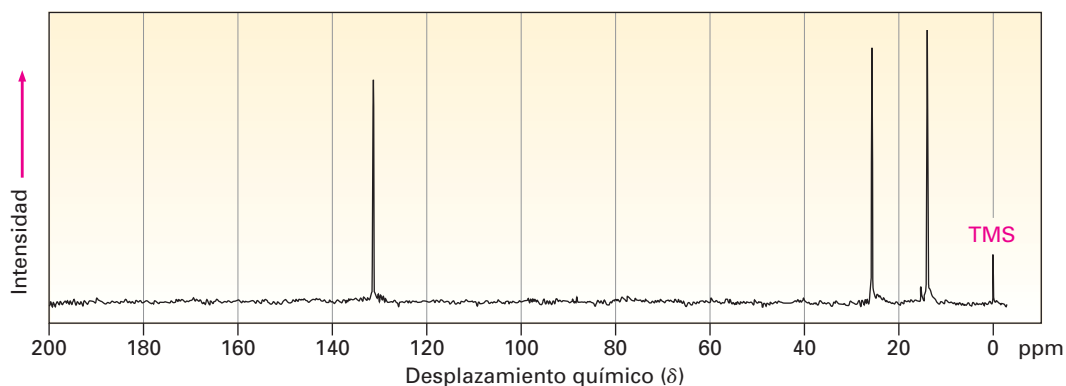
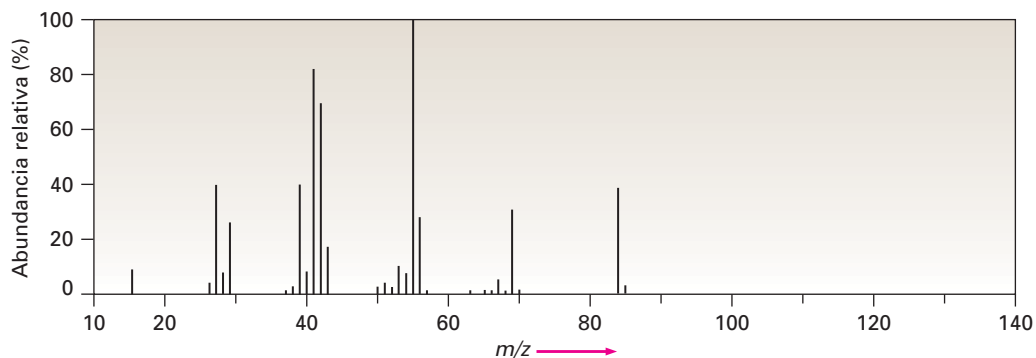
(b) C₇H₇Br



(c) C₈H₉Br



13.59 Se muestran el espectro de masas y el espectro de RMN- ^{13}C de un hidrocarburo. Proponga una estructura para este hidrocarburo y explique la información espectral.



13.60 El compuesto A, un hidrocarburo con $M^+ = 96$ en su espectro de masas, tiene la información espectral de ^{13}C que sigue. En la reacción con BH_3 seguida por el tratamiento con H_2O_2 básico, A se convierte en B, cuya información espectral de ^{13}C también se da. Proponga estructuras para A y B.

Compuesto A

RMN- ^{13}C desacoplado de banda ancha: 26.8, 28.7, 35.7, 106.9, 149.7 δ

DEPT-90: sin señales

DEPT-135: sin señales positivas, señales negativas en 26.8, 28.7, 35.7, 106.9 δ

Compuesto B

RMN- ^{13}C desacoplado de banda ancha: 26.1, 26.9, 29.9, 40.5, 68.2 δ

DEPT-90: 40.5 δ

DEPT-135: señal positiva en 40.5 δ , señales negativas en 26.1, 26.9, 29.9, 68.2 δ

13.61 Proponga una estructura para el compuesto C, el cual tiene $M^+ = 86$ en su espectro de masas, una absorción IR en 3400 cm^{-1} y la siguiente información espectral de RMN- ^{13}C :

Compuesto C

RMN- ^{13}C desacoplado de banda ancha: 30.2, 31.9, 61.8, 114.7, 138.4 δ

DEPT-90: 138.4 δ

DEPT-135: señal positiva en 138.4 δ , señales negativas en 30.2, 31.9, 61.8, 114.7 δ

- 13.62** El compuesto **D** es isomérico con el compuesto **C** (problema 13.61) y tiene la siguiente información espectral de RMN-¹³C. Proponga una estructura.

Compuesto D

RMN-¹³C desacoplado de banda ancha: 9.7, 29.9, 74.4, 114.4, 141.4 δ

DEPT-90: 74.4, 141.4 δ

DEPT-135: señales positivas en 9.7, 74.4, 141.4 δ, señales negativas en 29.9, 114.4 δ

- 13.63** Proponga una estructura para el compuesto **E**, C₇H₁₂O₂, el cual tiene la siguiente información espectral de RMN-¹³C:

Compuesto E

RMN-¹³C desacoplado de banda ancha: 19.1, 28.0, 70.5, 129.0, 129.8, 165.8 δ

DEPT-90: 28.0, 129.8 δ

DEPT-135: señales positivas en 19.1, 28.0, 129.8 δ, señales negativas en 70.5, 129.0 δ

- 13.64** El compuesto **F**, un hidrocarburo con M⁺ = 96 en su espectro de masas, experimenta una reacción con HBr para producir el compuesto **G**. Proponga estructuras para **F** y **G**, cuya información espectral de RMN-¹³C es la siguiente.

Compuesto F

RMN-¹³C desacoplado de banda ancha: 27.6, 29.3, 32.2, 132.4 δ

DEPT-90: 132.4 δ

DEPT-135: señal positiva en 132.4 δ, señales negativas en 27.6, 29.3, 32.2 δ

Compuesto G

RMN-¹³C desacoplado de banda ancha: 25.1, 27.7, 39.9, 56.0 δ

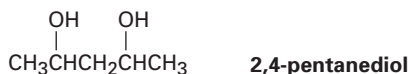
DEPT-90: 56.0 δ

DEPT-135: señal positiva en 56.0 δ, señales negativas en 25.1, 27.7, 39.9 δ

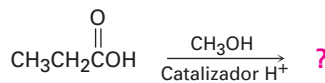
- 13.65** El 3-metil-2-butanol tiene cinco señales en su espectro de RMN-¹³C en 17.90, 18.15, 20.00, 35.05 y 72.75 δ. ¿Por qué no son equivalentes los dos grupos metilo unidos al C3? Puede ser de ayuda hacer un modelo molecular.



- 13.66** Un espectro de RMN-¹³C del 2,4-pentanediol disponible comercialmente, muestra *cinco* señales en 23.3, 23.9, 46.5, 64.8 y 68.1 δ. Explique.



- 13.67** Los ácidos carboxílicos (RCO₂H) reaccionan con los alcoholes (R'OH) en la presencia de un catalizador ácido. El producto de la reacción del ácido propanoico con metanol tiene las siguientes propiedades espectroscópicas. Proponga una estructura.



Ácido propanoico

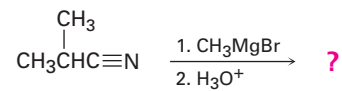
EM: M⁺ = 88

IR: 1735 cm⁻¹

RMN-¹H: 1.11 δ (3 H, triplete, J = 7 Hz); 2.32 δ (2 H, cuarteto, J = 7 Hz); 3.65 δ (3 H, singulete)

RMN-¹³C: 9.3, 27.6, 51.4, 174.6 δ

- 13.68** Los nitrilos ($\text{RC}\equiv\text{N}$) reaccionan con los reactivos de Grignard ($\text{R}'\text{MgBr}$). El producto de la reacción del 2-metilpropanonitrilo con bromuro de metilmagnesio tiene las siguientes propiedades espectroscópicas. Proponga una estructura.



2-metilpropanonitrilo

MS: $\text{M}^+ = 86$

IR: 1715 cm^{-1}

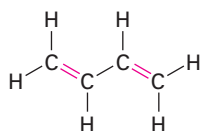
RMN- ^1H : 1.05δ (6 H, doblete, $J = 7 \text{ Hz}$); 2.12δ (3 H, singulete); 2.67δ (1 H, septeto, $J = 7 \text{ Hz}$)

RMN- ^{13}C : $18.2, 27.2, 41.6, 211.2 \delta$

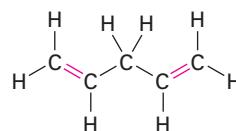
14

Compuestos conjugados y espectroscopia de ultravioleta

Los compuestos insaturados que vimos en los capítulos 6 y 7 sólo tenían un enlace doble, pero varios compuestos tienen numerosos sitios de insaturación. Si las diferentes insaturaciones están bien separadas en una molécula reaccionan independientemente, pero si están cercanas, pueden interactuar unas con otras. En particular, los compuestos que tienen enlaces dobles y sencillos alternados, llamados compuestos **conjugados**, tienen algunas características distintivas; por ejemplo, el dieno conjugado 1,3-butadieno tiene algunas propiedades que son diferentes a las del 1,4-pentadieno no conjugado.



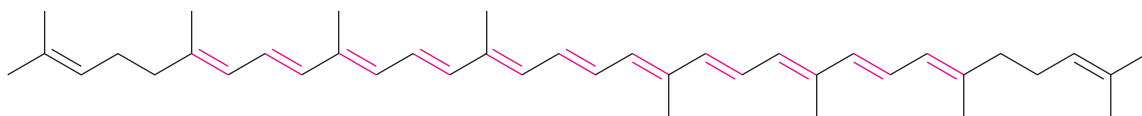
1,3-butadieno
(conjugado; enlaces dobles y sencillos alternados)



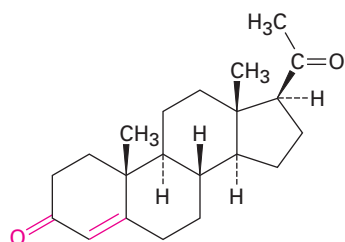
1,4-pentadieno
(no conjugado; enlaces dobles y sencillos no alternados)

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Los compuestos conjugados de varias clases diferentes son comunes en la naturaleza, y varios de los pigmentos responsables de los colores brillantes de las frutas y las flores tienen numerosos enlaces dobles y sencillos alternados; por ejemplo, el licopeno, el pigmento rojo que se encuentra en los jitomates y del que se piensa que protege contra el cáncer de próstata, es un *polieno* conjugado. Las *enonas* conjugadas (alqueno + cetona) son características estructurales comunes de varias moléculas biológicamente importantes como la progesterona, la hormona que prepara al útero para la implantación del óvulo fecundado. Las moléculas cíclicas conjugadas como el benceno son por sí mismas un campo importante de estudio. En este capítulo, veremos algunas de las propiedades distintivas de las moléculas conjugadas y las razones de esas propiedades.



Licopeno, un polieno conjugado

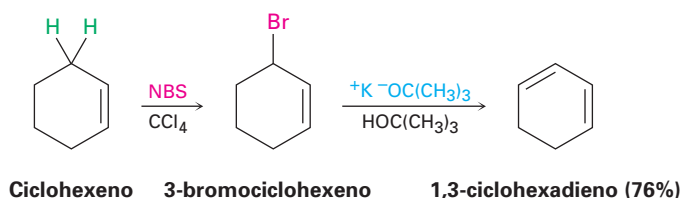


Progesterona, una enona conjugada

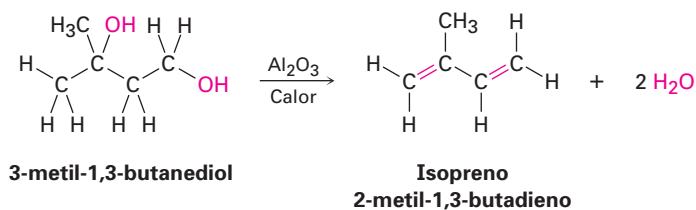
Benceno,
una molécula cíclica conjugada

14.1 Estabilidad de dienos conjugados: teoría de los orbitales moleculares

Los dienos conjugados pueden prepararse por algunos de los métodos para la preparación de alquenos explicados previamente (secciones 11.7-11.10). Una de tales reacciones es la eliminación inducida por base del HX de un haluro alílico.

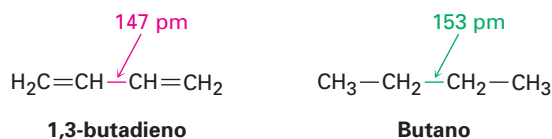


Los dienos conjugados sencillos utilizados en las síntesis de polímeros incluyen el 1,3-butadieno, cloropreno (2-cloro-1,3-butadieno), e isopreno (2-metil-1,3-butadieno). El isopreno ha sido preparado industrialmente por varios métodos, incluida la deshidratación doble catalizada por ácido del 3-metil-1,3-butanediol.



Una de las propiedades que distinguen a los dienos conjugados de los no conjugados es la longitud del enlace sencillo central; el enlace sencillo C2-C3 en

el 1,3-butadieno tiene una longitud de 147 pm, unos 6 pm más corto que la longitud del enlace sencillo análogo en el butano (153 pm).



Otra propiedad distintiva de los dienos conjugados son sus estabilidades inusuales, evidenciadas por sus calores de hidrogenación (tabla 14.1). Recuerdese de la sección 6.6 que los alquenos con patrones de sustitución similares tienen valores de $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$ similares. Los alquenos monosustituídos, como el 1-buteno, tienen un $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$ cercano a -126 kJ/mol (-30.1 kcal/mol), mientras que los alquenos disustituídos, como el 2-metilpropeno, tienen un $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$ cercano a -119 kJ/mol (-28.4 kcal/mol), aproximadamente 7 kJ/mol menos negativo. A partir de esta información se concluyó que los alquenos más sustituidos son más estables que los menos sustituidos, esto es, los alquenos más sustituidos liberan menos calor en la hidrogenación porque contienen menos energía para iniciarla; por tanto, puede obtenerse una conclusión similar para los dienos conjugados.

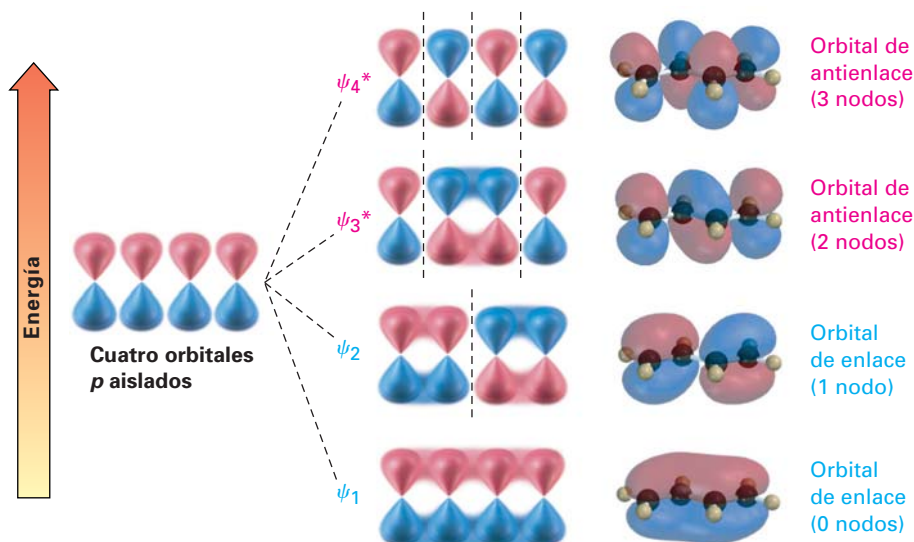
Tabla 14.1 Calores de hidrogenación para algunos alquenos y dienos

Alqueno o dieno	Producto	$\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$	
		(kJ/mol)	(kcal/mol)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-126	-30.1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \end{array}$	-119	-28.4
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-253	-60.5
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-236	-56.4
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	-229	-54.7

Debido a que un alqueno monosustituído tiene un $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$ de aproximadamente -126 kJ/mol, podríamos esperar que un compuesto con dos enlaces dobles monosustituídos tendría un $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$ de aproximadamente el doble de ese valor, o -252 kJ/mol. Los dienos no conjugados, como el 1-4-pentadieno ($\Delta H^\circ_{\text{hidrog}} = -253$ kJ/mol), coinciden con esta expectativa, pero el dieno 1,3-butadieno ($\Delta H^\circ_{\text{hidrog}} = -236$ kJ/mol) no. El 1,3-butadieno es aproximadamente 16 kJ/mol (3.8 kcal/mol) más estable que lo esperado.

	$\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$ (kJ/mol)	
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-126 + (-126) = -252$	Esperado
1,4-pentadieno	<u>-253</u>	Observado
	1	Diferencia
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$	$-126 + (-126) = -252$	Esperado
1,3-butadieno	<u>-236</u>	Observado
	-16	Diferencia

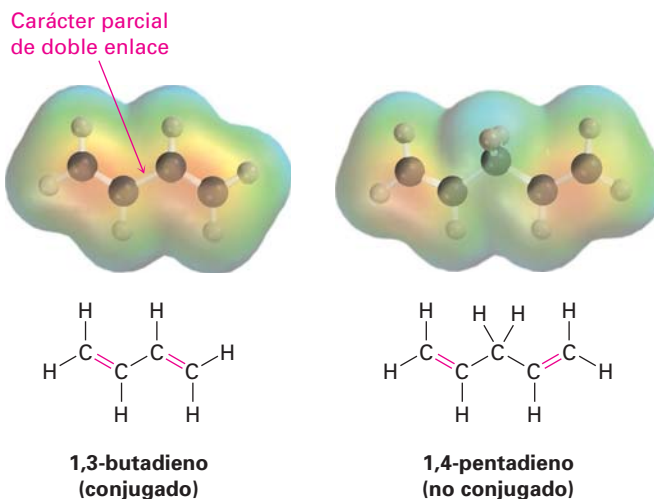
Figura 14.2 Los cuatro orbitales moleculares π en el 1,3-butadieno; nótese que el número de nodos entre los núcleos aumenta a medida que lo hace el nivel de energía del orbital.



(Los asteriscos indican orbitales de antienlace.) Nótese que el número de nodos entre los núcleos aumentan a medida que aumenta el nivel de energía del orbital. El orbital ψ_3^* tiene dos nodos entre los núcleos y ψ_4^* , el OM de energía más alta, tiene tres nodos entre los núcleos.

Comparar los orbitales moleculares π del 1,3-butadieno (dos enlaces dobles conjugados) con los del 1,4-pentadieno (dos enlaces dobles aislados) muestra por qué es más estable el dieno conjugado. En un dieno conjugado, el OM π de energía más baja (ψ_1) tiene una interacción de enlace favorable entre los C2 y C3 que está ausente en un dieno no conjugado. Como resultado, hay una cierta cantidad de carácter de enlace doble en el enlace C2–C3, lo que hace al enlace más fuerte y más corto que un enlace sencillo típico. Los mapas de potencial electrostático muestran claramente la densidad electrónica adicional en el enlace central (figura 14.3).

Figura 14.3 Los mapas de potencial electrostático del 1,3-butadieno (conjugado) y del 1,4-pentadieno (no conjugado) muestran la densidad electrónica adicional (rojo) en el enlace central C–C del 1,3-butadieno, lo que corresponde al carácter parcial de enlace doble.



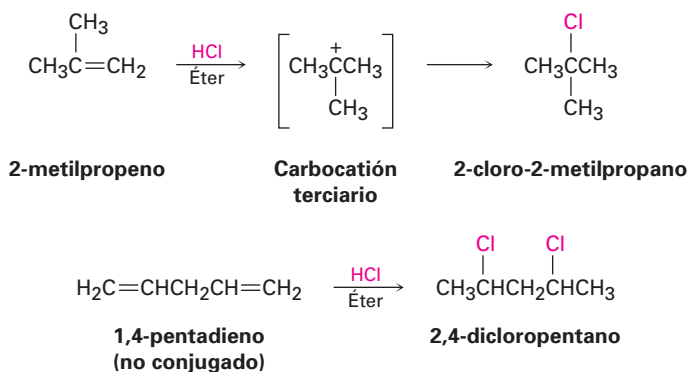
Al describir el 1,3-butadieno, decimos que los electrones π están dispersos, o *deslocalizados*, sobre la estructura π entera en lugar de localizados entre los dos

núcleos específicos. La deslocalización electrónica y la dispersión consecuente de la carga siempre lleva una menor energía y una mayor estabilidad.

Problema 14.1 El aleno, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$, tiene un calor de hidrogenación de -298 kJ/mol (-71.3 kcal/mol); clasifique en orden de estabilidad a un dieno conjugado, a un dieno no conjugado y a un aleno.

14.2 Adiciones electrofílicas para dienos conjugados: carbocationes alílicos

Una de las diferencias más notables entre dienos conjugados y alquenos típicos está en sus reacciones de adición electrofílica. Para repasar brevemente, la adición de un electrófilo a un enlace doble carbono-carbono es una reacción general de los alquenos (sección 6.7). Se encuentra regioquímica de Markovnikov debido a que se forma como un intermediario el carbocatión más estable. Por tanto, la adición de HCl al 2-metilpropeno produce 2-cloro-2-metilpropano en lugar de 1-cloro-2-metilpropano, y la adición de 2 equivalentes molares de HCl al dieno no conjugado 1,4-pentadieno produce 2,4-dicloropentano.



Los dienos conjugados también experimentan reacciones de adición electrofílica con facilidad, pero invariablemente se obtienen mezclas de productos; por ejemplo, la adición de HBr al 1,3-butadieno genera una mezcla de dos productos (sin contar los isómeros Z-E). El 3-bromo-1-buteno es un producto Markovnikov típico de la **adición 1,2** a un enlace doble, pero inusualmente aparece 1-bromo-2-buteno. El enlace doble en este producto se ha movido a una posición entre los carbonos 2 y 3, y el HBr se adicionó a los carbonos 1 y 4, un resultado descrito como **adición 1,4**.

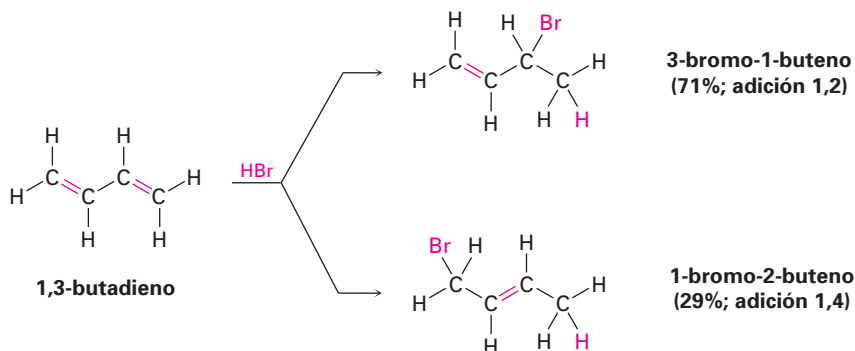
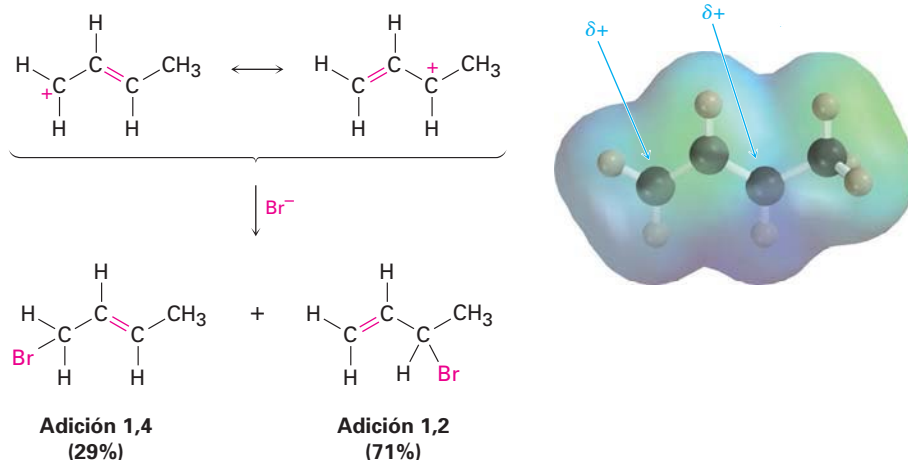
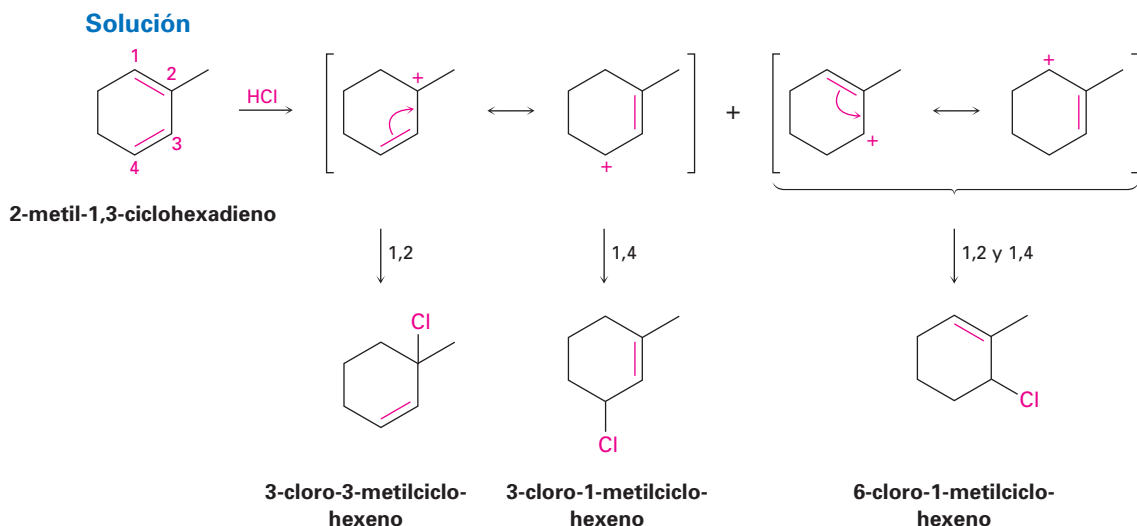


Figura 14.4 Un mapa de potencial electrostático del carbocatión producido por la protonación del 1,3-butadieno muestra que la carga positiva está compartida por los carbonos 1 y 3. La reacción de Br^- con el carbono más positivo (C3; azul) da predominantemente el producto de adición 1,2.



tes. Permite que cada forma resonante reaccione con Cl^- , generando un máximo de cuatro productos posibles.

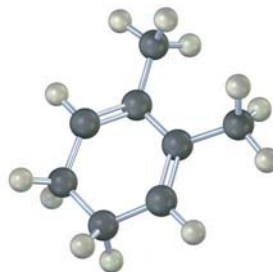
En el ejemplo presente, la protonación del enlace doble C1–C2 da un carbocatión que reacciona más adelante para dar el aducto 1,2: 3-cloro-3-metilciclohexeno y el aducto 1,4: 3-cloro-1-metilciclohexeno. La protonación del enlace doble C3–C4 da un carbocatión simétrico, cuyas dos formas resonantes son equivalentes. Por tanto, el aducto 1,2 y el aducto 1,4 tienen la misma estructura: 6-cloro-1-metilciclohexeno. De los dos modos de protonación posibles, es más probable el primero debido a que produce un catión alílico terciario en lugar de un catión alílico secundario.



Problema 14.2 Dé las estructuras de los aductos 1,2 y 1,4 que resultan de la reacción de 1 equivalente de HCl con 1,3-pentadieno.

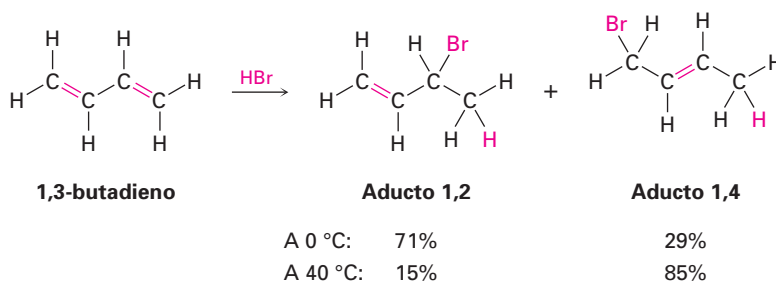
Problema 14.3 Observe los carbocationes intermedios posibles producidos durante la adición de HCl al 1,3-pentadieno (problema 14.2) y prediga cuál aducto 1,2 predomina. ¿Cuál aducto 1,4 predomina?

Problema 14.4 Dé la estructura de los aductos 1,2 y 1,4 que resultan de la reacción de 1 equivalente de HBr con el siguiente compuesto:

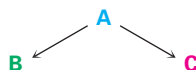


14.3 Control cinético frente al control termodinámico de las reacciones

La adición electrofílica de un dieno conjugado a o por debajo de la temperatura ambiente conduce por lo regular a una mezcla de productos en la que predomina el aducto 1,2 sobre el aducto 1,4; sin embargo, cuando se realiza la misma reacción a temperaturas mayores, con frecuencia cambia la proporción de los productos y predomina el aducto 1,4. Por ejemplo, la adición de HBr al 1,3-butadieno a 0 °C produce una mezcla 71:29 de aductos 1,2 y 1,4, pero la misma reacción realizada a 40 °C produce una mezcla 15:85; además, cuando se calienta a 40 °C la mezcla de productos formada a 0 °C en presencia de HBr, la proporción de los aductos cambia lentamente de 71:29 a 15:85. ¿Por qué?



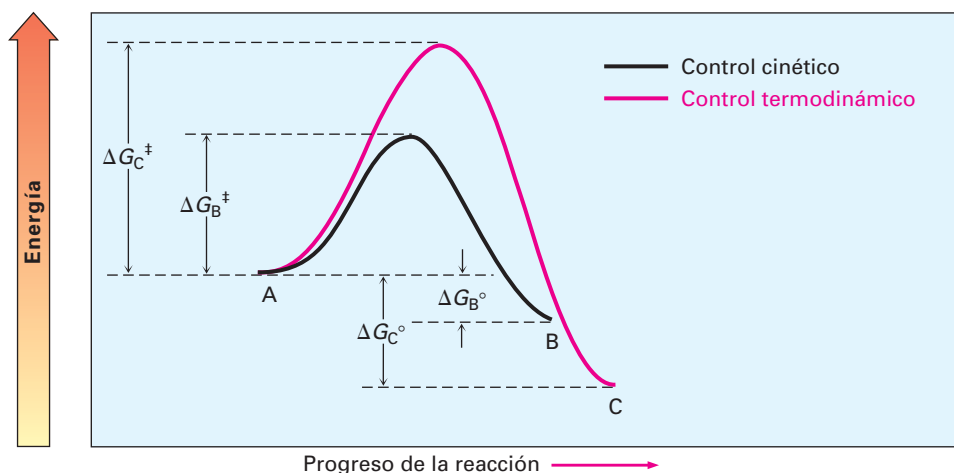
Para comprender el efecto de la temperatura en la distribución de los productos, repasemos brevemente lo que dijimos en la sección 5.7 acerca de la rapidez y los equilibrios de una reacción. Imagine una reacción que puede dar uno o ambos productos B y C.



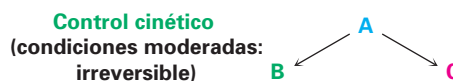
Supongamos que B se forma más rápido que C (en otras palabras, $\Delta G^\ddagger_B < \Delta G^\ddagger_C$), pero que C es más estable que B (en otras palabras, $\Delta G^\circ_C > \Delta G^\circ_B$). Un diagrama de energía de los dos procesos podría verse como el que se muestra en la figura 14.5.

Realicemos primero la reacción a una temperatura más baja de tal manera que ambos procesos sean irreversibles y que no se alcance el equilibrio. Dado que B se forma más rápido que C, B es el producto principal, no importa que C sea

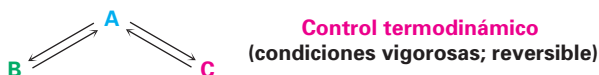
Figura 14.5 Un diagrama de energía para las dos reacciones que compiten, en el que el producto menos estable B se forma más rápido que el producto más estable C.



más estable que B, debido a que no están en equilibrio los dos. *El producto de una reacción irreversible depende únicamente de la rapidez relativa, no de la estabilidad de los productos.* Se dice que tales reacciones están bajo **control cinético**.



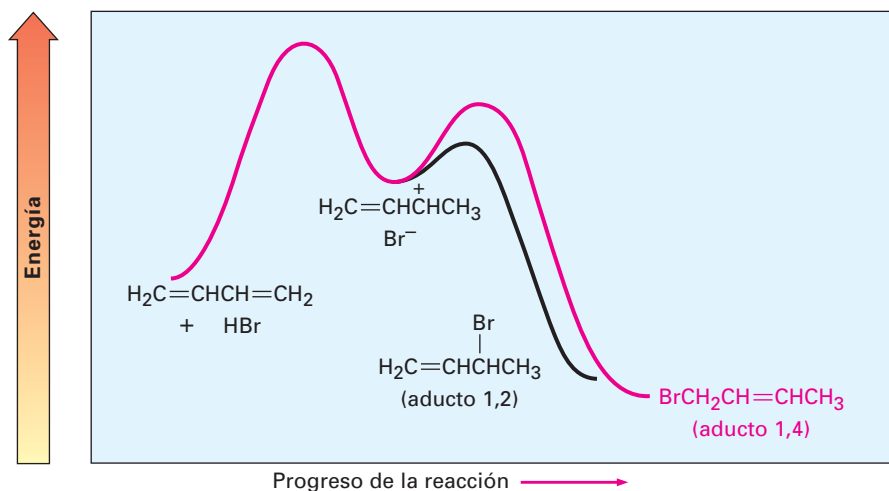
Ahora realicemos la misma reacción a una temperatura mayor por lo que ambos procesos son fácilmente reversibles y se alcanza un equilibrio. Dado que C es más estable que B, C es el producto principal obtenido, no importa que C se forme más lento que B, debido a que están en equilibrio los dos. *El producto de una reacción fácilmente reversible depende únicamente de la estabilidad, no de la rapidez relativa.* Se dice que tales reacciones están bajo control del equilibrio, o **control termodinámico**.



Ahora podemos explicar el efecto de la temperatura en las reacciones de adición electrofílica de los dienos conjugados. A baja temperatura (0 °C), el HBr se añade al 1,3-butadieno bajo control cinético para dar una mezcla de productos 71:29, con el predominio del aducto 1,2 que se forma más rápidamente. Dado que estas condiciones moderadas no permiten que la reacción alcance el equilibrio, predomina el producto que se forma más rápido; sin embargo, a una temperatura mayor (40 °C), la reacción ocurre bajo control termodinámico para dar una mezcla de productos 15:85, con el predominio del aducto 1,4 que es más estable. La temperatura mayor permite que el proceso de adición se vuelva reversible, por tanto resulta una mezcla de productos en equilibrio. La figura 14.6 muestra en un diagrama de energía esta situación.

La adición electrofílica de HBr al 1,3-butadieno es un buen ejemplo de cómo un cambio en las condiciones experimentales puede cambiar el producto de una reacción. El concepto del control termodinámico frente al control cinético es útil y del que en algunas ocasiones podemos tomar ventaja en el laboratorio.

Figura 14.6 Diagrama de energía para la adición electrofílica de HBr al 1,3-butadieno. El aducto 1,2 es el producto cinético debido a que se forma más rápido, pero el aducto 1,4 es el producto termodinámico debido a que es más estable.

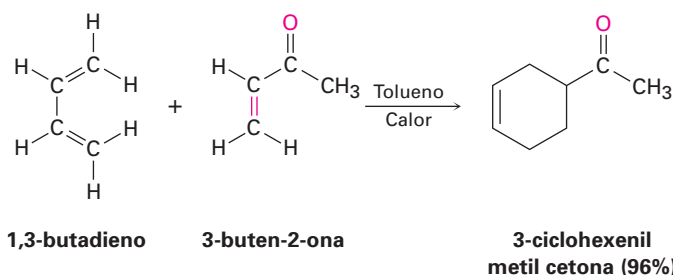


Problema 14.5 El aducto 1,2 y el aducto 1,4 formados por la reacción de HBr con 1,3-butadieno están en equilibrio a 40 °C. Proponga un mecanismo por medio del cual suceda la interconversión de los productos.

Problema 14.6 ¿Por qué supone que los aductos 1,4 del 1,3-butadieno son por lo regular más estables que los aductos 1,2?

14.4 La reacción de cicloadición de Diels-Alder

Quizá la diferencia más notable entre los dienos conjugados y los no conjugados es que los dienos conjugados experimentan una reacción de adición con alquenos para producir productos sustituidos de ciclohexeno; por ejemplo, el 1,3-butadieno y la 3-buten-2-ona dan 3-ciclohexenil metil cetona.



Otto Paul Hermann Diels

Otto Paul Hermann Diels (1876-1954) nació en Hamburgo, Alemania, y recibió su doctorado en la Universidad de Berlín colaborando con Emil Fischer. Fue profesor de química en la Universidad de Berlín (1906-1916) y en Kiel (1916-1948). Su descubrimiento más importante fue la reacción de Diels-Alder, la cual desarrolló con uno de sus estudiantes de investigación y por la cual recibió el Premio Nobel de Química de 1950.

Este proceso, llamado **reacción de cicloadición de Diels-Alder** en honor de sus descubridores, es extremadamente útil en la síntesis orgánica debido a que forma dos enlaces carbono-carbono en una sola etapa y es uno de los pocos métodos generales disponibles para la producción de moléculas cíclicas. (Como el nombre implica, una reacción de *cicloadición* es aquella en la que dos reactivos

Kurt Alder

Kurt Alder (1902-1958) nació en Königshütte, Prusia, y se mudó a Alemania después de la Primera Guerra Mundial. Recibió su doctorado en 1926 en Kiel colaborando con Otto Diels. Trabajó primero en I. G. Farben en la fabricación de plásticos y fungió como profesor en la Universidad de Colonia (1940-1958). Compartió con su mentor Otto Diels el Premio Nobel de Química de 1950.

se adicionan entre sí para dar un producto cíclico.) En reconocimiento a la importancia de su descubrimiento, Diels y Alder fueron galardonados con el Premio Nobel de Química de 1950.

El mecanismo de la cicloadición de Diels-Alder es diferente al de otras reacciones que hemos estudiado debido a que no es polar ni radical. En lugar de eso, la reacción de Diels-Alder es un proceso *pericíclico*. Las reacciones pericíclicas, las cuales explicaremos con más detalle en el capítulo 30, suceden en un solo paso por una redistribución cíclica de sus electrones de enlace. Los dos reactivos sencillamente se unen entre sí a través de un estado de transición cíclico en el que se forman al mismo tiempo los dos nuevos enlaces carbono-carbono.

Podemos imaginar una adición de Diels-Alder como la que ocurre por el traslape frontal (σ) de dos orbitales p del alqueno con los dos orbitales p en los carbonos 1 y 4 del dieno (figura 14.7). Por supuesto, esto es una orientación *cíclica* de los reactivos.

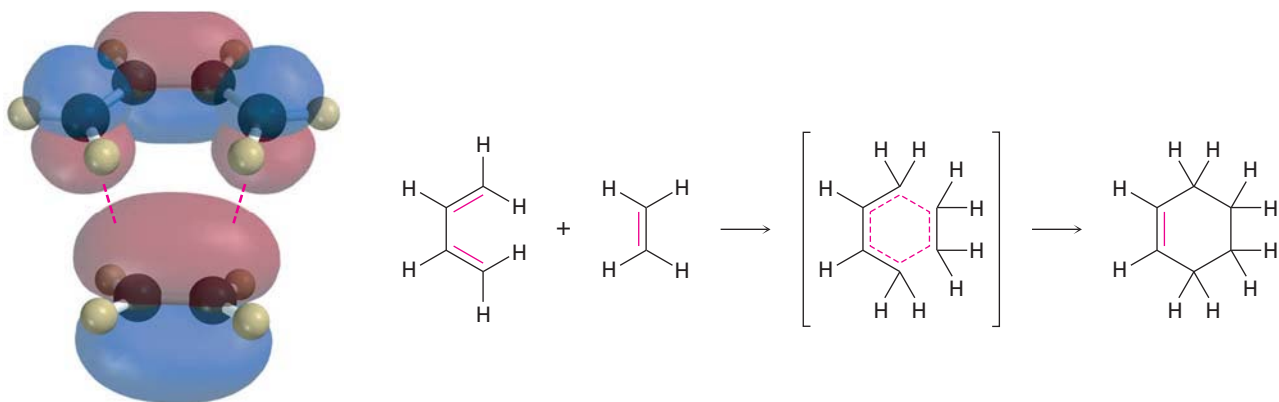


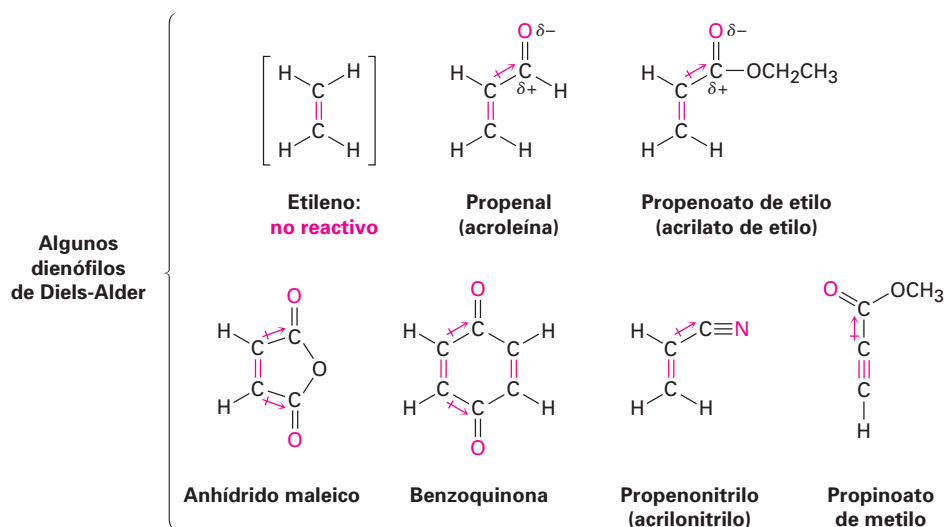
Figura 14.7 El mecanismo de la reacción de cicloadición de Diels-Alder. La reacción ocurre en un solo paso a través de un estado de transición cíclico en el que se forman simultáneamente los dos nuevos enlaces carbono-carbono.

En el estado de transición de Diels-Alder, los dos carbonos del alqueno y los carbonos 1 y 4 del dieno se rehibridizan de sp^2 a sp^3 para formar dos nuevos enlaces sencillos, mientras que los carbonos 2 y 3 del dieno se mantienen con hibridación sp^2 para formar el nuevo enlace doble en el ciclohexeno producido. En el capítulo 30 estudiaremos con mayor extensión este mecanismo, por ahora nos concentraremos en aprender más acerca de las características y los usos de la reacción de Diels-Alder.

14.5 Características de la reacción de Diels-Alder

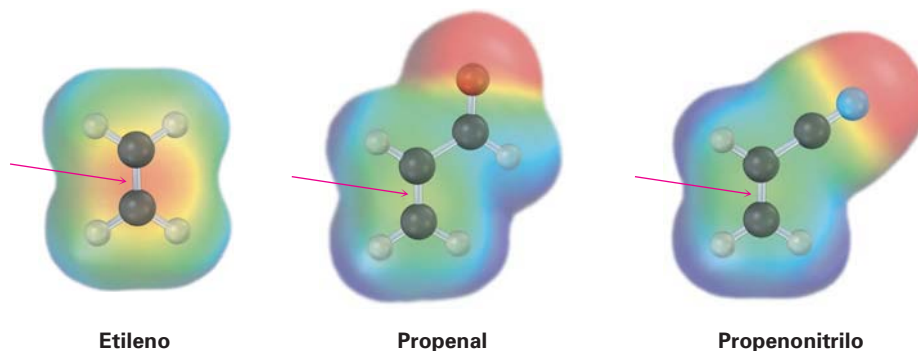
El dienófilo

La reacción de cicloadición de Diels-Alder ocurre más rápidamente si el componente alqueno, o **dienófilo** (“amante de dienos”), tiene un grupo sustituyente atractor de electrones; por tanto, el etileno reacciona lentamente, pero son altamente reactivos el propenal, el propenoato de etilo, anhídrido maleico, benzoquinona, propenonitrilo y compuestos similares. Nótese también que los alquinos, como el propinoato de metilo, pueden actuar como dienófilos de Diels-Alder.

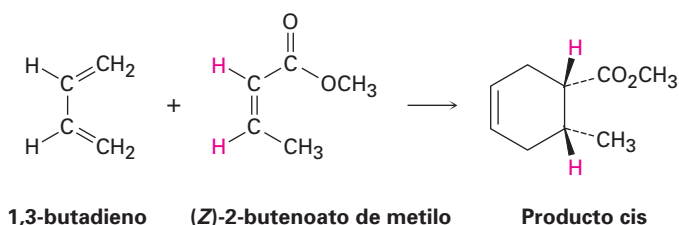


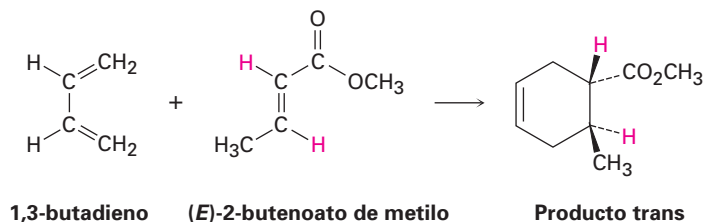
En todos los casos precedentes, el enlace doble o triple del dienófilo está al lado del carbono polarizado positivamente de un sustituyente atractor de electrones. Los mapas de potencial electrostático muestran que los carbonos del enlace doble son menos negativos en estas sustancias que en el etileno (figura 14.8).

Figura 14.8 Los mapas de potencial electrostático del etileno, del propenal y del propenonitrilo muestran que los grupos atractores de electrones hacen menos negativos a los carbonos del enlace doble.

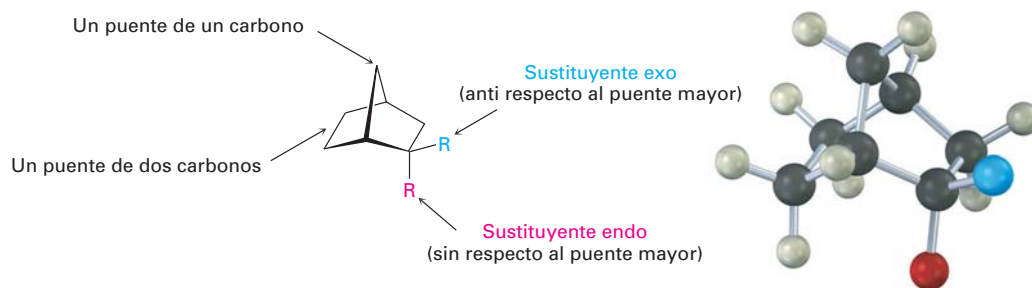


Una de las características más útiles de la reacción de Diels-Alder es que es *estereoespecífica*, lo que significa que se forma un solo estereoisómero como producto. Además, se mantiene la estereoquímica del reactivo. Si realizamos la cicloadición con un dienófilo *cis*, como el *cis*-2-butenato de metilo, sólo se formaría como producto el ciclohexeno sustituido *cis*. Con el *trans*-2-butenato de metilo sólo se formaría como producto el ciclohexeno sustituido *trans*.

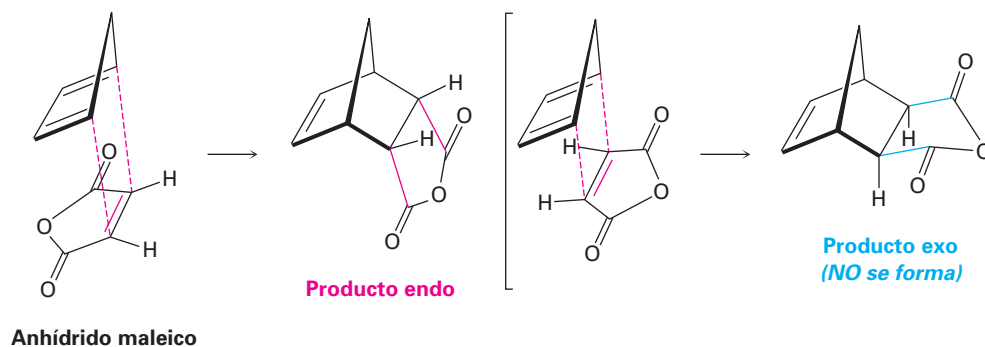




Otra característica estereoquímica de la reacción de Diels-Alder es que la pareja dieno y dienófilo se orienta de tal manera que se forma el producto endo, en lugar del producto alternativo exo. Las palabras *endo* y *exo* se utilizan para indicar la estereoquímica relativa cuando se refiere a estructuras bicíclicas como los norbornanos sustituidos (sección 4.9). Se dice que un sustituyente en un puente es exo si es anti (trans) respecto al mayor de los otros dos puentes y se dice que es endo si es sin (cis) respecto al mayor de los otros dos puentes.



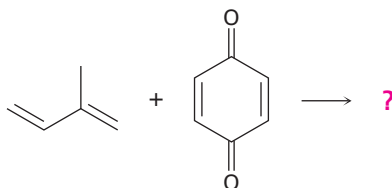
Los productos endo resultan de las reacciones de Diels-Alder debido a que la cantidad del traslape del orbital entre el dieno y el dienófilo es mayor cuando los reactivos permanecen directamente uno encima del otro, de tal manera que el sustituyente atractor de electrones en el dienófilo está debajo del dieno; por ejemplo, en la reacción del 1,3-ciclopentadieno con anhídrido maleico se obtiene el siguiente resultado:



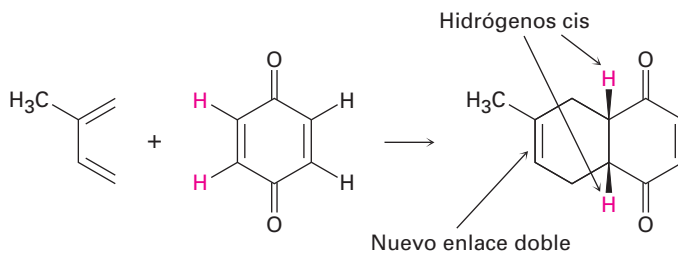
EJEMPLO RESUELTO 14.2

Predicción del producto de una reacción de Diels-Alder

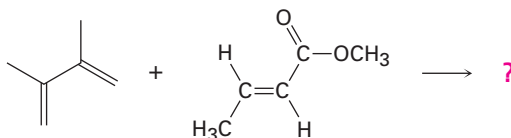
Prediga el producto de la siguiente reacción de Diels-Alder:

**Estrategia**

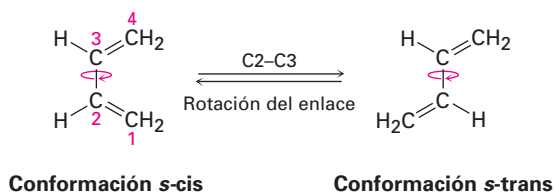
Dibuje el dieno de tal manera que los extremos de los dos enlaces dobles estén cercanos al enlace doble del dienófilo. Forme dos enlaces sencillos entre la pareja, convierta los tres enlaces dobles en enlaces sencillos y convierta al antiguo enlace sencillo del dieno en un enlace doble. Debido a que el enlace doble del dienófilo es para empezar *cis*, los dos hidrógenos unidos deben permanecer *cis* en el producto.

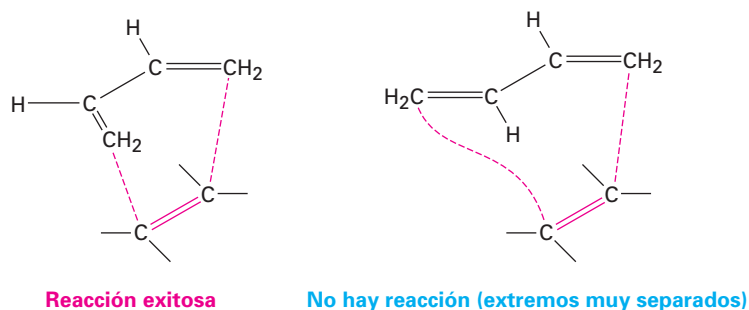
Solución**Problema 14.7**

Prediga el producto de la siguiente reacción de Diels-Alder:

**El dieno**

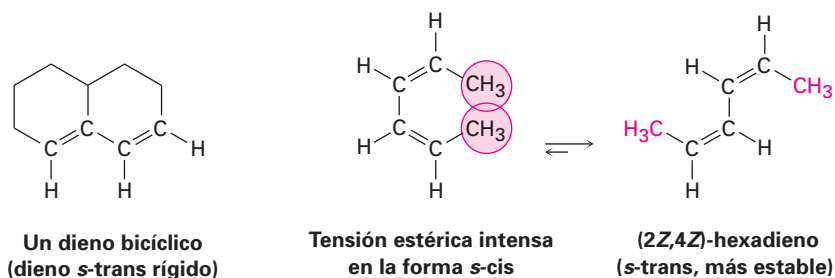
El dieno debe adoptar lo que se llama una *conformación s-cis*, que significa “parecida a *cis*” respecto al enlace sencillo, para experimentar una reacción de Diels-Alder. Únicamente en la *conformación s-cis* los carbonos 1 y 4 del dieno están lo suficientemente cerca para reaccionar a través de un estado de transición cíclico. En la *conformación s-trans*, los extremos del dieno están muy separados como para traslaparse con los orbitales *p* del dienófilo.



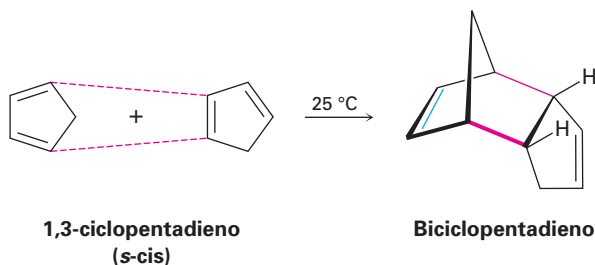


En la figura 14.9 se muestran dos ejemplos de dienos que no pueden adoptar una conformación *s-cis* y, por tanto, no pueden experimentar reacciones de Diels-Alder. En el dieno bicíclico, los dobles enlaces están fijados rígidamente en un arreglo *s-trans* por restricciones geométricas de los anillos. En el (2*Z*,4*Z*)-hexadieno, la tensión estérica entre los dos grupos metilo evita que la molécula adopte una geometría *s-cis*.

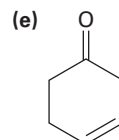
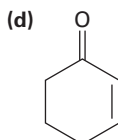
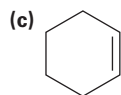
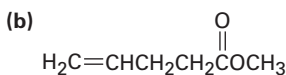
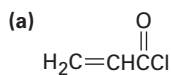
Figura 14.9 Dos dienos que no pueden alcanzar una conformación *s-cis* y, por lo tanto, no pueden experimentar reacciones de Diels-Alder.



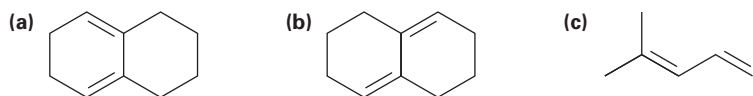
Al contrario de aquellos dienos no reactivos que no pueden alcanzar una conformación *s-cis*, otros dienos únicamente están fijados en la geometría *s-cis* correcta y por lo tanto son altamente reactivos en la reacción de cicloadición de Diels-Alder. Por ejemplo, el 1,3-ciclopentadieno es tan reactivo que reacciona consigo mismo. A temperatura ambiente, el 1,3-ciclopentadieno se *dimeriza*. Una molécula actúa como el dieno y una segunda molécula actúa como el dienófilo en una autorreacción de Diels-Alder.



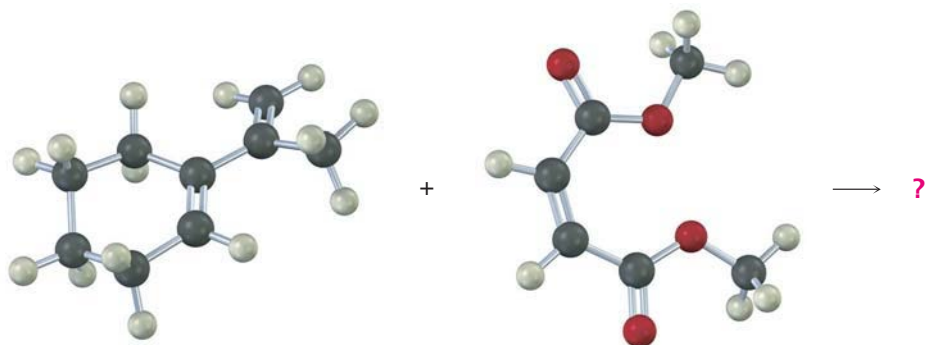
Problema 14.8 ¿Cuáles de los siguientes alquenos esperarías que sean buenos dienófilos de Diels-Alder?



Problema 14.9 ¿Cuáles de los siguientes dienos tienen una conformación *s-cis* y cuáles tienen una conformación *s-trans*? De los dienos *s-trans*, ¿cuales pueden rotar fácilmente a *s-cis*?

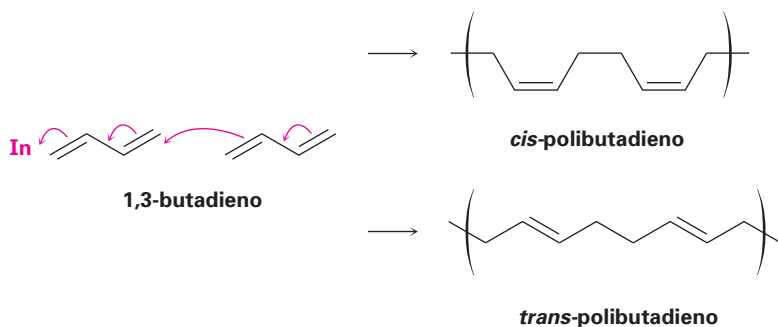


Problema 14.10 Prediga el producto de la siguiente reacción de Diels-Alder:

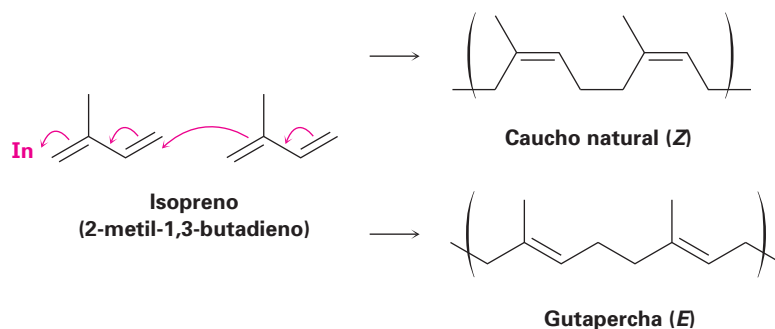


14.6 Polímeros de dienos: cauchos naturales y sintéticos

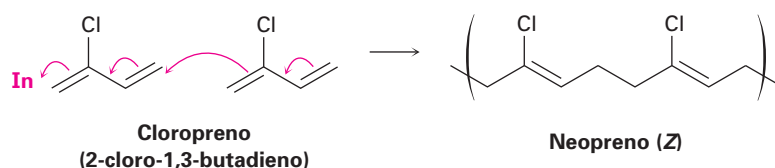
Los dienos conjugados pueden polimerizarse de la misma manera que lo hacen los alquenos sencillos (sección 7.10); sin embargo, los polímeros de dienos son más complejos estructuralmente que los polímeros de alquenos sencillos debido a que los enlaces dobles permanecen cada cuatro átomos de carbono a lo largo de la cadena, lo que lleva a la posibilidad de isómeros *cis-trans*. El iniciador (In) de la reacción puede ser un radical, como ocurre en la polimerización del etileno, o un ácido. Nótese que la polimerización es una adición 1,4 de la cadena creciente a un monómero del dieno conjugado.



Como notó en el *Enfocado a...* del capítulo 7, el caucho es un polímero de ocurrencia natural del isopreno, o 2-metil-1,3-butadieno. Los enlaces dobles del caucho tienen estereoquímica *Z*, pero la *gutapercha*, el isómero *E* del caucho, también se presenta en la naturaleza. Más duro y más frágil que el caucho, la *gutapercha* tiene una variedad de aplicaciones menores, que incluye el uso ocasional como recubrimiento en pelotas de golf.

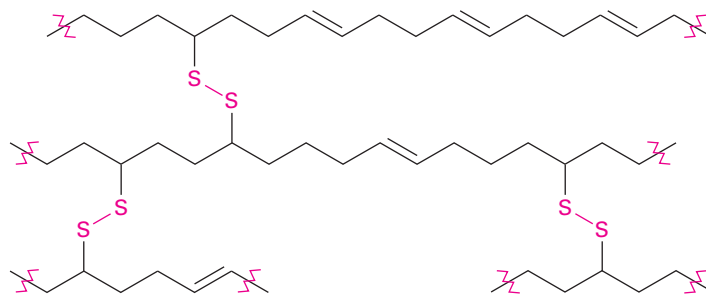


Un número de cauchos sintéticos diferentes se producen comercialmente por polimerización de dienos. Pueden prepararse tanto poliisoprenos *cis* como *trans* y, por lo tanto, el caucho natural sintético producido es similar al material natural. Se polimeriza el cloropreno (2-cloro-1,3-butadieno) para producir neopreno, un excelente, aunque caro, caucho sintético con buena resistencia al clima. El neopreno se utiliza, entre otras cosas, en la producción de mangueras y guantes industriales.



Los cauchos natural y sintético son suaves y pegajosos a menos que se endurezcan por un proceso llamado *vulcanización*. Descubierta en 1839 por Charles Goodyear, la vulcanización involucra el calentamiento del polímero crudo con un bajo porcentaje de azufre en masa. El azufre forma puentes, o enlaces entrecruzados, entre las cadenas del polímero, inmovilizando las cadenas y formando moléculas inmensas de tal forma que no se pueden volver a separar (figura 14.10). El resultado es un caucho mucho más duro con resistencia enormemente mejorada al desgaste y a la abrasión.

Figura 14.10 Las cadenas de enlaces entrecruzados con azufre que resultan de la vulcanización del caucho.



Problema 14.11 Dibuje un segmento del polímero que podría prepararse del 2-fenil-1,3-butadieno.

Problema 14.12 Muestre el mecanismo de la polimerización catalizada por ácido del 1,3-butadieno.

14.7 Determinación de la estructura en sistemas conjugados: espectroscopia de ultravioleta

La espectrometría de masas, la espectroscopia de infrarrojo y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear son técnicas de determinación de la estructura aplicables a todas las moléculas orgánicas. Además de estos tres métodos generalmente utilizados, existe un cuarto, **espectroscopia de ultravioleta (UV)**, que únicamente es aplicable a los sistemas conjugados. Por lo regular la espectroscopia de UV es menos utilizada que las otras tres técnicas espectroscópicas debido a que da información especializada, así que sólo la mencionaremos brevemente.

Espectrometría de masas	Tamaño y fórmula molecular
Espectroscopia de IR	Grupos funcionales presentes
Espectroscopia de RMN	Estructura de carbono-hidrógeno
Espectroscopia de UV	Naturaleza del sistema electrónico π conjugado

La región del ultravioleta del espectro electromagnético se extiende del extremo de longitud de onda corta de la región visible (4×10^{-7} m) al extremo de longitud de onda larga de la región de rayos X (10^{-8} m), pero el intervalo angosto de 2×10^{-7} m a 4×10^{-7} m es la porción de mayor interés para los químicos orgánicos. Las absorciones en esta región se miden por lo regular en nanómetros (nm), donde $1 \text{ nm} = 10^{-9}$ m. Por lo tanto, el intervalo de ultravioleta de interés es de 200 a 400 nm (figura 14.11).

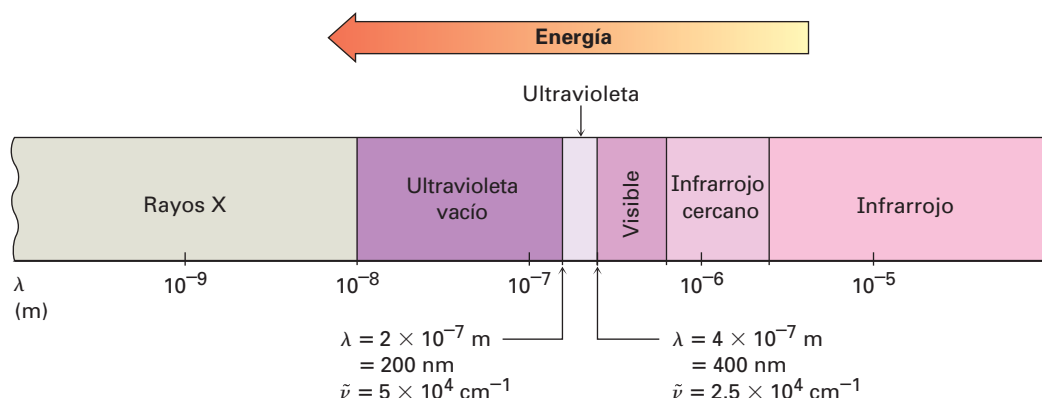


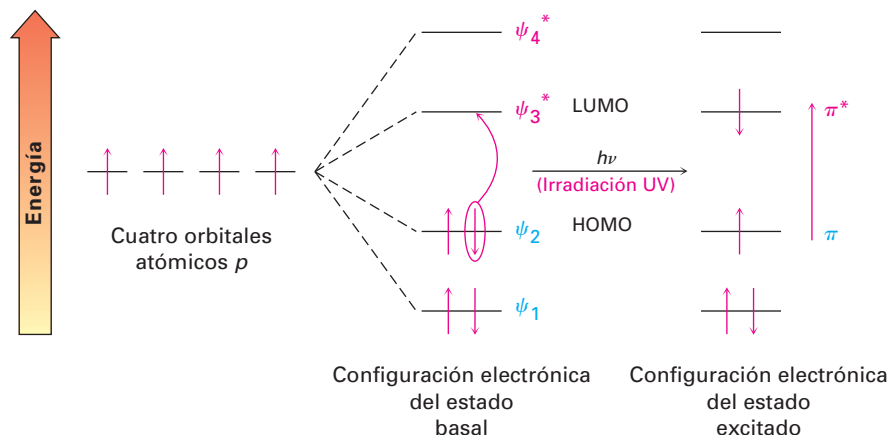
Figura 14.11 La región de ultravioleta (UV) del espectro electromagnético.

En la sección 12.5 vimos que cuando se irradia una molécula orgánica con energía electromagnética, la radiación pasa a través de la muestra o es absorbida, dependiendo de su energía. Con irradiación IR, la energía absorbida corresponde a la cantidad necesaria para aumentar las vibraciones moleculares. Con la radiación UV, la energía absorbida corresponde a la cantidad necesaria para promover un electrón de un orbital a otro en una molécula conjugada.

El dieno conjugado 1,3-butadieno tiene cuatro orbitales moleculares π (figura 14.2, sección 14.1). Los dos OM de enlace de energía más baja están ocupados en el estado fundamental, y los dos OM de antienlace de energía más alta están desocupados. En la irradiación con luz ultravioleta ($h\nu$), el 1,3-butadieno absorbe energía y se promueve un electrón π del **orbital molecular de mayor energía ocupado**, u **HOMO**, al **orbital molecular de menor energía desocupado**, o **LUMO**. Dado que se promueve al electrón de un orbital molecular de

enlace π a un orbital molecular de antienlace π^* , la llamamos una excitación $\pi \rightarrow \pi^*$ (se lee como “pi a pi estrella”). La diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO del 1,3-butadieno es tal que se requiere luz UV de longitud de onda de 217 nm para completar la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ (figura 14.12).

Figura 14.12 La excitación ultravioleta del 1,3-butadieno resulta en la promoción de un electrón de ψ_2 , el orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO), a ψ_3^* , el orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO).



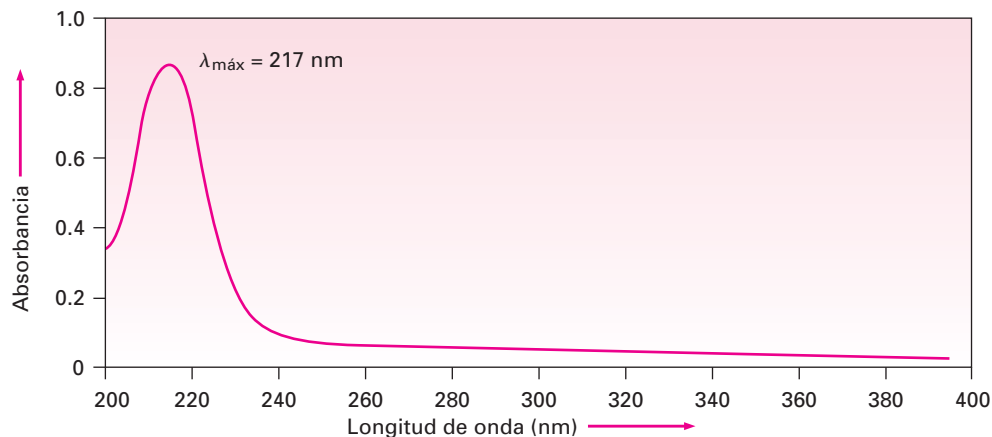
Se registra un espectro de ultravioleta irradiando la muestra con luz UV cambiando continuamente su longitud de onda. Cuando la longitud de onda corresponde al nivel de energía requerido para excitar un electrón a un nivel más alto, se absorbe energía. Se detecta esta absorción y se muestra en una gráfica que traza la *absorbancia* (A) en función de la longitud de onda, definida como

$$A = \frac{I_0}{I}$$

donde I_0 es la intensidad de la luz incidente e I es la intensidad de la luz transmitida a través de la muestra.

Nótese que los espectros de UV difieren de los espectros de IR en la forma en que se presentan. Por razones históricas, los espectros de IR se muestran por lo regular de tal manera que la línea base corresponde a la absorción cero que corre a través de la parte superior de la gráfica y un valle indica una absorción, mientras que en los espectros de UV se muestran con la línea base en la parte inferior de la gráfica, por lo que un pico indica una absorción (figura 14.13).

Figura 14.13 El espectro de ultravioleta del 1,3-butadieno, $\lambda_{\text{máx}} = 217$ nm.



La cantidad de luz UV absorbida se expresa como la **absortividad molar** de la muestra (ϵ), definida por la ecuación

$$\epsilon = \frac{A}{c \times l}$$

donde A = Absorbancia
 c = Concentración en mol/L
 l = Longitud de la trayectoria de la muestra en cm

La absortividad molar es una constante física, característica de la sustancia particular que se observa y, por lo tanto, característica del sistema electrónico π particular en la molécula. Los valores típicos para los dienos conjugados están en el intervalo de $\epsilon = 10,000$ a $25,000$. Nótese que por lo regular se omiten las unidades.

A diferencia de los espectros de IR y de RMN, los cuales muestran varias absorciones para una molécula dada, por lo regular los espectros de UV son bastante sencillos —con frecuencia únicamente con un solo pico—. Por lo regular, el pico es ancho e identificamos su posición notando la longitud de onda en la parte más alta del pico— $\lambda_{\text{máx}}$, léase como “lambda máxima”.

Problema 14.13 Calcule el intervalo de energía de la radiación electromagnética en la región de UV del espectro de 200 a 400 nm. ¿Cómo compara este valor con los valores previamente calculados para la espectroscopia de IR y de RMN?

Problema 14.14 El conocimiento de las absortividades molares es particularmente importante en la bioquímica, donde la espectroscopia de UV puede proveer un método de análisis extremadamente sensitivo; por ejemplo, imagine que busca determinar la concentración de la vitamina A en una muestra. Si la vitamina A pura tiene una $\lambda_{\text{máx}} = 325$ nm ($\epsilon = 50,100$), ¿cuál es la concentración de la vitamina A en una muestra cuya absorbancia a 325 nm es $A = 0.735$ en una celda con una longitud de trayectoria de 1.00 cm?

14.8 Interpretación de los espectros de ultravioleta: el efecto de la conjugación

La longitud de onda necesaria para efectuar la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ en una molécula conjugada depende de la diferencia de energía entre HOMO y LUMO, la cual a su vez depende de la naturaleza del sistema conjugado; por tanto, midiendo el espectro de UV de una molécula desconocida, podemos derivar información estructural acerca de la naturaleza de cualquier sistema electrónico π conjugado presente en una molécula.

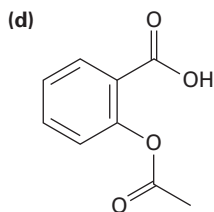
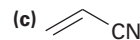
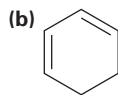
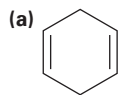
Uno de los factores más importantes que afecta la longitud de onda de la absorción UV por una molécula es el grado de conjugación. Los cálculos de los orbitales moleculares muestran que la diferencia de energía entre HOMO y LUMO disminuye a medida que el grado de conjugación aumenta; por tanto, el butadieno absorbe a una $\lambda_{\text{máx}} = 217$ nm, el 1,3,5-trieno absorbe a una $\lambda_{\text{máx}} = 258$ nm, y el 1,3,5,7-octatetraeno absorbe a una $\lambda_{\text{máx}} = 290$ nm. (Recuerde: longitud de onda más grande significa energía más baja.)

Otros tipos de sistemas conjugados, como enonas y anillos aromáticos conjugados, también tienen absorciones UV características que son útiles en la determinación de la estructura. En la tabla 14.2 se dan la absorción UV máxima de algunas moléculas conjugadas representativas.

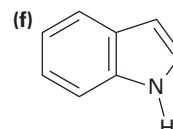
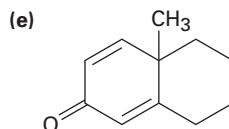
Tabla 14.2 | Absorciones ultravioleta de algunas moléculas conjugadas

Nombre	Estructura	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
2-metil-1,3-butadieno		220
1,3-ciclohexadieno		256
1,3,5-hexatrieno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	258
1,3,5,7-octatetraeno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	290
3-buten-2-ona		219
Benceno		203

Problema 14.15 ¿Cuáles de los siguientes compuestos esperarías que muestren absorciones ultravioleta en el intervalo de 200 a 400 nm?



Aspirina



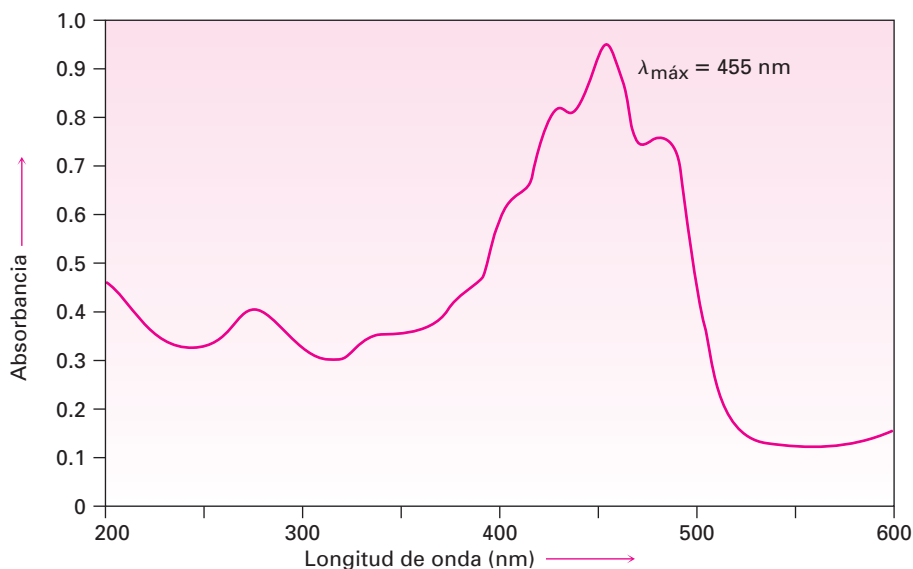
Indol

14.9 Conjugación, color y la química de la visión

¿Por qué algunos compuestos orgánicos son coloridos mientras que otros no? Por ejemplo, el β -caroteno, el pigmento en las zanahorias, es púrpura anaranjado, mientras que el colesterol no tiene color. La respuesta involucra las estructuras químicas de las moléculas coloridas y la forma en la que percibimos la luz.

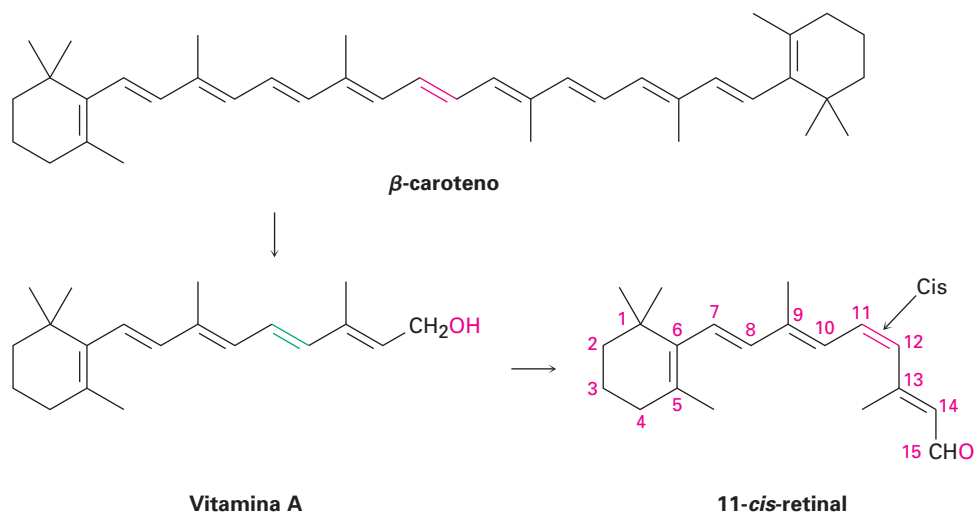
La región del visible del espectro electromagnético es adyacente a la región del ultravioleta, que se extiende aproximadamente de 400 a 800 nm. Los compuestos coloridos tienen sistemas de conjugación tan extendidos que sus absorciones "UV" se extienden a la región visible; por ejemplo, el β -caroteno tiene 11 enlaces dobles en la conjugación, y su absorción ocurre a una $\lambda_{\text{máx}} = 455$ nm (figura 14.14).

Figura 14.14 El espectro de ultravioleta del β -caroteno, una molécula conjugada con 11 enlaces dobles. La absorción ocurre en la región del visible.



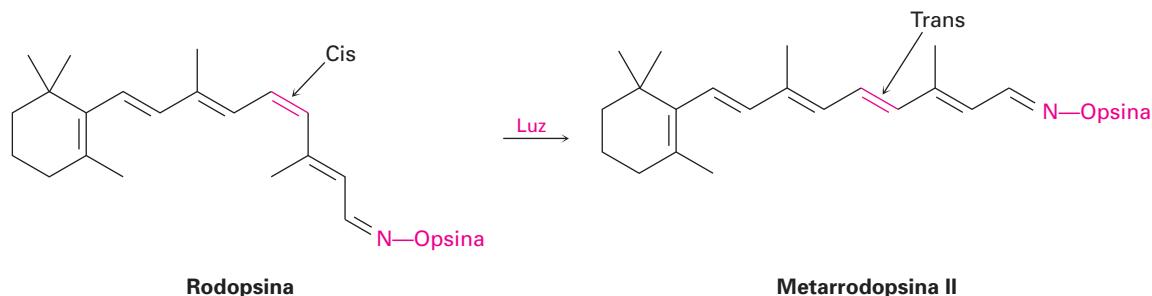
La luz “blanca” del sol o de una lámpara consiste de todas las longitudes de onda en la región del visible. Cuando la luz blanca incide sobre el β -caroteno, se absorben las longitudes de onda de 400 a 500 nm (azul) mientras que se transmiten las demás longitudes de onda y pueden alcanzar nuestros ojos; por tanto, vemos la luz blanca sin el azul y percibimos un color amarillo anaranjado para el β -caroteno.

La conjugación no sólo es crucial para los colores que vemos en las moléculas orgánicas, también lo es para las moléculas sensibles a la luz en las que se basa nuestro sistema visual. La sustancia clave para la visión es el β -caroteno que ingerimos en nuestra dieta, el cual se convierte en vitamina A por las enzimas en el hígado, oxidado a un aldehído llamado 11-*trans*-retinal, e isomerizado por un cambio en la geometría del enlace doble C11-C12 para producir 11-*cis*-retinal.



Existen dos tipos principales de células receptoras sensibles a la luz en la retina del ojo humano, células *bastón* y células *cónicas*. Los 3 millones de células bastón son las responsables principales para ver en la luz tenue, mientras que los

100 millones de células cónicas son responsables para ver en la luz brillante y para la percepción de los colores brillantes. En las células bastón del ojo, el 11-*cis*-retinal se convierte en rodopsina, una sustancia sensible a la luz formada de la proteína opsina y del 11-*cis*-retinal. Cuando la luz incide en las células bastón, ocurre la isomerización del enlace doble C11-C12 y se produce *trans*-rodopsina, llamada metarrodopsina II. En ausencia de luz, esta isomerización *cis-trans* toma 1100 años aproximadamente, pero en presencia de luz, ¡ocurre en 200 *femtosegundos*, o 2×10^{-13} segundos! La isomerización de la rodopsina se acompaña por un cambio en la geometría molecular, la cual a su vez ocasiona un impulso nervioso que se manda a través del nervio óptico al cerebro, donde se percibe como visión.

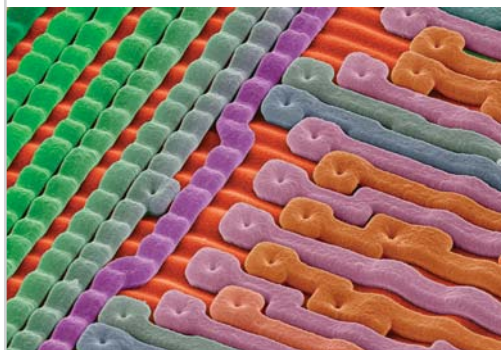


La metarrodopsina II se convierte en rodopsina por una secuencia multipasos que involucra la ruptura del enlace 11-*trans*-retinal y la isomerización *cis-trans* lo convierte a 11-*cis*-retinal.

Enfocado a . . .



Fotolitografía



Andrew Syred/Photo Researchers, Inc.

La fabricación de circuitos ultradelgados en este chip de computadora depende de las reacciones químicas orgánicas de polímeros especiales.

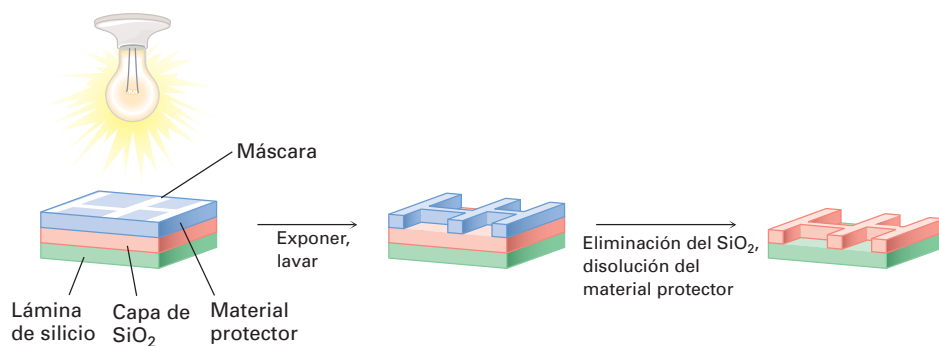
Hace 40 años, alguien interesado en poseer una computadora habría tenido que pagar aproximadamente 150,000 dólares por 16 megabytes de memoria de acceso aleatorio que hubiera ocupado un volumen del tamaño de un escritorio pequeño. En la actualidad, alguien puede comprar más de ocho veces más memoria de computadora por 20 dólares y acomodar los chips en la bolsa de su camisa. La diferencia entre entonces y ahora se debe a las mejoras en la *fotolitografía*, el proceso por el cual se hacen los chips de circuitos integrados.

La fotolitografía comienza aplicando una capa de SiO₂ en una lámina de silicio y un recubrimiento posterior con una película delgada (0.5-1.0 μm) de un polímero orgánico sensible a la luz llamado *material protector*. Luego se aplica una *máscara o cubierta* para cubrir aquellas partes del chip que se

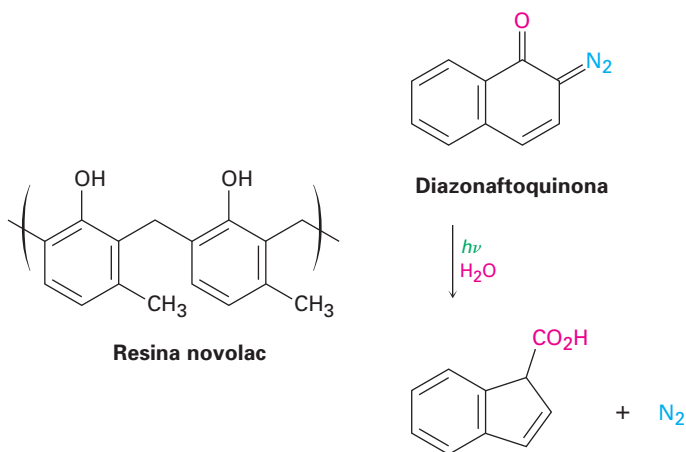
(continúa)

convertirán en un circuito, y se irradia la lámina con luz UV. Las secciones del polímero sin enmascarar experimentan un cambio químico cuando se irradian que las hace más solubles que las sesiones sin irradiar enmascaradas. En el lavado del chip irradiado con disolvente, el polímero solubilizado se elimina selectivamente de las áreas irradiadas, exponiendo el SiO₂ de abajo. Este SiO₂ se elimina químicamente por la reacción con ácido fluorhídrico, dejando detrás un patrón del polímero recubierto con SiO₂. El lavado posterior elimina el polímero restante, dejando una imagen positiva de la máscara en la forma de bordes expuestos de SiO₂ (figura 14.15). Ciclos adicionales de recubrimiento, enmascaramiento y eliminación producen los chips terminados.

Figura 14.15 Resumen del proceso de fotolitografía para la producción de chips de circuitos integrados.



El material protector de polímero utilizado actualmente en la manufactura de chips se basa en el *sistema diazoquinona-novolac* de dos componentes. La resina novolac es un polímero suave con relativamente baja masa molecular hecho de metilfenol y formaldehído, mientras que la diazoquinona es una molécula bicíclica (con dos anillos) que contiene un grupo diazo (=N=N) adyacente a un grupo carbonilo cetónico (C=O). La mezcla diazoquinona-novolac es relativamente insoluble cuando está fresca, pero en exposición con luz ultravioleta y vapor de agua, el componente diazoquinona experimenta una reacción para producir N₂ y un ácido carboxílico, el cual puede lavarse con una base diluida. La tecnología diazoquinona-novolac es capaz de producir detalles tan pequeños como 0.5 μm (5 × 10⁻⁷ m), pero están siendo desarrolladas otras mejoras en la miniaturización.



absortividad molar (ϵ), 502
 adición 1,2, 487
 adición 1,4, 487
 conjugado, 482
 control termodinámico, 491
 control cinético, 491
 dienófilo, 493
 espectroscopia de ultravioleta (UV), 500
 orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO), 500
 orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO), 500
 reacción de cicloadición de Diels-Alder, 492

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Un dieno u otro compuesto **conjugado** es el que contiene enlaces dobles y sencillos alternados. Una característica de los dienos conjugados es que son más estables que sus contrapartes no conjugadas. Esta estabilidad puede explicarse por la descripción de los orbitales moleculares en el que cuatro orbitales atómicos p se combinan para formar cuatro orbitales moleculares π . Sólo se ocupan los dos orbitales de enlace; los dos orbitales de antienlace están desocupados. Una interacción de enlace π introduce cierto carácter parcial de enlace doble entre los carbonos 2 y 3, lo que refuerza al enlace C2–C3 y estabiliza la molécula.

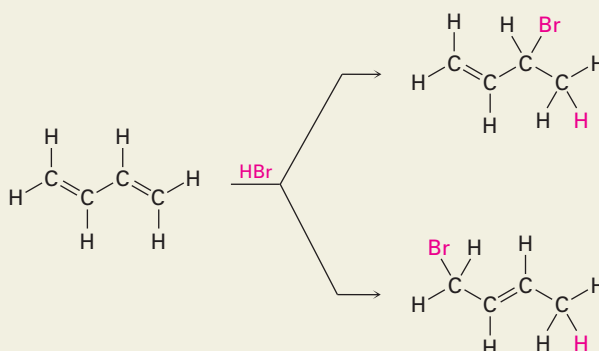
Los dienos conjugados experimentan varias reacciones que no se observan para los dienos no conjugados. Una es la adición 1,4 de electrófilos. Cuando se trata un dieno conjugado con un electrófilo como el HCl, se forman los productos de **adición 1,2** y **1,4**. Ambos se forman a partir del mismo carbocatión alílico intermediario estabilizado por resonancia y se producen en cantidades variantes dependiendo de las condiciones de la reacción. Por lo regular el aducto 1,2 se forma más rápido y se dice que es el producto del **control cinético**. Por lo común el aducto 1,4 es más estable y se dice que es el producto del **control termodinámico**.

Otra reacción, única para los dienos conjugados, es la **cicloadición de Diels-Alder**. Los dienos conjugados reaccionan con alquenos pobres en densidad electrónica (**dienófilos**) en un solo paso a través de un estado de transición cíclico para generar un ciclohexeno como producto. La reacción es estereoespecífica, lo que significa que únicamente se forma un solo estereoisómero, y sólo puede ocurrir si el dieno es capaz de adoptar una conformación *s-cis*.

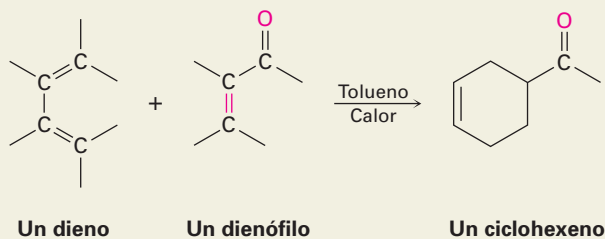
La **espectroscopia de ultravioleta (UV)** es un método de determinación de la estructura específicamente aplicable a sistemas conjugados. Cuando se irradia una molécula conjugada con luz ultravioleta, ocurre la absorción de energía y el electrón π se promueve del **orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO)** al **orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO)**. Para el 1,3-butadieno, se requiere la radiación de la $\lambda_{\text{máx}} = 217 \text{ nm}$. A mayor grado de conjugación, menor la energía necesaria y mayor la longitud de onda de la radiación requerida.

RESUMEN DE REACCIONES

1. Reacciones de adición electrofílica (secciones 14.2 y 14.3)



2. Reacción de cicloadición de Diels-Alder (secciones 14.4 y 14.5)

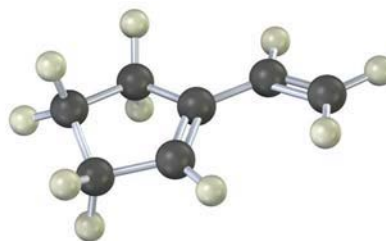


EJERCICIOS

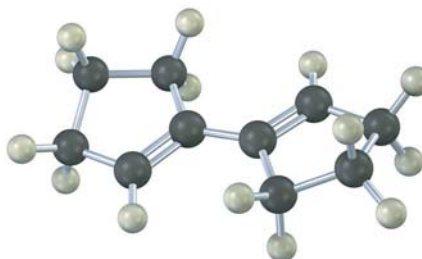
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 14.1 a 14.15 aparecen dentro del capítulo.)

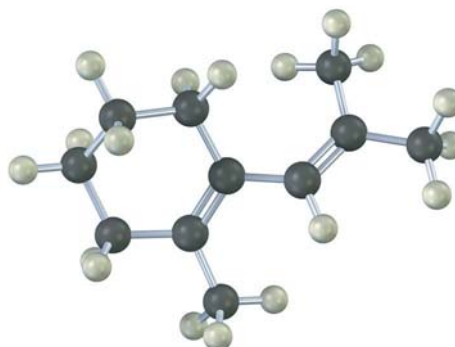
14.16 Muestre las estructuras de todos los aductos posibles del siguiente dieno con 1 equivalente de HCl:



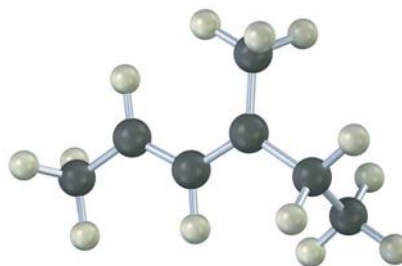
14.17 Muestre el producto de la reacción de Diels-Alder del siguiente dieno con 3-buten-2-ona, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCOCH}_3$. Asegúrese de mostrar la estereoquímica completa del producto de la reacción.



14.18 El siguiente dieno no experimenta reacciones de Diels-Alder. Explique.

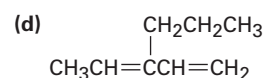
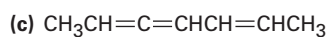
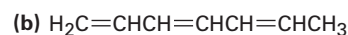
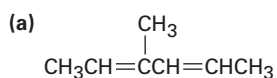


14.19 El siguiente modelo es el de un carbocatión alílico intermediario formado por la protonación de un dieno conjugado con HBr. Muestre la estructura del dieno y las estructuras de los productos finales de la reacción.

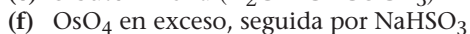
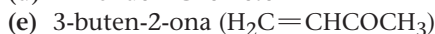
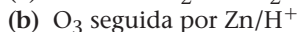


PROBLEMAS ADICIONALES

14.20 Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos:

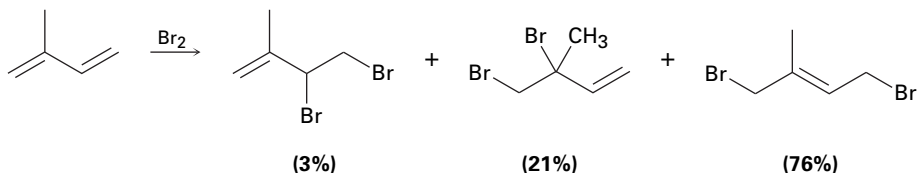


14.21 ¿Qué producto(s) esperarías obtener de la reacción del 1,3-ciclohexadieno con cada uno de los siguientes reactivos?



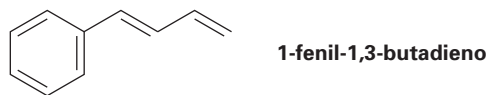
14.22 Dibuje y nombre los seis isómeros de dieno posibles de la fórmula C_5H_8 . ¿Cuáles de los seis son dienos conjugados?

- 14.23** El tratamiento del 3,4-dibromohexano con una base fuerte conduce a la pérdida de 2 equivalentes de HBr y a la formación de un producto con la fórmula C_6H_{10} . Son posibles tres productos. Nombre cada uno de los tres y diga cómo utilizaría la espectroscopia de RMN- 1H y de ^{13}C para identificarlos. ¿Cómo utilizaría la espectroscopia de UV?
- 14.24** La adición electrofílica de Br_2 al isopreno (2-metil-1,3-butadieno) produce la siguiente mezcla de productos:

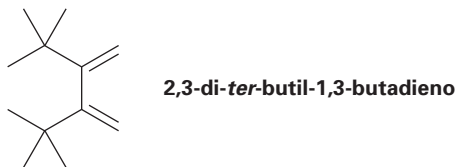


De los productos de la adición 1,2, explique por qué el 3,4-dibromo-3-metil-1-buteno (21%) predomina sobre el 3,4-dibromo-2-metil-1-buteno (3%).

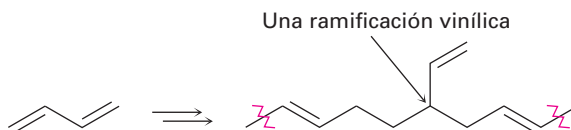
- 14.25** Proponga una estructura para un dieno conjugado que dé el mismo producto de la adición 1,2 y de la 1,4 de HBr.
- 14.26** Dibuje los productos posibles que resultan de la adición de 1 equivalente de HCl a 1-fenil-1,3-butadieno. ¿Cuál esperaría que predomine y por qué?



- 14.27** El 2,3-di-*ter*-butil-1,3-butadieno no experimenta reacciones de Diels-Alder. Explique.

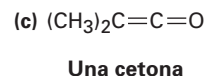
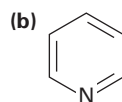
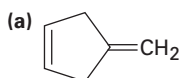


- 14.28** En algunas ocasiones los polímeros de dieno contienen ramificaciones vinílicas a lo largo de la cadena. ¿Cómo piensa que podrían originarse estas ramificaciones?



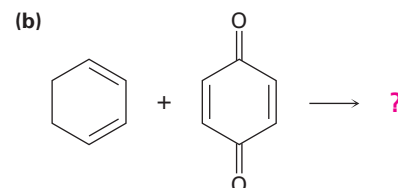
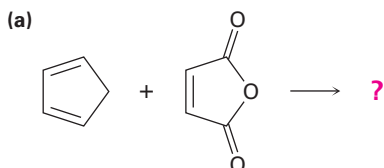
- 14.29** Las llantas cuyos costados están hechos de caucho natural tienden a cuartearse y a desgastarse rápidamente en zonas alrededor de las ciudades donde se encuentran altos niveles de ozono y de otros contaminantes industriales. Explique.
- 14.30** ¿Esperaría que el aleno, $H_2C=C=CH_2$, presente una absorción UV en el intervalo de 200 a 400 nm? Explique.

14.31 ¿Cuáles de los siguientes compuestos esperarías que tengan una absorción UV $\pi \rightarrow \pi^*$ en el intervalo de 200 a 400 nm?

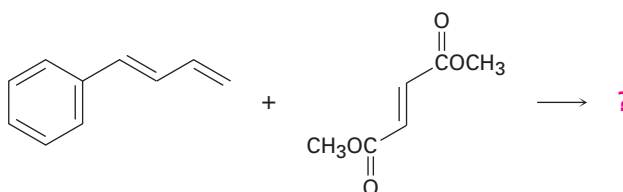


Piridina

14.32 Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder:



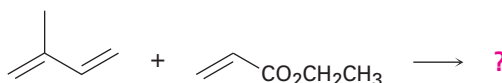
14.33 Muestre la estructura, incluyendo la estereoquímica, del producto de la siguiente reacción de Diels-Alder:



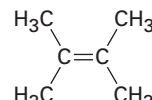
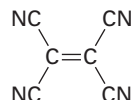
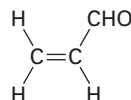
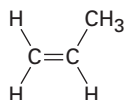
14.34 ¿Cómo puede explicar el hecho de que el *cis*-1,3-pentadieno es mucho menos reactivo que el *trans*-1,3-pentadieno en la reacción de Diels-Alder?

14.35 ¿Esperaría que un dieno conjugado como el 1,3-butadieno experimente la reacción de Diels-Alder con un dienófilo? Explique.

14.36 La reacción del isopreno (2-metil-1,3-butadieno) con propanoato de etilo da una mezcla de dos aductos de Diels-Alder. Muestre la estructura de cada uno y explique por qué se forma una mezcla.



14.37 Clasifique los siguientes dienófilos en orden de su reactividad esperada en la reacción de Diels-Alder.



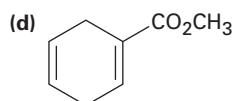
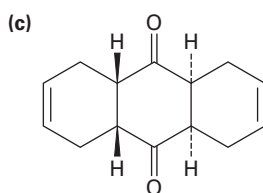
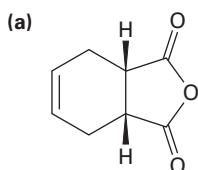
- 14.38** El 1,3-ciclopentadieno es muy reactivo en las reacciones de cicloadición de Diels-Alder, pero el 1,3-ciclohexadieno es menos reactivo y el 1,3-cicloheptadieno es casi inerte. Explique. (Los modelos moleculares son de ayuda.)
- 14.39** El 1,3-pentadieno es mucho más reactivo en las reacciones de Diels-Alder que el 2,4-pentadienal. ¿Por qué podría ser esto?



1,3-pentadieno

2,4-pentadienal

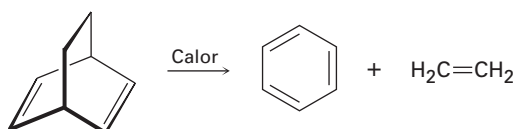
- 14.40** ¿Cómo puede utilizar las reacciones de Diels-Alder para preparar los siguientes productos? Muestre el dieno y el dienófilo iniciales en cada caso.



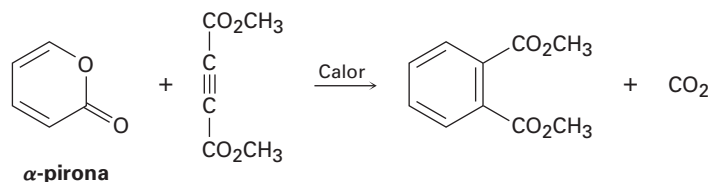
- 14.41** El aldrin, un insecticida clorado ahora prohibido para su uso en Estados Unidos, puede prepararse por la reacción de Diels-Alder del hexacloro-1,3-ciclopentadieno con el norbornadieno. ¿Cuál es la estructura del aldrin?



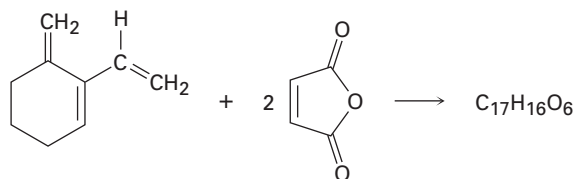
- 14.42** EL norbornadieno (problema 14.41) puede prepararse por la reacción de cloroetileno con 1,3-ciclopentadieno, seguida por el tratamiento del producto con óxido de sodio. Escriba el esquema general e identifique los dos tipos de reacciones.
- 14.43** Hemos visto que la reacción de cicloadición de Diels-Alder es un proceso pericíclico de un paso en el que ocurre un estado de transición cíclico. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



14.44 Con base en su respuesta al problema 14.43, proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



14.45 El trieno mostrado aquí reacciona con dos equivalentes de anhídrido maleico para generar un producto con la fórmula $C_{17}H_{16}O_6$. Proponga una estructura para el producto.



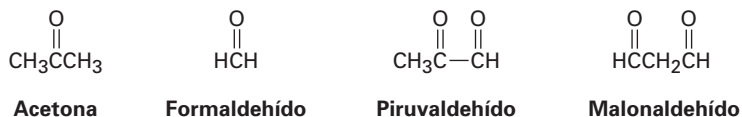
14.46 Se han medido los siguientes máximos de absorción ultravioleta:

1,3-butadieno	217 nm
2-metil-1,3-butadieno	220 nm
1,3-pentadieno	223 nm
2,3-dimetil-1,3-butadieno	226 nm
2,4-hexadieno	227 nm
2,4-dimetil-1,3-pentadieno	232 nm
2,5-dimetil-2,4-hexadieno	240 nm

¿Qué conclusión puede sacar acerca del efecto de la sustitución alquímica en el máximo de absorción UV? ¿Aproximadamente qué efecto tendrá cada grupo alquilo añadido?

14.47 El 1,3,5-hexatrieno tiene una $\lambda_{\text{máx}} = 258$ nm. Con base en su respuesta al problema 14.46, ¿aproximadamente dónde esperaría que absorba el 2,3-dimetil-1,3,5-hexatrieno?

14.48 El β -ocimeno es un hidrocarburo de olor agradable que se encuentra en las hojas de ciertas hierbas. Tiene la fórmula $C_{10}H_{16}$ y un máximo de absorción UV en 232 nm. En la hidrogenación catalizada con paladio, se obtiene 2,6-dimetil-octano. La ozonólisis del β -ocimeno, seguida por el tratamiento con zinc y ácido acético, produce los siguientes cuatro fragmentos:



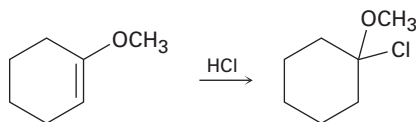
- ¿Cuántos enlaces dobles tiene el β -ocimeno?
- ¿El β -ocimeno es conjugado o no conjugado?
- Proponga una estructura para el β -ocimeno.
- Escriba las reacciones mostrando la materia prima y los productos.

- 14.49** El mirceno, $C_{10}H_{16}$, se encuentra en el aceite de las hojas de laurel y es un isómero del β -ocimeno (problema 14.48). Tiene una absorción ultravioleta en 226 nm y puede hidrogenarse catalíticamente para producir 2,6-dimetiloctano. En la ozonólisis seguida por el tratamiento con zinc/ácido acético, el mirceno produce formaldehído, acetona y 2-oxopentanal:

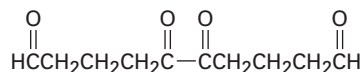


Proponga una estructura para el mirceno y escriba las reacciones mostrando la materia prima y los productos.

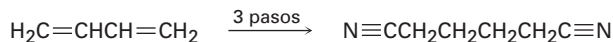
- 14.50** La adición de HCl a 1-metoxiciclohexeno produce 1-cloro-1-metoxiciclohexano como único producto. Utilice estructuras resonantes para explicar por qué no se forma ninguno de los otros regioisómeros.



- 14.51** El hidrocarburo A, $C_{10}H_{14}$, tiene una absorción a una $\lambda_{\text{máx}} = 236$ nm y da un hidrocarburo B, $C_{10}H_{18}$, en la hidrogenación catalítica. La ozonólisis de A seguida por el tratamiento con zinc/ácido acético produce el siguiente diceto dialdehído:

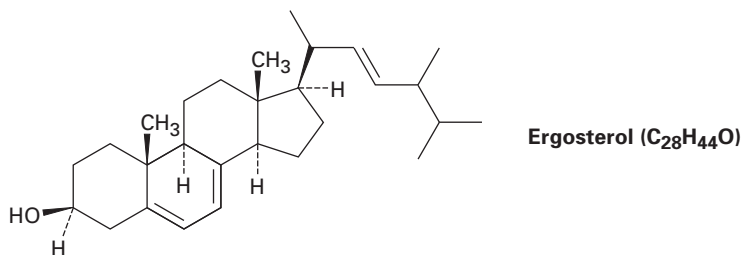


- (a) Proponga las dos estructuras posibles de A.
 (b) El hidrocarburo A reacciona con anhídrido maleico para producir un aducto de Diels-Alder. ¿Cuál de sus estructuras para A es correcta?
 (c) Escriba las reacciones y muestre la materia prima y los productos.
- 14.52** El adiponitrilo, una materia prima utilizada en la fabricación de nylon, puede prepararse del 1,3-butadieno en tres pasos. ¿Cómo realizaría esta síntesis?

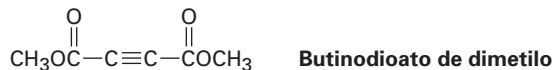


Adiponitrilo

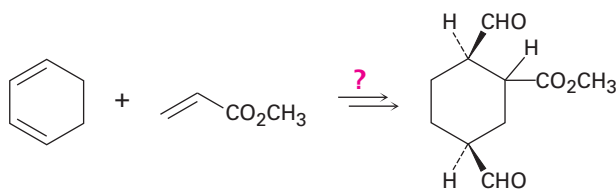
- 14.53** El ergosterol, un precursor de la vitamina D, tiene una $\lambda_{\text{máx}} = 282$ nm y una absorción molar $\epsilon = 11,900$. ¿Cuál es la concentración de ergosterol en una disolución cuya absorbancia $A = 0.065$ con una longitud de la trayectoria de la muestra $l = 1.00$ cm?



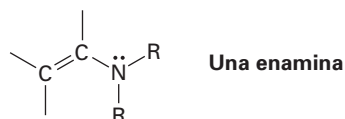
- 14.54** El 1,3-ciclopentadieno se polimeriza lentamente a temperatura ambiente para producir un polímero que no tiene enlaces dobles excepto en los extremos. En el calentamiento, el polímero se rompe para regenerar el 1,3-ciclopentadieno. Proponga una estructura para el producto.
- 14.55** El butinodioato de dimetilo experimenta la reacción de Diels-Alder con (2*E*,4*E*)-hexadieno. Muestre la estructura y la estereoquímica del producto.



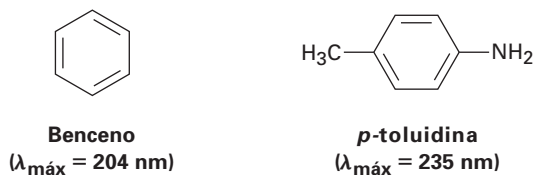
- 14.56** El butinodioato de dimetilo también experimenta una reacción de Diels-Alder con (2*E*,4*Z*)-hexadieno, pero la estereoquímica del producto es diferente a la del isómero (2*E*,4*E*) (problema 14.55). Explique.
- 14.57** ¿Cómo realizaría la siguiente síntesis (se requiere más de un paso)? ¿Que relación estereoquímica produciría su síntesis entre el grupo $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ unido al anillo del ciclohexano y a los grupos $-\text{CHO}$?



- 14.58** El enlace doble de una *enamina* (alqueno + *amina*) es mucho más nucleófilico que el enlace doble típico del alqueno. Suponga que el átomo de nitrógeno en una enamina tiene hibridación sp^2 , dibuje una representación del orbital de una enamina y explique por qué el enlace doble es rico en electrones.



- 14.59** El benceno tiene una absorción ultravioleta a una $\lambda_{\text{máx}} = 204 \text{ nm}$ y la *para*-toluidina la tiene a una $\lambda_{\text{máx}} = 235 \text{ nm}$. ¿Cómo explicaría esta diferencia?



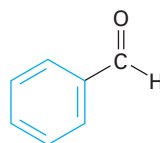
15

Benceno y aromaticidad

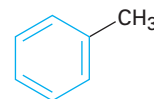
En los primeros días de la química orgánica, la palabra *aromático* se utilizaba para describir las sustancias fragantes como el benzaldehído (de las cerezas, los duraznos y las almendras), el tolueno (del bálsamo de Tolú) y el benceno (del destilado del carbón). Sin embargo, pronto se comprobó que las sustancias agrupadas como aromáticas diferían de la mayor parte de los otros compuestos orgánicos en su comportamiento químico.



Benceno



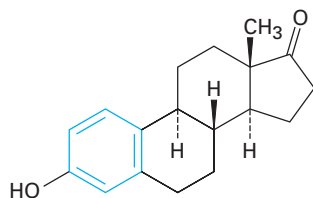
Benzaldehído



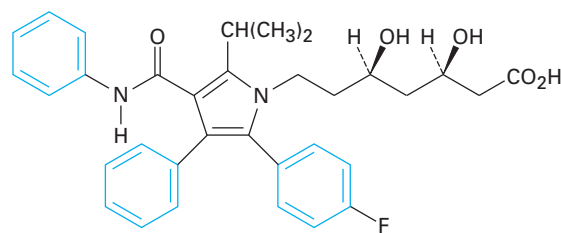
Tolueno

Hoy, utilizamos la palabra **aromático** para referirnos a la clase de compuestos que contienen anillos de seis miembros parecidos a los del benceno con tres dobles enlaces. Como veremos en éste y en el siguiente capítulo, los compuestos aromáticos muestran un comportamiento químico un poco diferente al de los compuestos alifáticos estudiados hasta este punto. Por tanto, los químicos del principio del siglo XIX estaban en lo correcto acerca de que hay diferencias químicas entre los compuestos aromáticos y los otros, pero se ha perdido la asociación de aromaticidad con fragancia.

Varios de los compuestos valiosos son en parte aromáticos, incluyendo los esteroides como la estrona y fármacos como la atorvastatina que disminuye el colesterol, comercializado como Lipitor. Se ha encontrado que el benceno causa depresión de la médula ósea y, en la exposición prolongada, el descenso consecuente en el conteo de glóbulos blancos de la sangre. Por tanto, si el benceno se utiliza como disolvente en el laboratorio, debe manejarse cuidadosamente.



Estrona



Atorvastatina
(Lipitor)

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

La reactividad de los compuestos aromáticos sustituidos, más que la de cualquier otra clase de sustancias, está íntimamente ligada a su estructura. Como resultado, los compuestos aromáticos proveen un detector extraordinariamente sensible para estudiar la relación entre la estructura y la reactividad. En éste y en el siguiente capítulo examinaremos esa relación y encontraremos que las lecciones aprendidas se aplican a todos los otros compuestos orgánicos, incluidas las sustancias particularmente importantes como los ácidos nucleicos que controlan nuestra estructura genética.

15.1 Fuentes y nombres de los compuestos aromáticos

Los hidrocarburos aromáticos sencillos provienen de dos fuentes principales: carbón y petróleo. El carbón es una mezcla enormemente compleja constituida principalmente de arreglos extensos de anillos parecidos a los del benceno unidos entre sí. La ruptura térmica del carbón ocurre cuando se calienta a 1000 °C en ausencia de aire, y hierve hasta consumirse la mezcla de los productos volátiles llamada *alquitrán de hulla*. La destilación fraccionada del alquitrán de hulla produce benceno, tolueno, xileno (dimetilbenceno), naftaleno y una gran cantidad de diversos compuestos aromáticos (figura 15.1).

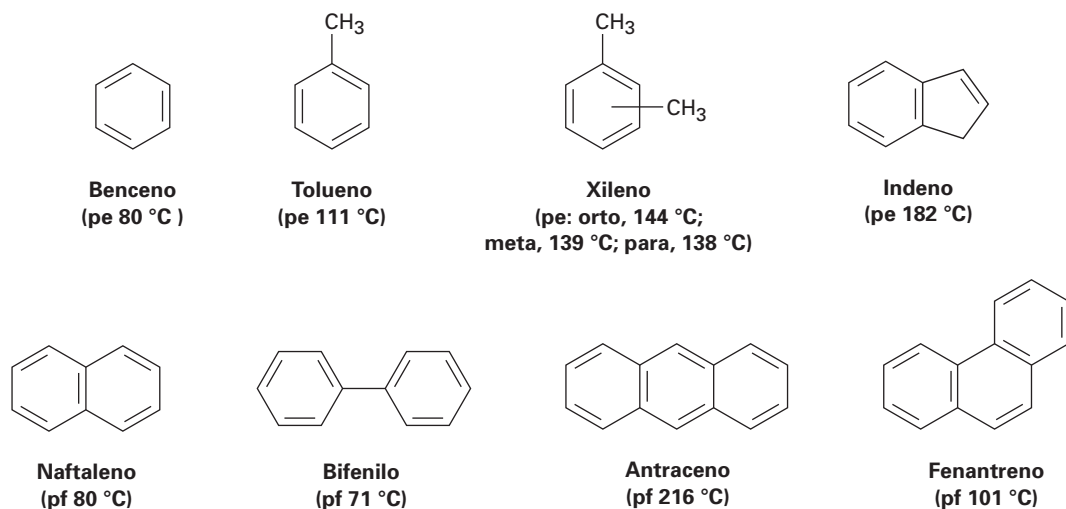
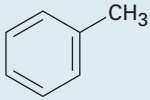
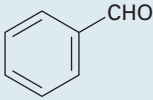
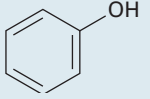
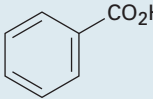
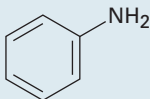
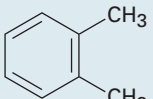
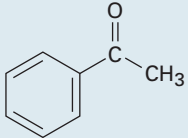
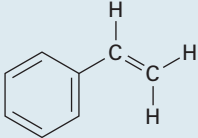


Figura 15.1 Algunos compuestos aromáticos que se encuentran en el alquitrán de hulla.

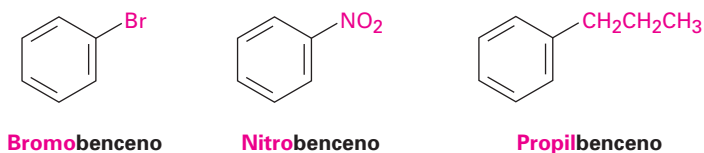
A diferencia del carbón, el petróleo contiene pocos compuestos aromáticos y consiste en gran medida de alcanos (*Enfocado a...* del capítulo 3). Sin embargo, durante la refinación del petróleo se forman moléculas aromáticas cuando los alcanos se pasan sobre un catalizador a alrededor de 500 °C bajo presión alta.

Las sustancias aromáticas, más que cualquier otra clase de compuestos orgánicos, han adquirido un gran número de nombres no sistemáticos. Aunque hay que evitar el uso de tales nombres, las reglas de la IUPAC permiten conservar algunos de los más difundidos (tabla 15.1). Por tanto, el metilbenceno se conoce comúnmente como *tolueno*; al hidroxibenceno como *fenol*; al aminobenceno como *anilina*; y así sucesivamente.

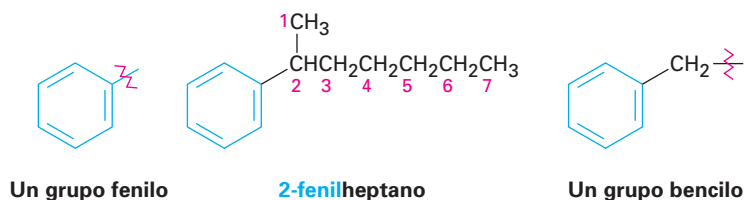
Tabla 15.1 Nombres comunes de algunos compuestos aromáticos

Estructura	Nombre	Estructura	Nombre
	Tolueno (pe 111 °C)		Benzaldehído (pe 178 °C)
	Fenol (pf 43 °C)		Ácido benzoico (pf 122 °C)
	Anilina (pe 184 °C)		orto-xileno (pe 144 °C)
	Acetofenona (pf 21 °C)		Estireno (pe 145 °C)

Los bencenos monosustituídos se nombran sistemáticamente de la misma manera que otros hidrocarburos, con *-benceno* como nombre principal; por tanto, C_6H_5Br es bromobenceno, $C_6H_5NO_2$ es nitrobenceno y $C_6H_5CH_2CH_2CH_3$ es propilbenceno.



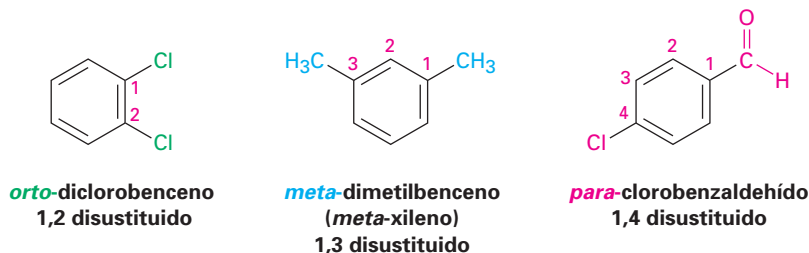
Algunas veces se refiere a los bencenos sustituidos por alquilo como **arenos** y se nombran de diferentes maneras dependiendo del tamaño del grupo alquilo. Si el sustituyente alquilo es menor que el anillo (seis carbonos o menos), se nombra al areno como un benceno sustituido por alquilo. Si el sustituyente alquilo es mayor que el anillo (siete o más carbonos), se nombra al compuesto como un alcano sustituido por fenilo. El nombre **fenilo**, algunas veces abreviado como Ph o Φ (del griego fi), se utiliza para la unidad $-C_6H_5$ cuando se considera como un sustituyente el anillo de benceno. La palabra se deriva del griego *pheno* ("llevo la luz"), en conmemoración al descubrimiento del benceno por Michael Faraday en 1825 a partir del residuo aceitoso dejado por el gas alumbrante utilizado en las lámparas en las calles de Londres. Además, se utiliza el nombre **bencilo** para el grupo $C_6H_5CH_2-$.



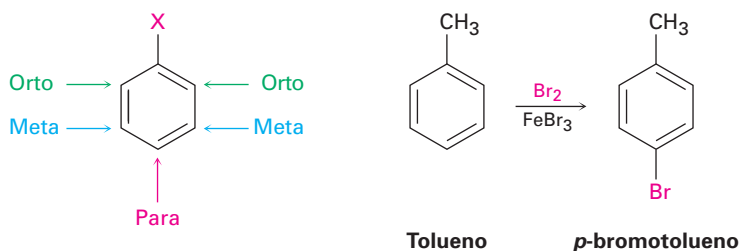
Michael Faraday

Michael Faraday (1791-1867) nació en Newington Butts, Surrey, Inglaterra, hijo de un herrero. Aunque recibió poca enseñanza formal, fue uno de los grandes científicos del siglo XIX. En 1812, cuando joven, trabajó como asistente de laboratorio para Sir Humphry Davy en la Royal Institution, y aprendió química como parte de su aprendizaje. En 1820, expresó que sabía tanta química como cualquier otra persona viviente; en 1825, fue director de un laboratorio en la Royal Institution; y en 1833, fue profesor full-time de química. Se le recuerda mejor por su trabajo en electricidad y magnetismo.

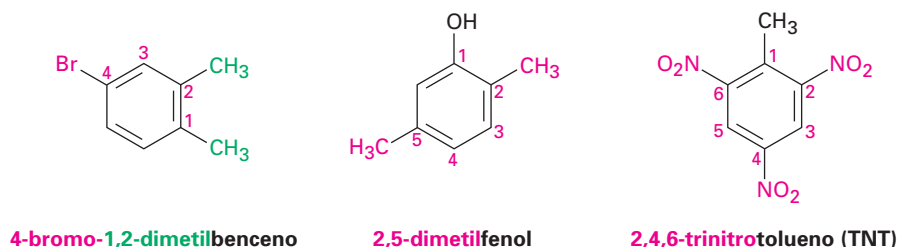
Se nombran a los bencenos disustituídos utilizando uno de los prefijos *orto-* (*o*), *meta-* (*m*), o *para-* (*p*). Un benceno orto-disustituído tiene sus dos sustituyentes en una relación 1,2 en el anillo, un benceno meta-disustituído tiene sus dos sustituyentes en una relación 1,3 y un benceno para-disustituído tiene sus dos sustituyentes en una relación 1,4.



El sistema de nomenclatura orto, meta, para, también es de utilidad cuando se explican las reacciones; por ejemplo, podríamos describir la reacción del bromo con tolueno diciendo, “La reacción ocurre en la posición para” —en otras palabras, en la posición para, respecto al grupo metilo ya presente en el anillo.

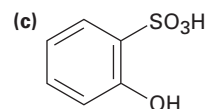
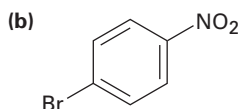
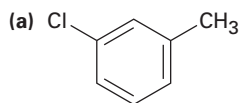


Al igual que con los cicloalcanos (sección 4.1), se nombran a los bencenos con más de dos sustituyentes escogiendo un punto de unión como carbono 1 y numerando los sustituyentes en el anillo de tal manera que el *segundo* sustituyente tenga un número lo más bajo posible. Si sigue existiendo la ambigüedad, numere de tal manera que el tercero o cuarto sustituyente tenga un número lo más bajo posible, hasta que se encuentre un punto de diferencia. Los sustituyentes se listan alfabéticamente cuando se escribe el nombre.

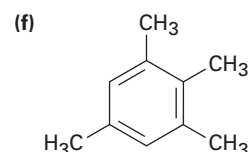
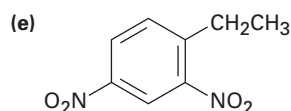
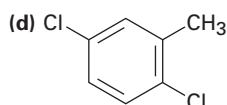
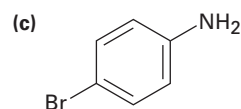
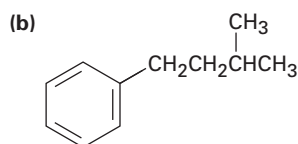
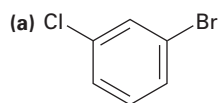


Nótese que el segundo y el tercer ejemplos muestran que se utilizan como nombres principales al *-fenol* y al *-tolueno* en lugar del *-benceno*. Cualquiera de los compuestos aromáticos monosustituídos mostrados en la tabla 15.1 pueden servir como un nombre principal, con el sustituyente principal (–OH en el fenol o –CH₃ en el tolueno) unido al C1 en el anillo.

Problema 15.1 Diga si los siguientes compuestos son orto-, meta- o para-disustituídos:



Problema 15.2 Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos:

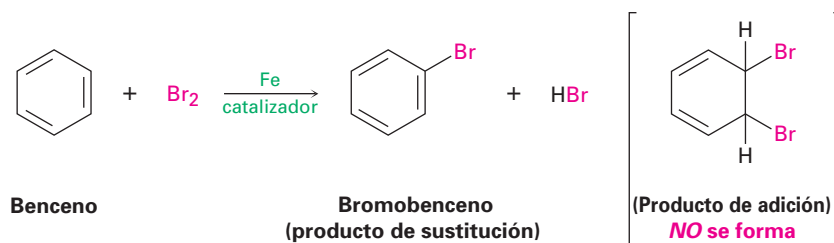


Problema 15.3 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres de la IUPAC:

- (a) *p*-bromoclorobenceno (b) *p*-bromotolueno
(c) *m*-cloroanilina (d) 1-cloro-3,5-dimetilbenceno

15.2 Estructura y estabilidad del benceno: teoría del orbital molecular

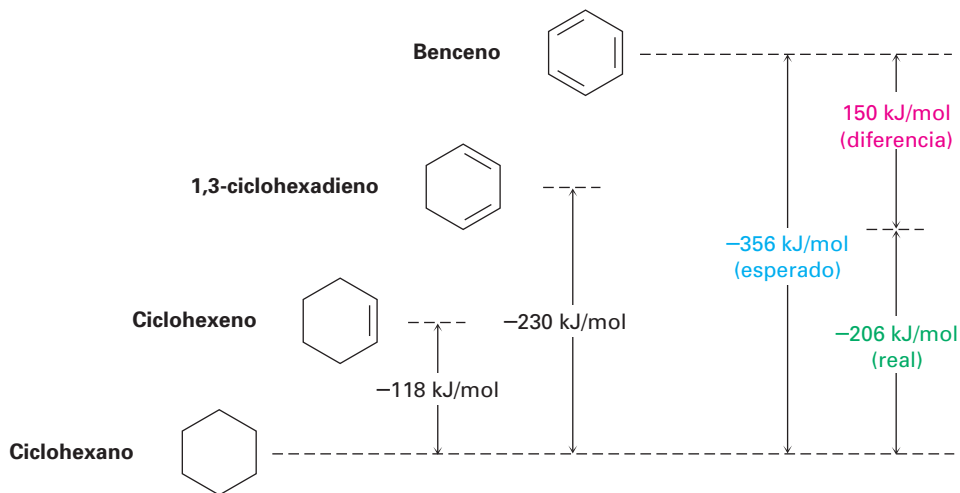
Aunque el benceno es claramente insaturado, es mucho más estable que los alquenos típicos y no experimenta las reacciones de alquenos usuales; por ejemplo, el ciclohexeno reacciona rápidamente con Br_2 y da el producto de adición 1,2-dibromociclohexano, pero el benceno reacciona lentamente con Br_2 y da el producto de *sustitución* $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$. Como resultado de esta sustitución, se retiene la conjugación cíclica del benceno.



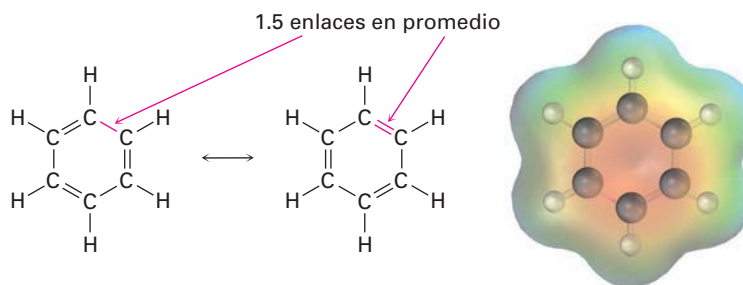
Podemos obtener una idea cuantitativa de la estabilidad del benceno midiendo los calores de hidrogenación (sección 6.6). El ciclohexeno, un alqueno aislado, tiene un $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}} = -118 \text{ kJ/mol}$ (-28.2 kcal/mol), y el 1,3-ciclohexadieno, un dieno conjugado, tiene un $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}} = -230 \text{ kJ/mol}$ (-55.0 kcal/mol). Como se notó en la sección 14.1, este valor para el 1,3-ciclohexadieno es un poco menos del doble que el del ciclohexeno debido a que los dienos conjugados son más estables que los dienos aislados.

Llevando el proceso a una etapa posterior, podríamos esperar que el $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$ para el “ciclohexatrieno” (benceno) sea un poco menos de -356 kJ/mol , o tres veces el valor del ciclohexeno. Sin embargo, el valor real es de -206 kJ/mol , más o menos 150 kJ/mol (36 kcal/mol) menor de lo esperado. Dado que se liberan 150 kJ/mol menos calor de lo esperado durante la hidrogenación del benceno, el benceno debe tener 150 kJ/mol menos energía para empezar. En otras palabras, el benceno es más estable de lo esperado por 150 kJ/mol (figura 15.2).

Figura 15.2 Una comparación de los calores de hidrogenación para el ciclohexeno, el 1,3-ciclohexadieno y el benceno. El benceno es 150 kJ/mol (36 kcal/mol) más estable que lo que podría esperarse para el “ciclohexatrieno”.



Otra evidencia de la naturaleza inusual del benceno es que todos sus enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud — 139 pm — intermedia entre los enlaces sencillos típicos (154 pm) y los enlaces dobles (134 pm). Además, un mapa de potencial electrostático muestra que la densidad electrónica es idéntica en todos los seis enlaces carbono-carbono, por tanto, el benceno es una molécula plana con la forma de un hexágono regular. Todos los ángulos del enlace C–C–C son de 120° , los seis átomos de carbono tienen hibridación sp^2 , y cada carbono tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo con seis miembros.



Debido a que los seis átomos de carbono son equivalentes y también lo son los seis orbitales p en el benceno, es imposible definir tres enlaces π localizados en los que un orbital p sólo se traslape con un orbital p vecino. En lugar de eso, cada orbital p se traslapa igualmente bien con ambos orbitales p vecinos, llevando a una imagen del benceno en la que los seis electrones π están completamente deslocalizados alrededor del anillo. En términos de resonancia (secciones 2.4 y 2.5), el benceno es un híbrido de dos formas equivalentes. Ninguna forma por sí misma es correcta; la verdadera estructura del benceno está en algún lugar en-

tre las dos formas de resonantes pero es imposible dibujarla con nuestras convenciones usuales.

A veces los químicos representan las dos formas resonantes del benceno utilizando un círculo para indicar la equivalencia de los enlaces carbono-carbono; sin embargo, este tipo de representación debe utilizarse con cuidado debido a que no indica el número de electrones π en el anillo. (¿Cuántos electrones representa un círculo?) En este texto, el benceno y otros compuestos aromáticos se representarán por una estructura sencilla de enlace-línea. De esta manera, seremos capaces de seguir contando los electrones π pero debemos estar conscientes de las limitaciones de estas representaciones.



Habiendo visto una descripción de resonancia del benceno, ahora veamos la descripción alternativa del orbital molecular. Podemos construir orbitales moleculares π para el benceno de la misma forma en que lo hicimos para el 1,3-butadieno en la sección 14.1. Como se muestra en la figura 15.3, si se combinan en una manera cíclica los seis orbitales atómicos p resultan seis orbitales moleculares del benceno. Los tres orbitales de energía baja, denotados por ψ_1 , ψ_2 , y ψ_3 , son combinaciones de enlace, y los tres orbitales de energía alta son de antienlace.

Nótese que los dos orbitales de enlace ψ_2 y ψ_3 tienen la misma energía, al igual que los dos orbitales de antienlace ψ_4^* y ψ_5^* . Se dice que tales orbitales con la misma energía están *degenerados*. También nótese que los dos orbitales ψ_3 y ψ_4^* tienen nodos que pasan a través de los átomos de carbono en el anillo, por lo que no dejan densidad electrónica π en esos carbonos. Los seis electrones p del benceno ocupan los tres orbitales moleculares de enlace y se deslocalizan sobre todo el sistema conjugado, conduciendo a la estabilización del benceno observada de 150 kJ/mol.

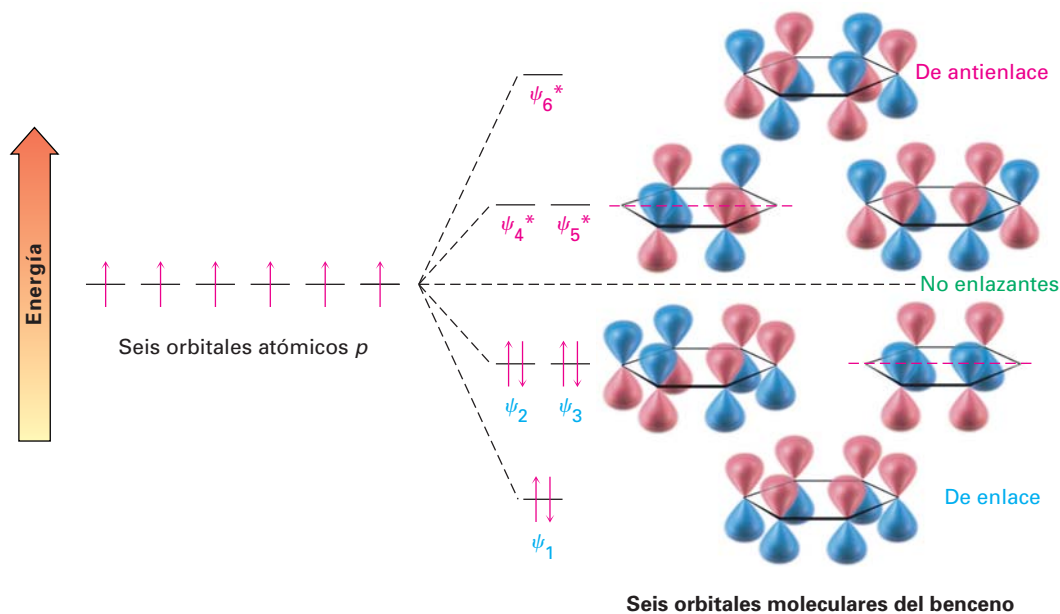
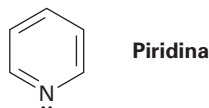


Figura 15.3 Los seis orbitales moleculares π del benceno. Los orbitales de enlace ψ_2 y ψ_3 tienen la misma energía y se dice que están degenerados, al igual que los orbitales de antienlace ψ_4^* y ψ_5^* . Los orbitales ψ_3 y ψ_4^* no tienen densidad electrónica π en dos carbonos debido a un nodo que pasa entre estos átomos.

Problema 15.4 La piridina es una molécula hexagonal plana con ángulos de enlace de 120° . Experimenta sustitución en lugar de adición y por lo regular se comporta como el benceno. Dibuje una imagen de los orbitales π de la piridina y explique sus propiedades; compruebe su respuesta viendo la sección 15.7.



15.3 Aromaticidad y la regla $4n + 2$ de Hückel

Listemos lo que hemos dicho hasta ahora acerca del benceno y, por extensión, acerca de otras moléculas aromáticas parecidas al benceno.

- El benceno es cíclico y conjugado.
- El benceno es inusualmente estable, teniendo un calor de hidrogenación 150 kJ/mol menos negativo de lo que podría esperarse para un trieno cíclico conjugado.
- El benceno es plano y tiene la forma de un hexágono regular. Todos los ángulos de enlace son de 120° , todos los átomos de carbono tienen hibridación sp^2 y todas las longitudes del enlace carbono-carbono son de 139 pm.
- El benceno experimenta reacciones de sustitución que retienen la conjugación cíclica en lugar de reacciones de adición electrofílica que destruirían la conjugación.
- El benceno es un híbrido de resonancia cuya estructura es intermedia entre dos estructuras de enlace-línea.

Erich Hückel

Erich Hückel (1896-1980) nació en Stuttgart, Alemania, y recibió junto con Peter Debye su doctorado en la Universidad de Göttingen. Fue profesor de física, primero en Stuttgart y después en Marburg (1937-1961).

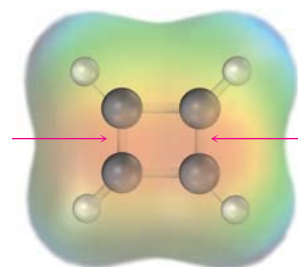
La lista pareciera proveer una buena descripción del benceno y de otras moléculas aromáticas, pero no es suficiente. Se necesita algo más, llamada **regla $4n + 2$ de Hückel**, para completar una descripción de la aromaticidad. De acuerdo con la teoría ideada por el físico alemán Erich Hückel en 1931, una molécula es aromática sólo si tiene un sistema de conjugación monocíclico plano y si contiene *un total de $4n + 2$ electrones π* , donde n es un entero ($n = 0, 1, 2, 3, \dots$). En otras palabras, sólo pueden ser aromáticas las moléculas con 2, 6, 10, 14, 18, ... electrones π . Las moléculas con $4n$ electrones π (4, 8, 12, 16, ...) *no pueden* ser aromáticas, aun cuando pueden ser cíclicas, planas y aparentemente conjugadas. De hecho, se dice que las moléculas conjugadas planas con $4n$ electrones π son **antiaromáticas**, debido a que la deslocalización de sus electrones π llevan a su *desestabilización*. Observemos varios ejemplos para ver cómo funciona la regla $4n + 2$ de Hückel.

- El **ciclobutadieno** tiene cuatro electrones π y es antiaromático. Los electrones π se localizan en los dos enlaces dobles en lugar de deslocalizarse alrededor del anillo, como indica un mapa de potencial electrostático.



Ciclobutadieno

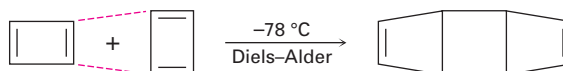
Dos enlaces dobles;
cuatro electrones π



Rowland Pettit

Rowland Pettit (1927-1981) nació en Port Lincoln, Australia. Recibió dos doctorados, uno de la Universidad de Adelaide en 1952 y el segundo de la Universidad de Londres en 1956, colaborando con Michael Dewar. Fue profesor de química en la Universidad de Texas, Austin (1957-1981).

El ciclobutadieno es altamente reactivo y no muestra ninguna de las propiedades asociadas con la aromaticidad. De hecho, no fue preparado hasta 1965, cuando Rowland Pettit de la Universidad de Texas fue capaz de prepararlo a temperatura baja. Sin embargo, aun a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ el ciclobutadieno es tan reactivo que se dimeriza por la reacción de Diels-Alder. Una molécula se comporta como un dieno y la otra como un dienófilo.



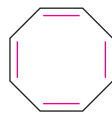
■ El **benceno** tiene seis electrones π ($4n + 2 = 6$ cuando $n = 1$) y es aromático.



Benceno

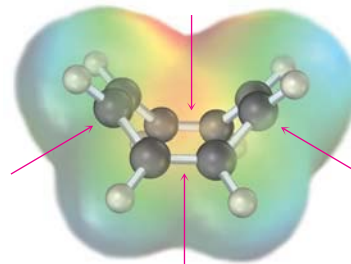
Tres enlaces dobles;
seis electrones π

■ El **ciclooctatetraeno** tiene ocho electrones π y no es aromático. Los electrones π se localizan en los cuatro enlaces dobles en lugar de deslocalizarse alrededor del anillo, y la molécula tiene forma de cubo en vez de plana.



Ciclooctatetraeno

Cuatro dobles enlaces;
ocho electrones π



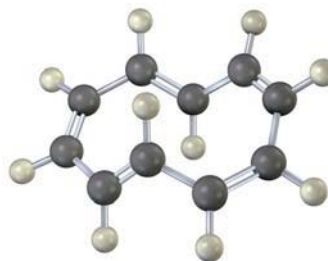
Los químicos a principios de 1900 creían que el único requerimiento para la aromaticidad era la presencia de un sistema conjugado cíclico. Por tanto, se esperaba que el ciclooctatetraeno, como un análogo cercano del benceno, también comprobaría ser inusualmente estable. Sin embargo, de hecho comprobó lo contrario. Cuando el ciclooctatetraeno lo preparó por primera vez en 1911 el químico alemán Richard Willstätter, se encontró que no era particularmente estable pero se parecía en su reactividad a un polieno de cadena abierta.

El ciclooctatetraeno reacciona fácilmente con Br_2 , KMnO_4 y HCl , al igual que lo hacen los alquenos. De hecho, el ciclooctatetraeno ni siquiera es conjugado, y tiene forma de cubo en vez de plana y no tiene conjugación cíclica debido a que los orbitales p vecinos no tienen la alineación paralela necesaria para traslaparse. Los electrones π se localizan en los cuatro enlaces discretos $\text{C}=\text{C}$ en lugar de deslocalizarse alrededor del anillo. Los estudios de rayos X muestran que los enlaces sencillos $\text{C}-\text{C}$ son de 147 pm de longitud y que los enlaces dobles son de 134 pm de longitud. Además, el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ muestra una sola línea de resonancia bien definida en $5.7\ \delta$, un valor característico de un alqueno en vez del de una molécula aromática.

Richard Willstätter

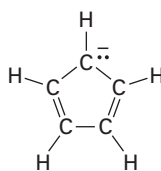
Richard Willstätter (1872-1942) nació en Karlsruhe, Alemania, y obtuvo su doctorado de la Hochschule Technische, Munich (1895). Fue profesor de química en las universidades de Zurich, Berlín y Munich (1916-1924). En 1915, ganó el Premio Nobel de Química por su trabajo en la elucidación de la estructura de la clorofila. No obstante, como era judío, fue sujeto a la presión anti-semita que lo obligó a renunciar a su puesto en Munich en 1924. Continuó su trabajo de forma privada.

Problema 15.5 Para que una molécula sea aromática debe tener $4n + 2$ electrones π y debe tener una conjugación cíclica. El 1,3,5,7,9-ciclododecapentaeno cumple uno de estos criterios pero no el otro y ha resistido todos los intentos de síntesis. Explique.

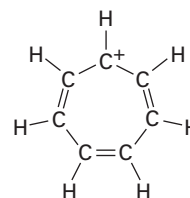


15.4 Iones aromáticos

De acuerdo con los criterios de Hückel para la aromaticidad, una molécula debe ser cíclica, conjugada (esto es, ser casi plana y tener un orbital p en cada carbono) y tener $4n + 2$ electrones π . Nada en esta definición dice que el número de orbitales p y que el número de electrones π en esos orbitales debe ser el mismo. De hecho, pueden ser diferentes; la regla $4n + 2$ es ampliamente aplicable a varios tipos de moléculas e iones, no sólo para hidrocarburos neutros; por ejemplo, el *anión* ciclopentadienilo y el *cation* cicloheptatrienilo son aromáticos.



Anión ciclopentadienilo



Cation cicloheptatrienilo

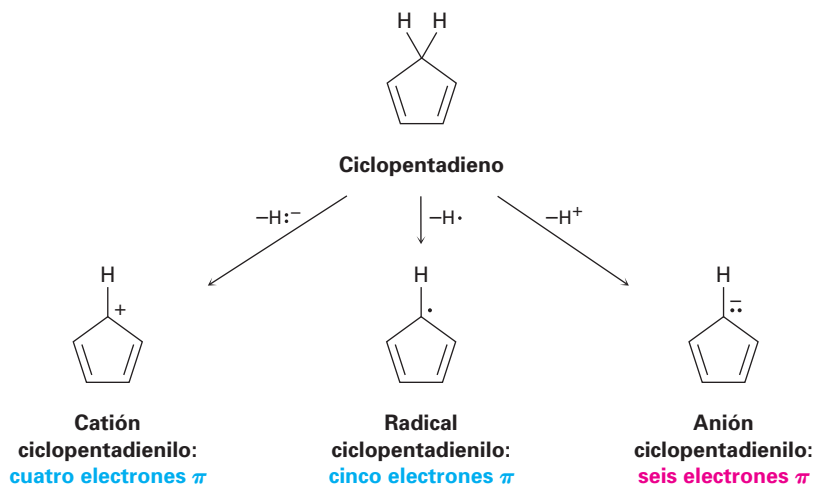
Seis electrones π ; iones aromáticos

Veamos primero el anión ciclopentadienilo. El ciclopentadieno por sí mismo no es aromático debido a que no es completamente conjugado. El carbono del $-\text{CH}_2-$ en el anillo tiene hibridación sp^3 , por tanto impide la conjugación cíclica completa. Ahora, imagine que eliminamos un hidrógeno del grupo saturado CH_2 de tal manera que el carbono tenga hibridación sp^2 . La especie resultante tendría cinco orbitales p , uno en cada uno de los cinco carbonos y sería completamente conjugada.

Como muestra la figura 15.4, existen tres formas en la que podría eliminarse el hidrógeno:

- Podemos eliminar el átomo de hidrógeno y *ambos* electrones (H^-) del enlace $\text{C}-\text{H}$, dejando un catión ciclopentadienilo.
- Podemos eliminar el hidrógeno y *un* electrón ($\text{H}\cdot$) del enlace $\text{C}-\text{H}$, dejando un radical ciclopentadienilo.
- Podemos eliminar un ion hidrógeno *sin* electrones (H^+), dejando un anión ciclopentadienilo.

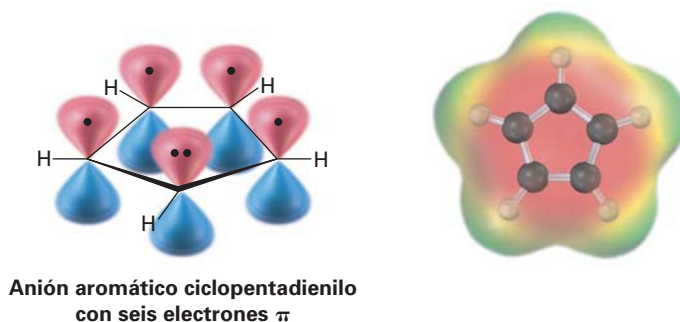
Figura 15.4 La generación del catión, del radical y del anión ciclopentadienilo por la eliminación de un hidrógeno del ciclopentadieno.



Aunque pueden dibujarse cinco estructuras resonantes equivalentes para las tres especies, la regla de Hückel pronostica que *sólo el anión con seis electrones π debe ser aromático*. Se pronostica que el carbocatión ciclopentadienilo con cuatro electrones π y que el radical ciclopentadienilo con cinco electrones π son inestables y antiaromáticos.

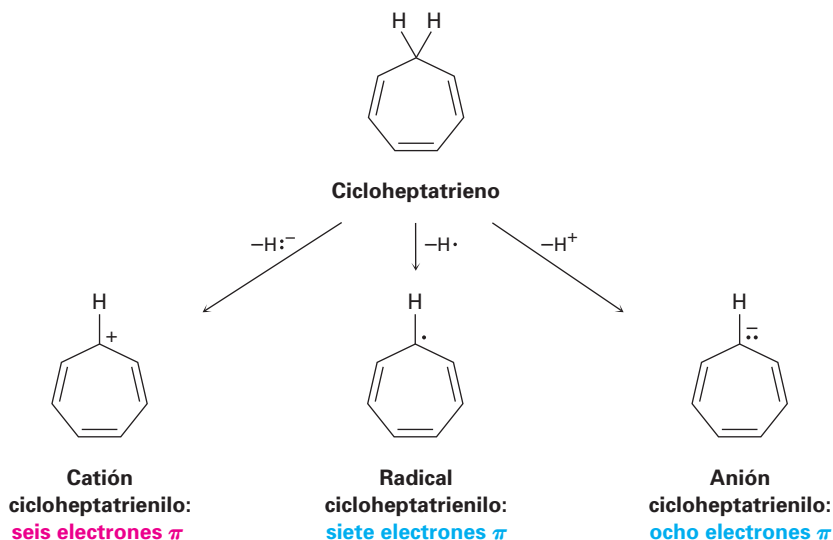
En la práctica, el catión y el radical ciclopentadienilo son altamente reactivos y difíciles de preparar. Ninguno muestra una señal de la estabilidad esperada para un sistema aromático. Por el contrario, el anión ciclopentadienilo con seis electrones π se prepara más fácilmente y es notablemente estable. De hecho, el ciclopentadieno es uno de los hidrocarburos más ácidos conocido, con $\text{p}K_{\text{a}} = 16$, ¡un valor comparable al del agua! El ciclopentadieno es ácido debido a que el anión formado por la pérdida del H^+ (figura 15.5) es muy estable.

Figura 15.5 Una vista del orbital del anión aromático ciclopentadienilo, que muestra la conjugación cíclica y los seis electrones π en los cinco orbitales p . El mapa de potencial electrostático indica que el ion es simétrico y que los cinco carbonos son ricos en electrones (rojo).



Pueden utilizarse argumentos similares para pronosticar la estabilidad relativa del catión, del radical y del anión cicloheptatrienilo. La eliminación de un hidrógeno del cicloheptatrieno puede generar el catión con seis electrones π , el radical con siete electrones π o el anión con ocho electrones π (figura 15.6). Otra vez las tres especies tienen numerosas formas resonantes, pero la regla de Hückel pronostica que sólo debe ser aromático el catión cicloheptatrienilo con seis electrones π . El radical cicloheptatrienilo con siete electrones π y el anión cicloheptatrienilo con ocho electrones π son antiaromáticos.

Figura 15.6 La generación del catión, del radical y del anión cicloheptatrienilo. Únicamente es aromático el catión con seis electrones π .



El radical y el anión cicloheptatrienilo son reactivos y difíciles de preparar. Sin embargo, el catión con seis electrones π es extraordinariamente estable. De hecho, el catión cicloheptatrienilo se preparó por primera vez hace más de un siglo por la reacción de Br_2 con cicloheptatrieno (figura 15.7), aunque en ese tiempo no se reconoció su estructura.

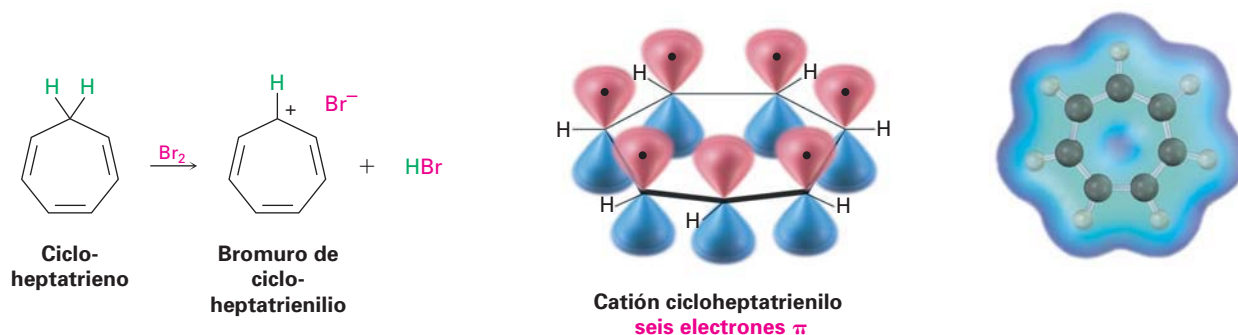
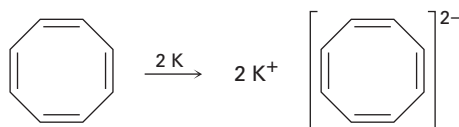


Figura 15.7 La reacción del cicloheptatrieno con bromo produce bromuro de cicloheptatrienilo, una sustancia iónica que contiene el catión cicloheptatrienilo. El mapa de potencial electrostático muestra que los siete carbonos están cargados equitativamente y que son pobres en electrones (azul).

Problema 15.6 Dibuje las cinco estructuras resonantes del anión ciclopentadienilo. ¿Son equivalentes todos los enlaces carbono-carbono? ¿Cuántas líneas de absorción esperaría ver en los espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ y de ^{-13}C del anión?

Problema 15.7 El ciclooctatetraeno reacciona fácilmente con el metal potasio para formar el dianión ciclooctatetraeno estable, $\text{C}_8\text{H}_8^{2-}$. ¿Por qué supone que esta reacción ocurre tan fácilmente? ¿Qué geometría espera para el dianión ciclooctatetraeno?

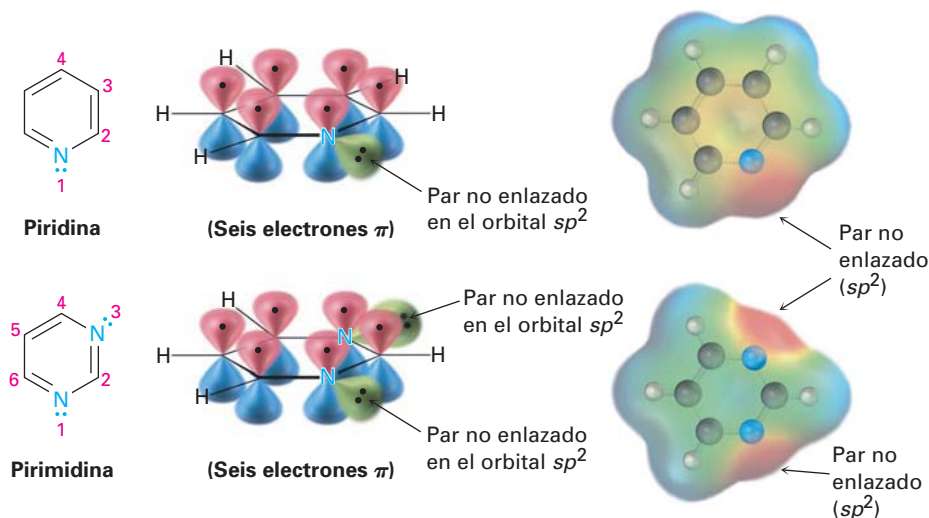


15.5 Heterociclos aromáticos: piridina y pirrol

Vuelva a ver la definición de aromaticidad en la sección 15.4: ...una molécula conjugada cíclica contiene $4n + 2$ electrones π . Nada en esta definición dice que los átomos en el anillo deben ser de *carbono*. De hecho, los compuestos *heterocíclicos* también pueden ser aromáticos. Un **heterociclo** es un compuesto cíclico que contiene átomos de dos o más elementos en su anillo, por lo regular carbono junto con nitrógeno, oxígeno o azufre; por ejemplo, la piridina y la pirimidina son heterociclos de seis miembros con nitrógeno en sus anillos.

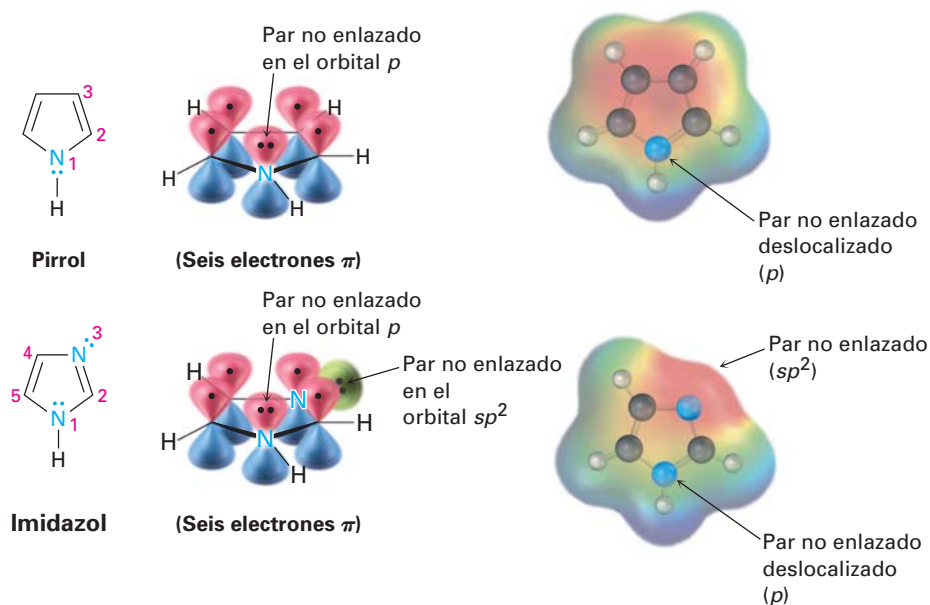
La piridina es muy parecida al benceno en su estructura electrónica π . Cada uno de los cinco carbonos con hibridación sp^2 tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, y cada orbital p contiene un electrón π . El átomo de nitrógeno también tiene hibridación sp^2 y tiene un electrón en un orbital p , trayendo el total a seis electrones π . El par de electrones no enlazado del nitrógeno (rojo en el mapa de potencial electrostático) está en un orbital sp^2 en el plano del anillo y no es parte del sistema aromático π (figura 15.8). La pirimidina, que se muestra también en la figura 15.8, es un análogo del benceno que tiene dos átomos de nitrógeno en un anillo insaturado con seis miembros. Ambos nitrógenos tienen hibridación sp^2 , y cada uno contribuye con un electrón al sistema aromático π .

Figura 15.8 La piridina y la pirimidina son heterociclos aromáticos que contienen nitrógeno con arreglos electrónicos π muy parecidos al del benceno. Ambos tienen un par de electrones no enlazados en el nitrógeno en un orbital sp^2 en el plano del anillo.



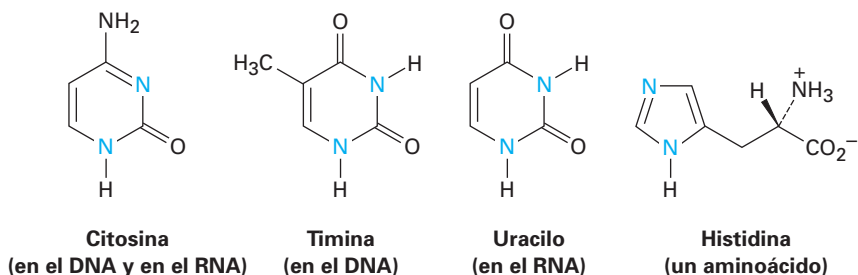
El pirrol y el imidazol son heterociclos de *cinco* miembros, aunque tienen seis electrones π y son aromáticos. En el pirrol, cada uno de los cuatro carbonos con hibridación sp^2 contribuyen con un electrón π , y el nitrógeno con hibridación sp^2 contribuye con los dos de su par no enlazado, el cual ocupa un orbital p (figura 15.9). El imidazol, que se muestra también en la figura 15.9, es un análogo del pirrol que tiene dos átomos de nitrógeno en un anillo insaturado con cinco miembros. Ambos nitrógenos tienen hibridación sp^2 , pero uno está en un enlace doble y sólo contribuye un electrón al sistema aromático π , mientras que el otro no está en un enlace doble y contribuye dos de su par no enlazado.

Figura 15.9 El pirrol y el imidazol son heterociclos con cinco miembros que contienen nitrógeno, pero tienen seis arreglos electrónicos π , muy parecidos al del anión ciclopentadienilo. Ambos tienen un par de electrones no enlazado en el nitrógeno en un orbital p perpendicular al anillo.



Nótese que los átomos de nitrógeno tienen papeles diferentes dependiendo de la estructura de la molécula. El átomo de nitrógeno en la piridina y en la pirimidina están en enlaces dobles y sólo contribuyen con *un* electrón π al sexteto aromático, al igual que los hace el átomo de carbono en el benceno. Sin embargo, el átomo de nitrógeno en el pirrol no está en un enlace doble y contribuye con *dos* electrones π (su par no enlazado) al sexteto aromático. En el imidazol, están presentes en la misma molécula ambos tipos de nitrógeno —un nitrógeno en el enlace doble “parecido al de la piridina” que contribuye con un electrón π y un nitrógeno “parecido al del pirrol” que contribuye con dos.

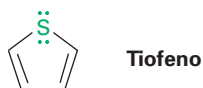
Los anillos de la pirimidina y del imidazol son particularmente importantes en la química biológica; por ejemplo, la pirimidina es el sistema de anillo principal en la citosina, timina y uracilo, tres de las cinco bases heterocíclicas nitrogenadas encontradas en los ácidos nucleicos. Un anillo aromático del imidazol está presente en la histidina, uno de los veinte aminoácidos que se encuentran en las proteínas.



EJEMPLO RESUELTO 15.1

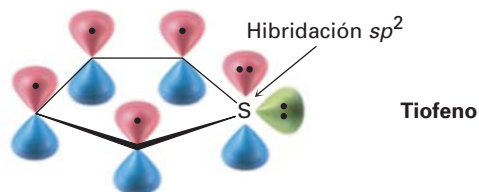
Explicación de la aromaticidad de un heterociclo

El tiofeno, un heterociclo que contiene azufre, experimenta las reacciones de sustitución aromática típicas en lugar de las reacciones de adición. ¿Por qué el tiofeno es aromático?

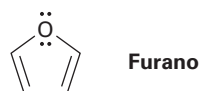


Estrategia Recuerde los requerimientos para la aromaticidad —una molécula conjugada cíclica y plana con $4n + 2$ electrones π — y véase cómo aplican estos requerimientos al tiofeno.

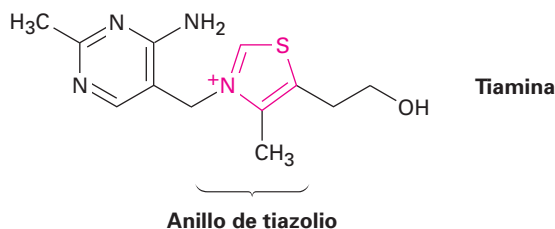
Solución El tiofeno es el análogo de azufrado del pirrol; el átomo de azufre tiene hibridación sp^2 y un par de electrones no enlazado en un orbital p perpendicular al plano del anillo. El azufre también tiene un segundo par de electrones no enlazado en el plano del anillo.



Problema 15.8 Dibuje una imagen de los orbitales del furano que muestre el porqué la molécula es aromática.



Problema 15.9 La tiamina, o vitamina B₁, contiene un heterociclo de cinco miembros cargado positivamente que contiene nitrógeno y azufre llamado anillo de tiazolio. Explique por qué es aromático el anillo de tiazolio.

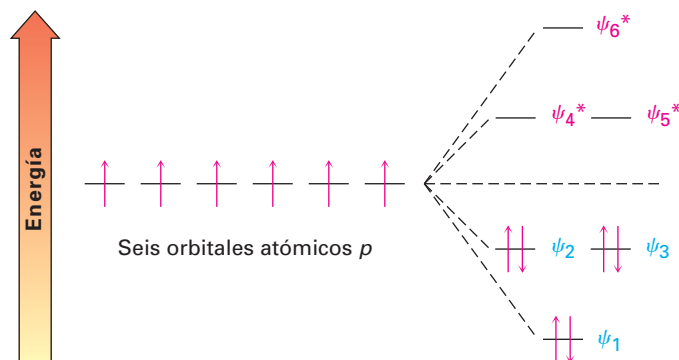


15.6 ¿Por qué $4n + 2$?

¿Qué hay de especial acerca de los $4n + 2$ electrones π ? ¿Por qué los 2, 6, 10, 14 electrones π conducen a la estabilidad aromática, mientras que otros números de electrones no? La respuesta viene de la teoría del orbital molecular; cuando se calculan los niveles de energía de los orbitales moleculares de moléculas cíclicas conjugadas, resulta que siempre hay un único OM que yace como el más bajo, sobre el cual los OM entran en pares degenerados; por tanto, cuando los electrones llenan los diversos orbitales moleculares, toma dos electrones, o un par, para llenar el orbital que yace como el más bajo y cuatro electrones, o dos pares, para llenar cada uno de los n niveles de energía subsiguientes —un total de $4n + 2$ —. Cualquier otro número dejaría un nivel de energía parcialmente lleno.

En la figura 15.3 se mostraron previamente los orbitales moleculares π del benceno, se muestran de nuevo en la figura 15.10 sus energías relativas. El OM de energía más baja, ψ_1 , es sólo uno y contiene dos electrones. Los siguientes dos OM más bajos en energía, ψ_2 y ψ_3 , son degenerados, y por tanto, toma cuatro electrones para llenarlos, y el resultado es una molécula aromática estable con seis electrones π con los orbitales de enlace llenos.

Figura 15.10 Niveles de energía de los seis orbitales moleculares π del benceno; hay sólo un orbital de energía más baja, sobre el cual los orbitales entran en pares degenerados.



En la figura 15.11 se muestra una línea similar de razonamiento realizada para el catión, el radical y el anión ciclopentadienilo. Los cinco orbitales atómicos p se combinan para dar cinco orbitales moleculares π , con un solo orbital de energía más baja y pares degenerados de orbitales de energía más alta. En el catión con cuatro electrones π , hay dos electrones en ψ_1 pero sólo un electrón en ψ_2 y ψ_3 ; por tanto, el catión tiene dos orbitales que sólo están parcialmente llenos, y en consecuencia es inestable y antiaromático. En el radical con cinco electrones π , ψ_1 y ψ_2 están llenos pero ψ_3 sólo permanece medio lleno. Solamente en el anión ciclopentadienilo con seis electrones π están llenos todos los orbitales de enlace. Pueden realizarse análisis similares para todos los otros compuestos aromáticos.

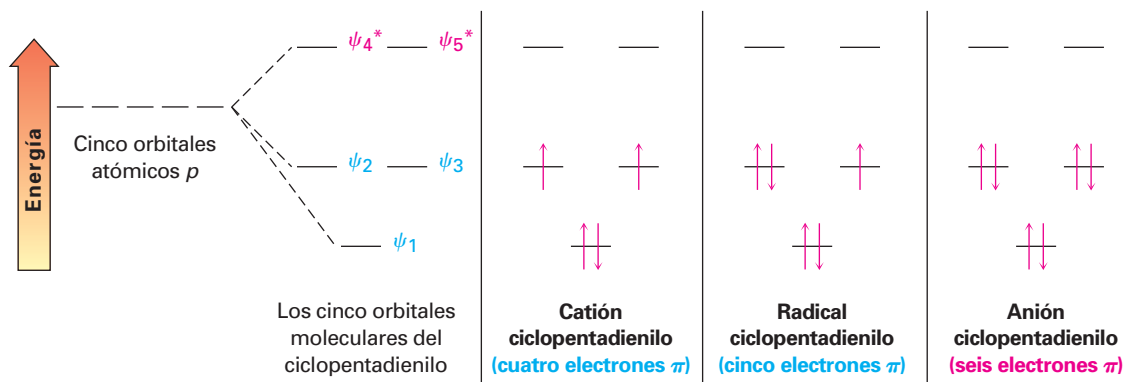


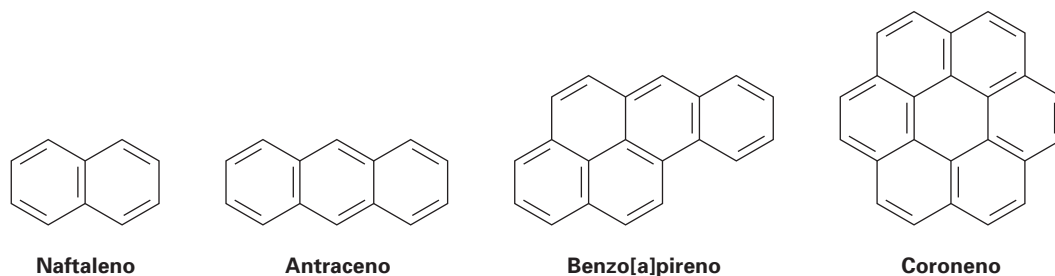
Figura 15.11 Los niveles de energía de los cinco orbitales moleculares del ciclopentadienilo. Sólo el anión ciclopentadienilo con seis electrones π tiene una configuración de capas llenas que conduce a la aromaticidad.

Problema 15.10 Muestre los niveles de energía relativa de los siete orbitales moleculares π del sistema del cicloheptatrienilo. Diga cuáles de los siete orbitales están llenos en el catión, en el radical y en el anión, y explique la aromaticidad del catión cicloheptatrienilo.

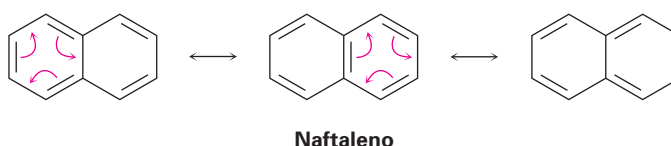
15.7 Compuestos aromáticos policíclicos

La regla de Hückel es estrictamente aplicable únicamente para compuestos monocíclicos, pero el concepto general de aromaticidad puede extenderse más allá de los compuestos monocíclicos sencillos para incluir compuestos aromáticos *policíclicos*. El naftaleno, con dos anillos parecidos al del benceno fusionados; el

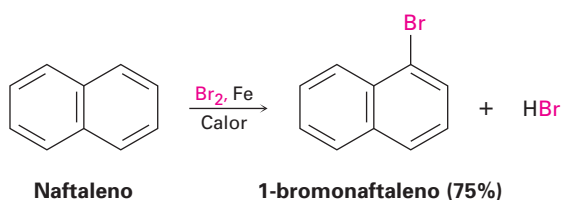
antraceno, con tres anillos; el benzo[a]pireno, con cinco anillos; y el coroneo, con seis anillos son todos hidrocarburos aromáticos bien conocidos. El benzo[a]pireno es particularmente interesante debido a que es una de las sustancias causantes de cáncer encontradas en el humo del tabaco.



Todos los hidrocarburos aromáticos policíclicos pueden representarse por un número de diferentes formas resonantes; por ejemplo, el naftaleno tiene tres.

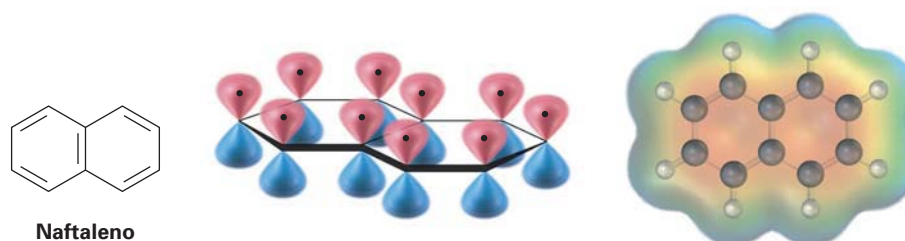


El naftaleno y otros hidrocarburos aromáticos policíclicos muestran varias de las propiedades químicas asociadas con la aromaticidad; por tanto, la medición de su calor de hidrogenación muestra una energía de estabilización aromática de aproximadamente 250 kJ/mol (60 kcal/mol). Además, el naftaleno reacciona lentamente con electrófilos como el Br_2 para dar productos de sustitución en lugar de productos de adición al enlace doble.

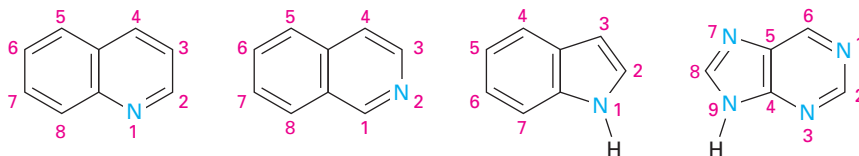


La aromaticidad del naftaleno se explica por la imagen de sus orbitales en la figura 15.12. El naftaleno tiene un sistema electrónico π conjugado y cíclico, con un traslape de los orbitales p de los 10 carbonos de la molécula alrededor de la periferia y a través del enlace central. Dado que 10 electrones π es un número de Hückel, hay deslocalización electrónica π y la consecuente aromaticidad en el naftaleno.

Figura 15.12 Una imagen orbital y un mapa de potencial electrostático del naftaleno, que muestran que los 10 electrones π están totalmente deslocalizados a lo largo de ambos anillos.



Al igual que existen análogos heterocíclicos del benceno, también hay varios análogos heterocíclicos del naftaleno. Entre los más comunes están la quinolina, la isoquinolina, el indol, y la purina. La quinolina, la isoquinolina y la purina contienen nitrógenos parecidos a los de la piridina que son parte de un enlace doble y contribuyen con un electrón al sistema aromático π . El indol y la purina contienen nitrógenos parecidos a los del pirrol que contribuyen con dos electrones π .



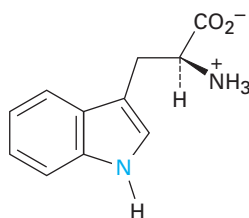
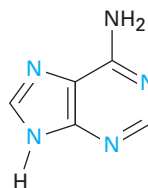
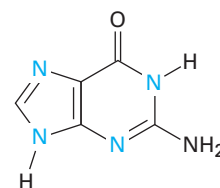
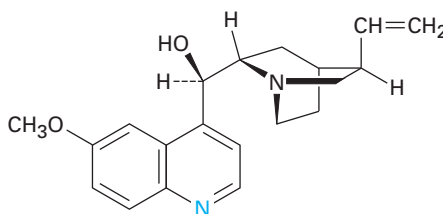
Quinolina

Isoquinolina

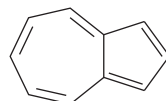
Indol

Purina

Entre las diversas moléculas biológicas que contienen anillos aromáticos policíclicos, el aminoácido triptófano contiene un anillo de indol, y el fármaco contra la malaria quinina contiene un anillo de quinolina. La adenina y la guanina, dos de las cinco bases nitrogenadas heterocíclicas que se encuentran en los ácidos nucleicos, tienen anillos basados en la purina.

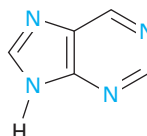
Triptófano
(un aminoácido)Adenina
(en el DNA y en el RNA)Guanina
(en el DNA y en el RNA)Quinina
(un agente contra la malaria)

Problema 15.11 El azuleno, un hermoso hidrocarburo azul, es un isómero del naftaleno. ¿Es aromático el azuleno? Dibuje una segunda forma resonante del azuleno además de la mostrada.



Azuleno

Problema 15.12 ¿Cuántos electrones contribuyen al sistema aromático π de cada uno de los cuatro átomos de nitrógeno en la purina?



Purina

15.8 Espectroscopia de los compuestos aromáticos

Espectroscopia de infrarrojo

Los anillos aromáticos muestran una absorción de estiramiento C–H característica en 3030 cm^{-1} y una serie de picos en el intervalo de 1450 a 1600 cm^{-1} del espectro infrarrojo. Por lo general, la banda aromática C–H en 3030 cm^{-1} tiene menos intensidad y ocurre justo a la izquierda de una banda C–H saturada típica. A veces se observan hasta cuatro absorciones en la región de 1450 a 1600 cm^{-1} debido a los movimientos moleculares complejos del propio anillo. Por lo general dos bandas, una en 1500 cm^{-1} y una en 1600 cm^{-1} , son más intensas. Además, los compuestos aromáticos muestran absorciones débiles en la región de 1660 a 2000 cm^{-1} y absorciones fuertes en el intervalo de 690 a 900 cm^{-1} debidas al doblamiento C–H fuera del plano. Se diagnostica del patrón de sustitución del anillo aromático la posición exacta de ambos conjuntos de absorciones.

Monosustituido:	$690\text{--}710\text{ cm}^{-1}$	<i>m</i>-disustituido:	$690\text{--}710\text{ cm}^{-1}$
	$730\text{--}770\text{ cm}^{-1}$		$810\text{--}850\text{ cm}^{-1}$
<i>o</i>-disustituido:	$735\text{--}770\text{ cm}^{-1}$	<i>p</i>-disustituido:	$810\text{--}840\text{ cm}^{-1}$

El espectro IR del tolueno en la figura 15.3 muestra estas absorciones características.

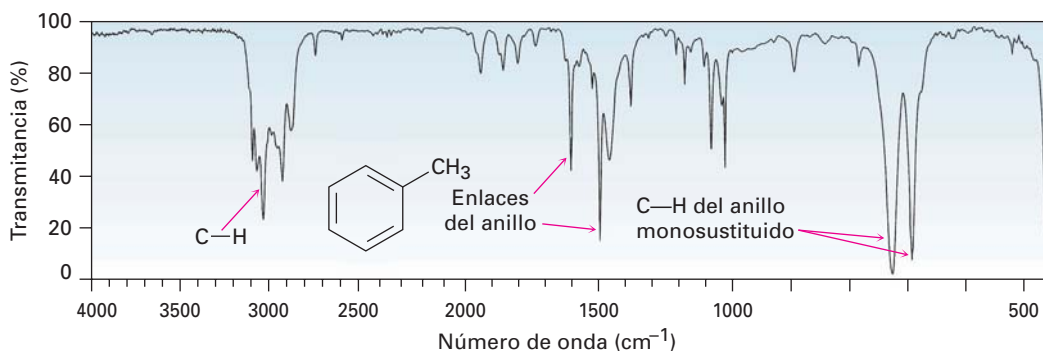


Figura 15.13 El espectro de infrarrojo del tolueno.

Espectroscopia de ultravioleta

Los anillos aromáticos son detectados por la espectroscopia en el ultravioleta debido a que contienen un sistema electrónico π conjugado. En general, los compuestos aromáticos muestran una serie de bandas, con una absorción bastante intensa cerca de 205 nm y una absorción menos intensa en el intervalo de 255 a 275 nm . La presencia de estas bandas en el espectro ultravioleta de una molécula es una indicación segura de un anillo aromático.

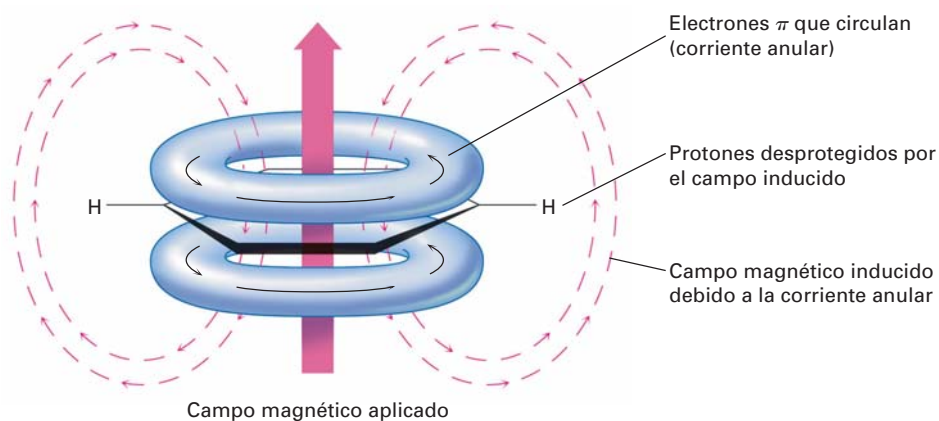
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los hidrógenos unidos a un anillo aromático son fácilmente identificables en el espectro de RMN- ^1H . Los hidrógenos aromáticos están fuertemente desprotegidos por el anillo y absorben entre 6.5 y $8.0\ \delta$. Con frecuencia se acoplan entre sí los espines de los protones aromáticos no equivalentes en los anillos sustituidos, dando origen a los patrones de desdoblamiento espín-espín que pueden identificar la sustitución del anillo.

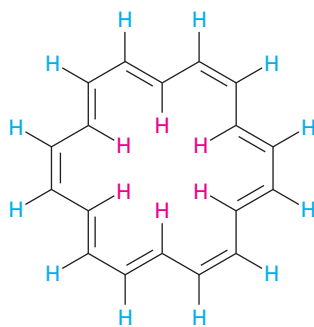
La mayor parte de la diferencia en el desplazamiento químico entre los protones aromáticos ($6.5\text{--}8.0\ \delta$) y los protones vinílicos ($4.5\text{--}6.5\ \delta$) se debe a una propiedad de los anillos aromáticos llamada *corriente anular*. Cuando un anillo

aromático se orienta perpendicularmente a un campo magnético fuerte, los electrones π deslocalizados circulan alrededor del anillo, produciendo un pequeño campo magnético local. Este campo inducido se *opone* al campo aplicado en el punto medio del anillo pero *refuerza* el campo aplicado fuera del anillo (figura 15.14). Por tanto, los protones aromáticos experimentan un campo magnético efectivo mayor que el campo aplicado y se ponen en resonancia en un campo aplicado menor.

Figura 15.14 Los protones aromáticos se desprotegen por el campo magnético inducido ocasionado por los electrones π deslocalizados, que circulan en los orbitales moleculares del anillo aromático.



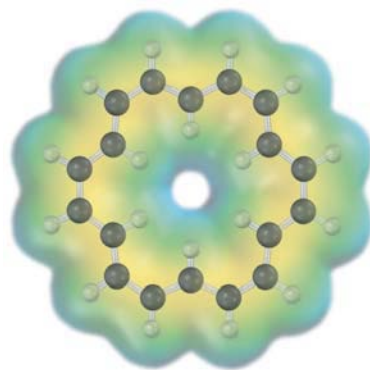
Nótese que la corriente anular aromática produce diferentes efectos dentro y fuera del anillo. Si un anillo fuese lo suficientemente grande como para tener ambos protones “interiores” y “exteriores”, los protones en el exterior se desprotegerían y absorberían en un campo menor de lo normal, pero esos protones en el interior se protegerían y absorberían en un campo mayor de lo normal. Esta predicción ha sido verificada sorprendentemente por los estudios en el [18]anuleno, un polieno conjugado cíclico con 18 electrones π que contiene un número de electrones de Hückel ($4n + 2 = 18$, donde $n = 4$). Los 6 protones interiores del [18]anuleno están fuertemente protegidos por la corriente anular aromática y absorben en -3.0δ (que es, 3.0 ppm hacia el *campo alto* a partir del TMS), mientras que los 12 protones exteriores están fuertemente desprotegidos y absorben en la región aromática típica en 9.3 ppm hacia el campo bajo a partir del TMS.



[18]anuleno

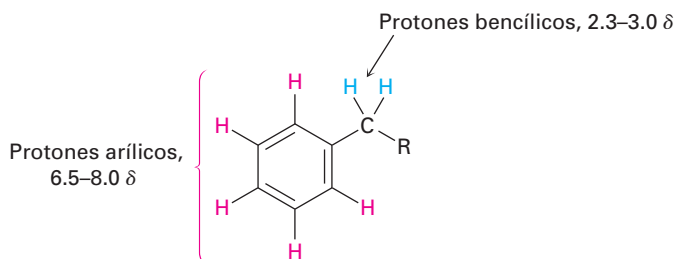
H interior : -3.0δ

H exterior: 9.3 δ



La presencia de la corriente anular es característica de todas las moléculas aromáticas de Hückel y es una buena prueba de la aromaticidad. Por ejemplo, el benceno, una molécula aromática con seis electrones π , absorbe en 7.37δ , pero el ciclooctatetraeno, una molécula no aromática con ocho electrones π , absorbe en 5.78δ .

Los hidrógenos al lado del carbono de los anillos aromáticos también muestran absorciones distintivas en el espectro de RMN. Por lo general, los protones bencílicos absorben hacia campo bajo a partir de otros protones de alcano en la región de 2.3 a 3.0δ .



El espectro de RMN- ^1H del *p*-bromotolueno, mostrado en la figura 15.15, muestra varios tipos de las características recién discutidas. Los protones aromáticos aparecen como dos dobletes en 7.02 y 7.45δ , y los protones del metilo bencílico absorben dando un singulete bien definido en 2.29δ . La integración del espectro muestra la razón 2:2:3 esperada de las áreas pico.

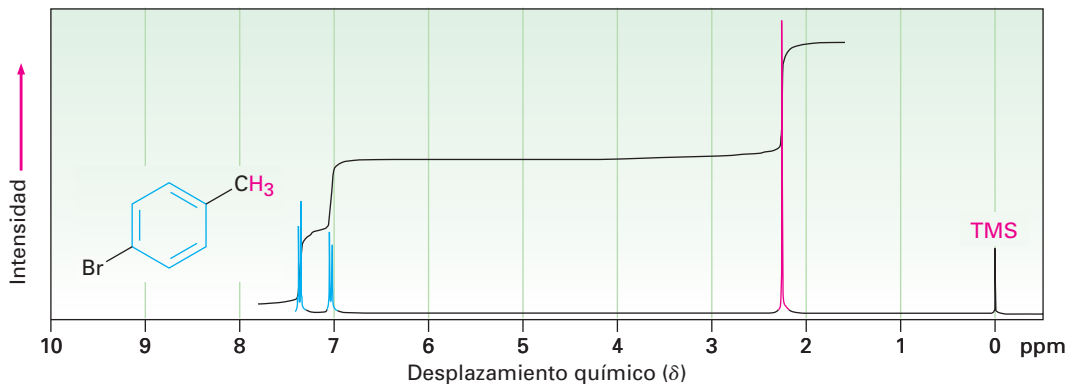
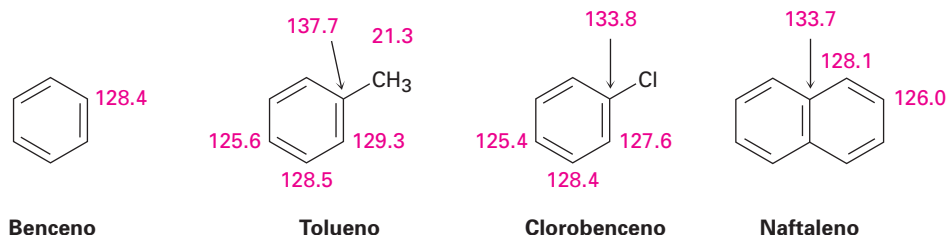


Figura 15.15 El espectro de RMN- ^1H del *p*-bromotolueno.

Los átomos de carbono de un anillo aromático absorben en el intervalo de 110 a 140δ en el espectro de RMN- ^{13}C , como indican los ejemplos en la figura 15.16. Estas resonancias son fácilmente distinguibles de las de los carbonos de alcano pero ocurren en el mismo intervalo como los carbonos de alqueno; por tanto, la presencia de absorciones de ^{13}C en 110 a 140δ no basta para establecer la presencia de un anillo aromático. Se necesita evidencia que lo confirme a partir de espectroscopias de RMN- ^1H , de infrarrojo y de ultravioleta.

Figura 15.16 Algunas absorciones de RMN- ^{13}C de compuestos aromáticos (unidades δ).





Aspirina, NSAID e inhibidores COX-2



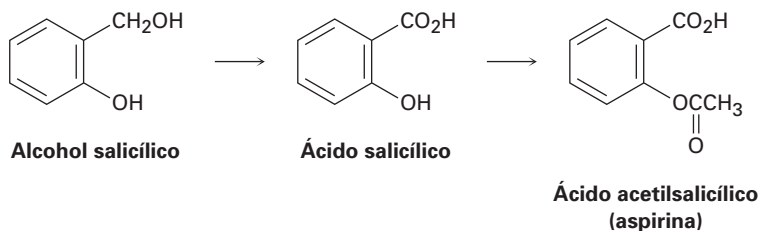
© Doug Berry/Corbis

Varios atletas confían en que los NSAID ayudan a aliviar el dolor y las molestias.

Cualquiera que sea la causa, como el codo de tenista, un tobillo torcido o una rodilla dislocada, el dolor y la inflamación parecen venir juntos. Sin embargo, existen diferencias en su origen, por lo que hay disponibles fármacos poderosos para tratar a cada una por separado. Por ejemplo, la codeína es un *analgésico* poderoso, o calmante del dolor, utilizado en el tratamiento del dolor debilitante, mientras que la cortisona y los esteroides relacionados son agentes *antiinflamatorios* potentes, utilizados para tratar la artritis y otras inflamaciones paralizantes. Para dolores menores y la inflamación, con frecuencia se tratan ambos problemas al mismo tiempo utilizando un medicamento de venta sin receta llamado *fármaco antiinflamatorio no esterooidal* o (NSAID, por sus siglas en inglés, NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug).

El NSAID más común es la aspirina, o ácido acetilsalicílico, cuyo uso se remonta a finales de 1800. Se ha sabido desde antes del tiempo de Hipócrates en el año 400 dC que la fiebre puede disminuirse masticando la corteza de los árboles de sauce. El agente activo en la corteza del sauce descubierto en 1827, es un compuesto aromático llamado *salicina*, la cual puede convertirse por la reacción con agua en alcohol salicílico y oxidarse para dar ácido salicílico. El ácido salicílico resulta ser aún más efectivo

que la salicina para reducir fiebre y tiene acción analgésica y antiinflamatoria. Desafortunadamente, también resulta ser más nocivo para las paredes del estómago si se toma diariamente. Sin embargo, la conversión del grupo fenólico -OH en un éster acético produce ácido acetilsalicílico, el cual es tan potente como el ácido salicílico, pero es menos agresivo con el estómago.

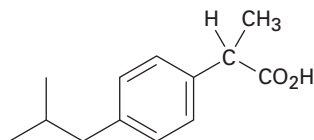


La aspirina, aunque extraordinaria en sus propiedades, es más peligrosa de lo que se creía. Sólo alrededor de 15 g pueden ser fatales para un niño pequeño, puede ocasionar sangrado estomacal y reacciones alérgicas a quienes la consumen por periodos prolongados. Una condición aún más seria es el llamado *síndrome de Reye*, una reacción a la aspirina potencialmente fatal que se observa algunas veces en niños que se recuperan de la gripe. Como resultado de estos problemas, se han desarrollado numerosos NSAID en las últimas décadas, los más notables son el ibuprofeno y el naproxeno.

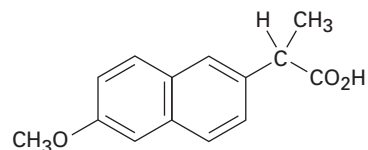
Al igual que la aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno son compuestos aromáticos relativamente sencillos que contienen un grupo ácido carboxílico en

(continúa)

una cadena lateral. El ibuprofeno, que se vende bajo los nombres de Advil, Nuprin, Motrin y otros, tiene casi la misma potencia que la aspirina pero ocasiona menos malestar estomacal. El naproxeno, que se vende bajo los nombres de Aleve y Naprosyn, también tiene casi la misma potencia que la aspirina pero se mantiene activo en el organismo por seis veces más tiempo.



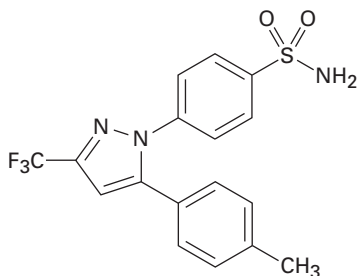
Ibuprofeno
(Advil, Nuprin, Motrin)



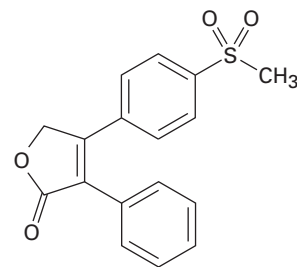
Naproxeno
(Aleve, Naprosyn)

La aspirina y otros NSAID funcionan bloqueando las enzimas ciclooxigenasas (COX) que realizan la síntesis corporal de las prostaglandinas (secciones 7.11 y 27.4). Existen dos formas de la enzima, COX-1, la cual lleva a cabo la producción fisiológica normal de prostaglandinas, y COX-2, la cual media la respuesta del organismo a la artritis y a otras condiciones inflamatorias. Desafortunadamente, las enzimas COX-1 y COX-2 son bloqueadas por la aspirina, el ibuprofeno y otras NSAID, por lo que no sólo bloquean la respuesta a la inflamación, sino también a varias funciones protectoras, incluido el mecanismo de control para la producción de ácido en el estómago.

Los químicos farmacéuticos han diseñado cierto número de fármacos que actúan como inhibidores selectivos de la enzima COX-2. Por lo que se controla la inflamación sin bloquear las funciones protectoras. Originalmente anunciaron como un gran adelanto en el tratamiento de la artritis, la primera generación de inhibidores COX-2, incluidos el Vioxx, Celebrex y Bextra, que ocasionaron problemas cardiacos potencialmente serios, particularmente en pacientes mayores o comprometidos. La segunda generación de inhibidores COX-2, ahora bajo desarrollo, promete ser más segura pero será vigilada más de cerca para conocer los efectos secundarios, antes de obtener su aprobación.



Celecoxib
(Celebrex)



Rofecoxib
(Vioxx)

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

El término **aromático** se utiliza por razones históricas para referirse a la clase de compuestos estructuralmente relacionados con el benceno. Los compuestos aromáticos se nombran sistemáticamente por las reglas de la IUPAC, pero también se utilizan varios nombres comunes. Los bencenos disustituídos se nombran como derivados **orto** (1,2 disustituídos), **meta** (1,3 disustituídos), o **para** (1,4 disustituídos). La unidad C_6H_5- se refiere a un grupo **fenilo**, y la unidad $C_6H_5CH_2-$ a un grupo **bencilo**.

antiaromático, 523

areno, 518

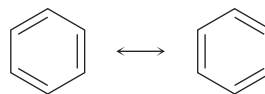
aromático, 516

bencilo, 518

fenilo, 518

heterociclo, 528
 meta (*m*), 519
 orto (*o*), 519
 para (*p*), 519
 regla $4n + 2$ de Hückel, 523

El benceno es descrito por la teoría de enlace-valencia como un híbrido de resonancia de dos estructuras equivalentes.



El benceno es descrito por la teoría del orbital molecular como una molécula conjugada cíclica y plana con seis electrones π . De acuerdo con la **regla de Hückel**, para que una molécula sea aromática debe tener $4n + 2$ electrones π , donde $n = 0, 1, 2, 3$, y así sucesivamente. Las moléculas conjugadas cíclicas y planas con otros números de electrones π son **antiaromáticas**.

También pueden ser aromáticos otros tipos de sustancias además de los compuestos parecidos al benceno; por ejemplo, el anión ciclopentadienilo y el catión cicloheptatrienilo son iones aromáticos. La piridina, un **heterociclo** con seis miembros que contiene nitrógeno, es aromático y se parece electrónicamente al benceno. El pirrol, un heterociclo con cinco miembros, se parece al anión ciclopentadienilo.

Los compuestos aromáticos tienen las siguientes características:

- Los compuestos aromáticos son cíclicos, planos y conjugados.
- Los compuestos aromáticos son inusualmente estables; por ejemplo, el benceno tiene un calor de hidrogenación 150 kJ/mol menor de lo que podría esperarse para el trieno cíclico.
- Los compuestos aromáticos reaccionan con los electrófilos para dar productos de sustitución, en los que se retiene la conjugación cíclica, en lugar de productos de adición, en los que se destruye la conjugación.
- Los compuestos aromáticos tienen $4n + 2$ electrones π , los cuales se deslocalizan sobre el anillo.

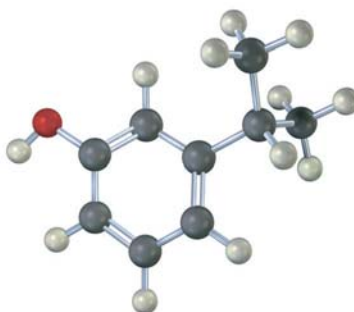
EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

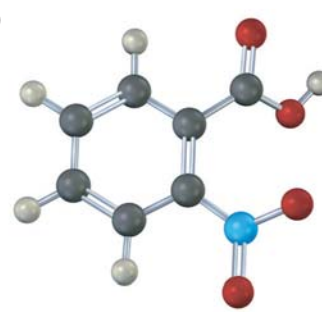
(Los problemas 15.1 a 15.12 aparecen dentro del capítulo.)

15.13 Dé los nombres de la IUPAC para las siguientes sustancias (rojo = O, azul = N):

(a)



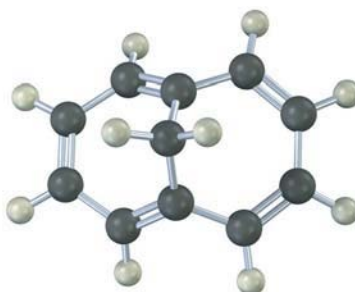
(b)



- 15.14** El ciclodecapentaeno con todos los enlaces cis es una molécula estable que muestra una sola absorción en su espectro de RMN-¹H en 5.67 δ. Diga si es aromático y explique su espectro de RMN.

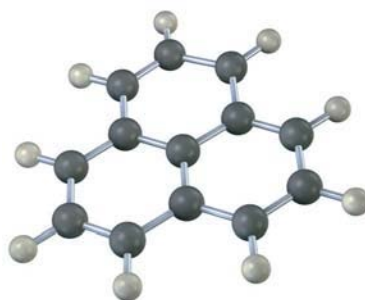


- 15.15** El 1,6-metanonaftaleno tiene un espectro de RMN-¹H interesante en el que los ocho hidrógenos alrededor del perímetro absorben en 6.9 a 7.3 δ, mientras que los dos protones CH₂ absorben en -0.5 δ. Diga si es aromático y explique su espectro de RMN.

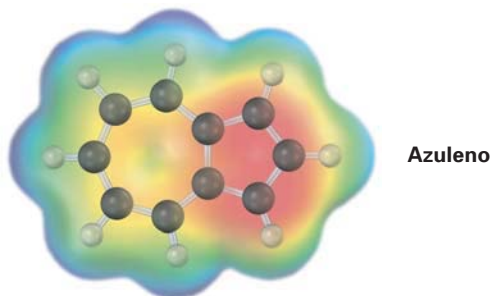


1,6-metanonaftaleno

- 15.16** El siguiente modelo molecular es el de un carbocatión. Dibuje dos estructuras resonantes para el carbocatión, indicando las posiciones de los enlaces dobles.

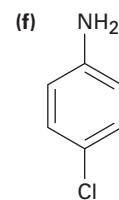
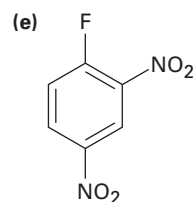
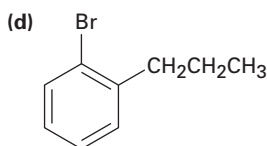
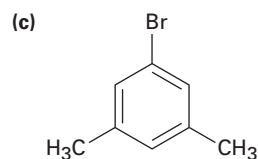
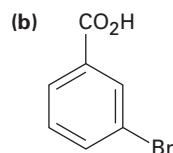
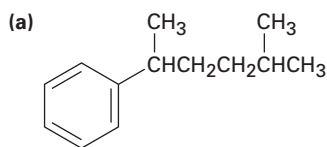


- 15.17** El azuleno, un isómero del naftaleno, tiene un momento dipolar notablemente grande para un hidrocarburo ($\mu = 1.0$ D). Explique utilizando estructuras resonantes.



PROBLEMAS ADICIONALES

- 15.18** Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos:



- 15.19** Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:

- (a) 3-metil-1,2-bencenodiamina (b) 1,3,5-bencenotriol
 (c) 3-metil-2-fenilhexano (d) Ácido *o*-aminobenzoico
 (e) *m*-bromofenol (f) 2,4,6-trinitrofenol (ácido pícrico)

- 15.20** Dibuje y nombre todos los isómeros posibles de los siguientes compuestos:

- (a) Dinitrobenceno (b) Bromodimetilbenceno (c) Trinitrofenol

- 15.21** Dibuje y nombre todos los compuestos aromáticos posibles con la fórmula C_7H_7Cl .

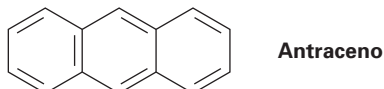
- 15.22** Dibuje y nombre todos los compuestos aromáticos posibles con la fórmula C_8H_9Br . (Existen 14.)

- 15.23** Proponga estructuras para los hidrocarburos aromáticos que coincidan con las siguientes descripciones:

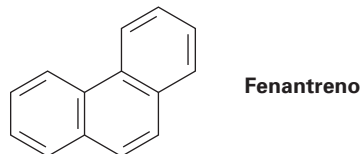
- (a) C_9H_{12} ; sólo da un producto $C_9H_{11}Br$ en la sustitución con bromo.
 (b) $C_{10}H_{14}$; sólo da un producto $C_{10}H_{13}Cl$ en la sustitución con cloro.
 (c) C_8H_{10} ; da tres productos C_8H_9Br en la sustitución con bromo.
 (d) $C_{10}H_{14}$; da dos productos $C_{10}H_{13}Cl$ en la sustitución con cloro.

15.24 Observe las tres estructuras resonantes del naftaleno mostradas en la sección 15.7, y explique el hecho de que no todos los enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud. El enlace C1–C2 es de 136 pm de longitud mientras que el enlace C2–C3 tiene 139 pm de longitud.

15.25 Existen cuatro estructuras resonantes para el antraceno, una de las cuales se muestra. Dibuje las otras tres.

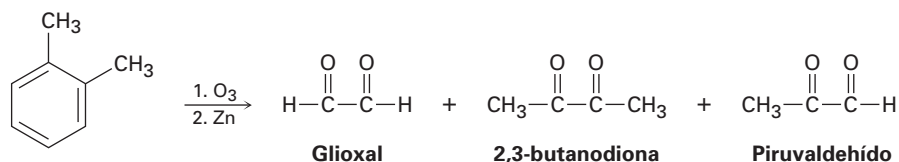


15.26 Existen cinco estructuras resonantes para el fenantreno, una de las cuales se muestra. Dibuje las otras cuatro.



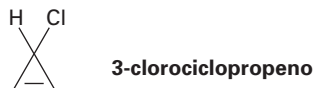
15.27 Observe las cinco estructuras resonantes para el fenantreno (problema 15.26) y pronostique cuál de sus enlaces carbono-carbono es el más corto.

15.28 En 1932, A. A. Levine y A. G. Cole estudiaron la ozonólisis del *o*-xileno y aislaron tres productos: glioxal, 2,3-butanodiona y piruvaldehído:



¿En qué relación esperaría que se formen los tres productos si el *o*-xileno es un híbrido de resonancia de dos estructuras? La relación real encontrada fue 3 partes de glioxal, 1 parte de 2,3-butanodiona y 2 partes de piruvaldehído. ¿Qué conclusión puede obtener acerca de la estructura del *o*-xileno?

15.29 El 3-clorociclopropeno, al ser tratado con AgBF_4 , da un precipitado de AgCl y una disolución estable de un producto que muestra una sola absorción de $\text{RMN-}^1\text{H}$ en 11.04 δ . ¿Cuál es la estructura probable del producto y cuál es la relación con la regla de Hückel?

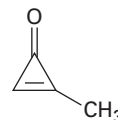


15.30 Dibuje un diagrama de energía para los tres orbitales moleculares del sistema del ciclopropenilo (C_3H_3). ¿Cómo están ocupados esos tres orbitales moleculares en el anión, en el catión y en el radical ciclopropenilo? ¿Cuál de las tres sustancias es aromática de acuerdo con la regla de Hückel?

- 15.31** La ciclopropanona es altamente reactiva debido a su gran cantidad de tensión angular, pero la metilciclopropenona, aunque más tensionada que la ciclopropanona, a pesar de todo es muy estable y puede destilarse. Explique tomando en cuenta la polaridad del grupo carbonilo.

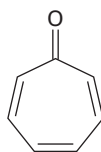


Ciclopropanona

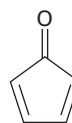


Metilciclopropenona

- 15.32** La cicloheptatrienona es estable, pero la ciclopentadienona es tan reactiva que no puede aislarse. Explique tomando en cuenta la polaridad del grupo carbonilo.

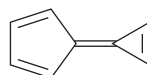


Cicloheptatrienona



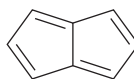
Ciclopentadienona

- 15.33** ¿Cuál esperaría que sea más estable, el radical, el catión o el anión ciclononatetraenilo?
- 15.34** ¿Cómo podría convertir al 1,3,5,7-ciclononatetraeno en una sustancia aromática?
- 15.35** El caliceno, como el azuleno (problema 15.17), tiene un momento dipolar inusualmente grande para un hidrocarburo. Explique utilizando estructuras resonantes.

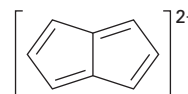


Caliceno

- 15.36** El pentaleno es una molécula muy elusiva y nunca se ha aislado. Sin embargo, el dianión pentaleno es bien conocido y bastante estable. Explique.

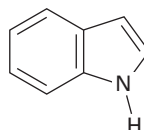


Pentaleno



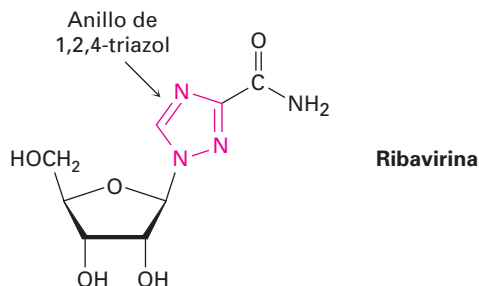
Dianión pentaleno

- 15.37** El indol es un heterociclo aromático que tiene un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirrol. Dibuje una imagen de los orbitales del indol.
- (a) ¿Cuántos electrones π tiene el indol?
- (b) ¿Cuál es la relación electrónica del indol con el naftaleno?

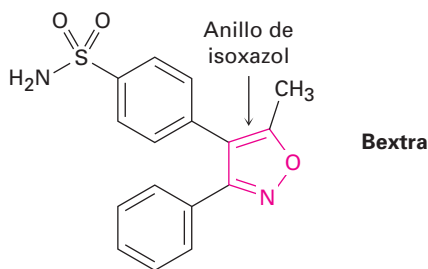


Indol

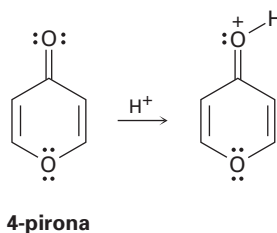
- 15.38** La ribavirina, un agente antiviral utilizado contra la hepatitis C y la neumonía viral, contiene un anillo de 1,2,4-triazol. ¿Por qué el anillo es aromático?



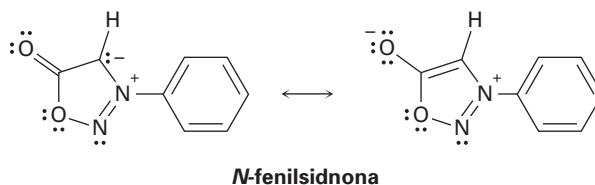
- 15.39** El Bextra, un inhibidor COX-2 utilizado en el tratamiento de la artritis, contiene un anillo de isoxazol. ¿Por qué el anillo es aromático?



- 15.40** En la reacción con ácido, la 4-pirona se protona en el oxígeno del grupo carbonilo para dar un producto catiónico estable. Utilizando estructuras resonantes y la regla $4n + 2$ de Hückel, explique por qué es tan estable el producto protonado.



- 15.41** El compuesto A, C_8H_{10} , genera tres productos de sustitución, C_8H_9Br , en la reacción con Br_2 . Proponga dos estructuras posibles para A. El espectro de RMN- 1H de A muestra un multiplete complejo de cuatro protones en 7.0δ y un singlete de seis protones en 2.30δ . ¿Cuál es la estructura de A?
- 15.42** La *N*-fenilsidnona, nombrada así debido a que primero se estudió en la Universidad de Sidney, Australia, se comporta como una molécula aromática típica. Explique utilizando la regla $4n + 2$ de Hückel.



15.43 El 1-fenil-2-buteno tiene una absorción ultravioleta a una $\lambda_{\text{máx}} = 208 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8000$). En el tratamiento con una pequeña cantidad de ácido fuerte, ocurre una isomerización y se forma una sustancia nueva con una $\lambda_{\text{máx}} = 250 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15,800$). Proponga una estructura para este isómero y sugiera un mecanismo para su formación.

15.44 ¿Cuál es la estructura de un hidrocarburo que tiene $M^+ = 120$ en su espectro de masas y tiene el siguiente espectro de RMN- ^1H ?

7.25 δ (5 H, singlete ancho); 2.90 δ (1 H, septeto, $J = 7 \text{ Hz}$); 1.22 δ (6 H, doblete, $J = 7 \text{ Hz}$)

15.45 Proponga una estructura para los compuestos que se ajusten a las siguientes descripciones:

(a) $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$

RMN- ^1H : 7.18 δ (4 H, singlete ancho); 2.70 δ (4 H, cuarteto, $J = 7 \text{ Hz}$);
1.20 δ (6 H, triplete, $J = 7 \text{ Hz}$)
IR: 745 cm^{-1}

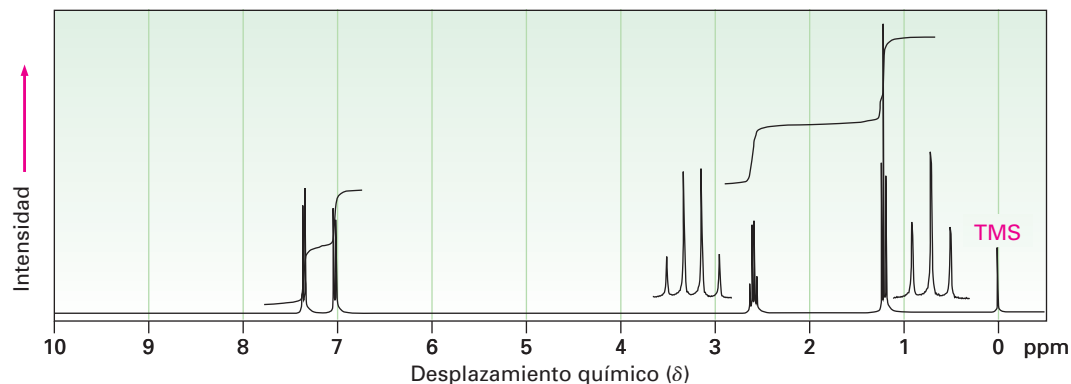
(b) $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$

RMN- ^1H : 7.0 δ (4 H, singlete ancho); 2.85 δ (1 H, septeto, $J = 8 \text{ Hz}$); 2.28 δ (3 H, singlete); 1.20 δ (6 H, doblete, $J = 8 \text{ Hz}$)
IR: 825 cm^{-1}

15.46 Proponga estructuras para los compuestos aromáticos que tengan los siguientes espectros de RMN- ^1H :

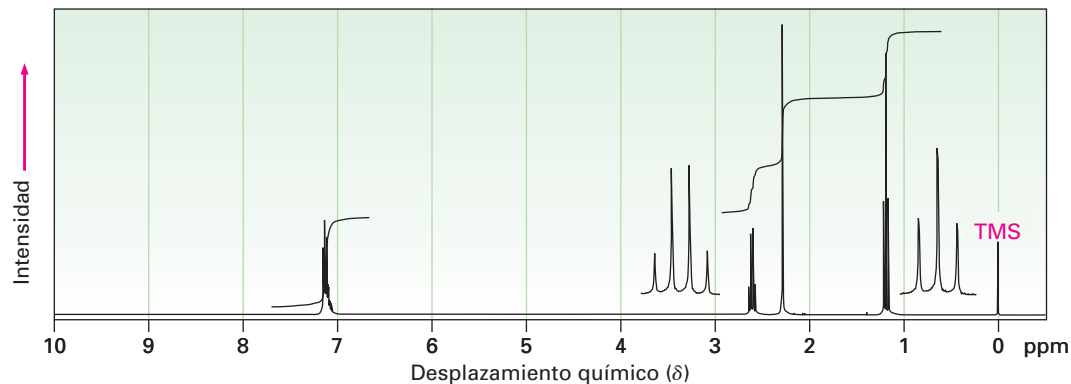
(a) $\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}$

IR: 820 cm^{-1}

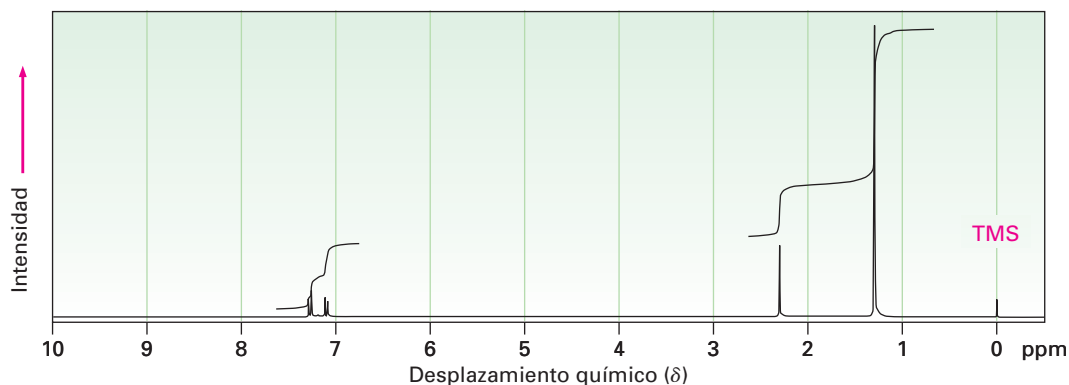


(b) C_9H_{12}

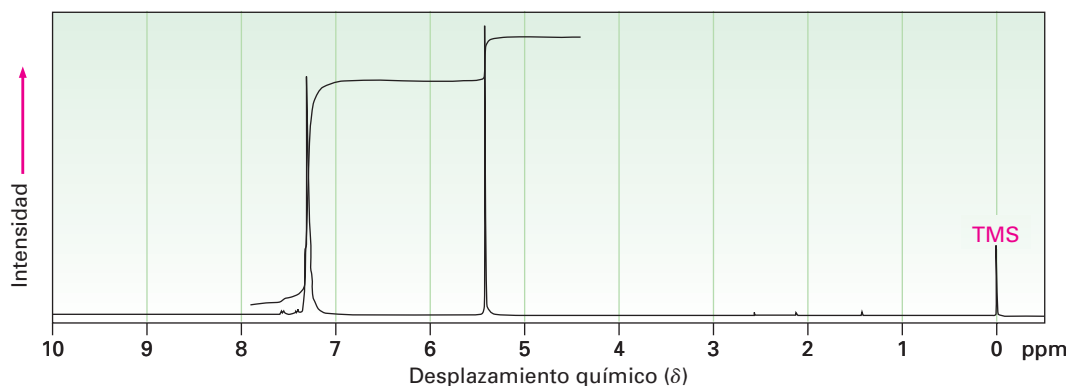
IR: 750 cm^{-1}



(c) $C_{11}H_{16}$
IR: 820 cm^{-1}



15.47 Proponga una estructura para una molécula $C_{14}H_{12}$ que tiene el siguiente espectro de RMN- ^1H y tiene absorciones en el IR en 700 , 740 y 890 cm^{-1} :



15.48 Las reacciones de sustitución electrofílica aromática ocurren por la adición de un electrófilo como el Br^+ al anillo aromático para producir un carbocatión alílico intermediario, seguida por la pérdida de H^+ . Muestre la estructura del intermediario formado por la reacción del benceno con Br^+ .

15.49 La reacción de sustitución del tolueno con Br_2 puede, en principio, conducir a la formación de tres productos isoméricos del bromotolueno; sin embargo, en la práctica sólo se forman en cantidades sustanciales el *o*- y el *p*-bromotolueno, pero no se forma el isómero meta. Dibuje las estructuras de los tres carbocationes intermediarios posibles (problema 15.48), y explique por qué los productos orto y para predominan sobre el meta.



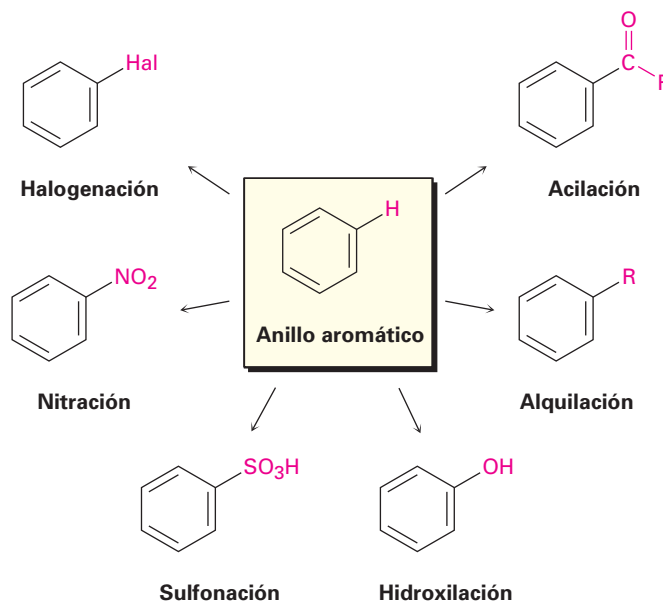
16

Química del benceno: sustitución electrofílica aromática

En el capítulo precedente estudiamos la *aromaticidad*, la estabilidad asociada con el benceno y los compuestos relacionados que contienen un sistema conjugado cíclico de $4n + 2$ electrones π . En este capítulo, estudiaremos algunas de las reacciones únicas que experimentan las moléculas aromáticas.

La reacción más común de los compuestos aromáticos es la **sustitución electrofílica aromática**. Esto es, un electrófilo reacciona con un anillo aromático y sustituye a uno de los hidrógenos; la reacción es característica para todos los anillos aromáticos, no sólo benceno y bencenos sustituidos; de hecho, la habilidad de un compuesto para experimentar la sustitución electrofílica es una buena prueba de la aromaticidad.

Pueden introducirse varios tipos de sustituyentes diferentes en un anillo aromático a través de las reacciones de sustitución electrofílica. Para listar algunas posibilidades, un anillo aromático puede sustituirse por un halógeno ($-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$), un grupo nitro ($-\text{NO}_2$), un grupo ácido sulfónico ($-\text{SO}_3\text{H}$), un grupo hidroxilo ($-\text{OH}$), un grupo alquilo ($-\text{R}$), o un grupo acilo ($-\text{COR}$). Comenzando a partir de unos cuantos materiales simples, es posible preparar varios miles de compuestos aromáticos sustituidos.

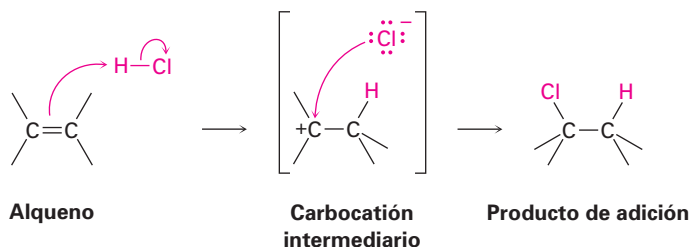


¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

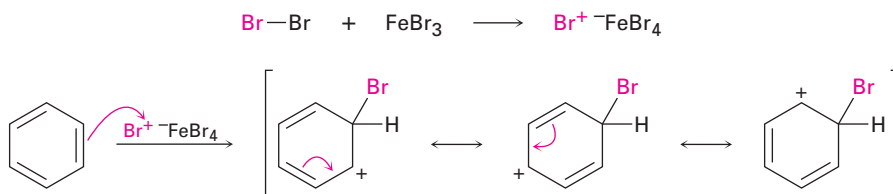
En forma general, el capítulo continúa la cobertura de las moléculas aromáticas que se inició en el capítulo precedente, pero cambiaremos el enfoque para concentrarnos en las reacciones, al ver la relación entre la estructura aromática y la reactividad. Esta relación es crítica para comprender cómo se sintetizan varios agentes farmacéuticos y moléculas biológicas y por qué se comportan como lo hacen.

16.1 Reacciones de sustitución electrofílica aromática: bromación

Antes de ver cómo ocurren las reacciones electrofílicas aromáticas, recordemos brevemente lo que dijimos en el capítulo 6 acerca de las adiciones electrofílicas en alquenos. Cuando un reactivo como el HCl se adiciona a un alqueno, el hidrógeno electrofílico se aproxima a los orbitales p del doble enlace y forma un enlace con un carbono, dejando una carga positiva en el otro carbono. El carbocatión intermediario reacciona con el ion nucleofílico Cl^- para generar el producto de adición.

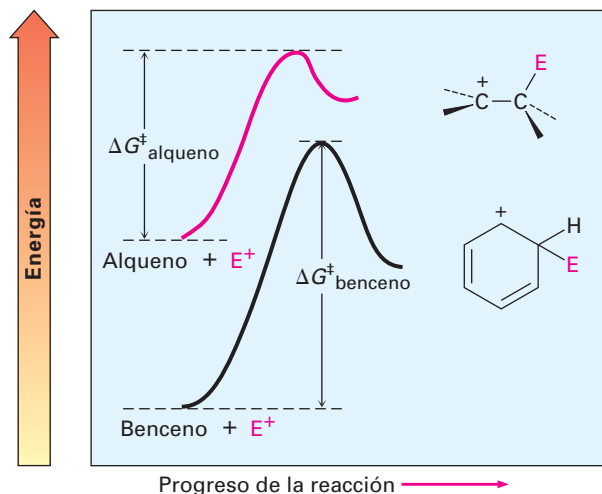


La reacción de sustitución electrofílica aromática comienza de una manera similar, pero existe un número de diferencias. Una diferencia es que los anillos aromáticos son menos reactivos frente a los electrófilos que los alquenos; por ejemplo, el Br_2 en disolución de CH_2Cl_2 reacciona instantáneamente con la mayor parte de los alquenos pero no reacciona con el benceno a temperatura ambiente. Para que tenga lugar la bromación del benceno se necesita un catalizador como el FeBr_3 , el cual hace a la molécula de Br_2 más electrofílica al polarizarla para dar una especie de $\text{FeBr}_4^- \text{Br}^+$ que reacciona como si fuera Br^+ . La molécula polarizada de Br_2 reacciona con el anillo de benceno nucleofílico para producir un carbocatión no aromático intermediario que es doblemente alílico (sección 11.5), y que tiene tres formas resonantes.



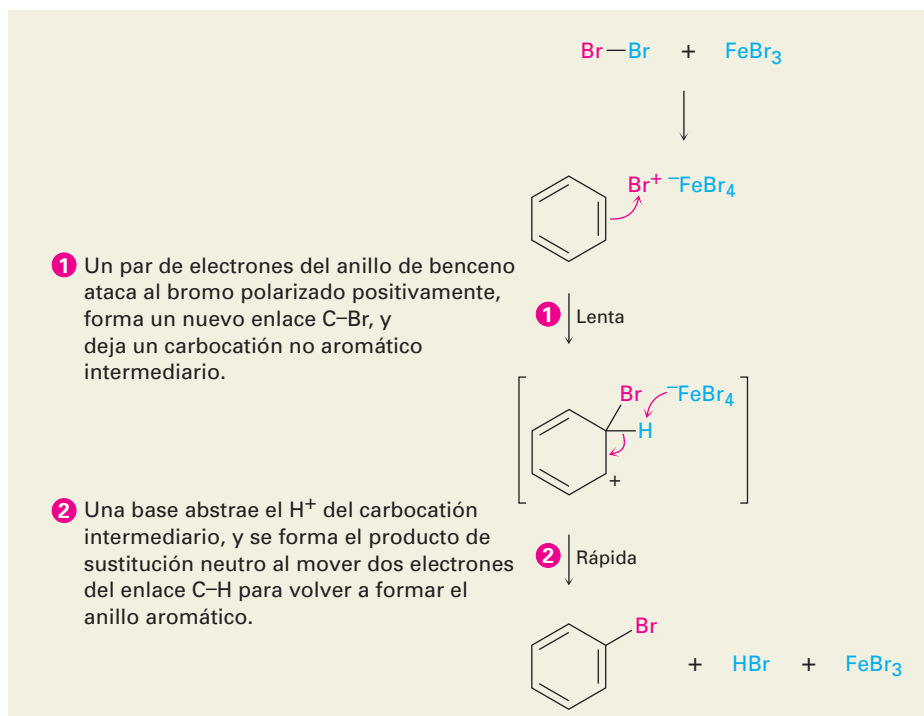
Aunque más estable que un carbocatión alquilo típico, debido a su resonancia, el intermediario a pesar de todo, en una sustitución electrofílica aromática es mucho menos estable que el anillo de benceno inicial, con sus 150 kJ/mol (36 kcal/mol) de estabilidad aromática. Por tanto, la reacción de un electrófilo con un anillo de benceno es endérgica, tiene una energía de activación sustancial y es más bien lenta. La figura 16.1 muestra un diagrama de energía que compara la reacción de un electrófilo con un alqueno y con el benceno; la reacción con el benceno es más lenta (ΔG^\ddagger más alto) debido a que la materia prima es más estable.

Figura 16.1 Una comparación de las reacciones de un electrófilo (E^+) con un alqueno y con el benceno:
 $\Delta G^\ddagger_{\text{alqueno}} < \Delta G^\ddagger_{\text{benceno}}$



Una segunda diferencia entre la adición en alquenos y la sustitución aromática ocurre después de que se ha formado el carbocatión intermediario. En vez de añadir Br^- para dar un producto de adición, el carbocatión intermediario pierde H^+ del carbono que comparte el bromo para dar un producto de sustitución. Nótese que la pérdida de H^+ es similar a la que ocurre en la segunda etapa de una reacción $E1$ (sección 11.10). El efecto neto de la reacción de Br_2 con benceno es la sustitución de H^+ por Br^+ por el mecanismo general mostrado en la figura 16.2.

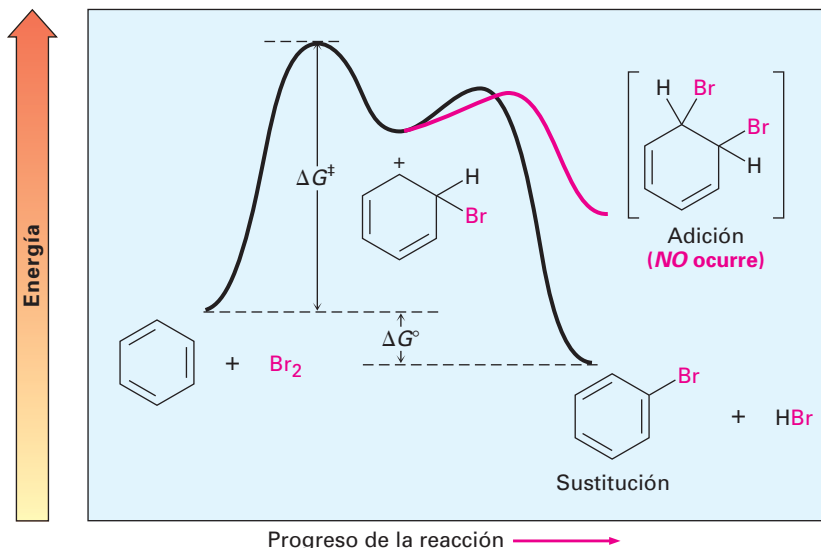
Figura 16.2 MECANISMO: El mecanismo de la bromación electrofílica del benceno. La reacción ocurre en dos etapas e involucra un carbocatión intermediario estabilizado por resonancia.



¿Por qué la reacción de Br_2 con benceno toma un curso distinto al de la reacción con un alqueno? La respuesta es sencilla: si ocurriera la adición, se perdería la energía de estabilización de 150 kJ/mol del anillo aromático y la reacción ge-

neral sería endergónica; sin embargo, cuando ocurre la sustitución, se mantiene la estabilidad del anillo aromático y la reacción es exergónica. En la figura 16.3 se muestra un diagrama de energía para el proceso completo.

Figura 16.3 Un diagrama de energía para la bromación electrofílica del benceno, el proceso completo es exergónico.



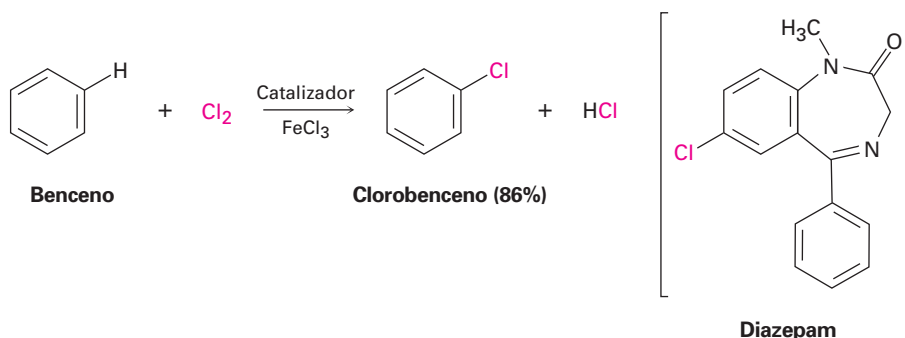
Problema 16.1 La monobromación del tolueno da una mezcla de tres productos bromotolueno. Dibújelos y nómbralos.

16.2 Otras sustituciones aromáticas

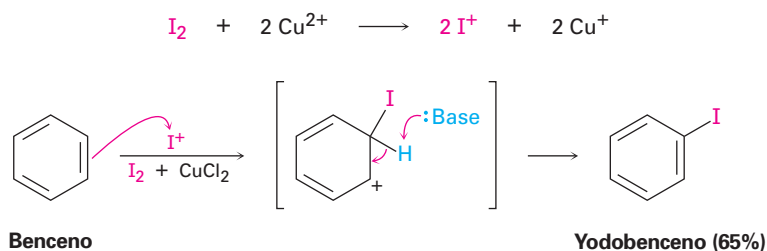
Existen varios otros tipos de sustituciones electrofílicas aromáticas aparte de la bromación, y se piensa que todas ocurren por el mismo mecanismo general; veamos brevemente algunas de estas otras reacciones.

Cloración y yodación aromáticas

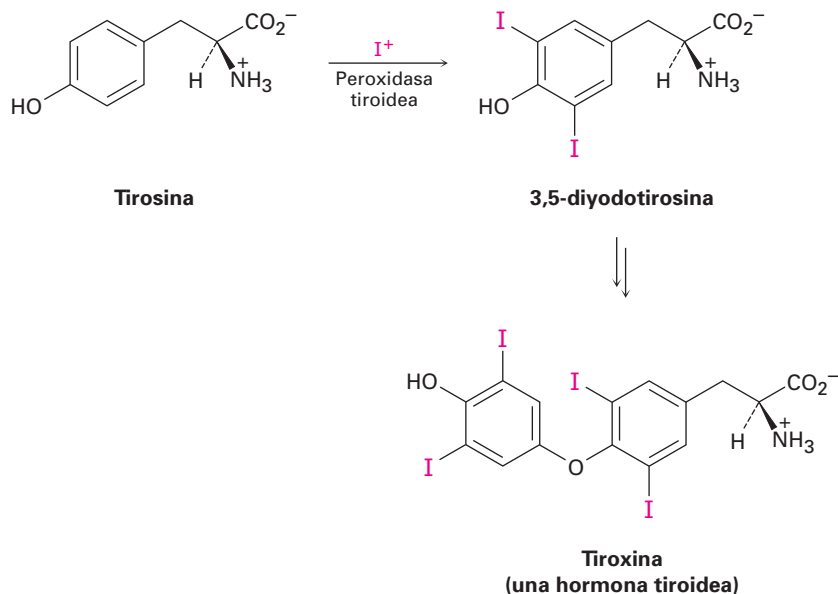
El cloro y el yodo pueden introducirse en anillos aromáticos por reacciones de sustitución electrofílica, pero el flúor es muy reactivo y sólo se obtiene por fluoración directa los productos monofluoroaromáticos con bajos rendimientos. Los anillos aromáticos reaccionan con Cl_2 en presencia del catalizador FeCl_3 para producir clorobenzenos, al igual de como reaccionan con Br_2 y FeBr_3 . Este tipo de reacción se utiliza en la síntesis de numerosos agentes farmacéuticos, incluyendo al diazepam agente contra la ansiedad, comercializado como Valium.



El yodo por sí mismo no es reactivo frente a los anillos aromáticos, por lo que debe añadirse a la reacción un agente oxidante como el peróxido de hidrógeno o una sal de cobre como el CuCl_2 . Estas sustancias aceleran la reacción de yodación oxidando el I_2 a una especie electrofílica más poderosa que reacciona como si fuera I^+ . El anillo aromático reacciona entonces con el I^+ de la forma típica, produciendo un producto de sustitución.



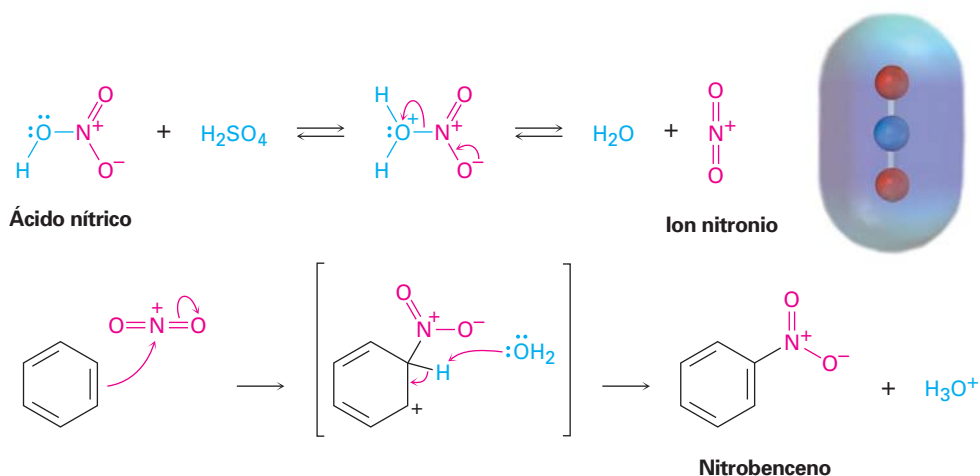
La halogenación electrofílica aromática ocurre en la biosíntesis de numerosas moléculas que ocurren en forma natural, particularmente aquellas producidas por los organismos marinos. En los humanos, el ejemplo bien conocido ocurre en la glándula tiroidea durante la biosíntesis de la tiroxina, una hormona tiroidea involucrada en la regulación del crecimiento y en el metabolismo; primero se yoda el aminoácido tirosina por la peroxidasa tiroidea, y se acoplan dos de las moléculas de tirosina yodadas. El agente yodante electrofílico es una especie I^+ , quizás ácido hipoyodoso (HIO), que se forma a partir del ion yoduro por la oxidación con H_2O_2 .



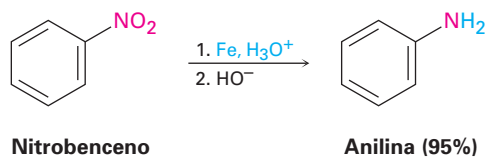
Nitración aromática

Los anillos aromáticos pueden nitrarse por la reacción con una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico concentrados, el electrófilo es el ion nitronio, NO_2^+ , el cual se genera a partir del HNO_3 por protonación y la pérdida de agua. El ion nitronio reacciona con el benceno para producir un carbocatión intermediario, y la pérdida del ion H^+ de este intermediario da el producto de sustitución neutro, nitrobenzénico (figura 16.4).

Figura 16.4 El mecanismo de la nitración electrofílica de un anillo aromático; un mapa de potencial electrostático del electrófilo reactivo NO_2^+ muestra que el átomo de nitrógeno es el más positivo (azul).



La nitración de un anillo aromático no ocurre en la naturaleza, pero es particularmente importante en el laboratorio debido a que el producto sustituido por un grupo nitro puede reducirse por reactivos como hierro, estaño, o SnCl_2 para producir una *arilamina*, ArNH_2 . La adhesión de un grupo amino a un anillo aromático por la secuencia en dos etapas de nitración/reducción es la parte clave de la síntesis industrial de varios colorantes y agentes farmacéuticos. En el capítulo 24 explicaremos esta reducción y otras reacciones de compuestos aromáticos de nitrógeno.



Sulfonación aromática

Los anillos aromáticos pueden sulfonarse por la reacción con ácido sulfúrico fumante, una mezcla de H_2SO_4 y SO_3 . El electrófilo reactivo es HSO_3^+ o SO_3 neutro, dependiendo de las condiciones de la reacción, y la sustitución ocurre por el mismo mecanismo en dos etapas visto previamente para la bromación y la nitración (figura 16.5). Sin embargo, nótese que la reacción de sulfonación es fácilmente reversible y puede ocurrir hacia adelante o hacia atrás, dependiendo de las condiciones de la reacción; se favorece la sulfonación en un ácido fuerte, pero la desulfonación se favorece en un ácido acuoso diluido y caliente.

Al igual que la nitración, la sulfonación aromática no ocurre de manera natural pero se utiliza ampliamente en la preparación de colorantes y agentes farmacéuticos; por ejemplo, los fármacos sulfa, como la sulfanilamida, estuvieron entre los primeros antibióticos utilizados clínicamente. Aunque hoy han sido reemplazados en gran medida por agentes más eficaces, los fármacos sulfa se siguen utilizando en el tratamiento de la meningitis y de las infecciones del tracto urinario. Estos fármacos se preparan comercialmente por un proceso que involucra la sulfonación aromática como la etapa clave.

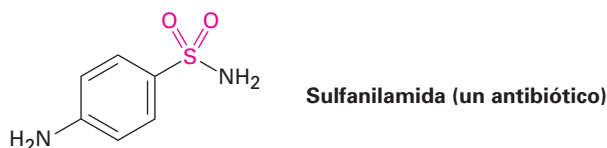
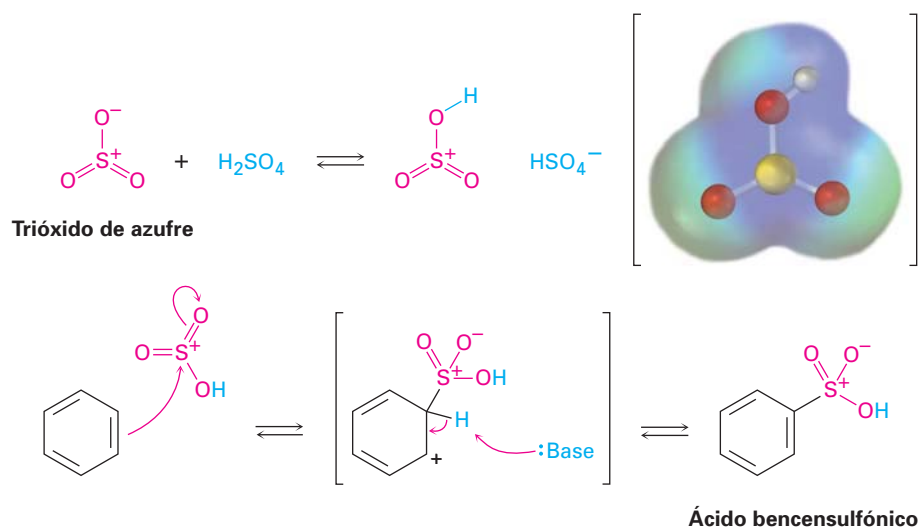
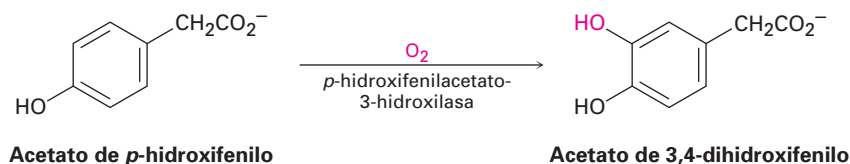


Figura 16.5 El mecanismo de la sulfonación electrofílica de un anillo aromático. Un mapa de potencial electrostático del electrófilo reactivo HOSO_2^+ muestra que el azufre y el hidrógeno son los átomos más positivos (azul).



Hidroxilación aromática

La hidroxilación directa de un anillo aromático para producir un hidroxibeneno (un *fenol*) es difícil y raras veces se hace en el laboratorio, pero ocurre con más frecuencia en las rutas biológicas, y un ejemplo es la hidroxilación del acetato de *p*-hidroxifenilo para dar acetato de 3,4-dihidroxifenilo. La reacción se cataliza por *p*-hidroxifenilacetato-3-hidroxilasa y requiere de oxígeno molecular, más la coenzima reducida del dinucleótido de flavina adenina, abreviada como FADH_2 .



Por analogía con otras sustituciones electrofílicas aromáticas, podría esperarse que para la reacción de hidroxilación se necesite que una especie de oxígeno electrofílico actúe como un "equivalente de OH^+ ". Esto es exactamente lo que sucede con el oxígeno electrofílico originado por la protonación del hidroxiperóxido FAD , RO-OH (figura 16.6); esto es, $\text{RO-OH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{ROH} + \text{OH}^+$; el hidroxiperóxido FAD se forma por la reacción de FADH_2 con O_2 .

Problema 16.2 ¿Cuántos productos podrían formarse en la cloración de *o*-xileno (*o*-dimetilbenzeno), *m*-xileno y *p*-xileno?

Problema 16.3 Cuando se trata el benceno con D_2SO_4 , el deuterio reemplaza lentamente los seis hidrógenos en el anillo aromático. Explique.

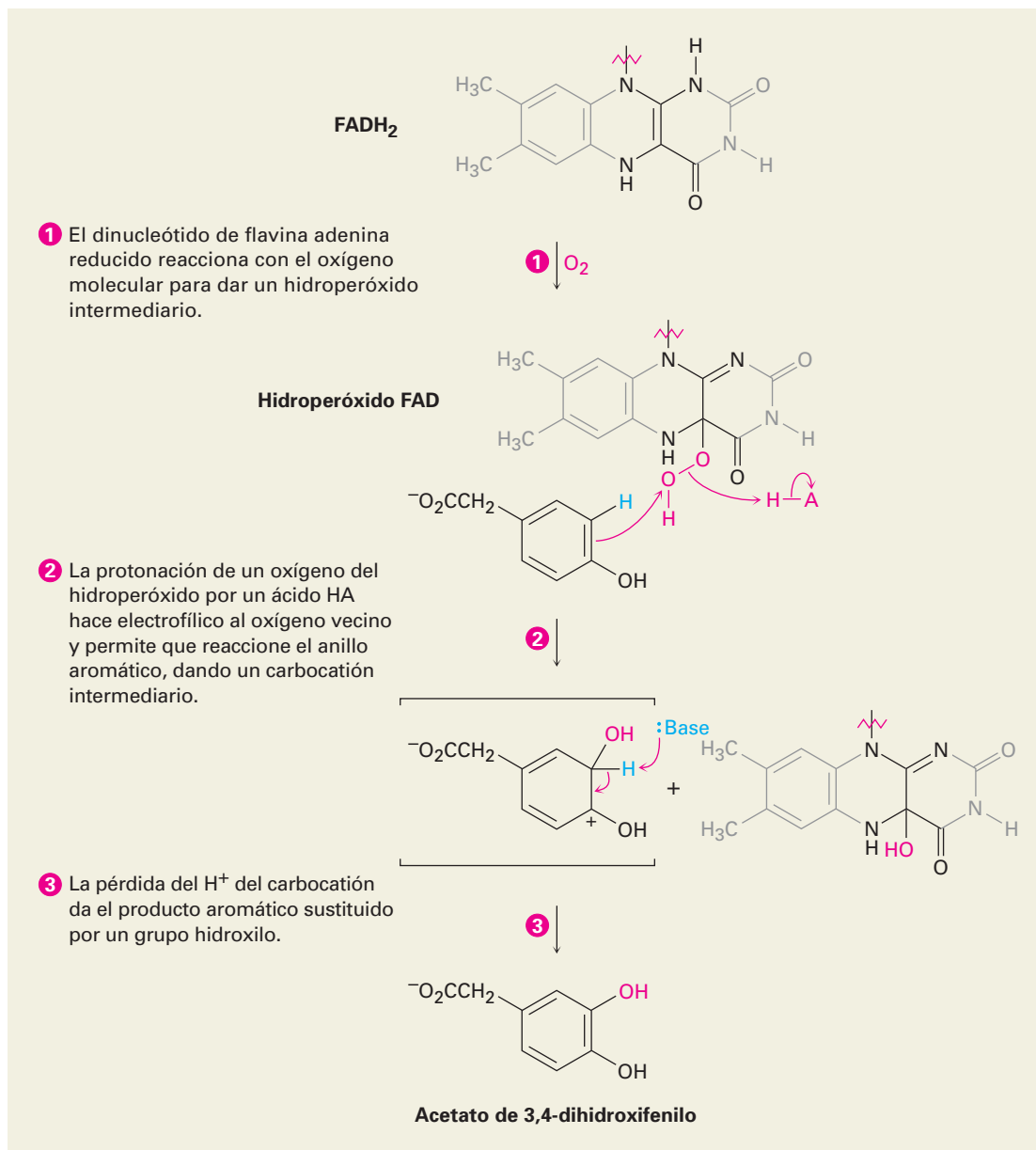


Figura 16.6 MECANISMO: El mecanismo de la hidroxilación electrofílica del acetato de *p*-hidroxifenilo, por la reacción con hidroperóxido FAD. La especie hidroxilante es un “equivalente de OH⁺” que se origina por la protonación del hidroxiperóxido FAD, RO-OH + H⁺ → ROH + OH⁺.

16.3 Alquilación y acilación de anillos aromáticos: la reacción de Friedel-Crafts

Entre las reacciones de sustitución electrofílica aromática más útiles en el laboratorio está la **alquilación**, la introducción de un grupo alquilo en el anillo de benceno; llamada **reacción de Friedel-Crafts** en honor a sus descubridores, se

realiza al tratar el compuesto aromático con un cloruro de alquilo, RCl , en presencia de $AlCl_3$ para generar un carbocatión electrófilo, R^+ . El cloruro de aluminio cataliza la reacción ayudando a disociar el haluro de alquilo de una manera muy similar a como el $FeBr_3$ cataliza las bromaciones aromáticas al polarizar el Br_2 (sección 16.1); la pérdida del H^+ completa la reacción (figura 16.7).

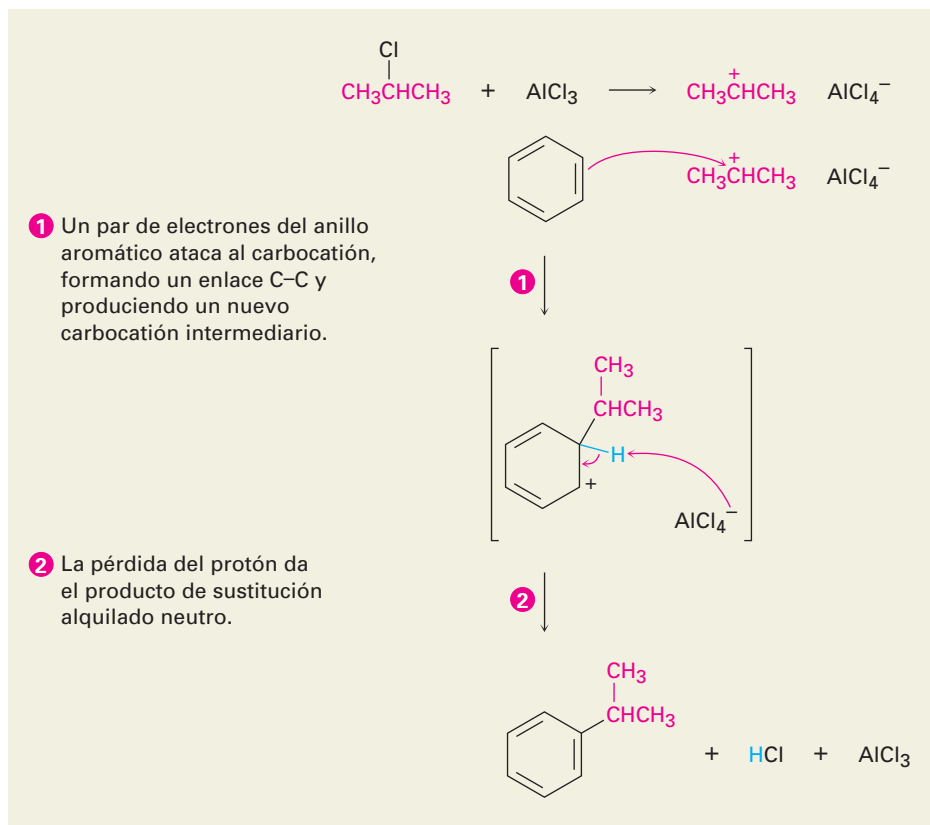
Figura 16.7 MECANISMO: El mecanismo de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts del benceno con 2-cloropropano para producir isopropilbenceno (cumeno). El electrófilo es un carbocatión, generado por la disociación asistida por $AlCl_3$ de un haluro de alquilo.

Charles Friedel

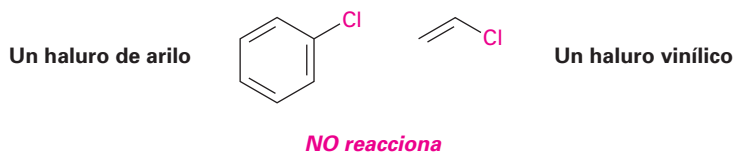
Charles Friedel (1832-1899) nació en Estrasburgo, Francia, y estudió en la Sorbona en París. Capacitado como mineralogista y químico, estuvo entre los primeros que intentaron la manufactura de diamantes sintéticos. Fue profesor de mineralogía en la Escuela de Minas antes de llegar a ser profesor de química en la Sorbona (1884-1899).

James Mason Crafts

James Mason Crafts (1839-1917) nació en Boston, Massachusetts, y se graduó en Harvard en 1858. Aunque no recibió un doctorado, estudió con químicos eminentes en Europa, por varios años, y en 1868 fue nombrado como el primer profesor de química en la recién fundada Universidad Cornell en Itaca, Nueva York. Sin embargo, los inviernos en Itaca resultaron ser tan severos que pronto se mudó al Instituto Tecnológico de Massachusetts, donde fungió como presidente de 1897 a 1900.



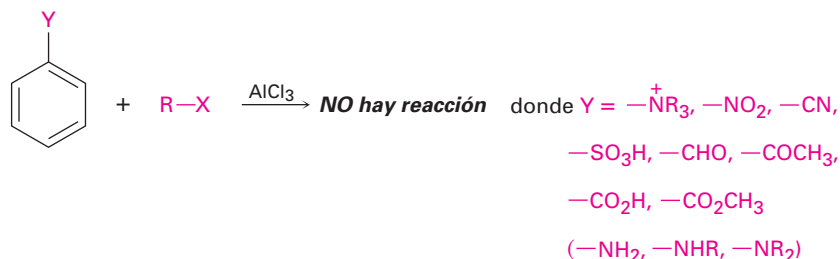
A pesar de su utilidad, la alquilación de Friedel-Crafts tiene varias limitaciones; entre otras cosas, sólo pueden utilizarse haluros de *alquilo*. Los haluros aromáticos (*arilo*) y los haluros vinílicos no reaccionan debido a que los carbocationes de arilo y vinílicos son muy altos en energía como para formarse bajo condiciones de Friedel-Crafts.



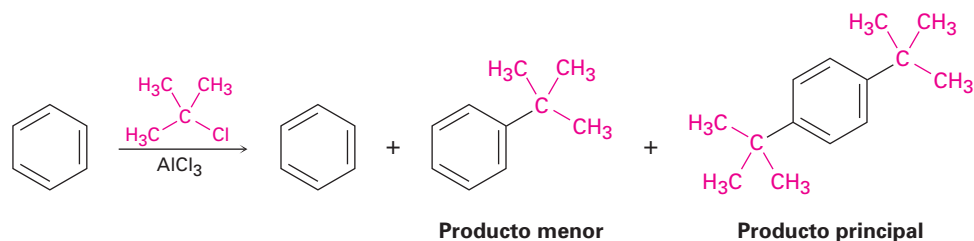
Otra limitación es que las reacciones de Friedel-Crafts no tienen éxito en los anillos aromáticos, que están sustituidos por un grupo que sustrae poderosamente electrones como el carbonilo ($C=O$) o por un grupo amino ($-NH_2$, NHR ,

–NR₂). En la siguiente sección veremos que de por sí la presencia de un grupo sustituyente en un anillo puede tener un efecto dramático en la reactividad subsecuente del anillo frente a una posterior sustitución electrofílica. Los anillos que contienen cualquiera de los sustituyentes listados en la figura 16.8 no experimentan la alquilación de Friedel-Crafts.

Figura 16.8 Limitaciones en el sustrato aromático en las reacciones de Friedel-Crafts. No ocurre la reacción si el sustrato tiene un sustituyente que sustrae electrones o un grupo amino.

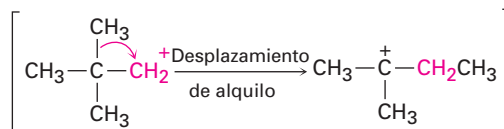
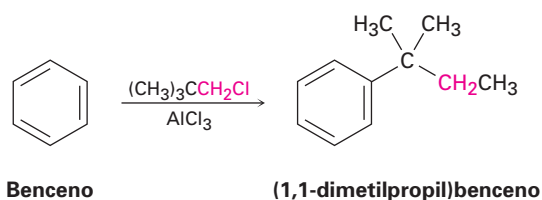
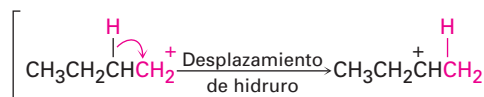
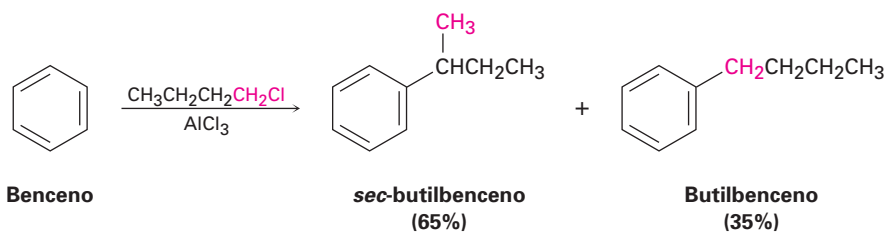


Una tercera limitación de la alquilación de Friedel-Crafts es que con frecuencia es difícil detener la reacción después de una sola sustitución. Una vez que el primer grupo alquilo está en el anillo, se facilita una segunda reacción de sustitución por razones que explicaremos en la siguiente sección. Por tanto, con frecuencia observamos la *polialquilación*. Por ejemplo, la reacción del benceno con 1 mol equivalente de 2-cloro-2-metilpropano genera *p*-di-*ter*-butilbenceno como el producto principal, junto con pequeñas cantidades de *ter*-butilbenceno y de benceno sin reaccionar; sólo se obtiene un alto rendimiento del producto de monoalquilación cuando se utiliza un gran exceso de benceno.

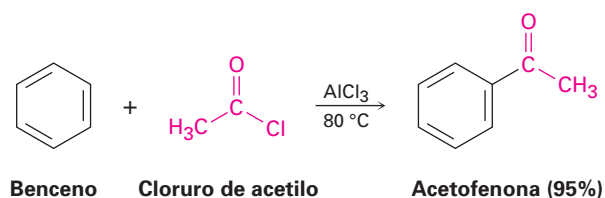


Una última limitación de la reacción de Friedel-Crafts es que a veces ocurre durante la reacción un rearrreglo del carbocatión de alquilo electrófilo, en particular cuando se utiliza un haluro de alquilo primario, por ejemplo, el tratamiento del benceno con 1-clorobutano a 0 °C da aproximadamente una proporción de 2:1 del producto rearrreglado (*sec*-butilo) al no rearrreglado (butilo).

Los rearrreglos del carbocatión que acompañan a las reacciones de Friedel-Crafts son como los que acompañan a las adiciones electrofílicas de alquenos (sección 6.11), y ocurren por desplazamiento de hidruro o por desplazamiento de alquilo; por ejemplo, el carbocatión butilo primario relativamente inestable producido por la reacción del 1-clorobutano con AlCl₃ rearrregla al carbocatión butilo secundario más estable por el desplazamiento de un átomo de hidrógeno y su par de electrones (un ion hidruro, H:⁻) del C2 al C1. De manera similar, la alquilación de un benceno con 1-cloro-2,2-dimetilpropano produce (1,1-dimetilpropil)benceno. El carbocatión primario formado inicialmente, se rearrregla a un carbocatión terciario por el desplazamiento de un grupo metilo y su par de electrones del C2 al C1.



Al igual que un anillo aromático se alquila por la reacción con un cloruro de alquilo, se **acila** por la reacción con un cloruro de ácido carboxílico, RCOCl, en presencia de AlCl_3 . Esto es, se sustituye un H por un **grupo acilo** ($-\text{COR}$) en el anillo aromático; por ejemplo, la reacción del benceno con cloruro de acetilo produce la cetona, acetofenona.



El mecanismo de la reacción de acilación de Friedel-Crafts es similar al de la alquilación de Friedel-Crafts, y las mismas limitaciones en el sustrato aromático anotadas previamente en la figura 16.8 para la alquilación también se aplican a la acilación. El electrófilo reactivo es un catión acilo estabilizado por resonancia, generado por la reacción entre el cloruro de acilo y el AlCl_3 (figura 16.9). Como indican las estructuras resonantes en la figura, se estabiliza un catión acilo por la interacción del orbital vacío en el carbono con los electrones del par no enlazado en el oxígeno vecino. Debido a esta estabilización, no ocurre el rearme del carbocatión durante la acilación.

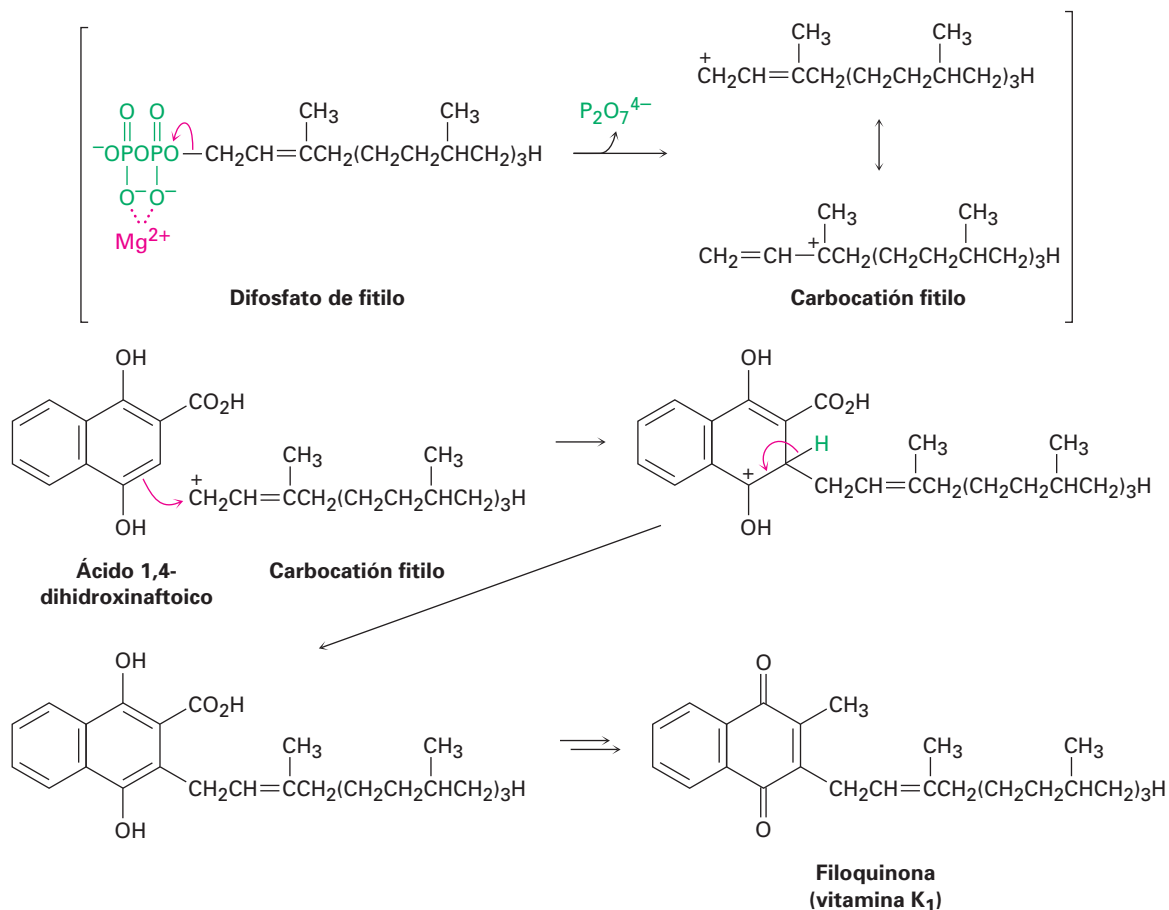


Figura 16.10 La biosíntesis de la filoquinona (vitamina K₁) a partir del ácido 1,4-dihidroxi-naftoico. El paso clave que une al carbono 20 de la cadena lateral del fitilo al anillo aromático es una reacción de sustitución electrofílica tipo Friedel-Crafts.

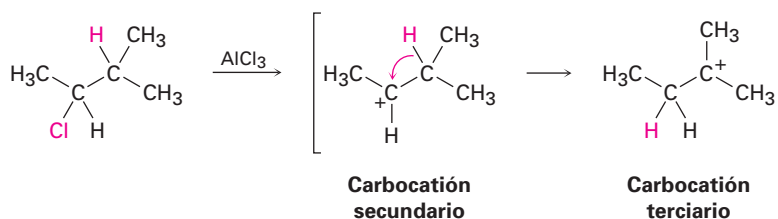
EJEMPLO RESUELTO 16.1

Predicción del producto de un rearrreglo del carbocación

La reacción de Friedel-Crafts del benceno con 2-cloro-3-metilbutano en presencia de $AlCl_3$ ocurre con un rearrreglo del carbocación. ¿Cuál es la estructura del producto?

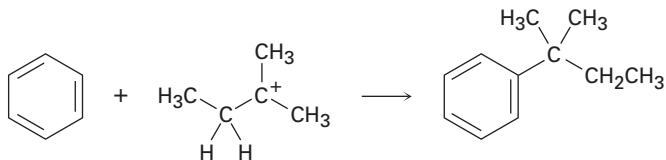
Estrategia

La reacción de Friedel-Crafts involucra la formación inicial de un carbocación, el cual puede rearrregarse por un desplazamiento de hidruro o por un desplazamiento de alquilo para dar un carbocación más estable. Dibuje el carbocación inicial, evalúe su estabilidad, y vea si el desplazamiento de un ion hidruro o de un grupo alquilo de un carbono vecino resultará en el incremento de la estabilidad. En el ejemplo presente, el carbocación inicial es uno secundario que puede rearrregarse a un terciario más estable por un desplazamiento de hidruro.



Use este carbocatión terciario más estable para completar la reacción de Friedel-Crafts.

Solución

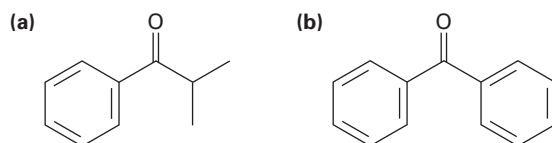


Problema 16.4 ¿Cuál de los siguientes haluros de alquilo esperarías que experimenten la reacción de Friedel-Crafts *sin* rearrreglo? Explique

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_3$ (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
 (d) $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{Cl}$ (e) Clorociclohexano

Problema 16.5 ¿Cuál es el producto de monosustitución principal de la reacción de Friedel-Crafts del benceno con 1-cloro-2-metilpropano en presencia de AlCl_3 ?

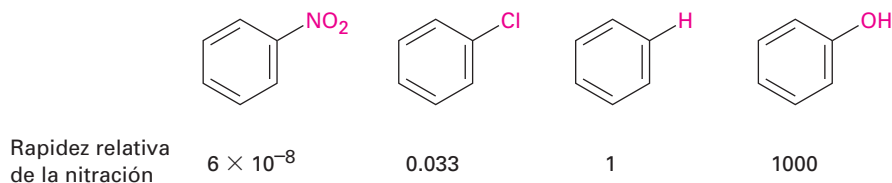
Problema 16.6 Identifique el cloruro de ácido carboxílico que podría utilizar en la acilación de Friedel-Crafts para preparar cada uno de los siguientes acilbencenos:



16.4 Efectos de los sustituyentes en anillos aromáticos sustituidos

Sólo puede formarse un producto cuando ocurre una sustitución electrofílica en el benceno, ¿pero qué sucedería si realizamos una reacción en un anillo aromático que ya tiene un sustituyente? Un sustituyente ya presente en el anillo tiene dos efectos.

■ **Los sustituyentes afectan la reactividad del anillo aromático.** Algunos sustituyentes activan el anillo, haciéndolo más reactivo que el benceno, y algunos desactivan el anillo, haciéndolo menos reactivo que el benceno; por ejemplo, en la nitración aromática un sustituyente $-\text{OH}$ hace al anillo 1000 veces más reactivo que el benceno, mientras que un sustituyente $-\text{NO}_2$ hace al anillo más de 10 millones de veces menos reactivo.



■ **Los sustituyentes afectan la orientación de la reacción.** Con frecuencia los tres productos disustituidos posibles —orto, meta y para— no se forman en cantidades iguales. En lugar de ello, la naturaleza del sustituyente ya presente en el anillo de benceno determina la posición de la segunda sustitución. La ta-

bla 16.1 lista los resultados experimentales para la nitración de algunos benenos sustituidos y muestra que algunos grupos orientan las sustitución principalmente a las posiciones orto y para, mientras que otros grupos orientan la sustitución principalmente a la posición meta.

Tabla 16.1 Orientación de la nitración en los benenos sustituidos

	Producto (%)				Producto (%)		
	Orto	Meta	Para		Orto	Meta	Para
Desactivadores orientadores meta				Desactivadores orientadores orto y para			
$-\overset{+}{N}(CH_3)_3$	2	87	11	$-F$	13	1	86
$-NO_2$	7	91	2	$-Cl$	35	1	64
$-CO_2H$	22	76	2	$-Br$	43	1	56
$-CN$	17	81	2	$-I$	45	1	54
$-CO_2CH_3$	28	66	6	Activadores orientadores orto y para			
$-COCH_3$	26	72	2	$-CH_3$	63	3	34
$-CHO$	19	72	9	$-OH$	50	0	50
				$-NHCOCH_3$	19	2	79

Como se muestra en la figura 16.11, los sustituyentes pueden clasificarse en tres grupos: *activadores y orientadores orto y para*, *desactivadores y orientadores orto y para*, y *desactivadores y orientadores meta*, no existen activadores y orientadores meta. Observe cómo los efectos orientadores de los grupos se correlacionan con sus reactividades; todos los grupos orientadores meta son desactivadores, y la mayor parte de los grupos orientadores orto y para son activadores. Los halógenos son únicos en ser orientadores orto y para pero débilmente desactivadores.

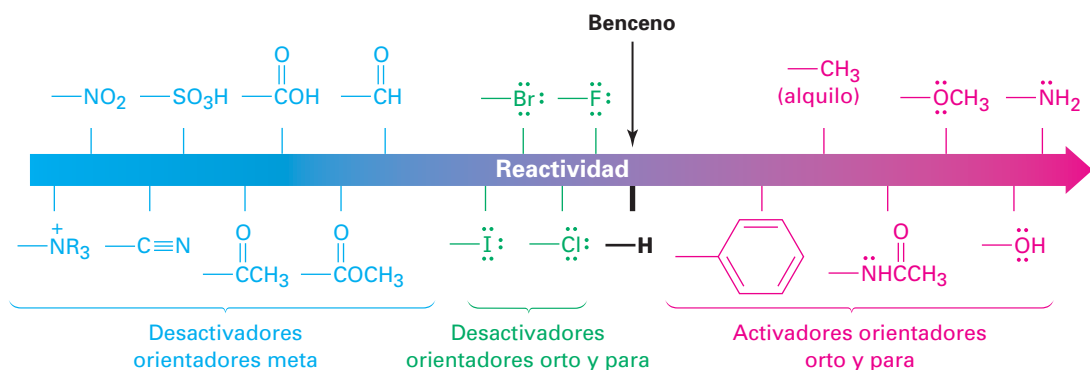
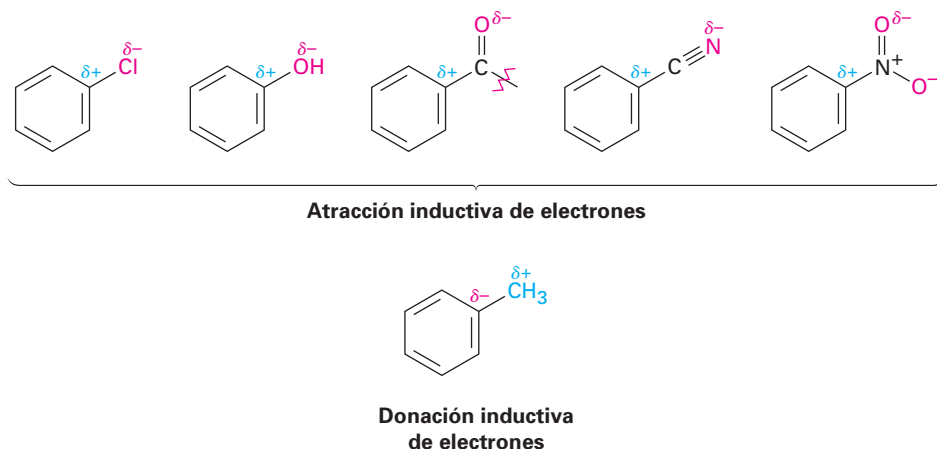
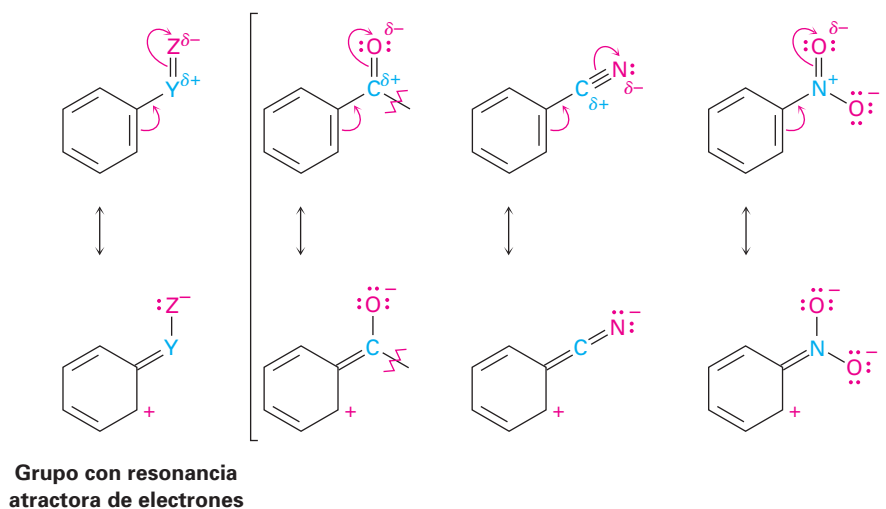


Figura 16.11 La clasificación de los efectos de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática. Todos los grupos activadores son orientadores orto y para, y todos los grupos desactivadores diferentes a los halógenos son orientadores meta, y los halógenos son únicos en ser desactivadores pero orientadores orto y para.

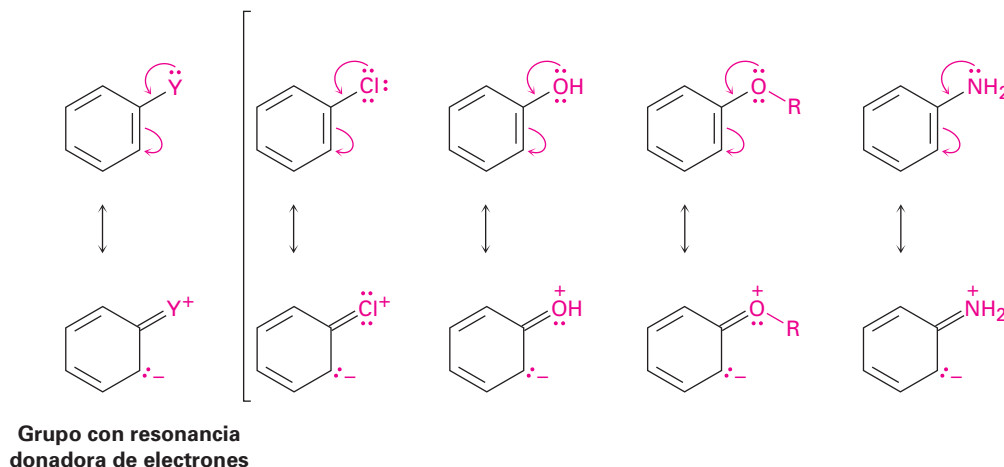
La reactividad y la orientación en las sustituciones electrofílicas aromáticas son controladas por una interacción de los efectos inductivos y de los efectos de resonancia. Como vimos en las secciones 2.1 y 6.9, un **efecto inductivo** es la atracción o donación de electrones a través de un enlace σ debido a la electronegatividad. Los halógenos, los grupos hidroxilo, carbonilo, ciano y nitro, *atraen* inductivamente electrones a través de un enlace σ que une al sustituyente a un anillo de benceno. El efecto es más pronunciado en los halobencenos y en los fenoles, en los que el átomo electronegativo está unido directamente al anillo, pero también es significativo en los compuestos carbonílicos, los nitrilos y los compuestos nitro, en los que el átomo electronegativo está más alejado. Por otro lado, los grupos alquilo *donan* inductivamente electrones, lo cual es el mismo efecto donante hiperconjugativo que ocasiona que los sustituyentes alquilo estabilicen a los alquenos (sección 6.6) y a los carbocationes (sección 6.9).



Un **efecto de resonancia** es la atracción o donación de electrones a través de un enlace π debido al traslape de un orbital p en el sustituyente con un orbital p en el anillo aromático. Por ejemplo, los sustituyentes carbonilo, ciano y nitro *atraen* electrones del anillo aromático por resonancia. Los electrones π fluyen de los anillos a los sustituyentes, dejando una carga positiva en el anillo. Observe que los sustituyentes con un efecto de resonancia atractor de electrones tienen la estructura general $-Y=Z$, donde el átomo Z es más electronegativo que Y .



Por el contrario, los sustituyentes halógeno, hidroxilo, alcohexilo ($-\text{OR}$) y amino *donan* electrones al anillo aromático por resonancia. Los electrones del par no enlazado fluyen de los sustituyentes al anillo, colocando una carga negativa en el anillo. Los sustituyentes con un efecto de resonancia donador de electrones tienen la estructura general $-\ddot{\text{Y}}$, donde el átomo Y tienen un par de electrones disponibles para donar al anillo.



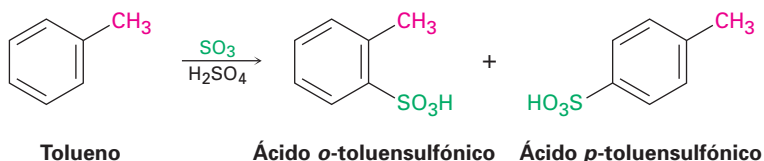
Un punto más: los efectos inductivos y los efectos de resonancia no actúan necesariamente en la misma dirección, por ejemplo, los sustituyentes halógeno, hidroxilo, alcohexilo y amino tienen efectos inductivos *atractores* de electrones debido a la electronegatividad del átomo $-\text{X}$, $-\text{O}$ o $-\text{N}$ unido al anillo aromático, pero tienen efectos de resonancia *donadores* de electrones debido al par de electrones no enlazado en los mismos átomos $-\text{X}$, $-\text{O}$ o $-\text{N}$. Cuando los dos efectos actúan en direcciones opuestas, domina el más fuerte de los dos.

EJEMPLO RESUELTO 16.2**Predicción del producto de una reacción de sustitución electrofílica aromática**

Prediga el producto principal de la sulfonación del tolueno.

Estrategia

Identifique el sustituyente presente en el anillo y decida si es orientador orto y para u orientador meta; de acuerdo con la figura 16.11, un sustituyente alquilo es orientador orto y para, así que la sulfonación del tolueno da principalmente una mezcla de ácido *o*-toluensulfónico y de ácido *p*-toluensulfónico.

Solución

Problema 16.7 Escriba estructuras resonantes para el nitrobenceno para mostrar el efecto de resonancia atractor de electrones del grupo nitro.

Problema 16.8 Escriba estructuras resonantes para el clorobenceno para mostrar el efecto de resonancia donador de electrones del grupo cloro.

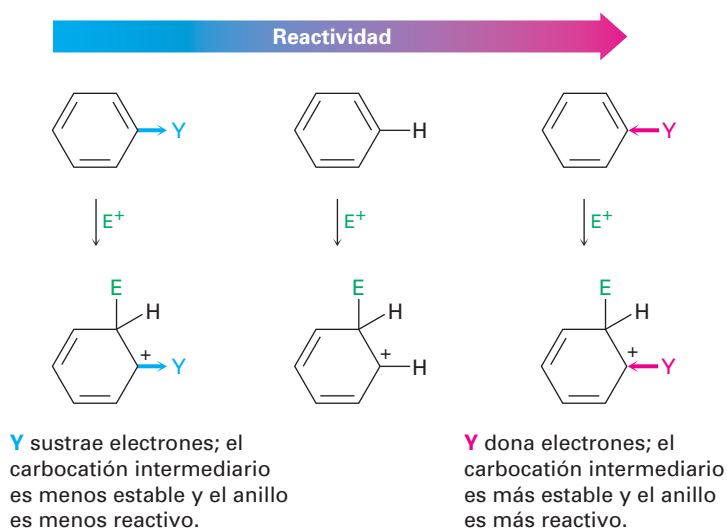
- Problema 16.9** Prediga el producto principal de las siguientes reacciones:
- (a) Nitración del bromobenceno (b) Bromación del nitrobenceno
 (c) Cloración del fenol (d) Bromación de la anilina

16.5 Una explicación de los efectos de los sustituyentes

Activación y desactivación de los anillos aromáticos

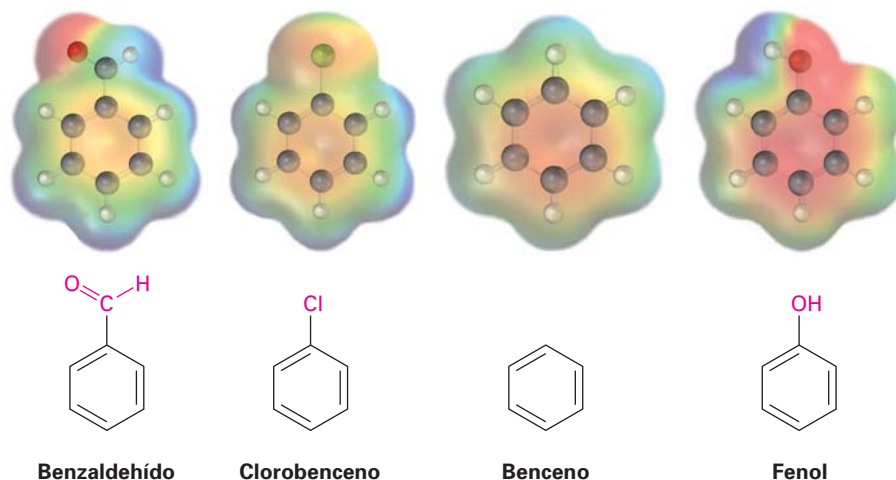
¿Qué es lo que hace activador o desactivador a un grupo? La característica común de todos los grupos activadores es que *donan* electrones al anillo, por lo que lo hacen más rico en electrones, estabilizan el carbocatión intermediario, y disminuyen la energía de activación para su formación. Los grupos hidroxilo, alcóxido y amino son activadores, debido a que su poderoso efecto de resonancia donador de electrones supera su débil efecto inductivo atractor de electrones. Los grupos alquilo son activadores debido a su efecto inductivo donador de electrones.

Por el contrario, la característica común de todos los grupos desactivadores es que *atraen* electrones del anillo, por lo que hacen al anillo más pobre en electrones, desestabilizan el carbocatión intermediario e incrementan la energía de activación para su formación. Los grupos carbonilo, ciano y nitro son desactivadores debido a sus efectos inductivos y de resonancia atractores de electrones. Los halógenos son desactivadores debido a que su poderoso efecto inductivo atractor de electrones supera su débil efecto de resonancia donador de electrones.



La figura 16.12 compara los mapas de potencial electrostático del benzaldehído (desactivado), del clorobenceno (débilmente desactivado) y del fenol (activado) con el del benceno. El anillo es más positivo (amarillo-verde) cuando está presente un grupo atractor de electrones como el $-\text{CHO}$ o el $-\text{Cl}$ y es más negativo (rojo) cuando está presente un grupo donador de electrones como el $-\text{OH}$.

Figura 16.12 Los mapas de potencial electrostático del benceno y de varios bencenos sustituidos muestran que un grupo atractor de electrones ($-\text{CHO}$ o $-\text{Cl}$) hace al anillo más pobre en electrones (amarillo-verde), mientras que un grupo donador de electrones ($-\text{OH}$) hace al anillo más rico en electrones (rojo).

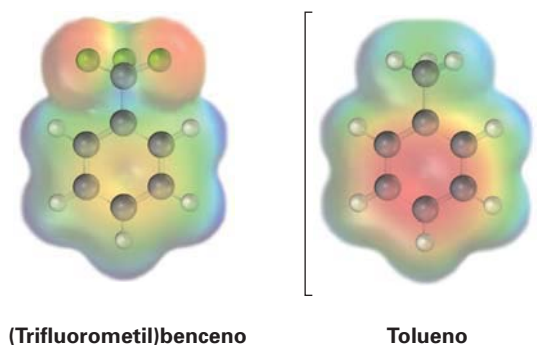


Problema 16.10 Clasifique los compuestos en cada grupo en orden a su reactividad a la sustitución electrofílica:

- (a) Nitrobenceno, fenol, tolueno, benceno
- (b) Fenol, benceno, clorobenceno, ácido benzoico
- (c) Benceno, bromobenceno, benzaldehído, anilina

Problema 16.11 Utilice la figura 16.11 para explicar por qué las alquilaciones de Friedel-Crafts dan con frecuencia la polisustitución, pero las acilaciones de Friedel-Crafts no.

Problema 16.12 Se muestra un mapa de potencial electrostático del (trifluorometil)benceno, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$. ¿Esperaría que el (trifluorometil)benceno sea más reactivo o menos reactivo que el tolueno frente a la sustitución electrofílica? Explique.



Activadores y orientadores orto y para: grupos alquilo

Los efectos inductivos y de resonancia explican los efectos orientadores de los sustituyentes así como sus efectos activadores o desactivadores; por ejemplo, considere los grupos alquilo los cuales tienen un efecto inductivo donador de electrones y son orientadores orto y para. En la figura 16.13 se muestran los resultados de la nitración del tolueno.

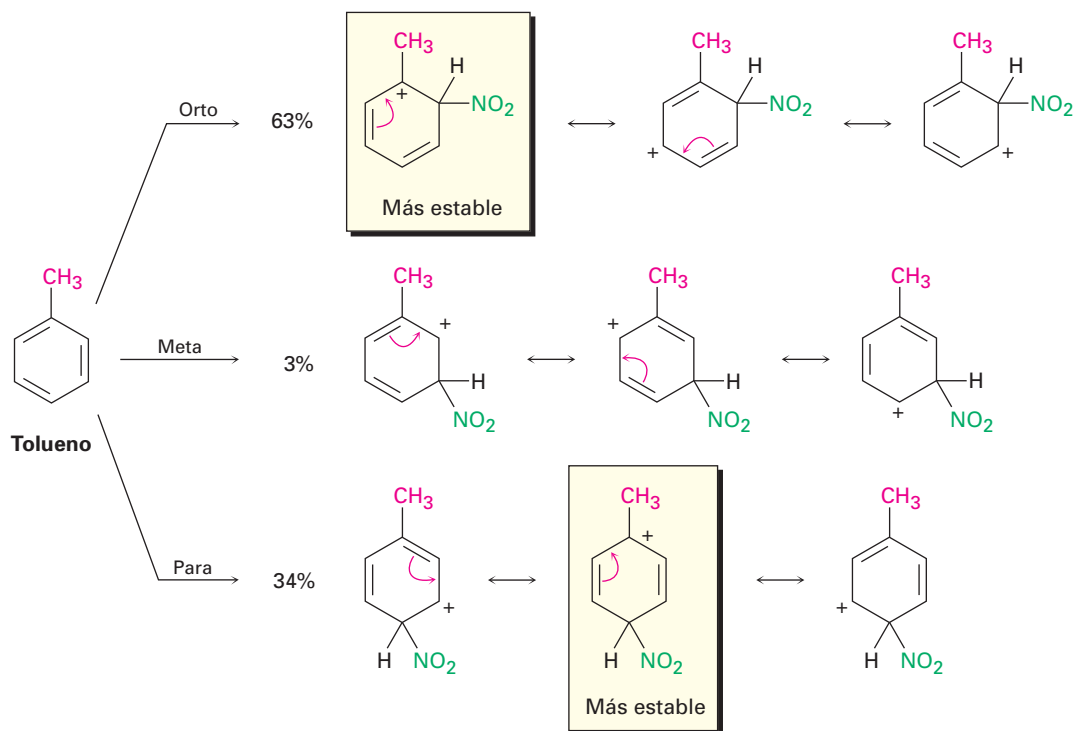


Figura 16.13 Los carbocationes intermediarios en la nitrición del tolueno. Los intermediarios orto y para son más estables que el intermediario meta debido a que la carga positiva está en el carbono terciario en lugar de un carbono secundario.

La nitrición del tolueno puede ocurrir en las posiciones orto, meta o para al grupo metilo, dando los tres carbocationes intermediarios mostrados en la figura 16.13. Los tres carbocationes intermediarios están estabilizados por resonancia, pero *los intermediarios orto y para están más estabilizados que el intermediario meta*. Para las reacciones orto y para, pero no para la reacción meta, una forma resonante coloca la carga positiva directamente en el carbono sustituido con el metilo, donde está en una posición terciaria y puede ser estabilizado mejor por el efecto inductivo donador de electrones del grupo metilo; por tanto, los intermediarios orto y para son más bajos en energía que el intermediario meta y se forman más rápido.

Activadores y orientadores orto y para: OH y NH₂

Los grupos hidroxilo, alcohexilo y amino también son activadores orto-para, pero por una razón distinta a la de los grupos alquilo. Como se describió en la sección previa, los grupos hidroxilo, alcóxido y amino tienen un poderoso efecto de resonancia donador de electrones que supera un débil efecto inductivo atractor de electrones; por ejemplo, cuando se nitra el fenol sólo se observa una reacción orto y para. Como se muestra en la figura 16.14, los tres carbocationes intermediarios posibles son estabilizados por resonancia, pero los intermediarios de la reacción orto y para son los más estabilizados. Sólo los intermediarios orto y para tienen formas resonantes en las que la carga positiva es estabilizada por la donación de un par de electrones del oxígeno. El intermediario de la reacción meta no tiene tal estabilización.

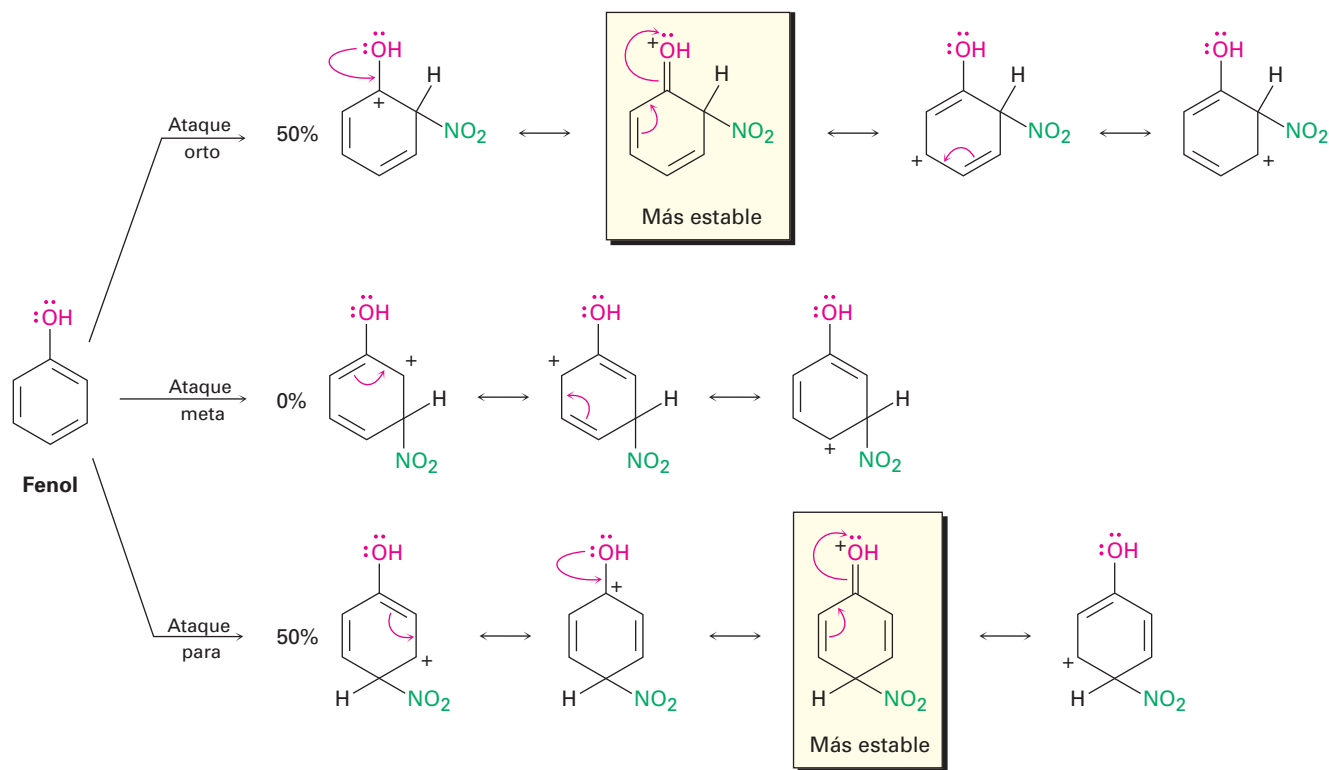
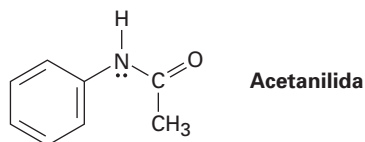


Figura 16.14 Los carbocationes intermedios en la nitación del fenol. Los intermedios orto y para son más estables que el intermedio meta debido a la resonancia donadora de electrones del oxígeno.

Problema 16.13 La acetanilida es menos reactiva que la anilina frente a la sustitución electrofílica. Explique.



Desactivadores y orientadores orto y para: halógenos

Los halógenos son desactivadores debido a que su poderoso efecto inductivo atractor de electrones supera su débil efecto de resonancia donador de electrones, y aunque débil, sólo se siente en las posiciones orto y para ese efecto de resonancia donador de electrones (figura 16.15); por tanto, un sustituyente halógeno puede estabilizar la carga positiva del carbocatión intermedio de la reacción orto y para de la misma manera en la que pueden los sustituyentes hidroxilo y amino. Sin embargo, el intermedio meta no tiene tal estabilización y por lo tanto se forma más lentamente.

Observe otra vez que los halógenos, los grupos hidroxilo, alcóxido y amino *atraen* inductivamente electrones y *donan* electrones por resonancia. Los halóge-

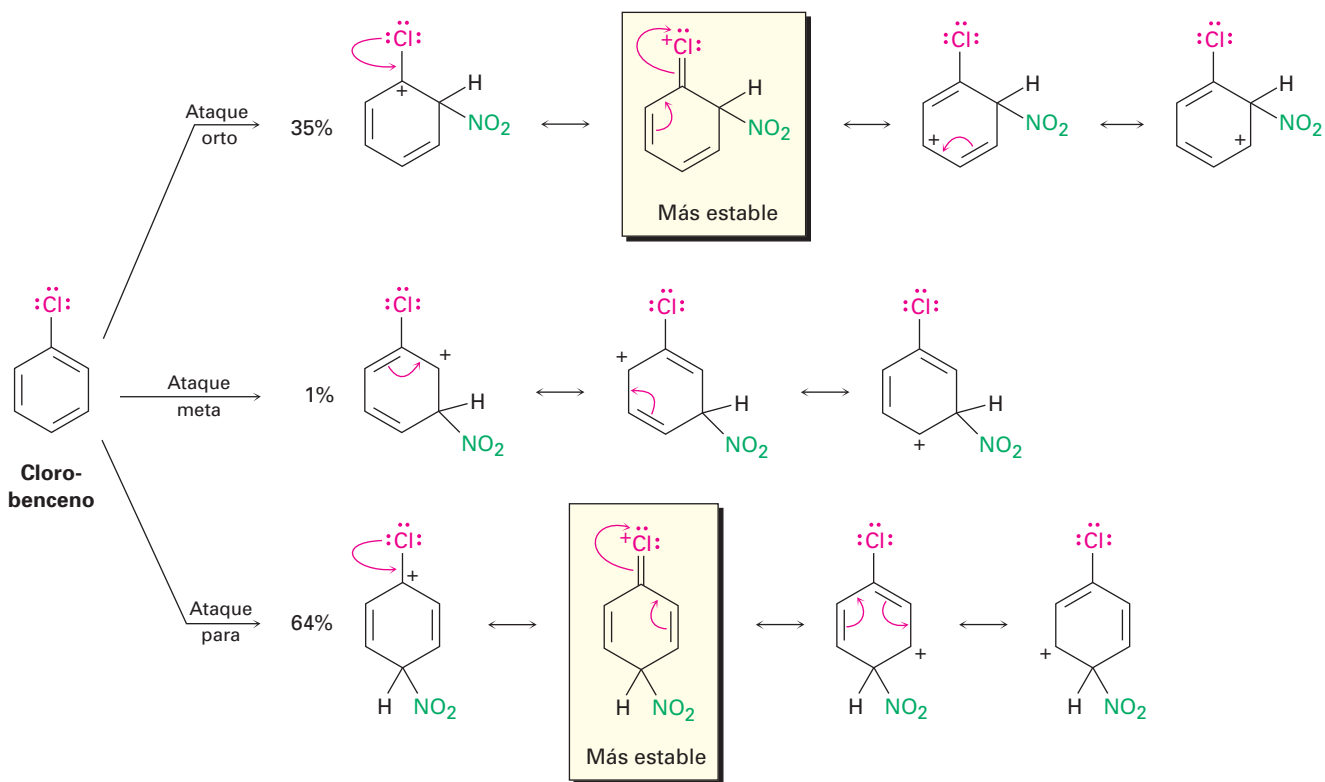


Figura 16.15 Los carbocationes intermedios en la nitroación del clorobenceno. Los intermedios orto y para son más estables que el intermedio meta debido a la donación de electrones del par de electrones no enlazado del halógeno.

nos tienen un poderoso efecto inductivo atractor de electrones pero un débil efecto de resonancia donador de electrones y, por tanto, son desactivadores. Los grupos hidroxilo, alcóxido y amino tienen un débil efecto inductivo atractor de electrones pero un poderoso efecto de resonancia donador de electrones y por lo tanto son activadores; sin embargo, todos son orientadores orto y para debido al par de electrones no enlazado en el átomo unido al anillo aromático.

Desactivadores y orientadores meta

Los desactivadores y orientadores meta, como el $-\text{CHO}$, actúan a través de una combinación de efectos inductivos y de resonancia atractores de electrones que se refuerzan entre sí y se sienten más poderosamente en las posiciones orto y para. Como resultado, los intermedios orto y para son menos estables así que la reacción con un electrófilo ocurre en la posición meta (figura 16.16).

Problema 16.14 Dibuje las estructuras resonantes para los intermedios de la reacción de un electrófilo en las posiciones orto, meta y para del nitrobenzénico. ¿Cuáles intermedios son los más estables?

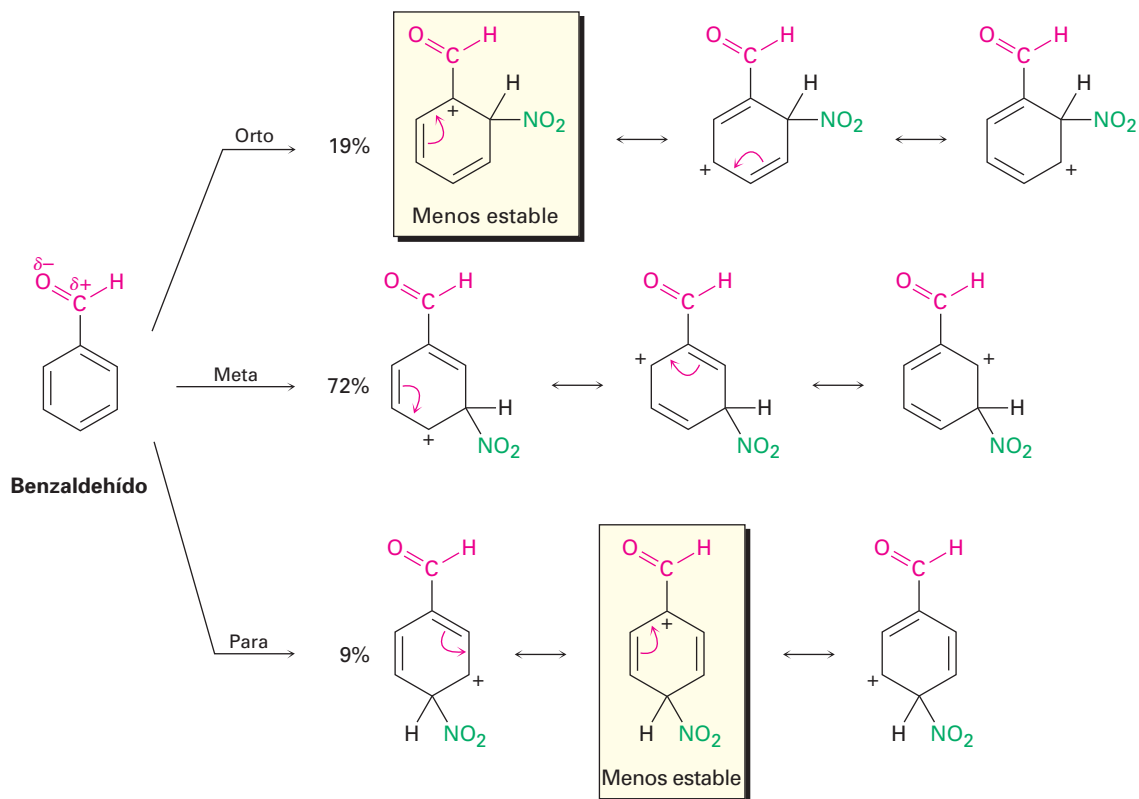


Figura 16.16 Los carbocationes intermedios en la cloración del benzaldehído. Los intermedios orto y para son menos estables que el intermedio meta.

Un resumen de los efectos de los sustituyentes en la sustitución aromática En la tabla 16.2 se muestra un resumen de los efectos activadores y orientadores de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática.

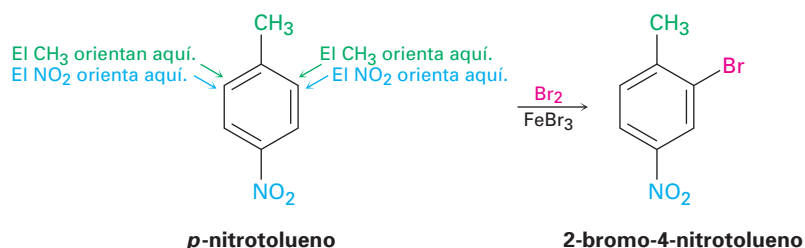
Tabla 16.2 Efectos de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática

Sustituyente	Reactividad	Efecto orientador	Efecto inductivo	Efecto de resonancia
$-\text{CH}_3$	Activador	Orto, para	Donador débil	—
$-\text{OH}, -\text{NH}_2$	Activador	Orto, para	Atractor débil	Donador poderoso
$-\text{F}, -\text{Cl}$ $-\text{Br}, -\text{I}$	Desactivador	Orto, para	Atractor poderoso	Donador débil
$-\text{NO}_2, -\text{CN},$ $-\text{CHO}, -\text{CO}_2\text{R}$ $-\text{COR}, -\text{CO}_2\text{H}$	Desactivador	Meta	Atractor poderoso	Atractor poderoso

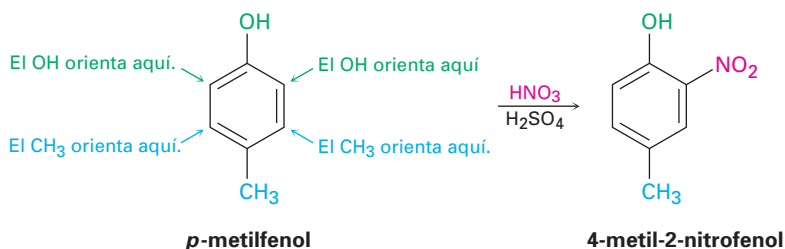
16.6 Bencenos trisustituídos: aditividad de efectos

La sustitución electrofílica de un anillo de benceno disustituído está regida por los mismos efectos de resonancia e inductivos que afectan a los anillos monosustituídos. La única diferencia es que ahora es necesario considerar los efectos aditivos de los dos grupos diferentes. En la práctica, esto no es tan difícil como suena; por lo regular son suficientes tres reglas.

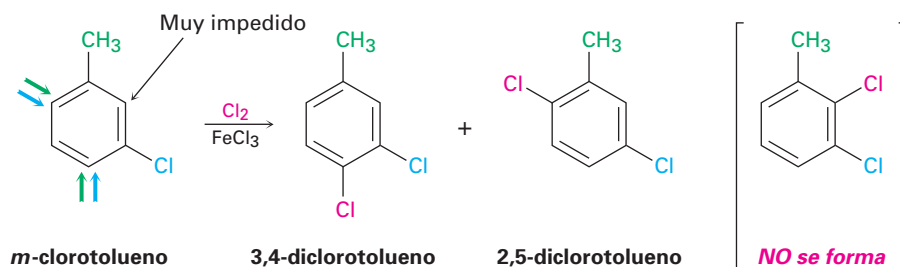
1. Si los efectos orientadores de los dos grupos se refuerzan entre sí, la situación es sencilla; por ejemplo, en el *p*-nitrotolueno el metilo y el grupo nitro orientan la sustitución posterior a la misma posición (orto al metilo = meta al nitro). Por tanto, se forma un solo producto en la sustitución electrofílica.



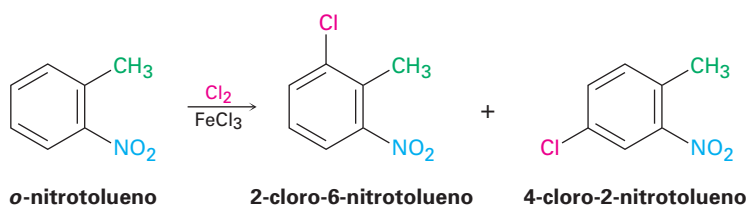
2. Si los efectos orientadores de los dos grupos son opuestos entre sí, el grupo activador más poderoso tiene la influencia dominante, pero con frecuencia resultan mezclas de productos. Por ejemplo, la bromación del *p*-metilfenol produce principalmente 2-bromo-4-metilfenol debido a que el $-\text{OH}$ es un activador más poderoso que el $-\text{CH}_3$.



3. Rara vez ocurre la sustitución posterior entre los dos grupos en un compuesto meta disustituído debido a que este sitio está muy impedido. Por tanto, los anillos aromáticos con tres sustituyentes adyacentes deben prepararse por alguna otra ruta, por lo general por la sustitución de un compuesto orto disustituído.



Pero:



EJEMPLO RESUELTO 16.3

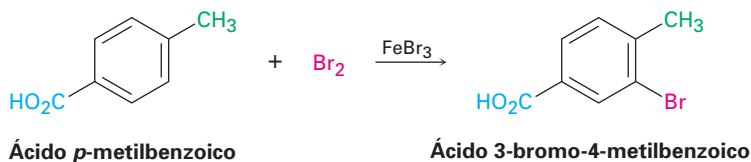
Predicción del producto de sustitución en un benceno disustituído

¿Qué producto esperarías de la bromación del ácido *p*-metilbenzoico?

Estrategia

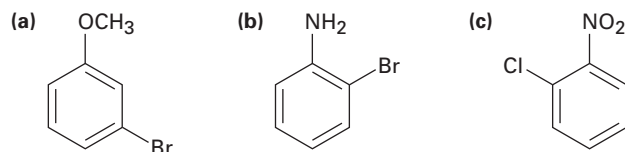
Identifique los dos sustituyentes presentes en el anillo, decida el efecto orientador de cada uno y, si es necesario, decida cuál sustituyente es el activador más poderoso. En el caso presente, el grupo carboxilo ($-\text{CO}_2\text{H}$) es un orientador meta y el grupo metilo es un orientador orto y para. Ambos grupos orientan la bromación a la posición al lado del grupo metilo, produciendo ácido 3-bromo-4-metilbenzoico.

Solución



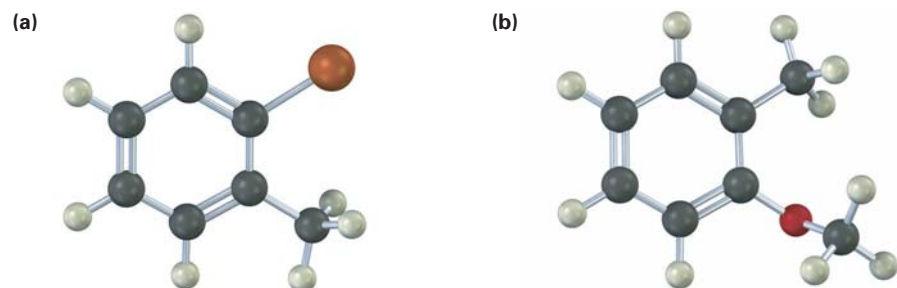
Problema 16.15

¿En qué posición esperarías que ocurra la sustitución electrofílica en cada una de las siguientes sustancias?



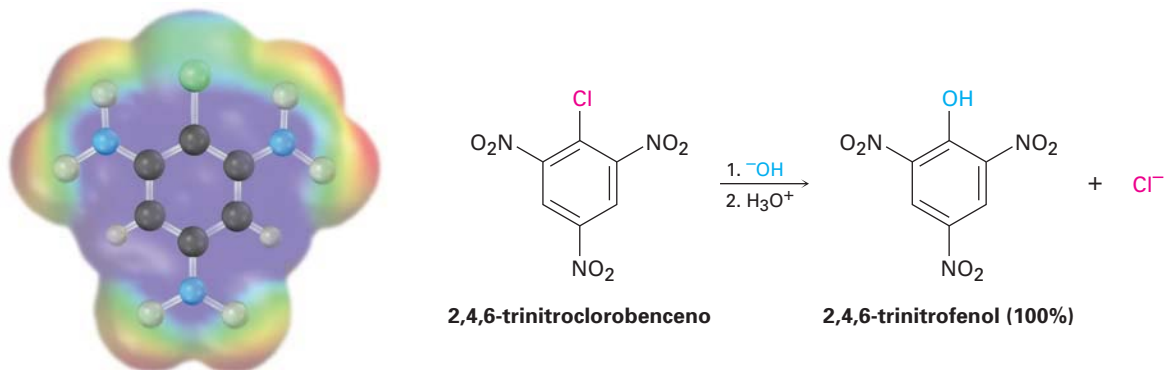
Problema 16.16

Muestre el (los) producto(s) principal(es) de la reacción de las siguientes sustancias con (i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$, AlCl_3 y (ii) HNO_3 , H_2SO_4 .

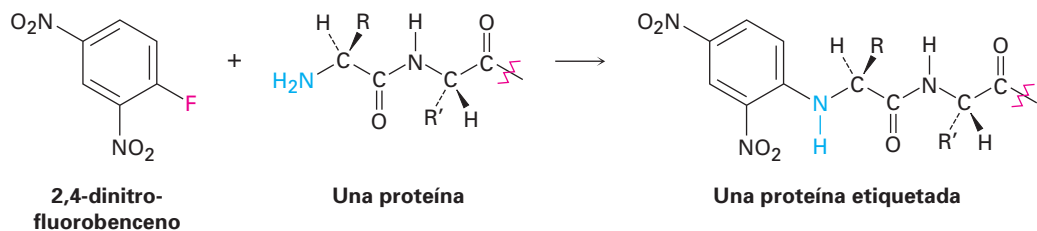


16.7 Sustitución nucleofílica aromática

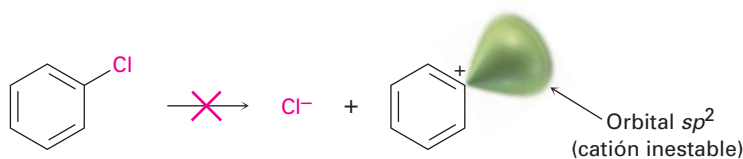
Como hemos visto, por lo general las reacciones de sustitución aromáticas ocurren por un mecanismo *electrofílico*; sin embargo, los haluros de arilo que tienen sustituyentes atractores de electrones también pueden experimentar **sustitución nucleofílica aromática**; por ejemplo, el 2,4,6-trinitroclorobenceno reacciona con NaOH acuoso a temperatura ambiente para dar 2,4,6-trinitrofenol. El nucleófilo OH^- ha sustituido el Cl^- .



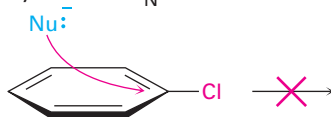
A pesar de que la sustitución nucleofílica aromática es mucho menos común que la sustitución electrofílica tiene ciertos usos. Uno de tales usos es la reacción de las proteínas con 2,4-dinitrofluorobenceno, conocido como *reactivo de Sanger*, para adherir una “etiqueta” al grupo terminal NH_2 del aminoácido en uno de los extremos de la cadena proteínica.



¿Cómo sucede esta reacción? Aunque parece superficialmente similar a las reacciones de sustitución nucleofílicas $\text{S}_{\text{N}}1$ y $\text{S}_{\text{N}}2$ de los haluros de alquilo discutidas en el capítulo 11, debe ser diferente debido a que los haluros de arilo son inertes a las condiciones de $\text{S}_{\text{N}}1$ y de $\text{S}_{\text{N}}2$. Las reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ no ocurren con haluros de arilo debido a que la disociación del haluro es energéticamente desfavorable debido a la inestabilidad del catión arilo potencial producido. Las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ no ocurren con los haluros de alquilo debido a que el carbono halo-sustituido del anillo aromático está protegido estéricamente de la aproximación lateral. Para que un nucleófilo reaccione con un haluro de arilo, tendría que aproximarse directamente a través del anillo aromático e invertir la estereoquímica del carbono del anillo aromático, —una imposibilidad geométrica.



La reacción de disociación no ocurre debido a que el catión arilo es inestable; por tanto, no hay reacción S_N1 .



El desplazamiento lateral está bloqueado estéricamente, por tanto, no hay reacción S_N2 .

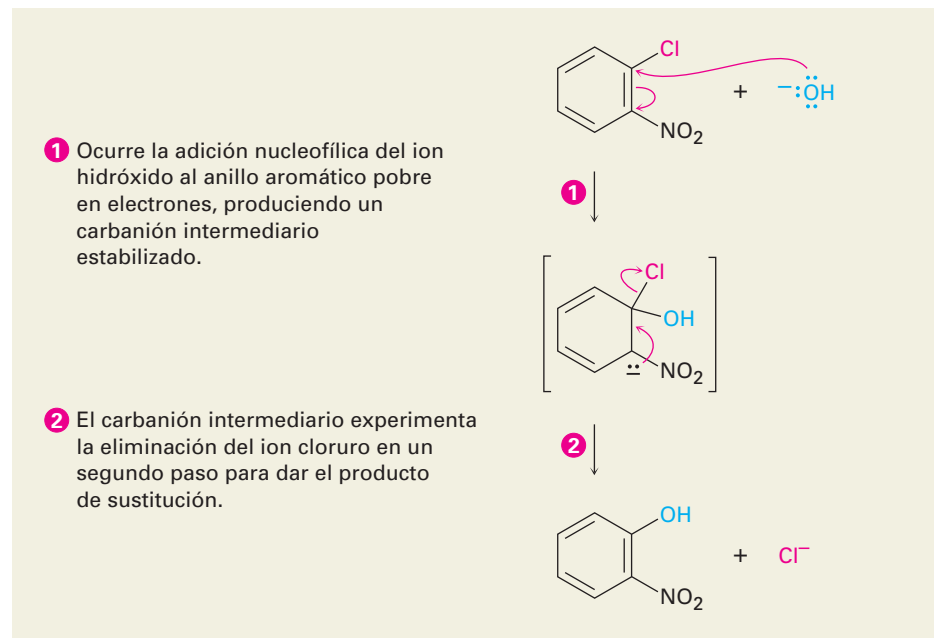
Jacob Meisenheimer

Jacob Meisenheimer (1876-1934) nació en Greisheim, Alemania, y recibió su doctorado en Munich. Fue profesor de química en las universidades de Berlín y de Tübingen.

Las sustituciones nucleofílicas en un anillo aromático proceden por el mecanismo mostrado en la figura 16.17. El nucleófilo primero se adiciona al haluro de arilo deficiente electrónicamente, formando un intermediario estabilizado por resonancia cargado negativamente llamado *complejo de Meisenheimer*. El ion haluro se elimina en el segundo paso.

Figura 16.17 MECANISMO:

El mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática. La reacción ocurre en dos pasos e involucra un carbanión intermediario estabilizado por resonancia.



La sustitución nucleofílica aromática sólo ocurre si el anillo aromático tiene un sustituyente atractor de electrones en una posición orto o para al grupo saliente. A mayor cantidad de tales sustituyentes, más rápida la reacción. Como muestra la figura 16.18, sólo los sustituyentes atractores de electrones orto y para estabilizan el anión intermediario a través de la resonancia; un sustituyente meta no ofrece tal estabilización por resonancia. Por tanto, el *p*-cloronitrobeneno y el *o*-cloronitrobeneno reaccionan con el ion hidróxido a 130 °C para generar productos de sustitución, pero el *m*-cloronitrobeneno es inerte al OH^- .

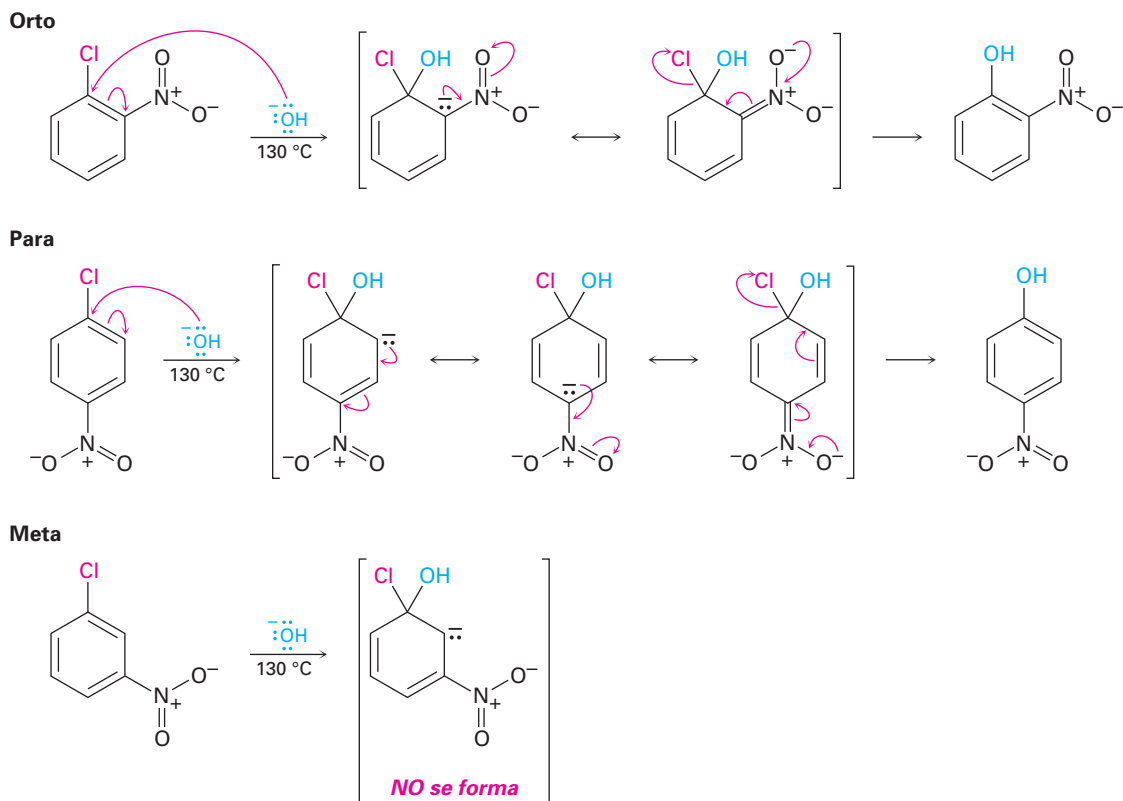
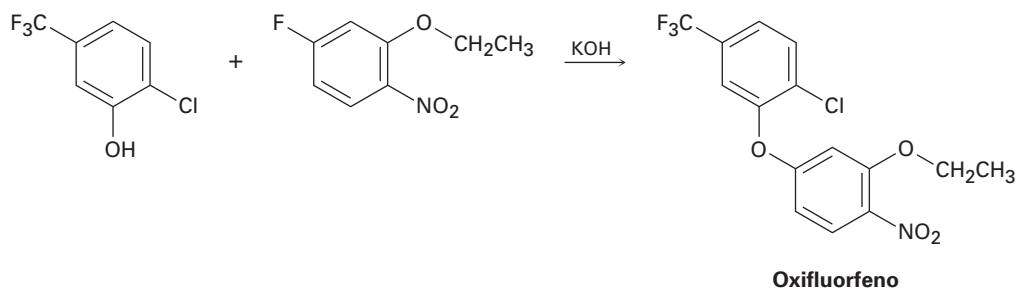


Figura 16.18 La sustitución nucleofílica aromática de los nitroclorobencenos. Sólo en los intermediarios orto y para se estabiliza la carga negativa por una interacción de resonancia con el grupo nitro, así que sólo los isómeros orto y para experimentan la reacción.

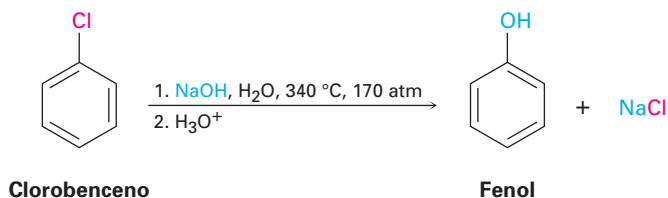
Nótese las diferencias entre las sustituciones electrofílicas y nucleofílicas aromáticas. Las sustituciones electrofílicas se favorecen por los sustituyentes *donadores* de electrones, los cuales estabilizan al carbocatión intermediario, mientras que las sustituciones nucleofílicas se favorecen por los sustituyentes *atractores* de electrones, los cuales estabilizan un carbanión intermediario. Los grupos atractores de electrones que *desactivan* anillos para la sustitución electrofílica (nitro, carbonilo, ciano, etc.) los *activan* para una sustitución nucleofílica. Lo que es más, estos grupos son orientadores meta en la sustitución electrofílica, pero son orientadores orto-para en la sustitución nucleofílica. Además, las sustituciones electrofílicas reemplazan el hidrógeno en el anillo, mientras que las sustituciones nucleofílicas reemplazan un grupo saliente, por lo general al ion haluro.

Problema 16.17 El herbicida oxifluorfenol puede prepararse por la reacción entre un fenol y un fluoruro de arilo. Proponga un mecanismo.

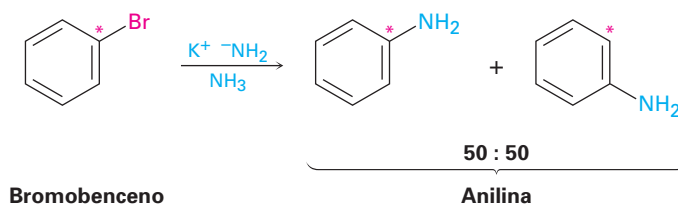


16.8 Bencino

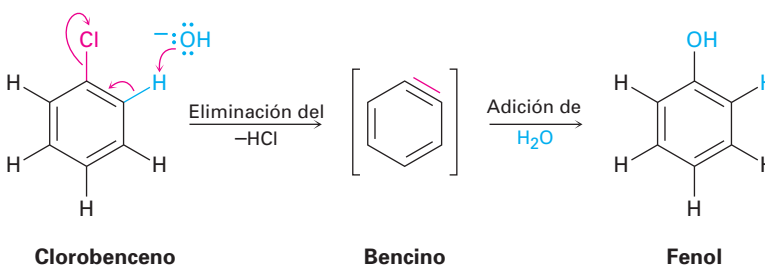
Los halobencenos sin sustituyentes atractores de electrones no reaccionan con los nucleófilos bajo la mayor parte de las condiciones, sin embargo, a temperatura y presión altas aun el clorobenceno puede forzarse a reaccionar. Los químicos en la compañía química Dow descubrieron en 1928 que el fenol puede prepararse en gran escala industrial por el tratamiento del clorobenceno con NaOH acuoso diluido a 340 °C bajo 170 atm de presión.

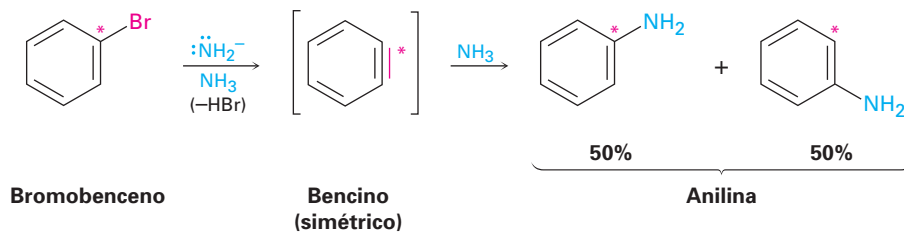


Una reacción de sustitución similar ocurre con otras bases fuertes, por ejemplo, el tratamiento del bromobenceno con amiduro de potasio (KNH_2) en NH_3 líquido como disolvente da anilina. Sin embargo, curiosamente cuando se utiliza el bromobenceno marcado con el ^{14}C radiactivo en la posición C1, el producto de sustitución tiene cantidades iguales de la marca en C1 y C2, lo que implica la presencia de un intermediario de reacción simétrico en el que el C1 y el C2 son equivalentes.



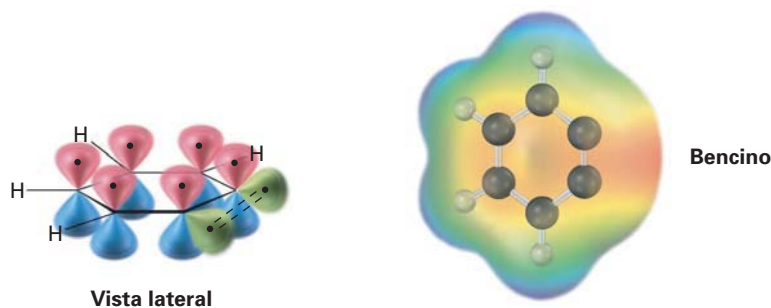
Evidencia mecanística adicional viene de experimentos de captura. Cuando se trata el bromobenceno con KNH_2 en presencia de un dieno como el furano, ocurre una reacción de Diels-Alder (sección 14.5), lo que implica que el intermediario simétrico es un **bencino**, formado por la eliminación de HBr del bromobenceno. El bencino es demasiado reactivo como para aislarse como un compuesto puro pero, en presencia de agua, ocurre la adición para dar fenol. En presencia de un dieno, ocurre la cicloadición de Diels-Alder.





La estructura electrónica del bencino, que se muestra en la figura 16.19, es la de un alquino altamente distorsionado. Aunque un enlace triple de alquino típico utiliza átomos de carbono con hibridación sp , el enlace triple del bencino utiliza carbonos con hibridación sp^2 . Además, un enlace triple de alquino típico tiene dos enlaces π mutuamente perpendiculares formados por el traslape $p-p$, pero el enlace triple del bencino tiene un enlace π formado por el traslape $p-p$ y un enlace π formado por el traslape sp^2-sp^2 . El último enlace π está en el plano del anillo y es muy débil.

Figura 16.19 Una imagen del orbital y el mapa de potencial electrostático del bencino. Los carbonos del bencino tienen hibridación sp^2 , y el “tercer” enlace resulta del traslape débil de los dos orbitales sp^2 adyacentes.

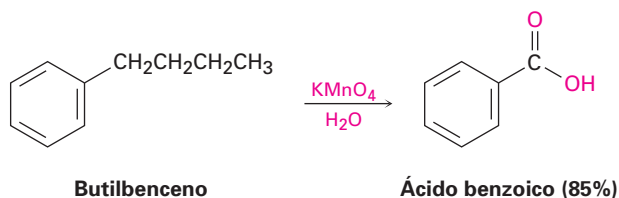


Problema 16.18 El tratamiento del *p*-bromotolueno con NaOH a 300 °C genera una mezcla de *dos* productos, pero el tratamiento del *m*-bromotolueno con NaOH genera una mezcla de *tres* productos. Explique.

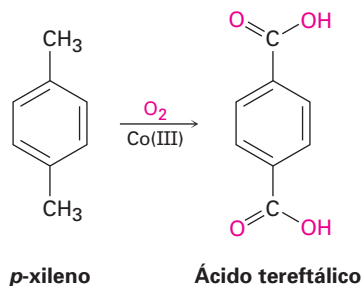
16.9 Oxidación de compuestos aromáticos

Oxidación de cadenas laterales en alquilbencenos

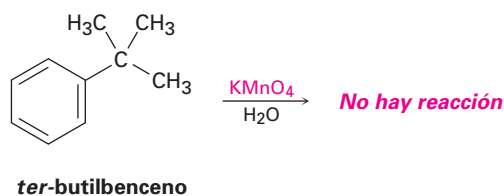
A pesar de su insaturación, el anillo de benceno es inerte a los agentes oxidantes fuertes como el KMnO_4 y el $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, reactivos que rompen los enlaces carbono-carbono en los alquenos (sección 7.9). Sin embargo, resulta que la presencia del anillo aromático tiene un efecto dramático en las cadenas laterales del alquilo, las cuales reaccionan rápidamente con los agentes oxidantes y se convierten en grupos carboxilos, $-\text{CO}_2\text{H}$. El efecto neto es la conversión de un alquilbenceno en un ácido benzoico, $\text{Ar}-\text{R} \rightarrow \text{Ar}-\text{CO}_2\text{H}$. Como ejemplo, el butilbenceno es oxidado por KMnO_4 acuoso en alto rendimiento para dar ácido benzoico.



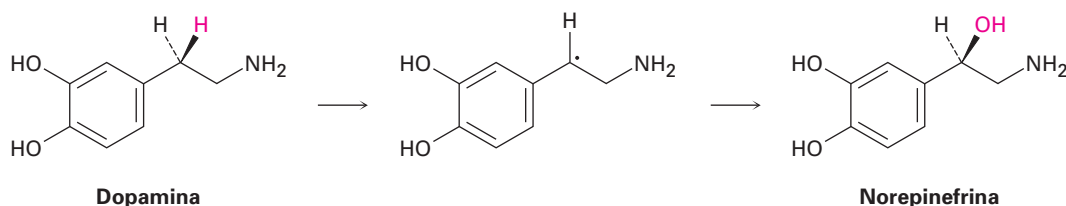
Una oxidación similar se emplea industrialmente para la preparación del ácido tereftálico, utilizado en la producción de fibras de poliéster. Se oxidan aproximadamente 5 millones de toneladas de *p*-xileno por año, utilizando aire como oxidante y sales de Co(III) como catalizador.



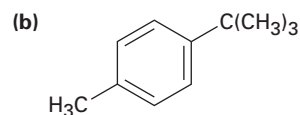
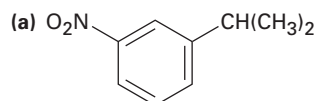
El mecanismo de oxidación de la cadena lateral es complejo e involucra la reacción de los enlaces C–H del carbono unido al anillo aromático para formar radicales bencílicos intermediarios; sin embargo, el *ter*-butilbenceno no tiene hidrógenos bencílicos y por lo tanto es inerte.



Oxidaciones de la cadena lateral análogas ocurren en varias rutas biosintéticas, por ejemplo, el neurotransmisor norepinefrina se biosintetiza a partir de la dopamina por una reacción de hidroxilación bencílica. El proceso es catalizado por la enzima dopamina β -monooxigenasa que contiene cobre y ocurre por un mecanismo de radicales. La especie de cobre-oxígeno en la enzima primero abstrae el hidrógeno bencílico *pro*-R para dar un radical, y se transfiere un hidroxilo del cobre al carbono.

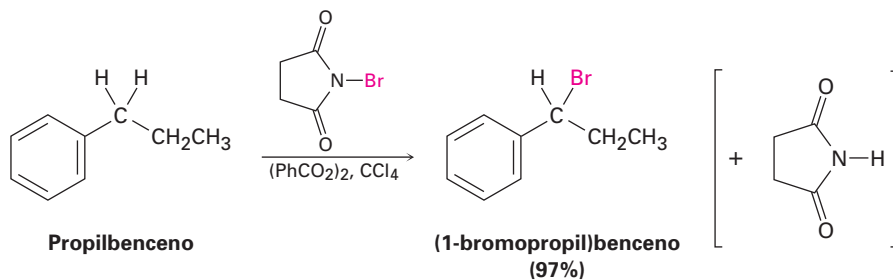


Problema 16.19 ¿Qué productos aromáticos obtendría de la oxidación con KMnO_4 de las siguientes sustancias?

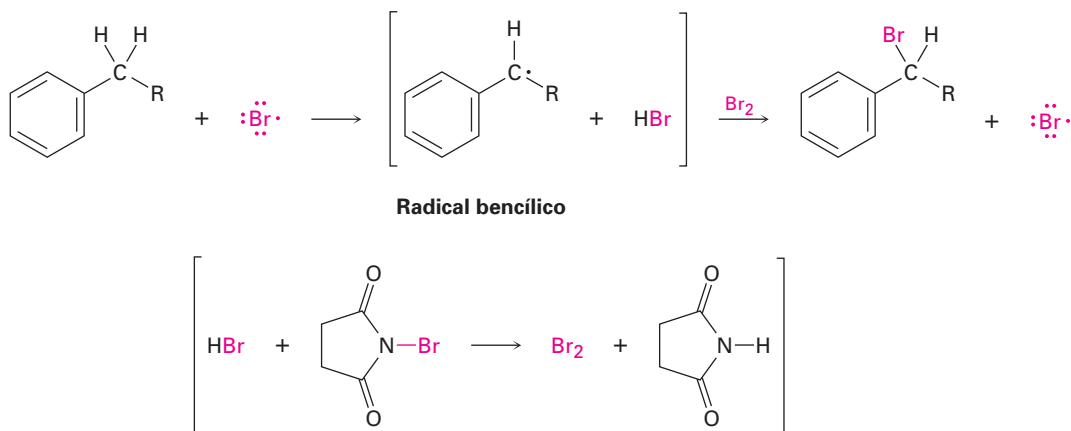


Bromación de las cadenas laterales en alquilbencenos

La bromación de la cadena lateral en la posición bencílica ocurre cuando se trata un alquilbenceno con *N*-bromosuccinimida (NBS); por ejemplo, el propilbenceno da (1-bromopropil)benceno con un rendimiento de 97% en la reacción con NBS en presencia de peróxido de benzoilo, $(\text{PhCO}_2)_2$, como iniciador de radicales; la bromación ocurre exclusivamente en la posición bencílica y no da una mezcla de productos.



El mecanismo de la bromación bencílica es similar a la explicada en la sección 10.4 para la bromación alílica de alquenos. La abstracción de un átomo de hidrógeno bencílico genera un radical bencílico intermediario, el cual reacciona con Br_2 para generar el producto y un radical $\text{Br}\cdot$ que se recicla en la reacción para continuar la cadena. El Br_2 necesario para la reacción con el radical bencílico se produce por una reacción concurrente del HBr con NBS.



La reacción ocurre exclusivamente en la posición bencílica debido a que el radical bencílico intermediario es estabilizado por resonancia. La figura 16.20 muestra cómo es estabilizado el radical bencilo por el traslape de su orbital *p* con el sistema electrónico π del anillo.

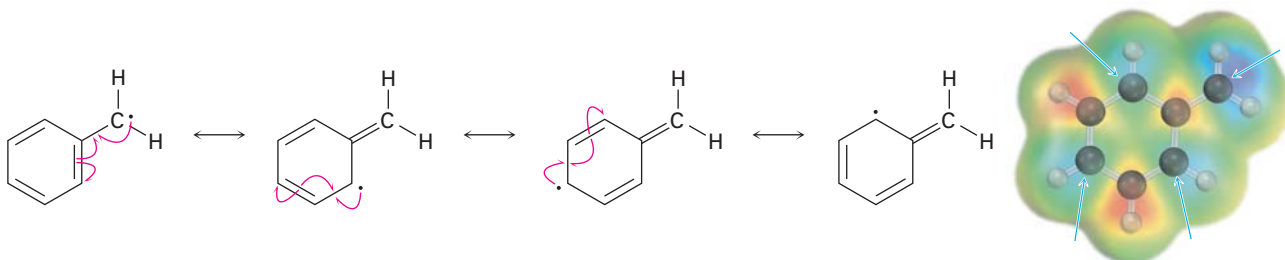
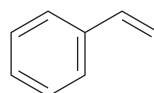


Figura 16.20 Un radical bencílico estabilizado por resonancia. La superficie de la densidad del espín muestra que el electrón sin aparear (azul) es compartido por los carbonos orto y para del anillo.

Problema 16.20 Refiérase a la tabla 5.3 en la página 156 para una idea cuantitativa de la estabilidad del radical bencilo. ¿Por cuánto es más estable (en kJ/mol) el radical bencilo que un radical alquilo primario? ¿Cómo se compara en estabilidad un radical bencilo con un radical alilo?

Problema 16.21 El estireno, el alquencilbenceno más sencillo, se prepara comercialmente para utilizarse en la fabricación de plásticos por la deshidrogenación catalítica del etilbenceno. ¿Cómo podría preparar el estireno a partir del benceno utilizando las reacciones que ha estudiado?

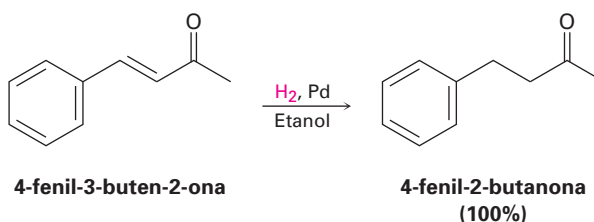


Estireno

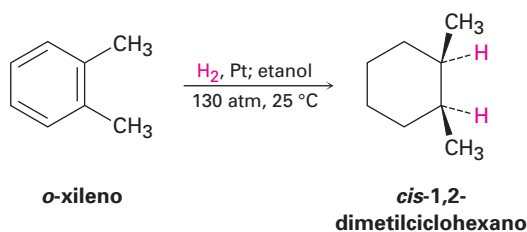
16.10 Reducción de compuestos aromáticos

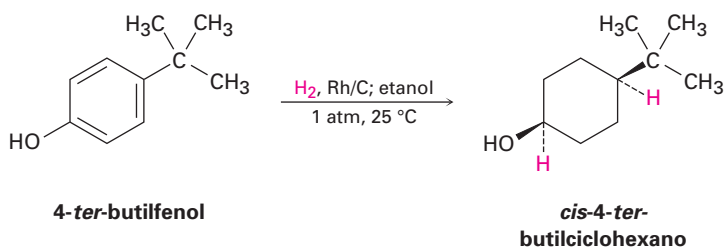
Hidrogenación catalítica de anillos aromáticos

Al igual que por lo general los anillos aromáticos son inertes a la oxidación, también son inertes a la hidrogenación catalítica bajo condiciones que reducen los enlaces dobles de alqueno típicos. Como resultado, es posible reducir selectivamente un enlace doble de alqueno en presencia de un anillo aromático. Por ejemplo, la 4-fenil-3-buten-2-ona se reduce a 4-fenil-2-butanona a temperatura ambiente y a presión atmosférica utilizando un catalizador de paladio; no se afecta el anillo del benceno ni el grupo carbonilo de la cetona.



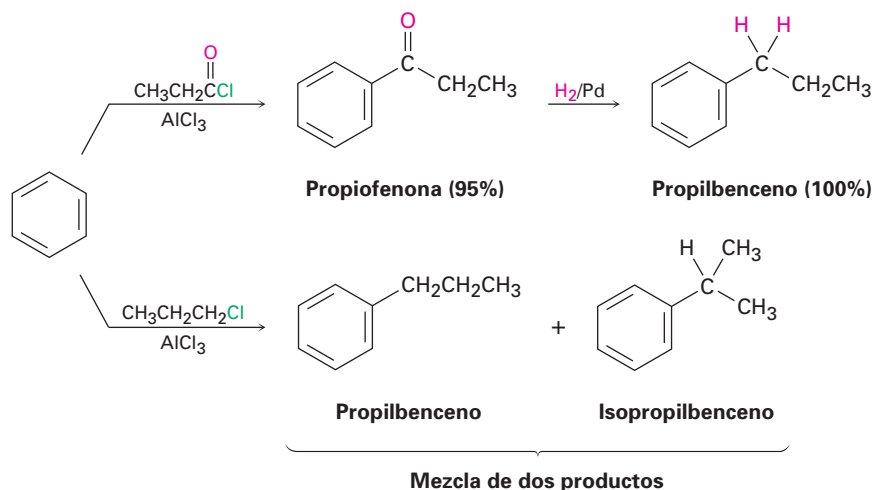
Para hidrogenar un anillo aromático, es necesario utilizar un catalizador de platino con hidrógeno gaseoso a varios cientos de atmósferas de presión o utilizar un catalizador más efectivo como el rodio sobre carbono. Bajo estas condiciones, los anillos aromáticos se convierten en ciclohexanos; por ejemplo, el *o*-xileno produce el 1,2-dimetilciclohexano, y el 4-*ter*-butilfenol da el 4-*ter*-butilciclohexanol.



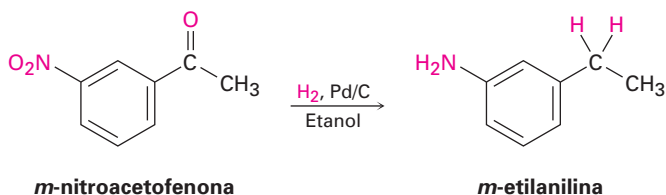


Reducción de aril alquil cetonas

Al igual que un anillo aromático activa un hidrógeno vecino (bencílico) frente a la oxidación, también activa un grupo carbonilo vecino frente a la reducción; por lo tanto, una aril alquil cetona preparada por la acilación de Friedel-Crafts de un anillo aromático puede convertirse en un alquilbenceno por la hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio; por ejemplo, la propiofenona se reduce a propilbenceno por la hidrogenación catalítica. Dado que el efecto neto de la acilación de Friedel-Crafts seguida por la reducción es la preparación de un alquilbenceno primario, esta secuencia de dos etapas de reacciones hace posible superar los problemas del rearrreglo del carbocatión asociados con la alquilación directa de Friedel-Crafts utilizando un haluro de alquilo primario (sección 16.3).



Nótese que la conversión de un grupo carbonilo en un grupo metileno ($\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{CH}_2$) por la hidrogenación catalítica se limita a las aril alquil cetonas; las dialquil cetonas no se reducen bajo estas condiciones. Además, la reducción catalítica de las aril alquil cetonas no es compatible con la presencia de un sustituyente nitro en el anillo aromático debido a que un grupo nitro se reduce a un grupo amino bajo las condiciones de la reacción. En la sección 19.9 veremos un método más general para reducir todos los grupos carbonilo de las cetonas para producir alcanos.



Problema 16.22 | ¿Cómo prepararía difenilmetano, $(\text{Ph})_2\text{CH}_2$, a partir de benceno y un cloruro de ácido?

16.11 Síntesis de bencenos trisustituídos

Una de las formas más seguras para aprender química orgánica es la de resolver problemas de síntesis. La habilidad para planear una síntesis multipasos exitosa de una molécula compleja, requiere de un conocimiento trabajado de los usos y limitaciones de muchísimas reacciones orgánicas. No sólo debemos saber *cuáles* reacciones utilizar, sino también *cuándo* utilizarlas debido que el orden en que las reacciones se llevan a cabo con frecuencia es crítico para el éxito del esquema general.

La habilidad para planear una secuencia de reacciones en el orden correcto es particularmente valiosa en la síntesis de anillos aromáticos sustituidos, donde la introducción de un nuevo sustituyente es fuertemente afectada por los efectos orientadores de los otros sustituyentes; por tanto, la planeación de la síntesis de los compuestos aromáticos sustituidos es una excelente forma de ganar confianza utilizando las varias reacciones aprendidas en los pocos capítulos anteriores.

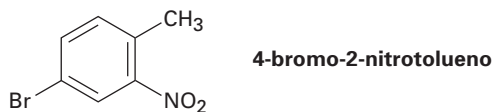
Durante nuestra explicación previa de las estrategias para la resolución de problemas de síntesis en la sección 8.9, dijimos que por lo general es mejor resolver un problema hacia atrás, o *retrosintéticamente*. Observe la molécula objetivo y pregúntese: “¿Cuál es un precursor inmediato de este compuesto?” Escoja una respuesta probable y continúe trabajando hacia atrás, un paso a la vez, hasta llegar a una materia prima sencilla. Tratemos algunos ejemplos.

EJEMPLO RESUELTO 16.4

Síntesis de un benceno polisustituído

Diseñe un esquema sintético del 4-bromo-2-nitrotolueno a partir del benceno.

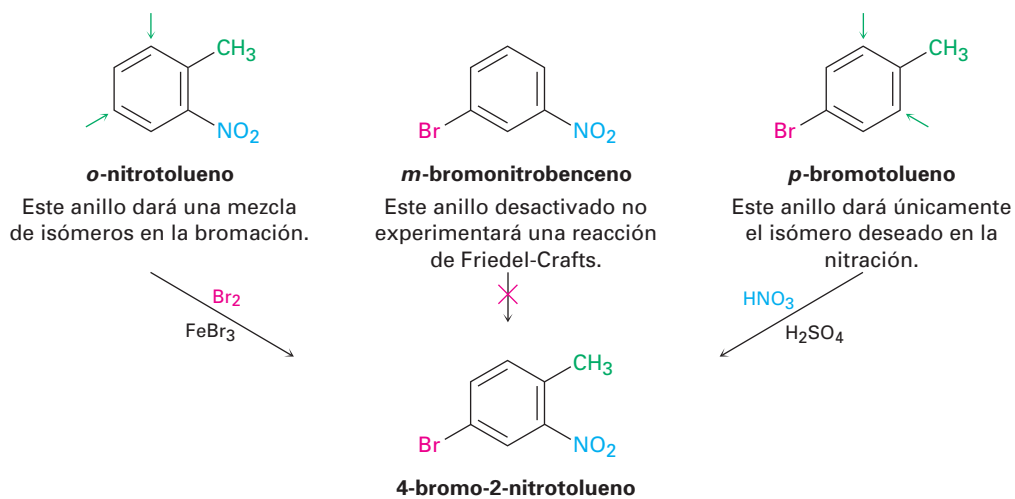
Estrategia Dibuje la molécula objetivo, identifique los sustituyentes y recuerde cómo puede introducirse por separado cada grupo, luego planea de forma retrosintética.



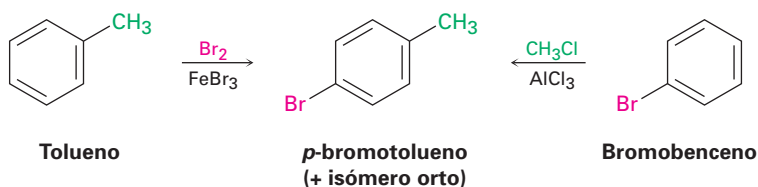
Los tres sustituyentes en el anillo son un bromo, un grupo metilo y un grupo nitro. Un bromo puede introducirse por la bromación con $\text{Br}_2/\text{FeBr}_3$, un grupo metilo puede introducirse por la alquilación de Friedel-Crafts con $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{AlCl}_3$, y un grupo nitro puede introducirse por la nitración con $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$.

Solución “¿Cuál es el precursor inmediato del objetivo?” La etapa final involucrará la introducción de uno de los tres grupos —bromo, metilo o nitro— así que tenemos que considerar las tres posibilidades. De las tres, puede utilizarse la bromación del *o*-nitrotolueno debido a que el grupo metilo activador dominaría al grupo nitro desactivador y dirige la bromación a la posición correcta. Desafortunadamente, se formaría una mezcla de isómeros como producto; no puede utilizarse como etapa final la reacción de Friedel-Crafts debido a que no funciona en un benceno sustituido por nitro (fuertemente desactivado). El precursor óptimo del producto deseado probablen-

te es el *p*-bromotolueno, el cual puede orto nitrarse al grupo metilo activador para dar un solo producto.

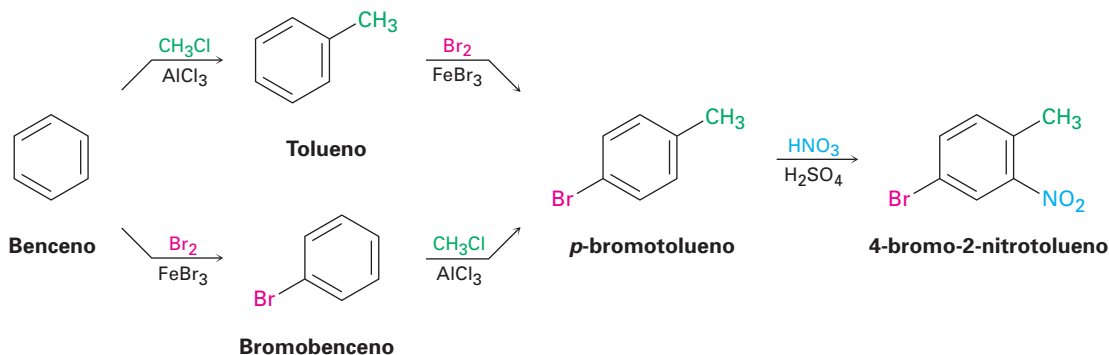


Después, pregúntese: “¿Cuál es un precursor inmediato del *p*-bromotolueno?” Quizás el tolueno es un precursor inmediato debido a que el grupo metilo dirigiría la bromación a las posiciones orto y para. De manera alternativa, el bromobenceno podría ser un precursor inmediato debido a que puede realizar una metilación de Friedel-Crafts y obtener una mezcla de productos orto y para. Ambas respuestas son satisfactorias, aunque también conducirían a una mezcla de productos que tendrían que separarse.



“¿Cuál es un precursor inmediato del tolueno?” El benceno, el cual puede metilarse en una reacción de Friedel-Crafts; de manera alterna, “¿cuál es el precursor inmediato del bromobenceno?” El benceno, el cual puede bromarse.

El análisis retrosintético ha proveído dos rutas válidas del benceno a 4-bromo-2-nitrotolueno.

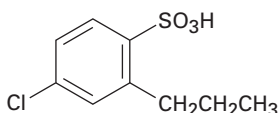


EJEMPLO RESUELTO 16.5

Síntesis de un benceno polisustituído

Diseñe un esquema sintético del ácido 4-cloro-2-propilbencensulfónico a partir de benceno.

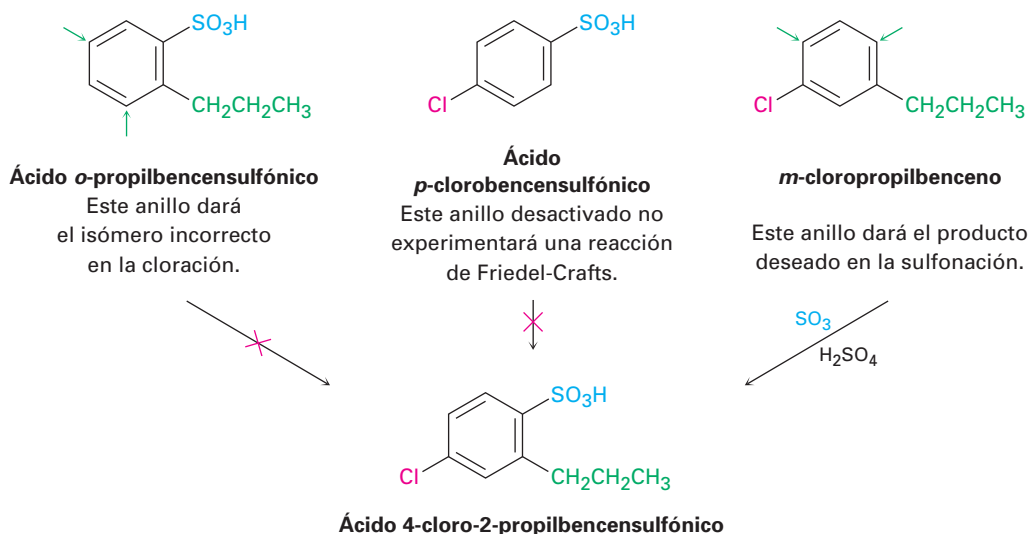
Estrategia Dibuje la molécula objetivo, identifique sus sustituyentes y recuerde cómo puede introducirse cada uno de los tres, luego planee de forma retrosintética.



Ácido 4-cloro-2-propilbencensulfónico

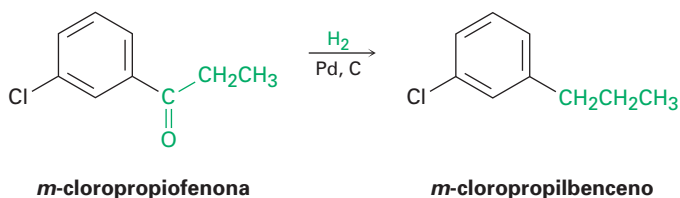
Los tres sustituyentes en el anillo son un cloro, un grupo propilo y un grupo ácido sulfónico. Un cloro puede introducirse por la cloración con $\text{Cl}_2/\text{FeCl}_3$, un grupo propilo puede introducirse por la acilación de Friedel-Crafts con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}/\text{AlCl}_3$ seguida por la reducción con H_2/Pd , y un grupo ácido sulfónico puede introducirse por la sulfonación con $\text{SO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$.

Solución “¿Cuál es el precursor inmediato del objetivo?” La etapa final involucrará la introducción de uno de los tres grupos, cloro, propilo o ácido sulfónico, así que tenemos que considerar las tres posibilidades. De las tres, no puede utilizarse la cloración del ácido *o*-propilbencensulfónico debido a que la reacción ocurriría en la posición incorrecta. De manera similar, no puede utilizarse como la etapa final una reacción de Friedel-Crafts debido a que esta reacción no funciona en los bencenos sustituidos por ácido sulfónico (fuertemente desactivado); por tanto, el precursor inmediato del producto deseado probablemente es el *m*-cloropropilbenceno, el cual puede sulfonarse para dar como producto una mezcla de isómeros que debe separarse.

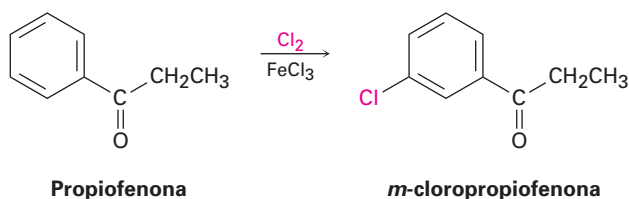


“¿Cuál es precursor inmediato del *m*-cloropropilbenceno?” Debido a que los dos sustituyentes tienen una relación meta, el primer sustituyente colocado en el anillo debe ser un orientador meta de tal manera que la segunda sustitución suceda en la posición apropiada. Además, debido a que los grupos alquilo primarios como el propilo no pueden introducirse directamente por la alquilación de Friedel-Crafts, el pre-

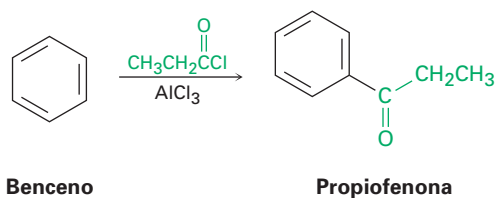
cursor del *m*-cloropropilbenceno probablemente es la *m*-cloropropiofenona, la cual puede reducirse catalíticamente.



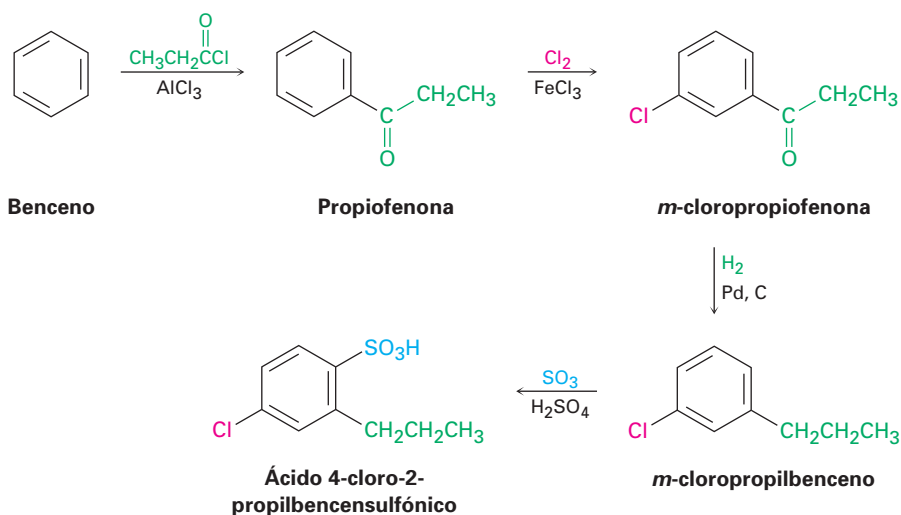
“¿Cuál es el precursor inmediato de la *m*-cloropropiofenona?” La propiofenona, la cual puede clorarse en la posición meta.



“¿Cuál es el precursor inmediato de la propiofenona?” El benceno, el cual puede experimentar la acilación de Friedel-Crafts con cloruro de propanoilo y AlCl₃.



La síntesis final es una ruta de cuatro pasos a partir del benceno:

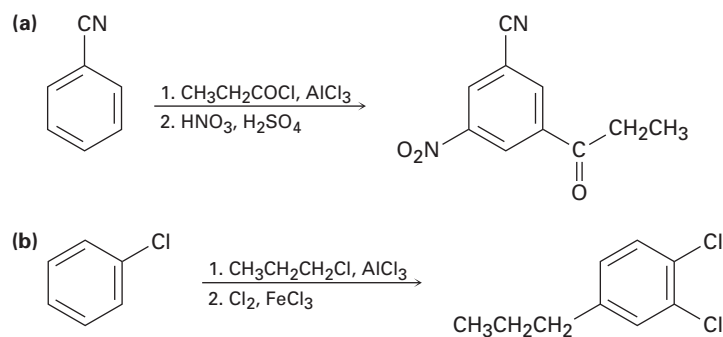


Se ha comparado la planeación de las síntesis orgánicas con jugar ajedrez, no existen trucos; todo lo que se requiere es un conocimiento de los movimientos permitidos (las reacciones orgánicas) y la disciplina para planear a futuro, evaluando cuidadosamente las consecuencias de cada movimiento. La práctica no siempre es fácil, pero no hay una forma más segura para aprender la química orgánica.

Problema 16.23 Proponga las síntesis de las siguientes sustancias a partir del benceno.

- (a) *m*-cloronitrobenzoceno (b) *m*-cloroetilbenzoceno
(c) 4-cloro-1-nitro-2-propilbenzoceno (d) Ácido 3-bromo-2-metilbenzoceno-sulfónico

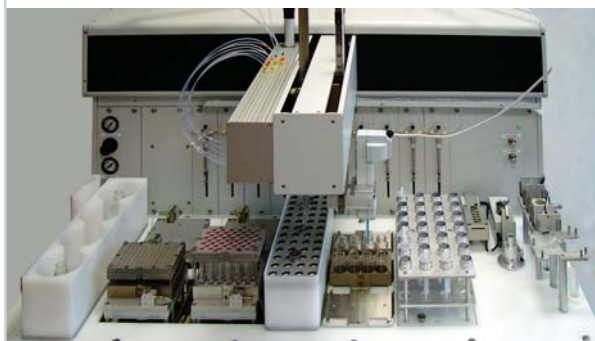
Problema 16.24 En la planeación de una síntesis, es tan importante saber qué no hacer como saber qué hacer. Como están escritos, los siguientes esquemas de reacción tienen errores. ¿Qué está incorrecto en cada uno?



Enfocado a . . .



Química combinatoria



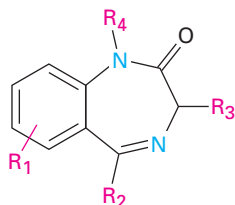
© 2006, Zinsser Analytic. Utilizado con autorización.

Tradicionalmente, los compuestos orgánicos se han sintetizado uno a la vez, lo cual funciona bien en la preparación de grandes cantidades de unas cuantas sustancias, pero no funciona tan bien en la preparación de pequeñas cantidades de un gran número de sustancias. Esta última meta es particularmente importante en la industria farmacéutica, donde deben escudriñarse un gran número de compuestos estructuralmente similares para encontrar el candidato óptimo como fármaco.

¡La química orgánica por medios robóticos implica no utilizar matraces!

(continúa)

Para acelerar el proceso del descubrimiento de fármacos, se ha desarrollado la *química combinatoria* para preparar las llamadas *bibliotecas combinatorias*, en las que se preparan simultáneamente desde unas docenas a varios cientos de miles de sustancias. Entre los primeros éxitos de la química combinatoria está el desarrollo de una biblioteca de benzodiazepinas, una clase de compuestos aromáticos muy utilizados como agentes contra la ansiedad.

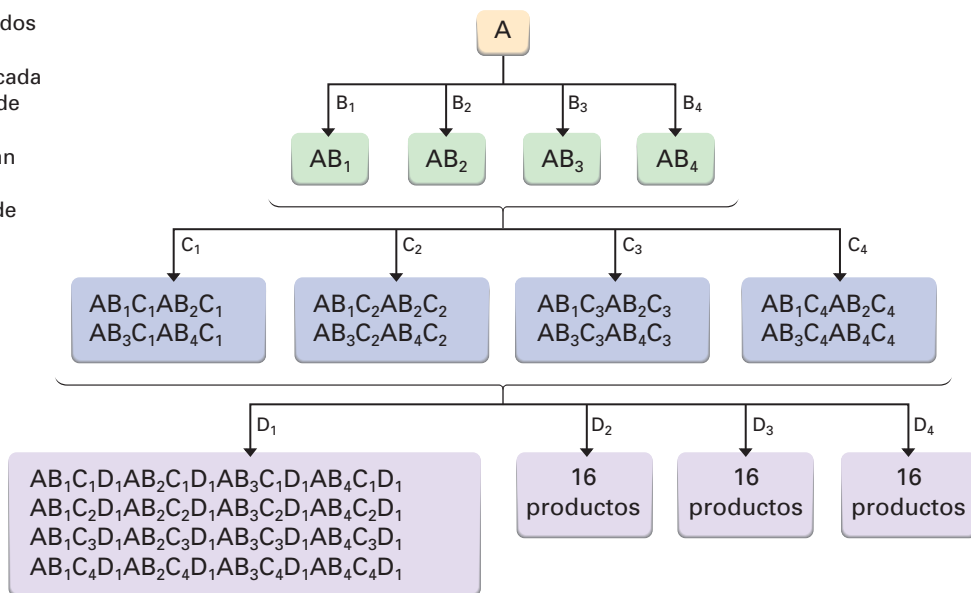


Biblioteca de benzodiazepinas
(R_1 – R_4 son varios sustituyentes orgánicos)

Se utilizan dos métodos principales para la química combinatoria: *síntesis paralela* y *síntesis dividida*. En la síntesis paralela, se prepara independientemente cada compuesto. Típicamente, primero se une un reactivo a la superficie de cuentas poliméricas, las cuales se colocan en pozos pequeños en una placa de cristal con 96 pozos. Instrumentos robóticos programables añaden secuencias distintas de bloques de construcción a los diferentes pozos, por lo que hacen 96 productos diferentes. Cuando se completan las secuencias de reacción, las cuentas poliméricas se lavan y se liberan sus productos.

En la síntesis dividida, el reactivo inicial se une de nuevo a la superficie de las cuentas poliméricas, las cuales luego se dividen en varios grupos. Se añade un bloque de construcción diferente a cada grupo de cuentas, se combinan los distintos grupos y la mezcla reensamblada se vuelve a dividir para formar nuevos grupos. Se añade otro bloque de construcción a cada grupo, los grupos se vuelven a combinar y a dividir, y continúa el proceso. Por ejemplo, si se dividen las cuentas en cuatro grupos en cada etapa, el número de compuestos se incrementa en la progresión $4 \rightarrow 16 \rightarrow 64 \rightarrow 256$. Después de 10 pasos, más de 1 millón de compuestos han sido preparados (figura 16.21).

Figura 16.21 Los resultados de la síntesis combinatoria dividida. Suponga que en cada paso se utilizan 4 bloques de construcción diferentes, después de 3 pasos resultan 64 compuestos, y después de 10 pasos resultan más de 1 millón de compuestos.



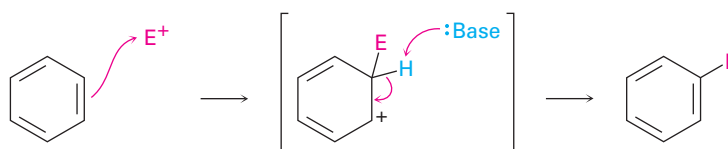
(continúa)

Por supuesto, con tantos productos finales diferentes mezclados entre sí, el problema es identificarlos. ¿Qué estructura está unida a qué cuenta? Han sido desarrollados varios métodos para este problema, los cuales involucran la adhesión de etiquetas de codificación a cada cuenta polimérica para mantener un registro de la química que ha experimentado cada una. Las etiquetas de codificación utilizadas hasta ahora han incluido proteínas, ácido nucleicos, compuestos aromáticos y hasta chips de computadora.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

acilación, 557
 alquilación, 554
 benceno, 575
 efecto de resonancia, 562
 efecto inductivo, 562
 grupo acilo, 557
 reacción de Friedel-Crafts, 554
 sustitución electrofílica aromática, 547
 sustitución nucleofílica aromática, 572

Una **reacción de sustitución electrofílica aromática** ocurre en dos pasos, la reacción inicial de un electrófilo, E^+ , con el anillo aromático, seguida por la pérdida del H^+ del carbocatión intermediario estabilizado por resonancia para regenerar el anillo aromático.



Pueden realizarse muchas variaciones de la reacción, que incluyen la halogenación, la nitración y la sulfonación. Las reacciones de **alquilación** y de **acilación de Friedel-Crafts**, las cuales involucran la reacción de un anillo aromático con carbocationes electrófilos, son particularmente útiles. Sin embargo, están limitadas por el hecho de que el anillo aromático debe ser al menos tan reactivo como un halobenceno. Además, en la alquilación de Friedel-Crafts ocurren con frecuencia la polialquilación y los rearrreglos del carbocatión.

Los sustituyentes en el anillo del benceno afectan la reactividad del anillo frente a la sustitución posterior y a la orientación de esa sustitución. Los grupos pueden clasificarse en *activadores* y *orientadores orto y para*, *desactivadores* y *orientadores orto y para*, o *desactivadores* y *orientadores meta*. Los sustituyentes influyen en los anillos aromáticos por una combinación de efectos de resonancia e inductivos. Los **efectos de resonancia** se transmiten a través de los enlaces π ; los **efectos inductivos** se transmiten a través de los enlaces σ .

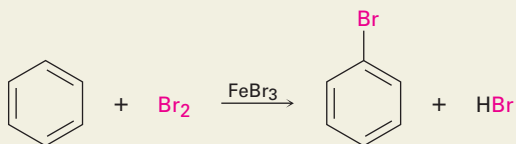
Los halobencenos experimentan la **sustitución nucleofílica aromática** a través de dos mecanismos. Si el halobenceno tiene un sustituyente atractor de electrones fuerte en la posición orto o para, la sustitución ocurre por la adición de un nucleófilo al anillo, seguida por la eliminación del haluro del anión intermediario; pero si el halobenceno no se activa por un sustituyente atractor de electrones, la sustitución puede ocurrir por la eliminación del HX para dar un **benceno**, seguida por la adición de un nucleófilo.

La posición bencílica de un alquilbenceno puede bromarse por la reacción con *N*-bromosuccinimida, y toda la cadena lateral puede degradarse a un grupo carboxilo por la oxidación con $KMnO_4$ acuoso. Aunque los anillos aromáticos son menos reactivos que los enlaces dobles aislados de los alquenos, pueden reducirse a ciclohexanos por la hidrogenación sobre un catalizador de platino o de rodio. Además, las aril alquil cetonas se reducen a alquilbencenos por la hidrogenación sobre un catalizador de platino.

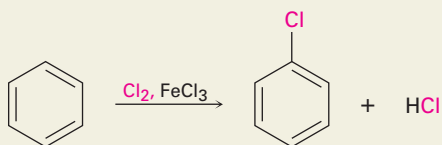
RESUMEN DE REACCIONES

1. Sustitución electrofílica aromática

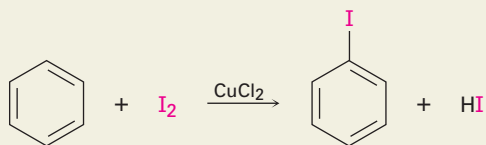
(a) Bromación (sección 16.1)



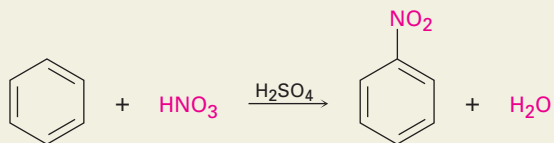
(b) Cloración (sección 16.2)



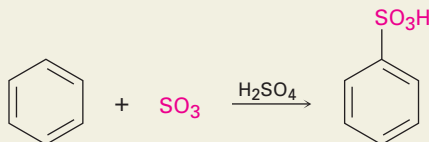
(c) Yodación (sección 16.2)



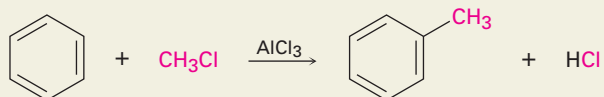
(d) Nitración (sección 16.2)



(e) Sulfonación (sección 16.2)



(f) Alquilación de Friedel-Crafts (sección 16.3)



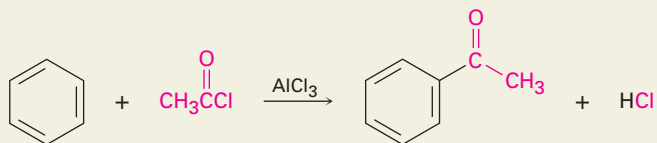
Anillo aromático.

Debe ser al menos tan reactivo como un halobenceno.

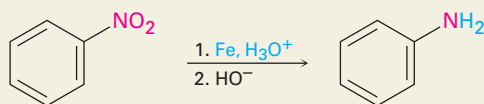
Haluro de alquilo.

Los haluros de alquilo primarios experimentan rearrreglo del carbocatión.

(g) Acilación de Friedel-Crafts (sección 16.3)

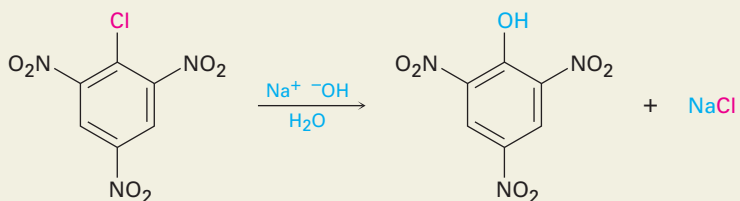


2. Reducción de grupos nitro aromáticos (sección 16.2)

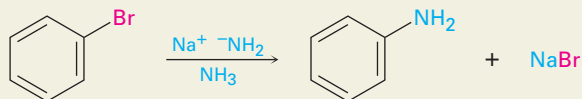


3. Sustitución nucleofílica aromática

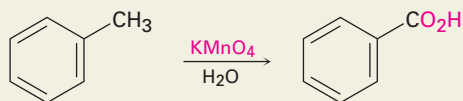
(a) Por la adición a los haluros de arilo activados (sección 16.7)



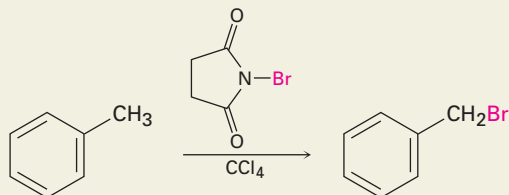
(b) Por la formación del bencino intermediario a partir del haluro de arilo desactivado (sección 16.8)



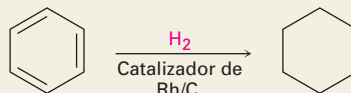
4. Oxidación de la cadena lateral de alquilbenceno (sección 16.9)



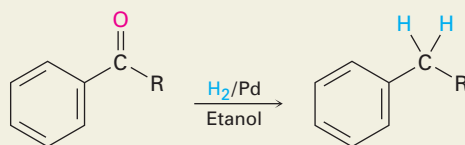
5. Bromación bencílica de la cadena lateral de alquilbenceno (sección 16.9)



6. Hidrogenación catalítica del anillo aromático (sección 16.10)



7. Reducción de las aril alquil cetonas (sección 16.10)



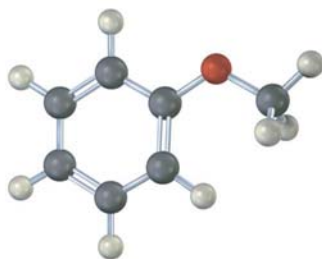
EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

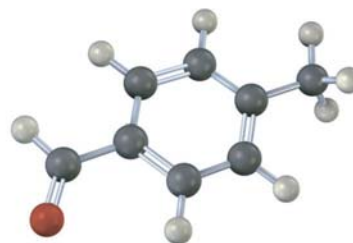
(Los problemas 16.1 a 16.24 aparecen dentro del capítulo.)

16.25 Dibuje el producto de la reacción de cada una de las siguientes sustancias con (i) Br_2 , FeBr_3 y (ii) CH_3COCl , AlCl_3 .

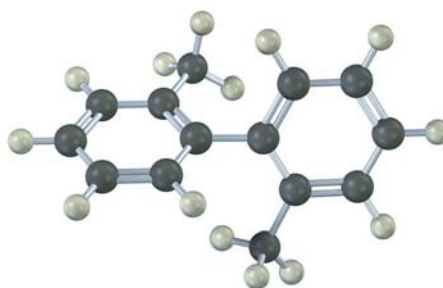
(a)



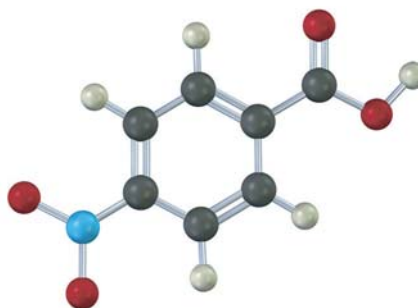
(b)



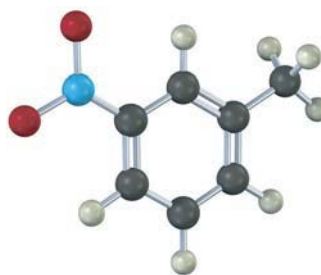
16.26 El siguiente modelo molecular de un bifenilo sustituido con dimetilo representa la conformación de energía más baja de la molécula. ¿Por qué los dos anillos de benceno están inclinados en un ángulo de 63° entre sí en vez de estar en el mismo plano de tal manera que sus orbitales p puedan traslaparse? ¿Por qué no ocurre la rotación completa alrededor del enlace sencillo que une a los dos anillos?



- 16.27** ¿Cómo sintetizaría el siguiente compuesto empezando a partir del benceno? Es necesaria más de un paso.

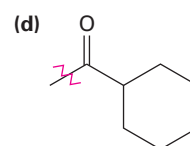
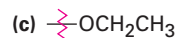


- 16.28** El siguiente compuesto no puede sintetizarse utilizando los métodos discutidos en este capítulo. ¿Por qué no?

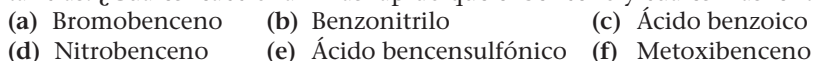


PROBLEMAS ADICIONALES

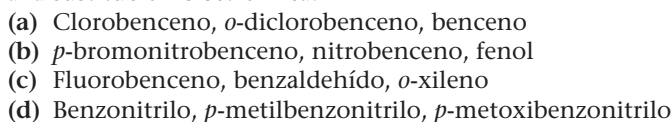
- 16.29** Identifique cada uno de los siguientes grupos como un activador o un desactivador y como un orientador *o*, *p* o un orientador *m*



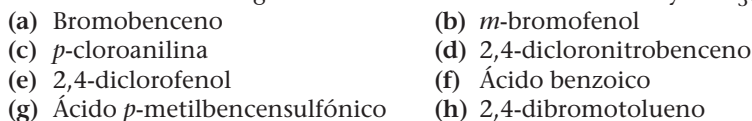
- 16.30** Prediga el (los) producto(s) principal(es) de la nitración de las siguientes sustancias. ¿Cuáles reaccionan más rápido que el benceno y cuáles más lento?



- 16.31** Clasifique los compuestos en cada grupo de acuerdo con su reactividad frente a la sustitución electrofílica.



- 16.32** Prediga los productos de monoalquilación principales que esperaría obtener de la reacción de las siguientes sustancias con clorometano y AlCl_3 :



16.33 Nombre y dibuje el (los) producto(s) principal(es) de la cloración electrofílica de los siguientes compuestos:

- (a) *m*-nitrofenol (b) *o*-xileno
(c) Ácido *p*-nitrobenzoico (d) Ácido *p*-bromobencensulfónico

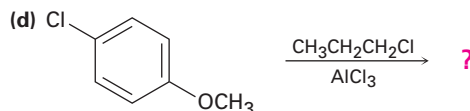
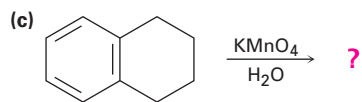
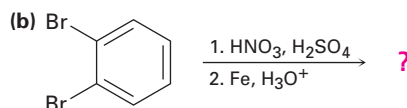
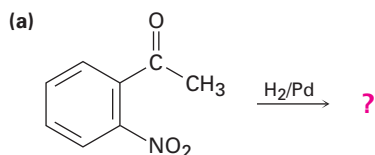
16.34 Prediga el (los) producto(s) principal(es) que obtendría de la sulfonación de los siguientes compuestos:

- (a) Fluorobenceno (b) *m*-bromofenol
(c) *m*-diclorobenceno (d) 2,4-dibromofenol

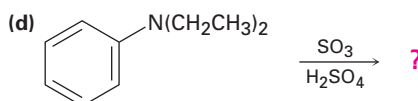
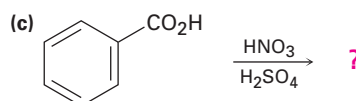
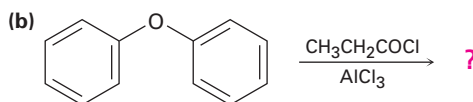
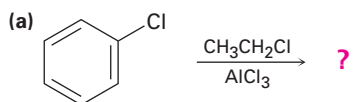
16.35 Clasifique los siguientes compuestos aromáticos en el orden esperado de su reactividad frente a la alquilación de Friedel-Crafts. ¿Cuáles compuestos no son reactivos?

- (a) Bromobenceno (b) Tolueno (c) Fenol
(d) Anilina (e) Nitrobenzono (f) *p*-bromotolueno

16.36 ¿Que producto(s) esperaría obtener de las siguientes reacciones?



16.37 Prediga el (los) producto(s) principal(es) de las siguientes reacciones:



16.38 La yodación aromática puede realizarse con un número de reactivos, incluyendo el monocluro de yodo, ICl. ¿Cuál es la dirección de la polarización del ICl? Proponga un mecanismo para la yodación de un anillo aromático con ICl.

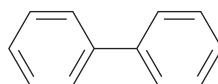
16.39 La sulfonación de un anillo aromático con SO_3 y H_2SO_4 es reversible. Eso es, el calentamiento del ácido bencensulfónico con H_2SO_4 produce benceno. Muestre el mecanismo de la reacción de desulfonación. ¿Cuál es el electrófilo?

16.40 El carbocatión electrofílico en la reacción de Friedel-Crafts puede generarse de maneras distintas a la reacción de un cloruro de alquilo con AlCl_3 ; por ejemplo, la reacción de benceno con 2-metilpropeno en la presencia de H_3PO_4 produce *ter*-butilbenceno. Proponga un mecanismo para esta reacción.

16.41 El grupo *N,N,N*-trimetilamonio, $-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$, es uno de los pocos grupos que es un desactivador y orientador meta aunque no tiene efecto de resonancia atractor de electrones. Explique.

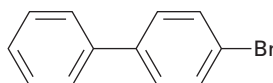
16.42 El grupo nitroso, $-\text{N}=\text{O}$, es uno de los pocos no halógenos que es un desactivador y orientador orto y para. Explique y dibuje las estructuras resonantes de los carbocationes intermedios en orto, meta y para en la reacción electrofílica en el nitrosobenceno, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{O}$.

16.43 Utilizando estructuras resonantes de los intermedios, explique por qué la bromación del bifenilo ocurre en las posiciones orto y para en vez de en la meta.



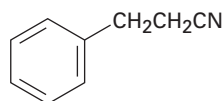
Bifenilo

16.44 ¿En qué posición y en qué anillo esperarías que ocurra la nitración del 4-bromobifenilo? Explique, utilizando estructuras resonantes de los intermedios potenciales.

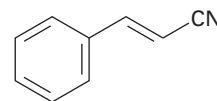


4-bromobifenilo

16.45 La sustitución electrofílica en el 3-fenilpropanonitrilo ocurre en las posiciones orto y para, pero la reacción con 3-fenilpropenonitrilo ocurre en la posición meta. Explique, utilizando estructuras resonantes de los intermedios.

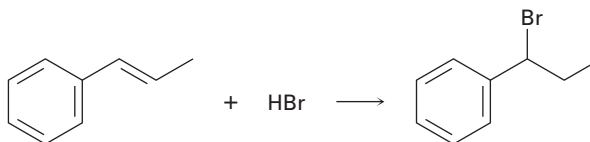


3-fenilpropanonitrilo

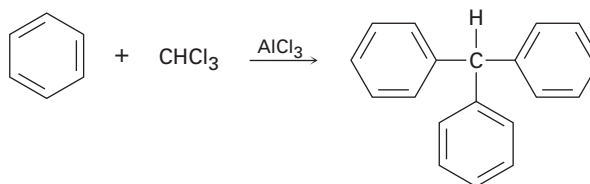


3-fenilpropenonitrilo

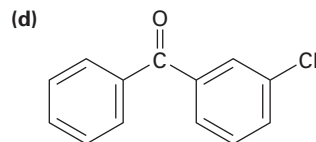
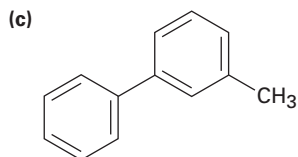
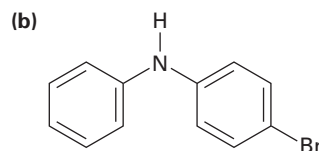
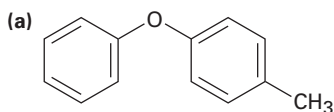
16.46 La adición de HBr al 1-fenilpropeno únicamente produce (1-bromopropil) benceno. Proponga un mecanismo para la reacción y explique por qué no se produce ninguno de los otros regioisómeros.



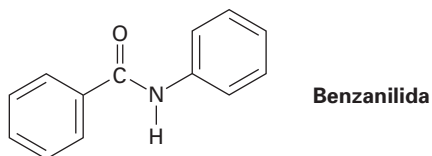
16.47 El trifenilmetano puede prepararse por la reacción de benceno y cloroformo en presencia de AlCl_3 . Proponga un mecanismo para esta reacción.



16.48 ¿En qué posición y en qué anillo esperarías que experimenten la sustitución electrofílica las siguientes sustancias?



16.49 ¿En qué posición y en qué anillo esperarías que ocurra la bromación de la benzanilida? Explique dibujando las estructuras resonantes de los intermediarios.



16.50 ¿Esperarías que la reacción de Friedel-Crafts del benceno con (*R*)-2-clorobutano genere un producto ópticamente activo o uno racémico? Explique.

16.51 ¿Cómo sintetizarías las siguientes sustancias comenzando a partir del benceno o del fenol? Suponga que pueden separarse los productos de sustitución orto y para.

- (a) Ácido *o*-bromobenzoico (b) *p*-metoxitolueno
(c) Ácido 2,4,6-trinitrobenzoico (d) *m*-bromoanilina

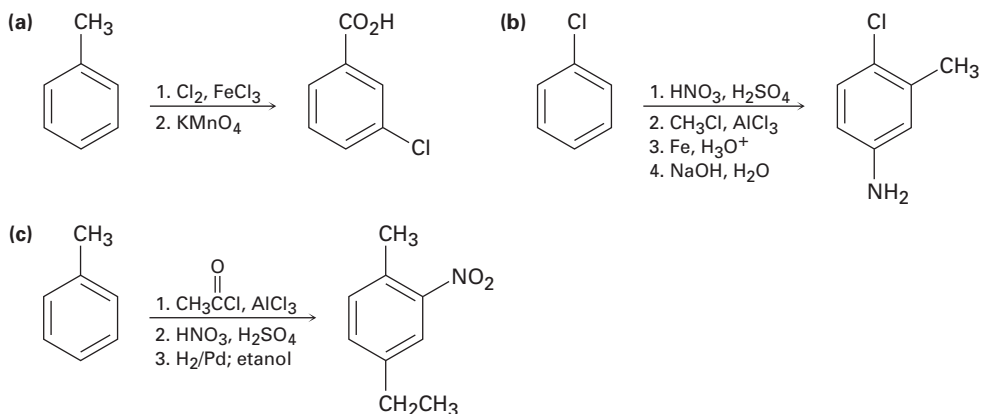
16.52 Comenzando con el benceno como su única fuente de compuestos aromáticos, ¿cómo sintetizarías las siguientes sustancias? Suponga que si es necesario puede separar los isómeros orto y para.

- (a) *p*-cloroacetofenona (b) *m*-bromonitrobenzoceno
(c) Ácido *o*-bromobencensulfónico (d) Ácido *m*-clorobencensulfónico

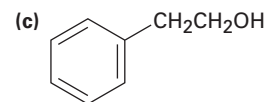
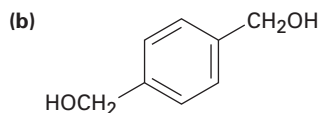
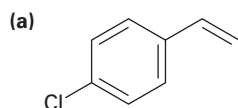
16.53 Comenzando con benceno o con tolueno, ¿cómo sintetizarías las siguientes sustancias? Suponga que pueden separarse los isómeros orto y para.

- (a) 2-bromo-4-nitrotolueno (b) 1,3,5-trinitrobenzoceno
(c) 2,4,6-tribromoanilina

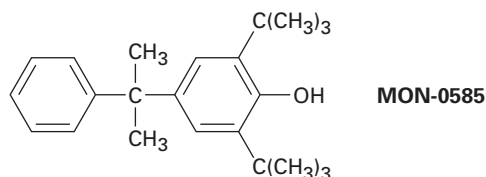
16.54 Como están escritas, las siguientes síntesis tienen errores. ¿Qué hay de incorrecto en cada una?



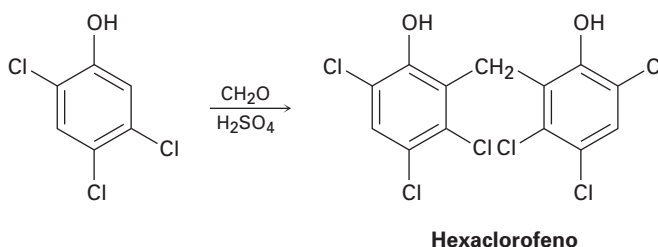
16.55 ¿Cómo sintetizaría las siguientes sustancias comenzando a partir del benceno?



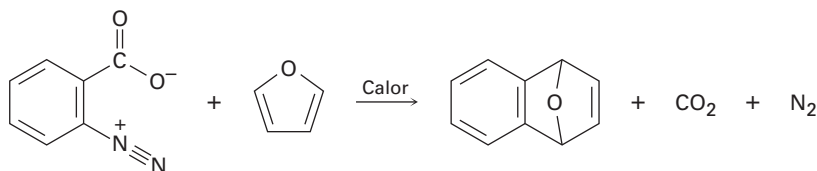
16.56 El compuesto MON-0585 es un larvicida biodegradable no tóxico que es altamente selectivo contra la larva del mosquito. Diseñe una síntesis del MON-0585 utilizando benceno o fenol como fuente de los anillos aromáticos.



16.57 El hexaclorofeno, una sustancia utilizada en la fabricación de jabones germicidas, se prepara por la reacción del 2,4,5-triclorofenol con formaldehído en presencia de ácido sulfúrico concentrado. Proponga un mecanismo para la reacción.



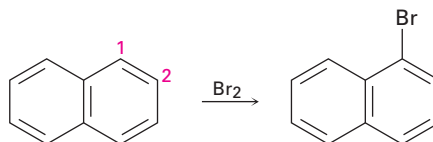
16.58 El carboxilato de bencendiazonio se descompone cuando se calienta para producir N_2 , CO_2 y una sustancia reactiva que no puede aislarse. Cuando el carboxilato de bencendiazonio se calienta en presencia de furano, se observa la siguiente reacción:



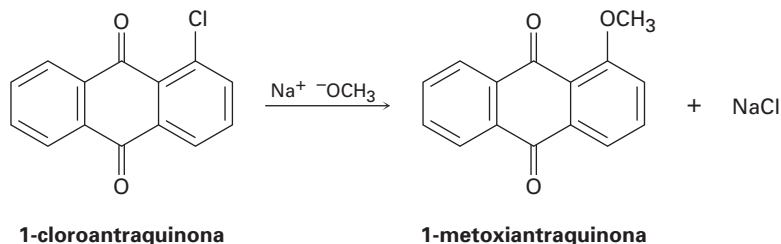
¿Qué intermediario está involucrado en esta reacción? Proponga un mecanismo para su formación.

16.59 El ácido fenilborónico, $C_6H_5B(OH)_2$, se nitra para dar 15% del producto de sustitución orto y 85% del meta. Explique el efecto orientador meta del grupo $-B(OH)_2$.

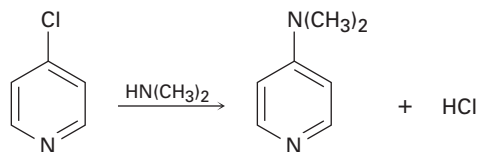
16.60 Dibuje estructuras resonantes de los carbocationes intermedios en la bromación del naftaleno, y explique el hecho de que el naftaleno experimenta la sustitución electrofílica en C1 en vez de en C2.



- 16.61** Proponga un mecanismo para la reacción de la 1-cloroantraquinona con el ion metóxido para dar el producto de sustitución 1-metoxiantraquinona. Utilice flechas curvas para mostrar el flujo electrónico en cada paso.

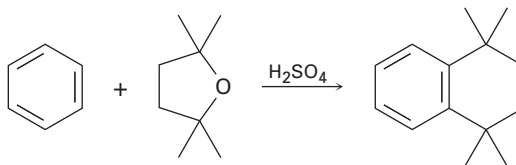


- 16.62** La 4-cloropiridina experimenta una reacción con la dimetilamina para producir 4-dimetilaminopiridina. Proponga un mecanismo para la reacción.

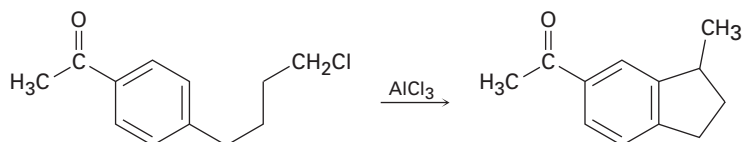


- 16.63** El *p*-bromotolueno reacciona con el amiduro de potasio para dar una mezcla de *m*- y *p*-metilanilina. Explique.

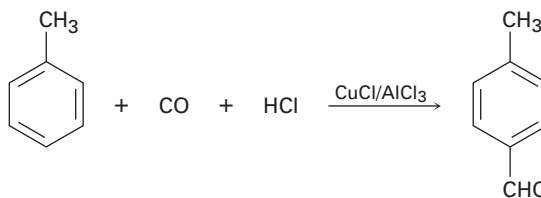
- 16.64** Proponga un mecanismo que explique la reacción del benceno con 2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofurano.



- 16.65** Proponga un mecanismo que explique la siguiente reacción:

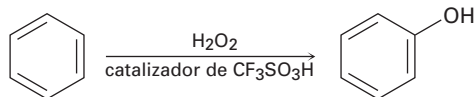


- 16.66** En la *reacción de Gatterman-Koch*, se introduce un grupo formilo ($-\text{CHO}$) directamente en el anillo de benceno; por ejemplo, la reacción del tolueno con CO y HCl en presencia de una mezcla de $\text{CuCl}/\text{AlCl}_3$ da *p*-metilbenzaldehído. Proponga un mecanismo.

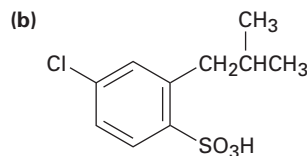
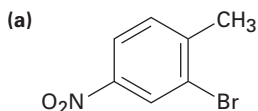


16.67 El tratamiento del *p-ter*-butilfenol con un ácido fuerte como el H_2SO_4 produce fenol y 2-metilpropeno. Proponga un mecanismo.

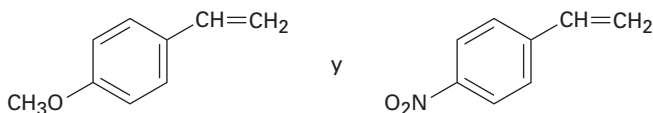
16.68 El benceno y los bencenos sustituidos por alquilo pueden hidroxilarse por reacción con H_2O_2 en presencia de un catalizador ácido. ¿Cuál es la estructura del electrófilo reactivo? Proponga un mecanismo para la reacción.



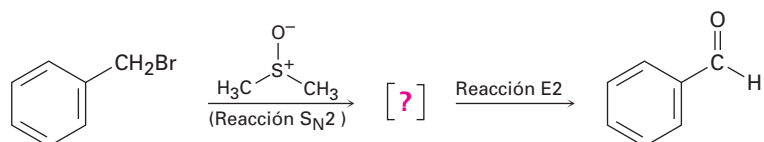
16.69 ¿Cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir del benceno? Suponga que pueden separarse los isómeros orto y para.



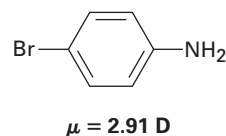
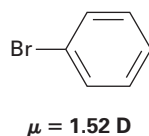
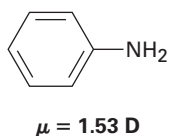
16.70 Usted conoce el mecanismo de la adición de HBr a los alquenos, y conoce los efectos de los varios grupos sustituyentes en las sustitución aromática. Utilice este conocimiento para predecir cuál de los siguientes dos alquenos reacciona más rápido con HBr. Explique su respuesta dibujando estructuras resonantes de los carbocationes intermedios.



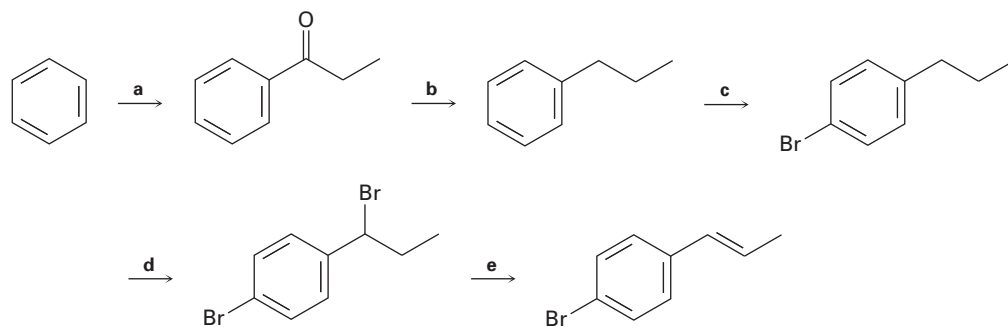
16.71 El bromuro de bencilo se convierte en benzaldehído al calentarlo en sulfóxido de dimetilo. Proponga una estructura para el intermediario y muestre los mecanismos de los dos pasos en la reacción.



16.72 Utilice su conocimiento de los efectos orientadores, junto con la siguiente información, para deducir las direcciones de los momentos dipolares en la anilina y en el bromobenceno.



16.73 Identifique los reactivos representados por las letras a-e en el siguiente esquema:



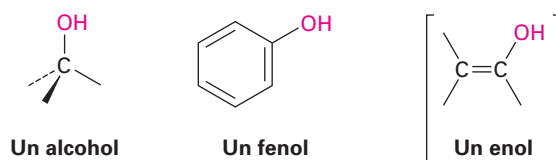
16.74 Los fenoles (ArOH) son relativamente ácidos, y la presencia de un grupo sustituyente en el anillo aromático tiene un gran efecto; por ejemplo, la pK_a del fenol no sustituido es de 9.89, mientras que la del *p*-nitrofenol es de 7.15. Dibuje las estructuras resonantes de los aniones fenóxido correspondientes y explique los datos.

16.75 ¿Esperaría que el *p*-metilfenol sea más ácido o menos ácido que el fenol no sustituido? Explique. (Véase el problema 16.74.)

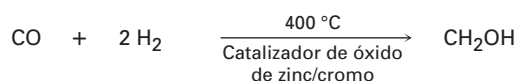
17

Alcoholes y fenoles

Se piensa en los **alcoholes** y en los **fenoles** como derivados orgánicos del agua en los que uno de los hidrógenos de ésta es reemplazado por un grupo orgánico: $\text{H}-\text{O}-\text{H}$ frente a $\text{R}-\text{O}-\text{H}$ y $\text{Ar}-\text{O}-\text{H}$. En la práctica, el nombre del grupo *alcohol* está restringido a compuestos que tienen a su grupo $-\text{OH}$ unido a un átomo de carbono saturado con hibridación sp^3 , mientras que los compuestos con su grupo $-\text{OH}$ unido a un carbono vinílico con hibridación sp^2 se llaman *enoles* y los que están unidos a un anillo de benceno se llaman fenoles. En el capítulo 22 veremos los enoles.



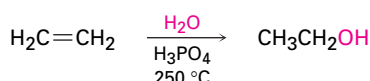
Los alcoholes se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y tienen varias aplicaciones industriales y farmacéuticas; por ejemplo, el metanol es uno de los más importantes productos químicos industriales. Históricamente, el metanol se preparaba calentando madera en ausencia de aire y, por tanto, se le nombró como *alcohol de madera*. Hoy, se fabrican aproximadamente 1.3 miles de millones de galones de metanol por año en Estados Unidos, por medio de la reducción catalítica del monóxido de carbono con hidrógeno gaseoso. El metanol es tóxico para los humanos, y causa ceguera en pequeñas dosis (15 mL) y la muerte en grandes cantidades (100-250 mL). Industrialmente, se utiliza como disolvente y como materia prima para la producción del formaldehído (CH_2O) y del ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$).



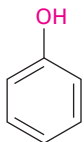
El etanol fue una de las primeras sustancias químicas orgánicas en ser preparadas y purificadas. Su producción por la fermentación de granos y azúcares se ha realizado por quizá 9000 años, y su purificación por destilación data de al menos desde el siglo XII. En la actualidad se producen anualmente 4 miles de millones de

galones de etanol en Estados Unidos por medio de la fermentación del maíz, la cebada y el sorgo; se espera que para el año 2012 se duplique la producción. Esencialmente, se utiliza toda la producción para hacer combustible para automóvil, E85, una combinación de 85% de etanol y 15% de gasolina.

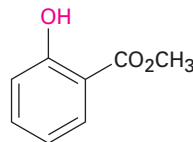
El etanol que no se utiliza para bebidas se obtiene por la hidratación catalizada por ácido fosfórico y etileno. En Estados Unidos se producen aproximadamente 110 millones de galones de etanol al año para su uso como disolvente o como intermediario químico en otras reacciones industriales.



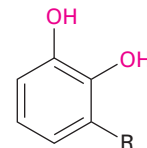
Los fenoles se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, y también sirven como intermediarios en la síntesis industrial de productos tan diversos como adhesivos y antisépticos. El fenol es un desinfectante general que se encuentra en el alquitrán de hulla; el salicilato de metilo es un agente saborizante del aceite de gaulteria; y los urusioles son los constituyentes alergénicos del roble venenoso y de la hiedra venenosa. Nótese que la palabra *fenol* es el nombre del compuesto específico hidroxibenceno y de una clase de compuestos.



Fenol
(también conocido
como ácido carbólico)



Salicilato de metilo



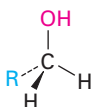
**Urusioles (R = diferentes
cadenas de alquilo C₁₅
y de alqueno)**

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

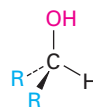
Hasta este punto, nos hemos enfocado en el desarrollo de algunas ideas generales de la reactividad orgánica, en la observación de la química de los hidrocarburos, y en ver algunas de las herramientas utilizadas en los estudios estructurales. Ahora es tiempo de que con estos antecedentes comencemos a estudiar los grupos funcionales que contienen oxígeno los cuales son la parte central de la química biológica. En este capítulo veremos primero los alcoholes y luego los compuestos carbonílicos en los capítulos 19 al 23.

17.1 Nomenclatura de alcoholes y fenoles

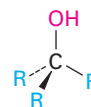
Los alcoholes se clasifican como primarios (1°), secundarios (2°) y terciarios (3°), dependiendo del número de grupos orgánicos unidos al carbono que comparte el hidroxilo.



Un alcohol primario (1°)



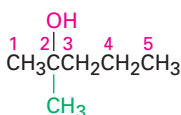
Un alcohol secundario (2°)



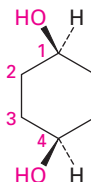
Un alcohol terciario (3°)

Los alcoholes sencillos se nombran por el sistema IUPAC como derivados del alcano principal, utilizando el sufijo *-ol*.

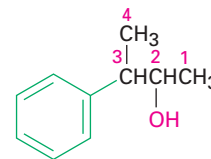
- Regla 1** Seleccione la cadena de carbono más larga que contenga el grupo hidroxilo, y derive el nombre principal reemplazando la terminación *-o* del alcano correspondiente con *-ol*. Se borra *-o* para prevenir la ocurrencia de dos vocales adyacentes: por ejemplo, propanol en vez de propanool.
- Regla 2** Numere la cadena del alcano comenzando en el extremo más cercano al grupo hidroxilo.
- Regla 3** Numere los sustituyentes de acuerdo con su posición en la cadena, y escriba el nombre listando a los sustituyentes en orden alfabético e identificando la posición en la que está unido el -OH . Nótese que al nombrar el *cis*-1,4-ciclohexanodiol, no se borra el final *-o* del ciclohexano debido a que la siguiente letra, *d*, no es una vocal, esto es, ciclohexanodiol en vez de ciclohexandiol. También, como con los alcanos (sección 6.6), las recomendaciones más nuevas para la nomenclatura de la IUPAC colocan el número para especificar la posición inmediatamente antes del sufijo en vez de antes del nombre principal.



2-metil-2-pentanol
(Nuevo: **2-metilpentan-2-ol**)

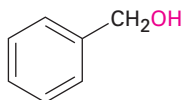


cis-1,4-ciclohexanodiol
(Nuevo: **cis-ciclohexano-1,4-diol**)



3-fenil-2-butanol
(Nuevo: **3-fenilbutan-2-ol**)

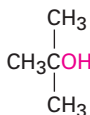
Algunos alcoholes sencillos y que ocurren ampliamente tienen nombres comunes que son aceptados por la IUPAC, por ejemplo:



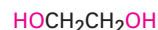
Alcohol bencílico
(fenilmetanol)



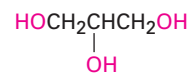
Alcohol alílico
(2-propen-1-ol)



Alcohol *ter*-butílico
(2-metil-2-propanol)

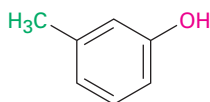


Etilenglicol
(1,2-etanodiol)

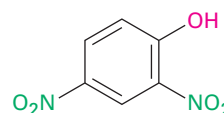


Glicerol
(1,2,3-propanotriol)

Los fenoles se nombran como los compuestos aromáticos descritos previamente de acuerdo con las reglas discutidas en la sección 15.1. Nótese que se utiliza *-fenol* como el nombre principal en vez de *-benceno*.

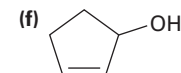
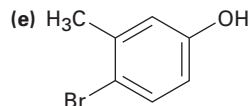
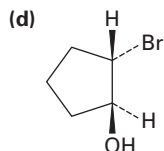
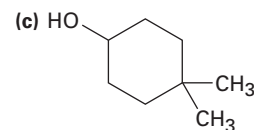
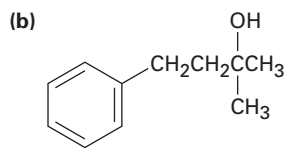
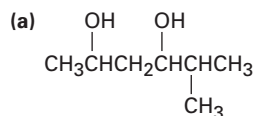


***m*-metilfenol**
(*m*-cresol)



2,4-dinitrofenol

Problema 17.1 Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos:



Problema 17.2 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres de la IUPAC:

(a) (*Z*)-2-etil-2-buten-1-ol

(b) 3-ciclohexen-1-ol

(c) *trans*-3-clorocicloheptanol

(d) 1,4-pentanodiol

(e) 2,6-dimetilfenol

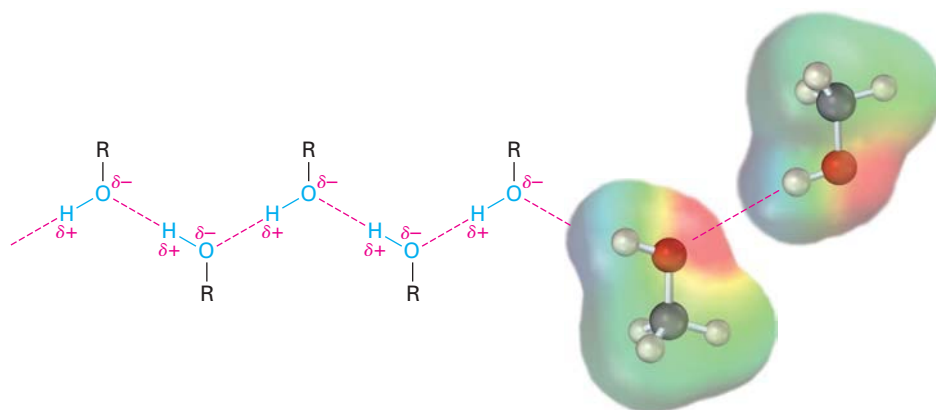
(f) *o*-(2-hidroxietil)fenol

17.2 Propiedades de alcoholes y fenoles

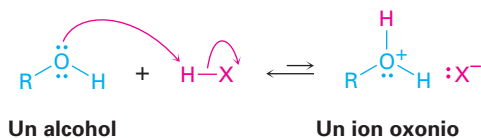
Los alcoholes y los fenoles tienen casi la misma geometría del agua alrededor del átomo de oxígeno. El ángulo del enlace R–O–H tiene aproximadamente un valor tetraédrico (por ejemplo, 109° en el metanol), y el átomo de oxígeno tiene hibridación sp^3 .

También como el agua, los alcoholes y los fenoles tienen puntos de ebullición altos que podrían esperarse debido al enlace por puente de hidrógeno (sección 2.13). Un átomo de hidrógeno del –OH polarizado positivamente de una molécula es atraído a un par de electrones no enlazado en el átomo de oxígeno electronegativo de la otra molécula, lo que resulta en una fuerza débil que mantiene juntas a las moléculas (figura 17.1). Deben superarse estas atracciones intermoleculares para liberarse del líquido y entrar al estado gaseoso, por lo que se incrementa la temperatura de ebullición. Por ejemplo, el 1-propanol (MM = 60), el butano (MM = 58) y el cloroetano (MM = 65) tienen masas moleculares similares, aunque el 1-propanol hierve a 97 °C, comparado con el –0.5 °C para el alcano y 12 °C para el cloroalcano.

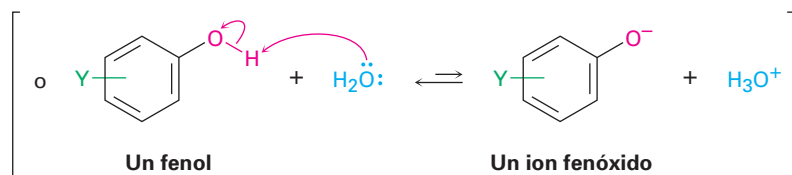
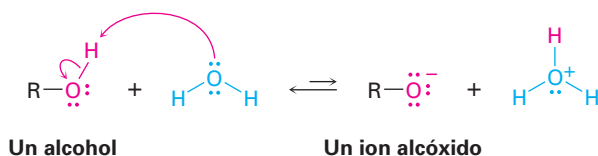
Figura 17.1 El enlace por puente de hidrógeno en los alcoholes y en los fenoles. Una atracción débil entre un hidrógeno del OH polarizado positivamente y un oxígeno polarizado negativamente mantienen juntas las moléculas. El mapa de potencial electrostático del metanol muestra el hidrógeno del O–H polarizado positivamente (azul) y el oxígeno polarizado negativamente (rojo).



Otra similitud con el agua es que los alcoholes y los fenoles son ácidos y bases débiles; como bases débiles, se protonan de manera reversible por ácidos fuertes para producir iones oxonio, ROH_2^+ .



Cómo ácidos débiles, se disocian ligeramente en disolución acuosa diluida donando un protón al agua, lo que genera H_3O^+ y un **ion alcóxido**, RO^- , o un **ion fenóxido**, ArO^- .



Recuerde de la primera explicación de acidez en las secciones 2.7 a la 2.11, que la fuerza de un ácido HA en agua puede expresarse por una constante de acidez, K_a .

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

Los compuestos con una K_a más pequeña y un $\text{p}K_a$ más grande son menos ácidos, mientras que los compuestos con una K_a más grande y un $\text{p}K_a$ más pequeño son más ácidos. Como muestra la información en la tabla 17.1, los alcoholes más sencillos como el metanol y el etanol son casi tan ácidos como el agua pero los grupos sustituyentes pueden tener un efecto significativo; por ejemplo, el alcohol *ter*-butílico es un ácido más débil y el 2,2,2-trifluoroetanol es más fuerte. Los fenoles y los *tioles*, los análogos de azufre de los alcoholes, son sustancialmente más ácidos que el agua.

El efecto de la sustitución por alquilo en la acidez de los alcoholes se debe principalmente a la solvatación del ion alcóxido que resulta de la disociación, y mientras más fácilmente sea solvatado el ion alcóxido por el agua, más estable es, y se favorece energéticamente su formación, y es mayor la acidez del alcohol principal. Por ejemplo, el átomo de oxígeno de un ion alcóxido libre, como el del metanol, es accesible estéricamente y es fácilmente solvatado por el agua; sin embargo, el átomo de oxígeno de un ion alcóxido impedido, como

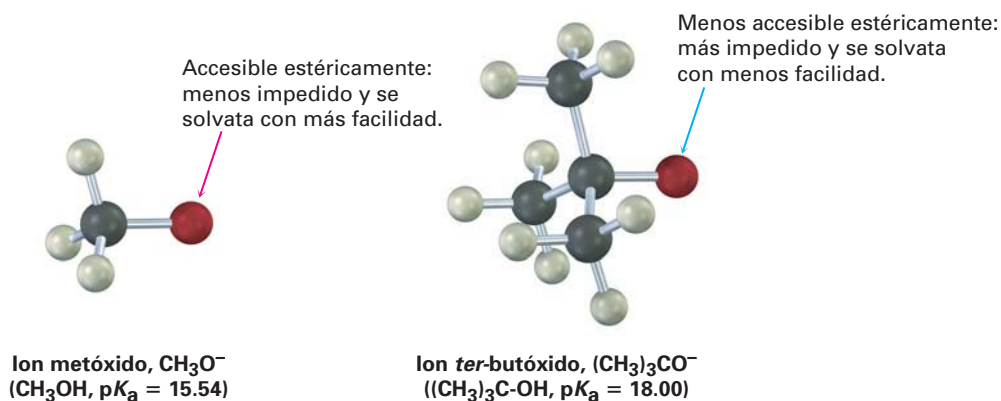
Tabla 17.1 Constantes de acidez de algunos alcoholes y fenoles

Compuesto	pK_a
$(CH_3)_3COH$	18.00
CH_3CH_2OH	16.00
H_2O	15.74
CH_3OH	15.54
CF_3CH_2OH	12.43
<i>p</i> -aminofenol	10.46
CH_3SH	10.3
<i>p</i> -metilfenol	10.17
Fenol	9.89
<i>p</i> -clorofenol	9.38
<i>p</i> -nitrofenol	7.15

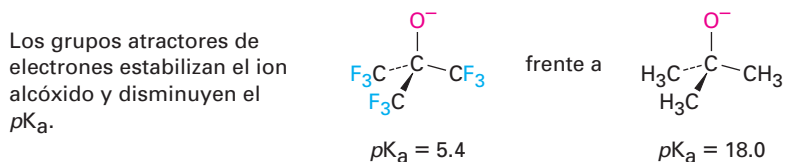
Ácido
más débil

Ácido
más fuerte

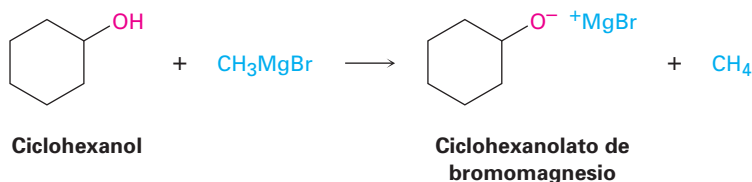
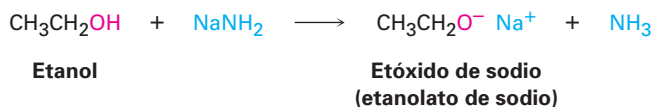
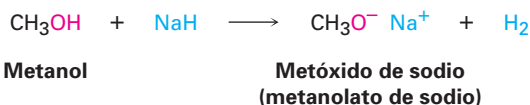
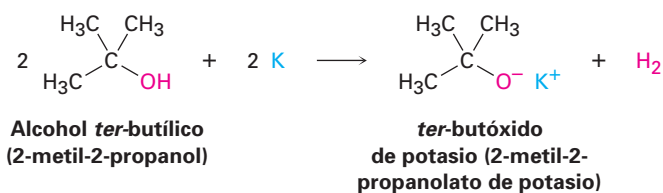
el del alcohol *ter*-butílico, se solvata con menos facilidad y, por tanto, está menos estabilizado.



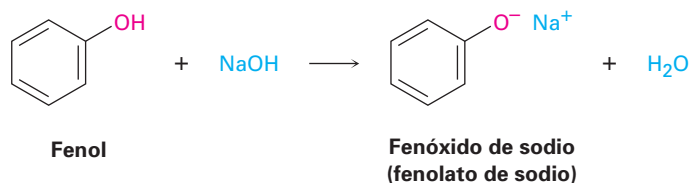
Los efectos inductivos (sección 16.4) también son importantes en la determinación de la acidez de los alcoholes, por ejemplo, los sustituyentes halógeno atractor de electrones estabilizan un ion alcóxido al separar la carga sobre un volumen mayor; por tanto, hacen más ácido al alcohol; por ejemplo, compare la acidez del etanol ($pK_a = 16.00$) y del 2,2,2-trifluoroetanol ($pK_a = 12.43$), o del alcohol *ter*-butílico ($pK_a = 18.0$) y del alcohol *ter*-butílico nonafluorado ($pK_a = 5.4$).



Debido a que los alcoholes son ácidos débiles, no reaccionan con bases débiles como las aminas o el ion bicarbonato, y únicamente reaccionan en grado limitado con hidróxidos metálicos como el NaOH. Sin embargo, los alcoholes reaccionan con metales alcalinos y con bases fuertes como el hidruro de sodio (NaH), el amido de sodio (NaNH₂), y los reactivos de Grignard (RMgX). Los alcóxidos (R-O⁻) son bases que con frecuencia se utilizan como reactivos en la química orgánica. Se nombran sistemáticamente añadiendo el sufijo *-ato* al nombre del alcohol, por ejemplo, el metanol se vuelve metanolato.

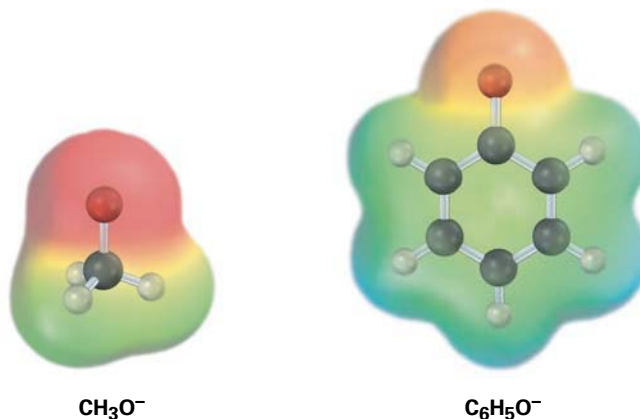


Los fenoles son casi un millón de veces más ácidos que los alcoholes (tabla 17.1), por tanto, son solubles en NaOH acuoso diluido y con frecuencia pueden separarse de una mezcla simplemente por la extracción básica en disolución acuosa, seguida por la reacidificación.

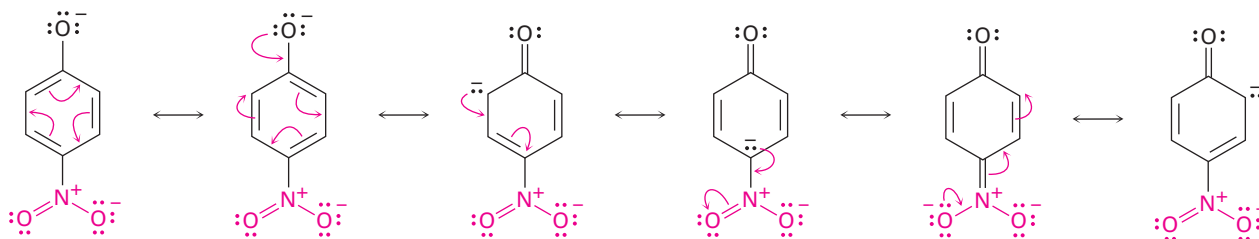


Los fenoles son más ácidos que los alcoholes debido a que el anión fenóxido está estabilizado por resonancia. La deslocalización de la carga negativa sobre las posiciones **orto** y **para** del anillo aromático resulta en la estabilidad incrementada del anión fenóxido en relación al fenol no disociado y en un ΔG° consecuentemente bajo para la disociación. La figura 17.2 compara los mapas de potencial electrostático de un ion alcóxido (CH₃O⁻) con un ion fenóxido y muestra cómo la carga negativa en el ion fenóxido se deslocaliza del oxígeno al anillo.

Figura 17.2 El ion fenóxido estabilizado por resonancia es más estable que un ion alcóxido. Los mapas de potencial electrostático muestran cómo la carga negativa está concentrada en el oxígeno en el ion metóxido pero está separada sobre el anillo aromático en el ion fenóxido.



Los fenoles sustituidos pueden ser más ácidos o menos ácidos que el fenol, dependiendo si el sustituyente es atractor de electrones o donador de electrones (sección 16.4). Los fenoles con un sustituyente atractor de electrones son más ácidos debido a que estos sustituyentes deslocalizan la carga negativa; los fenoles con un sustituyente donador de electrones son menos ácidos debido a que estos sustituyentes concentran la carga negativa. El incremento en la acidez de los fenoles por un sustituyente atractor de electrones se nota particularmente en los fenoles con un sustituyente nitro en la posición orto o para.



EJEMPLO RESUELTO 17.1

Predicción de la acidez relativa de un fenol sustituido

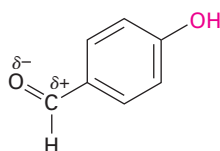
¿El *p*-hidroxibenzaldehído es más ácido o menos ácido que el fenol?

Estrategia

Identifique el sustituyente en el anillo aromático, y decida si es donador de electrones o atractor de electrones. Los sustituyentes atractores de electrones hacen al fenol más ácido estabilizando el anión fenóxido, y los sustituyentes donadores de electrones hacen al fenol menos ácido desestabilizando el anión.

Solución

En la sección 16.4 vimos que un grupo carbonilo es atractor de electrones, por tanto, el *p*-hidroxibenzaldehído es más ácido ($\text{p}K_a = 7.9$) que el fenol ($\text{p}K_a = 9.89$).



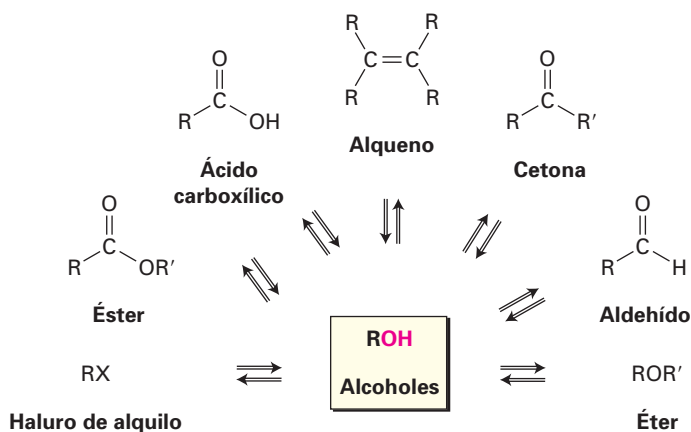
***p*-hidroxibenzaldehído**
($\text{p}K_a = 7.9$)

- Problema 17.3** La siguiente información para los alcoholes isoméricos con cuatro carbonos muestran que existe un descenso en el punto de ebullición con el incremento de la sustitución del carbono que comparte el OH. ¿Cómo podría explicar esta tendencia?
 1-butanol, pe 117.5 °C
 2-butanol, pe 99.5 °C
 2-metil-2-propanol, pe 82.2 °C
- Problema 17.4** Ordene en forma creciente a su acidez las siguientes sustancias:
 (a) $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, $\text{HC}\equiv\text{CH}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$, CH_3OH
 (b) Fenol, *p*-metilfenol, *p*-(trifluorometil)fenol
 (c) Alcohol bencílico, fenol, ácido *p*-hidroxibenzoico
- Problema 17.5** El alcohol *p*-nitrobencílico es más ácido que el alcohol bencílico, pero el alcohol *p*-metoxibencílico es menos ácido. Explique.

17.3 Preparación de alcoholes: un repaso

Los alcoholes ocupan una posición central en la química orgánica, pueden prepararse a partir de varios otros tipos de compuestos (alquenos, haluros de alquilo, cetonas, ésteres y aldehídos, entre otros), y pueden transformarse en una variedad igualmente amplia de compuestos (figura 17.3).

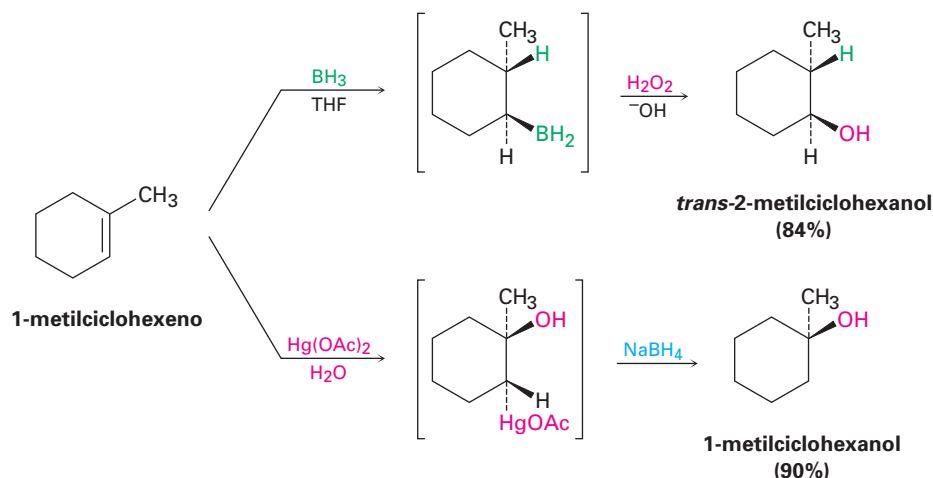
Figura 17.3 La posición central de los alcoholes en la química orgánica. Los alcoholes pueden prepararse a partir de, y convertirse en, varios otros tipos de compuestos.



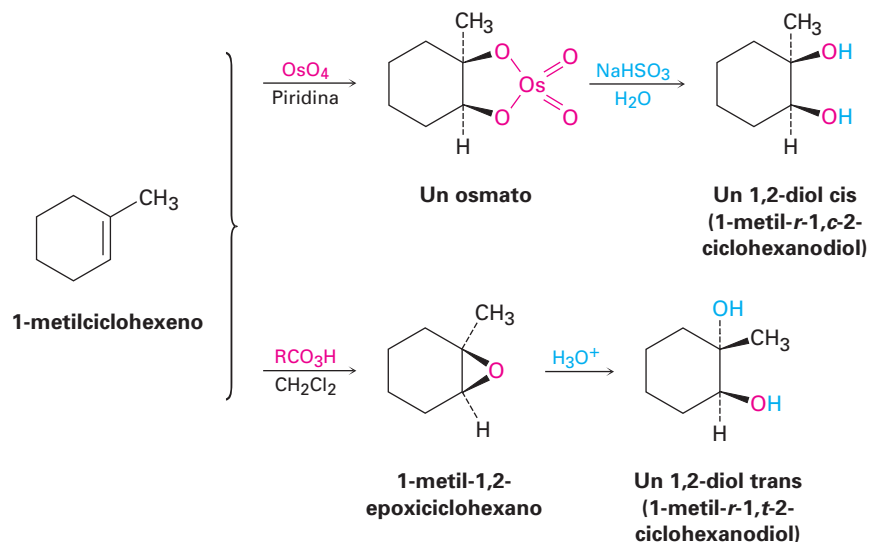
Ya hemos visto varios métodos de síntesis de alcoholes:

- Los alcoholes pueden prepararse por la hidratación de alquenos; debido a que por lo general la hidratación directa de alquenos con ácido acuoso es una mala reacción en el laboratorio, se utilizan comúnmente dos métodos indirectos. La hidrobromación/oxidación genera el producto sin de hidratación anti-Markov-

nikov (sección 7.5), mientras que la oximercuración/reducción genera el producto de hidratación Markovnikov (sección 7.4).

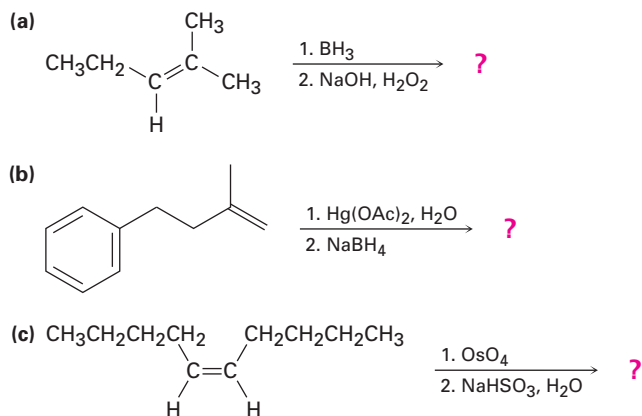


- Los 1,2-dioles pueden prepararse por la hidroxilación directa de un alqueno con OsO_4 seguida por la reducción con NaHSO_3 o por la hidrólisis catalizada por ácido de un epóxido (sección 7.8). La reacción con OsO_4 ocurre con estereoquímica *cis* para dar un diol *cis*, y la apertura epóxida ocurre con estereoquímica *anti* para dar un diol *trans*.



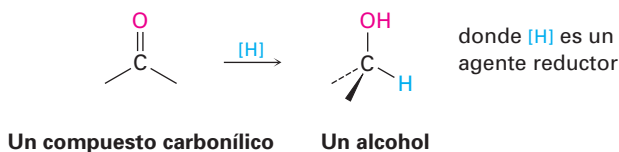
Como notó al final de la sección 7.8, los prefijos *cis*- y *trans*- serían ambiguos cuando se nombran los dioles derivados del 1-metilciclohexeno debido a que el anillo tiene tres sustituyentes. En lugar de ello, se elige un sustituyente de referencia *r* y los otros sustituyentes son *cis* (*c*) o *trans* (*t*) a esa referencia. Para los dos isómeros del 1-metil-1,2-ciclohexanodiol, el grupo $-\text{OH}$ en C1 es la referencia (*r*-1), y el $-\text{OH}$ en C2 es *cis* (*c*-2) o *trans* (*t*-2) a esa referencia; por tanto, el isómero diol derivado por la hidroxilación *cis* es nombrado 1-metil-*r*-1,*c*-2-ciclohexanodiol, y el isómero derivado por la hidroxilación *trans* es nombrado 1-metil-*r*-1,*t*-2-ciclohexanodiol.

Problema 17.6 Prediga de los productos de las siguientes reacciones:



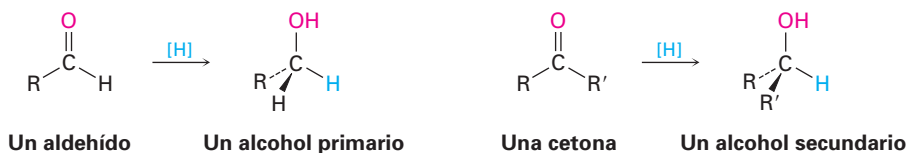
17.4 Alcoholes a partir de la reducción de compuestos carbonílicos

El método más general para la preparación de alcoholes, en el laboratorio y en los organismos vivos, es por la reducción de un compuesto carbonílico. Al igual que la reducción de un alqueno adiciona el hidrógeno al enlace C=C para dar un alcano (sección 7.7), la reducción de un compuesto carbonílico adiciona el hidrógeno al enlace C=O para dar un alcohol; todos los tipos de compuestos carbonílicos pueden reducirse, incluyendo los aldehídos, las cetonas, los ácidos carboxílicos y los ésteres.



Reducción de aldehídos y cetonas

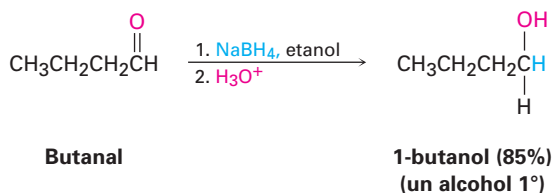
Los aldehídos se reducen fácilmente para dar alcoholes primarios, y las cetonas se reducen para dar alcoholes secundarios.



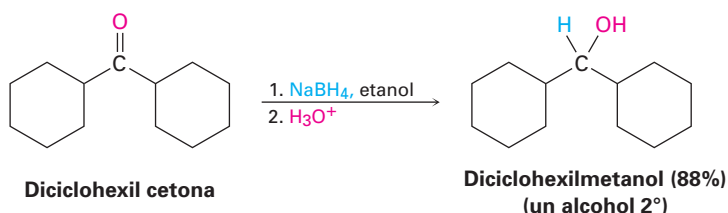
Literalmente se utilizan docenas de reactivos en el laboratorio para reducir los aldehídos y cetonas, dependiendo de las circunstancias, pero por lo general se elige el borohidruro de sodio, NaBH₄, debido a que es más seguro y fácil de

manejar. El borohidruro de sodio es un sólido cristalino blanco que puede pesarse en atmósfera abierta y utilizarse en disolución acuosa o alcohólica para dar rendimientos altos de productos.

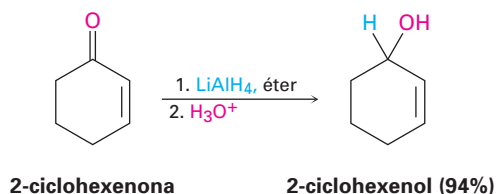
Reducción de aldehídos



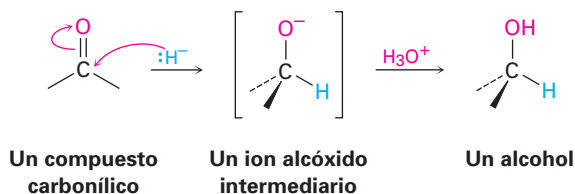
Reducción de cetonas



El hidruro de aluminio y litio, LiAlH_4 , es otro agente reductor utilizado con frecuencia para la reducción de aldehídos y cetonas. Un polvo grisáceo que es soluble en éter y en tetrahidrofurano, el LiAlH_4 es mucho más reactivo que el NaBH_4 pero también es más peligroso. Reacciona violentamente con el agua y se descompone explosivamente cuando se calienta por encima de 120°C .



Diferiremos hasta el capítulo 19 una explicación detallada de los mecanismos de estas reducciones; por el momento, simplemente notaremos que involucran la adición de un ion hidruro nucleofílico ($:\text{H}^-$) a un átomo de carbono electrofílico, polarizado positivamente, del grupo carbonilo. El producto inicial es un ion alcóxido, el cual se protona por la adición de H_3O^+ en una segunda etapa que genera el alcohol como producto.



En los organismos vivos, las reducciones de aldehídos y cetonas se realizan por las coenzimas NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido) o

NADPH (dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina reducido). Aunque estos “reactivos” biológicos son mucho más complejos estructuralmente que el NaBH_4 o que el LiAlH_4 , el mecanismo del laboratorio y de las reacciones biológicas son similares. La coenzima actúa como un donador de ion hidruro, y el anión intermediario se protona por un ácido. Un ejemplo es la reducción de ACP acetoacetilo a ACP β -hidroxibutirilo, una etapa en la síntesis biológica de grasas (figura 17.4). Nótese que el hidrógeno *pro-R* de la NADPH es el transferido en este ejemplo. Las reacciones catalizadas por enzimas por lo general ocurren con especificidad alta, aunque por lo general no es posible predecir el resultado estereoquímico antes del real.

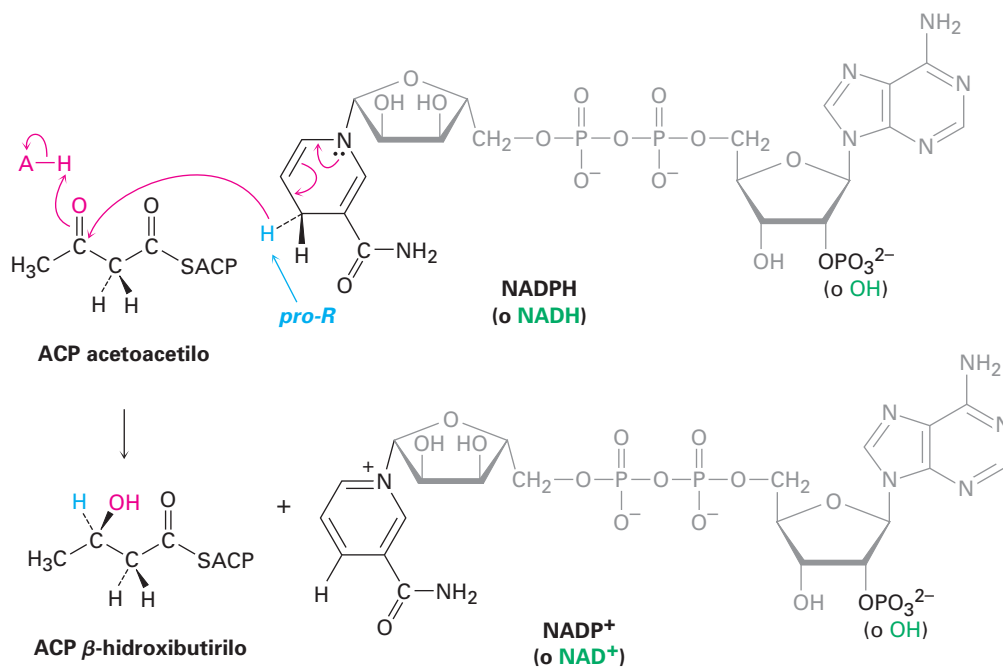
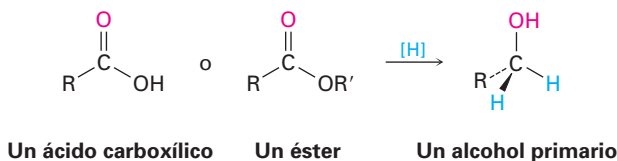


Figura 17.4 La reducción biológica de una cetona (ACP acetoacetilo) a un alcohol (ACP β -hidroxibutirilo) por NADPH.

Reducción de ácidos carboxílicos y ésteres

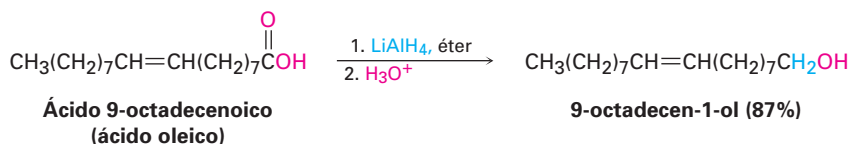
Los ácidos carboxílicos y los ésteres se reducen para dar alcoholes primarios.



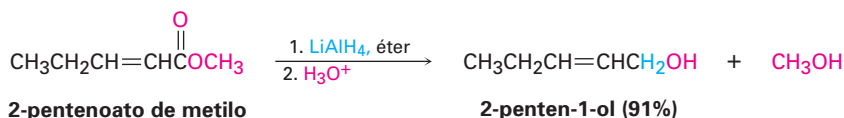
Estas reacciones no son tan rápidas como las reducciones de aldehídos y cetonas; el NaBH_4 reduce ésteres muy lentamente y no reduce para nada los ácidos carboxílicos, por el contrario, las reducciones de ácidos carboxílicos y ésteres con frecuencia se realizan con el agente reductor más reactivo LiAlH_4 . Todos los grupos carbonilo, incluyendo los ácidos, ésteres, cetonas y aldehídos, se reducen por LiAlH_4 . Nótese que un átomo de hidrógeno se adiciona al átomo de carbono del carbonilo durante las reducciones de aldehídos y cetonas, pero que dos hidrógenos se unen al carbono del carbonilo durante las reducciones de ácidos

carboxílicos y ésteres. Diferiremos una explicación hasta el capítulo 21, del mecanismo de estas reacciones.

Reducción de ácidos carboxílicos



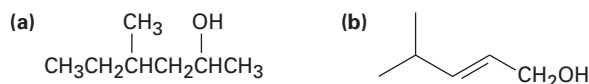
Reducción de ésteres



EJEMPLO RESUELTO 17.2

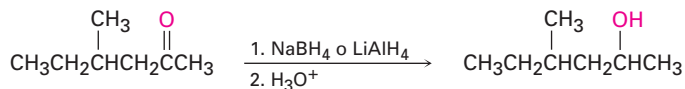
Predicción de la estructura de un reactivo, dado el producto

¿Qué compuestos carbonílicos reduciría para obtener los siguientes alcoholes?

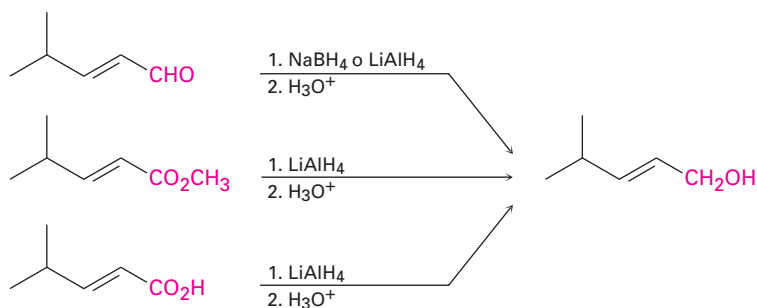


Estrategia Identifique el alcohol objetivo como primario, secundario o terciario; un alcohol primario puede prepararse por la reducción de un aldehído, de un éster o de un ácido carboxílico; un alcohol secundario puede prepararse por la reducción de una cetona; y un alcohol terciario no puede prepararse por reducción.

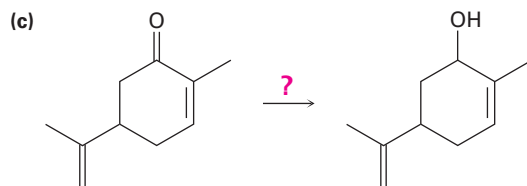
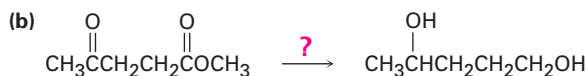
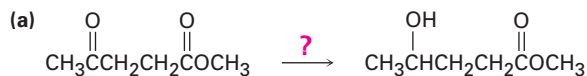
Solución (a) La molécula objetivo es un alcohol secundario, el cual únicamente puede prepararse por la reducción de una cetona. Puede utilizarse NaBH_4 o LiAlH_4 .



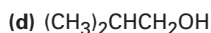
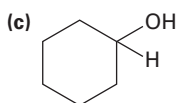
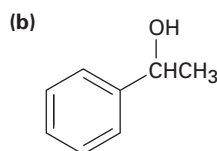
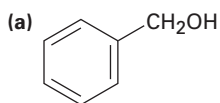
(b) La molécula objetivo es un alcohol primario, el cual únicamente puede prepararse por la reducción de un aldehído, un éster o un ácido carboxílico. Se necesita LiAlH_4 para las reducciones del éster y del ácido carboxílico.



Problema 17.7 ¿Qué reactivo utilizaría para realizar cada una de las siguientes reacciones?

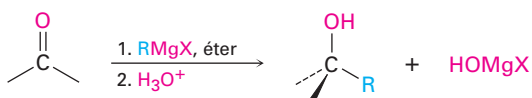
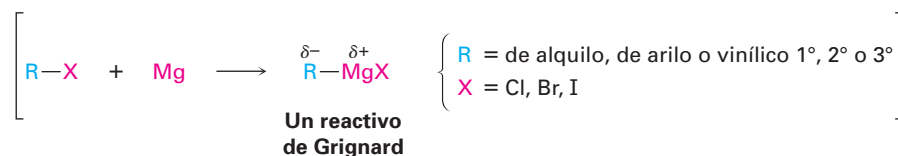


Problema 17.8 ¿Qué compuestos carbonílicos dan los siguientes alcoholes en la reducción con LiAlH_4 ? Muestre todas las posibilidades.



17.5 Alcoholes a partir de la reacción de compuestos carbonílicos con reactivos de Grignard

En la sección 10.7 vimos que los haluros de alquilo, de arilo y vinílicos reaccionan con magnesio en éter o tetrahidrofurano para generar reactivos de Grignard, RMgX , los cuales actúan como nucleófilos basados en el carbono. Estos reactivos de Grignard reaccionan con compuestos carbonílicos para producir alcoholes en una forma muy parecida a la que lo hacen los agentes reductores hidruro.

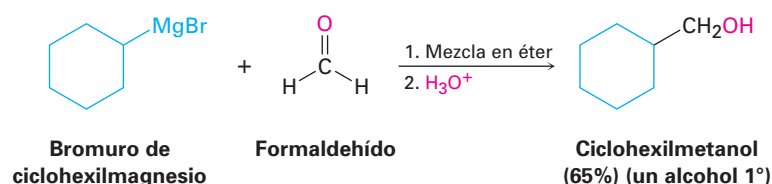


Las reacciones de reactivos de Grignard con compuestos carbonílicos no tienen contrapartes biológicas directas, debido a que los compuestos de organo-

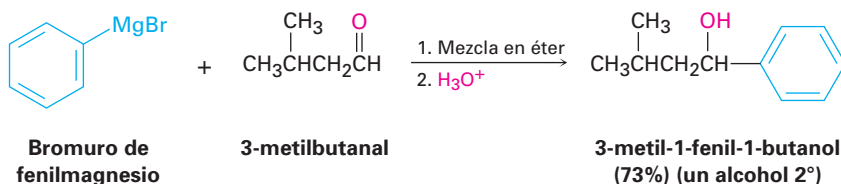
magnesio son bases fuertes como para existir en un medio acuoso; sin embargo, la reacción *tiene* una contraparte biológica indirecta que veremos en el capítulo 23, en el que la adición de nucleófilos de carbono estabilizados a compuestos carbonílicos se utilizan en casi todas las rutas biológicas como el proceso principal para la formación de enlaces carbono-carbono.

Como ejemplos de su adición a compuestos carbonílicos, los reactivos de Grignard reaccionan con formaldehído, $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$, para dar alcoholes primarios, con aldehídos para dar alcoholes secundarios, y con cetonas para dar alcoholes terciarios.

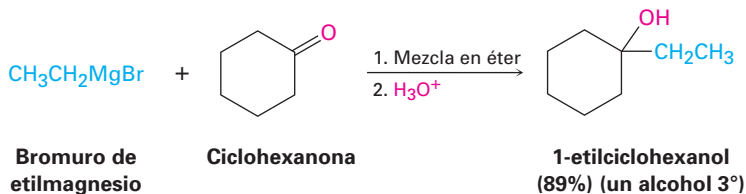
Reacción con formaldehído



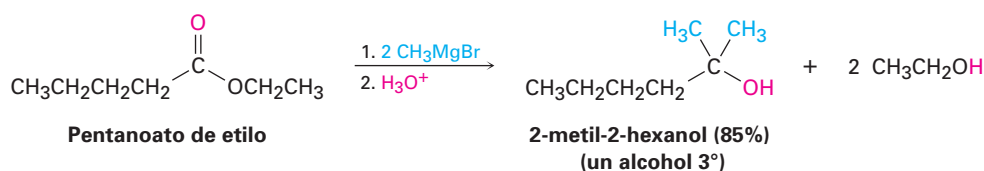
Reacción con aldehídos



Reacción con cetonas

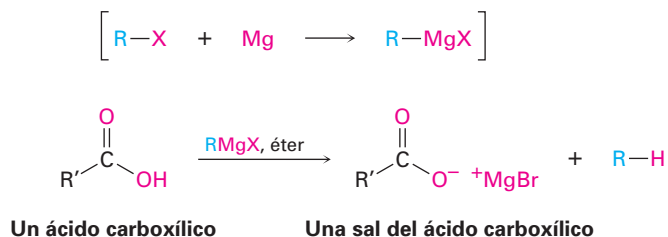


Los ésteres reaccionan con reactivos de Grignard para producir alcoholes terciarios en los que dos de los sustituyentes unidos al carbono que comparte el hidroxilo provienen del reactivo de Grignard, al igual que la reducción con LiAlH_4 de un éster adiciona dos hidrógenos.

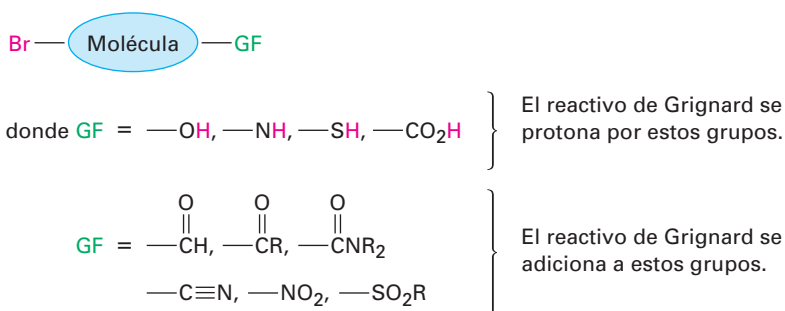


Los ácidos carboxílicos no dan productos de adición con reactivos de Grignard, debido a que el hidrógeno ácido del carboxilo reacciona con el reactivo de Grignard básico para producir un hidrocarburo y la sal de magnesio del ácido.

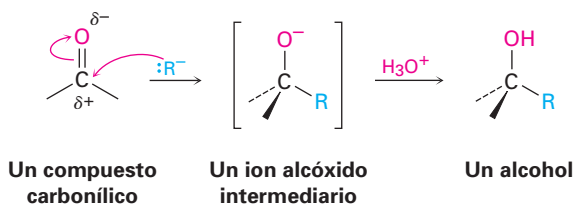
En la sección 10.7 vimos esta reacción como un medio para reducir un haluro de alquilo a un alcano.



Los reactivos de Grignard, aunque útiles, también tienen limitaciones. Un gran problema es que un reactivo de Grignard no puede prepararse a partir de un organohaluro si en la misma molécula está otro grupo funcional reactivo; por ejemplo, un compuesto que es un haluro de alquilo y una cetona no puede formar un reactivo de Grignard debido a que reaccionará consigo mismo. De manera similar, un compuesto que es un haluro de alquilo y un ácido carboxílico, un alcohol o una amina no puede formar un reactivo de Grignard debido a que el hidrógeno ácido del RCO_2H , ROH o RNH_2 presente en la misma molécula reaccionaría con el reactivo de Grignard básico tan rápido como se forma. En general, los reactivos de Grignard no pueden prepararse a partir de haluros de alquilo que contienen los siguientes grupos funcionales (GF):



Al igual que con la reducción de los compuestos carbonílicos explicados en la sección previa, diferiremos hasta el capítulo 19 un tratamiento detallado del mecanismo de las reacciones de Grignard. Por el momento, es suficiente hacer notar que los reactivos de Grignard actúan como aniones carbono nucleofílicos, o *carbaniones* ($:\text{R}^-$), y que la adición de un reactivo de Grignard a un compuesto carbonílico es análoga a la adición del ion hidruro. El intermediario es un ion alcóxido, el cual se protona por la adición de H_3O^+ en una segunda etapa.

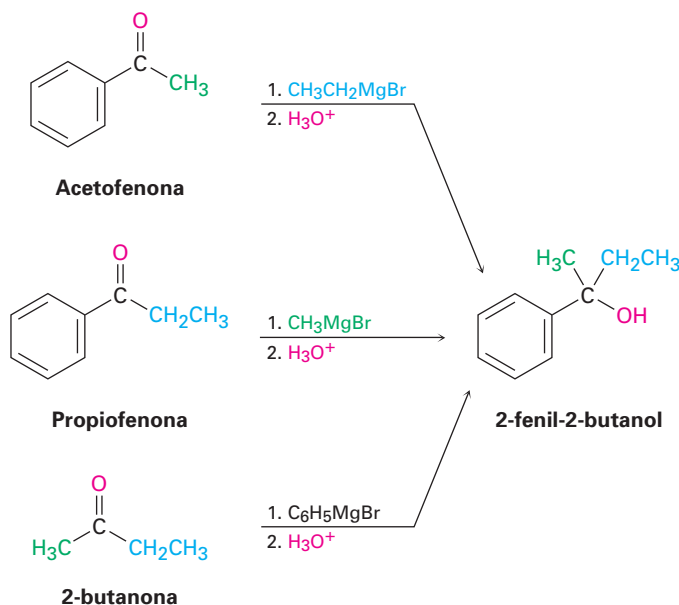


EJEMPLO RESUELTO 17.3**Empleo de una reacción de Grignard para sintetizar un alcohol**

¿Cómo se puede utilizar la adición de un reactivo de Grignard a una cetona para sintetizar el 2-fenil-2-butanol?

Estrategia Dibuje el producto e identifique los tres grupos unidos al átomo de carbono del alcohol, uno de los tres vendrá del reactivo de Grignard, y los dos restantes vendrán de la cetona.

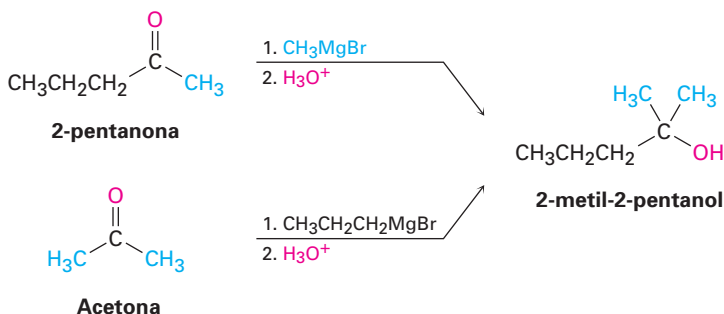
Solución El 2-fenil-2-butanol tiene un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo fenilo ($-\text{C}_6\text{H}_5$) unidos al átomo de carbono del alcohol, por tanto, las posibilidades son la adición del bromuro de etilmagnesio a la acetofenona, la adición del bromuro de metilmagnesio a la propiofenona y la adición del bromuro de fenilmagnesio a la 2-butanona.

**EJEMPLO RESUELTO 17.4****Empleo de una reacción de Grignard para sintetizar un alcohol**

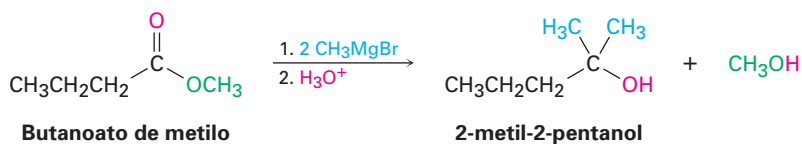
¿Cómo se puede utilizar la reacción de un reactivo de Grignard con un compuesto carbonílico para sintetizar el 2-metil-2-pentanol?

Estrategia Dibuje el producto, e identifique los tres grupos unidos al átomo de carbono del alcohol; si los tres grupos son diferentes, el compuesto carbonílico inicial debe ser una cetona, y si dos de los grupos son idénticos, el compuesto carbonílico inicial podría ser una cetona o un éster.

Solución En el ejemplo presente, el producto es un alcohol terciario con dos grupos metilo y un grupo propilo; comenzando a partir de una cetona, las posibilidades son la adición del bromuro de metilmagnesio a la 2-pentanona y la adición de bromuro de propilmagnesio a la acetona.



Comenzando a partir de un éster, la única posibilidad es la adición del bromuro de metilmagnesio a un éster de ácido butanoico, como el butanoato de metilo.



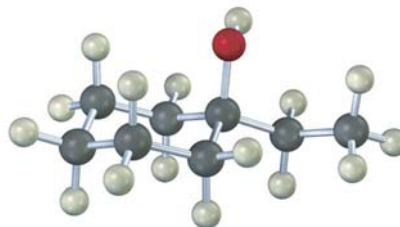
Problema 17.9 Muestre los productos obtenidos a partir de la adición del bromuro de metilmagnesio a los siguientes compuestos:

- (a) Ciclopentanona (b) Benzofenona (difetil cetona)
 (c) 3-hexanona

Problema 17.10 Utilice una reacción de Grignard para preparar los siguientes alcoholes:

- (a) 2-metil-2-propanol (b) 1-metilciclohexanol (c) 3-metil-3-pentanol
 (d) 2-fenil-2-butanol (e) Alcohol bencílico (f) 4-metil-1-pentanol

Problema 17.11 Utilice la reacción de un reactivo de Grignard con un compuesto carbonílico para sintetizar el siguiente compuesto:



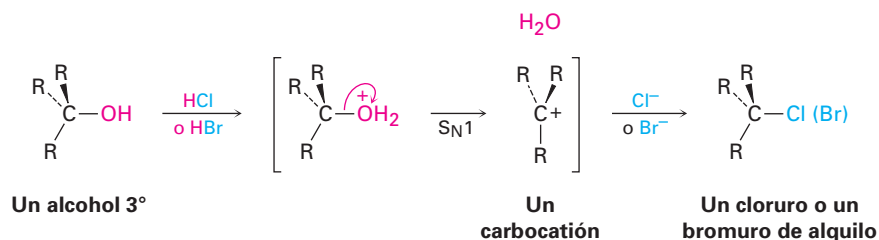
17.6 Reacciones de alcoholes

Ya hemos estudiado varias reacciones de alcoholes —su conversión en haluros de alquilo y en tosilatos en la sección 10.6 y su deshidratación para dar alquenos en la sección 7.1—, aunque sin detalles mecanísticos, ahora veamos estos detalles.

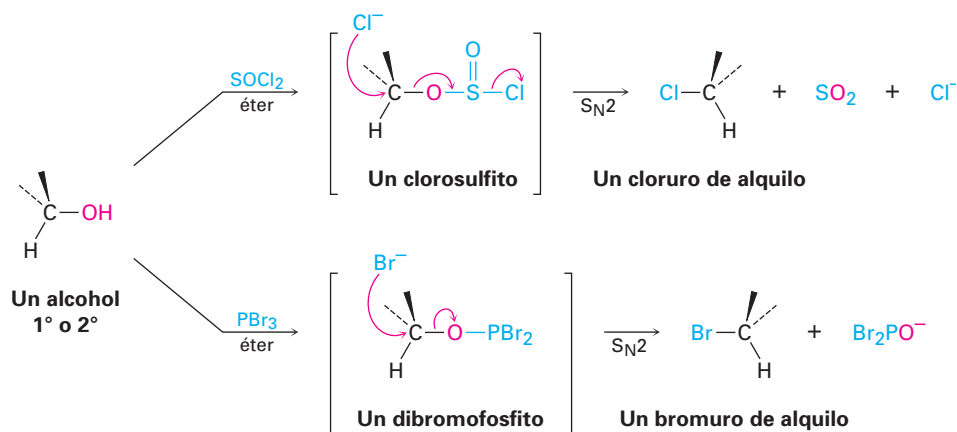
Conversión de alcoholes en haluros de alquilo

Los alcoholes terciarios reaccionan con HCl o HBr a 0 °C por un mecanismo S_N1 a través de un carbocatión intermediario; sin embargo, los alcoholes primarios y secundarios son mucho más resistentes al ácido y se convierten mejor en haluros por tratamiento con SOCl₂ o PBr₃ a través de un mecanismo S_N2.

La reacción de un alcohol terciario con HX ocurre por un mecanismo S_N1 cuando el ácido protona el átomo de oxígeno del hidroxilo, se elimina el agua para generar un carbocatión, y el catión reacciona con el ion haluro nucleofílico para dar como producto el haluro de alquilo.

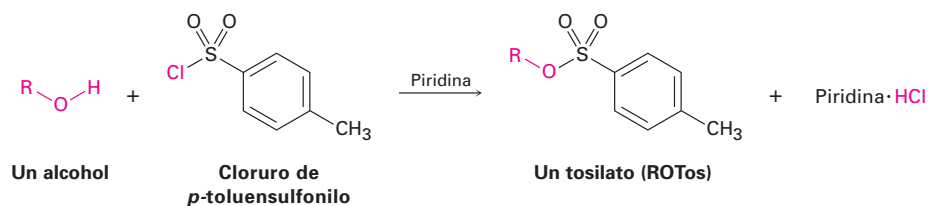


Las reacciones de los alcoholes primarios y secundarios con SOCl₂ y PBr₃ ocurren por mecanismos S_N2. El ion hidróxido es un grupo saliente tan malo para que lo desplacen nucleófilos en las reacciones S_N2, pero la reacción de un alcohol con SOCl₂ y PBr₃ convierte el -OH en un grupo saliente mucho mejor, un clorosulfito (-OSOCl) o un dibromofosfito (-OPBr₂), que se elimina rápidamente por la sustitución nucleofílica inversa.



Conversión de alcoholes en tosilatos

Los alcoholes reaccionan con cloruro de *p*-toluensulfonilo (cloruro de tosilato, *p*-TosCl) en disolución de piridina para producir tosilatos de alquilo, ROTos (sección 11.1). Sólo se rompe el enlace O-H del alcohol en esta reacción; el enlace C-O permanece intacto, por lo que no ocurre un cambio de configuración si se une el oxígeno al centro de quiralidad. Los tosilatos de alquilo resultantes se comportan como los haluros de alquilo, experimentando reacciones de sustitución S_N1 y S_N2.



Una de las razones más importantes para utilizar tosilatos en las reacciones S_N2 es estereoquímica; la reacción S_N2 de un alcohol a través de un haluro de alquilo procede con *dos* inversiones de configuración —una para preparar el haluro a partir del alcohol y una para sustituir el haluro— y generar un producto con la misma estereoquímica del alcohol inicial; sin embargo, la reacción S_N2 de un alcohol a través de un tosilato procede con *una* sola inversión y genera un producto de estereoquímica opuesta a la del alcohol inicial. La figura 17.5 muestra una serie de reacciones en el enantiómero *R* del 2-octanol que ilustra estas relaciones estereoquímicas.

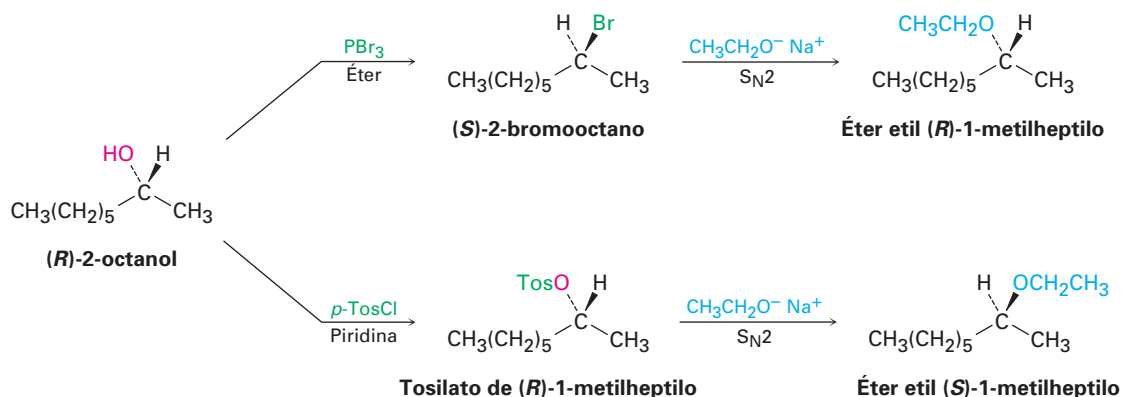
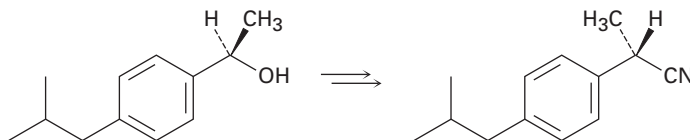


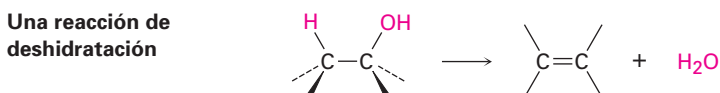
Figura 17.5 Consecuencias estereoquímicas de las reacciones S_N2 en derivados del (*R*)-2-octanol. La sustitución a través de un haluro da un producto con la misma estereoquímica del alcohol inicial; la sustitución a través de un tosilato da un producto con la estereoquímica opuesta a la del alcohol inicial.

Problema 17.12 ¿Cómo realizaría la siguiente transformación, una etapa utilizada en la síntesis comercial del (*S*)-ibuprofeno?

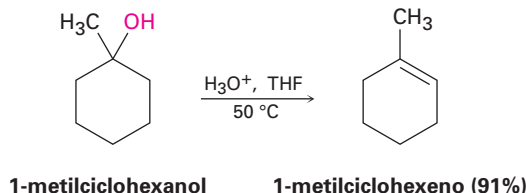


Deshidratación de alcoholes para producir alquenos

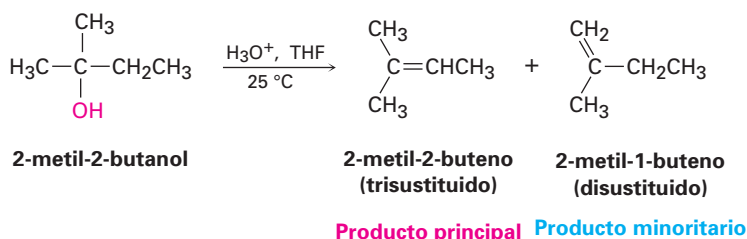
Una tercera reacción importante de alcoholes, en el laboratorio y en las rutas biológicas, es su deshidratación para dar alquenos. Se rompen el enlace C–O y un C–H vecino, y se forma un enlace π .



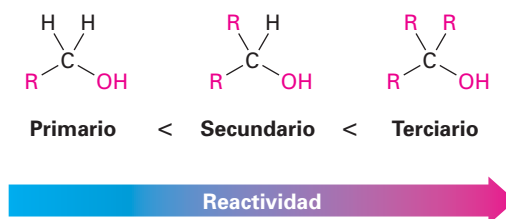
Debido a la utilidad de esta reacción, se han diseñado un número de maneras para realizar las deshidrataciones. Un método que trabaja particularmente bien para los alcoholes terciarios es la reacción catalizada por ácido discutida en la sección 7.1; por ejemplo, el tratamiento del 1-metilciclohexanol con ácido sulfúrico acuoso tibio en un disolvente como el tetrahidrofurano resulta en la pérdida de agua y en la formación del 1-metilciclohexeno.



Por lo general las deshidrataciones catalizadas por ácido siguen la regla de Zaitsev (sección 11.7) y forman como producto principal el alqueno más estable, por tanto, el 2-metil-2-butanol da principalmente 2-metil-2-buteno (enlace doble trisustituido) en vez de 2-metil-1-buteno (enlace doble disustituido).



La reacción es un proceso E1 y ocurre a través del mecanismo con tres pasos que se muestra en la figura 17.6. Como es usual en las reacciones E1 (sección 11.10), únicamente los alcoholes terciarios se deshidratan fácilmente con ácido; los alcoholes secundarios pueden hacerse reaccionar, pero las condiciones son severas (75% de H_2SO_4 , 100 °C) y las moléculas sensibles no sobreviven. Los alcoholes primarios son aún menos reactivos que los secundarios, y se necesitan condiciones muy rigurosas para ocasionar la deshidratación (95% de H_2SO_4 , 150 °C); por lo tanto, el orden de reactividad para las deshidrataciones catalizadas por ácido es



Para superar la necesidad de un ácido fuerte y permitir la deshidratación de los alcoholes secundarios, se han desarrollado reactivos que son efectivos bajo condiciones básicas moderadas. Uno de tales reactivos, el oxiclورو de fósforo (POCl_3) en el disolvente básico de una amina, la piridina, con frecuencia es capaz de efectuar la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios a 0 °C.

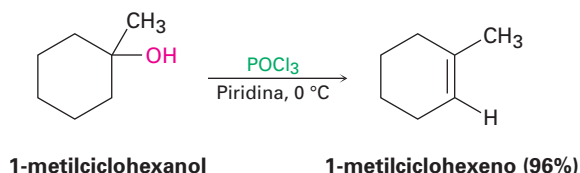
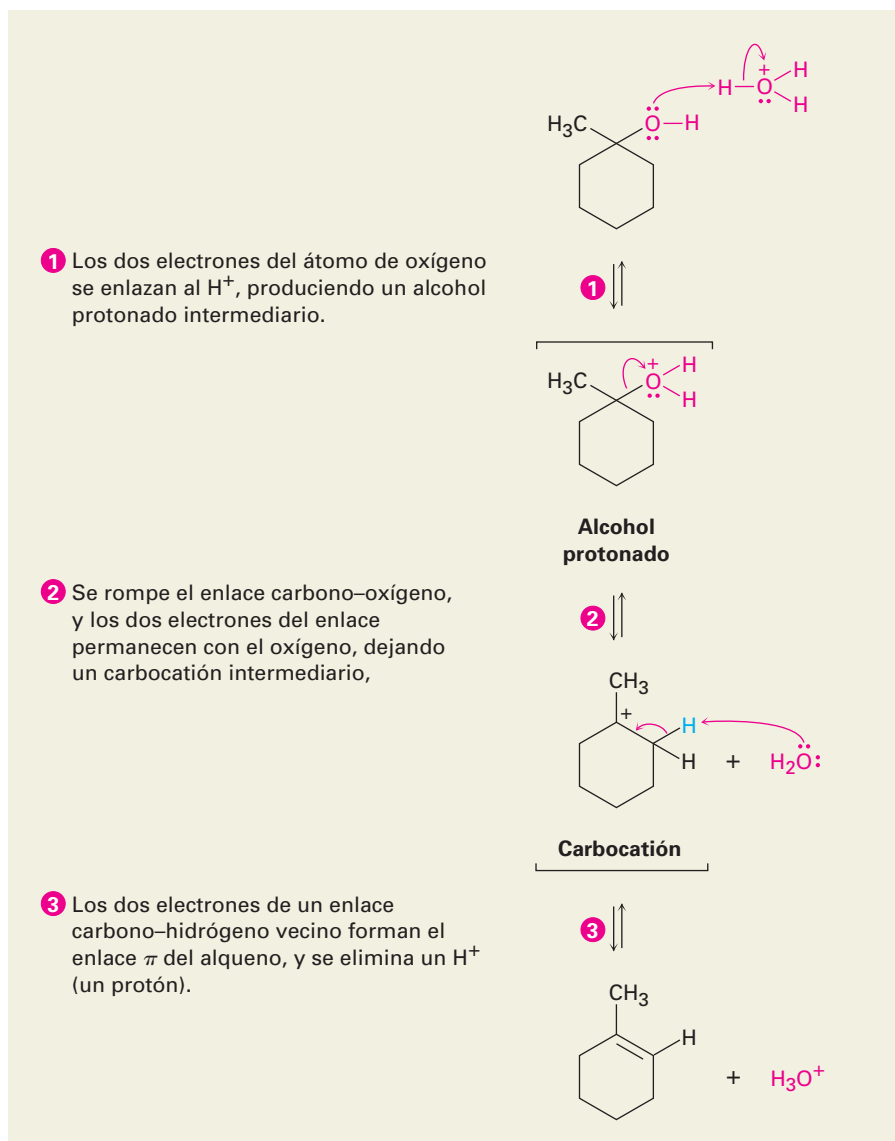


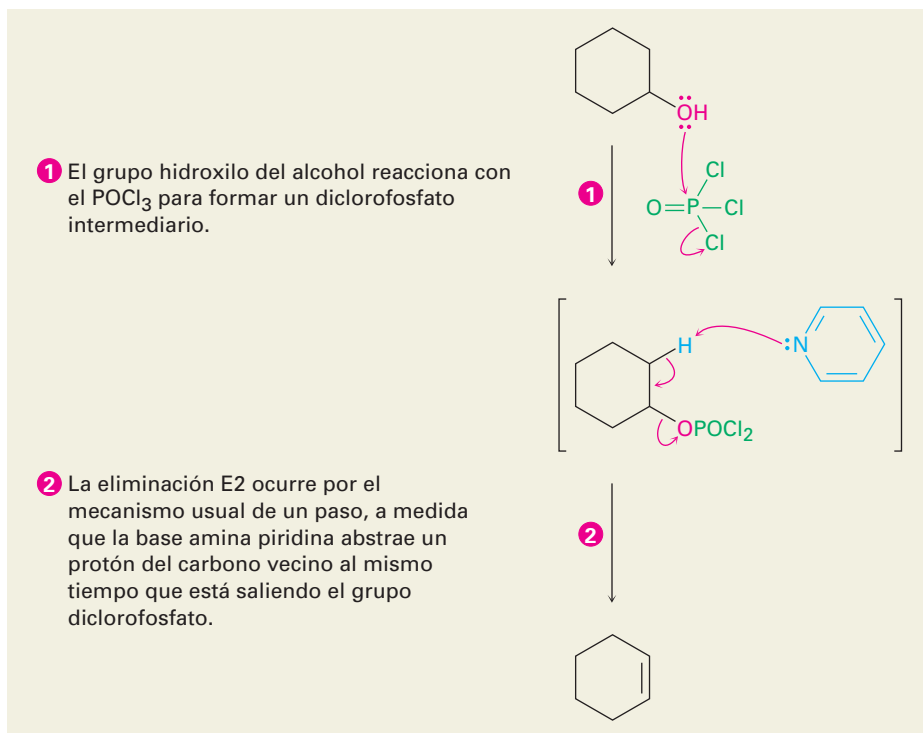
Figura 17.6 MECANISMO: El mecanismo de la deshidratación catalizada por ácido de un alcohol para producir un alqueno. El proceso es una reacción E1 e involucra un carbocatión intermediario.



Como muestra la figura 17.7, las deshidrataciones de alcoholes realizadas con $POCl_3$ en piridina ocurren por un mecanismo E2. Debido a que el ion hidróxido es un grupo saliente malo, no ocurre la eliminación directa E2 del agua a partir de un alcohol; sin embargo, en la reacción con $POCl_3$ el grupo $-OH$ se convierte en un diclorofosfato ($-OPOCl_2$), el cual es un buen grupo saliente y se elimina fácilmente. La piridina es el disolvente de la reacción y la base que remove un protón vecino en la etapa de eliminación E2.

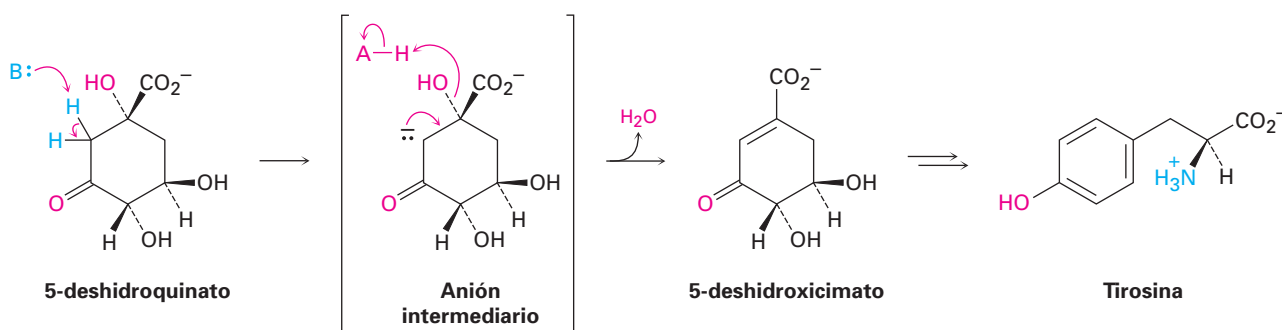
Como se notó previamente en la sección 11.10, las deshidrataciones biológicas también son comunes y por lo general ocurren por un mecanismo E1Bc en un sustrato en el que el grupo $-OH$ está a dos carbonos del grupo carbonilo. Un ejemplo ocurre en la biosíntesis del aminoácido aromático tirosina. Una base abstrae primero un protón del carbono adyacente al grupo carbonilo, y el anión

Figura 17.7 MECANISMO: El mecanismo de la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios por la reacción con POCl_3 en piridina. La reacción es un proceso E2.

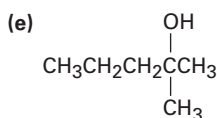
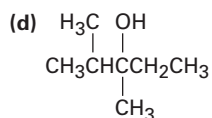
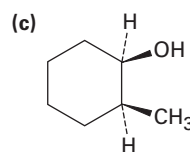
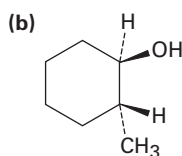
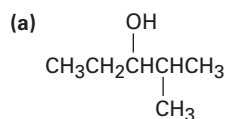


© John McMurry

intermediario expulsa al grupo $-\text{OH}$ con la protonación simultánea por un ácido (HA) para formar agua.

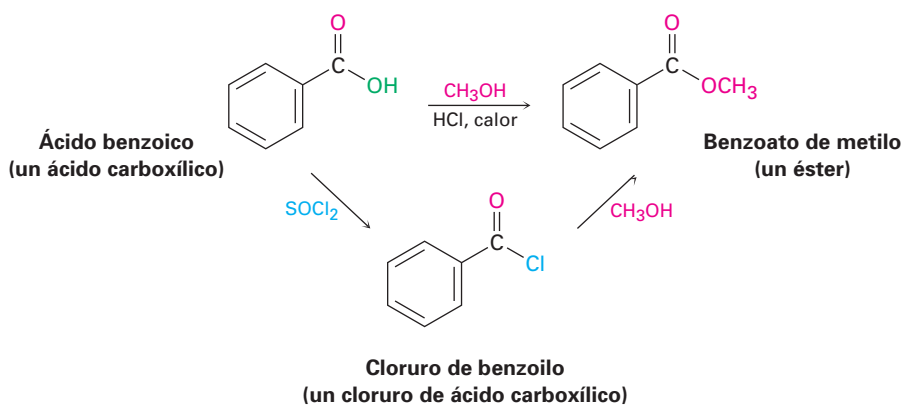
**Problema 17.13**

¿Qué producto(s) esperaría a partir de la deshidratación de los siguientes alcoholes con POCl_3 en piridina? Indique el producto principal en cada caso.

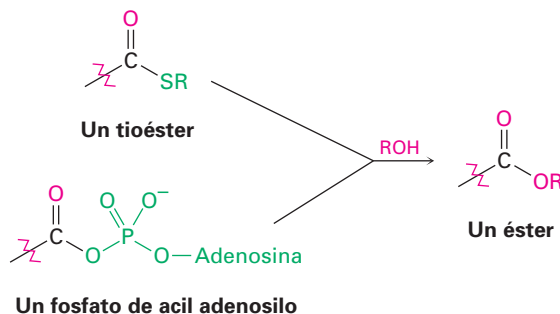


Conversión de alcoholes en ésteres

Los alcoholes reaccionan con ácidos carboxílicos para dar ésteres, una reacción que es común en el laboratorio y en los organismos vivos. En el laboratorio, la reacción puede realizarse en un solo paso si se utiliza como catalizador un ácido fuerte. Aunque con más frecuencia se mejora la reactividad del ácido carboxílico al convertirlo primero en un cloruro de ácido carboxílico, el cual reacciona con el alcohol. En el capítulo 21 veremos con más detalle los mecanismos de estas reacciones.

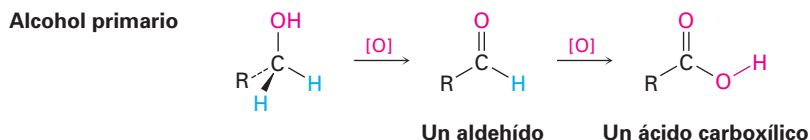


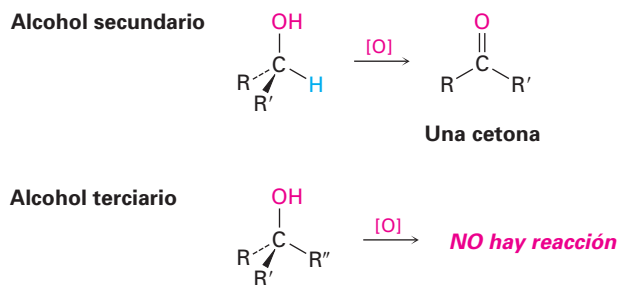
En los organismos vivos ocurre un proceso similar, aunque un tioéster o un fosfato de acil adenosilo es el sustrato en vez de un cloruro de ácido carboxílico.



17.7 Oxidación de alcoholes

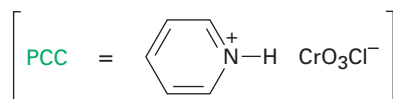
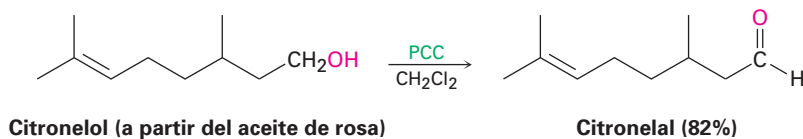
Quizá la reacción más valiosa de los alcoholes es su oxidación para producir compuestos carbonílicos —lo opuesto a la reducción de compuestos carbonílicos para producir alcoholes—. Los alcoholes primarios producen aldehídos o ácidos carboxílicos, los alcoholes secundarios producen cetonas, pero los alcoholes terciarios por lo general no reaccionan con la mayor parte de los agentes oxidantes.



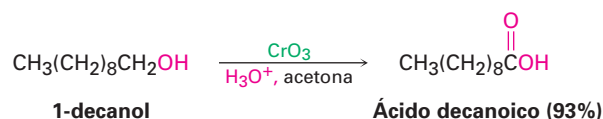


La oxidación de un alcohol primario o secundario puede lograrse por cualquiera de un gran número de reactivos, incluyendo KMnO_4 , CrO_3 y $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. El reactivo que se utilice en un caso específico depende de factores como costo, conveniencia, rendimiento de la reacción y sensibilidad del alcohol. Por ejemplo, la oxidación a gran escala de un alcohol barato sencillo como el ciclohexanol podría hacerse mejor con un oxidante barato como el $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. Por otra parte, la oxidación a pequeña escala de un alcohol polifuncional costoso y delicado podría prepararse mejor con uno de los varios reactivos suaves y de alto rendimiento, independientemente del costo.

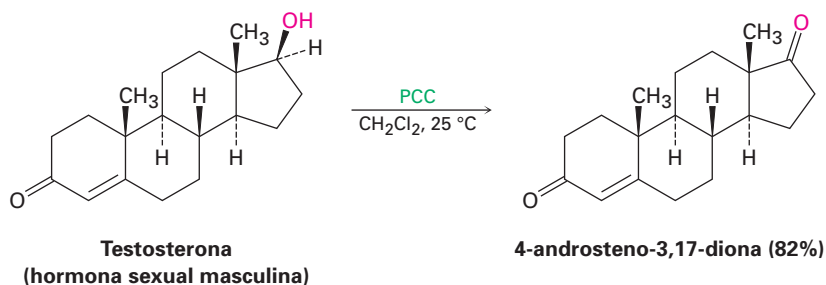
Los alcoholes primarios se oxidan a aldehídos o a ácidos carboxílicos, dependiendo de los reactivos elegidos y de las condiciones utilizadas. Uno de los mejores métodos para la preparación a pequeña escala en el laboratorio de un aldehído a partir de un alcohol primario, en oposición a una gran escala industrial, es utilizar el clorocromato de piridinio (PCC, $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}^+\text{CrO}_3\text{Cl}^-$) en el disolvente diclorometano.



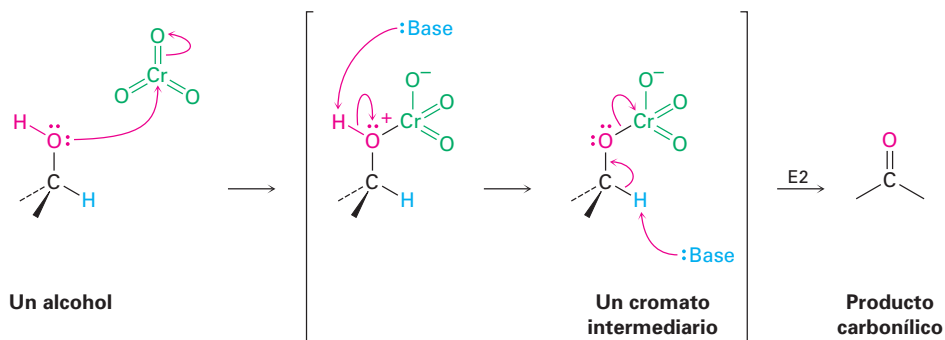
Muchos otros agentes oxidantes, como el trióxido de cromo (CrO_3) en ácido acuoso, oxidan los alcoholes primarios directamente a ácidos carboxílicos. Se involucra un aldehído como un intermediario en esta reacción, pero generalmente no puede aislarse debido a que se oxida con demasiada rapidez.



Los alcoholes secundarios se oxidan fácilmente y en un alto rendimiento para dar cetonas. Para oxidaciones a gran escala, podría utilizarse un reactivo económico como el $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en ácido acético acuoso. Sin embargo, para un alcohol más sensible o costoso, se utiliza con frecuencia el clorocromato de piridinio, debido a que la reacción es más suave y ocurre a temperaturas más bajas.

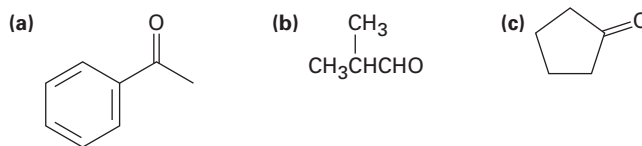


Todas estas oxidaciones ocurren por una ruta que está relacionada estrechamente con la reacción E2 (sección 11.8). El primer paso involucra la reacción entre el alcohol y un reactivo de Cr(VI) para formar un *cromato* intermediario, seguida por la expulsión del cromo como el grupo saliente para generar el producto carbonílico. Aunque por lo general pensamos en la reacción E2 como un medio para generar un enlace doble *carbono-carbono* por la eliminación de un grupo saliente *haluro*, la reacción también es útil en la generación de un enlace doble *carbono-oxígeno* por la eliminación de un metal reducido como el grupo saliente.



Las oxidaciones biológicas de alcoholes son el opuesto exacto de las reducciones biológicas de carbonilos y son realizadas por las coenzimas NAD^+ y NADP^+ . Una base abstrae el protón del $-\text{OH}$, y el ion alcóxido transfiere un ion hidruro a la coenzima. Un ejemplo es la oxidación del 3-fosfato de glicerol a fosfato de dihidroxiacetona, un paso en el metabolismo biológico de las grasas (figura 17.8). Nótese que la adición ocurre exclusivamente en la cara *Re* del anillo del NAD^+ , adicionando un hidrógeno con estereoquímica *pro-R*.

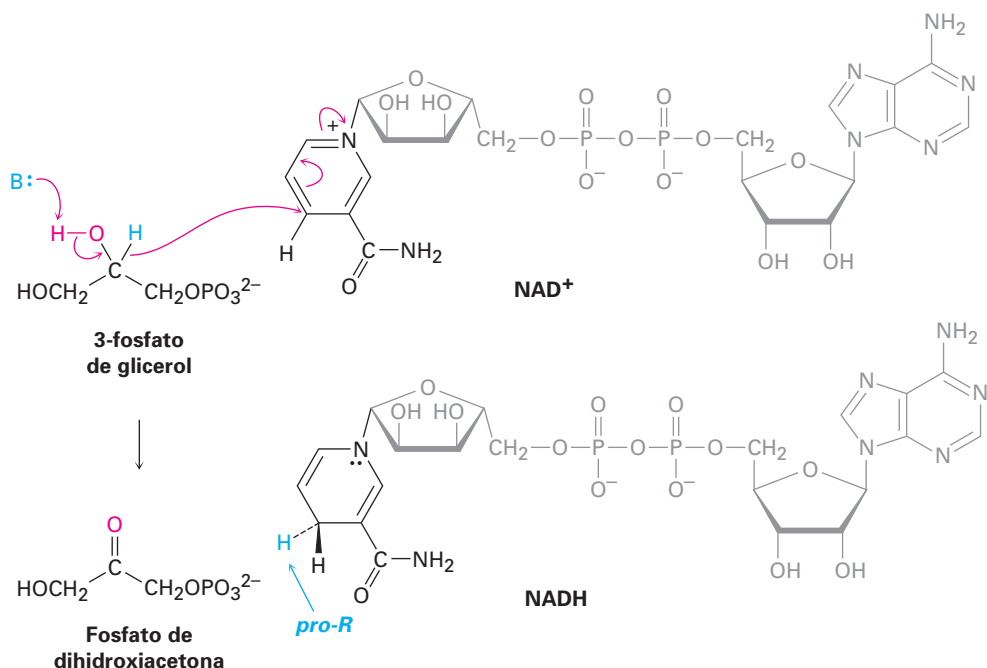
Problema 17.14 ¿Qué alcoholes darían los productos siguientes por oxidación?



Problema 17.15 ¿Qué productos esperaría a partir de la oxidación de los compuestos siguientes con CrO_3 en ácido acuoso? ¿Con clorocromato de piridinio?

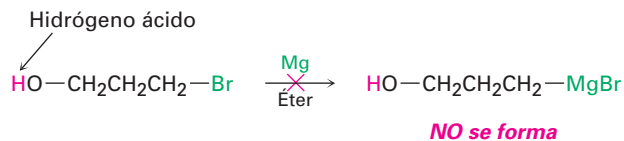
(a) 1-hexanol (b) 2-hexanol (c) Hexanal

Figura 17.8 La oxidación biológica de un alcohol (3-fosfato de glicerol) para dar una cetona (fosfato de dihidroxiacetona). Este mecanismo es el opuesto exacto de la reducción de cetonas mostrado previamente en la figura 17.4.



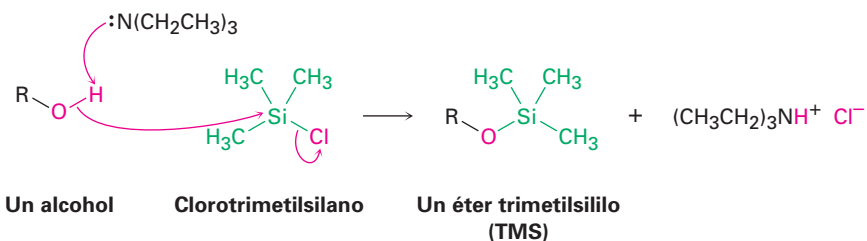
17.8 Protección de alcoholes

Con frecuencia sucede, particularmente durante la síntesis de moléculas complejas, que un grupo funcional en una molécula interfiere con una reacción que se pretende realizar en un segundo grupo funcional en alguna parte de la misma molécula. Por ejemplo, en este capítulo vimos que los reactivos de Grignard no pueden prepararse a partir de un haloalcohol debido a que el enlace C–Mg no es compatible con la presencia de un grupo –OH ácido en la misma molécula.

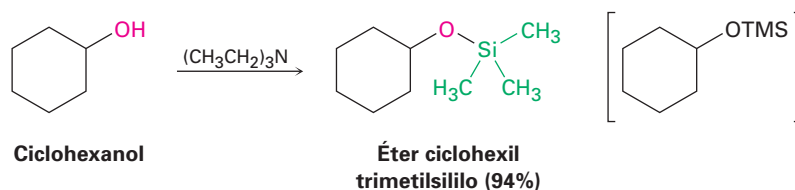


Cuando surge este tipo de incompatibilidad, en algunas ocasiones es posible superar el problema *protegiendo* el grupo funcional interferente. La protección involucra tres pasos: (1) la introducción de un **grupo protector** para bloquear la función interferente, (2) realizar la reacción deseada, y (3) eliminar el grupo protector.

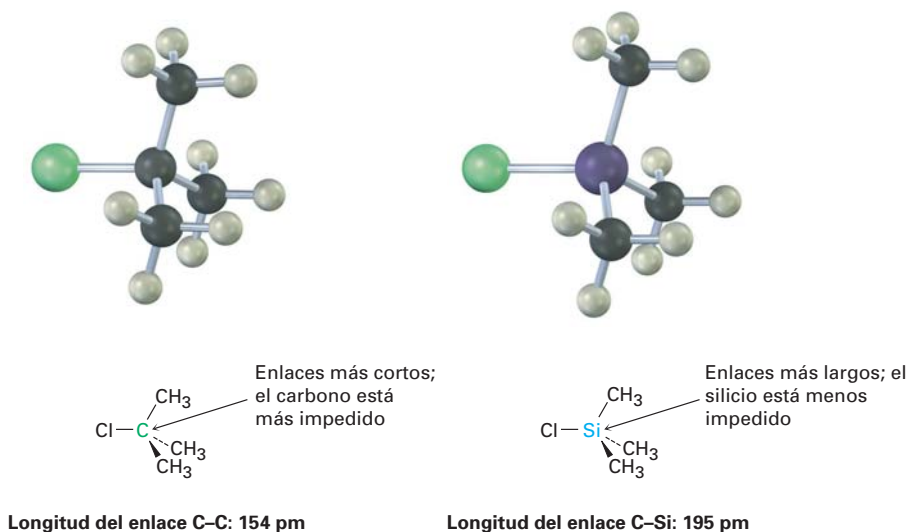
Uno de los métodos más comunes de la protección de alcoholes es por la reacción con un clorotrialkilsilano, Cl-SiR_3 , para producir un éter trialkilsililo, R'-O-SiR_3 . Con frecuencia se utiliza clorotrimetilsilano, y la reacción se realiza en la presencia de una base, como la trietilamina, para ayudar a formar el anión alcóxido a partir del alcohol y para eliminar el producto secundario HCl producido a partir de la reacción.



Por ejemplo:

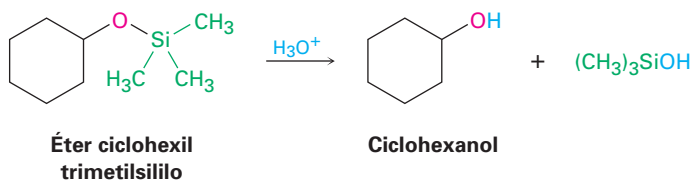


El otro paso formador de éteres es una reacción parecida a la $\text{S}_{\text{N}}2$ del ion alcóxido en el átomo de silicio, con la pérdida concurrente del anión cloruro saliente; sin embargo, a diferencia de la mayor parte de las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$, esta reacción ocurre en un centro *terciario* —un átomo de silicio trialquilsustituido—. La reacción ocurre debido a que el átomo de silicio en el tercer periodo es mayor que el carbono y forma enlaces más largos; por tanto, los tres sustituyentes metilo unidos al silicio presentan menos impedimento estérico para un ataque que en su análogo cloruro de *ter*-butilo.



Al igual que la mayor parte de los éteres, los cuales estudiaremos en el siguiente capítulo, los éteres de tetrametilsililo son relativamente no reactivos; no tienen hidrógenos ácidos y no reaccionan con los agentes oxidantes, con los

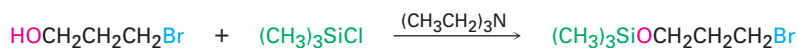
agentes reductores o con los reactivos de Grignard; sin embargo, reaccionan con ácido acuoso o con ion fluoruro para regenerar el alcohol.



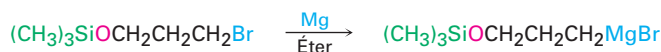
Para resolver ahora el problema planteado al inicio de esta sección, es posible utilizar un haloalcohol en una reacción de Grignard empleando una secuencia de protección, por ejemplo, podemos añadir 3-bromo-1-propanol al acetaldehído por la ruta mostrada en la figura 17.9.

Figura 17.9 Uso de un alcohol TMS protegido durante una reacción de Grignard.

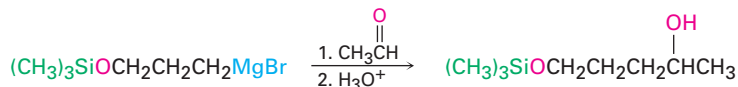
Etapa 1 Proteger el alcohol:



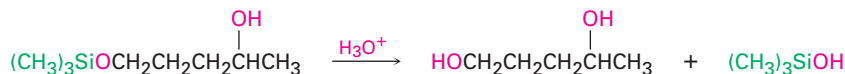
Etapa 2a Formar el reactivo de Grignard:



Etapa 2b Realizar la reacción de Grignard:



Etapa 3 Eliminar el grupo protector:



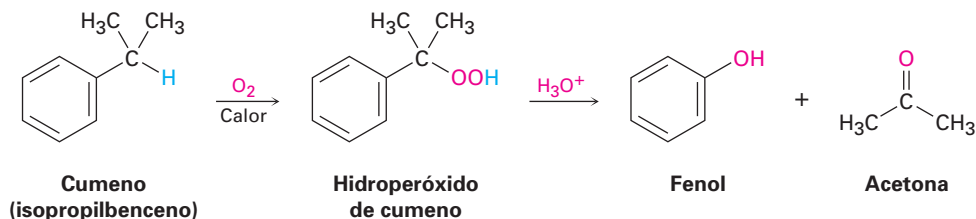
Problema 17.16 Los éteres de TMS pueden eliminarse por el tratamiento con ion fluoruro, así como por la hidrólisis catalizada por ácido. Proponga un mecanismo para la reacción del éter ciclohexil TMS con LiF. El fluorotrimetilsilano es un producto.

17.9 Fenoles y sus usos

Históricamente, el comienzo de la Primera Guerra Mundial proveyó un estímulo para la preparación industrial de grandes cantidades de fenol sintético, el cual se necesitó como materia prima para fabricar el explosivo ácido pícrico (2,4,6-trinitrofenol). Actualmente, se fabrican más de 2 millones de toneladas de fenol al año en Estados Unidos para su uso en productos como resina de baquelita y en adhesivos para sujetar la madera laminada.

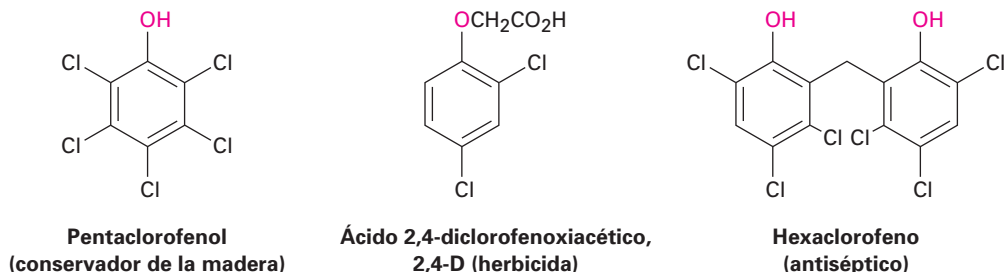
El fenol se fabricó por varios años por el proceso Dow, en el que el clorobenceno reacciona con NaOH a temperatura y presión altas (sección 16.8). Sin embargo, ahora se utiliza una síntesis alternativa del isopropilbenceno, comúnmente llamado *cumeno*. El cumeno reacciona a temperaturas altas por oxidación

bencílica a través de un mecanismo por radicales para formar hidroperóxido de cumeno, el cual se convierte en fenol y en acetona por el tratamiento con ácido. Éste es un proceso particularmente eficiente debido a que se preparan al mismo tiempo dos sustancias químicas valiosas.

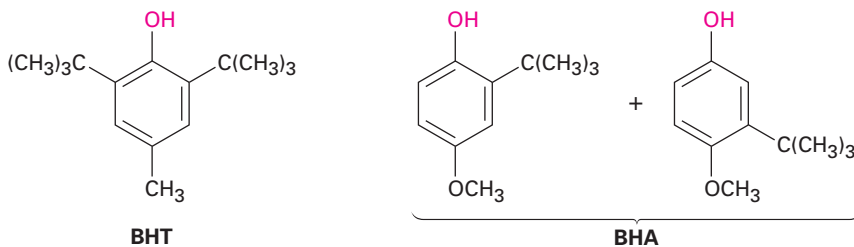


La reacción ocurre por la protonación del oxígeno, seguida por el rearrreglo del grupo fenilo del carbono al oxígeno con la pérdida simultánea de agua. La reedición del agua produce un intermediario llamado un *hemiacetal* —un compuesto que contiene un grupo $-\text{OR}$ y un grupo $-\text{OH}$ unidos al mismo átomo de carbono— el cual se rompe en fenol y en acetona (figura 17.10).

Además de su uso en la fabricación de resinas y adhesivos, el fenol también es la materia prima para la síntesis de los fenoles clorados y para los conservadores de alimentos BHT (hidroxitolueno butilado) y BHA (hidroxianisol butilado). El pentaclorofenol, un conservador de la madera ampliamente utilizado, se prepara por la reacción de fenol con exceso de Cl_2 . El herbicida 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) se prepara a partir del 2,4-diclorofenol, y el agente antiséptico para hospitales hexaclorofeno se prepara a partir del 2,4,5-triclorofenol.



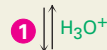
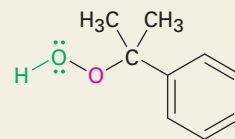
El conservador de alimentos BHT se prepara por la alquilación de Friedel-Crafts del *p*-metilfenol (*p*-cresol) con 2-metilpropeno en presencia de ácido; el BHA se prepara de manera similar por la alquilación de *p*-metoxifenol.



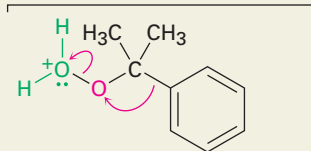
Problema 17.17 | Muestre el mecanismo de la reacción del *p*-metilfenol con 2-metilpropeno y el catalizador H_3PO_4 para producir el aditivo alimenticio BHT.

Figura 17.10 MECANISMO: El mecanismo de la formación del fenol por el rearreglo catalizado por ácido del hidroperóxido de cumeno.

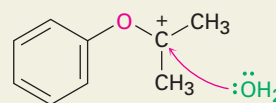
- 1 La protonación del grupo hidroperoxi en el átomo de oxígeno terminal da un ion oxonio...



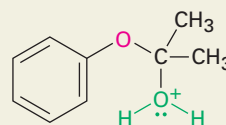
- 2 ...el cual experimenta rearreglo por la migración del anillo de fenilo del carbono al oxígeno, expulsando agua como grupo saliente y formando un carbocatión.



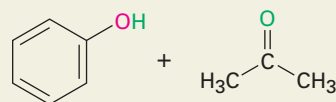
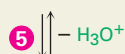
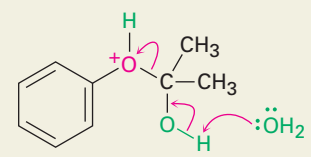
- 3 La adición nucleofílica de agua al carbocatión produce otro ion oxonio...



- 4 ...el cual se rearregla por un desplazamiento del protón de un oxígeno al otro.



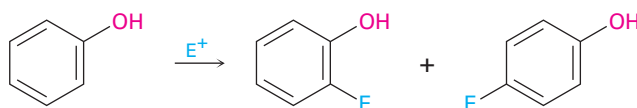
- 5 La eliminación del fenol da acetona como co-producto y regenera el catalizador ácido.



17.10 Reacciones de fenoles

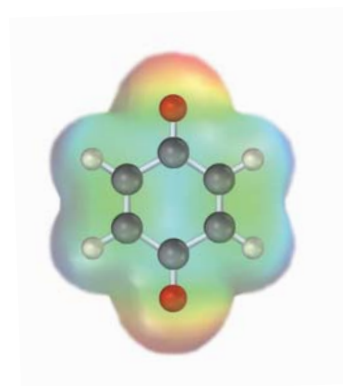
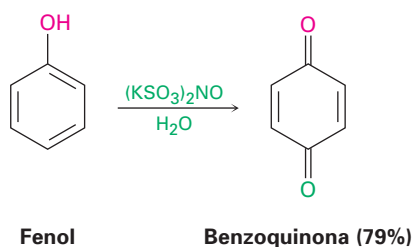
Reacciones de sustitución electrofílica aromática

El grupo hidroxilo es un activador poderoso, un sustituyente orto y para director en las reacciones de sustitución electrofílica aromática (sección 16.4). Como resultado, los fenoles son sustratos altamente reactivos para las reacciones electrofílicas de halogenación, nitración, sulfonación y de Friedel-Crafts.

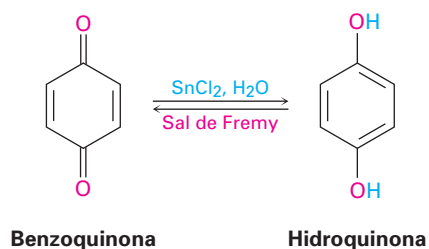


Oxidación de fenoles: quinonas

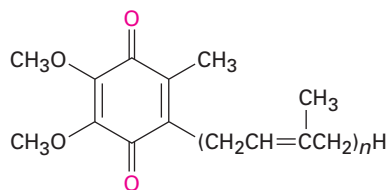
Los fenoles no experimentan oxidación de la misma forma que los alcoholes debido a que no tienen un átomo de hidrógeno en el carbono que comparte el hidroxilo; en cambio, la reacción de un fenol con un agente oxidante poderoso produce 2,5-ciclohexadieno-1,4-diona, o *p*-benzoquinona. Los procedimientos antiguos empleaban como oxidante $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, pero ahora se prefiere la sal de Fremy [nitrosodisulfonato de potasio, $(\text{KSO}_3)_2\text{NO}$]. La reacción ocurre bajo condiciones moderadas a través de un mecanismo por radicales.



Las quinonas son una clase interesante y valiosa de compuestos debido a sus propiedades de óxido-reducción, o *redox*. Pueden reducirse fácilmente a **hidroquinonas** (*p*-dihidroxibencenos) con reactivos como NaBH_4 y SnCl_2 , las hidroquinonas pueden reoxidarse fácilmente a quinonas por sales de Fremy.



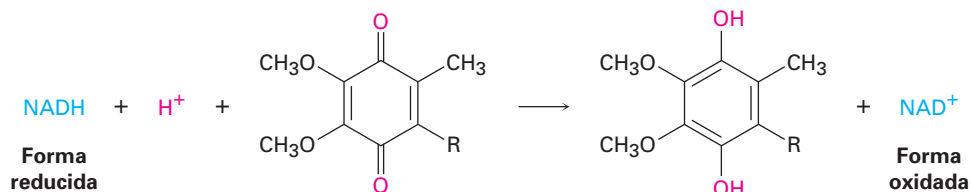
Las propiedades redox de las quinonas son cruciales en el funcionamiento de las células vivas, donde los compuestos llamados *ubiquinonas* actúan como agentes oxidantes bioquímicos para mediar el proceso de transferencia de electrones involucrado en la producción de energía. Las ubiquinonas, también llamadas *coenzimas Q*, son componentes de las células de todos los organismos aerobios, desde la bacteria más sencilla hasta los humanos, y se les nombra así debido a su ocurrencia ubicua en la naturaleza.



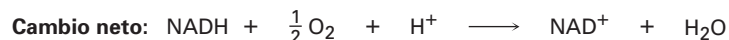
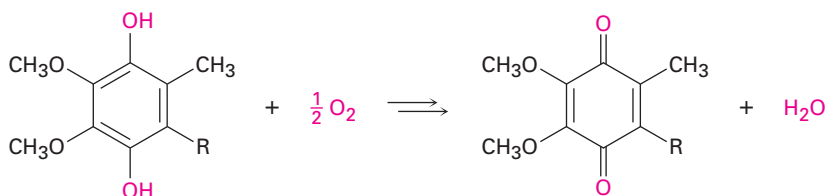
Ubiquinonas ($n = 1-10$)

La función de las ubiquinonas en la mitocondria de las células para mediar el proceso de respiración en el que se transportan los electrones del agente reductor biológico NADH al oxígeno molecular. A través de una serie compleja de pasos, el resultado final es un ciclo donde el NADH se oxida a NAD^+ , el O_2 se reduce a agua y se produce energía. La ubiquinona únicamente actúa como un intermediario y no se altera.

Paso 1



Paso 2



17.11 Espectroscopia de alcoholes y fenoles

Espectroscopia de infrarrojo

Los alcoholes tienen una fuerte absorción de estiramiento del C–O de casi 1050 cm^{-1} y una absorción de estiramiento del O–H característica en 3300 a 3600 cm^{-1} . La posición exacta del estiramiento del O–H depende de la fuerza

del enlace del hidrógeno en la molécula. Los alcoholes no asociados muestran una absorción bien definida cerca de 3600 cm^{-1} , mientras que los alcoholes unidos al hidrógeno muestran una absorción amplia en el intervalo de 3300 a 3400 cm^{-1} . La absorción del hidroxilo unido al hidrógeno aparece en 3350 cm^{-1} en el espectro de IR del ciclohexanol (figura 17.11).

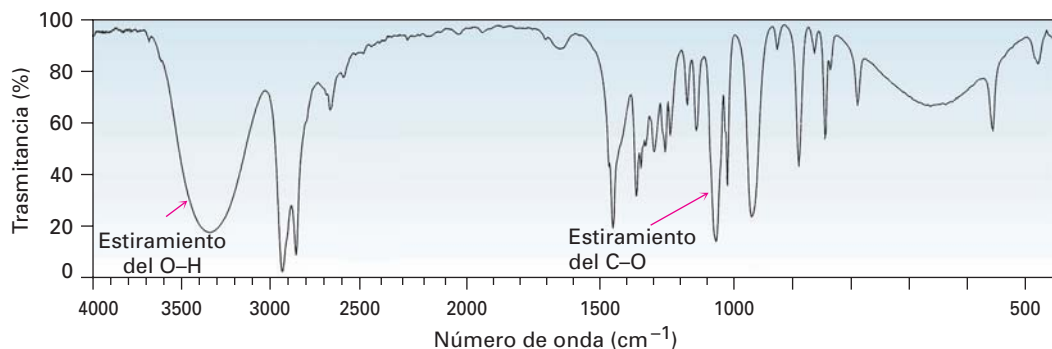


Figura 17.11 El espectro de infrarrojo del ciclohexanol. Se indican las absorciones de estiramiento características del O-H y del C-O.

Los fenoles muestran una absorción amplia de IR característica en 3500 cm^{-1} debida al grupo -OH, así como las bandas aromáticas usuales en 1500 y en 1600 cm^{-1} (figura 17.12). En el fenol, son visibles las bandas del anillo aromático monosustituido en 690 y 760 cm^{-1} .

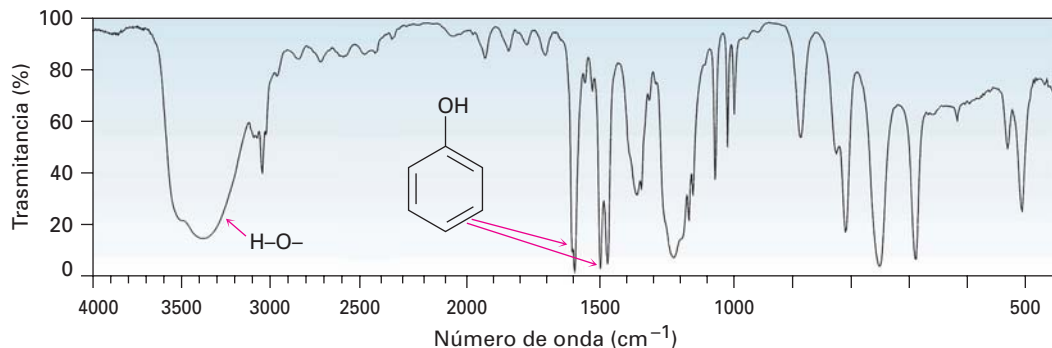
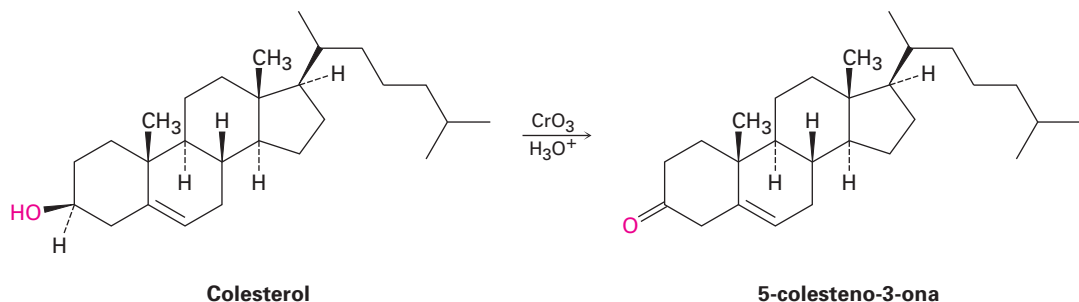


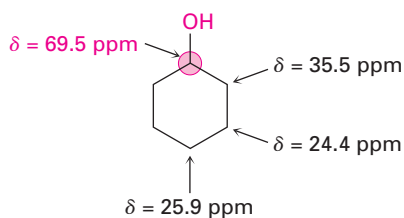
Figura 17.12 El espectro de infrarrojo del fenol.

Problema 17.18 Suponga que necesita preparar 5-colesteno-3-ona a partir del colesterol. ¿Cómo puede utilizar la espectroscopia de IR para decir si la reacción fue exitosa? ¿Qué diferencias buscaría en los espectros de IR de la materia prima y del producto?

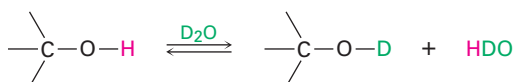


Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los átomos de carbono unidos a los grupos $-OH$ atractores de electrones están desprotegidos y absorben en un campo más bajo en el espectro de RMN- ^{13}C de lo que lo harían los carbonos de alcanos típicos. La mayor parte de las absorciones de los carbonos de alcoholes se encuentran en el intervalo de 50 a 80 ppm, como ilustra la siguiente información para el ciclohexanol:



Los alcoholes también muestran absorciones características en el espectro de RMN- 1H . Los hidrógenos en el átomo de carbono que comparte el oxígeno están desprotegidos por el efecto atractor de electrones del oxígeno cercano, y sus absorciones ocurren en el intervalo de 3.4 a 4.4 ppm. Sin embargo, por lo general no se observa el acoplamiento espín-espín entre el protón del $O-H$ de un alcohol y los protones vecinos en el carbono. La mayor parte de las muestras contienen pequeñas cantidades de impurezas ácidas, las cuales catalizan un intercambio del protón $O-H$ en una escala de tiempo tan rápida que se elimina el acoplamiento espín-espín. Con frecuencia es posible tomar ventaja de este rápido intercambio del protón para identificar la posición de la absorción del $O-H$. Si se adiciona una pequeña cantidad de agua deuterada, D_2O , al tubo de la muestra de la RMN, el protón del $O-H$ se intercambia rápidamente por el deuterio, y la señal del protón desaparece del espectro.



El acoplamiento espín-espín típico se observa entre los protones en el carbono que comparte el oxígeno y los otros vecinos; por ejemplo, la señal de los dos protones $-CH_2O-$ en el 1-propanol se observan como una señal en un triplete por acoplamiento con los protones vecinos $-CH_2-$ (figura 17.13).

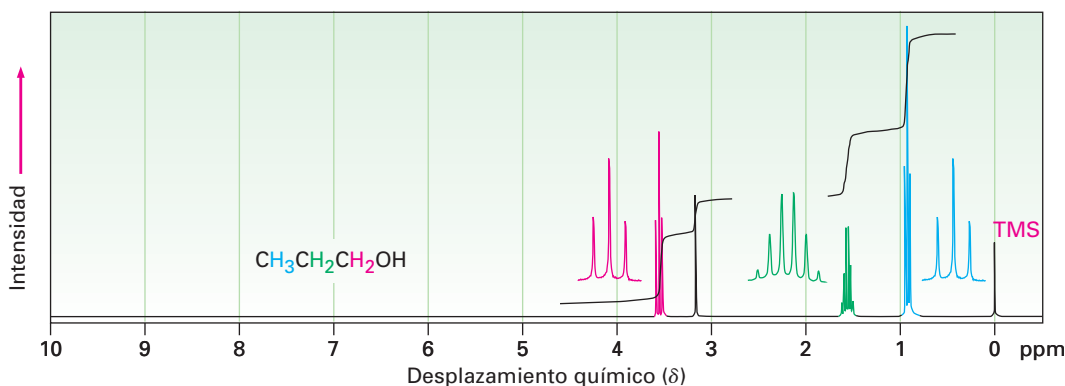


Figura 17.13 El espectro de RMN- 1H del 1-propanol. Los protones en el carbono que comparte el oxígeno se dividen en un triplete en 3.58 ppm.

Los fenoles, como todos los compuestos aromáticos, muestran absorciones de RMN- 1H cerca de 7 a 8 ppm, la posición esperada para los protones del anillo

Enfocado a . . .



Etanol: sustancia química, fármaco y veneno



© Bettmann/Corbis

El alcoholímetro de Harger se introdujo en 1938 para ayudar a castigar a los conductores ebrios.

La producción de etanol por la fermentación de granos y azúcares es una de las reacciones orgánicas conocidas más antigua, que data de por lo menos hace 8000 años en el Este Medio y quizá de hasta 9000 años en China. La fermentación se realiza añadiendo levadura a una disolución acuosa de azúcar, donde las enzimas rompen los carbohidratos en etanol y en CO_2 . Como se notó en la introducción del capítulo, en Estados Unidos se producen aproximadamente 4 mil millones de galones de etanol al año por medio de la fermentación, esencialmente la cantidad entera es utilizada para fabricar el combustible para automóviles E85.



Un carbohidrato

El etanol se clasifica para propósitos médicos como depresor del sistema nervioso central (SNC). Sus efectos, que se asemejan a estar ebrio, se parecen a la respuesta humana a los anestésicos. Se presenta una excitabilidad inicial y un incremento en el comportamiento social, pero esto resulta de la depresión de la inhibición más que de la estimulación. Con una concentración de alcohol en la sangre de 0.1 a 0.3% se afecta la coordinación motora, acompañada por la pérdida de equilibrio, habla confusa y amnesia. Cuando la concentración de alcohol en la sangre aumenta de 0.3 a 0.4%, se presentan náuseas y pérdida de conciencia. En más de 0.6%, se afecta la respiración espontánea y la regulación cardiovascular, lo que lleva finalmente a la muerte. La DL_{50} del etanol es de 10.6 g/kg (*Enfocado a...* del capítulo 1).

El paso del etanol a través del organismo comienza con su absorción en el estómago y en el intestino delgado, seguida por la rápida distribución a todos los fluidos y órganos del cuerpo. En la glándula pituitaria, el etanol inhibe la producción de una hormona que regula el flujo urinario, lo que ocasiona el incremento en la producción de orina y la deshidratación. En el estómago, el etanol estimula la producción de ácido; el etanol ocasiona que los vasos sanguíneos de todo el cuerpo se dilaten, lo que resulta en el enrojecimiento de la piel y en la sensación de calor a medida que la sangre se mueve en los vasos capilares debajo de la superficie. El resultado no es el calentamiento del cuerpo, sino un incremento en la pérdida de calor superficial.

El metabolismo del etanol se efectúa principalmente en el hígado y procede por la oxidación en dos pasos, primero a acetaldehído (CH_3CHO) y luego a ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$). Cuando están presentes continuamente en el cuerpo, el etanol y el acetaldehído son tóxicos, lo que conduce a la devastación física y al deterioro metabólico observados en los alcohólicos crónicos. Por lo

(continúa)

regular el hígado sufre el mayor daño dado que es el sitio principal del metabolismo del alcohol.

En Estados Unidos mueren cada año aproximadamente 17 000 personas por accidentes automovilísticos relacionados con el alcohol. Por tanto, los 50 estados —Massachusetts fue el último en demorarse a acceder—, han hecho ilegal conducir con una concentración de alcohol en la sangre (BAC, por sus siglas en inglés) por encima del 0.08%. Afortunadamente, se han diseñado pruebas sencillas para medir la concentración de alcohol en la sangre. La *prueba del Breathalyzer* (o alcoholímetro) mide la concentración del alcohol en el aire expirado por el cambio de color que ocurre cuando el agente oxidante dicromato de potasio ($K_2Cr_2O_7$) de color naranja brillante se reduce a cromo(III) azul-verde. La prueba del *Intoxilyzer* (o Intoxicómetro) utiliza la espectroscopia de IR para medir los niveles de alcohol en la sangre y en el aire expirado; sólo hay que respirar en la máquina, y permitir que el espectro diga la historia.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

alcohol (ROH), 599
 fenol (ArOH), 599
 grupo protector, 626
 hidroquinona, 631
 ion alcóxido (RO^-), 603
 ion fenóxido (ArO^-), 603
 quinona, 631

Los **alcoholes** están entre los más versátiles de todos los compuestos orgánicos. Se encuentran muy distribuidos en la naturaleza, son importantes en la industria y tienen una química inusualmente rica. Los métodos de síntesis de alcoholes que más se utilizan comienzan con los compuestos carbonílicos. Los aldehídos, cetonas, ésteres y ácidos carboxílicos se reducen por la reacción con $LiAlH_4$. Los aldehídos, ésteres y ácidos carboxílicos producen alcoholes primarios (RCH_2OH) en la reducción; las cetonas producen alcoholes secundarios (R_2CHOH).

Los alcoholes también se preparan por la reacción de compuestos carbonílicos con reactivos de Grignard, $RMgX$. La adición de un reactivo de Grignard al formaldehído produce un alcohol primario; la adición a un aldehído produce un alcohol secundario y la adición a una cetona o a un éster produce un alcohol terciario. La reacción de Grignard está limitada por el hecho de que los reactivos de Grignard no pueden prepararse a partir de haluros de alquilo que contienen grupos funcionales reactivos en la misma molécula. En algunas ocasiones este problema puede evitarse al **proteger** el grupo funcional interferente. Los alcoholes se protegen con frecuencia por la formación de éteres trimetilsililo (TMS).

Los alcoholes experimentan varias reacciones y pueden convertirse en varios otros grupos funcionales, pueden deshidratarse para dar alquenos por el tratamiento con $POCl_3$, y transformarse en haluros de alquilo por el tratamiento con PBr_3 o con $SOCl_2$. Además, los alcoholes son débilmente ácidos ($pK_a \approx 16-18$) y reaccionan con bases fuertes y con metales alcalinos para formar **aniones alcóxido**, los cuales se utilizan con frecuencia en síntesis orgánica.

Quizá la reacción más importante de los alcoholes es su oxidación a compuestos carbonílicos; los alcoholes primarios producen aldehídos o ácidos carboxílicos, los alcoholes secundarios producen cetonas, pero por lo general los alcoholes terciarios no se oxidan. Se utiliza con frecuencia el clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano para oxidar alcoholes primarios a aldehídos y alcoholes secundarios a cetonas. Una disolución de CrO_3 en ácido acuoso se utiliza con frecuencia para oxidar alcoholes primarios a ácidos carboxílicos y alcoholes secundarios a cetonas.

Los **fenoles** son las contrapartes aromáticas de los alcoholes, pero son más ácidos ($pK_a \approx 10$) debido a que los **aniones fenóxido** correspondientes están es-

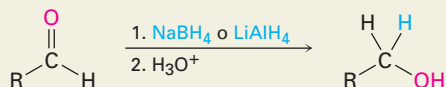
tabilizados por resonancia por la deslocalización de la carga negativa en el anillo aromático. La sustitución del anillo aromático por un grupo atractor de electrones aumenta la acidez del fenol, y la sustitución por un grupo donador de electrones disminuye la acidez. Los fenoles pueden oxidarse a **quinonas** por la reacción con la sal de Fremy (nitrosodisulfonato de potasio), y las quinonas pueden reducirse a **hidroquinonas** por la reacción con NaBH_4 .

RESUMEN DE REACCIONES

1. Síntesis de alcoholes

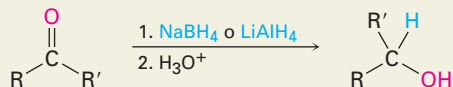
(a) Reducción de compuestos carbonílicos (sección 17.4)

(1) Aldehídos



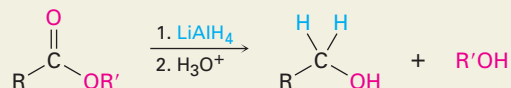
Alcohol primario

(2) Cetonas



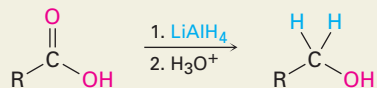
Alcohol secundario

(3) Ésteres



Alcohol primario

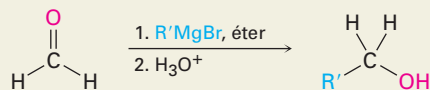
(4) Ácidos carboxílicos



Alcohol primario

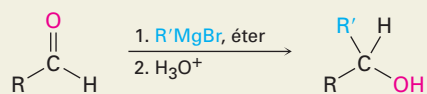
(b) Adición de reactivos de Grignard a compuestos carbonílicos (sección 17.5)

(1) Formaldehído

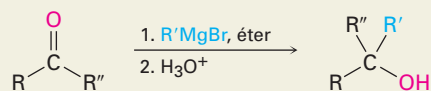


Alcohol primario

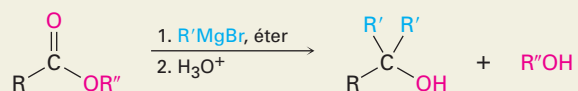
(2) Aldehídos

**Alcohol secundario**

(3) Cetonas

**Alcohol terciario**

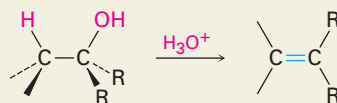
(4) Ésteres

**Alcohol terciario**

2. Reacciones de alcoholes

(a) Deshidratación (sección 17.6)

(1) Alcoholes terciarios

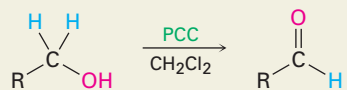
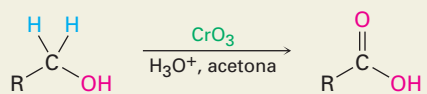


(2) Alcoholes secundarios y terciarios

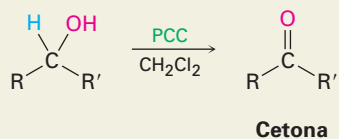


(b) Oxidación (sección 17.7)

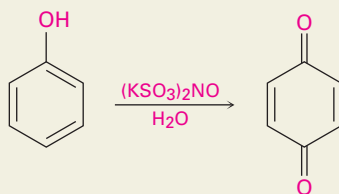
(1) Alcoholes primarios

**Aldehído****Ácido carboxílico**

(2) Alcoholes secundarios



3. Oxidación de fenoles a quinonas (sección 17.10)



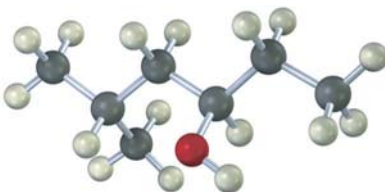
EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 17.1 a 17.19 aparecen dentro del capítulo.)

17.20 Dé los nombres de la IUPAC para los compuestos siguientes:

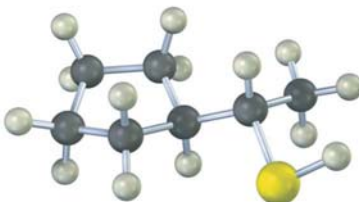
(a)



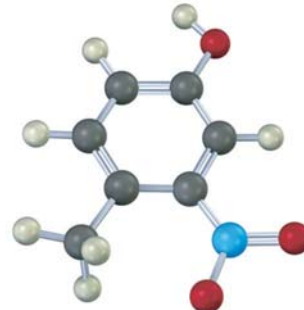
(b)



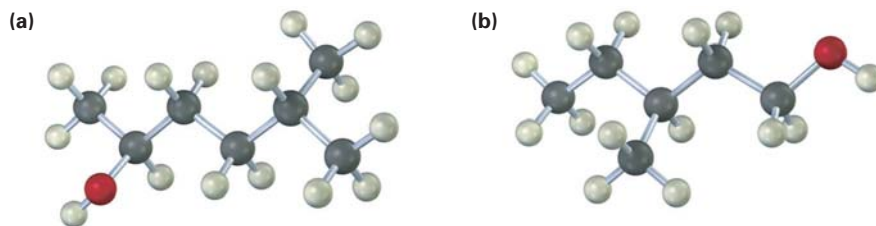
(c)



(d)

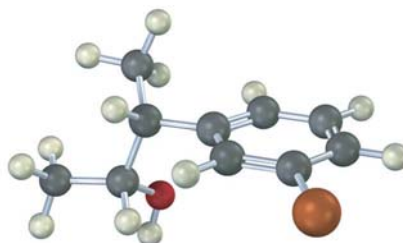


17.21 Dibuje la estructura del (de los) compuesto(s) carbonílico(s) que podrían prepararse a partir de cada uno de los siguientes alcoholes, y muestre los productos que obtendría por el tratamiento de cada alcohol con (i) Na metálico, (ii) SOCl_2 y (iii) clorocromato de piridinio.



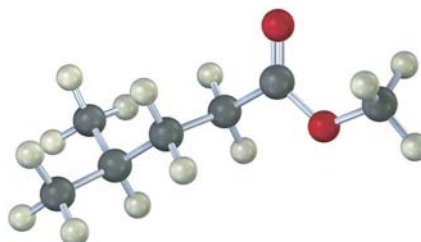
17.22 Prediga el producto de la reacción de la siguiente sustancia (café rojizo = Br) con:

- (a) PBr_3 (b) H_2SO_4 acuoso (c) SOCl_2
 (d) PCC (e) $\text{Br}_2, \text{FeBr}_3$

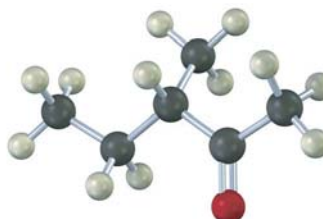


17.23 Prediga el producto de la reacción de la siguiente sustancia con:

- (a) NaBH_4 ; después H_3O^+ (b) LiAlH_4 ; después H_3O^+
 (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$; después H_3O^+

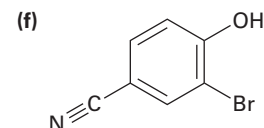
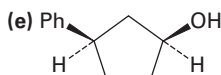
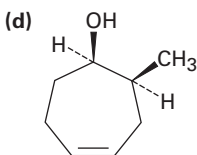
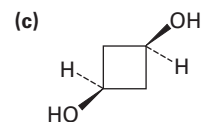
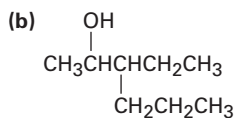
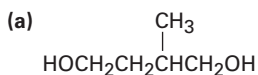


17.24 Nombre y asigne estereoquímica *R* o *S* al (a los) producto(s) que obtendría por la reacción de la siguiente sustancia con bromuro de etilmagnesio. ¿El producto es quiral? ¿Es ópticamente activo? Explique.



PROBLEMAS ADICIONALES

17.25 Dé los nombres de la IUPAC para los compuestos siguientes:

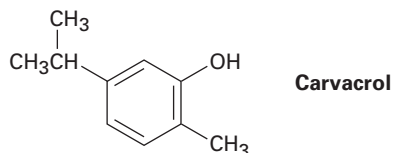


17.26 Dibuje y nombre los ocho alcoholes isoméricos con la fórmula $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$.

17.27 ¿Cuáles de los ocho alcoholes que identificó en el problema 17.26 reaccionan con CrO_3 en ácido acuoso? Muestre los productos que esperaría de cada reacción.

17.28 El llamado *bombicol*, que es la feromona sexual secretada por la hembra de la polilla del gusano de seda tiene la fórmula $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ y el nombre sistemático (10*E*,12*Z*)-10,12-hexadecadien-1-ol. Dibuje el bombicol mostrando la geometría correcta para los dos dobles enlaces.

17.29 El *carvacrol* es una sustancia de ocurrencia natural aislada a partir del orégano, del tomillo y de la mejorana. ¿Cuál es su nombre de la IUPAC?



17.30 ¿Qué productos obtendría de la reacción del 1-pentanol con los siguientes reactivos?

- (a) PBr_3 (b) SOCl_2 (c) $\text{CrO}_3, \text{H}_2\text{O}, \text{H}_2\text{SO}_4$ (d) PCC

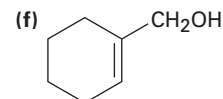
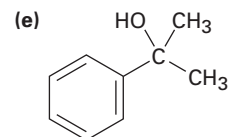
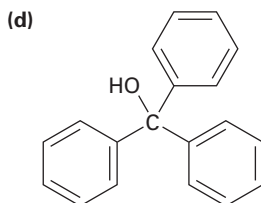
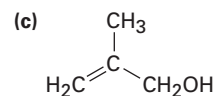
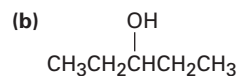
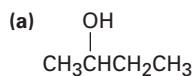
17.31 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del 2-feniletanol? Puede requerirse más de un paso.

- (a) Estireno ($\text{PhCH}=\text{CH}_2$) (b) Fenilacetaldehído (PhCH_2CHO)
 (c) Ácido fenilacético ($\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{H}$) (d) Ácido benzoico
 (e) Etilbenceno (f) Benzaldehído
 (g) 1-feniletanol (h) 1-bromo-2-feniletano

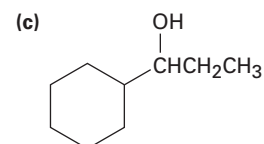
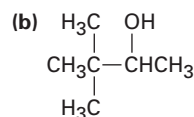
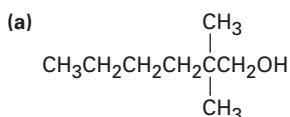
17.32 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del 1-feniletanol? Puede requerirse más de un paso.

- (a) Acetofenona (PhCOCH_3) (b) Alcohol bencílico
 (c) Ácido *m*-bromobenzoico (d) 2-fenil-2-propanol

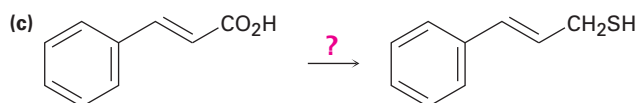
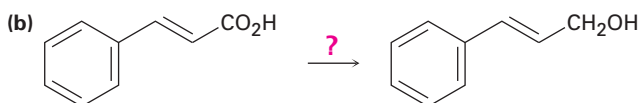
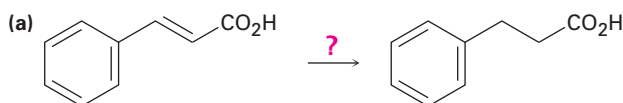
17.33 ¿Con qué reactivo de Grignard y con qué compuesto carbonílico podría comenzar para preparar los alcoholes siguientes?



17.34 ¿Qué compuestos carbonílicos reduciría para preparar los siguientes alcoholes? Liste todas las posibilidades.



17.35 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones?



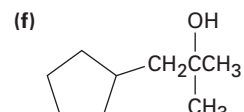
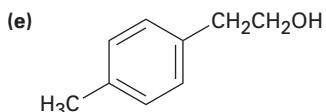
17.36 ¿Con qué compuestos carbonílicos podría comenzar a preparar los siguientes compuestos por la reacción de Grignard? Liste todas las posibilidades.

(a) 2-metil-2-propanol

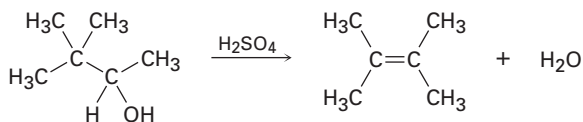
(b) 1-etilciclohexanol

(c) 3-fenil-3-pentanol

(d) 2-fenil-2-pentanol



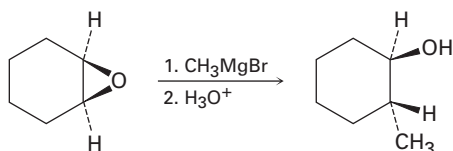
- 17.37** La evidencia para los carbocationes intermediarios en la deshidratación de alcoholes catalizada por ácido proviene de la observación de que en algunas ocasiones ocurren rearrreglos. Proponga un mecanismo que explique la formación del 2,3-dimetil-2-buteno a partir del 3,3-dimetil-2-butanol.



- 17.38** La deshidratación catalizada por ácido del 2,2-dimetilciclohexanol produce una mezcla de 1,2-dimetilciclohexeno e isopropildenciclopentano. Proponga un mecanismo que explique la formación de ambos productos.



- 17.39** Los epóxidos reaccionan con reactivos de Grignard para producir alcoholes. Proponga un mecanismo.



- 17.40** ¿Cómo podría preparar las siguientes sustancias a partir del ciclohexanol? Puede requerirse más de un paso.

- (a) Ciclopentanona (b) Ciclopenteno
(c) 1-metilciclohexanol (d) *trans*-2-metilciclohexanol

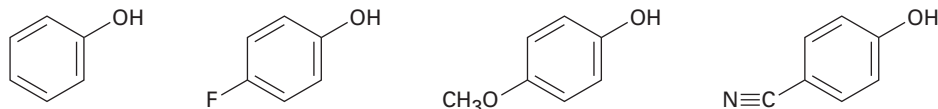
- 17.41** ¿Qué productos esperaría obtener de la reacción del 1-metilciclohexanol con los siguientes reactivos?

- (a) HBr (b) NaH (c) H₂SO₄ (d) Na₂Cr₂O₇

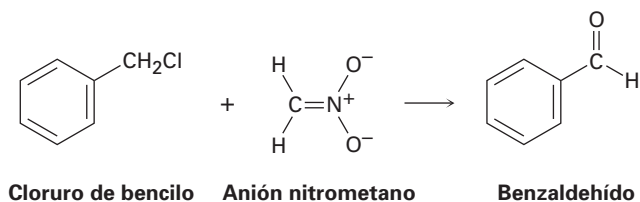
- 17.42** El tratamiento del siguiente epóxido con ácido acuoso produce un carbocatión intermediario que reacciona con agua para dar un diol como producto. Muestre la estructura del carbocatión y proponga un mecanismo para el segundo paso.



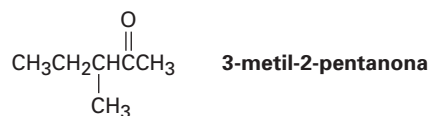
- 17.43** La benzoquinona es un excelente dienófilo en la reacción de Diels-Alder. ¿Qué producto esperarías de la reacción de benzoquinona con 1 equivalente de 1,3-butadieno? ¿A partir de la reacción con 2 equivalentes de 1,3-butadieno?
- 17.44** Clasifique los siguientes fenoles sustituidos en orden de mayor a menor acidez y explique su respuesta:



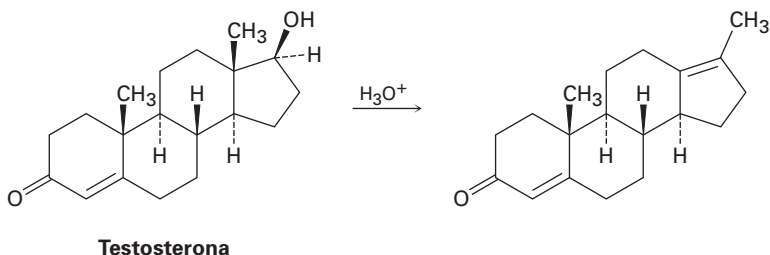
- 17.45** El cloruro de bencilo puede convertirse en benzaldehído por el tratamiento con nitrometano y una base. La reacción involucra la conversión inicial del nitrometano en su anión, seguida por la reacción S_N2 del anión con cloruro de bencilo y la reacción E2 subsecuente. Escriba con detalle el mecanismo, utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico en cada paso.



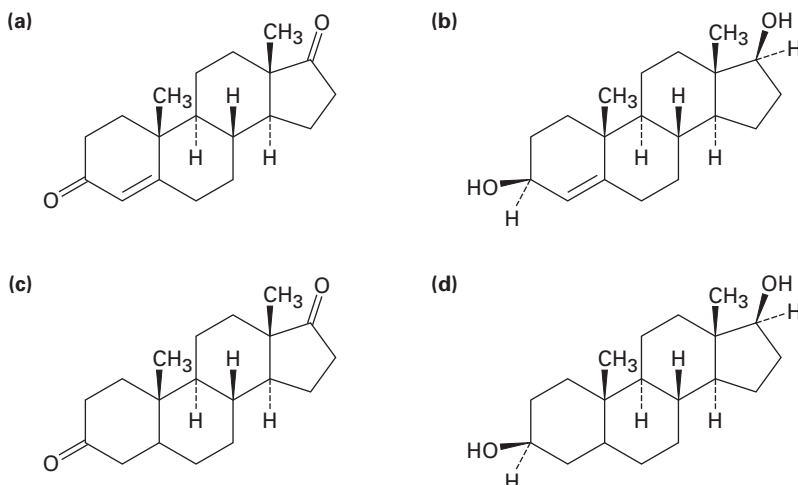
- 17.46** La reducción de la 2-butanona con NaBH₄ produce 2-butanol. ¿El producto es quiral? ¿Es ópticamente activo? Explique.
- 17.47** La reacción de (*S*)-3-metil-2-pentanona con bromuro de metilmagnesio seguida por la acidificación produce 2,3-dimetil-2-pentanol. ¿Cuál es la esteoquímica del producto? ¿El producto es ópticamente activo?



- 17.48** La testosterona es una de las hormonas esteroidales masculinas más importante. Cuando se deshidrata la testosterona por el tratamiento con ácido, ocurre un rearrreglo para generar el producto mostrado. Proponga un mecanismo que explique esta reacción.



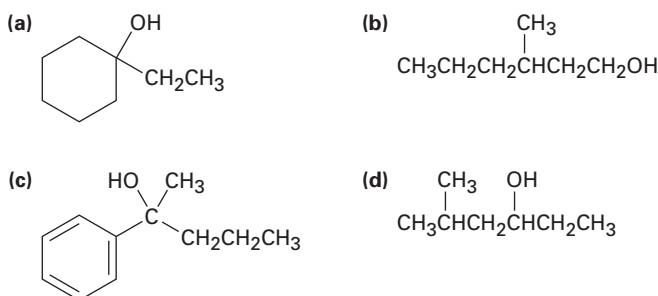
17.49 Comenzando a partir de la testosterona (problema 17.48), ¿cómo prepararías las siguientes sustancias?



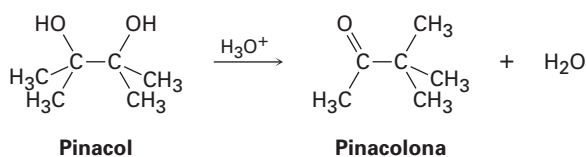
17.50 El compuesto A, $C_{10}H_{18}O$, experimenta la reacción con H_2SO_4 diluido a $25\text{ }^\circ\text{C}$ para producir una mezcla de dos alquenos, $C_{10}H_{16}$. El producto alqueno principal, B, únicamente da ciclopentanona después del tratamiento con ozono seguido por la reducción con zinc en ácido acético. Escriba las reacciones involucradas e identifique A y B.

17.51 La deshidratación del *trans*-2-metilciclopentanol con $POCl_3$ en piridina produce predominantemente 3-metilciclopenteno. ¿La esteoquímica de esta deshidratación es *sin* o *anti*? ¿Puede sugerir una razón para la formación del producto observado? (¡Construya modelos moleculares!)

17.52 ¿Cómo sintetizaría los siguientes alcoholes, comenzando con el benceno y con otros alcoholes de seis carbonos o menos como sus únicos reactivos orgánicos?

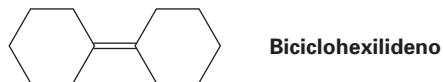


17.53 El 2,3-dimetil-2,3-butanediol tiene el nombre común *pinacol*. Al calentarse con ácido acuoso, el pinacol se reorganiza a *pinacolona*, 3,3-dimetil-2-butanona. Sugiera un mecanismo para esta reacción.

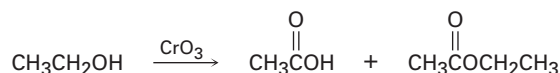


17.54 Como regla, los alcoholes axiales se oxidan un poco más rápido que los alcoholes ecuatoriales. ¿Cuál esperaría que se oxide más rápido, el *cis*-4-*ter*-butilciclohexanol o el *trans*-4-*ter*-butilciclohexanol? Dibuje la conformación de silla más estable de cada molécula.

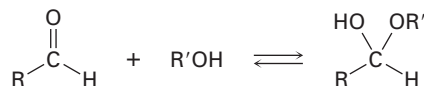
17.55 Proponga una síntesis del biciclohexilideno, comenzando a partir de la ciclohexanona como la única fuente de carbono.



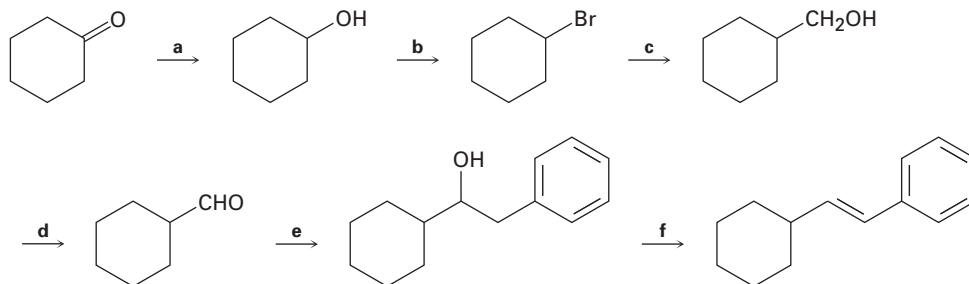
17.56 Un problema encontrado con frecuencia en la oxidación de alcoholes primarios a ácidos es que en algunas ocasiones se producen ésteres como subproductos; por ejemplo, la oxidación de etanol produce ácido acético y acetato de etilo.



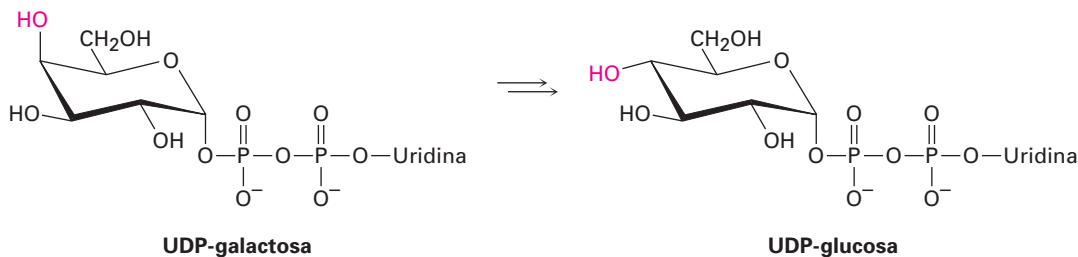
Proponga un mecanismo que explique la formación del acetato de etilo. Tome en cuenta la reacción reversible entre los aldehídos y los alcoholes:



17.57 Identifique los reactivos a-f en el siguiente esquema:



17.58 La galactosa, un constituyente del disacárido lactosa encontrado en los productos cotidianos, es metabolizada por una ruta que incluye la isomerización de UDP-galactosa a UDP-glucosa, donde UDP = difosfato de uridilo. La enzima responsable de la transformación utiliza NAD^+ como cofactor. Proponga un mecanismo.

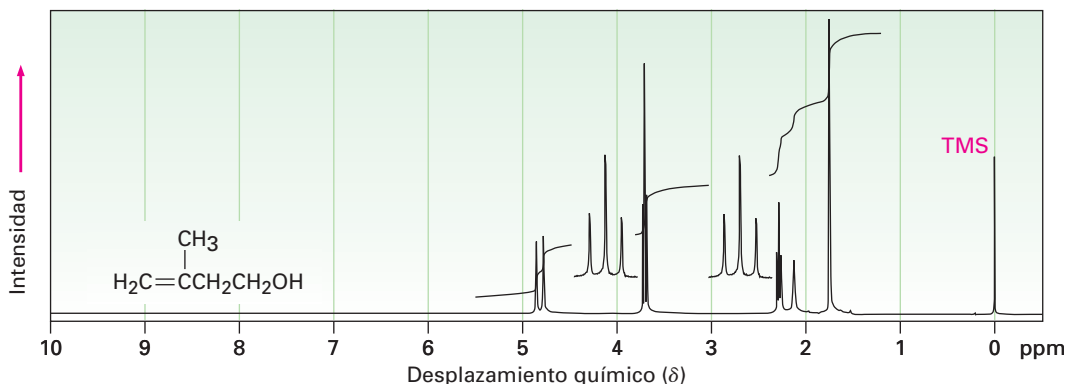


17.59 Proponga una estructura consistente con la siguiente información espectral para un compuesto $C_8H_{18}O_2$:

IR: 3350 cm^{-1}

RMN- 1H : $1.24\ \delta$ (12 H, singulete); $1.56\ \delta$ (4 H, singulete); $1.95\ \delta$ (2 H, singulete)

17.60 El espectro de RMN- 1H mostrado es el del 3-metil-3-buten-1-ol. Asigne todas las señales de resonancia observadas para especificar los protones, y explique los patrones de acoplamiento.



17.61 El compuesto A, $C_5H_{10}O$, es uno de los bloques de construcción básicos de la naturaleza. Todos los esteroides y varios otros compuestos de procedencia natural se construyen a partir del compuesto A. El análisis espectroscópico de A genera la siguiente información:

IR: 3400 cm^{-1} ; 1640 cm^{-1}

RMN- 1H : $1.63\ \delta$ (3 H, singulete); $1.70\ \delta$ (3 H, singulete); $3.83\ \delta$ (1 H, singulete ancho); $4.15\ \delta$ (2 H, doblete, $J = 7\text{ Hz}$); $5.70\ \delta$ (1 H, triplete, $J = 7\text{ Hz}$)

- ¿Cuántos enlaces dobles y/o anillos tiene A?
- A partir del espectro de IR, ¿cuál es la identidad del grupo funcional que contiene oxígeno?
- ¿Qué tipos de protones son responsables de las absorciones de RMN listadas?
- Proponga una estructura para A.

17.62 Un compuesto de estructura desconocida da la siguiente información espectral:

EM: $M^+ = 88.1$

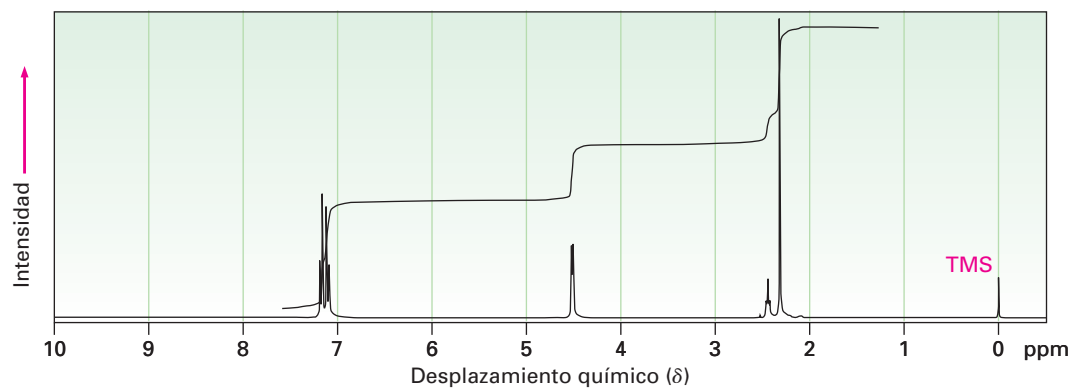
IR: 3600 cm^{-1}

RMN- 1H : $1.4\ \delta$ (2 H, cuarteto, $J = 7\text{ Hz}$); $1.2\ \delta$ (6 H, singulete); $1.0\ \delta$ (1 H, singulete); $0.9\ \delta$ (3 H, triplete, $J = 7\text{ Hz}$)

RMN del ^{13}C : $74, 35, 27, 25\ \delta$

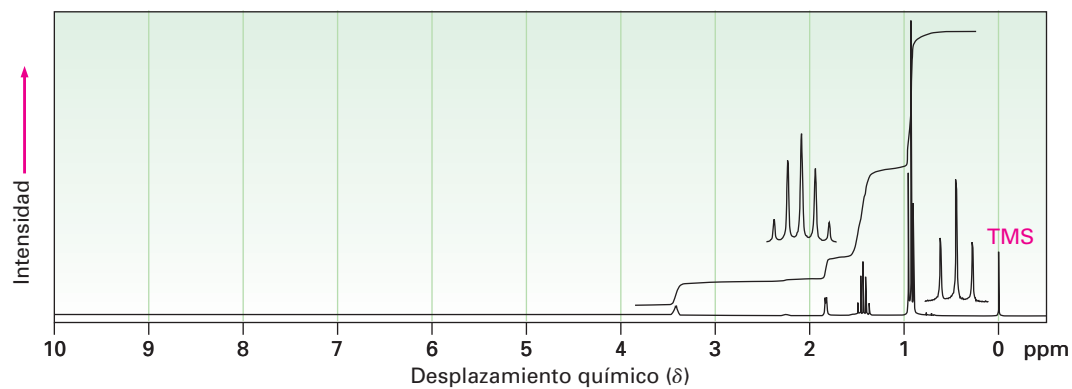
- Suponga que el compuesto contiene C y H, pero puede o no contener O, dé tres fórmulas moleculares posibles.
- ¿Cuántos protones (H) contiene el compuesto?
- ¿Qué grupo(s) funcional(es) contiene el compuesto?
- ¿Cuántos carbonos contiene el compuesto?
- ¿Cuál es la fórmula molecular del compuesto?
- ¿Cuál es la estructura del compuesto?
- Asigne las señales en el espectro de RMN- 1H de la molécula para los protones indicados.

17.63 El siguiente espectro de RMN- ^1H es el de un alcohol, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$. Proponga una estructura.

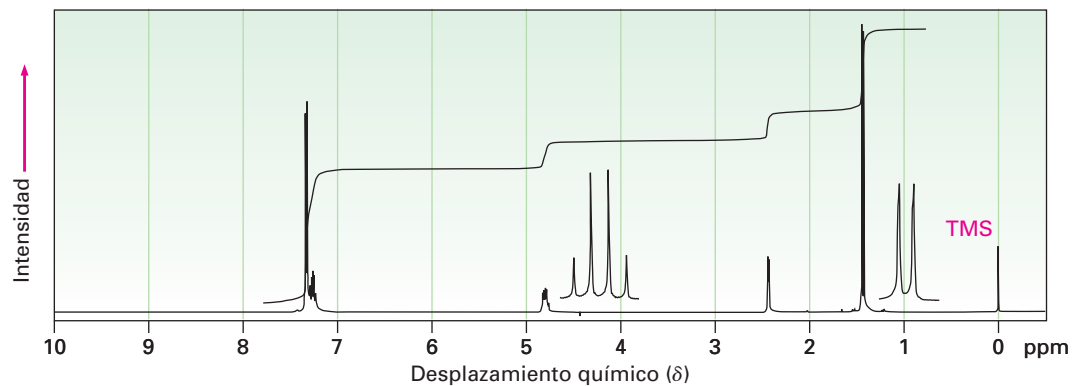


17.64 Proponga estructuras para los alcoholes que tienen los siguientes espectros de RMN- ^1H :

(a) $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$

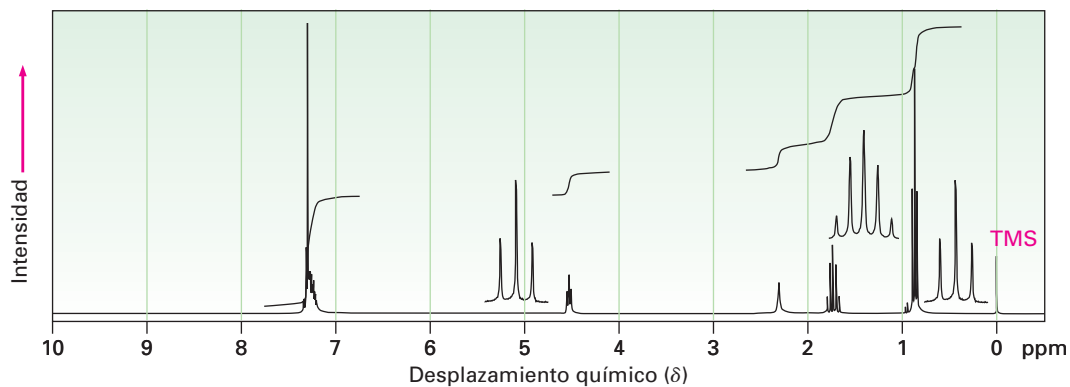


(b) $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$

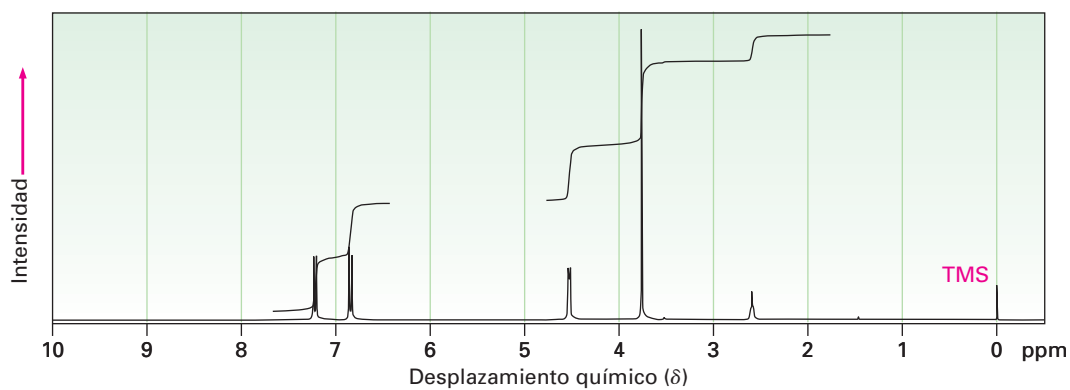


17.65 Proponga estructuras para los alcoholes que tienen los siguientes espectros de RMN- ^1H :

(a) $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$

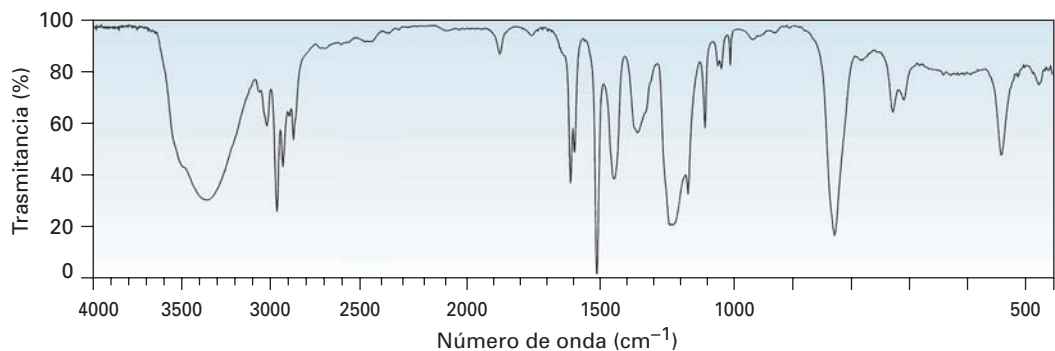


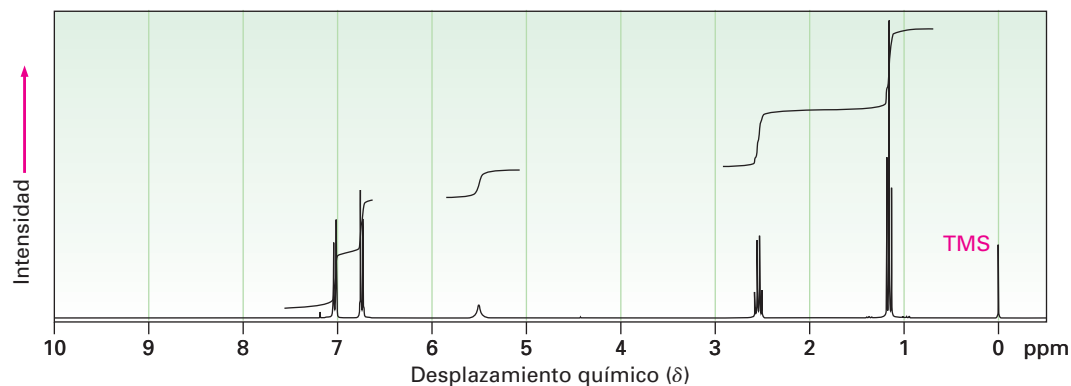
(b) $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$



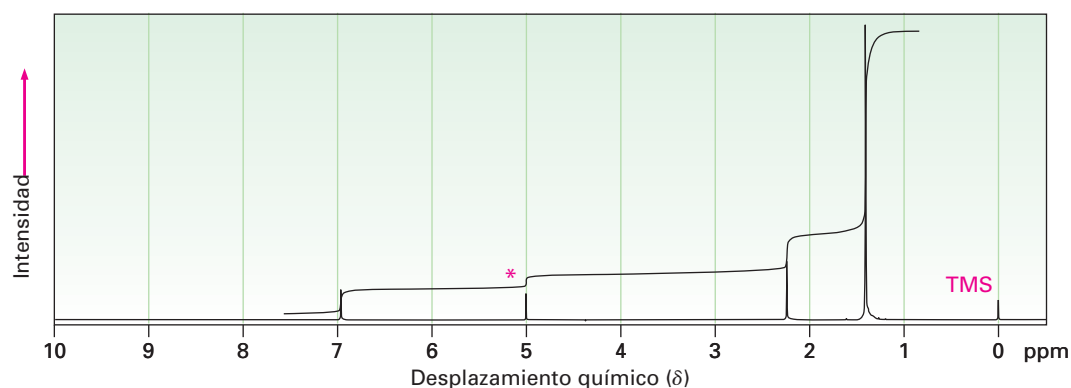
Reimpreso con autorización de Aldrich Chemical Co., Inc.

17.66 El compuesto A, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$, tiene los espectros de IR y de RMN- ^1H mostrados. Proponga una estructura consistente con los espectros observados, y asigne cada señal en el espectro de RMN. Note que la absorción en 5.5δ desaparece cuando se adiciona D_2O .

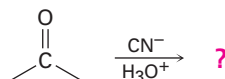




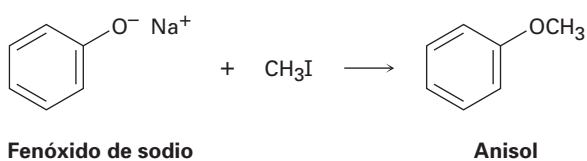
17.67 Proponga una estructura para un compuesto $C_{15}H_{24}O$ que tiene el siguiente espectro de RMN- 1H . El pico marcado por un asterisco desaparece cuando se adiciona D_2O a la muestra.



17.68 La reducción de compuestos carbonílicos por la reacción con hidruro (H^-), y la adición de Grignard por la reacción con haluros de organomagnesio ($R^- + ^+MgBr$), son ejemplos de las *reacciones de adición nucleofílica carbonílica*. ¿Qué producto análogo piensa que podría resultar de la reacción del ion cianuro con una cetona?



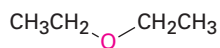
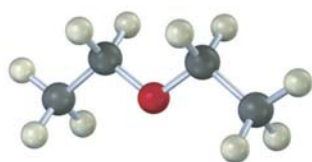
17.69 Los éteres pueden prepararse por la reacción de un ion alcóxido o fenóxido con un haluro de alquilo primario; por ejemplo, el anisol resulta de la reacción de fenóxido de sodio con yodometano. ¿Qué tipo de reacción está ocurriendo? Muestre el mecanismo.



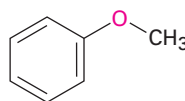
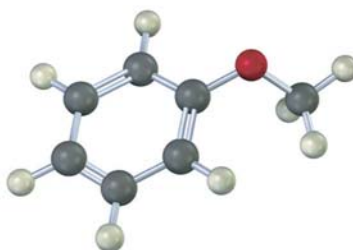
18

Éteres y epóxidos: tioles y sulfuros

Los **éteres** ($R-O-R'$), al igual que los alcoholes que vimos en el capítulo anterior, son derivados orgánicos del agua pero tienen dos grupos orgánicos unidos al mismo átomo de oxígeno en lugar de uno. Los grupos orgánicos pueden ser alquilo, arilo o vinilo, y el átomo de oxígeno puede estar en una cadena abierta o en un anillo. Quizás el éter más conocido es el dietílico, el cual tiene una larga historia de uso medicinal como anestésico y de uso industrial como disolvente. Otros éteres útiles incluyen el anisol, un éter aromático de olor agradable utilizado en perfumería, y el tetrahidrofurano (THF), un éter cíclico utilizado frecuentemente como disolvente.



Éter dietílico



Anisol
(éter metil fenílico)



Tetrahidrofurano

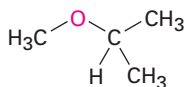
Los **tioles** ($R-S-H$) y los **sulfuros** ($R-S-R'$) son los análogos de azufre de los alcoholes y los éteres, respectivamente, y ambos grupos funcionales se encuentran en varias biomoléculas, aunque no tan comúnmente como sus análogos que contienen oxígeno.

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

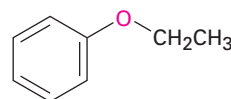
Este capítulo finaliza la revisión de los grupos funcionales con enlaces sencillos C–O y C–S que se inició en el capítulo 17. Nos enfocaremos principalmente en los éteres y sólo daremos un breve vistazo a los tioles y a los sulfuros antes de continuar con una amplia revisión de los compuestos con enlaces C=O en los capítulos 19 al 23.

18.1 Nombres y propiedades de los éteres

Los éteres sencillos sin otros grupos funcionales, se nombran identificando los dos sustituyentes orgánicos y anteponiendo la palabra *éter*.

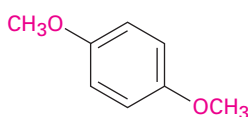


Éter isopropil metílico

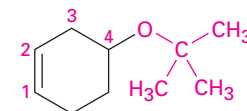


Éter etil fenílico

Si están presentes otros grupos funcionales, el grupo funcional éter se considera un sustituyente alcoxi, por ejemplo:

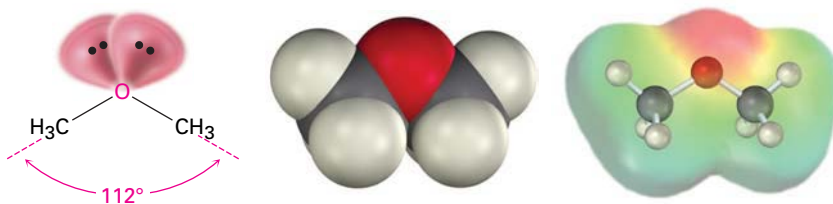


p-dimetoxibenceno



4-*ter*-butoxi-1-ciclohexeno





Al igual que los alcoholes, los éteres tienen casi la misma geometría que la del agua. Los enlaces R–O–R tienen un ángulo de enlace aproximadamente tetraédrico (112° en el éter dimetílico), y el átomo de oxígeno tiene hibridación sp^3 .



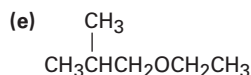
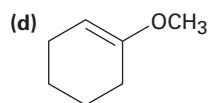
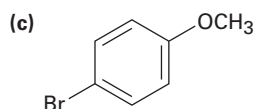
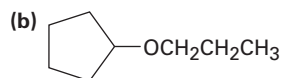
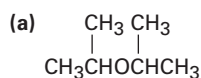
El átomo de oxígeno electronegativo les da a los éteres un pequeño momento dipolar, y los puntos de ebullición de los éteres son con frecuencia un poco más altos que los puntos de ebullición de los alcanos equiparables. La tabla 18.1 compara los puntos de ebullición de algunos éteres comunes y los hidrocarburos correspondientes.

Los éteres son relativamente estables y no reactivos en varios aspectos, pero algunos éteres reaccionan lentamente con el oxígeno del aire para dar *peróxidos*, compuestos que contienen un enlace O–O. Los peróxidos de éteres con baja masa molecular, como el éter diisopropílico y el tetrahidrofurano, son explosivos y extremadamente peligrosos, aun en cantidades pequeñas. Los éteres son muy útiles como disolventes en el laboratorio, pero siempre deben utilizarse con cuidado y no almacenarse por largos periodos.

Tabla 18.1 Comparación de los puntos de ebullición de éteres e hidrocarburos

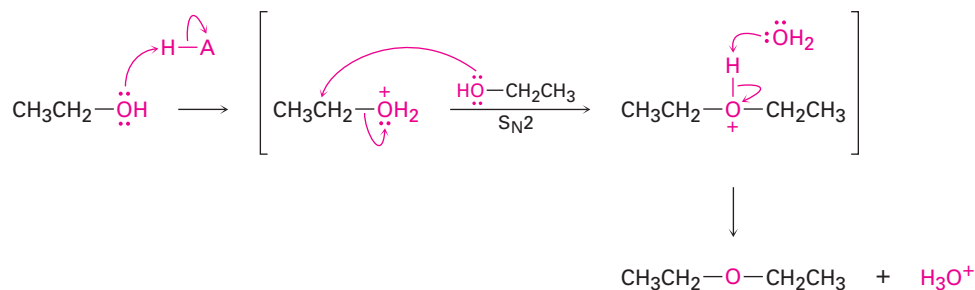
Éter	Punto de ebullición °C	Hidrocarburo	Punto de ebullición °C
CH ₃ OCH ₃	-25	CH ₃ CH ₂ CH ₃	-45
CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	34.6	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	36
	65		49
	158		136

Problema 18.1 Nombre los siguientes éteres:



18.2 Síntesis de éteres

El éter dietílico y otros éteres simétricos sencillos se preparan industrialmente por la deshidratación de alcoholes catalizada por ácido sulfúrico. La reacción ocurre por el desplazamiento S_N2 del agua de una molécula de etanol protonada por el átomo de oxígeno de un segundo etanol. Desafortunadamente, el método se limita al uso con alcoholes primarios, debido a que los alcoholes secundarios y terciarios se deshidratan por un mecanismo E1 para producir alquenos (sección 17.6).

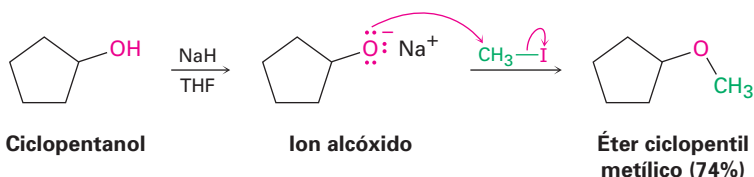


Alexander W. Williamson

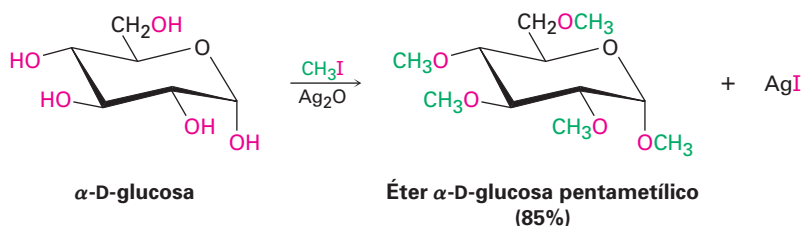
Alexander W. Williamson (1824-1904) nació en Londres, Inglaterra, y recibió su doctorado en la Universidad de Giessen en 1846. Su habilidad para trabajar en el laboratorio fue obstaculizada por una lesión que sufrió en la niñez la cual le ocasionó la pérdida de un brazo. De 1849 hasta 1887, fue profesor de química en la Facultad de Londres.

Síntesis de éteres de Williamson

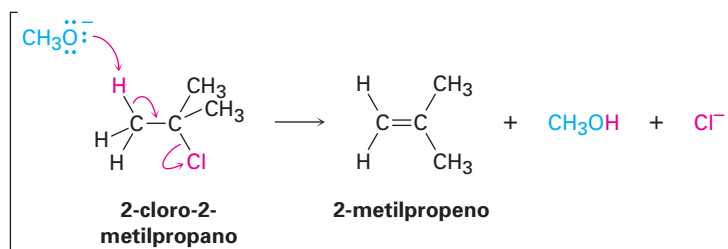
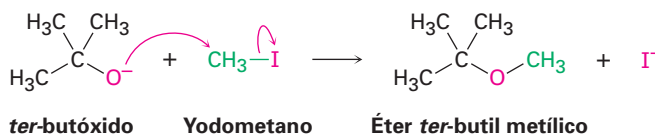
El método que más se utiliza para la preparación de éteres es por medio de la *síntesis de éteres de Williamson*, en la cual un ion alcóxido reacciona con un haluro de alquilo primario o un tosilato en una reacción S_N2 . Como vimos anteriormente en la sección 17.2, por lo general el ion alcóxido se prepara por la reacción de un alcohol con una base fuerte como el hidruro de sodio, NaH.



Una variación útil de la síntesis de Williamson involucra el óxido de plata, Ag_2O , como una base suave en vez de NaH. Bajo estas condiciones, el alcohol libre reacciona directamente con el haluro de alquilo, de tal manera que no es necesario preformar el alcóxido metálico intermediario. Los azúcares reaccionan particularmente bien; por ejemplo, la glucosa reacciona con yodometano en exceso en presencia de Ag_2O para generar un pentaéter con un rendimiento de 85%.



Debido a que la síntesis de Williamson es una reacción S_N2 , está sujeta a todas las restricciones usuales, como se explicó en la sección 11.2. Los haluros primarios y los tosilatos funcionan mejor debido a que la reacción de eliminación $E2$ competitiva puede ocurrir con sustratos más impedidos; por tanto, los éteres asimétricos deben sintetizarse por la reacción entre el alcóxido más impedido y el haluro menos impedido, y no a la inversa; por ejemplo, el éter *ter*-butil metílico, una sustancia utilizada en la década de 1990 como un potenciador de octano en la gasolina, se prepara mejor por la reacción del ion *ter*-butóxido con yodometano en vez de la reacción del ion metóxido con 2-cloro-2-metilpropano.

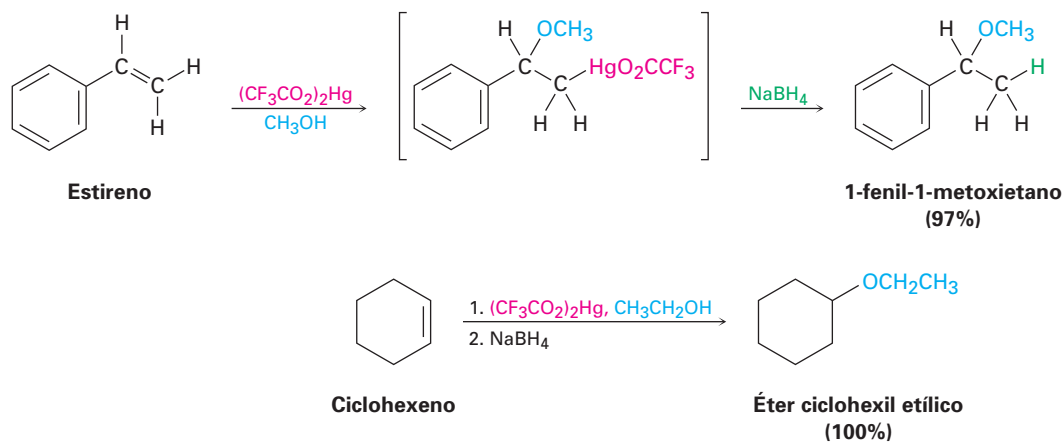


Problema 18.2 ¿Por qué supone que sólo los éteres simétricos se preparan por el procedimiento de la deshidratación catalizada por ácido sulfúrico? ¿Qué producto(s) esperaría obtener si llevará a cabo la reacción entre el etanol y el 1-propanol catalizada por ácido sulfúrico? ¿En qué relación se formarían los productos si los dos alcoholes tuvieran la misma reactividad?

Problema 18.3 ¿Cómo prepararía los siguientes éteres utilizando la síntesis de Williamson?
 (a) Éter metil propílico (b) Anisol (éter metil fenílico)
 (c) Éter bencil isopropílico (d) Éter etil 2-2-dimetilpropílico

Alcoximercuración de alquenos

En la sección 7.4 vimos que los alquenos reaccionan con agua en presencia de acetato de mercurio(II) para generar un producto de hidroximercuración. El tratamiento subsecuente con NaBH_4 rompe el enlace C–Hg y produce un alcohol; una reacción de **alcoximercuración** similar ocurre cuando se trata un alqueno con un *alcohol* en la presencia de acetato de mercurio(II) o, aun mejor, trifluoroacetato de mercurio(II), $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{Hg}$. La desmercuración ocurre cuando se trata con NaBH_4 , produciendo un éter y el resultado neto es la adición Markovnikov del alcohol al alqueno.



El mecanismo de la reacción de alcoximercuración es similar al descrito en la sección 7.4 para la hidroximercuración. La reacción se inicia por la adición electrofílica de Hg^{2+} al alqueno, seguida por la reacción del catión intermedio con alcohol y la reducción del enlace C–Hg por NaBH_4 . En la reacción de alcoximercuración puede utilizarse una variedad de alcoholes y alquenos; los alcoholes primarios, secundarios y aun los terciarios reaccionan bien, pero no pueden prepararse éteres dterciarios debido al impedimento estérico en la reacción.

EJEMPLO RESUELTO 18.1

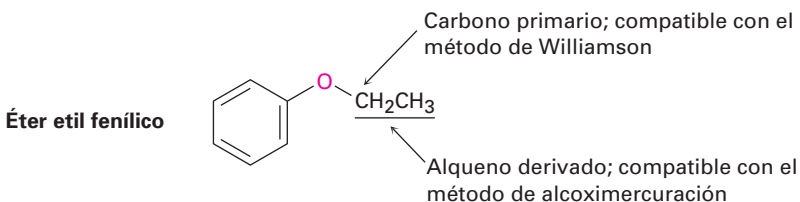
Síntesis de un éter

¿Cómo prepararía el éter etil fenílico? Utilice cualquier método que piense que sea el más apropiado, la síntesis de Williamson o la reacción de alcoximercuración.

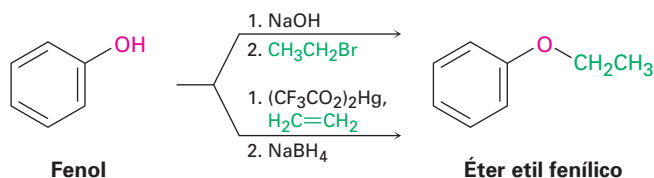
Estrategia

Dibuje el éter objetivo, identifique los dos grupos unidos al oxígeno, y recuerde las limitaciones de los dos métodos para la preparación de éteres. La síntesis de Williamson utiliza una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ y requiere que unos de los dos grupos unidos al oxígeno

no sea secundario o (preferiblemente) primario. La reacción de alcoximercuración requiere que uno de los dos grupos provenga de un alqueno precursor; el éter etil fenílico puede prepararse por cualquier método.



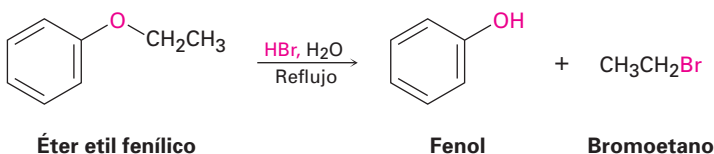
Solución



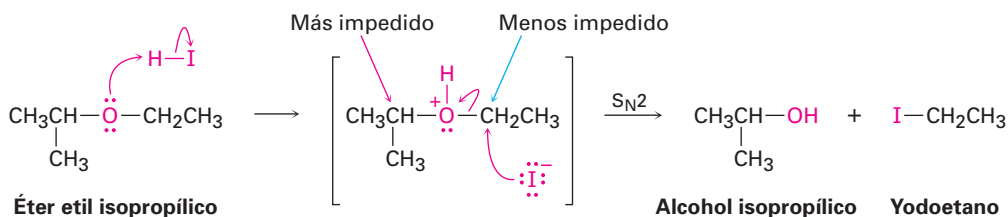
- Problema 18.4** Revise el mecanismo de oximercuración mostrado en la figura 7.3 (p. 222), y escriba el mecanismo de la reacción de alcoximercuración del 1-metilciclopenteno con etanol; utilice flechas curvas para mostrar el flujo electrónico en cada etapa.
- Problema 18.5** ¿Cómo prepararía los siguientes éteres? Utilice cualquier método que piense que sea el más apropiado, la síntesis de Williamson o la reacción de alcoximercuración.
- (a) Éter butil ciclohexílico (b) Éter bencil etílico ($C_6H_5CH_2OCH_2CH_3$)
 (c) Éter *sec*-butil *ter*-butílico (d) Tetrahidrofurano
- Problema 18.6** Clasifique los siguientes haluros en orden de su reactividad en la síntesis de Williamson:
- (a) Bromoetano, 2-bromopropano, bromobenceno
 (b) Cloroetano, bromoetano, 1-yodopropeno

18.3 Reacciones de los éteres: ruptura ácida

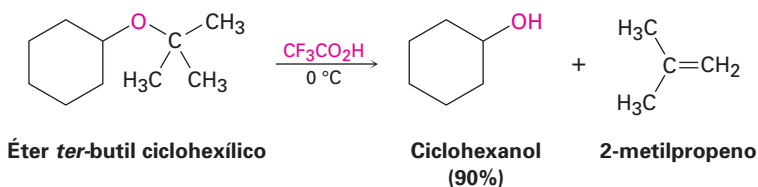
Los éteres no reaccionan con varios reactivos utilizados en química orgánica, una propiedad que explica su amplio uso como disolventes en reacciones. Los halógenos, los ácidos diluidos, las bases y los nucleófilos no tienen efecto en la mayor parte de los éteres. De hecho, los éteres sólo experimentan una reacción de uso general, se rompen por ácidos fuertes; el HBr y el HI acuosos funcionan bien, pero el HCl no rompe éteres.



Las rupturas ácidas de los éteres son reacciones típicas de sustitución nucleofílica, S_N1 o S_N2 , dependiendo de la estructura del sustrato. Los éteres con únicamente grupos alquilo primarios y secundarios reaccionan por un mecanismo S_N2 , en el que el I^- o el Br^- ataca el éter protonado en el sitio menos impedido; por lo general esto resulta en una ruptura selectiva en un alcohol sencillo y en un haluro de alquilo sencillo. Por ejemplo, el éter etil isopropílico produce exclusivamente alcohol isopropílico y yodoetano en la ruptura por HI debido a que el ataque nucleofílico por el ion yoduro ocurre en el sitio primario menos impedido en vez de en el sitio secundario más impedido.



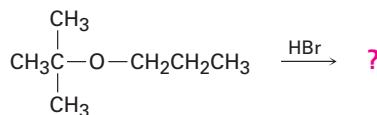
Los éteres con un grupo terciario, bencílico o alílico se rompen por un mecanismo S_N1 o $E1$, debido a que sus sustratos pueden producir carbocationes intermedios estables. Con frecuencia estas reacciones son rápidas y suceden a temperaturas moderadas; por ejemplo, los éteres *ter*-butílicos reaccionan por un mecanismo $E1$ en el tratamiento con ácido trifluoroacético a 0°C . En la sección 26.7 veremos que la reacción se utiliza con frecuencia en la síntesis de péptidos en el laboratorio.



EJEMPLO RESUELTO 18.2

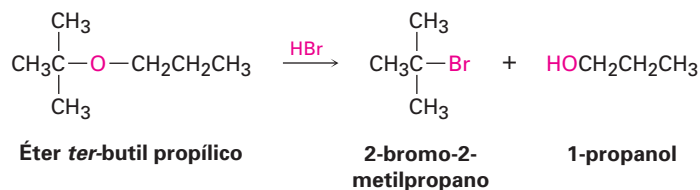
Predicción del producto de una reacción de ruptura de éter

Prediga los productos de la siguiente reacción:

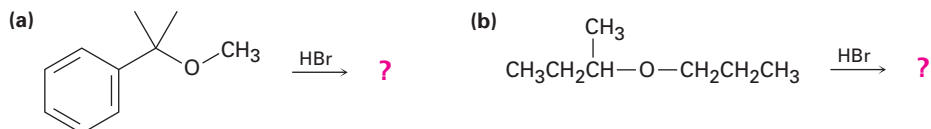


Estrategia Identifique el patrón de sustitución de los dos grupos unidos al oxígeno, en este caso un grupo alquilo terciario y un grupo alquilo primario. Recuerde las pautas de las rupturas de éteres, un éter con únicamente grupos alquilo primarios y secundarios por lo general experimenta ruptura por un ataque S_N2 de un nucleófilo en el grupo alquilo menos impedido, pero un éter con un grupo alquilo terciario por lo común experimenta ruptura por un mecanismo S_N1 . En este caso, ocurrirá una ruptura S_N1 del enlace terciario C–O, dando 1-propanol y un bromuro de alquilo terciario.

Solución



Problema 18.7 Prediga los productos de las siguientes reacciones:



Problema 18.8 Escriba el mecanismo de la ruptura catalizada por ácido del éter *ter*-butil ciclohexílico para producir ciclohexanol y 2-metilpropeno.

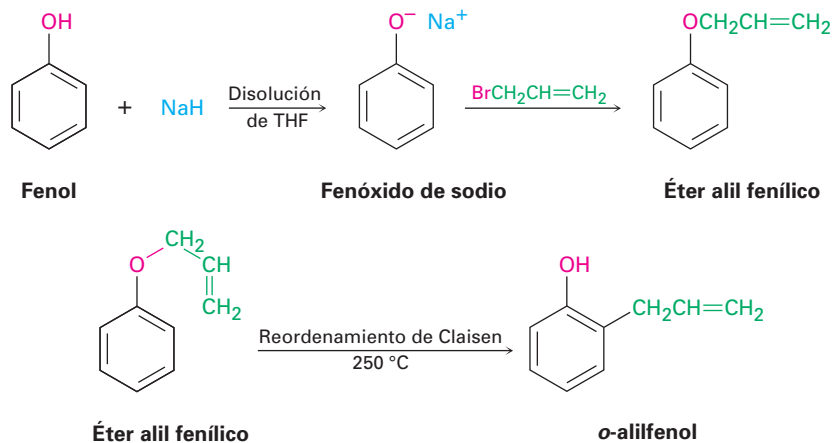
Problema 18.9 ¿Por qué el HI y el HBr son más efectivos para romper éteres que el HCl? (Véase la sección 11.3.)

18.4 Reacciones de los éteres: reordenamiento de Claisen

Ludwig Claisen

Ludwig Claisen (1851-1930) nació en Colonia, Alemania, y recibió su doctorado en la Universidad de Bonn, bajo la tutela de August Kekulé. Nunca se casó, pero dedicó su vida con devoción a la química orgánica. Se desempeñó como profesor en la Universidad de Bonn, en el Colegio de Owens (Manchester), y en las universidades de Munich, Aachen, Kiel y Berlín.

A diferencia de la reacción de ruptura de éteres catalizada por ácido explicada en la sección previa, la cual es general para todos los éteres, el **reordenamiento de Claisen** es específico para éteres alil arílicos, $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$. El tratamiento de un ion fenóxido con 3-bromopropeno (bromuro de alilo) es una síntesis de éteres tipo Williamson y conduce a la formación de un éter alil arílico. El reordenamiento de Claisen se efectúa al calentar el éter alil arílico entre 200 a 250 °C, formándose el *o*-alilfenol. El resultado neto es la alquilación del fenol en una posición orto.



Al igual que la reacción de Diels-Alder explicada en las secciones 14.4 y 14.5, la reacción de reordenamiento de Claisen tiene lugar a través de un mecanismo pericíclico en el que ocurre una reorganización concertada de los electrones de enlace a través de un estado de transición cíclico de seis miembros. La 6-alil-2,4-ciclohexadienona intermediaria isomeriza al *o*-alilfenol (figura 18.1).

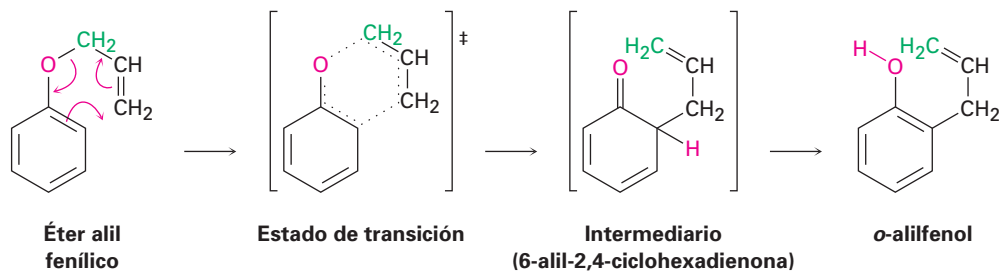
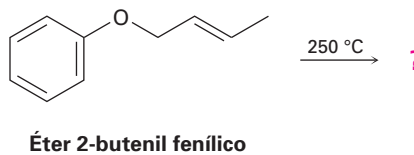


Figura 18.1 El mecanismo del reordenamiento de Claisen. El rompimiento del enlace C—O y la formación del enlace C—C ocurren simultáneamente.

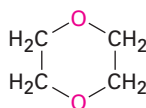
La evidencia para este mecanismo proviene de la observación de que el reordenamiento ocurre con una inversión del grupo alilo, esto es, el éter alil fenílico que contiene una marca o etiqueta de ^{14}C en el átomo de carbono del éter alílico produce *o*-alilfenol en el cual la marca está en el carbono vinílico *terminal* (verde en la figura 18.1). Sería muy difícil explicar este resultado por un mecanismo diferente al pericíclico. En la sección 30.8 veremos la reacción con más detalle.

Problema 18.10 ¿Qué producto esperarías del reordenamiento de Claisen del éter 2-butenil fenílico?

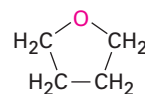


18.5 Éteres cíclicos: epóxidos

En general, los éteres cíclicos se comportan como los éteres acíclicos. La química del grupo funcional éter es la misma, ya sea que esté en una cadena abierta o en un anillo; por ejemplo, los éteres cíclicos comunes como el tetrahydrofurano y el dioxano se utilizan con frecuencia como disolventes debido a que son inertes, aunque pueden romperse por ácidos fuertes.



1,4-dioxano

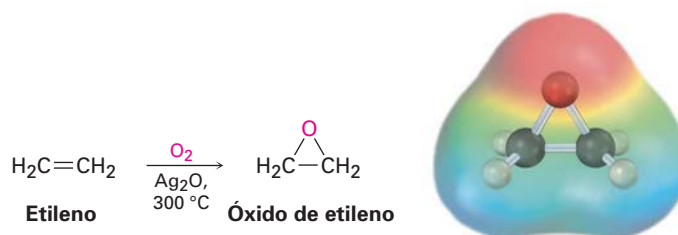


Tetrahydrofurano

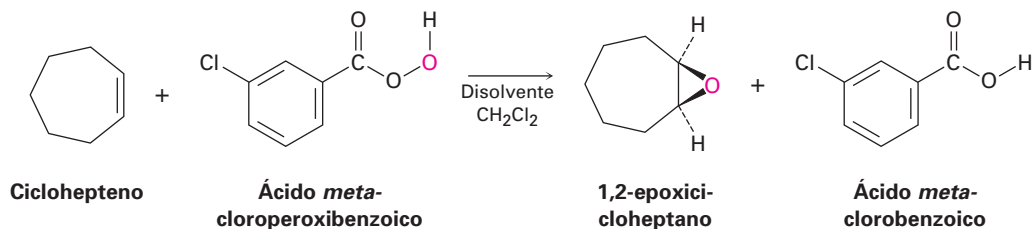
El único tipo de éteres cíclicos que se comporta distinto a los éteres de cadena abierta son los compuestos cíclicos de tres miembros llamados *epóxidos* u *oxi-*

ranos los cuales vimos en la sección 7.8; la tensión del anillo de tres miembros da a los epóxidos su reactividad química única.

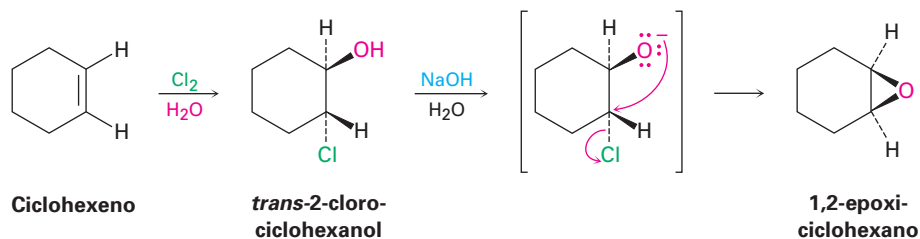
El óxido de etileno, el epóxido más sencillo, es un intermediario en la fabricación del etilenglicol, utilizado como anticongelante automotriz, y de los polímeros de poliéster. Se producen más de 4 millones de toneladas de óxido de etileno cada año en Estados Unidos, por la oxidación con aire del etileno sobre un catalizador de óxido de plata a 300 °C; sin embargo, este proceso no es útil para otros epóxidos y es de poco valor en el laboratorio. Nótese que el nombre *óxido de etileno* no es sistemático debido a que la terminación *-eno* implica la presencia de un enlace doble en la molécula; sin embargo, el nombre se utiliza con frecuencia debido a que el óxido de etileno se deriva *a partir* del etileno por la adición de un átomo de oxígeno; otros epóxidos sencillos se nombran de manera similar y el nombre sistemático del óxido de etileno es 1,2-epoxietano.



En el laboratorio, como vimos en la sección 7.8, los epóxidos se preparan por el tratamiento de un alqueno con un peroxiacido (RCO_3H), generalmente el ácido *m*-cloroperoxibenzoico.



Otro método para la síntesis de epóxidos es a través del empleo de halohidrin, preparadas por la adición electrofílica de $\text{HO}-\text{X}$ a los alquenos (sección 7.3). Cuando las halohidrin se tratan con una base, se elimina el HX y se produce un epóxido vía una síntesis de éter tipo Williamson *intramolecular*, esto es, el ion alcóxido nucleofílico y el haluro de alquilo electrofílico están en la misma molécula.

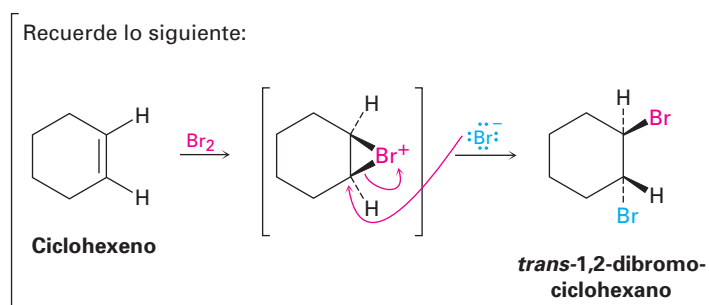
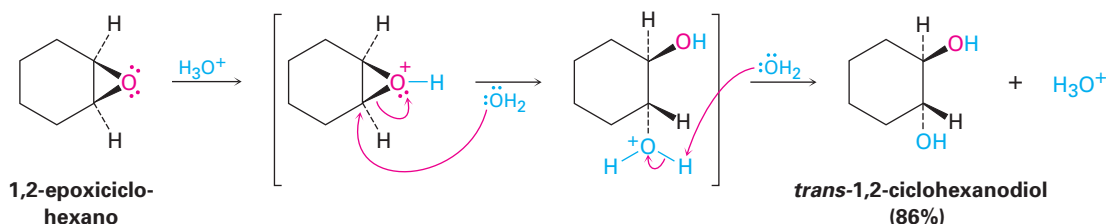


Problema 18.11 | La reacción del *cis*-2-buteno con ácido *m*-cloroperoxibenzoico produce un epóxido distinto al obtenido por la reacción del isómero *trans*. Explique.

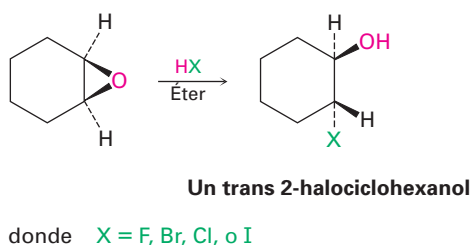
18.6 Reacciones de los epóxidos: apertura del anillo

Apertura de epóxidos catalizada por ácido

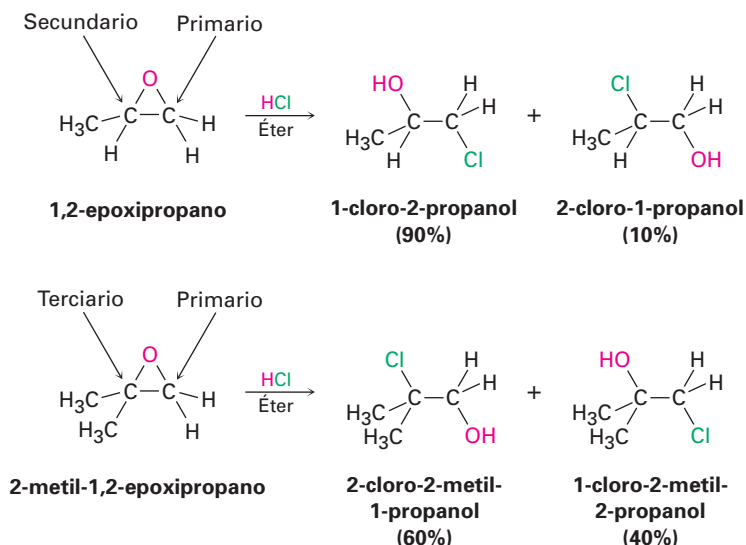
Los epóxidos se abren por el tratamiento con ácido de la misma forma en que lo hacen otros éteres, pero bajo condiciones mucho más suaves debido a la tensión del anillo. Como vimos en la sección 7.8, ácido acuoso diluido a temperatura ambiente es suficiente para ocasionar la hidrólisis de los epóxidos a 1,2-dioles, también llamados *glicoles vecinales*. (La palabra *vecinal* significa “adyacente”, y un *glicol* es un diol.) La apertura del epóxido ocurre por un ataque en la parte posterior tipo S_N2 del nucleófilo sobre el epóxido protonado, dando como producto un *trans*-1,2-diol.



Los epóxidos también pueden abrirse por la reacción con ácidos distintos del H_3O^+ , por ejemplo, si se utiliza el HX anhidro se convierte un epóxido en una halohidrina *trans*.



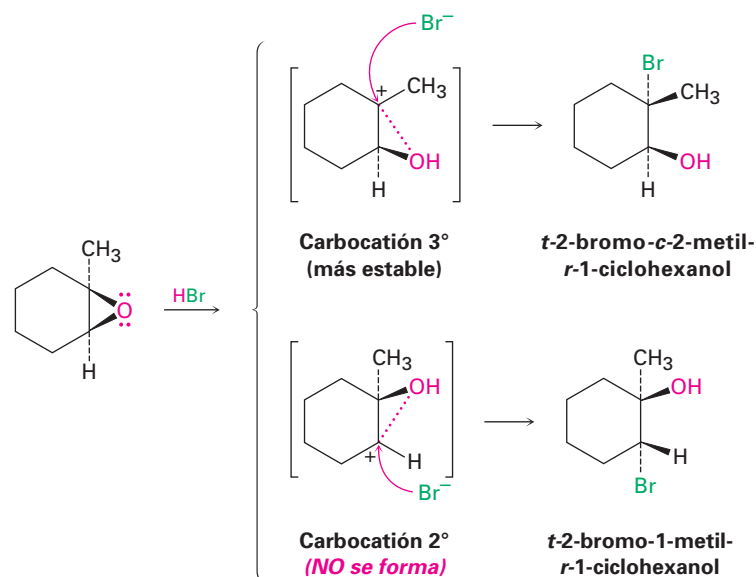
La regioquímica de la apertura del anillo catalizada por ácido depende de la estructura del epóxido, y con frecuencia se forma una mezcla de productos. Cuando ambos átomos de carbono del epóxido son primarios o secundarios, el ataque del nucleófilo ocurre principalmente en el sitio *menos* sustituido, —un resultado tipo S_N2 . Sin embargo, cuando uno de los átomos de carbono del epóxido es terciario, el ataque nucleofílico ocurre principalmente en el sitio *más* sustituido —un resultado tipo S_N1 —; por lo tanto, el 1,2-epoxipropano reacciona con HCl para dar principalmente 1-cloro-2-propanol, pero el 2-metil-1,2-epoxipropano da como producto principal 2-cloro-2-metil-1-propanol.



El mecanismo de estas aperturas de epóxidos catalizadas por ácido es más compleja de lo que parece a primera vista. No parecen ser ni puramente S_N1 ni S_N2 , sino que por el contrario están situados a la mitad del camino entre los dos extremos y tienen características de ambas; por ejemplo, considere la reacción que se muestra en la figura 18.2 del 1,2-epoxi-1-metilciclohexano con HBr. La reacción únicamente produce un solo estereoisómero del 2-bromo-2-metilciclohexanol en el que los grupos $-\text{Br}$ y $-\text{OH}$ son trans, un resultado parecido a la S_N2 ocasionado por el desplazamiento en la parte posterior del oxígeno del epóxido. Pero el hecho de que el Br^- ataca el lado terciario más impedido del epóxido en lugar del lado secundario menos impedido es un resultado parecido a la S_N1 en la que está involucrado el carbocatión terciario más estable.

Evidentemente, el estado de transición de la apertura de epóxidos catalizada por ácido tiene una geometría parecida a la S_N2 , pero también tiene una mayor cantidad de carácter carbocatiónico como en la S_N1 . Dado que la carga positiva en el epóxido protonado está compartida por el átomo de carbono más sustituido, el ataque en la parte posterior del Br^- ocurre en el sitio más sustituido.

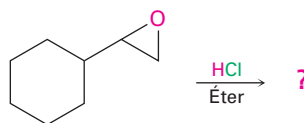
Figura 18.2 La apertura del anillo inducida por ácido del 1,2-epoxi-1-metilciclohexano con HBr. Existe un alto grado de carácter carbocatiónico como en la S_N1 en el estado de transición, la cual conduce al ataque del nucleófilo en la parte posterior al centro terciario y a la formación del isómero del 2-bromo-2-metilciclohexanol que tiene grupos $-\text{Br}$ y $-\text{OH}$ trans. (En la sección 7.8 se explicó la nomenclatura de los ciclohexanos trisustituídos.)



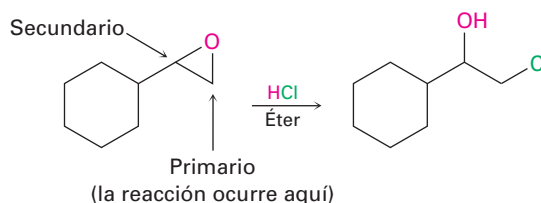
EJEMPLO RESUELTO 18.3

Predicción del producto de la apertura del anillo de epóxidos

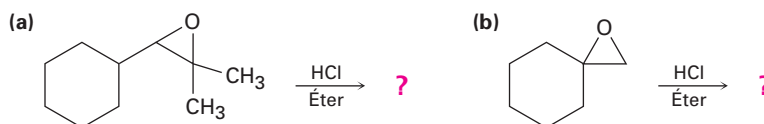
Prediga el producto principal de la siguiente reacción:



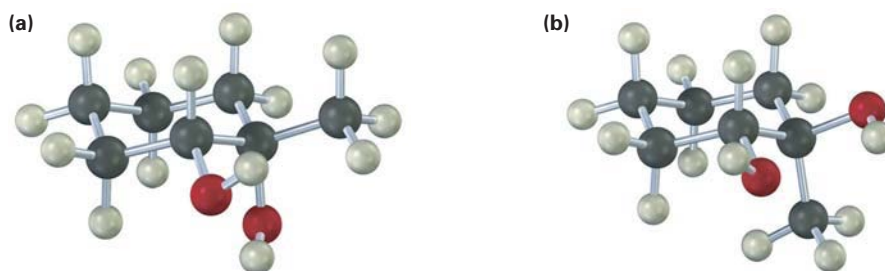
Estrategia Identifique el patrón de sustitución de los dos átomos de carbono del epóxido, en este caso un carbono es secundario y otro es primario. Recuerde las pautas de las rupturas de epóxidos; un epóxido con únicamente carbonos primarios y secundarios por lo general experimenta ruptura por un ataque tipo S_N2 de un nucleófilo en el carbono menos impedido, pero un epóxido con un átomo de carbono terciario por lo común experimenta ruptura por un ataque en la parte posterior al carbono más impedido. En este caso, ocurrirá una ruptura S_N2 del enlace C–O del carbono primario del epóxido.

Solución

Problema 18.12 Prediga el producto principal de las siguientes reacciones:

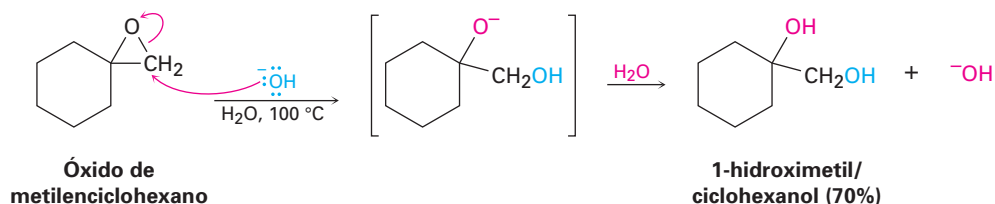


Problema 18.13 ¿Cómo prepararía los siguientes dioles?

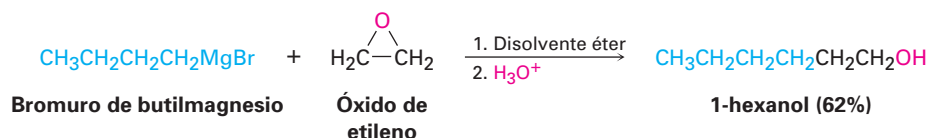


Apertura de epóxidos catalizada por base

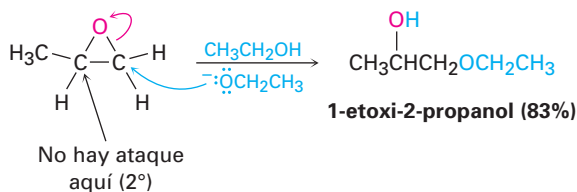
A diferencia de otros éteres, los anillos de epóxidos pueden romperse por bases al igual que por ácidos. Aunque un oxígeno del éter es por lo general un grupo saliente pobre en una reacción S_N2 (sección 11.3), la tensión del anillo de tres miembros ocasiona que los epóxidos reaccionen con el ion hidróxido a temperaturas elevadas.



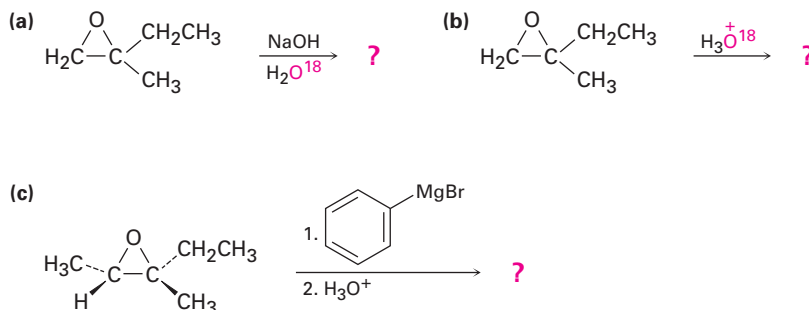
Una apertura nucleofílica del anillo ocurre de manera similar cuando los epóxidos se tratan con reactivos de Grignard. Con frecuencia se utiliza el óxido de etileno, por lo que permite la conversión de un reactivo de Grignard en un alcohol primario con dos carbonos demás que el haluro de alquilo inicial; por ejemplo, el 1-bromobutano se convierte en 1-hexanol por la reacción de su reactivo de Grignard con óxido de etileno.



La apertura de epóxidos catalizada por bases es una reacción S_N2 típica en la que el ataque del nucleófilo ocurre en el carbono del epóxido menos impedido; por ejemplo, el 1,2-epoxipropano reacciona con el ion etóxido exclusivamente en el carbono primario menos sustituido para dar 1-etoxi-2-propanol.



Problema 18.14 Prediga el producto principal de las siguientes reacciones:



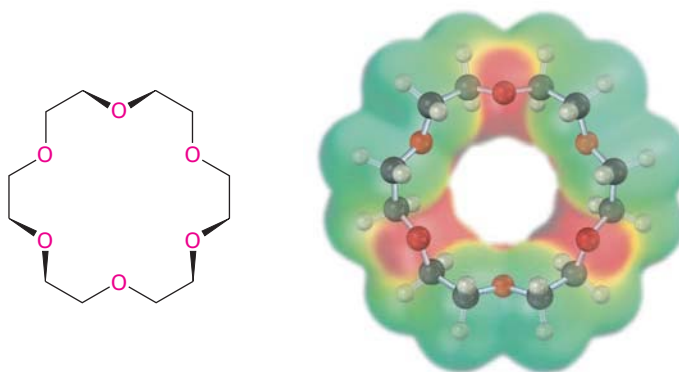
18.7 Éteres corona

Charles John Pedersen

Charles John Pedersen

(1904-1989) nació en Pusan, Corea, de madre coreana y de padre noruego. Como ciudadano estadounidense, se mudó a Estados Unidos a principios de la década de 1920, donde recibió una maestría en Ciencias en el Instituto de Tecnología de Massachusetts en 1927. Dedicó su carrera científica completa en la compañía DuPont (1927-1969), y recibió el Premio Nobel de Química en 1987. Es miembro de un grupo muy reducido de científicos galardonados con el Premio Nobel que nunca recibieron un doctorado formal.

Los **éteres corona**, descubiertos a principios de la década de 1960 por Charles Pedersen en la compañía DuPont, se han incorporado no hace mucho tiempo a la familia de los éteres. Los éteres corona se nombran de acuerdo con el formato general x -corona- y , donde x es el número total de átomos en el anillo y y es el número de átomos de oxígeno. Por tanto, el éter 18-corona-6 es un anillo con 18 miembros que contiene 6 átomos de oxígeno de éter; nótese el tamaño y el carácter negativo (rojo) de la cavidad del éter corona en el siguiente mapa de potencial electrostático.



Éter 18-corona-6

La importancia de los éteres corona deriva de su extraordinaria capacidad para solvatar cationes metálicos secuestrando al metal en el centro de la cavidad del poliéter; por ejemplo, el 18-corona-6 forma un complejo fuertemente con el ion potasio. Los complejos entre los éteres corona y las sales iónicas son solubles en disolventes orgánicos no polares, por lo que permiten que se realicen varias reacciones bajo condiciones apróticas que de otra manera tendrían que realizarse en disolución acuosa. Por ejemplo, el permanganato de potasio, KMnO_4 , se disuelve en tolueno en presencia del 18-corona-6 y la disolución resultante es un reactivo valioso para la oxidación de alquenos.

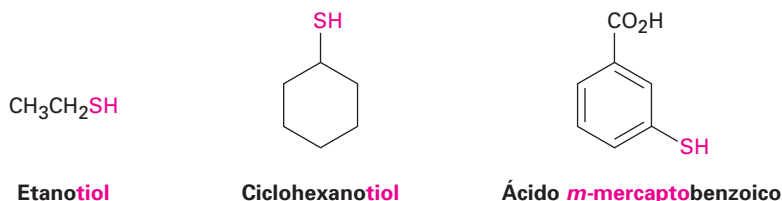
Otras sales orgánicas, incluyendo KF , KCN y NaN_3 , también se disuelven en disolventes orgánicos con la ayuda de los éteres corona. El efecto de utilizar un éter corona para disolver una sal en un hidrocarburo o en un disolvente etéreo es similar al efecto de disolver la sal en un disolvente aprótico polar como DMF , DMF o HMPA (sección 11.3). En ambos casos, se solvata fuertemente el catión metálico, dejando al anión al descubierto; por tanto, la reactividad $\text{S}_{\text{N}}2$ de un anión se incrementa enormemente en presencia de un éter corona.

Problema 18.15 Los éteres 15-corona-5 y 12-corona-4 forman complejos con Na^+ y Li^+ , respectivamente. Haga modelos de estos éteres corona, y compare los tamaños de las cavidades.

18.8 Tioles y sulfuros

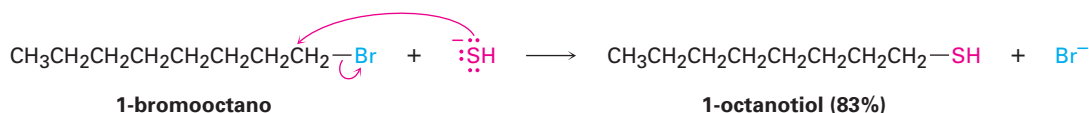
Tioles

Los tioles, a veces llamados *mercaptanos*, son análogos de azufre de los alcoholes, y se nombran por el mismo sistema utilizado para los alcoholes, con el sufijo *-tiol* utilizado en lugar del *-ol*. El grupo $-SH$ se refiere como **grupo mercapto**.

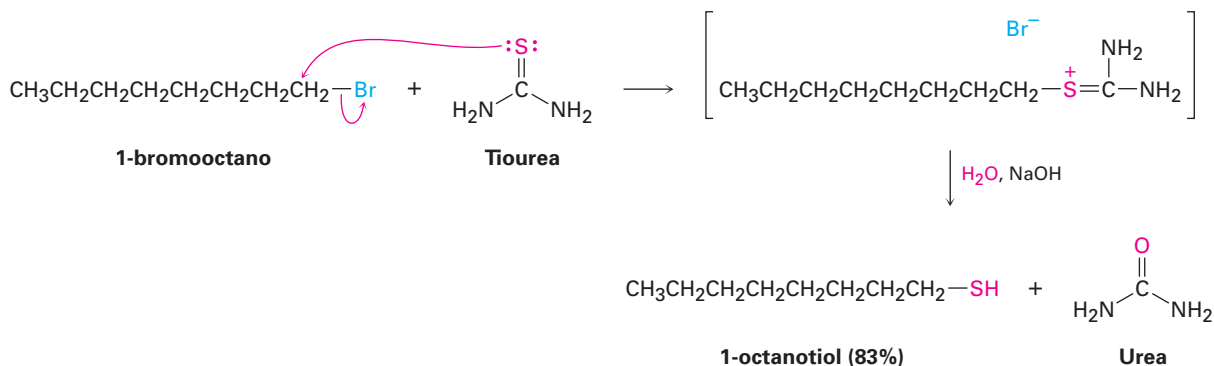


La característica más sobresaliente de los tioles es su horrible olor. Por ejemplo, la esencia del zorrillo es ocasionada principalmente por los tioles sencillos 3-metil-1-butanotiol y 2-buten-1-tiol. Los tioles volátiles como el etanotiol se añaden al gas natural y al propano licuado para servir como una advertencia fácilmente detectable en caso de fugas.

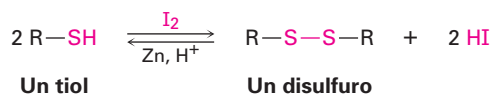
Los tioles se preparan por lo general a partir de haluros de alquilo por el desplazamiento S_N2 con un nucleófilo de azufre como el anión hidrosulfuro, ^-SH .



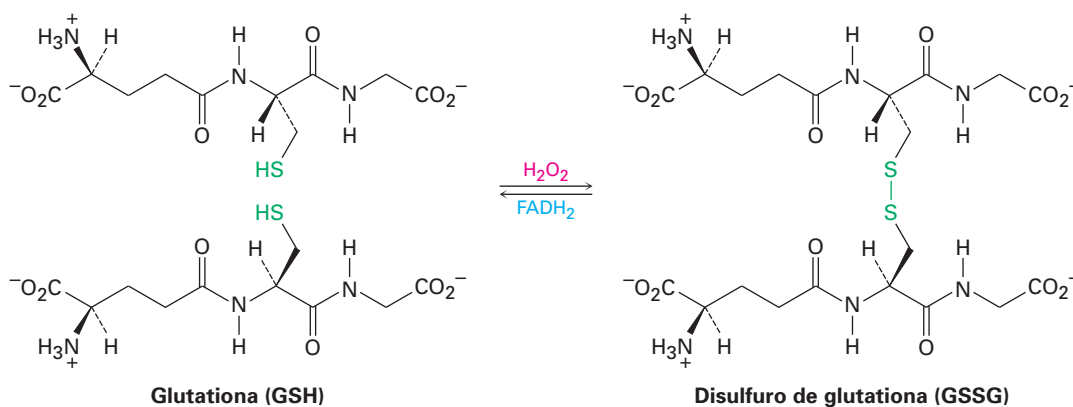
Con frecuencia la reacción funciona pobremente al menos que se utilice un exceso del nucleófilo, debido a que el tiol producido puede experimentar una segunda reacción S_N2 con el haluro de alquilo para dar un sulfuro como subproducto. Para superar este problema, se utiliza con frecuencia tiourea, $(NH_2)_2C=S$, como el nucleófilo en la preparación de un tiol a partir de un haluro de alquilo. La reacción ocurre por el desplazamiento del ion haluro para producir una sal alquilisotiourea intermediaria, la cual se hidroliza por la subsecuente reacción con la base acuosa.



Los tioles pueden oxidarse por Br_2 o I_2 para producir **disulfuros** (RSSR'). La reacción se revierte fácilmente, y un disulfuro puede reducirse de nuevo a un tiol por el tratamiento con zinc y ácido.



La interconversión tiol-disulfuro es una parte clave de numerosos procesos biológicos, por ejemplo, en el capítulo 26 veremos que la formación de disulfuros está involucrada en la determinación de la estructura y de las conformaciones tridimensionales de las proteínas, donde los “puentes” disulfuro forman con frecuencia enlaces cruzados entre unidades del aminoácido cisteína en las cadenas proteínicas. La formación de disulfuros también está involucrada en el proceso por el cual las células se protegen de la degradación oxidativa. Un componente celular llamado *glutathiona* elimina oxidantes potencialmente dañinos y se oxida en el proceso a disulfuro de glutathiona; la reducción de nuevo al tiol requiere de la coenzima dinucleótido de flavín adenina (reducida), abreviada como FADH_2 .



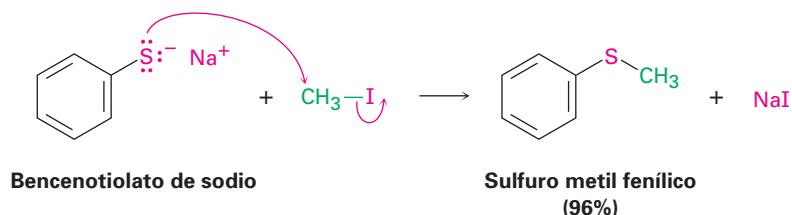
Sulfuros

Los sulfuros son los análogos de azufre de los éteres, así como los tioles son los análogos de azufre de los alcoholes. Los sulfuros se nombran siguiendo las mismas reglas utilizadas para los éteres, usando *sulfuro* en lugar de *éter* para los compuestos sencillos y *alquiltio* en vez de *alcoxi* para las sustancias más complejas.

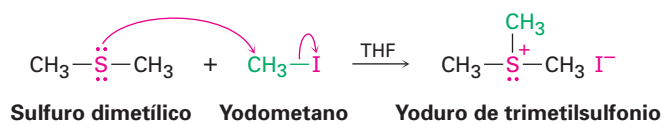


El tratamiento de un tiol con una base, como NaH , da el **ion tiolato** (RS^-) correspondiente, el cual reacciona con un haluro de alquilo primario o secundario para dar un sulfuro. La reacción ocurre por un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, análogo a la

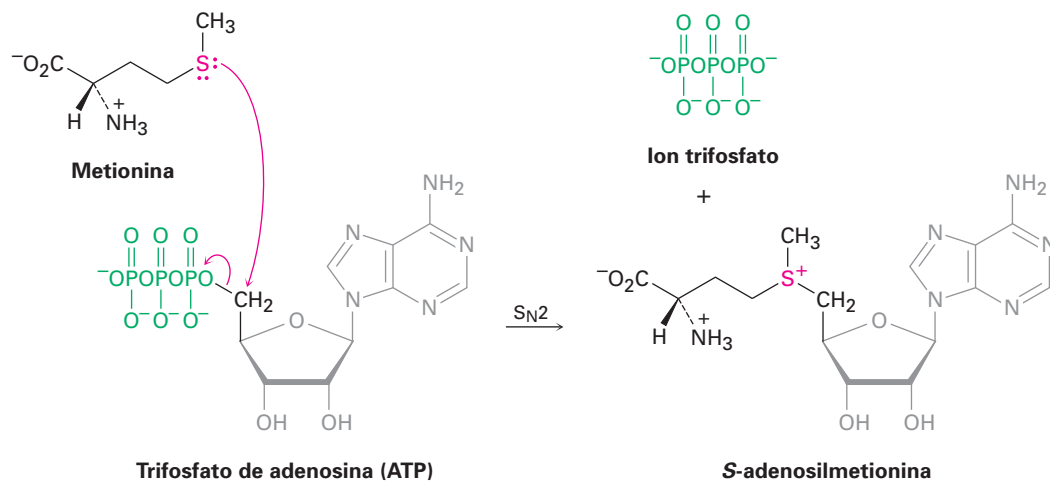
síntesis de éteres de Williamson (sección 18.2). Los aniones tiolato están entre los mejores nucleófilos conocidos, y por lo general en estas reacciones S_N2 los rendimientos del producto son altos.



Sorprendentemente, debido a su estrecha similitud estructural, los disulfuros y los éteres difieren sustancialmente en su química; debido a que los electrones de valencia en el azufre están más lejanos del núcleo y menos estrechamente sostenidos que aquellos en el oxígeno (electrones $3p$ frente a electrones $2p$), los compuestos de azufre son más nucleofílicos que sus análogos de oxígeno. A diferencia de los éteres dialquílicos, los sulfuros dialquílicos son buenos nucleofílicos que reaccionan rápidamente con haluros de alquilo primarios por un mecanismo S_N2 para dar **iones sulfonio (R_3S^+)**.



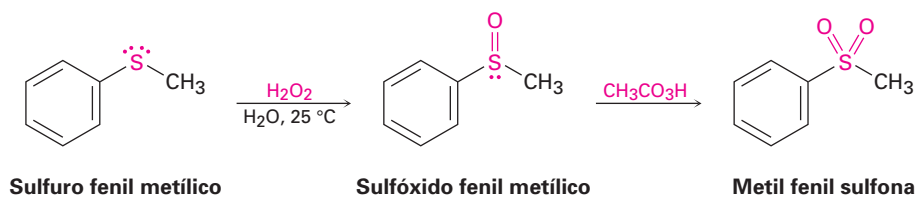
El ejemplo más común de este proceso en los organismos vivos es la reacción del aminoácido metionina con trifosfato de adenosina (ATP; sección 5.8) para dar *S*-adenosilmetionina; la reacción es algo inusual en que el grupo saliente biológico en este proceso S_N2 es el ion *trifosfato* en lugar del más frecuentemente visto ion *difosfato* (sección 11.6).



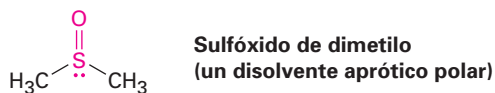
Los iones sulfonio son agentes de alquilación útiles debido a que un nucleófilo puede atacar uno de los grupos unidos al azufre cargado positivamente, des-

plazando un sulfuro neutro como grupo saliente. En la sección 11.6 vimos un ejemplo (figura 11.16) en el que la *S*-adenosilmetionina transfirió un grupo metilo a la norepinefrina para dar adrenalina.

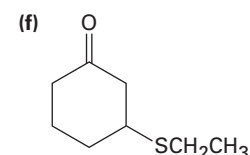
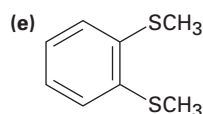
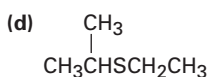
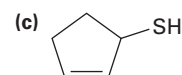
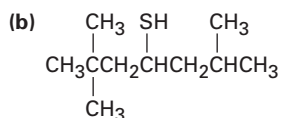
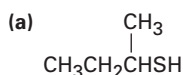
Otra diferencia entre los sulfuros y los éteres es que los sulfuros se oxidan con facilidad; el tratamiento de un sulfuro con peróxido de hidrógeno, H_2O_2 , a temperatura ambiente produce el **sulfóxido** (R_2SO) correspondiente, y la oxidación posterior del sulfóxido con un peroxiacido produce una **sulfona** (R_2SO_2).



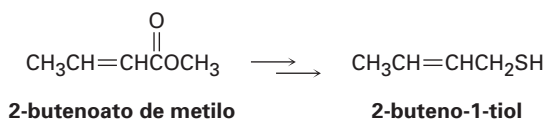
El sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un sulfóxido particularmente bien conocido que se utiliza con frecuencia como un disolvente aprótico polar; sin embargo, debe manejarse con cuidado debido a que tiene una capacidad extraordinaria para penetrar la piel, llevándose todo lo que se disuelva en él.



Problema 18.16 Nombre los siguientes compuestos:



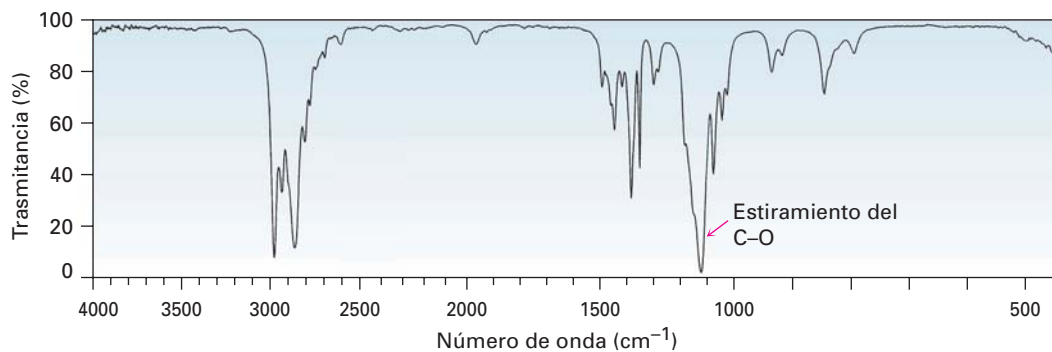
Problema 18.17 El 2-buteno-1-tiol es un componente del rocío del zorrillo. ¿Cómo sintetizaría esta sustancia a partir de 2-butenato de metilo? ¿A partir de 1,3-butadieno?



18.9 Espectroscopia de los éteres

Espectroscopia de infrarrojo

Los éteres son difíciles de identificar por la espectroscopia de IR. Aunque muestran una absorción debida al estiramiento del enlace sencillo C–O en el intervalo de 1050 a 1150 cm^{-1} , en el mismo intervalo ocurren varios tipos de absorciones. La figura 18.3 muestra el espectro de IR del éter dietílico e identifica el estiramiento del C–O.



Reimpreso con autorización de Aldrich Chemical Co., Inc.

Figura 18.3 El espectro de infrarrojo del éter dietílico, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los hidrógenos del carbono unido al oxígeno del éter se desplazan hacia campo bajo a partir de la resonancia normal del alcano y muestra absorciones de RMN^{-1}H en la región de 3.4 a 4.5 ppm. Este desplazamiento hacia campo bajo se ve claramente en el espectro del éter dipropílico que se muestra en la figura 18.4.

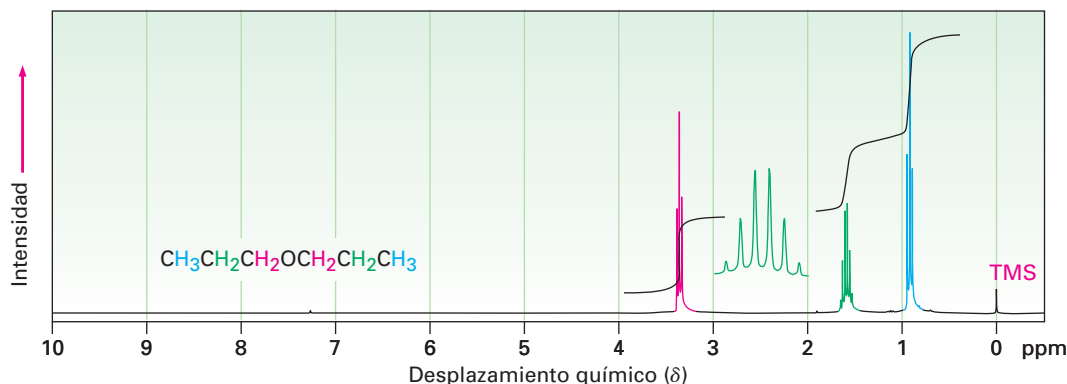


Figura 18.4 El espectro de RMN^{-1}H del éter dipropílico; los protones en el carbono unido a un oxígeno se desplazan hacia campo bajo a 3.4 ppm.

Los epóxidos absorben en un campo ligeramente más alto que otros éteres y muestran resonancias características en 2.5 a 3.5 ppm en sus espectros de RMN^{-1}H , como se indica para el 1,2-epoxipropano en la figura 18.5.

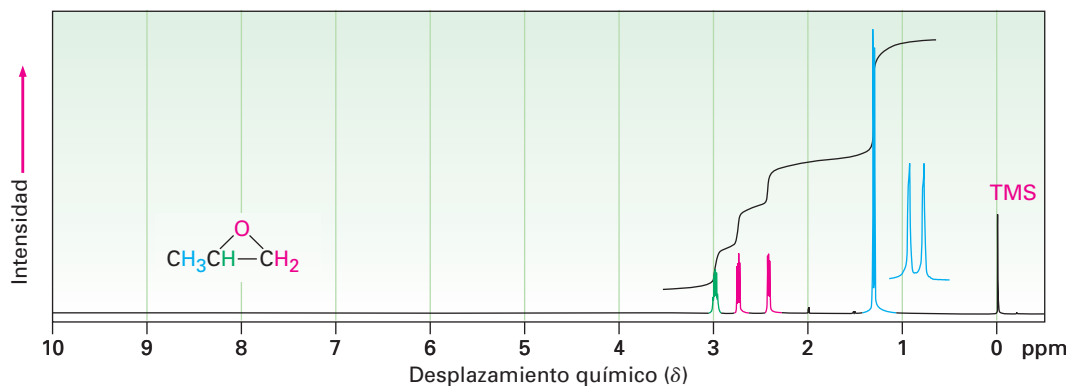
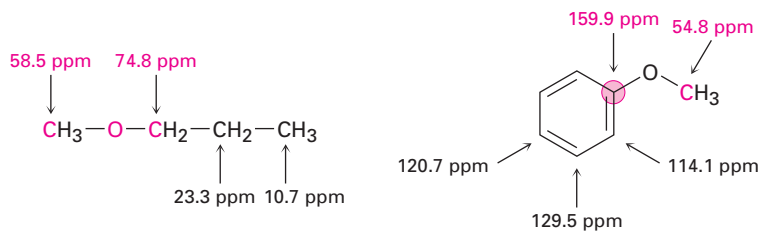
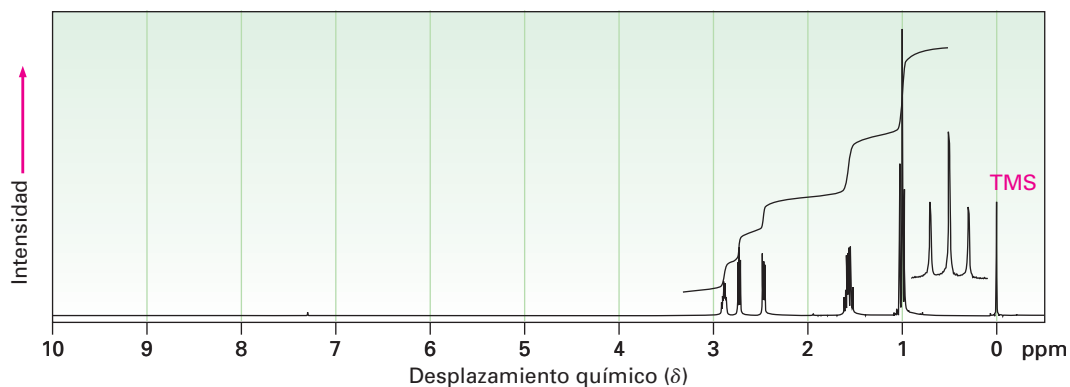


Figura 18.5 El espectro de RMN- ^1H del 1,2-epoxipropano.

Los átomos de carbono del éter también exhiben un desplazamiento hacia campo bajo en el espectro de RMN- ^{13}C , donde por lo general absorben en el intervalo de 50 a 80 ppm; por ejemplo, los átomos de carbono unidos al oxígeno en el éter metil propílico absorben en 58.5 y 74.8 ppm. De manera similar, el carbono del metilo en el anisol absorbe en 54.8 ppm.



Problema 18.18 El espectro de RMN- ^1H mostrado es el de un éter con la fórmula $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$. Proponga una estructura.



Resinas y adhesivos epóxicos

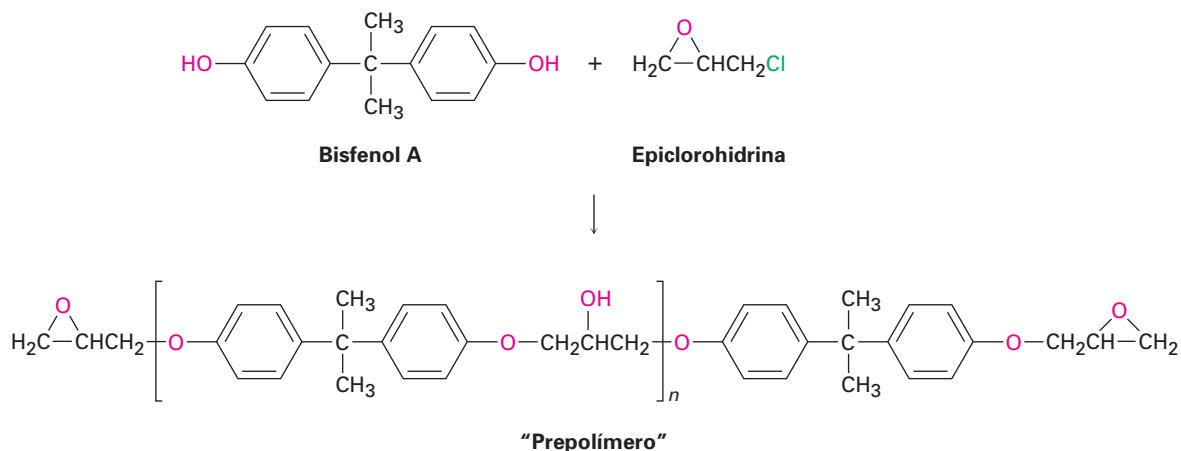


© Karl Weatherly/Getty Images

Los kayaks se fabrican con frecuencia con un polímero de alta resistencia recubierto con resina epóxica.

Pocas personas no conocedoras de la química saben exactamente lo que es un epóxido, y casi todas ellas han utilizado un “pegamento epóxico” para hacer reparaciones caseras o usado una resina epóxica para proporcionar un recubrimiento protector. Las resinas y los adhesivos epóxicos consisten por lo general en dos componentes que se mezclan antes de usarlo. Un componente es un “prepolímero” líquido, y el otro es un “agente de endurecimiento” que reacciona con el prepolímero y hace que se solidifique.

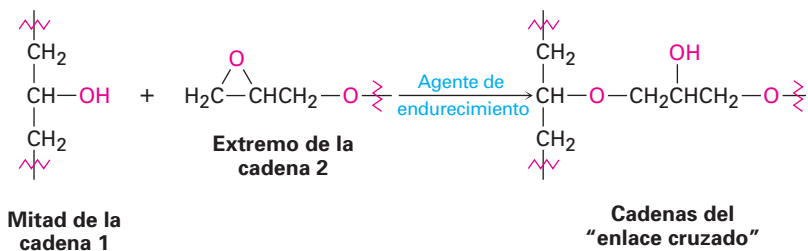
Las resinas y los adhesivos epóxicos más ampliamente utilizados se basan en un prepolímero preparado a partir del bisfenol A y de la epiclorohidrina. Al tratarlo con una base. El bisfenol A se convierte en su anión, el cual actúa como un nucleófilo en una reacción S_N2 con la epiclorohidrina. Cada molécula de epiclorohidrina puede reaccionar con dos moléculas de bisfenol A, una por desplazamiento S_N2 del ion cloruro, y la otra por la apertura nucleofílica del anillo del epóxido. Al mismo tiempo, cada molécula de bisfenol A puede reaccionar con dos epiclorohidrinás, lo que da una cadena de polímero larga. Cada extremo de una cadena del prepolímero tiene un grupo epóxido sin reaccionar, y cada cadena tiene numerosos grupos alcohol secundarios espaciados de manera regular a lo largo de su sección media.



Cuando se va a utilizar el epóxido, se añade un agente de endurecimiento básico como una amina terciaria, R_3N , para ocasionar que las cadenas individuales del prepolímero se unan entre sí. Este “enlace cruzado” de cadenas es

(continúa)

sencillamente una apertura del anillo del epóxido catalizada por base. El grupo $-OH$ que está a la mitad de una cadena reacciona con el grupo epóxido en el extremo de la otra cadena. El resultado de tal enlace cruzado es la formación de una maraña tridimensional inmensa que tiene una enorme fuerza y resistencia química.



RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Los **éteres** son compuestos que tienen dos grupos orgánicos unidos al mismo átomo de oxígeno, ROR' . Los grupos orgánicos pueden ser alquilo, vinilo o arilo, y el átomo de oxígeno puede estar en un anillo o en una cadena abierta. Los éteres pueden prepararse por la síntesis de éteres de Williamson, la cual involucra la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ de un ion alcóxido con un haluro de alquilo primario, o por la reacción de **alcoximercuración**, la cual involucra la adición de Markovnikov de un alcohol a un alqueno.

Los éteres son inertes a la mayor parte de los reactivos pero reaccionan con ácidos fuertes para dar productos de ruptura. Se utilizan con frecuencia HI y HBr . La reacción de ruptura ocurre por un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ en el sitio menos sustituido si sólo están unidos grupos alquilo primarios y secundarios al oxígeno del éter, pero por un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ o $\text{E}1$ si uno de los grupos alquilo unidos al oxígeno es terciario; los éteres aril alílicos experimentan el **reordenamiento de Claisen** para dar *o*-alilfenoles.

Los epóxidos son éteres cíclicos con un anillo de tres miembros que contiene oxígeno; debido a la tensión en el anillo, los epóxidos experimentan una reacción de apertura con ácidos y bases. La apertura del anillo inducida por ácido ocurre con una regioquímica que depende de la estructura del epóxido. La ruptura del enlace $\text{C}-\text{O}$ en el sitio menos sustituido ocurre si ambos carbonos del epóxido son primarios o secundarios, pero la ruptura del enlace $\text{C}-\text{O}$ ocurre en el sitio más sustituido si uno de los carbonos del epóxido es terciario. La apertura del anillo del epóxido catalizada por base ocurre por la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ de un nucleófilo en el carbono del epóxido menos impedido.

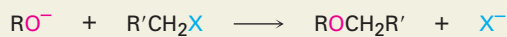
Los **tioles**, los análogos de azufre de los alcoholes, con frecuencia se preparan por la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ de un haluro de alquilo con tiourea. La oxidación moderada de un tiol produce un **disulfuro**, y la reducción moderada de un disulfuro produce de nuevo el tiol. Los **sulfuros**, los análogos de azufre de los éteres, se preparan por una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre un anión tiolato y un haluro de alquilo primario o secundario; los sulfuros son mucho más nucleofílicos que los éteres y pueden oxidarse a **sulfóxidos** y a **sulfonas**; los sulfuros también pueden alquilarse por la reacción con un haluro de alquilo primario para producir **iones sulfonio**.

alcoximercuración, 656
 disulfuro (RSSR'), 668
 éter (ROR'), 652
 éter corona, 666
 grupo mercapto ($-\text{SH}$), 667
 ion sulfonio (R_3S^+), 669
 ion tiolato (RS^-), 668
 reordenamiento de Claisen, 659
 sulfona (R_2SO_2), 670
 sulfóxido (R_2SO), 670
 sulfuro (RSR'), 652
 tiol (RSH), 652

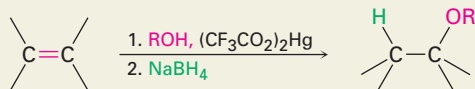
RESUMEN DE REACCIONES

1. Síntesis de éteres (sección 18.2)

(a) Síntesis de éteres de Williamson

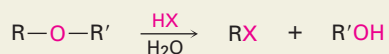


(b) Alcoximercuración/desmercuración

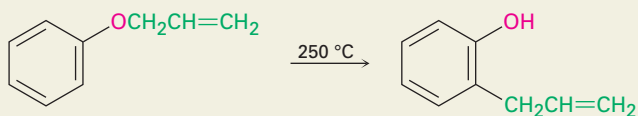


2. Reacciones de éteres

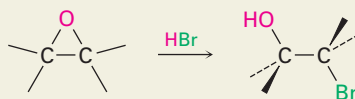
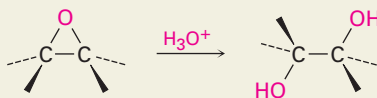
(a) Ruptura por HBr o HI (sección 18.3)



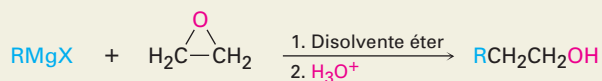
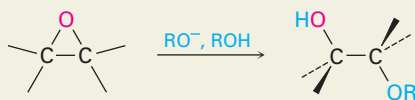
(b) Reordenamiento de Claisen (sección 18.4)



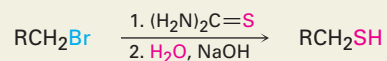
(c) Apertura de epóxidos catalizada por ácido (sección 18.6)



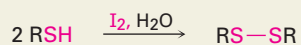
(d) Apertura de epóxidos catalizada por base (sección 18.6)



3. Síntesis de tioles (sección 18.8)



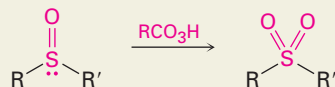
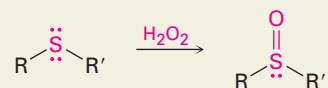
4. Oxidación de tioles a disulfuros (sección 18.8)



5. Síntesis de sulfuros (sección 18.8)



6. Oxidación de sulfuros a sulfóxidos y sulfonas (sección 18.8)

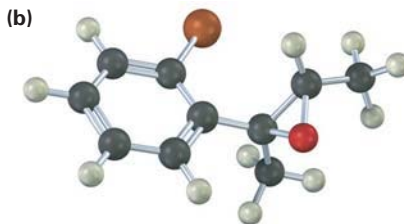
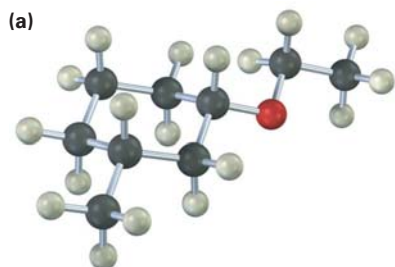


EJERCICIOS

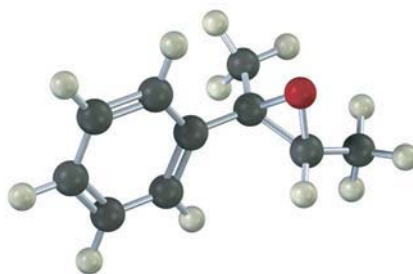
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 18.1 a 18.18 aparecen dentro del capítulo.)

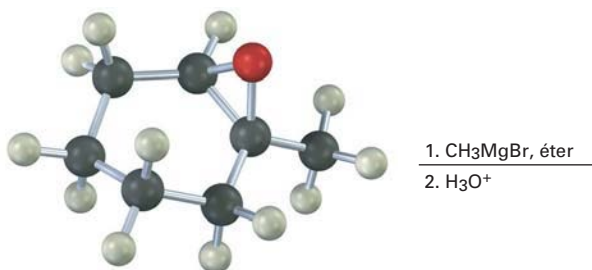
18.19 Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos (café rojizo = Br):



18.20 Muestre el producto, incluyendo la estereoquímica, que resultaría de la reacción del siguiente epóxido con HBr:



18.21 Muestre el producto, incluyendo la estereoquímica, de la siguiente reacción:



18.22 El tratamiento del siguiente alqueno con un peroxiácido produce un epóxido distinto al obtenido por la reacción con Br_2 acuoso seguida por el tratamiento con una base. Proponga estructuras para los dos epóxidos, y explique el resultado.

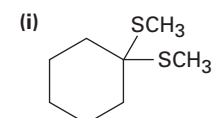
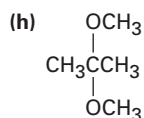
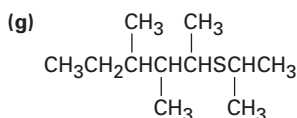
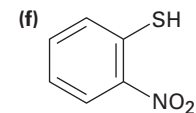
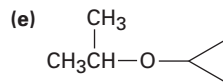
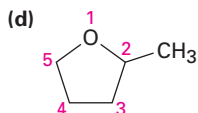
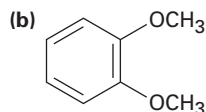
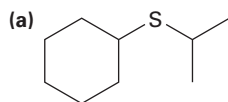


PROBLEMAS ADICIONALES

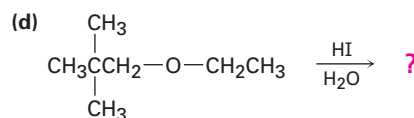
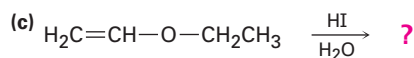
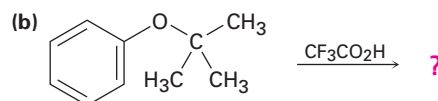
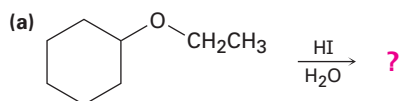
18.23 Dibuje las estructuras de los siguientes nombres de la IUPAC:

(a) Éter etil 1-etilpropílico (b) Éter di(*p*-clorofenílico)
 (c) Ácido 3,4-dimetoxibenzoico (d) Ciclopentiloxiciclohexano
 (e) 4-alil-2-metoxifenol (eugenol; a partir del aceite de clavo)

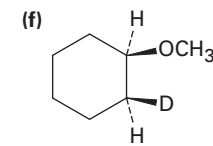
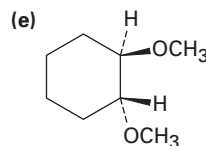
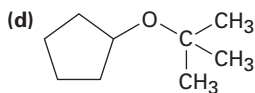
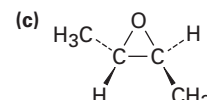
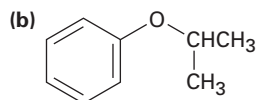
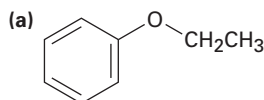
18.24 Dé los nombres de la IUPAC para las siguientes estructuras:



18.25 Prediga los productos de las siguientes reacciones de ruptura de éteres:



18.26 ¿Cómo prepararía los siguientes éteres?



18.27 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del 1-feniletanol?

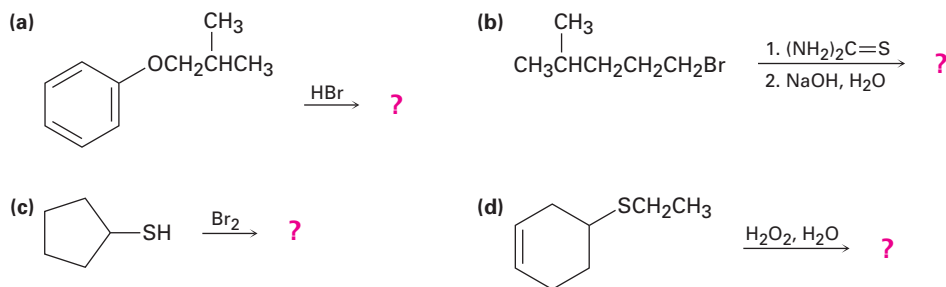
(a) Éter 1-feniletil metílico

(b) Fenilepoxietano

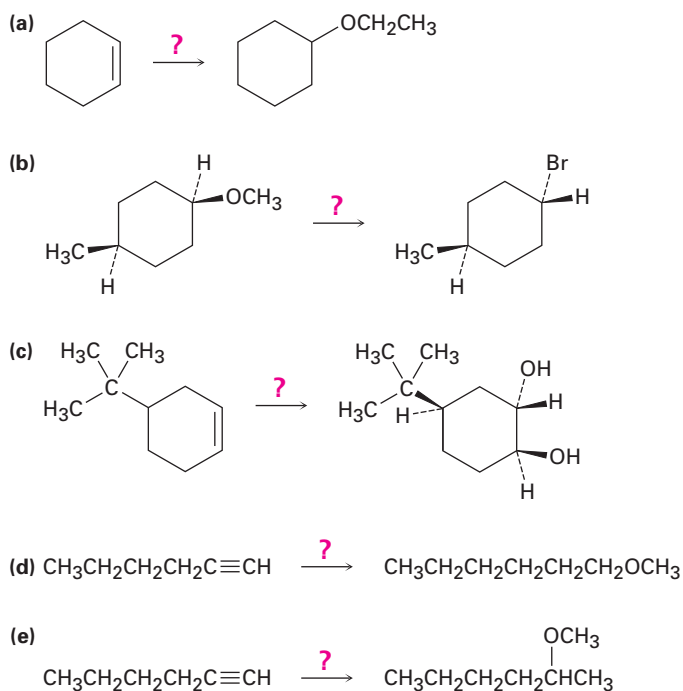
(c) Éter *ter*-butil 1-feniletílico

(d) 1-feniletanetiol

18.28 Prediga los productos de las siguientes reacciones:



18.29 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones? Puede requerirse más de un paso.



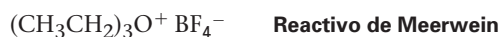
18.30 ¿Qué producto esperarías de la ruptura del tetrahidrofurano con HI?

18.31 ¿Cómo puede preparar éter bencil fenílico a partir de benceno y fenol? Se requiere más de una etapa.

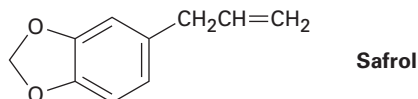
18.32 Cuando se trata el 2-metil-2,5-pentanodiol con ácido sulfúrico, ocurre la deshidratación y se forma el 2,2-dimetiltetrahidrofurano. Sugiera un mecanismo para esta reacción. ¿Cuál de los dos átomos de oxígeno es más probable que se elimine y por qué?



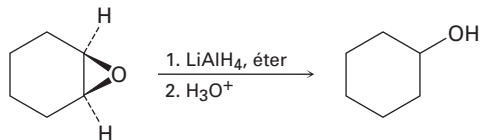
- 18.33** Escriba el mecanismo de la hidrólisis del *cis*-5,6-epoxidecano por la reacción con ácido acuoso. ¿Cuál es la estereoquímica del producto, suponiendo un ataque S_N2 normal por la parte posterior?
- 18.34** ¿Cuál es la estereoquímica del producto de la hidrólisis catalizada por ácido del *trans*-5,6-epoxidecano? ¿Cómo difiere el producto del formado en el problema 18.33?
- 18.35** Los éteres aril metílicos, como el anisol, se rompen formando yodometano y un ion fenóxido por el tratamiento con LiI en DMF caliente. Proponga un mecanismo para esta reacción.
- 18.36** Los éteres *ter*-butílicos pueden prepararse por la reacción de un alcohol con 2-metilpropano en presencia de un catalizador ácido. Proponga un mecanismo para esta reacción.
- 18.37** El *reactivo de Meerwein*, tetrafluoroborato de trietiloxonio, es un agente etilante poderoso que convierte alcoholes en éteres etílicos en pH neutro. Muestre la reacción del reactivo de Meerwein con ciclohexanol, y explique el hecho de que las sales de trialkiloxonio son agentes alquilantes mucho más reactivos que los yoduros de alquilo.



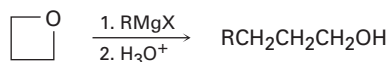
- 18.38** El safrol, una sustancia aislada a partir del aceite de sazafrán, se utiliza como un agente en la perfumería; proponga una síntesis del safrol a partir de catecol (1,2-benzenodiol)



- 18.39** Los epóxidos se reducen por el tratamiento con hidruro de litio y aluminio para producir alcoholes. Proponga un mecanismo para esta reacción.

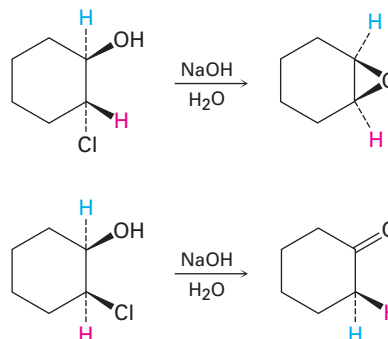


- 18.40** Muestre la estructura y la estereoquímica del alcohol que resultaría si el 1,2-epoxiciclohexano (problema 18.39) fuera reducido con deuteruro de litio y aluminio, LiAlD_4 .
- 18.41** La hidrólisis catalizada por ácido de un 1,2-epoxiciclohexano produce un 1,2-diol *trans*-diaxial. ¿Qué producto esperaría obtener de la hidrólisis ácida del *cis*-3-*ter*-butil-1,2-epoxiciclohexano? (Recuerde que el grupo *ter*-butil voluminoso bloquea al anillo del ciclohexano en una conformación específica.)
- 18.42** Los reactivos de Grignard reaccionan con oxetano, un éter cíclico de cuatro miembros, para producir alcoholes primarios, pero la reacción es mucho más lenta que la reacción correspondiente con óxido de etileno. Sugiera una razón para la diferencia en la reactividad entre el oxetano y el óxido de etileno.

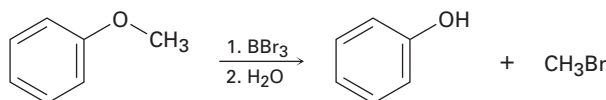


Oxetano

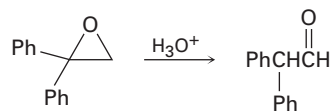
- 18.43** El tratamiento del *trans*-2-clorociclohexanol con NaOH produce 1,2-epoxi-ciclohexano, pero la reacción del isómero *cis* bajo las mismas condiciones produce ciclohexanona. Proponga mecanismos para ambas reacciones, y explique por qué se obtienen resultados diferentes.



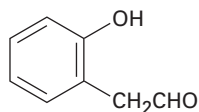
- 18.44** Los éteres experimentan una reacción de ruptura catalizada por ácido por el tratamiento con el ácido de Lewis, BBr₃, a temperatura ambiente. Proponga un mecanismo para la reacción.



- 18.45** El *método de Zeisel* es un procedimiento analítico para determinar el número de grupos metoxilo en un compuesto. Una cantidad medida del compuesto se calienta con HI concentrado, ocurre la ruptura del éter, y el producto yodometano se destila y se pasa por una disolución alcohólica de AgNO₃, donde reacciona para formar un precipitado de yoduro de plata. Se colecta el AgI y se mide su masa, y por lo tanto se determina el porcentaje de los grupos metoxilo en la muestra; por ejemplo, 1.06 g de vainillina, el material responsable del olor característico de la vainilla, produce 1.60 g de AgI. Si la vainillina tiene una masa molecular de 152, ¿cuántos grupos metoxilo contiene?
- 18.46** El disparlure, C₁₉H₃₈O, es un atrayente sexual liberado por la polilla hembra, *Lymantria dispar*. El espectro de RMN-¹H del disparlure muestra una gran absorción en la región de los alcanos, 1 a 2 ppm, y un triplete en 2.8 ppm. El tratamiento del disparlure, primero con ácido acuoso y después con KMnO₄, produce dos ácidos carboxílicos identificados como ácido undecanoico y ácido 6-metilheptanoico. (El KMnO₄ rompe 1,2-dioles para producir ácidos carboxílicos.) Sin considerar la estereoquímica, proponga una estructura para el disparlure. El compuesto real es una molécula quiral con estereoquímica 7*R*,8*S*. Dibuje el disparlure mostrando la estereoquímica correcta.
- 18.47** ¿Cómo sintetizaría el disparlure racémico (problema 18.46) a partir de compuestos que tengan diez o menos átomos de carbonos?
- 18.48** El tratamiento del 1,1-difenil-1,2-epoxietano con ácido acuoso genera 2,2-difenilacetaldehído como el producto principal. Proponga un mecanismo para la reacción.

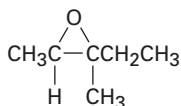


18.49 ¿Cómo prepararía *o*-hidroxifenilacetaldehído a partir de fenol? Se requiere más de un paso.



***o*-hidroxifenilacetaldehído**

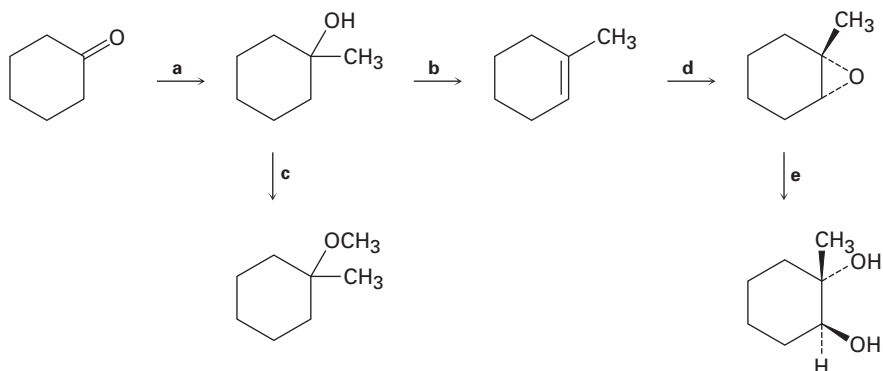
18.50 Imagine que ha tratado al (2*R*,3*R*)-2,3-epoxi-3-metilpentano con ácido acuoso para realizar una reacción de apertura del anillo.



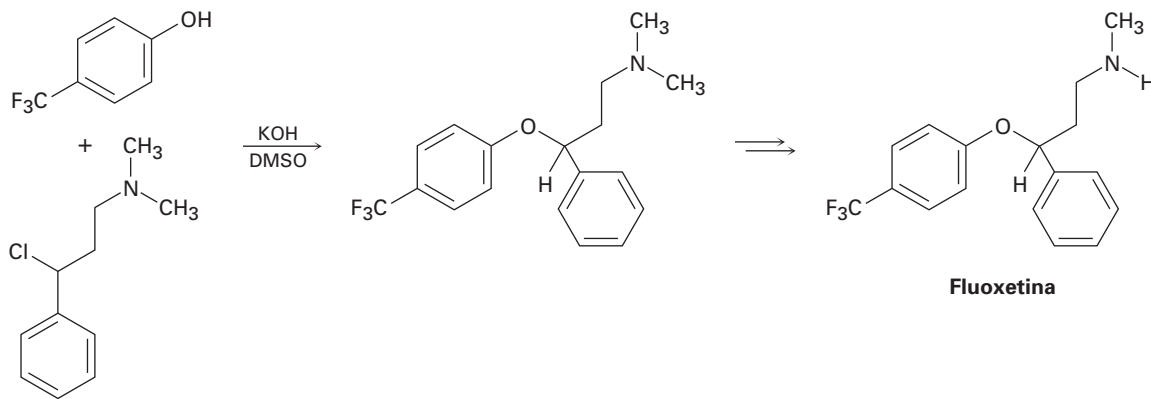
2,3-epoxi-3-metilpentano
(no se muestra la estereoquímica)

- Dibuje el epóxido, mostrando la estereoquímica.
- Dibuje y nombre el producto, mostrando la estereoquímica.
- ¿El producto es quiral? Explique.
- ¿El producto es ópticamente activo? Explique.

18.51 Identifique los reactivos **a-e** en el siguiente esquema:



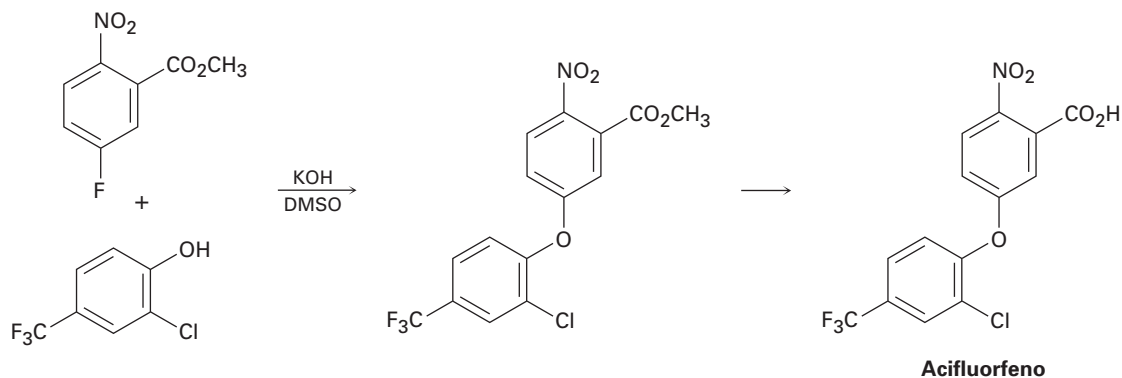
18.52 La fluoxetina, un antidepresivo prescrito frecuentemente, es comercializado bajo el nombre de Prozac, puede prepararse por una ruta que comienza con la reacción entre un fenol y un cloruro de alquilo.



Fluoxetina

- (a) La rapidez de la reacción depende del fenol y del haluro de alquilo. ¿Es esta una reacción S_N1 o una S_N2 ? Muestre el mecanismo.
- (b) El enantiómero fisiológicamente activo de la fluoxetina tiene estereoquímica (S). Basándose en su respuesta al inciso (a), dibuje la estructura del cloruro de alquilo que necesitaría, mostrando la estereoquímica correcta.

18.53 El herbicida acifluorfen puede prepararse por la ruta que comienza con la reacción entre un fenol y un fluoruro de arilo. Proponga un mecanismo.

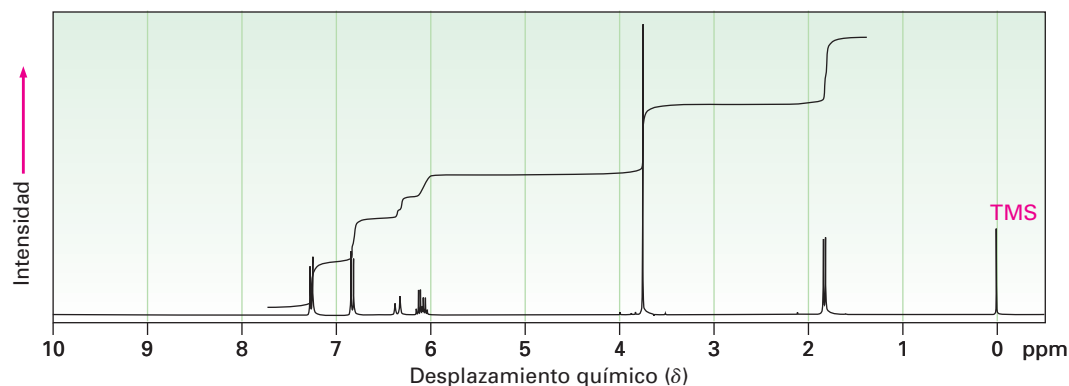


18.54 La zorra roja (*Vulpes vulpes*) utiliza un sistema químico de comunicación basado en las marcas aromáticas en la orina. Un trabajo reciente ha mostrado que un componente de la orina de la zorra es un sulfuro. El análisis espectral de masas del componente marcador aromático puro muestra $M^+ = 116$. La espectroscopia de IR muestra una banda intensa en 890 cm^{-1} , y la espectroscopia de RMN- ^1H muestra las siguientes señales:

1.74 ppm (3 H, singulete); 2.11 ppm (3 H, singulete); 2.27 ppm (2 H, triplete, $J = 4.2\text{ Hz}$); 2.57 ppm (2 H, triplete, $J = 4.2\text{ Hz}$); 4.73 ppm (2 H, ancho)

Proponga una estructura consistente con esta información. [Nota: el $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ absorbe en 2.1 ppm.]

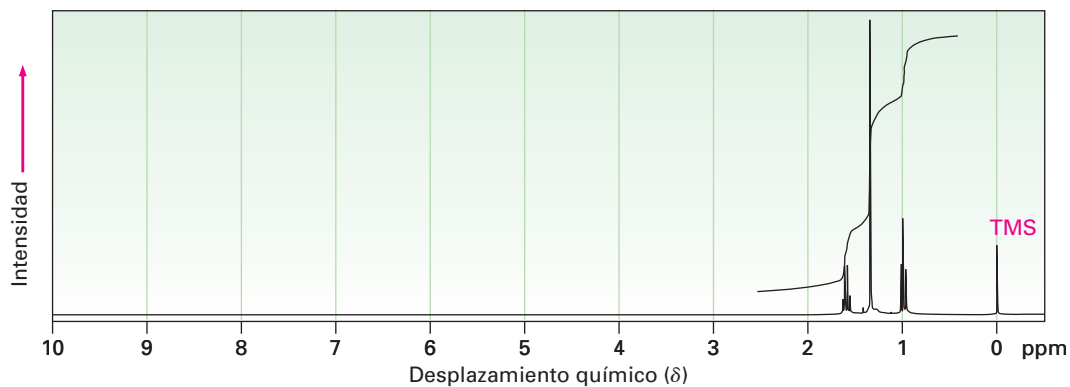
18.55 El anetol, $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$, un constituyente principal del aceite de anís, tiene el espectro de RMN- ^1H mostrado a continuación. En la oxidación con $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, el anetol produce ácido *p*-metoxibenzoico. ¿Cuál es la estructura del anetol? Asigne todas las señales en el espectro de RMN, y explique la multiplicidad observada.



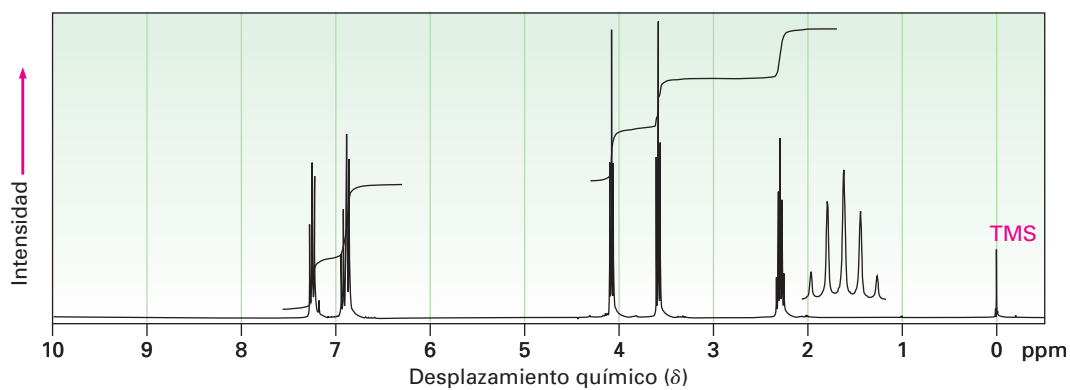
18.56 ¿Cómo sintetizaría el anetol (problema 18.55) a partir del fenol?

18.57 Proponga estructuras para los compuestos que tienen los siguientes espectros de RMN- ^1H :

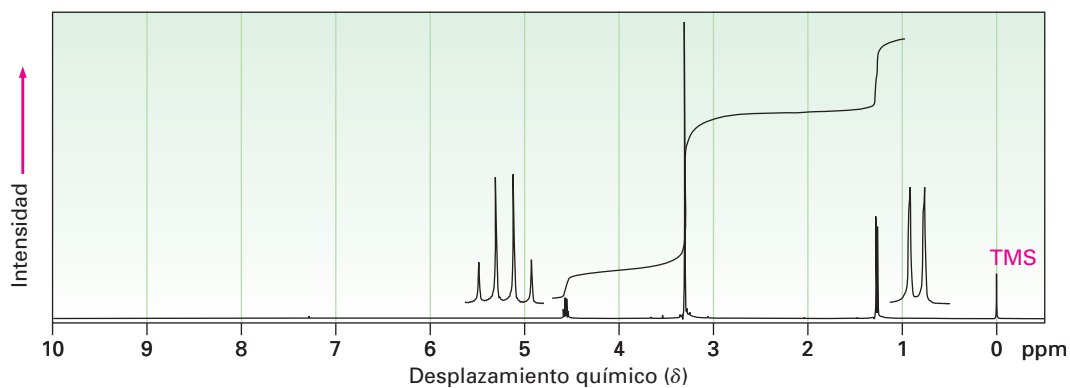
(a) $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{S}$

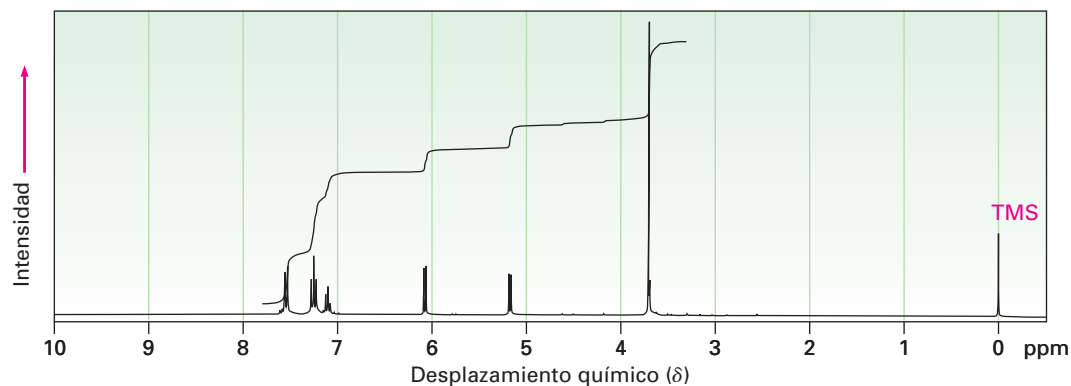


(b) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}$

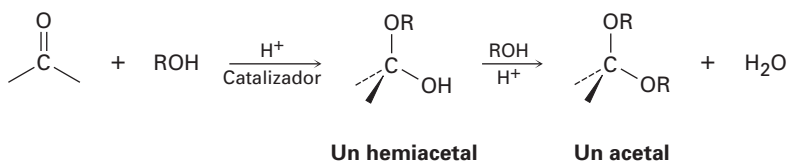


(c) $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2$



(d) C₉H₁₀O

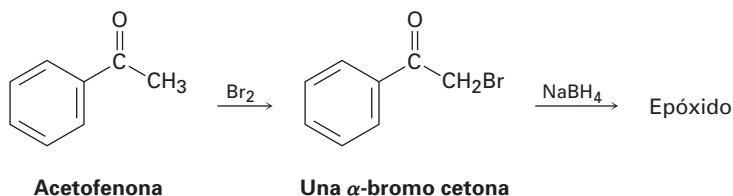
18.58 Los aldehídos y las cetonas experimentan la reacción catalizada por ácido con alcoholes para producir *hemiacetales*, compuestos que tienen un oxígeno parecido al de un alcohol y un oxígeno parecido al de un éter unidos al mismo carbono. La reacción posterior de un hemiacetal con alcohol produce un *acetal*, un compuesto que tiene dos oxígenos parecidos a los de un éter unidos al mismo carbono.



(a) Muestre las estructuras del hemiacetal y del acetal que obtendría por la reacción de ciclohexanona con etanol.

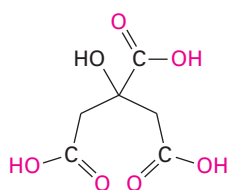
(b) Proponga un mecanismo para la conversión de un hemiacetal en un acetal.

18.59 En la sección 17.4 vimos que las cetonas reaccionan con NaBH₄ para producir alcoholes. En la sección 22.3 veremos que las cetonas también reaccionan con Br₂ para producir α-bromo cetonas. Quizá sorprendentemente, el tratamiento con NaBH₄ de la α-bromo cetona a partir de la acetofenona produce un epóxido en lugar de un bromo alcohol. Muestre la estructura del epóxido y explique su formación.

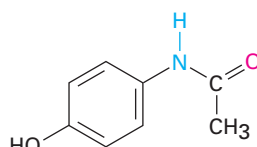


Introducción a los compuestos carbonílicos

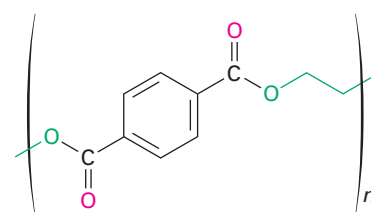
Los compuestos carbonílicos están en todas partes. La mayor parte de las moléculas biológicas contienen grupos carbonilo, al igual que la mayor parte de los agentes farmacéuticos y muchas de las sustancias químicas sintéticas con las que tratamos todos los días. El ácido cítrico, que se encuentra en los limones y naranjas; el acetaminofeno, el ingrediente activo en muchos de los medicamentos populares de venta sin receta para combatir el dolor de cabeza; y el Dacrón, el material de poliéster utilizado en la vestimenta, todos contienen tipos diferentes de grupos carbonílicos.



Ácido cítrico
(un ácido carboxílico)



Acetaminofeno
(una amida)



Dacrón
(un poliéster)

En los cinco capítulos siguientes, explicaremos la química del **grupo carbonilo**, $C=O$. Aunque existen muchos tipos diferentes de compuestos carbonílicos y muchas reacciones diferentes, sólo existen unos cuantos principios fundamentales que unifican el campo por completo. El propósito de esta breve introducción no es el de mostrar los detalles de las reacciones específicas, sino el de proveer un marco para el aprendizaje de la química del grupo carbonilo. Lea ahora a través de esta introducción, y regrese a ésta ocasionalmente cuando necesite recordar la imagen general.

I. Tipos de compuestos carbonílicos

La tabla 1 muestra algunos de los varios tipos diferentes de compuestos carbonílicos. Todos contienen un **grupo acilo** ($R-C=O$) unido a otro sustituyente. La parte R del grupo acilo puede ser prácticamente cualquier estructura orgánica, y el otro sustituyente al cual está unido el grupo acilo puede ser un carbono, hidrógeno, oxígeno, halógeno, nitrógeno o azufre.

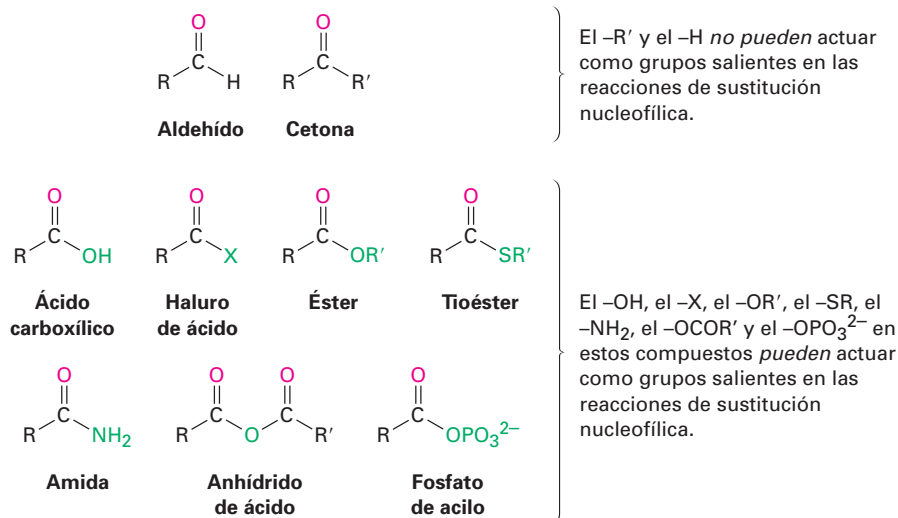
Es de utilidad clasificar los compuestos carbonílicos en dos categorías basadas en los tipos de química que experimentan. En una categoría están los aldehídos y las cetonas; en la otra están los ácidos carboxílicos y sus derivados. El grupo acilo en un aldehído o en una cetona está unido a un átomo (H o C, respectivamente) que no puede estabilizar una carga negativa y, por lo tanto, no puede actuar como un grupo saliente en una reacción de sustitución nucleofílica. Sin embargo, el grupo acilo en un ácido carboxílico o en algún derivado está unido a un átomo (oxígeno, halógeno, azufre, nitrógeno) que *puede* estabilizar



Tabla 1 Algunos tipos de compuestos carbonílicos

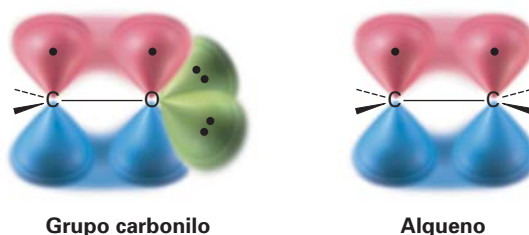
Nombre	Fórmula general	Terminación del nombre	Nombre	Fórmula general	Terminación del nombre
Aldehído	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	-al	Éster	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}'$	-oato
Cetona	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	-ona	Lactona (éster cíclico)		Ninguna
Ácido carboxílico	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{H}$	ácido -oico	Tioéster	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{R}'$	-tioato
Haluros de ácidos	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$	haluro de -ilo u -oilo	Amida	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{R}'$	-amida
Anhídrido de ácido	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	anhídrido -oico	Lactama (amida cíclica)		Ninguna
Fosfato de acilo	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{P}(\text{O})_2\text{O}^-$	fosfato de -ilo			

una carga negativa y, por lo tanto, *puede* actuar como un grupo saliente en una reacción de sustitución nucleofílica.



II. Naturaleza del grupo carbonilo

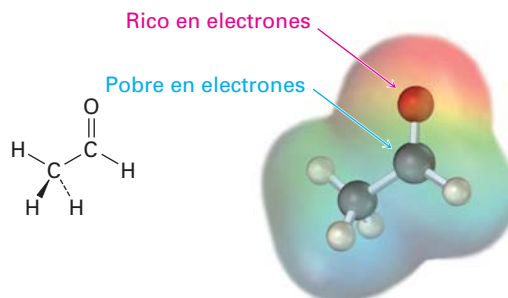
El enlace doble carbono–oxígeno de un grupo carbonilo es similar en varios aspectos al enlace doble carbono–carbono de un alqueno. El átomo de carbono carbonílico tiene hibridación sp^2 y forma tres enlaces σ . El cuarto electrón de valencia permanece en un orbital p del carbono y forma un enlace π con oxígeno por el traslape con un orbital p del oxígeno. El átomo de oxígeno también tiene dos pares de electrones no enlazados, los cuales ocupan sus dos orbitales restantes.



Al igual que los alquenos, los compuestos carbonílicos son planos respecto al enlace doble y tienen ángulos de enlace de aproximadamente de 120° . La figura 1 muestra la estructura del acetaldehído e indica las longitudes y los ángulos de sus enlaces. Como podría esperarse, el enlace doble carbono–oxígeno es más corto (122 pm frente a 143 pm) y más fuerte [732 kJ/mol (175 kcal/mol) frente a 385 kJ/mol (92 kcal/mol)] que un enlace sencillo C–O.

Figura 1 La estructura del acetaldehído.

Ángulo de enlace ($^\circ$)	Longitud de enlace (pm)	
H–C–C	118	C=O 122
C–C=O	121	C–C 150
H–C=O	121	OC–H 109



Como indica el mapa de potencial electrostático en la figura 1, el enlace doble carbono–oxígeno está fuertemente polarizado debido a la alta electronegatividad del oxígeno en relación con el carbono. Por lo tanto, el átomo de carbono carbonílico porta una carga positiva parcial, es un sitio electrofílico (ácido de Lewis) y reacciona con los nucleófilos. Por el contrario, el átomo de oxígeno carbonílico porta una carga negativa parcial, es un sitio nucleofílico (base de Lewis) y reacciona con los electrófilos. En los siguientes cinco capítulos veremos que la mayor parte de las reacciones del grupo carbonilo se pueden explicar mediante argumentos sencillos de polaridad.

III. Reacciones generales de los compuestos carbonílicos

En el laboratorio y en los organismos vivos, las reacciones de los compuestos carbonílicos ocurren por uno de los cuatro mecanismos generales: *adición nucleofílica*, *sustitución nucleofílica en el grupo acilo*, *sustitución en alfa* y *condensación del grupo carbonilo*. Estos mecanismos tienen muchas variaciones, al igual que las

reacciones de adición electrofílica de alquenos y las reacciones S_N2 , pero las variaciones son mucho más fáciles de aprender cuando se comprenden las características fundamentales de los mecanismos. Veamos cómo son los cuatro mecanismos y qué tipos de química experimentan los compuestos carbonílicos.

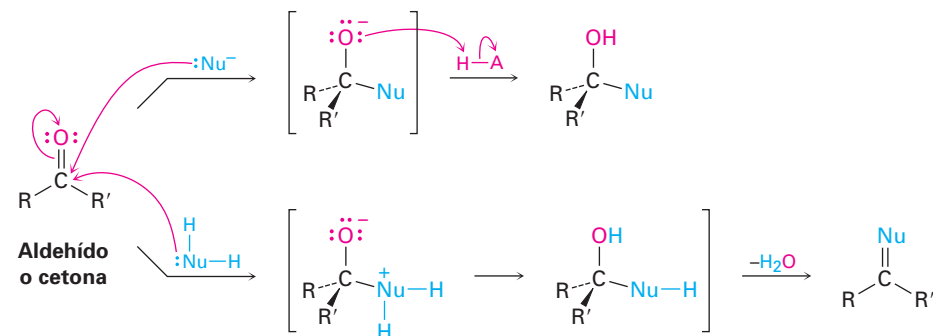
Reacciones de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas (capítulo 19)

La reacción más común de los aldehídos y las cetonas es la **reacción de adición nucleofílica**, en la que se adiciona un nucleófilo, $:\text{Nu}^-$, al carbono electrofílico del grupo carbonilo. Dado que el nucleófilo utiliza un par de electrones para formar un nuevo enlace con el carbono, deben moverse dos electrones del enlace doble carbono-oxígeno hacia el átomo de oxígeno electronegativo para dar un anión alcóxido. El carbono carbonílico se rehibridiza de sp^2 a sp^3 durante la reacción y por lo tanto, el ion alcóxido producido tiene una geometría tetraédrica.



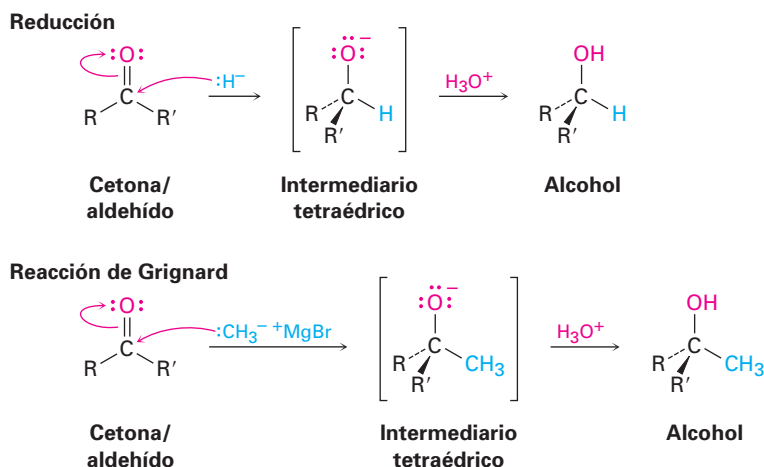
Una vez formado, y dependiendo de la naturaleza del nucleófilo, el alcóxido tetraédrico intermediario puede experimentar cualquiera de las dos reacciones posteriores, como se muestra en la figura 2. Con frecuencia, el alcóxido tetraédrico intermediario simplemente se protona por agua o ácido para formar un alcohol como producto. Alternativamente, el intermediario tetraédrico puede protonarse y eliminar el oxígeno para formar un nuevo enlace doble entre el carbono carbonílico y el nucleófilo. En el capítulo 19 estudiaremos con detalle ambos procesos.

Figura 2 La reacción de adición de un aldehído o una cetona con un nucleófilo. Dependiendo del nucleófilo, se forma un alcohol o un compuesto con un enlace $\text{C}=\text{Nu}$.



Formación de un alcohol La reacción más sencilla de un alcóxido tetraédrico intermediario es la protonación para producir un alcohol. Ya hemos visto dos ejemplos de este tipo de proceso durante la reducción de aldehídos y cetonas con reactivos hidruro como NaBH_4 y LiAlH_4 (sección 17.4) y durante las reacciones de Grignard (sección 17.5). Durante una reducción, el nucleófilo que se adi-

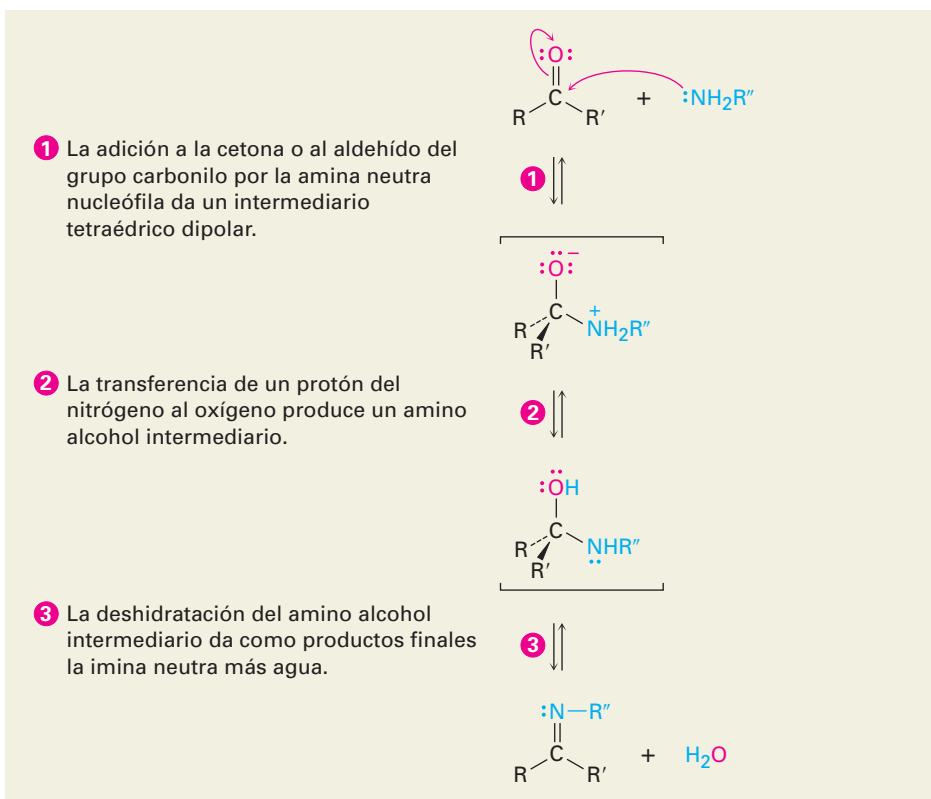
ciona al grupo carbonilo es un ion hidruro, H^- , mientras que durante una reacción de Grignard, el nucleófilo es un carbanión, R_3C^- .



Formación del C=Nu El segundo modo de adición nucleofílica, la cual ocurre con frecuencia con nucleófilos amina, involucra la eliminación del oxígeno y la formación del enlace $\text{C}=\text{Nu}$. Por ejemplo, los aldehídos y las cetonas reaccionan con aminas primarias, RNH_2 , para formar *iminas*, $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}'$. Estas reacciones proceden exactamente a través del mismo tipo de intermediario tetraédrico formado durante la reducción del hidruro y la reacción de Grignard, pero el ion alcóxido formado inicialmente no es aislado, más bien, se protona y pierde agua para formar una imina, como se muestra en la figura 3.

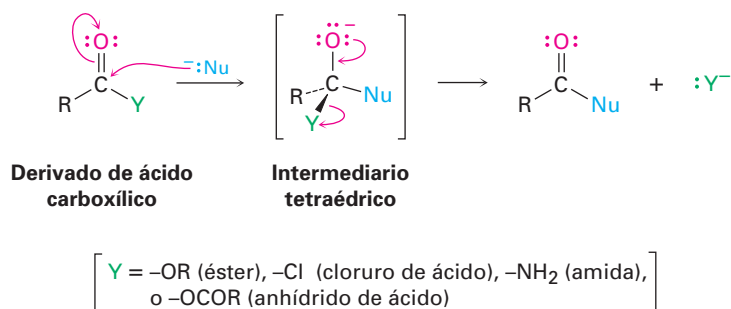
Figura 3 MECANISMO:

La formación de una imina, $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}'$, por la reacción de una amina con un aldehído o con una cetona.



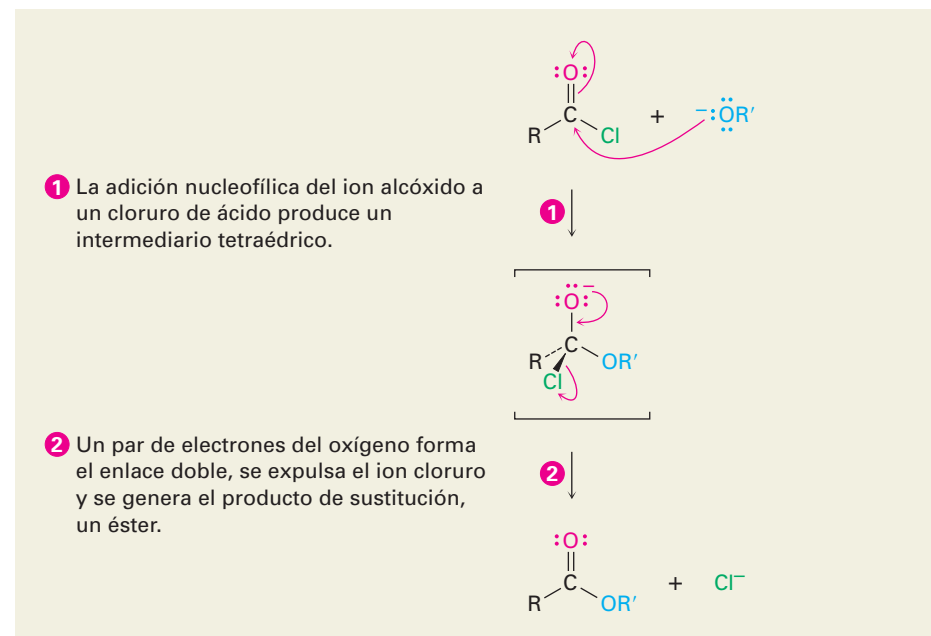
Reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de derivados de ácidos carboxílicos (capítulo 21)

La segunda reacción fundamental de los compuestos carbonílicos, la **sustitución nucleofílica en el grupo acilo**, está relacionada con la reacción de adición nucleofílica recién discutida pero únicamente ocurre con derivados de ácidos carboxílicos en lugar de con aldehídos y cetonas. Cuando el grupo carbonilo de un derivado de ácido carboxílico reacciona con un nucleófilo, la adición ocurre de la manera usual, pero el alcóxido tetraédrico intermediario formado inicialmente no es aislado. Debido a que los derivados de ácidos carboxílicos tienen un grupo saliente unido al carbono del grupo carbonilo, el intermediario tetraédrico puede reaccionar posteriormente, expulsando el grupo saliente y formando un nuevo compuesto carbonílico.



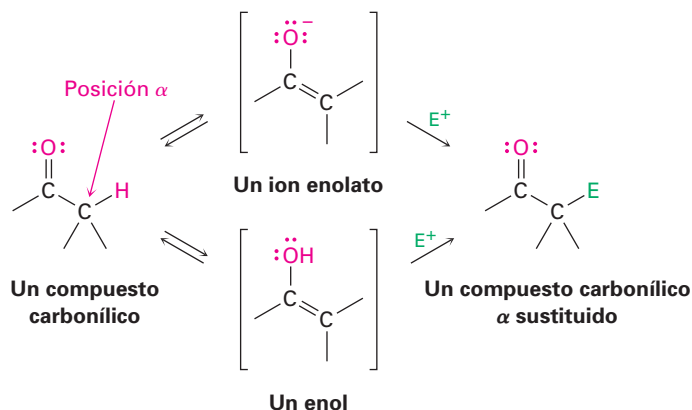
El efecto neto de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo es el reemplazo del grupo saliente por el nucleófilo entrante; por ejemplo, en el capítulo 21 veremos que los cloruros de ácido se convierten rápidamente en ésteres por el tratamiento con iones alcóxido (figura 4).

Figura 4 MECANISMO: La reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro de ácido con un ion alcóxido produce un éster.

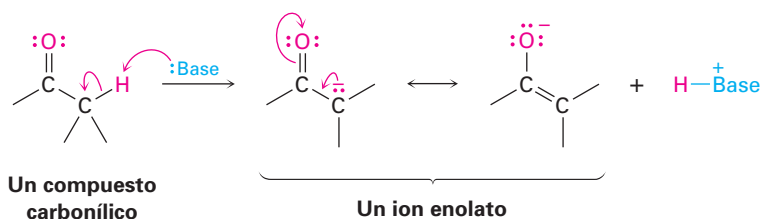


Reacciones de sustitución en alfa (capítulo 22)

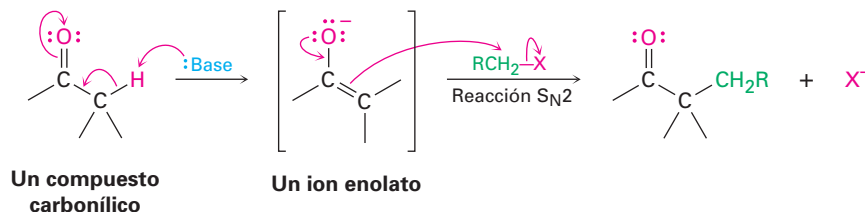
La tercera reacción principal de los compuestos carbonílicos, la **sustitución en alfa**, ocurre en la posición *vecina al* grupo carbonilo —la posición alfa (α)—. Esta reacción, la cual ocurre con todos los compuestos carbonílicos sin importar su estructura, resulta en la sustitución de un hidrógeno α por un electrófilo a través de la formación de un *enol* o de un *ion enolato* intermediario:



Por razones que explicaremos en el capítulo 22, debido a la presencia de un grupo carbonilo los hidrógenos ácidos del carbono α pueden ser cedidos; por tanto, los compuestos carbonílicos reaccionan con una base fuerte para producir iones enolato.



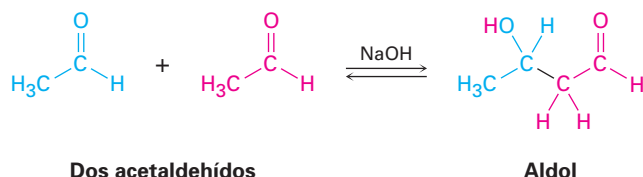
Debido a que están cargados negativamente, los iones enolato actúan como nucleófilos y experimentan varias de las reacciones que ya hemos estudiado. Por ejemplo, los enolatos reaccionan con haluros de alquilo primarios en la reacción S_N2 . El ion enolato nucleofílico desplaza al ion haluro, y forma un nuevo enlace C-C:



La reacción de alquilación S_N2 entre un ion enolato y un haluro de alquilo es un método poderoso para formar enlaces C-C, por lo que crean moléculas más grandes a partir de precursores más pequeños. En el capítulo 22 estudiaremos la alquilación de varios tipos de compuestos carbonílicos.

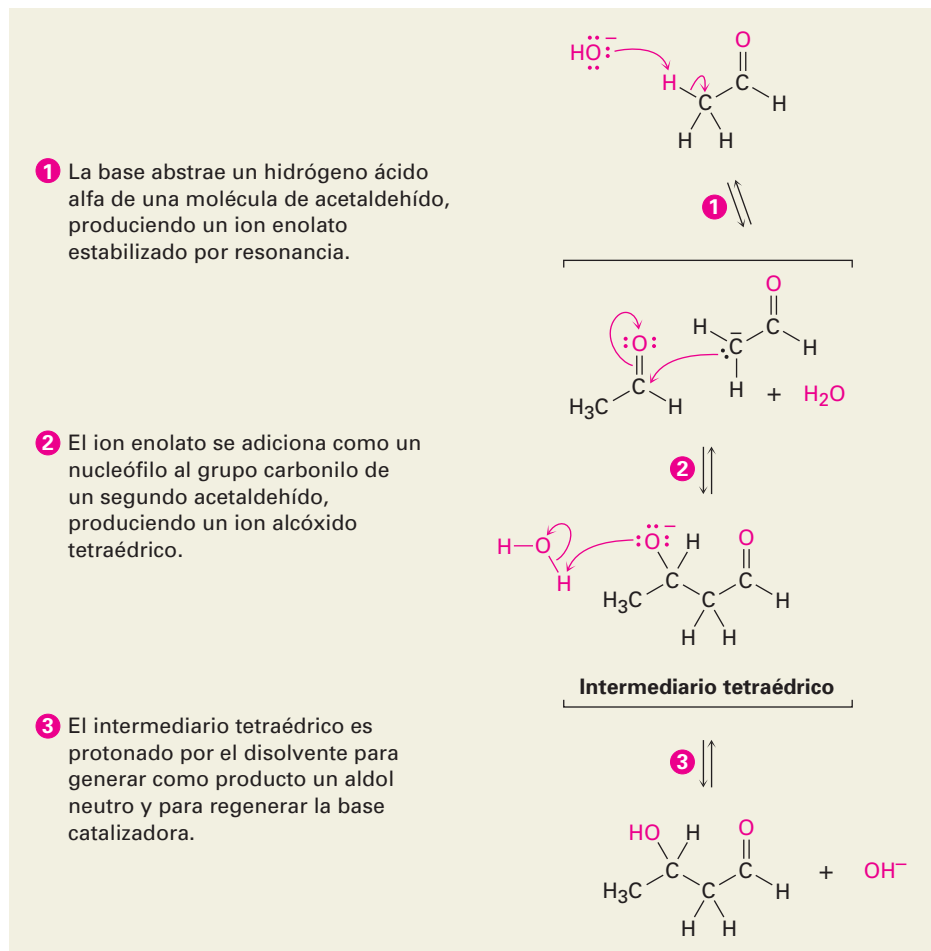
Reacciones de condensación del grupo carbonilo (capítulo 23)

La cuarta y última reacción fundamental de los grupos carbonilo, la **condensación del grupo carbonilo**, ocurre cuando dos compuestos carbonílicos reaccionan entre ellos; por ejemplo, cuando se trata el acetaldehído con una base se combinan dos moléculas para generar como producto el hidroxialdehído conocido como *aldol* (aldehído + alcohol):



Aunque la reacción de condensación del grupo carbonilo parece diferente a los tres procesos anteriormente explicados, en realidad es muy similar. Una reacción de condensación del grupo carbonilo es sencillamente una *combinación* de un paso de la adición nucleofílica y un paso de la sustitución en α . El ion enolato formado inicialmente de una molécula de acetaldehído actúa como un nucleófilo y se adiciona al grupo carbonilo de la otra molécula de acetaldehído, como se muestra en la figura 5.

Figura 5 MECANISMO:
Una reacción de condensación del grupo carbonilo entre dos moléculas de acetaldehído genera como producto un hidroxialdehído.

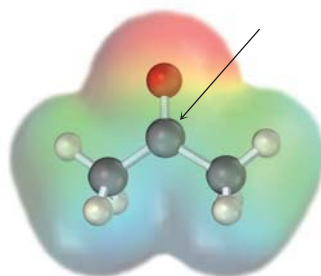


IV. Resumen

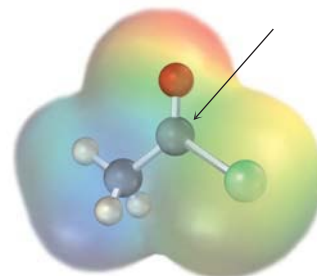
El propósito de esta breve introducción no es mostrar los detalles de las reacciones específicas, sino establecer las bases para los siguientes cinco capítulos. Todas las reacciones del grupo carbonilo que estudiaremos en los capítulos 19 al 23 están incluidas en alguna de las cuatro categorías fundamentales que hemos explicado. El saber hacia dónde nos dirigiremos debe facilitar el aprendizaje de este tema enfocado a la comprensión de este grupo, el más importante de todos los grupos funcionales.

PROBLEMAS

1. Justifique a partir de estos mapas de potencial electrostático, ¿cuál tipo de compuesto carbonílico tiene el átomo de carbono carbonílico más electrofílico, una cetona o un cloruro de ácido? ¿Cuál tiene el átomo de oxígeno carbonílico más nucleofílico? Explique.

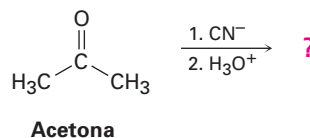


Acetona
(cetona)

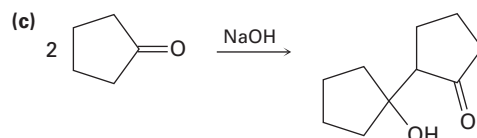
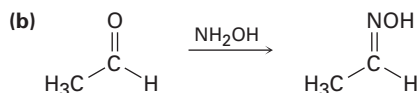
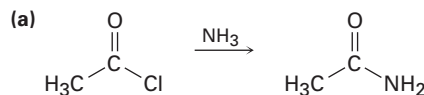


Cloruro de acetilo
(cloruro de ácido)

2. Prediga el producto formado por la adición nucleofílica del ion cianuro (CN^-) al grupo carbonilo de la acetona, seguida por protonación para dar un alcohol:



3. Identifique cada una de las siguientes reacciones como una adición nucleofílica, una sustitución nucleofílica en el grupo acilo, una sustitución en α , o una condensación del grupo carbonilo:

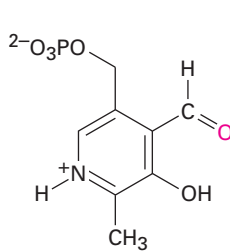




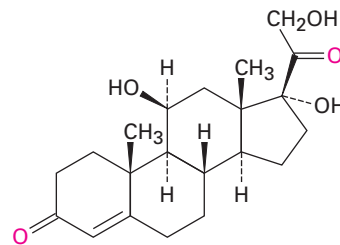
19

Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica

Los **aldehídos** ($RCHO$) y las **cetonas** (R_2CO) son la clase de compuestos que más se encuentran en estado natural. En la naturaleza, muchas de las sustancias que requieren los organismos vivos son los aldehídos o cetonas. Por ejemplo, el aldehído fosfato de piridoxal es una coenzima presente en un gran número de reacciones metabólicas; las cetona hidrocortisona es una hormona esterooidal que segregan las glándulas suprarrenales para regular el metabolismo de las grasas, las proteínas y los carbohidratos.

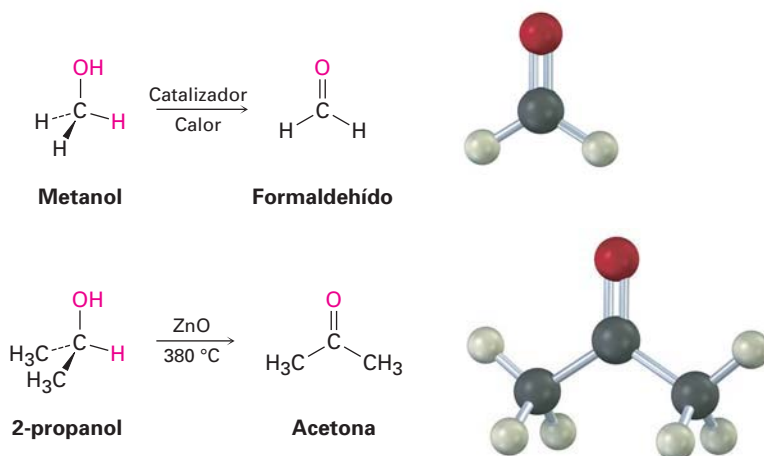


Fosfato de piridoxal
(PLP)



Hidrocortisona

En la industria química, las cetonas y los aldehídos sencillos se producen en grandes cantidades para utilizarse como disolventes y materias primas para preparar una cantidad de otros compuestos. Por ejemplo, en los Estados Unidos se producen anualmente más de 1.9 millones de toneladas de formaldehído, $H_2C=O$, para fabricar materiales aislantes en las construcciones y para las resinas adhesivas que unen tablas de conglomerado y madera laminada. La acetona, $(CH_3)_2C=O$, se utiliza ampliamente como un disolvente industrial; en Estados Unidos se producen aproximadamente 1.2 millones de toneladas al año. El formaldehído se sintetiza industrialmente por la oxidación catalítica del metanol, y un método para la preparación de la acetona involucra la oxidación del 2-propanol.

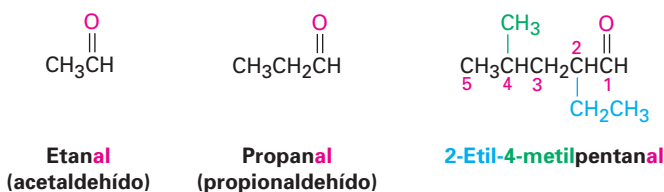


¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Gran parte de la química orgánica es simplemente la química de los compuestos carbonílicos; en particular, los aldehídos y las cetonas son intermediarios en la síntesis de muchos agentes farmacéuticos, en casi todas las rutas biológicas, y en numerosos procesos industriales, por lo que es esencial la comprensión de sus propiedades y reacciones. En este capítulo veremos algunas de sus reacciones más importantes.

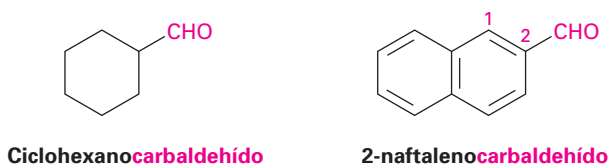
19.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas

Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano correspondiente por *-al*. La cadena principal debe contener al grupo $-\text{CHO}$, y el carbono del $-\text{CHO}$ se numera como carbono 1. Por ejemplo:



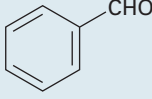
Observe que la cadena más larga en el 2-etil-4-metilpentanal es un hexano, pero esta cadena no incluye al grupo funcional $-\text{CHO}$ y, por lo tanto, no se considera la cadena principal.

Para los aldehídos cíclicos en los que el grupo $-\text{CHO}$ está unido directamente al anillo, se utiliza el sufijo *carbaldehído*.

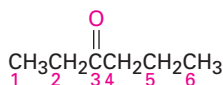


Unos cuantos aldehídos sencillos y bien conocidos tienen nombres comunes que son reconocidos por la IUPAC. En la tabla 19.1 se enlistan varios de los que usted podría encontrar.

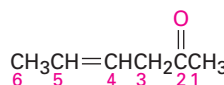
Tabla 19.1 Nombres comunes de algunos aldehídos sencillos

Fórmula	Nombre común	Nombre sistemático
HCHO	Formaldehído	Metanal
CH ₃ CHO	Acetaldehído	Etanal
H ₂ C=CHCHO	Acroleína	Propenal
CH ₃ CH=CHCHO	Crotonaldehído	2-butenal
	Benzaldehído	Bencenocarbaldehído

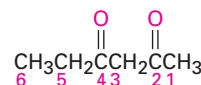
Las cetonas se nombran reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano correspondiente por *-ona*. La cadena principal es la más larga que contiene al grupo cetona, y la numeración comienza en el extremo más cercano al carbono del carbonilo. Como con los alcanos (sección 6.3) y con los alcoholes (sección 17.1), el número para especificar la posición se coloca antes del nombre principal en las reglas antiguas, pero antes del sufijo en las recomendaciones más recientes de la IUPAC. Por ejemplo:



3-hexanona
(Nuevo: Hexan-3-ona)

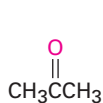


4-hexen-2-ona
(Nuevo: Hex-4-en-2-ona)

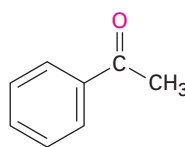


2,4-hexanodiona
(Nuevo: Hexano-2,4-diona)

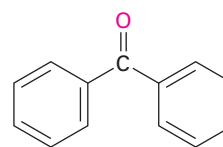
Está permitido por la IUPAC que algunas cuantas cetonas conserven sus nombres comunes.



Acetona



Acetofenona

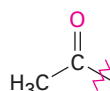


Benzofenona

Cuando es necesario referirse al R-C=O como un sustituyente, se utiliza el nombre de **grupo acilo** y se adiciona a la terminación del nombre *-ilo*. Por lo tanto, el CH₃CO es un grupo *acetilo*, el CHO es un grupo *formilo*, y el C₆H₅CO es un grupo *benzoilo*.



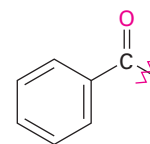
Un grupo acilo



Acetilo



Formilo

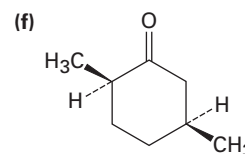
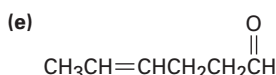
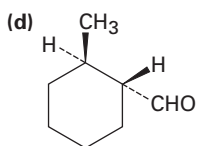
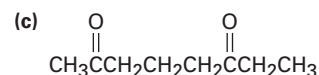
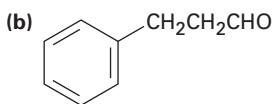
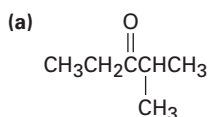


Benzoilo

Si están presentes otros grupos funcionales y el oxígeno del doble enlace se considera como un sustituyente en la cadena principal, se utiliza el prefijo *oxo*-. Por ejemplo:



Problema 19.1 Nombre los siguientes aldehídos y cetonas de acuerdo a las reglas de la IUPAC:



Problema 19.2 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:

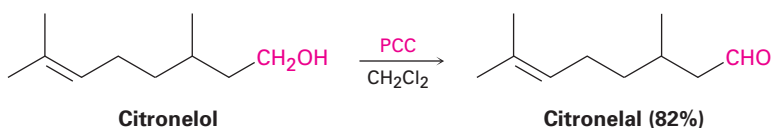
- (a) 3-metilbutanal (b) 4-cloro-2-pentanona
 (c) Fenilacetaldehído (d) *cis*-3-*ter*-butilciclohexanocarbaldehído
 (e) 3-metil-3-butenal (f) 2-(1-cloroetil)-5-metilheptanal

19.2 Preparación de aldehídos y cetonas

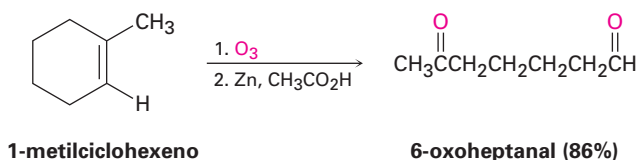
Preparación de aldehídos

Ya hemos explicado dos métodos para la síntesis de aldehídos: la oxidación de alcoholes primarios y la ruptura oxidativa de alquenos.

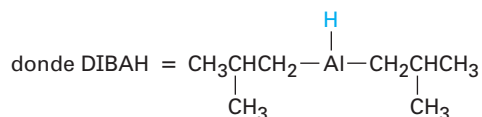
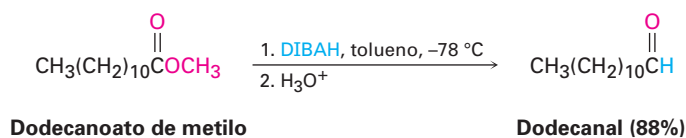
- Los alcoholes primarios pueden oxidarse para dar aldehídos (sección 17.7). La reacción se efectúa con frecuencia utilizando clorocromato de piridinio (PCC) en el disolvente diclorometano a temperatura ambiente.



- Los alquenos con al menos un hidrógeno vinílico experimentan la ruptura oxidativa cuando se tratan con ozono, produciendo aldehídos (sección 7.9). Si la reacción de ozonólisis se realiza sobre un alqueno cíclico, se obtiene un compuesto dicarbonílico.



Un tercer método de síntesis de aldehídos es el que mencionaremos en breve y que retomaremos en la sección 21.6. Los derivados de ciertos ácidos carboxílicos pueden reducirse *parcialmente* para producir aldehídos. Por ejemplo, la reducción parcial de un éster por el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH) es un método importante a escala de laboratorio, de síntesis de aldehídos, y también ocurren en las rutas biológicas procesos relacionados mecanísticamente. Por lo general, la reacción se realiza a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (temperatura del hielo seco) en una disolución de tolueno.

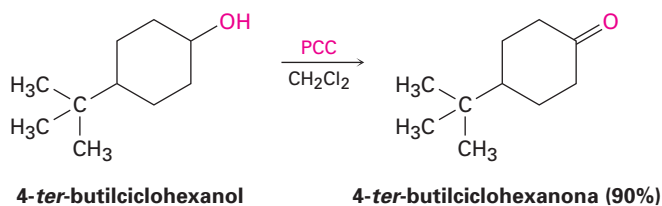


Problema 19.3 ¿Cómo prepararía el pentanal a partir de las siguientes materias primas?
 (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
 (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

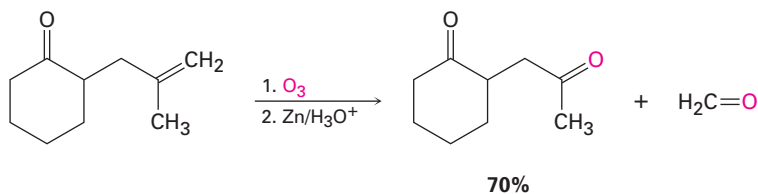
Preparación de cetonas

En general, los métodos para la síntesis de cetonas son similares a los que se utilizan para los aldehídos.

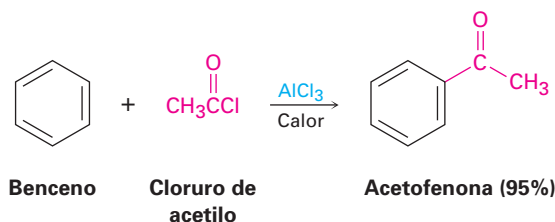
- Los alcoholes secundarios son oxidados por medio de diversos reactivos para dar cetonas (sección 17.8). La elección del oxidante depende de factores como la escala de la reacción, el costo, y la sensibilidad ácida o básica del alcohol.



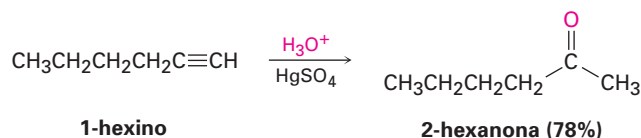
- La ozonólisis de alquenos produce cetonas si uno de los átomos de carbono insaturados está disustituido (sección 7.9).



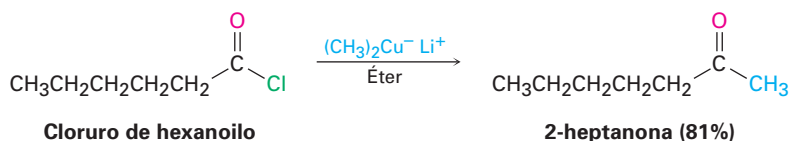
- Las arilcetonas se preparan por la acilación de Friedel-Crafts de un anillo aromático con un cloruro de ácido en la presencia de AlCl_3 como catalizador (sección 16.3).



- Las metilcetonas se preparan por la hidratación de alquinos terminales en presencia de Hg^{2+} como catalizador (sección 8.4).



Además de estos métodos ya discutidos, las cetonas también pueden prepararse a partir de ciertos derivados de ácidos carboxílicos, de la misma manera como pueden hacerlo los aldehídos. Entre las reacciones más útiles de este tipo está la reacción entre un cloruro de ácido y el reactivo diorgano cuprato de Gilman como vimos en la sección 10.8. En la sección 21.4 discutiremos este tema con más detalle.

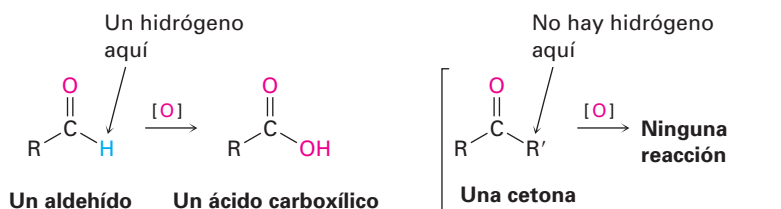


Problem a19.4 ¿Cómo realizaría las siguientes reacciones? Puede requerirse más de un paso.

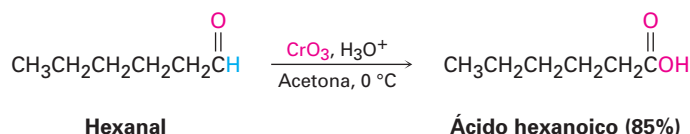
- 3-Hexino \rightarrow 3-Hexanona
- Benceno \rightarrow *m*-Bromoacetofenona
- Bromobenceno \rightarrow Acetofenona
- 1-Metilciclohexeno \rightarrow 2-Metilciclohexanona

19.3 Oxidación de aldehídos y cetonas

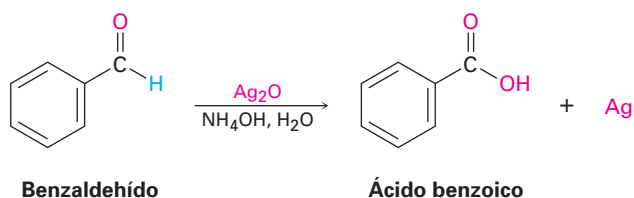
Los aldehídos se oxidan con facilidad para formar ácidos carboxílicos, pero en general las cetonas son inertes a la oxidación. La diferencia es una consecuencia de la estructura: los aldehídos tienen un protón $-\text{CHO}$ que puede sustraerse durante la oxidación, pero las cetonas no.



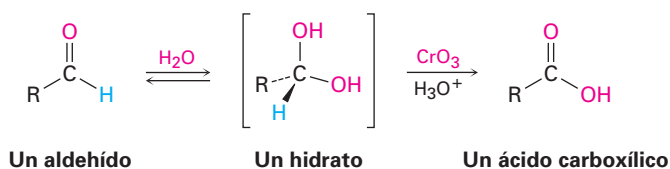
Varios agentes oxidantes, incluyendo KMnO_4 y HNO_3 caliente, convierten a los aldehídos en ácidos carboxílicos, pero es una elección más común el CrO_3 en ácido acuoso. La oxidación ocurre rápidamente a temperatura ambiente y por lo general se lleva a cabo con buenos rendimientos.



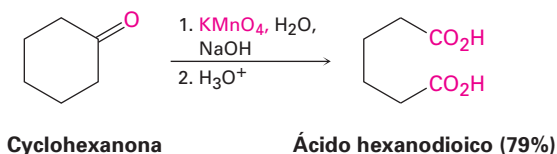
Un inconveniente de esta oxidación con CrO_3 es que ocurre bajo condiciones ácidas, y algunas veces las moléculas sensibles experimentan reacciones secundarias. En tales casos, la oxidación en el laboratorio de un aldehído puede realizarse utilizando una disolución de óxido de plata, Ag_2O , en amoníaco acuoso, el llamado reactivo de Tollens. Los aldehídos son oxidados por el reactivo de Tollens con un rendimiento alto sin dañar los dobles enlaces carbono-carbono u otros grupos funcionales presentes en una molécula que sean sensibles a ácidos.



Las oxidaciones de aldehídos ocurren a través de 1,1-dioles como intermediarios, o *hidratos*, los cuales se forman por una adición nucleofílica reversible de agua al grupo carbonilo. Aun cuando sólo se forma en un grado pequeño en el equilibrio, el hidrato reacciona como un alcohol primario o secundario típico y se oxida a un compuesto carbonílico (sección 17.7).



Las cetonas son inertes a la mayor parte de los agentes oxidantes pero experimentan una lenta reacción de ruptura cuando se tratan con KMnO_4 alcalino caliente. Se rompe el enlace C–C al lado del grupo carbonilo, y se producen ácidos carboxílicos. La reacción es principalmente útil para las cetonas simétricas como la ciclohexanona, debido a que se forman mezclas de productos a partir de cetonas simétricas.

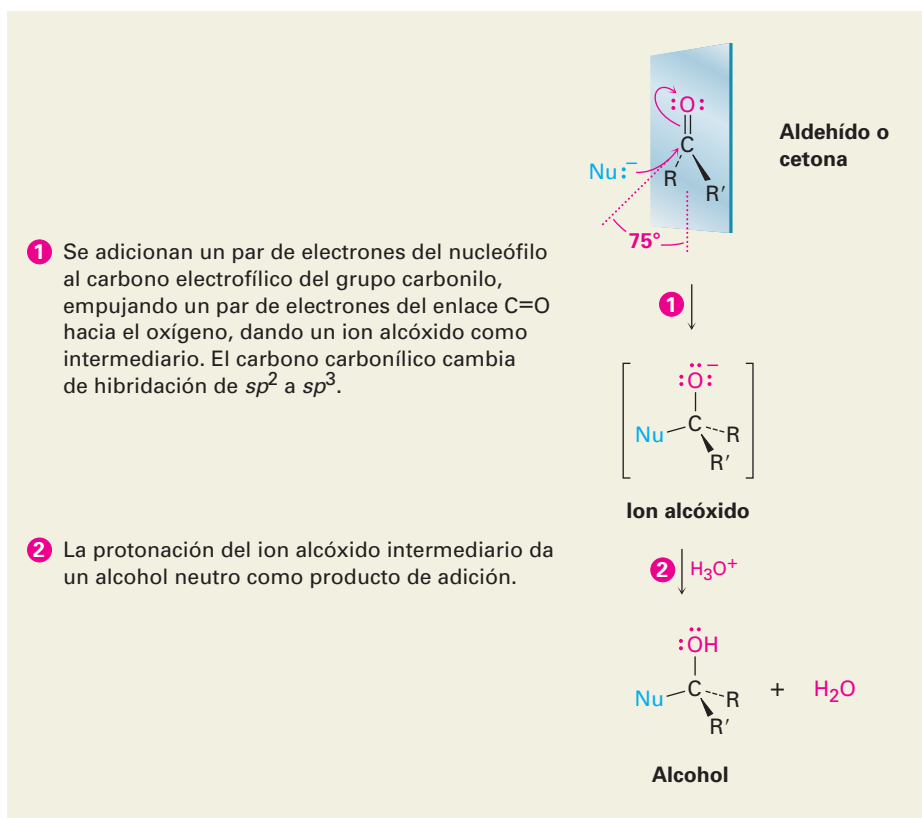


19.4 Reacciones de adición nucleofílica a aldehídos y cetonas

Como vimos en *Introducción a los compuestos carbonílicos*, la reacción más general de los aldehídos y de las cetonas es la **reacción de adición nucleofílica**. Un nucleófilo, $:\text{Nu}^-$, se aproxima a lo largo del enlace $\text{C}=\text{O}$ desde un ángulo de alrededor de 75° con respecto al plano del grupo carbonilo y se adiciona al átomo de carbono electrofílico del $\text{C}=\text{O}$. Al mismo tiempo, ocurre un cambio de hibridación del carbono carbonílico de sp^2 a sp^3 , un par de electrones del enlace $\text{C}=\text{O}$ se mueve hacia el átomo de oxígeno electronegativo, y se produce un ion alcóxido tetraédrico como intermediario (figura 19.1).

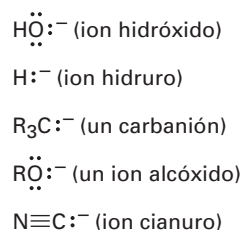
Figura 19.1 MECANISMO:

Una reacción de adición nucleofílica a un aldehído o a una cetona. El nucleófilo se aproxima al grupo carbonilo desde un ángulo de aproximadamente 75° con respecto al plano de los orbitales sp^2 , el carbono carbonílico se cambia de hibridación de sp^2 a sp^3 , y se forma un ion alcóxido.

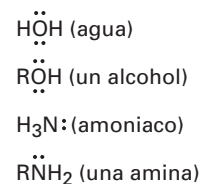


El nucleófilo puede estar cargado negativamente ($:\text{Nu}^-$) o ser neutro ($:\text{Nu}$); sin embargo, si es neutro por lo general suele llevar un átomo de hidrógeno que puede eliminarse posteriormente, $:\text{Nu}-\text{H}$. Por ejemplo:

Algunos nucleófilos cargados negativamente

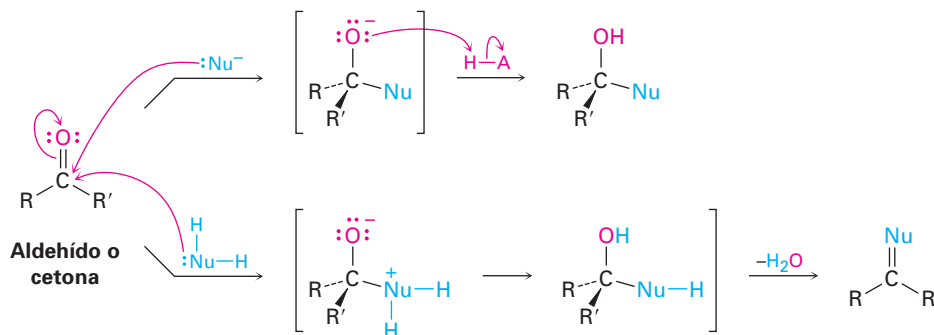


Algunos nucleófilos neutros



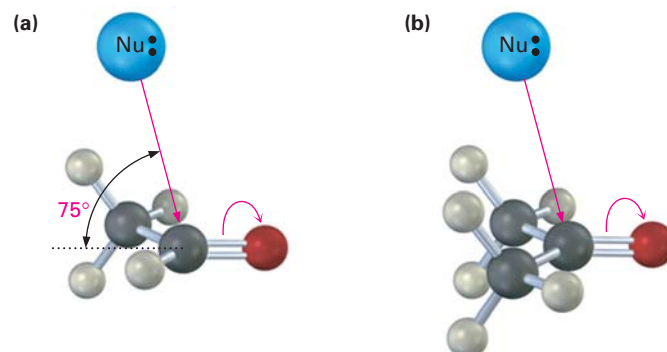
Como se muestra en la figura 19.2, las adiciones nucleofílicas a aldehídos y cetonas tienen dos tipos de reacción generales. En un tipo, el intermediario tetraédrico se protona por el agua o por un ácido para dar un alcohol como producto final; en el segundo tipo, el átomo de oxígeno del grupo carbonilo se protona y se elimina como HO^- o H_2O para dar un producto con un enlace $\text{C}=\text{Nu}$.

Figura 19.2 Los tipos de reacción generales que siguen la adición de un nucleófilo a un aldehído o a una cetona. La ruta superior conduce a un alcohol como producto; la ruta inferior conduce a un producto con un enlace $\text{C}=\text{Nu}$.



Por lo general, los aldehídos son más reactivos que las cetonas en las reacciones de adición nucleofílicas por razones estéricas y electrónicas. Estéricamente, la presencia de sólo un sustituyente grande unido al carbono del $\text{C}=\text{O}$ en un aldehído frente a dos sustituyentes grandes en una cetona, significa que un nucleófilo es capaz de aproximarse a un aldehído con más facilidad. Por lo tanto, el estado de transición que conduce al intermediario tetraédrico está menos impedido y es de menor energía para un aldehído que para una cetona (figura 19.3).

Figura 19.3 (a) La adición nucleofílica a un aldehído está estéricamente menos impedida debido que sólo está unido un sustituyente relativamente grande al carbono del grupo carbonilo. (b) Sin embargo, una cetona tiene dos sustituyentes grandes y está más impedida.

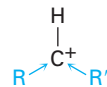


Electrónicamente, los aldehídos son más reactivos que las cetonas debido a la mayor polarización de los grupos carbonilo de los aldehídos. Para ver esta diferencia de polaridad, recuerde el orden de estabilidad de los carbocationes (sección 6.9). Un carbocatión primario es mayor en energía y, por lo tanto, más

reactivo que un carbocatión secundario, debido a que sólo tiene un grupo alquilo que estabiliza inductivamente la carga positiva en lugar de dos. De la misma manera, un aldehído sólo tiene un grupo alquilo que estabiliza inductivamente la carga positiva parcial en el carbono carbonílico en vez de dos, es un poco más electrofílico y, por lo tanto, es más reactivo que una cetona.



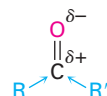
Carbocatión 1°
(menos estable, más reactivo)



Carbocatión 2°
(más estable, menos reactivo)

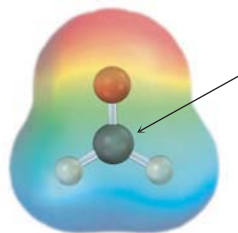
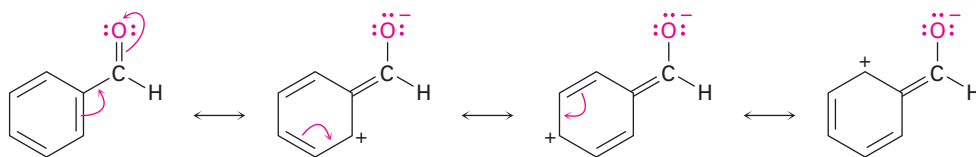


Aldehído (menor estabilización de $\delta+$, más reactivo)

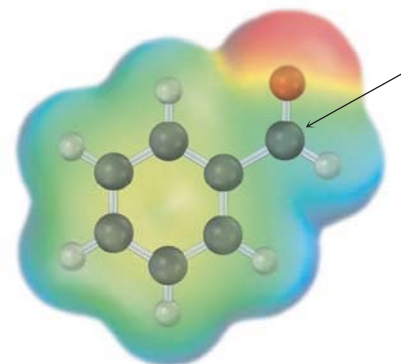


Cetona (mayor estabilización de $\delta+$, menos reactiva)

Una comparación más: los aldehídos aromáticos, como el benzaldehído, son menos reactivos en las reacciones de adición nucleofílica que los aldehídos alifáticos, debido a que el efecto de resonancia electrodonador del anillo aromático hace menos electrofílico al grupo carbonilo. Por ejemplo, la comparación de los mapas de potencial electrostático del formaldehído y del benzaldehído muestran que el átomo de carbono del grupo carbonilo es menos positivo (menos azul) en el aldehído aromático.



Formaldehído



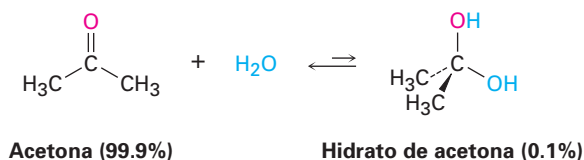
Benzaldehído

Problema 19.5 Cuando se trata de un aldehído o una cetona con el ion cianuro ($^-:\text{C}\equiv\text{N}$), seguido por la protonación del ion alcóxido tetraédrico intermediario, se obtiene una *cianohidrina*. Muestre la estructura de la cianohidrina obtenida a partir de la ciclohexanona.

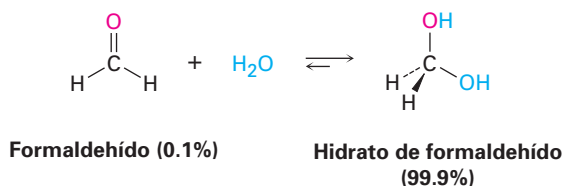
Problema 19.6 El *p*-nitrobenzaldehído es más reactivo hacia las adiciones nucleofílicas que el *p*-metoxibenzaldehído. Explique.

19.5 Adición nucleofílica de H₂O: hidratación

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con agua para producir 1,1-dioles, o dioles *geminales* (*gem*). La reacción de hidratación es reversible, y un diol gem puede eliminar agua para regenerar un aldehído o una cetona.



La posición del equilibrio entre un diol gem y un aldehído o una cetona depende de la estructura del compuesto carbonílico. Por lo regular el equilibrio favorece al compuesto carbonílico por razones estéricas, pero el diol gem es favorecido en unos cuantos aldehídos sencillos. Por ejemplo, una disolución acuosa de formaldehído consiste en 99.9% de diol gem y de 0.1% del aldehído, mientras que una disolución acuosa de acetona consiste sólo de alrededor del 0.1% de diol gem y de 99.9% de la cetona.



La adición nucleofílica de agua a un aldehído o a una cetona es lenta bajo condiciones neutras pero es catalizada por tanto por una base como por un ácido. La reacción de hidratación catalizada por base ocurre como se muestra en la

Figura 19.4 MECANISMO:

El mecanismo de la hidratación catalizada por base de un aldehído o una cetona. El ion hidróxido es un nucleófilo más reactivo que el agua neutra.

- 1 Se adiciona el ion hidróxido nucleofílico al aldehído o a la cetona y produce un ion alcóxido tetraédrico intermediario.

- 2 El ion alcóxido es protonado por el agua para dar el diol gem como producto y para regenerar al catalizador, el ion hidróxido.

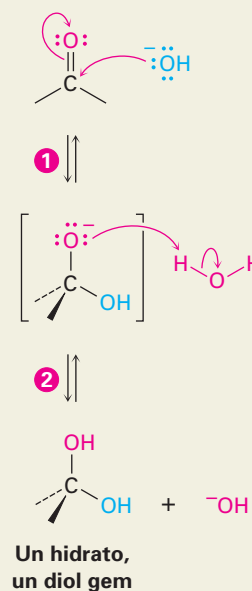


figura 19.4. El nucleófilo es el ion hidróxido, el cual es mucho más reactivo que el agua neutra debido a su carga negativa.

La reacción de hidratación catalizada por ácido comienza con la protonación del átomo de oxígeno del grupo carbonilo, lo que genera una carga positiva en el oxígeno y hace más electrofílico al grupo carbonilo. La posterior adición nucleofílica del agua a la cetona o aldehído protonado produce un diol gem protonado, el cual pierde el H^+ para dar el producto neutro (19.5).

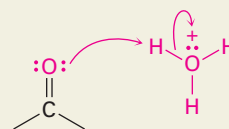
Observe la diferencia clave entre las reacciones catalizadas por base y las catalizadas por ácido. La reacción catalizada por base ocurre rápidamente debido a que el agua se convierte en un ion hidróxido, un *nucleófilo* mucho mejor. La reacción catalizada por ácido ocurre rápidamente debido a que el compuesto carbonílico se convierte al protonarse en un *electrófilo* mucho mejor.

La reacción de hidratación recién descrita es típica de lo que sucede cuando se trata un aldehído o una cetona con un nucleófilo del tipo $H-Y$, donde el átomo Y es electronegativo y puede estabilizar la carga negativa (por ejemplo oxígeno, halógeno o azufre). En tales reacciones, la adición nucleofílica es reversible, por lo general con el equilibrio favoreciendo al reactivo carbonílico en vez del producto de adición tetraédrico. En otras palabras, cuando se trata un

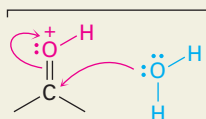
Figura 19.5 MECANISMO:

El mecanismo de la hidratación catalizada por ácido de un aldehído o de una cetona. El ácido protona el grupo carbonilo, haciéndolo más electrofílico y más reactivo.

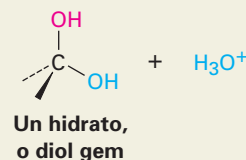
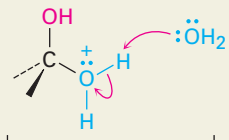
- 1 El catalizador ácido protona el átomo de oxígeno básico del grupo carbonilo, haciendo al aldehído o a la cetona un mejor receptor para la adición nucleofílica.



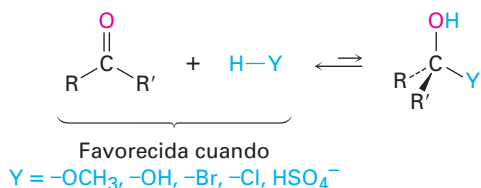
- 2 La adición de agua al compuesto carbonílico protonado da un diol gem protonado intermediario.



- 3 La desprotonación del intermediario por la reacción con agua produce un diol gem intermediario y regenera al catalizador ácido.



aldehído o una cetona con CH_3OH , H_2O , HCl , HBr o H_2SO_4 por lo general no se obtiene un alcohol estable como producto de adición.



Problema 19.7 Cuando se disuelve en agua, el tricloroacetaldehído (cloral, CCl_3CHO) existe principalmente como hidrato de cloral, $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$, mejor conocido como “gotas noqueadoras”. Muestre la estructura del hidrato de cloral.

Problema 19.8 El oxígeno en el agua es principalmente ^{16}O (99.8%), pero también está disponible el agua enriquecida con el isótopo pesado ^{18}O . Cuando se disuelve un aldehído o una cetona en agua enriquecida con ^{18}O , se incorpora en el grupo carbonilo la marca isotópica. Explique.

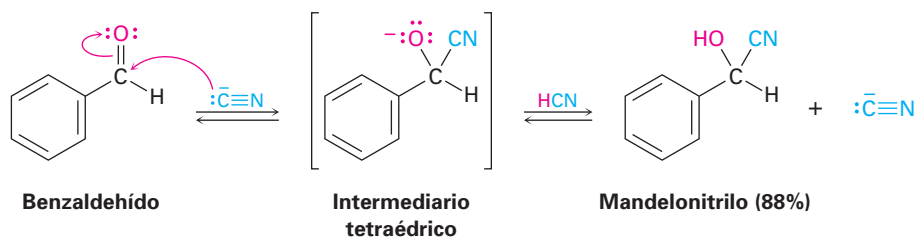


19.6 Adición nucleofílica de HCN: formación de cianohidrinas

Los aldehídos y las cetonas no impedidas experimentan una reacción de adición nucleofílica con HCN para producir **cianohidrinas**, $\text{RCH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{N}$. Los estudios realizados por Arthur Lapworth a principios de la década de 1900, muestran que la formación de las cianohidrinas es reversible y es catalizada por bases. La reacción ocurre lentamente cuando se utiliza HCN puro, pero rápidamente cuando se adiciona una pequeña cantidad de base para generar el ion cianuro nucleofílico, CN^- . Alternativamente, puede adicionarse una pequeña cantidad de KCN al HCN para catalizar la reacción. La adición del CN^- ocurre por medio de una adición nucleofílica típica, produciendo un intermediario tetraédrico que es protonado por el HCN para dar una cianohidrina como producto más el CN^- regenerado.

Arthur Lapworth

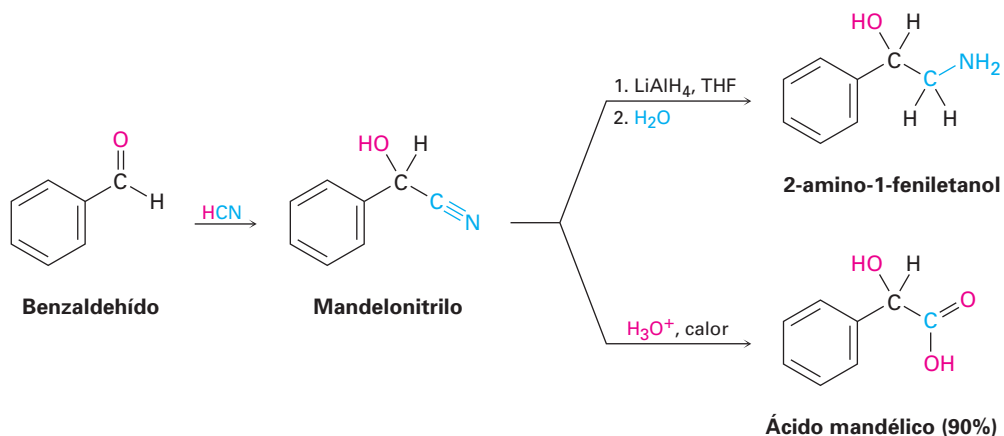
Arthur Lapworth (1872-1941) nació en Galashiels, Escocia, y recibió un doctorado en el City and Guilds Institute, Londres. Fue profesor de química en la Universidad de Manchester de 1909 hasta su retiro en 1937.



La formación de la cianohidrina es algo inusual debido a que es uno de los pocos ejemplos de la adición de un ácido prótico ($\text{H}-\text{Y}$) a un grupo carbonilo. Como se observó en la sección previa, los ácidos próticos como H_2O , HBr , HCl y H_2SO_4 por lo general no generan productos carbonílicos de adición debido a que las constantes de equilibrio son desfavorables. Sin embargo, con el HCN el equilibrio favorece el aducto cianohidrina.

La formación de la cianohidrina es útil debido a la química posterior que se puede realizar en el producto. Por ejemplo, un nitrilo ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$) se puede reducir con LiAlH_4 para producir una amina primaria (RCH_2NH_2) e hidrolizarse con ácido acuoso caliente para producir un ácido carboxílico. Por lo tanto, la forma-

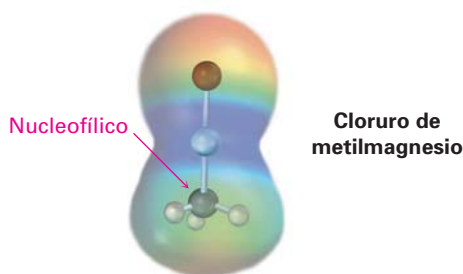
ción de la cianohidrina provee un método para transformar un aldehído o una cetona en un grupo funcional diferente.



Problema 19.9 | La ciclohexanona forma una cianohidrina con un buen rendimiento, pero la 2,2,6-trimetilciclohexanona no. Explique.

19.7 Adición nucleofílica de reactivos de Grignard y de hidruros: formación de alcoholes

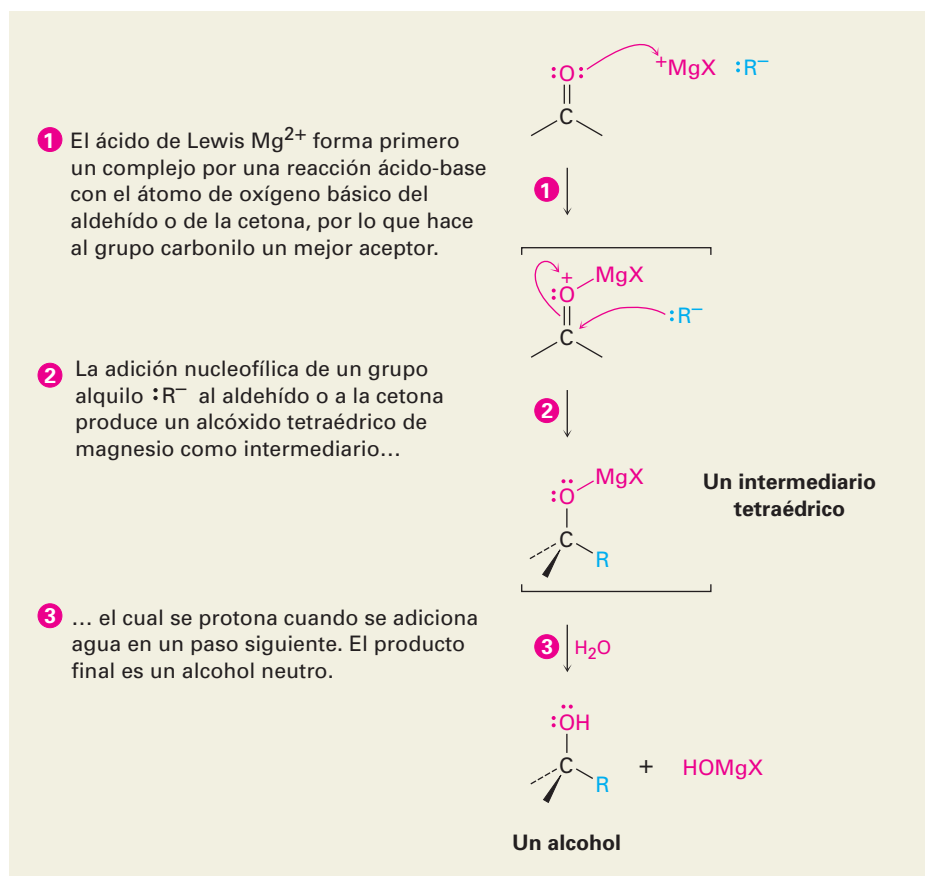
En la sección 17.5 vimos que cuando se trata un aldehído o una cetona con un reactivo de Grignard, RMgX , se produce un alcohol por la adición nucleofílica de un anión carbono, o **carbanión**. Un enlace carbono-magnesio está fuertemente polarizado, por lo que un reactivo de Grignard reacciona para todos los propósitos prácticos como $\text{R}^- + \text{MgX}$.



Un reactivo de Grignard comienza con la formación de un complejo por una reacción ácido-base del Mg^{2+} al átomo de oxígeno del grupo carbonilo del aldehído o de la cetona, por lo que hace al grupo carbonilo un mejor electrófilo. La adición nucleofílica del R^- produce un alcóxido tetraédrico de magnesio intermediario, y la protonación por la adición de agua o del ácido acuoso dilui-

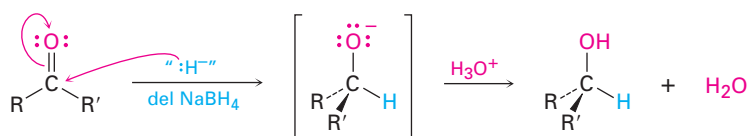
do en una etapa separada para formar el alcohol neutro (figura 19.6). A diferencia de las adiciones nucleofílicas de agua y HCN, las adiciones de Grignard son irreversibles efectivamente, debido a que un carbanión es un mal grupo saliente, por lo que no puede ser expulsado en un paso reversible.

Figura 19.6 MECANISMO: Mecanismo de la reacción de Grignard. La adición nucleofílica de un carbanión a un aldehído o a una cetona, seguida por la protonación del alcóxido intermedio produce un alcohol.



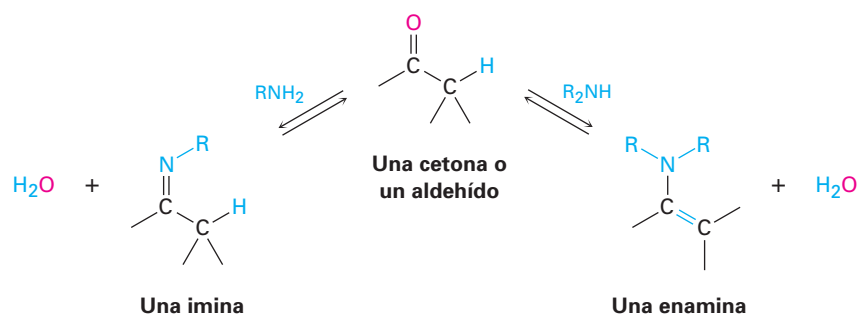
Así como la adición de un reactivo de Grignard a un aldehído o una cetona produce un alcohol, también lo hace la adición del ion hidruro, :H^- (sección 17.4). Aunque los detalles de las reducciones del grupo carbonilo son complejos, en una reacción de adición nucleofílica el LiAlH_4 y el NaBH_4 actúan como si fueran donadores del ion hidruro. La adición de agua o de ácido acuoso después del paso de la adición del hidruro protona al alcóxido tetraédrico intermedio y da el alcohol como producto.

Figura 19.7 El mecanismo de la reducción del grupo carbonilo por la adición nucleofílica del "ion hidruro" del NaBH_4 o del LiAlH_4 .

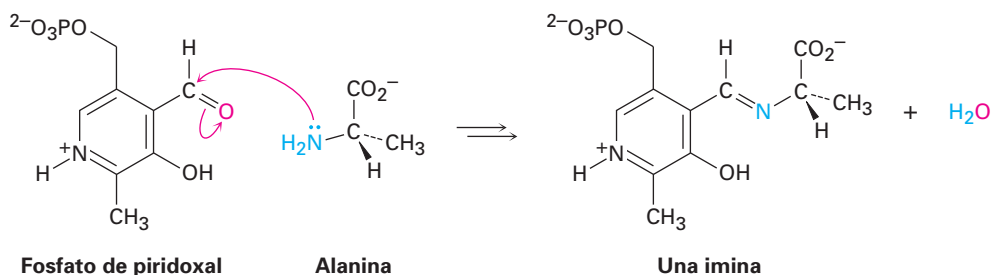


19.8 Adición nucleofílica de aminas: formación de iminas y enaminas

Las aminas primarias, RNH_2 , se adicionan a los aldehídos y a las cetonas para producir **iminas**, $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$. Las aminas secundarias, R_2NH , se adicionan de manera similar para producir **enaminas**, $\text{R}_2\text{N}-\text{CR}=\text{CR}_2$ (*eno* + *amina* = amina insaturada).



Las iminas son particularmente comunes como intermediarios en muchas rutas biológicas, donde con frecuencia se llaman **bases de Schiff**. Por ejemplo, el aminoácido alanina, se metaboliza en el organismo por la reacción con el aldehído fosfato de piridoxal (PLP), un derivado de la vitamina B_6 , para producir una base de Schiff que se degrada posteriormente.

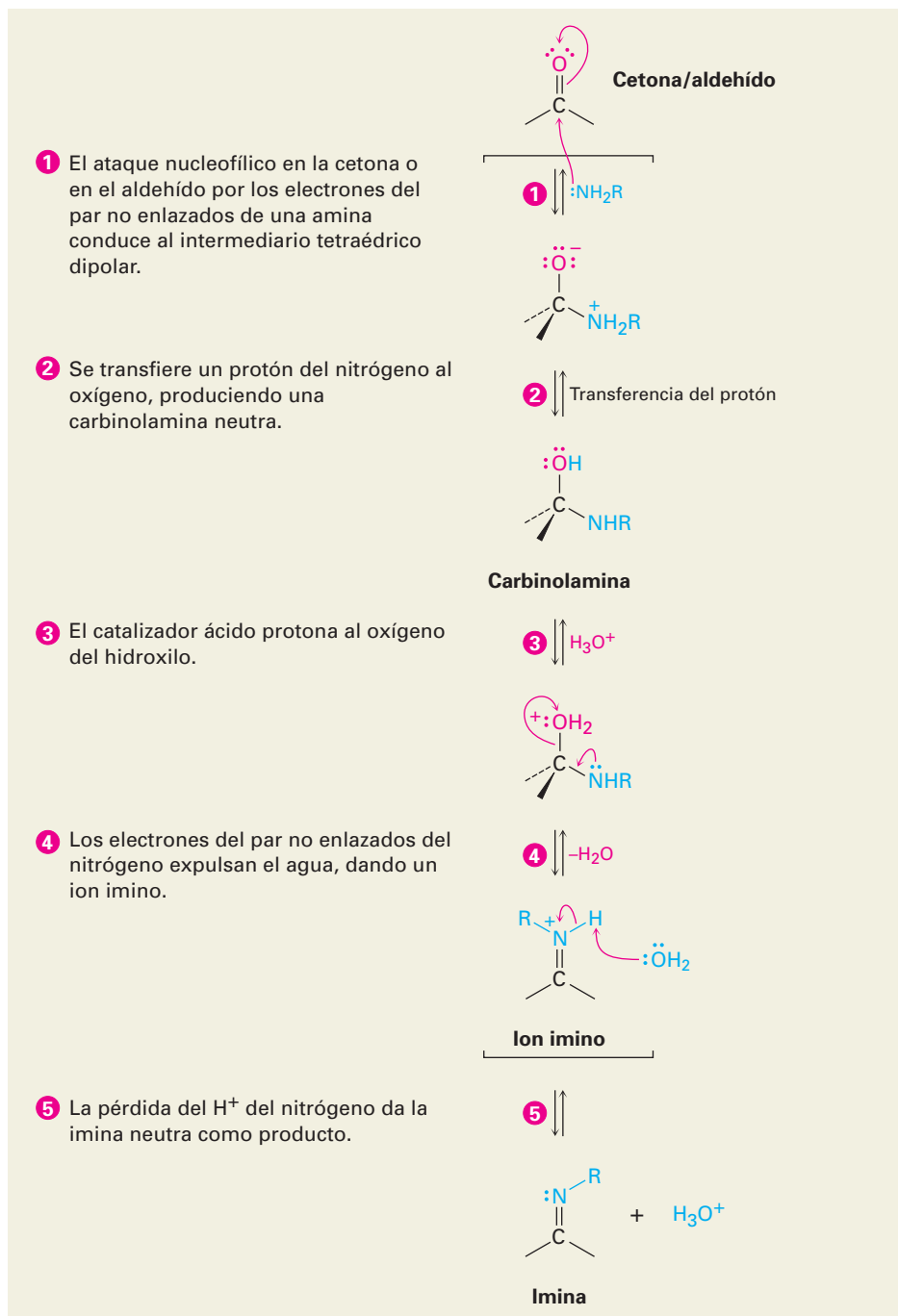


La formación de iminas y la de enaminas parecen diferentes debido a que una conduce a un producto con un enlace $\text{C}=\text{N}$ y la otra conduce a un producto con un enlace $\text{C}=\text{C}$. Aunque en realidad las reacciones son muy similares, ambas son ejemplos típicos de reacciones de adición nucleofílica en las que el agua se elimina del intermediario tetraédrico formado inicialmente y se forma un nuevo enlace $\text{C}=\text{Nu}$.

Las iminas se forman en un proceso reversible catalizado por ácidos que comienza con la adición nucleofílica de la amina primaria al grupo carbonilo, seguida por la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno para producir un amino alcohol neutro, o *carbinolamina*. La protonación del oxígeno de la carbinolamina por un catalizador ácido convierte al $-\text{OH}$ en un mejor grupo saliente ($-\text{OH}_2^+$), y la pérdida como la de una reacción E1 del agua produce un ion imino. La pérdida de un protón del nitrógeno da el producto final y regenera al catalizador ácido (figura 19.8).

Figura 19.8 MECANISMO:

Mecanismo de la formación de iminas por la reacción de un aldehído o de una cetona con una amina primaria. El paso clave es la adición nucleofílica para producir una carbinolamina intermediaria, la cual pierde agua para dar la imina.



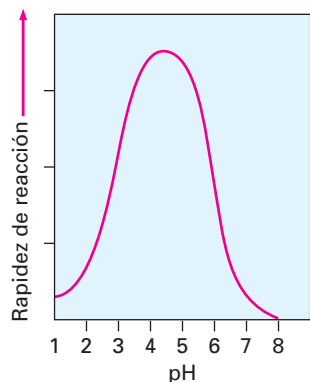


Figura 19.9 La dependencia del pH de la rapidez de reacción entre la acetona y la hidroxilamina: $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O} + \text{NH}_2\text{OH} \rightarrow (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NOH} + \text{H}_2\text{O}$.

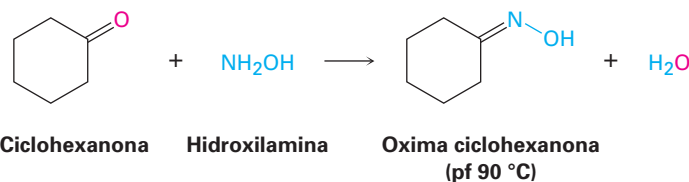
La formación de iminas y enaminas es lenta a pH alto y a pH bajo, pero alcanza una rapidez máxima a un pH débilmente ácido de alrededor de 4 a 5. Por ejemplo, el perfil de pH frente a la rapidez mostrado en la figura 19.9, para la reacción entre la acetona y la hidroxilamina, NH_2OH , indica que la rapidez de reacción máxima se obtiene a un pH de 4.5.

Podemos explicar la dependencia del pH que se observa en la formación de iminas analizando los pasos individuales en el mecanismo. Como indica la figura 19.8, se requiere un catalizador ácido en el paso 3 para protonar a la carbinolamina intermediaria, lo que convierte al $-\text{OH}$ en un mejor grupo saliente. Por lo tanto, la reacción será lenta si no hay ácido suficiente (esto es, a pH elevado). Por otro lado, si hay mucho ácido (pH bajo), se protona por completo el nucleófilo básico, la amina, por lo que no puede ocurrir el paso inicial de adición nucleofílica.

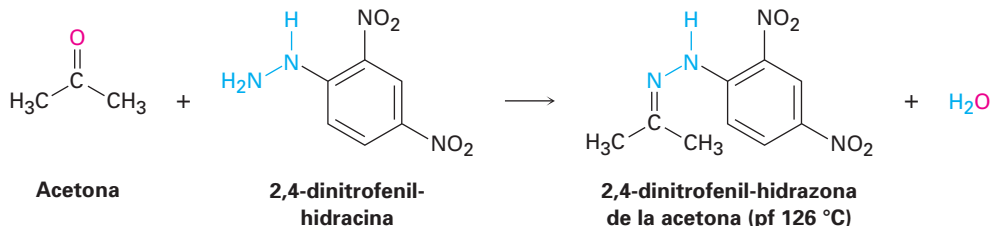
Evidentemente, un pH de 4.5 representa un punto medio entre la necesidad de un *poco* de ácido para catalizar el paso de deshidratación que es el limitante de la rapidez pero *no demasiado* ácido, a fin de evitar la protonación total de la amina. Cada reacción de adición nucleofílica individual tiene sus propios requerimientos, y deben optimizarse las condiciones de reacción para obtener la rapidez de reacción máxima.

La formación de iminas a partir de reactivos como la hidroxilamina y la 2,4-dinitrofenilhidracina en algunas ocasiones es útil debido a que los productos de estas reacciones —*oximas* y *2,4-dinitrofenilhidrazonas*, respectivamente— con frecuencia son cristalinas y fáciles de manejar. Tales derivados cristalinos se preparan ocasionalmente como un medio de purificación y caracterización de las cetonas o los aldehídos líquidos.

Oxima

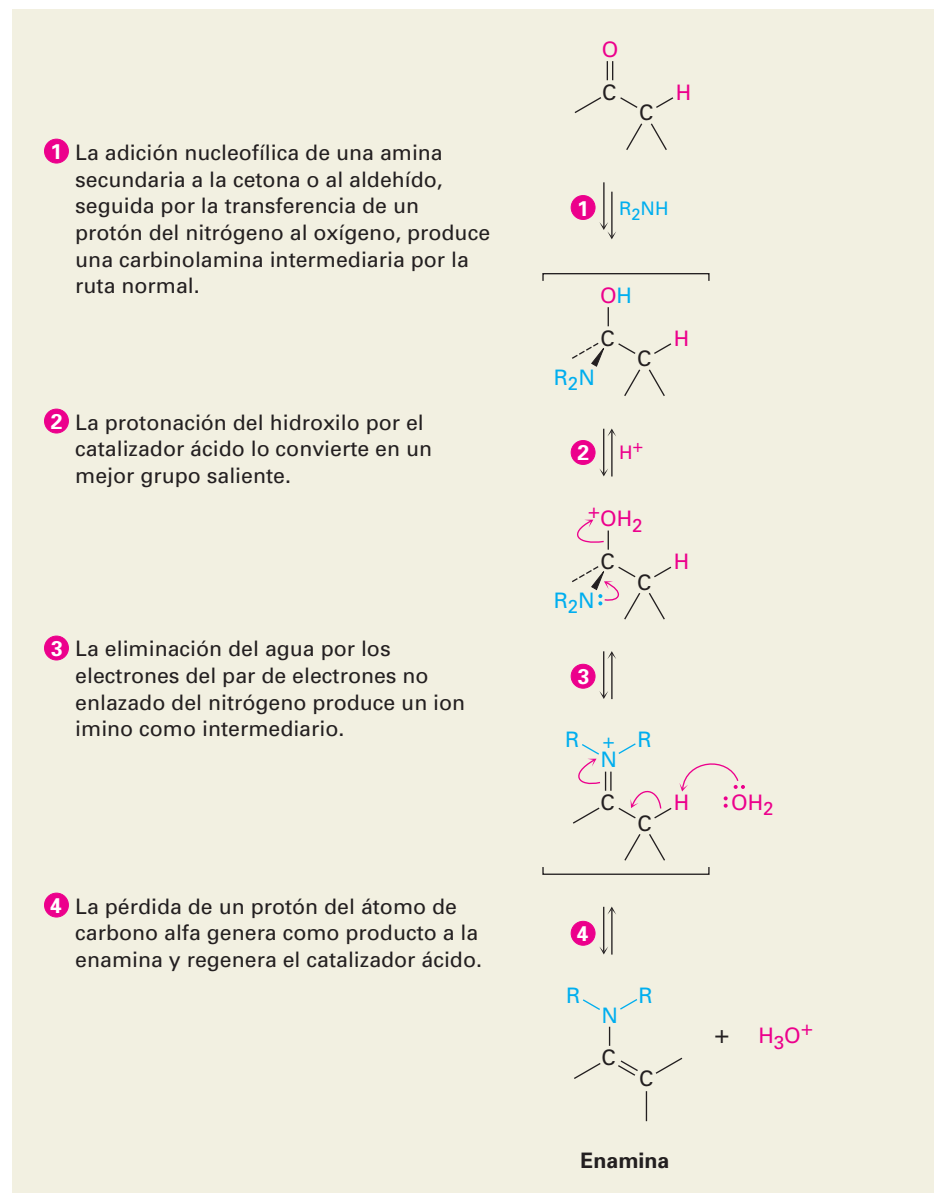


2,4-dinitrofenilhidrazona



La reacción de un aldehído o de una cetona con una amina secundaria, R_2NH , en vez de con una amina primaria, produce una enamina. El proceso es idéntico a la formación de iminas hasta el paso del ion iminio, pero en este punto no hay un protón en el nitrógeno que pueda perderse para formar una imina neutra como producto. En cambio, un protón se pierde del carbono *vecino* (el carbono α), lo que produce una enamina (figura 19.10).

Figura 19.10 MECANISMO: El mecanismo de la formación de enaminas por la reacción de un aldehído o de una cetona con una amina secundaria, R_2NH . El ion iminio intermediario no tiene un hidrógeno unido al N, por lo que debe perder el H^+ del átomo de carbono que se encuentra a 2 posiciones.

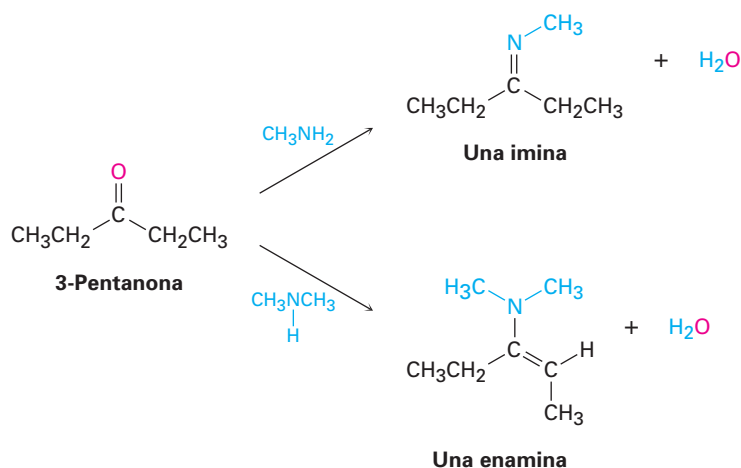


EJEMPLO RESUELTO 19.1**Predicción del producto de la reacción entre una cetona y una amina**

Muestre los productos que obtendría de la reacción catalizada por ácido de la 3-pentanona con metilamina, CH_3NH_2 , y con dimetilamina, $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$.

Estrategia

Un aldehído o una cetona reacciona con una amina primaria, RNH_2 , para producir una imina, en la que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo ha sido reemplazado por el grupo $=\text{N}-\text{R}$ de la amina. La reacción del mismo aldehído o de la misma acetona con una amina secundaria, R_2NH , produce una enamina, en la que el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por el grupo $-\text{NR}_2$ de la amina y el doble enlace se desplaza a una posición entre el primer carbono, del grupo carbonilo y el carbono vecino.

Solución**Problema 19.10**

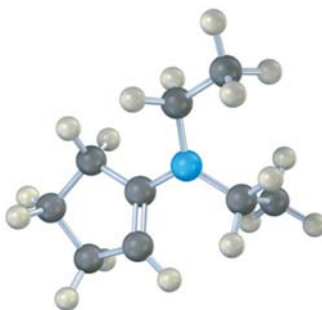
Muestre los productos que obtendría de la reacción catalizada por base de la ciclohexanona con etilamina, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, y con dietilamina, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$.

Problema 19.11

La formación de iminas es reversible. Muestre todos los pasos involucrados en la reacción catalizada por ácido de una imina con agua (hidrólisis) para producir un aldehído o una cetona más una amina primaria.

Problema 19.12

Dibuje la siguiente molécula como una estructura de enlace-línea, y muestre cómo puede prepararse a partir de una cetona y una amina.

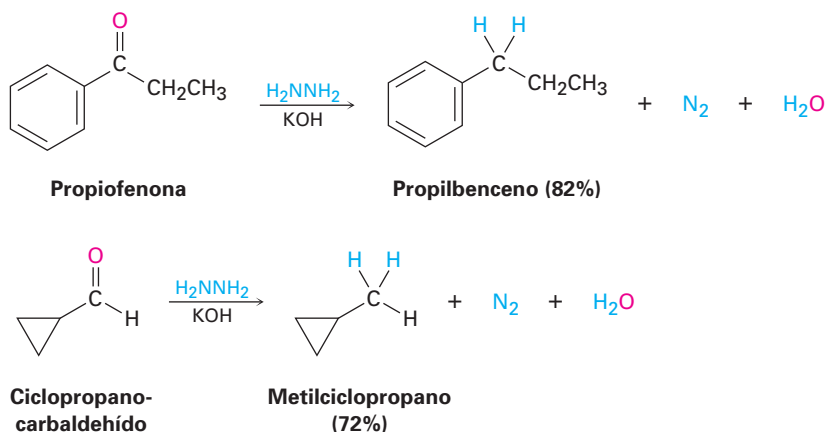


19.9 Adición nucleofílica de hidracina: la reacción de Wolff-Kishner

Ludwig Wolff

Ludwig Wolff (1857-1919) nació en Neustadt/Hardt, Alemania, y recibió su doctorado de la Universidad de Estrasburgo, colaborando con Rudolf Fittig. Fue profesor de química en la Universidad de Jena.

Una variante útil de la reacción de formación de iminas recién explicada involucra el tratamiento de un aldehído o de una cetona con hidracina, H_2NNH_2 , en la presencia de KOH. Llamado la **reacción de Wolff-Kishner**, el proceso es un método general y útil para convertir un aldehído o una cetona en un alcano, $\text{R}_2\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{R}_2\text{CH}_2$.



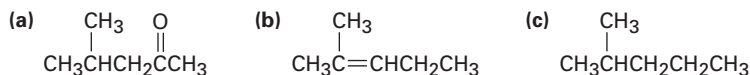
N. M. Kishner

N. M. Kishner (1867-1935) nació en Moscú y recibió su doctorado en la Universidad de Moscú, colaborando con Vladimir Markovnikov. Fue nombrado profesor, primero en la Universidad de Tomsk y después en la Universidad de Moscú.

La reacción de Wolff-Kishner involucra la formación de una *hidrazona* intermediaria, $\text{R}_2\text{C}=\text{NNH}_2$, seguida por una migración del doble enlace catalizada por base, la pérdida de N_2 gaseoso, y la protonación para dar el alcano como producto (figura 19.11). La migración del doble enlace ocurre cuando una base elimina uno de los protones NH débilmente ácidos para generar un anión hidrazona, el cual tiene una estructura de resonancia alílica que coloca al doble enlace entre los nitrógenos y la carga negativa en el carbono. Ocurre la reprotonación en el carbono para generar el rearreglo del doble enlace en el producto. El siguiente paso —la pérdida del nitrógeno y la formación de un anión alquilo— es manejada por la gran estabilidad termodinámica de la molécula de N_2 .

Nótese que en la reducción de Wolff-Kishner, ocurre la misma transformación general que en la hidrogenación catalítica de un acilbenceno para producir un alquilbenceno (sección 16.10). Sin embargo, la reducción de Wolff-Kishner es más general y más útil que la hidrogenación catalítica debido a que funciona bien tanto con alquilcetonas como con arilcetonas.

Problema 19.13 Muestre cómo puede preparar los siguientes compuestos a partir de la 4-metil-3-penten-2-ona, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOCH}_3$.



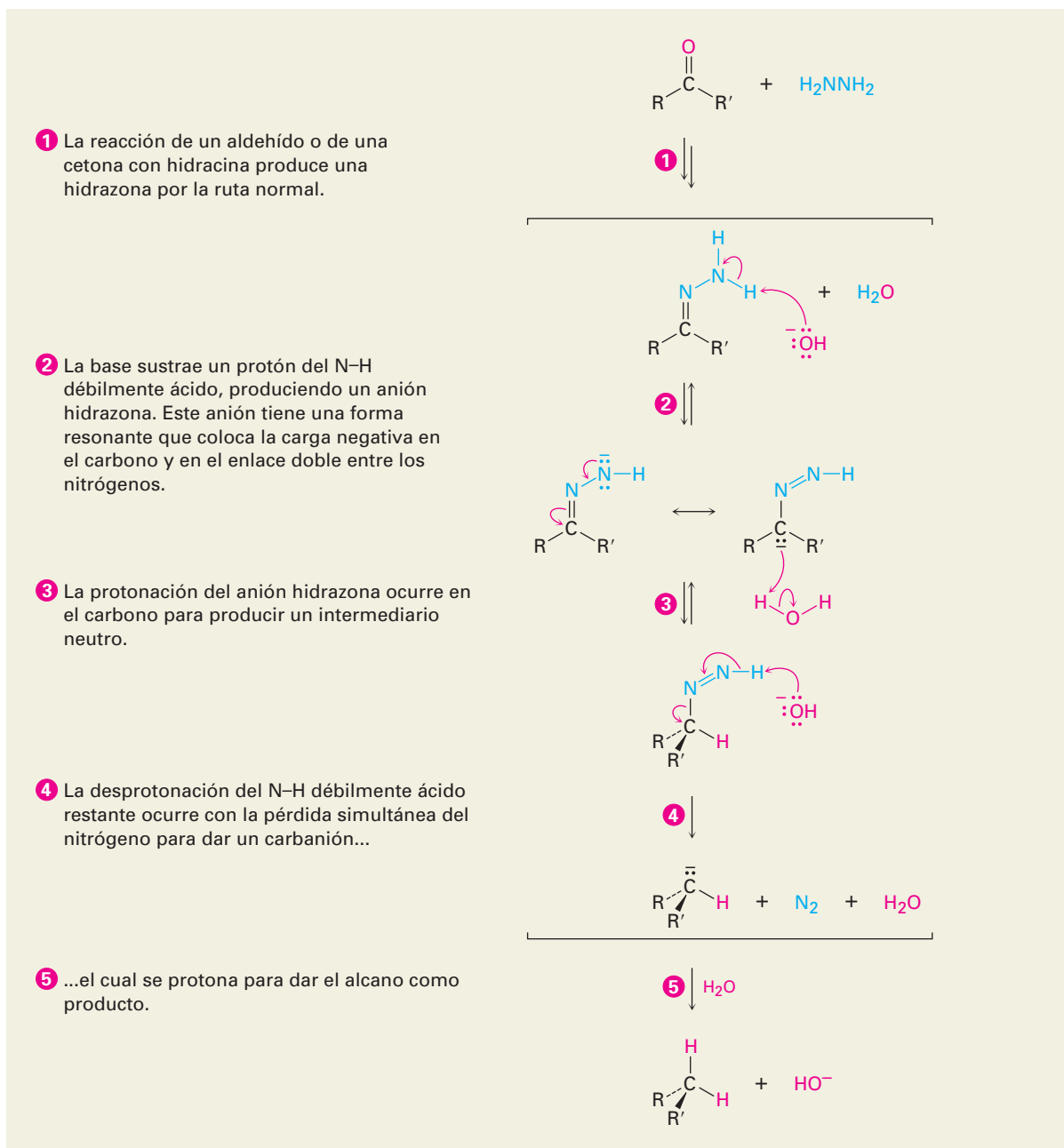
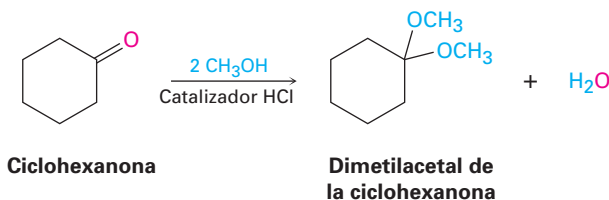


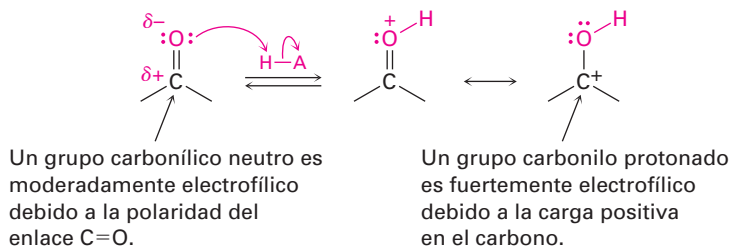
Figura 19.11 MECANISMO: El mecanismo de la reducción de Wolff-Kishner de un aldehído o de una cetona para producir un alcano.

19.10 Adición nucleofílica de alcoholes: formación de acetales

Los aldehídos y las cetonas reaccionan reversiblemente con 2 equivalentes de un alcohol en la presencia de un catalizador ácido para producir **acetales**, $R_2C(OR')_2$, algunas veces llamados *acetales* si se derivan de una cetona. Por ejemplo, la ciclohexanona reacciona con metanol en la presencia del HCl para dar el dimetilacetal correspondiente.



La formación de acetales es similar a la reacción de hidratación explicada en la sección 19.5. Al igual que el agua, los alcoholes son nucleófilos débiles que sólo se adicionan a los aldehídos y las cetonas bajo condiciones neutras. Sin embargo, bajo condiciones ácidas la reactividad del grupo carbonilo se incrementa por la protonación, por lo que la adición de un alcohol ocurre rápidamente.



La adición nucleofílica de un alcohol al grupo carbonilo produce inicialmente un hidroxietér llamado **hemiacetal**, análogo al diol gem formado por la adición de agua. Los hemiacetales se forman reversiblemente, por lo general, con el equilibrio favoreciendo al compuesto carbonílico. Sin embargo, en presencia de ácido ocurre una reacción posterior. La protonación del grupo $-OH$, seguida por una pérdida de agua parecida a la de una reacción E1, conduce a un ion oxonio, $R_2C=OR^+$, el cual experimenta una segunda adición nucleofílica de alcohol para producir el acetal. En la figura 19.12 se muestra el mecanismo.

Debido a que todos los pasos en la formación del acetal son reversibles, la reacción se puede dirigir en forma directa o hacia la derecha (del compuesto carbonílico al acetal) o de manera inversa o hacia la izquierda (del acetal al compuesto carbonílico), dependiendo de las condiciones. La reacción directa es favorecida por las condiciones que eliminan agua del medio y, por lo tanto, desplazan el equilibrio hacia la derecha. En la práctica, con frecuencia esto se hace destilando el agua a medida que se forma. La reacción inversa es favorecida cuando se trata del acetal con un gran exceso de ácido acuoso para desplazar el equilibrio hacia la izquierda.

Los acetales son útiles porque pueden funcionar como grupos protectores para los aldehídos y cetonas de la misma manera que los éteres trimetilsilícicos actúan como grupos protectores para los alcoholes (sección 17.8). Como vimos previamente, a veces sucede que un grupo funcional interfiere con la reacción

Figura 19.12 MECANISMO: El mecanismo de la formación de un acetal catalizada por ácido al reaccionar un aldehído o una cetona con un alcohol.

1 La protonación del oxígeno del grupo carbonilo polariza fuertemente el grupo carbonilo y ...

2 ... lo activa para el ataque nucleofílico por los electrones del par no enlazado del oxígeno del alcohol.

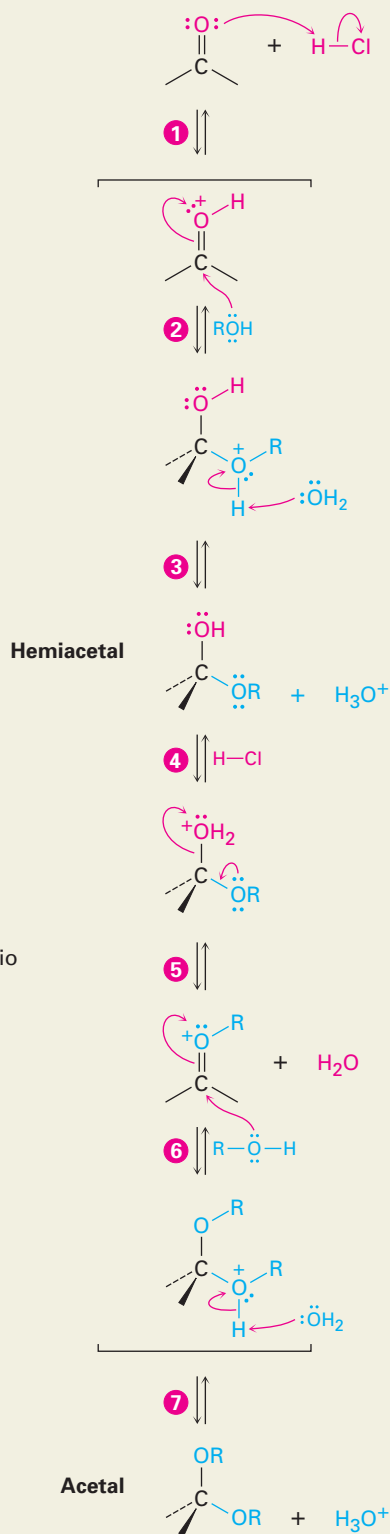
3 La pérdida de un protón produce un hemiacetal neutro tetraédrico como intermediario.

4 La protonación del hidroxilo del hemiacetal lo convierte en un buen grupo saliente.

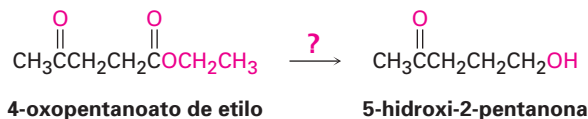
5 La deshidratación produce un ion oxonio como intermediario.

6 La adición de un segundo equivalente del alcohol da un acetal protonado.

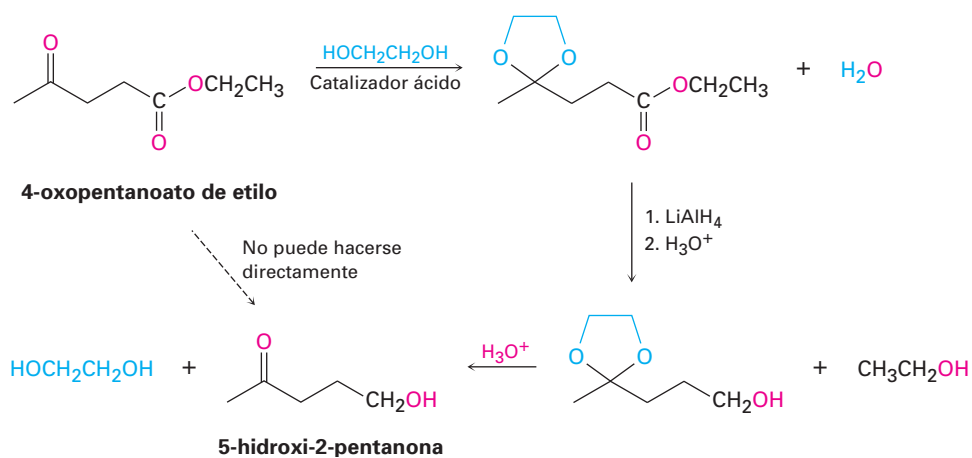
7 La pérdida de un protón genera al acetal neutro como producto.



química deseada en algún otro sitio de una molécula compleja. Por ejemplo, si sólo queremos reducir el grupo éster del 4-oxopentanoato de etilo, la cetona interferiría. Cuando se trata el cetoéster con LiAlH_4 , se reducirían los grupos ceto y éster para dar un diol como producto.

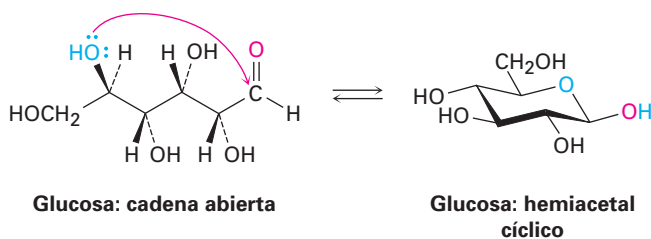


Sin embargo, el problema puede evitarse protegiendo al grupo ceto como un acetal. Al igual que otros éteres, los acetales no reaccionan con bases, agentes reductores hidruro, reactivos de Grignard, y condiciones de reducción catalíticas, pero se rompen por ácidos. Por lo tanto, podemos lograr la reducción selectiva del grupo éster en el 4-oxopentanoato de etilo convirtiendo primero al grupo ceto en un acetal, reduciendo al éster con LiAlH_4 , y eliminando el acetal cuando se trata con ácido acuoso.



En la práctica, es conveniente utilizar 1 equivalente de un diol como el etilenglicol como el alcohol para formar un acetal *cíclico*. El mecanismo de la formación de acetales cíclicos que utiliza el etilenglicol es exactamente el mismo que el que utiliza 2 equivalentes de metanol u otro monoalcohol. La única diferencia es que ambos grupos $-\text{OH}$ están en la misma molécula.

Los grupos acetal y hemiacetal son particularmente comunes en la química de los carbohidratos. Por ejemplo, la glucosa es un polihidroxi aldehído que experimenta una reacción de adición nucleofílica *interna* y existe principalmente como un hemiacetal cíclico.



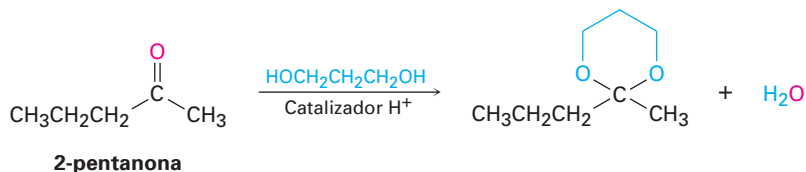
EJEMPLO RESUELTO 19.2

Predicción del producto de la reacción entre una cetona y un alcohol

Muestre la estructura del acetal que obtendría por la reacción catalizada por ácido de la 2-pentanona con 1,3-propanodiol.

Estrategia

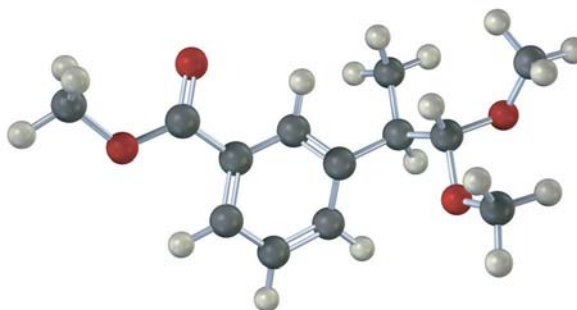
La reacción catalizada por ácido de un aldehído o de una cetona con 2 equivalentes de un monoalcohol o con 1 equivalente de un diol produce un acetal, en el que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo es reemplazado por dos grupos $-OR$ del alcohol.

Solución**Problema 19.14**

Muestre todos los pasos en la formación catalizada por ácido del acetal cíclico a partir del etilenglicol y un aldehído o una cetona.

Problema 19.15

Identifique el compuesto carbonílico y el alcohol que fueron utilizados para preparar el siguiente acetal:



19.11 Adición nucleofílica de iluros de fósforo: la reacción de Wittig

Georg F. K. Wittig

Georg F. K. Wittig (1897-1987) nació en Berlín, Alemania, y recibió su doctorado en la Universidad de Marburg en 1926, colaborando con von Auwers. Fue profesor de química, primero en la Universidad de Braunschweig y después en Freiburg, Tübingen y Heidelberg. En 1979, recibió el Premio Nobel de Química por su trabajo sobre compuestos orgánicos que contienen fósforo.

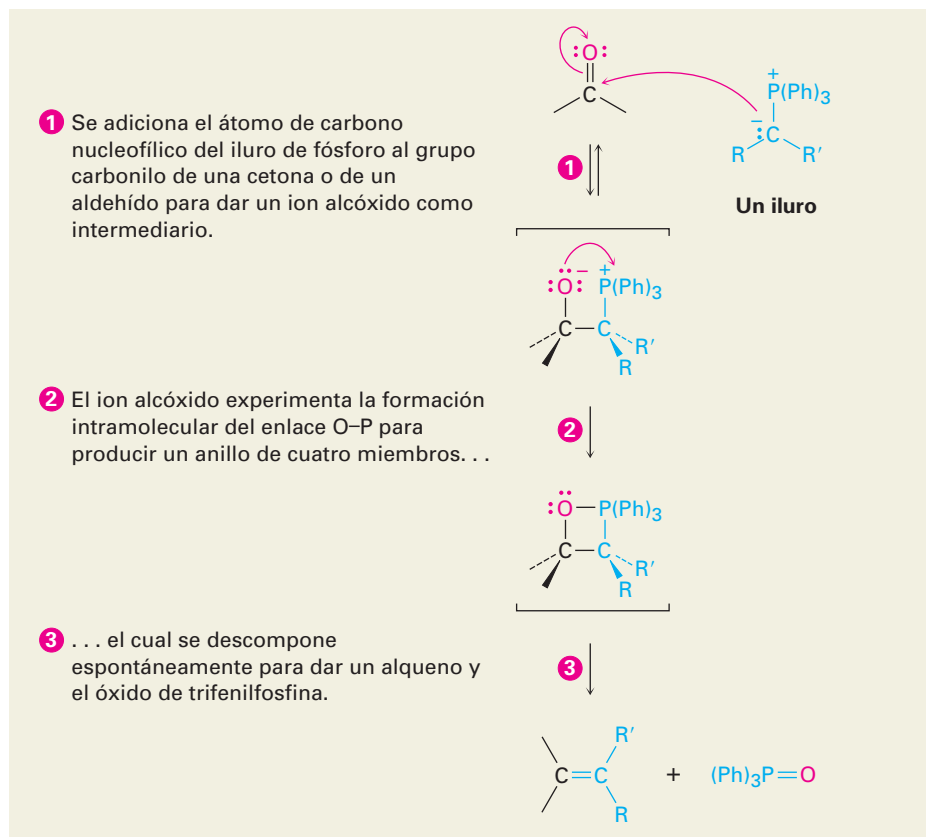
Los aldehídos y las cetonas se convierten en alquenos por medio de una adición nucleofílica llamada **reacción de Wittig**. La reacción no tiene una contraparte biológica directa, pero es importante debido a su amplio uso en el laboratorio y en la fabricación de fármacos y debido a su similitud mecanística con las reacciones de la coenzima difosfato de tiamina, las cuales veremos en la sección 29.6.

En la reacción de Wittig, un **iluro** de fósforo, $\text{R}_2\text{C}^--\overset{+}{\text{P}}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, también llamado *fosforano* y a veces escrito en la forma resonante $\text{R}_2\text{C}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, se adiciona a un aldehído o una cetona para producir un intermediario dipolar llamado *betaína*. (Un **iluro** es un compuesto dipolar neutro con cargas positivas y negativas adyacentes. Una **betaína** es un compuesto dipolar neutro sin cargas adyacentes.)

La betaína no es un intermediario aislable, más bien, se descompone espontáneamente en su anillo de cuatro miembros para producir un alqueno y óxido de trifenilfosfina, $(\text{Ph})_3\text{P}=\text{O}$. El resultado neto es el reemplazamiento del átomo

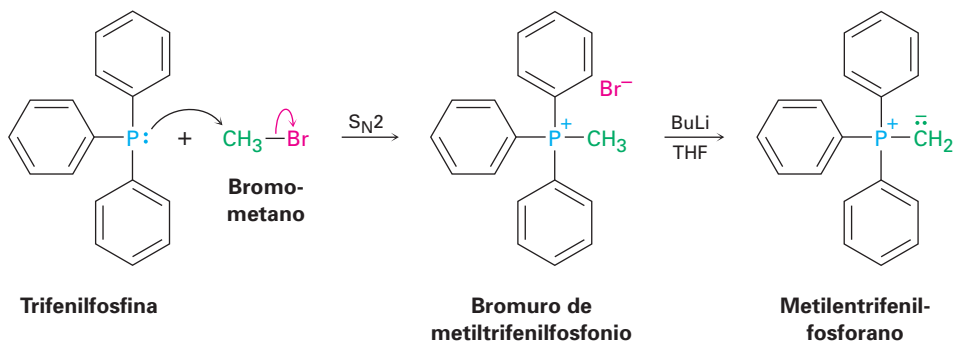
Figura 19.13

MECANISMO: El mecanismo de la reacción de Wittig entre un iluro de fósforo y un aldehído o una cetona para producir un alqueno.



mo de oxígeno del grupo carbonilo por el grupo $R_2C=$ unido originalmente al fósforo (figura 19.13).

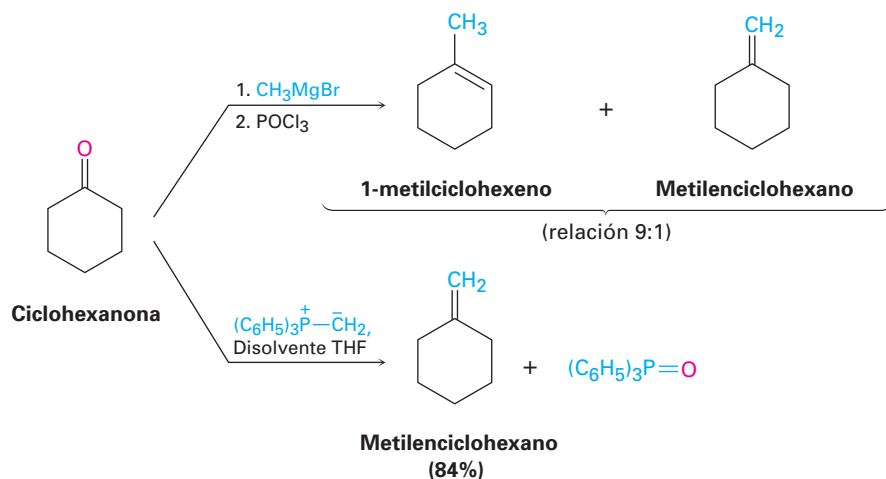
El iluro de fósforo necesario para la reacción de Wittig se prepara fácilmente por medio de una reacción S_N2 de los haluros de alquilo primarios (y algunos secundarios) con trifetilfosfina, seguida por el tratamiento con una base. La trifetilfosfina, $(Ph)_3P$, es un buen nucleófilo en las reacciones S_N2 , y los rendimientos de las sales resultantes de alquiltrifetilfosfonio son altos. Debido a la carga positiva en el fósforo, el hidrógeno en el carbono vecino es débilmente ácido y puede ser eliminado por una base fuerte como el butil-litio (BuLi) para generar el iluro neutro. Por ejemplo:



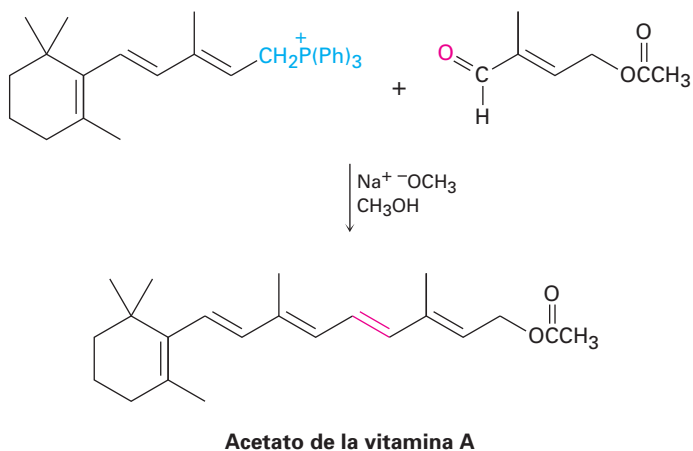
La reacción de Wittig es muy general, y se pueden preparar muchísimos alquenos monosustituídos, disustituídos y trisustituídos a partir de la combina-

ción del fosforano y el aldehído o la cetona apropiados. Sin embargo, no pueden prepararse alquenos tetrasustituídos debido al impedimento estérico durante la reacción.

El valor real de la reacción de Wittig radica en que produce un alqueno puro de estructura definida. El enlace C=C en el producto siempre está exactamente en el lugar del C=O reactivo, y no se forman isómeros del alqueno (con excepción de isómeros *E,Z*). Por ejemplo, la reacción de Wittig de la ciclohexanona con metiltrifenilfosforano sólo genera el alqueno metilenciclohexano como único producto. Por el contrario, la adición del bromuro de metilmagnesio a la ciclohexanona, seguida por la deshidratación con POCl₃, produce una mezcla de dos alquenos con una relación aproximada de 9:1.



Las reacciones de Wittig se utilizan comercialmente en la síntesis de numerosos agentes farmacéuticos. Por ejemplo, la compañía química alemana BASF prepara la vitamina A por medio de la reacción de Wittig entre un iluro de fósforo con 15 carbonos y un aldehído con 5 carbonos.



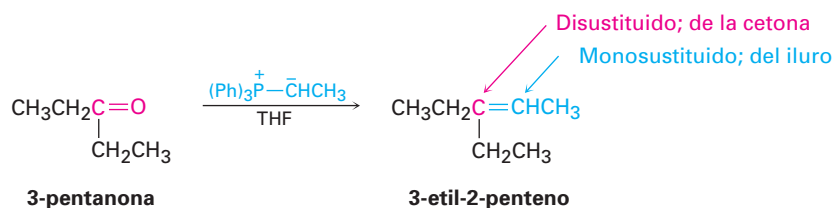
EJEMPLO RESUELTO 19.3

Síntesis de un alqueno utilizando una reacción de Wittig

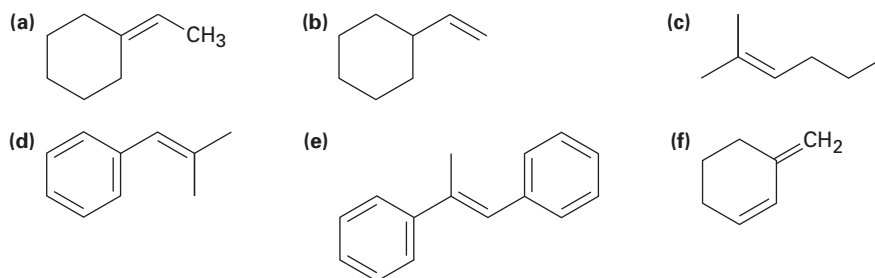
¿Qué compuesto carbonílico y qué iluro de fósforo podría utilizar para preparar el 3-etil-2-penteno?

Estrategia Un aldehído o una cetona reaccionan con un iluro de fósforo para producir un alqueno en el que el átomo de oxígeno del reactivo carbonílico es reemplazado por el $=CR_2$ del iluro. La preparación del iluro de fósforo por lo general involucra la reacción S_N2 del haluro de alquilo primario con trifenilfosfina, por lo que el iluro es típicamente primario, $RCH=P(Ph)_3$, lo cual significa que el carbono del alqueno disustituido en el producto proviene del reactivo carbonílico, mientras que el carbono del alqueno monosustituido proviene del iluro.

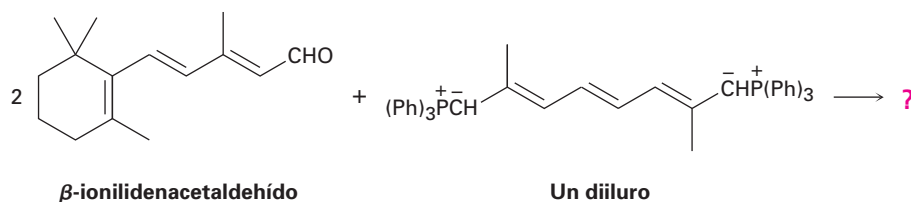
Solución



Problema 19.16 ¿Qué compuesto carbonílico y que iluro de fósforo podría utilizar para preparar cada uno de los siguientes compuestos?



Problema 19.17 El β -caroteno, un agente colorante de alimentos de color amarillo y la fuente dietética de la vitamina A, puede prepararse por una reacción de Wittig *doble* entre 2 equivalentes del β -ionilidenacetaldehído y un *diiluro*. Muestre la estructura del β -caroteno producido.



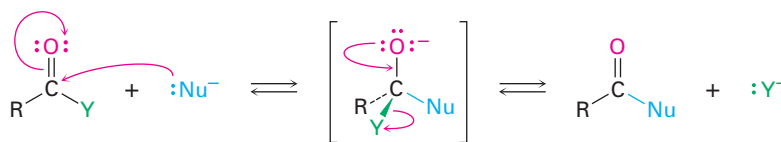
19.12 Reducciones biológicas

Como regla general, las reacciones de adición nucleofílicas sólo son características de los aldehídos y de las cetonas, no de los derivados de ácidos carboxílicos. La razón de la diferencia es estructural. Como se explicó previamente en *Introducción a los compuestos carbonílicos*, y como muestra la figura 19.14, el intermediario tetraédrico producido por la adición de un nucleófilo al derivado de ácido carboxílico puede eliminar un grupo saliente, llevando a una reacción de sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. Sin embargo, el intermediario tetraédrico producido por la adición de un nucleófilo a un aldehído o a una ceto-

Stanislao Cannizzaro

Stanislao Cannizzaro (1826-1910) nació en Palermo, Sicilia, hijo del jefe de policía. Estudió en la Universidad de Pisa con Raffaele Piria, y trabajó en París con Michel-Eugène Chevreul. En su juventud, tomó parte en la revolución siciliana de 1848 y en un momento estuvo condenado a muerte. Fue profesor de química en las universidades de Génova, Palermo y Roma, y es bien conocido por ser el primero en aclarar la diferencia entre átomos y moléculas.

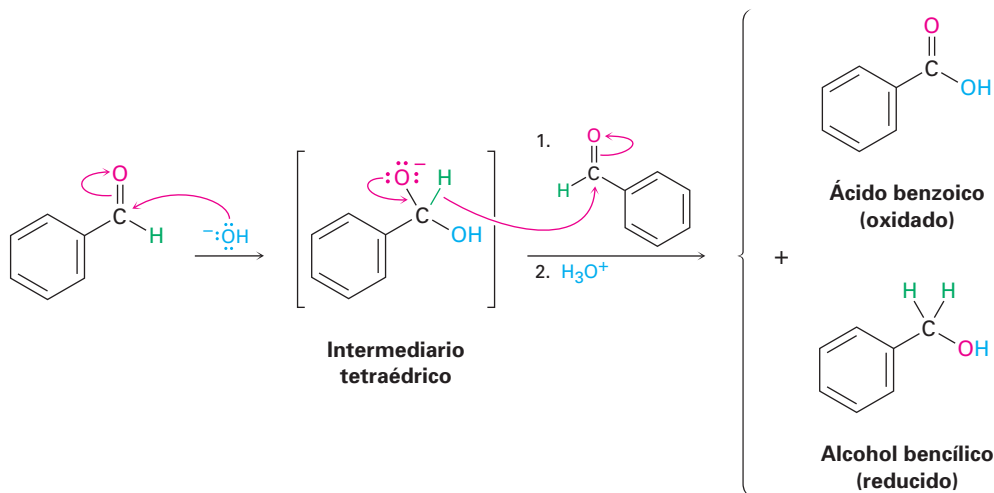
na sólo tiene sustituyentes alquilo o hidrógeno y por lo tanto no puede expulsar por lo general un grupo saliente; sin embargo, una excepción a esta regla es la **reacción de Cannizzaro**, descubierta en 1853.



La reacción ocurre cuando: $Y = -\text{Br}, -\text{Cl}, -\text{OR}, -\text{NR}_2$
 La reacción *NO* ocurre cuando: $Y = -\text{H}, -\text{R}$

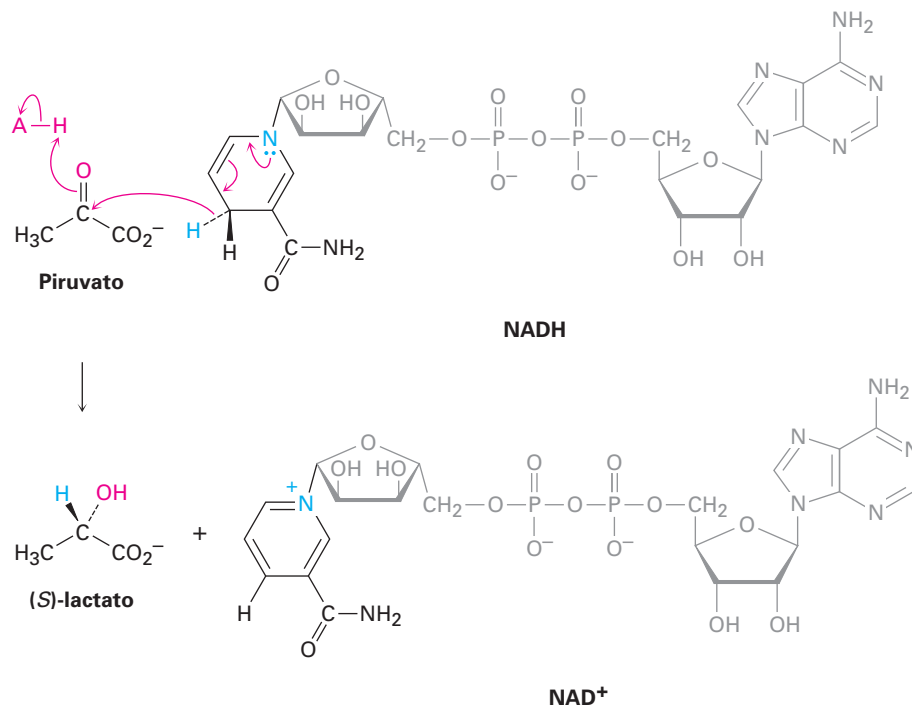
Figura 19.14 Los derivados de ácidos carboxílicos tienen un sustituyente electronegativo, $Y = -\text{Br}, -\text{Cl}, -\text{OR}, -\text{NR}_2$, que puede expulsarse como un grupo saliente del intermediario tetraédrico formado por la adición nucleofílica. Los aldehídos y las cetonas no tienen tal grupo saliente y por lo general no experimentan esta reacción.

La reacción de Cannizzaro ocurre por la adición nucleofílica del OH^- a un aldehído para dar un intermediario tetraédrico, *el cual expulsa el ion hidruro como un grupo saliente* y, por lo tanto, se oxida. Una segunda molécula del aldehído acepta el ion hidruro en otro paso de adición nucleofílica y, por lo tanto, se reduce. Por ejemplo, el benzaldehído produce alcohol bencílico más ácido benzoico cuando se calienta con NaOH acuoso.

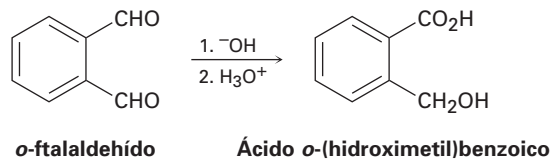


La reacción de Cannizzaro tiene poco uso pero es mecanísticamente interesante debido a que sirve como una analogía sencilla de laboratorio de la ruta biológica importante por la cual ocurren las reducciones sobre grupos carbonilos en los organismos vivos. Como vimos en la sección 17.4, en la naturaleza uno de los agentes reductores más importante es una sustancia llamada dinucleótido de la nicotinamida adenina reducida, NADH. La NADH dona el H^- a los aldehídos y a las cetonas, por lo que los reduce, de manera muy similar al intermediario alcóxido tetraédrico en una reacción de Cannizzaro. El par de electrones no enlazado en un átomo de nitrógeno de la NADH expulsa el H^- como grupo saliente, el cual se adiciona a un grupo carbonilo en otra molécula (figura 19.15). Como ejemplo, el piruvato se convierte a (*S*)-lactato durante la actividad muscular intensa, una reacción catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa.

Figura 19.15 El mecanismo de las reducciones biológicas de aldehídos y cetonas por la coenzima NADH.



Problema 19.18 Cuando el *o*-ftalaldehído se trata con una base, se forma el ácido *o*-(hidroximetil)benzoico. Muestre el mecanismo de esta reacción.



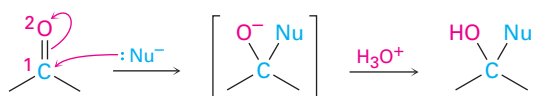
Problema 19.19 ¿Cuál es la estereoquímica de la reducción del piruvato mostrada en la figura 19.15? ¿La NADH pierde su hidrógeno *pro-R* o el *pro-S*? ¿La adición ocurre en la cara *Si* o en la cara *Re* del piruvato?

19.13 Adición nucleofílica conjugada a aldehídos y cetonas α,β -insaturados

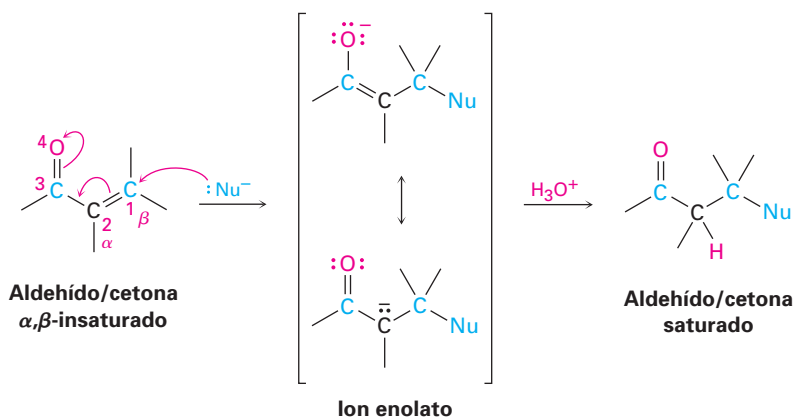
Todas las reacciones que hemos explicado hasta este punto han involucrado la adición de un nucleófilo directamente al grupo carbonilo, llamada **adición 1,2**. Estrechamente relacionada a esta adición directa está la **adición conjugada**, o **adición 1,4**, de un nucleófilo al enlace $\text{C}=\text{C}$ de un aldehído o de una cetona α,β -insaturados. (El átomo de carbono junto al grupo carbonilo con frecuencia se le llama *carbono α* , el carbono siguiente es el *carbono β* , y así sucesivamente; por tanto, un aldehído o una cetona α,β -insaturados tiene un enlace doble conjugado con el grupo carbonilo.) El producto inicial de la adición conjugada es un *ion enolato* estabilizado por resonancia, el cual experimenta típicamente la protonación en el carbono α para dar como producto un aldehído o una cetona saturado (figura 19.16).

Figura 19.16 Una comparación entre las reacciones de adición nucleofílica directa (1,2) y conjugada (1,4).

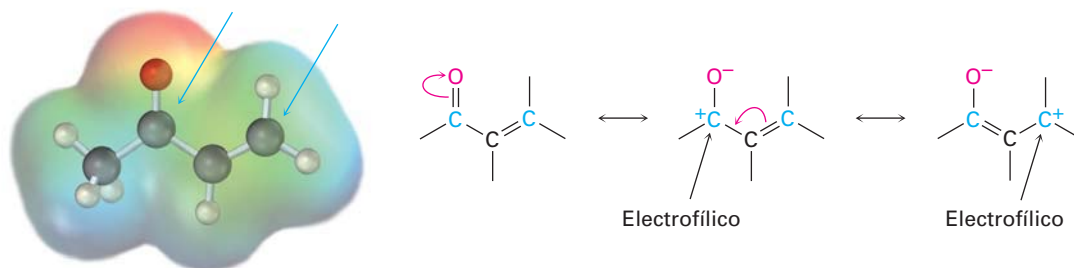
Adición directa (1,2)



Adición conjugada (1,4)

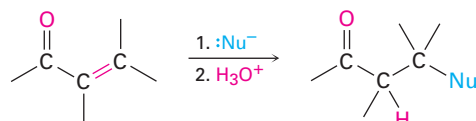


La adición conjugada de un nucleófilo a una cetona o a un aldehído α,β -insaturado es ocasionada por los mismos factores electrónicos que son responsables de la adición directa. El átomo de oxígeno electronegativo del compuesto carbonílico α,β -insaturado sustrae electrones del carbono β , por lo que lo hace pobre en electrones y más electrofílico que un carbono de un alqueno típico.

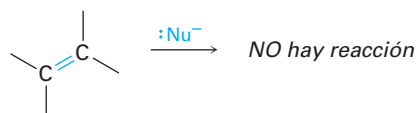


Como se observó previamente, la adición conjugada de un nucleófilo al carbono β de una cetona o de un aldehído α,β -insaturado conduce a un ion enolato intermedio, el cual se protona en el carbono α para dar el producto saturado (figura 19.16). El efecto neto es la adición de un nucleófilo al enlace $C=C$, con el grupo carbonilo sin cambio alguno. Por supuesto, de hecho el grupo carbonilo es crucial para el éxito de la reacción. El enlace $C=C$ no sería activado por la adición, y la reacción no ocurriría sin el grupo carbonilo.

Enlace doble activado

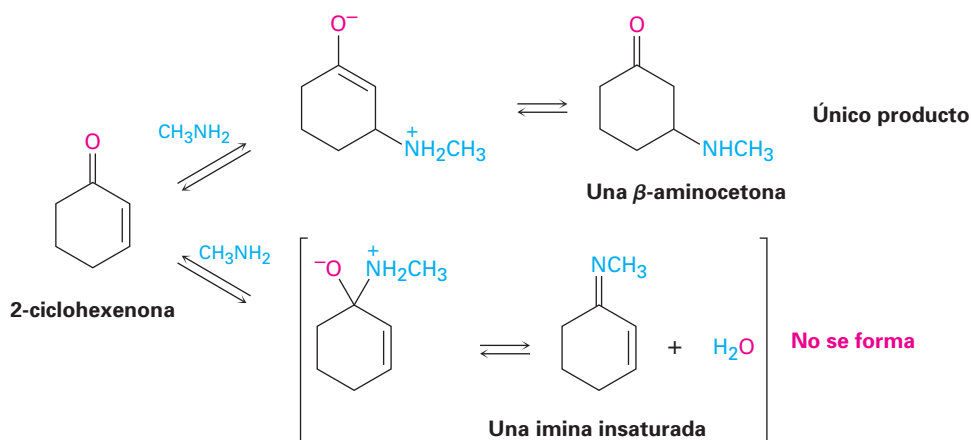


Enlace doble desactivado



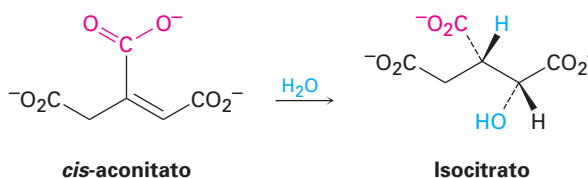
Adición conjugada de aminas

Las aminas primarias y secundarias se adicionan a las cetonas y a los aldehídos α,β -insaturados para producir β -aminoaldehídos y β -aminocetonas en vez de las iminas alternas. Bajo condiciones de reacción típicas, ambos modos de adición ocurren rápidamente. Pero debido a que las reacciones son reversibles, por lo general proceden con control termodinámico en lugar de control cinético (sección 14.3), así que con frecuencia se obtiene el producto más estable de la adición conjugada al excluir por completo el producto menos estable de la adición directa.



Adición conjugada de agua

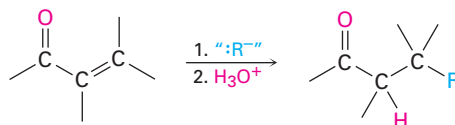
El agua puede adicionarse de forma reversible a los aldehídos y a las cetonas α,β -insaturados para producir β -hidroxialdehídos y β -hidroxicetonas, aunque por lo general la posición del equilibrio favorece al reactivo insaturado en vez de al aducto saturado. Una adición relacionada a un ácido carboxílico α,β -insaturado ocurre en numerosas rutas biológicas, como el ciclo del ácido cítrico del metabolismo de los alimentos donde un *cis*-aconitato se convierte en isocitrato por la adición conjugada de agua a un enlace doble.



Problema 19.20 | Asigne la estereoquímica *R* o *S* a los dos centros quirales en el isocitrato, y diga si el OH y el H se adicionan a la cara *Si* o a la cara *Re* del doble enlace.

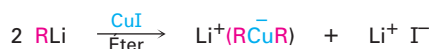
Adición conjugada de grupos alquilo: reacciones de organocupratos

La adición conjugada de un grupo alquilo a una cetona α,β -insaturada (pero no a un aldehído) es una de las reacciones de adición 1,4 más útiles, al igual que la adición directa de un reactivo de Grignard es una de las adiciones 1,2 más útiles.



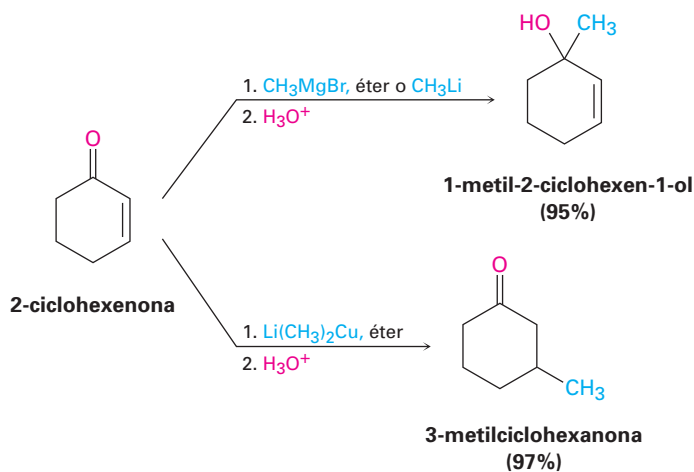
Cetona α,β -insaturada

La adición conjugada de un grupo alquilo se realiza tratando a la cetona α,β -insaturada con un reactivo organocuprato de litio. Como vimos en la sección 10.8, los reactivos de diorganocobre (Gilman) pueden prepararse por la reacción entre 1 equivalente de yoduro cuproso y 2 equivalentes de organolitio.



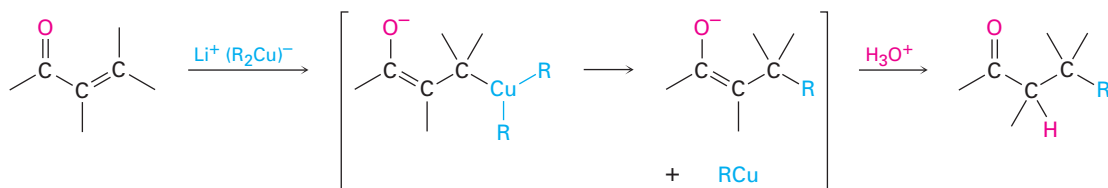
Un diorganocuprato
de litio
(reactivo de Gilman)

Los grupos alquilo primarios, secundarios e incluso los terciarios experimentan la reacción de adición, al igual que los grupos arilo y alquenoilo. Sin embargo, los grupos alquinoilo apenas reaccionan en el proceso de adición conjugada. Los reactivos de diorganocobre son únicos en su habilidad para dar productos de adición conjugados. Otros reactivos organometálicos, como los reactivos de Grignard y los organolitios, dan por lo general la adición directa a los carbonilos en la reacción con cetonas α,β -insaturadas.

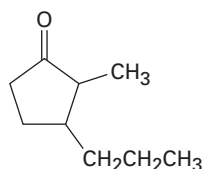


Se cree que el mecanismo de la reacción comprende la adición nucleofílica conjugada del anión diorganocobre, R_2Cu^- , a la enona para dar un intermedia-

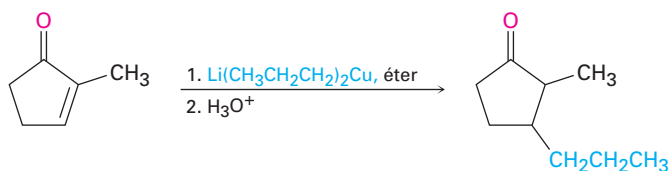
rio que contiene cobre. La transferencia de un grupo R y la eliminación de una especie neutra de organocobre, RCu, da el producto final.

**EJEMPLO RESUELTO 19.4****Síntesis utilizando reacciones de adición conjugada**

¿Cómo podría utilizar una reacción de adición conjugada para preparar la 2-metil-3-propilciclopentanona?

**2-metil-3-propilciclopentanona****Estrategia**

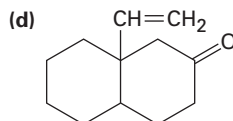
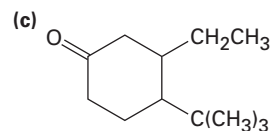
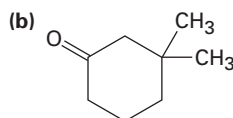
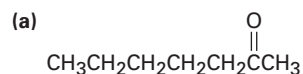
Una cetona con un grupo sustituyente en su posición β podría prepararse por una adición conjugada de ese grupo a una cetona α,β -insaturada. En el ejemplo presente, la molécula objetivo tiene un sustituyente propilo en el carbono β y, por lo tanto, podría prepararse a partir de la 2-metil-2-ciclopentenona por la reacción con dipropilcuprato de litio.

Solución**2-metil-2-ciclopentenona****2-metil-3-propilciclopentanona****Problema 19.21**

Cuando se trata la 2-ciclohexenona con HCN/KCN se obtiene un cetonitrilo saturado en lugar de una cianohidrina insaturada. Muestre la estructura del producto, y proponga un mecanismo para la reacción.

Problema 19.22

¿Cómo podrían utilizarse las reacciones de adición conjugada de reactivos diorganocupratos de litio para sintetizar los siguientes compuestos?



19.14 Espectroscopia de aldehídos y cetonas

Espectroscopia de infrarrojo

Los aldehídos y las cetonas muestran una fuerte absorción del enlace C=O en la región IR de 1660 a 1770 cm^{-1} , como lo muestran los espectros del benzaldehído y de la ciclohexanona (figura 19.17). Además, los aldehídos muestran dos absorciones del C–H características en el intervalo de 2720 a 2820 cm^{-1} .

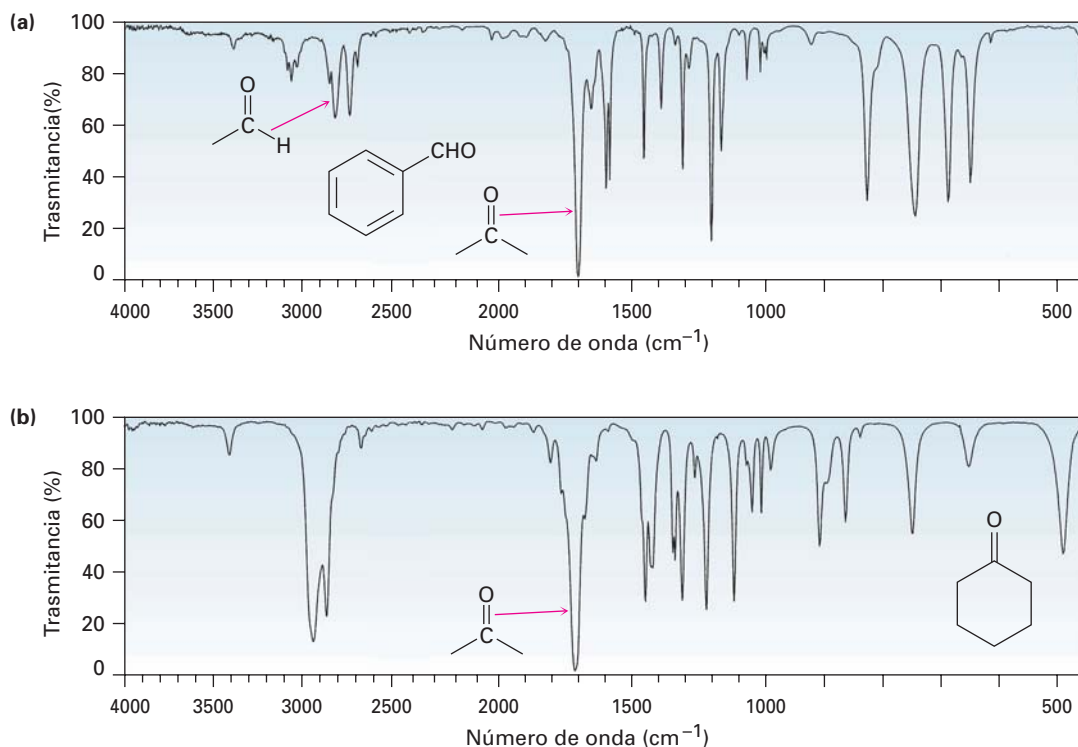


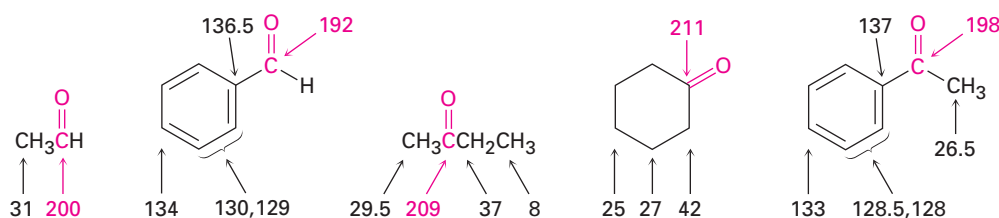
Figura 19.17 Espectros de infrarrojo del (a) benzaldehído y de la (b) ciclohexanona.

La posición exacta de la absorción del C=O es un diagnóstico de la naturaleza del grupo carbonilo. Como lo indica la información en la tabla 19.2, los aldehídos saturados por lo general muestran absorciones carbonílicas cerca de 1730 cm^{-1} en el espectro de IR, pero la conjugación del aldehído a un anillo aromático o a un enlace doble disminuye la absorción por 25 cm^{-1} , cerca de 1705 cm^{-1} . Las cetonas alifáticas saturadas y las ciclohexanonas absorben cercano a 1715 cm^{-1} , y la conjugación con un enlace doble o un anillo aromático disminuye de nuevo la absorción por 30 cm^{-1} de 1685 a 1690 cm^{-1} . La tensión angular en el grupo carbonilo ocasionada al reducir el tamaño del anillo de las cetonas cíclicas de cuatro a cinco incrementa la posición de la absorción.

Los valores dados en la tabla 19.2 son notablemente constantes de una cetona o de un aldehído a otro. Como resultado, la espectroscopia de IR es una poderosa herramienta para identificar el tipo de un grupo carbonilo en una molécula de estructura desconocida. Un compuesto desconocido que muestra una absorción en el IR en 1730 cm^{-1} es casi con seguridad un aldehído en vez de una cetona, un compuesto desconocido que muestra una absorción en el IR en 1750 cm^{-1} es casi por seguro una ciclohexanona, y así sucesivamente.

Los hidrógenos en el carbono, junto al grupo carbonilo, están ligeramente desprotegidos y por lo general absorben cerca de 2.0 a 2.3 ppm. Por ejemplo, el grupo metilo del acetaldehído en la figura 19.18 absorbe en 2.20 ppm. Las metilcetonas son particularmente distintivas debido a que siempre muestran un singulete definido de tres protones cerca de 2.1 ppm.

Los átomos de carbono del grupo carbonilo de los aldehídos y de las cetonas tienen resonancias características en la RMN-¹³C en el intervalo de 190 a 215 ppm. Dado que ningún otro tipo de carbonos absorben en este intervalo, la presencia de una absorción de RMN cerca de 200 ppm es una clara evidencia de un grupo carbonilo. Los carbonos de las cetonas y de los aldehídos saturados absorben por lo general en la región de 200 a 215 ppm, mientras que los carbonos carbonílicos aromáticos y α,β -insaturados absorben en la región de 190 a 200 ppm.

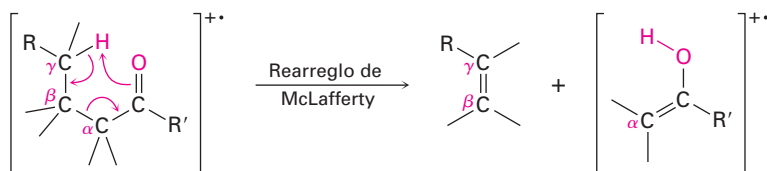


Espectrometría de masas

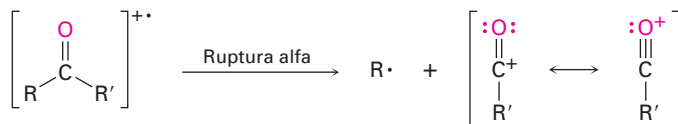
Los aldehídos y las cetonas alifáticas que tienen hidrógenos en su átomo de carbono gamma (γ) experimentan una ruptura característica del espectro de masas llamada **rearrreglo de McLafferty**. Se transfiere un átomo de hidrógeno del carbono γ al oxígeno del grupo carbonilo, se rompe el enlace entre los carbonos α y β , y se produce un fragmento del alqueno neutro. La carga permanece con el fragmento que contiene al oxígeno.

Fred Warren McLafferty

Fred Warren McLafferty (1923-) nació en Evanston, Illinois, y recibió su doctorado en 1950 en la Universidad de Cornell. Fue científico en la compañía química Dow de 1950 a 1964, antes de ser profesor de química en la Universidad de Purdue. En 1968, regresó a la Universidad de Cornell como profesor.



Además de la fragmentación por el rearrreglo de McLafferty, los aldehídos y las cetonas también experimentan la ruptura del enlace entre el grupo carbonilo y el carbono α , llamada ruptura α . La ruptura alfa produce un radical neutro y un catión acilo estabilizado por resonancia.



Los iones de los fragmentos del rearrreglo de McLafferty y de la ruptura α son visibles en el espectro de masas de la 5-metil-2-hexanona que se muestra en la figura 19.19. El rearrreglo de McLafferty con la pérdida del 2-metilpropeno produce un fragmento con $m/z = 58$. La ruptura alfa ocurre principalmente en el lado más sustituido del grupo carbonilo, conduciendo a un fragmento de $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ con $m/z = 43$.

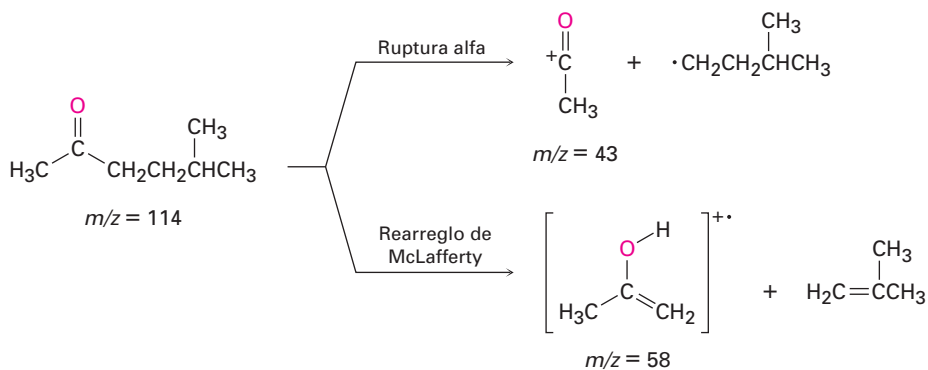
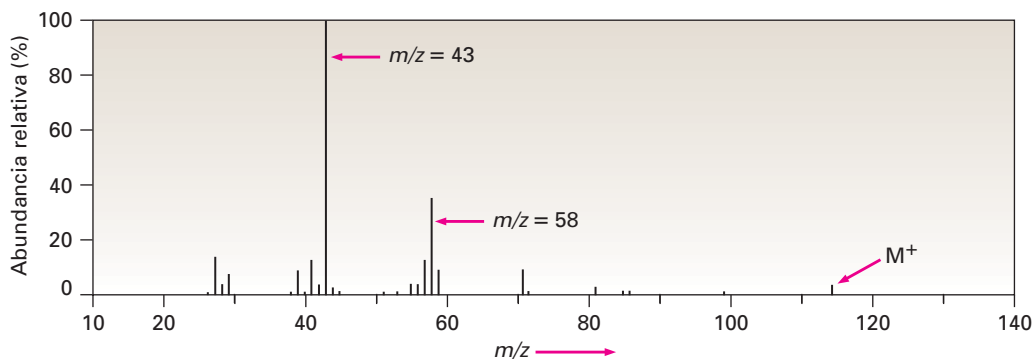
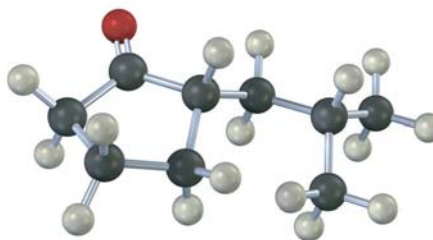


Figura 19.19 El espectro de masas de la 5-metil-2-hexanona. El pico en $m/z = 58$ se debe al rearreglo de McLafferty. El pico abundante en $m/z = 43$ se debe a la ruptura α en el lado más sustituido del grupo carbonilo. Note que el pico debido al ion molecular es muy pequeño.

- Problema 19.25** ¿Cómo podría utilizar la espectrometría de masas para distinguir entre los siguientes pares de isómeros?
- 3-metil-2-hexanona y 4-metil-2-hexanona
 - 3-heptanona y 4-heptanona
 - 2-metilpentanal y 3-metilpentanal

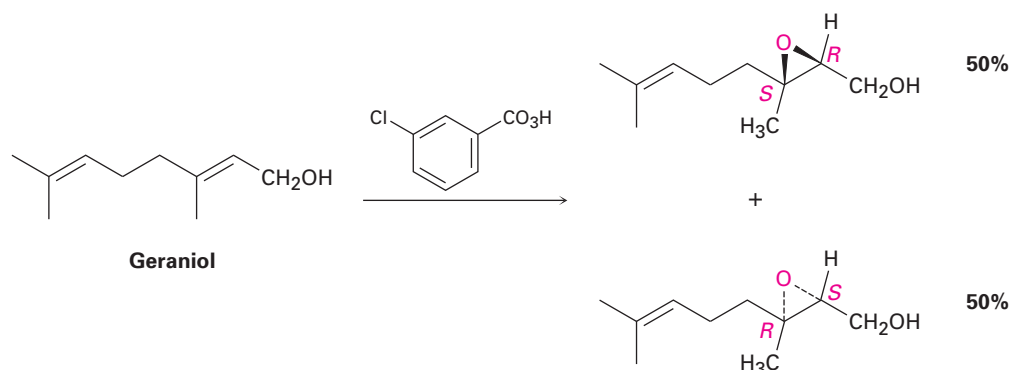
- Problema 19.26** Diga las absorciones IR y los picos del espectro de masas sobresalientes que esperaría para el siguiente compuesto:



Enfocado a . . .

Síntesis enantioselectiva

Siempre que se forma un producto quiral por la reacción entre reactivos aquirales, el producto es racémico; esto es, ambos enantiómeros del producto se forman en cantidades iguales. Por ejemplo, la reacción de epoxidación del geraniol con ácido *m*-cloroperoxibenzoico da una mezcla racémica de epóxidos (2*R*,3*S*) y (2*S*,3*R*).



Desafortunadamente, por lo general se da el caso de que sólo *uno* de los enantiómeros de un fármaco o de otra sustancia importante dada tiene las propiedades biológicas deseadas. Los otros enantiómeros podrían ser inactivos o hasta peligrosos. Por lo tanto, en la actualidad se está haciendo mucho esfuerzo en el desarrollo de métodos de síntesis *enantioselectivos*, los cuales producen sólo uno de los dos enantiómeros posibles. La síntesis enantioselectiva se ha vuelto tan importante que el Premio Nobel de química del 2001 fue otorgado a tres precursores en este campo: William S. Knowles, K. Barry Sharpless y Ryoji Noyori.

Existen varios métodos para la síntesis enantioselectiva, pero los más eficientes son aquellos que utilizan catalizadores quirales, para sostener temporalmente una molécula del sustrato en un ambiente asimétrico, exactamente la misma estrategia que la naturaleza utiliza cuando cataliza reacciones con enzimas quirales. Mientras permanece en ese ambiente asimétrico, el sustrato puede estar más abierto a la reacción de un lado que del otro, conduciendo a un exceso de un producto enantiomérico sobre el otro. Como analogía, piense cuando levanta una taza de café con la mano derecha para beber de ella. La taza por sí misma es aquiral, pero se vuelve quiral tan pronto como la levanta por la agarradera. Ahora un lado de la taza está frente a usted de tal manera

(continúa)

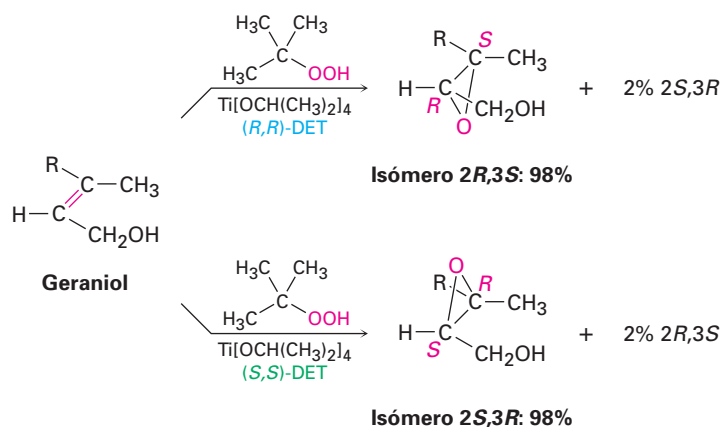
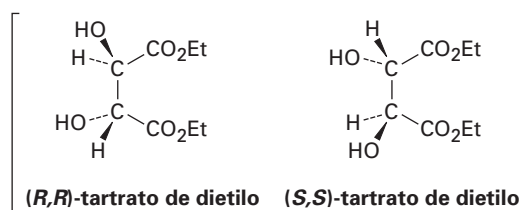


© Charles O'Rear/Corbis

Una sustancia preparada a partir del ácido tartárico que se encuentra en el fondo de este tanque de vino, cataliza reacciones enantioselectivas.

que puede beber de ella, pero otro lado está viendo en sentido opuesto a usted. Los dos lados son distintos, con un lado mucho más accesible para usted que el otro.

Entre las muchas reacciones enantioselectivas ahora conocidas, una de las más generales es la llamada epoxidación de Sharpless, en la cual un alcohol alílico, como el geraniol, se trata con hidroperóxido de *ter*-butilo, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OOH}$, en presencia de tetraisopropóxido de titanio y de tartrato de dietilo (DET) como un reactivo quiral auxiliar. Cuando se utiliza el tartrato (*R,R*), el geraniol se convierte en su epóxido *2R,3S* con selectividad del 98%, mientras que el uso del tartrato (*S,S*) da el enantiómero de epóxido *2S,3R*. Decimos que el producto principal en cada caso se forma con un *exceso enantiomérico* de 96%, lo que significa que 4% del producto es racémico (2% *2R,3S* más 2% *2S,3R*) y se forma un extra de 96% de un solo enantiómero. Los detalles mecanísticos por los cuales funciona el catalizador quiral son un poco complejos, aunque parece que está involucrado un complejo quiral de dos moléculas del tartrato con una de titanio.



RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

acetal [R₂C(OR')₂], 717
 adición 1,2, 725
 adición 1,4, 725
 adición conjugada, 725
 aldehído (RCHO), 695
 base de Schiff, 710
 betaína, 720
 carbanión, 708
 cetona (R₂C=O), 695
 cianohidrina [RCH(OH)C≡N],
 707
 enamina (R₂N—CR=CR₂),
 710
 grupo acilo, 697
 hemiacetal, 717
 iluro, 720
 imina (R₂C=NR), 710
 reacción de adición
 nucleofílica, 702
 reacción de Cannizzaro, 724
 reacción de Wittig, 720
 reacción de Wolff-Kishner, 715
 rearreglo de McLafferty, 732

Los aldehídos y las cetonas están entre los compuestos más importantes, tanto en la bioquímica como en la industria química. Los aldehídos por lo general se preparan en el laboratorio por la oxidación de alcoholes primarios o por la reducción parcial de ésteres. Las cetonas se preparan de manera similar por la oxidación de alcoholes secundarios o por la adición de reactivos diorganocupratos a cloruros de ácido.

La **reacción de adición nucleofílica** es la reacción más común de los aldehídos y de las cetonas. Pueden prepararse muchos tipos de productos diferentes por las adiciones nucleofílicas. Los aldehídos y las cetonas son reducidos por NaBH₄ o LiAlH₄ para producir alcoholes primarios y secundarios, respectivamente. La adición de reactivos de Grignard a aldehídos y cetonas también dan alcoholes (terciarios y secundarios, respectivamente), y la adición de HCN produce **cianohidrin**as. Las aminas primarias se adicionan a los compuestos carbonílicos produciendo **iminas**, y las aminas secundarias producen **enaminas**. La reacción de un aldehído o de una cetona con hidracina y una base da un alceno (la **reacción de Wolff-Kishner**). Los alcoholes se adicionan a los grupos carbonilo para producir **acetales**, los cuales son valiosos como grupos protectores. Los fosforanos se adicionan a los aldehídos y a las cetonas para dar alquenos (la **reacción de Wittig**) en los que el nuevo enlace C=C en el producto está exactamente donde estaba el enlace C=O en el material inicial.

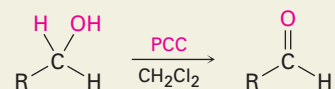
Los aldehídos y las cetonas α,β-insaturados con frecuencia reaccionan con nucleófilos para dar el producto de la **adición conjugada**, o **adición 1,4**. La reacción con un reactivo de diorganocobre es particularmente útil, la cual resulta en la adición de un grupo alquilo, arilo o alqueno al doble enlace.

La espectroscopia de IR es útil para identificar aldehídos y cetonas. Los grupos carbonilo absorben en el intervalo IR de 1660 a 1770 cm⁻¹, con la posición exacta se diagnostica el tipo de grupo carbonilo presente en la molécula. La espectroscopia de RMN-¹³C también es útil para los aldehídos y las cetonas debido a que sus carbonos carbonílicos muestran resonancias en el intervalo de 190 a 215 ppm. La RMN-¹H es útil para los protones —CHO de los aldehídos, los cuales absorben cerca de 10 ppm. Los aldehídos y las cetonas experimentan dos tipos característicos de fragmentación en la espectrometría de masas: la ruptura α y el **rearreglo de McLafferty**.

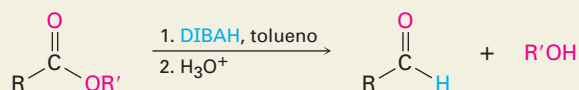
RESUMEN DE REACCIONES

1. Preparación de aldehídos (sección 19.2)

(a) Oxidación de alcoholes primarios (sección 17.7)

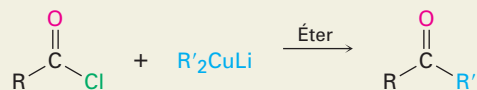


(b) Reducción parcial de ésteres (sección 19.2)



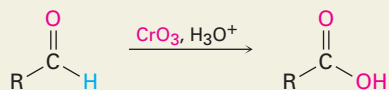
2. Preparación de cetonas (sección 19.2)

Reacción de diorganocupratos con cloruros de ácido



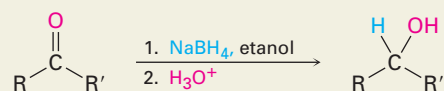
3. Reacciones de aldehídos (sección 19.3)

Oxidación para dar ácidos carboxílicos

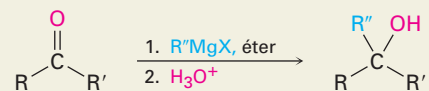


4. Reacciones de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas

(a) Adición de hidruro: alcoholes (sección 19.7)



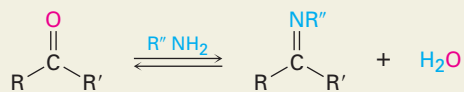
(b) Adición de reactivos de Grignard: alcoholes (sección 19.7)



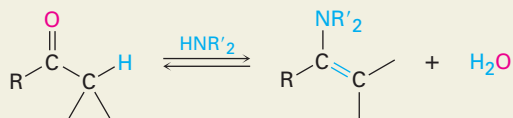
(c) Adición de HCN: cianohidrinás (sección 19.6)



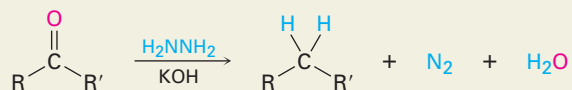
(d) Adición de aminas primarias: iminas (sección 19.8)



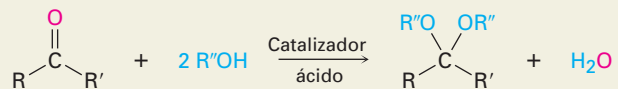
(e) Adición de aminas secundarias: enaminas (sección 19.8)



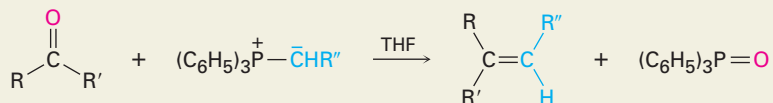
(f) Reacción de Wolff-Kishner (sección 19.9)



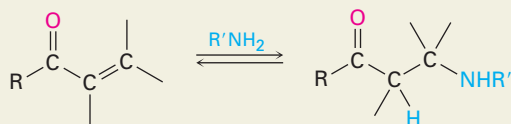
(g) Adición de alcoholes: acetales (sección 19.10)



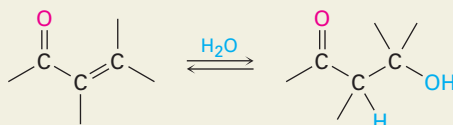
(h) Adición de iluros de fósforo: reacción de Wittig (sección 19.11)

5. Adiciones conjugada a aldehídos y cetonas α,β -insaturados (sección 19.13)

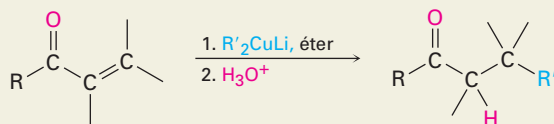
(a) Adición conjugada de aminas



(b) Adición conjugada de agua



(c) Adición conjugada de grupos alquilo: reacción con diorganocobre

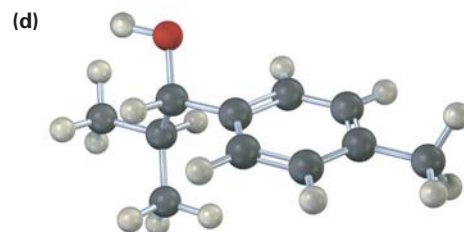
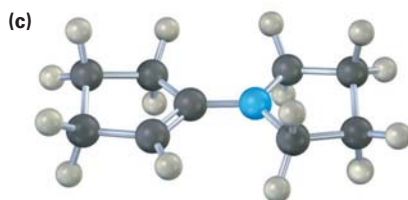
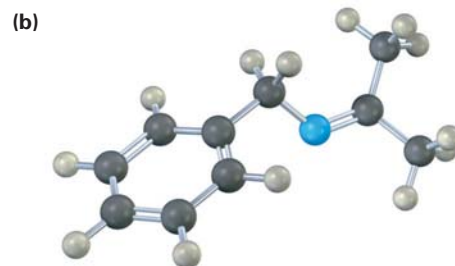
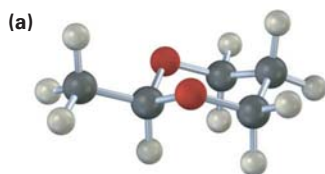


EJERCICIOS

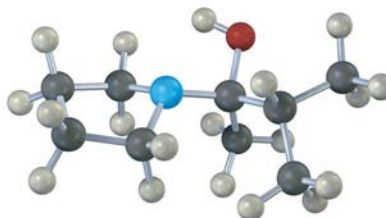
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 19.1 a 19.26 aparecen dentro del capítulo.)

19.27 Cada una de las siguientes sustancias pueden prepararse por una reacción de adición nucleofílica entre un aldehído o una cetona y un nucleófilo. Identifique los reactivos a partir de los cuales fueron preparadas. Si la sustancia es un acetal, identifique el compuesto carbonílico y el alcohol; si es una imina, identifique el compuesto carbonílico y la amina; y así sucesivamente.

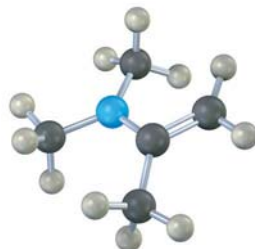


19.28 El siguiente modelo molecular representa un intermediario tetraédrico que resulta de la adición de un nucleófilo a un aldehído o a una cetona. Identifique los reactivos y escriba la estructura del producto final cuando se complete la reacción de adición nucleofílica.



19.29 Aquí se muestra la enamina preparada a partir de acetona y dimetilamina en su forma de energía más baja.

- (a) ¿Cuál es la geometría y la hibridación del átomo de nitrógeno?
 (b) ¿Qué orbital en el nitrógeno contiene los electrones del par de electrones no enlazado?
 (c) ¿Cuál es la relación geométrica entre los orbitales p del enlace doble y el orbital del nitrógeno que contiene el par de electrones no enlazado? ¿Por qué piensa que esta geometría representa la energía mínima?



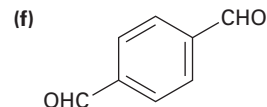
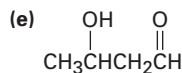
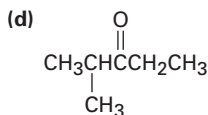
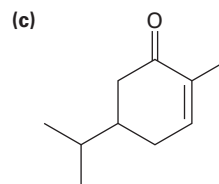
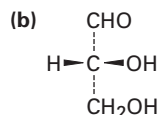
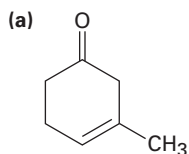
PROBLEMAS ADICIONALES

19.30 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:

- (a) Bromoacetona
 (b) (*S*)-2-hidroxiopropanal
 (c) 2-metil-3-heptanona
 (d) (*2S,3R*)-2,3,4-trihidroxiбутanal
 (e) 2,2,4,4-tetrametil-3-pentanona
 (f) 4-metil-3-penten-2-ona
 (g) Butanodial
 (h) 3-fenil-2-propenal
 (i) 6,6-dimetil-2,4-ciclohexadienona
 (j) *p*-nitroacetofenona

19.31 Dibuje y nombre los siete aldehídos y cetonas con la fórmula $C_5H_{10}O$. ¿Cuáles son quirales?

19.32 Dé los nombres de la IUPAC para las siguientes estructuras:



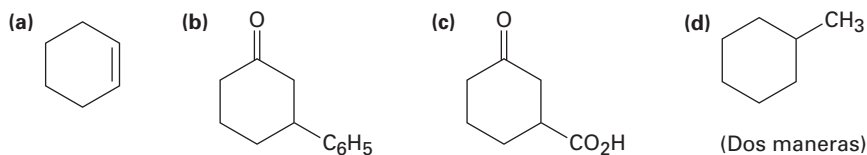
19.33 Dé las estructuras que se ajusten a las siguientes descripciones:

- (a) Una cetona α,β -insaturada, C_6H_8O (b) Una α -dicetona
 (c) Una cetona aromática, $C_9H_{10}O$ (d) Un dieno aldehído, C_7H_8O

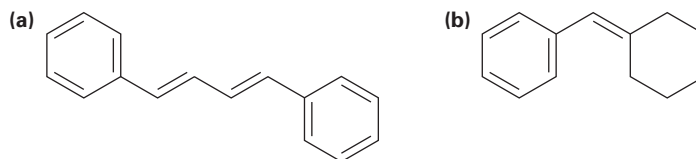
19.34 Prediga los productos de la reacción de (i) fenilacetaldehído y de (ii) acetofenona con los siguientes reactivos:

- | | |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| (a) NaBH_4 , después H_3O^+ | (b) Reactivo de Tollens |
| (c) NH_2OH , catalizador HCl | (d) CH_3MgBr , después H_3O^+ |
| (e) $2\text{CH}_3\text{OH}$, catalizador HCl | (f) H_2NNH_2 , KOH |
| (g) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}_2$ | (h) HCN , KCN |

19.35 ¿Cómo prepararía las siguientes sustancias a partir de la 2-ciclohexenona? Puede requerirse más de un paso.



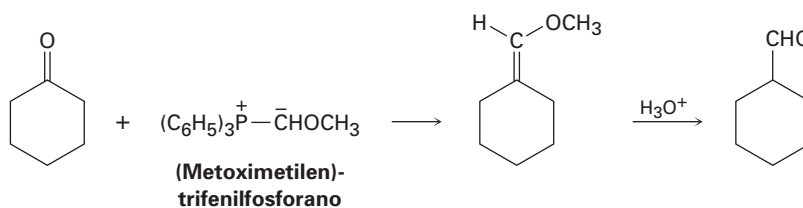
19.36 Muestre cómo podría utilizarse la reacción de Wittig para preparar los siguientes alquenos. Identifique el haluro de alquilo y los componentes carbonílicos que utilizaría.



19.37 ¿Cómo utilizaría la reacción de Grignard en un aldehído o en una cetona para sintetizar los siguientes compuestos?

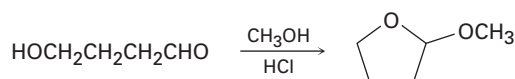
- | | |
|-------------------------|--------------------|
| (a) 2-pentanol | (b) 1-butanol |
| (c) 1-fenilciclohexanol | (d) Difenilmetanol |

19.38 Los aldehídos pueden prepararse por la reacción de Wittig utilizando (metoximetileno)-trifenilfosforano como el reactivo de Wittig e hidrolizando al producto con ácido. Por ejemplo:



- (a) ¿Cómo prepararía el fosforano necesario?
 (b) Proponga un mecanismo para el paso de hidrólisis.

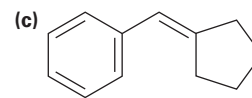
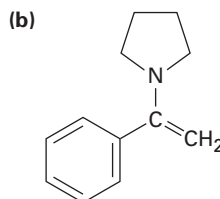
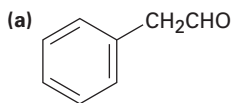
19.39 Cuando se trata el 4-hidroxibutanal con metanol en presencia de un catalizador ácido, se forma el 2-metoxitetrahydrofurano. Explique.



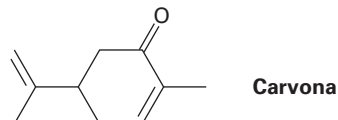
19.40 ¿Cómo podría realizar las siguientes transformaciones selectivas? Uno de los dos esquemas requiere un paso de protección. (Recuerde de la sección 19.5 que los aldehídos son más reactivos que las cetonas frente a la adición nucleofílica.)



19.41 ¿Cómo sintetizaría las siguientes sustancias a partir del benzaldehído y cualquier otro reactivo necesario?



19.42 La carvona es el constituyente principal del aceite de hierbabuena. ¿Qué productos esperaría de la reacción de la carvona con los siguientes reactivos?



- (a) $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^- \text{Li}^+$, después H_3O^+ (b) LiAlH_4 , después H_3O^+
 (c) CH_3NH_2 (d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, después H_3O^+
 (e) H_2/Pd (f) $\text{CrO}_3, \text{H}_3\text{O}^+$
 (g) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+ \text{CH}^- \text{CH}_3$ (h) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{HCl}$

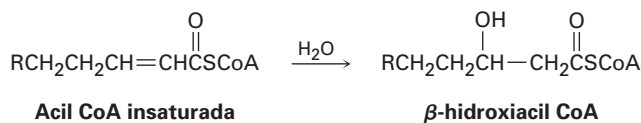
19.43 La reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ del (dibromometil)benceno, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHBr}_2$, con NaOH produce benzaldehído en vez de (dihidroximetil)benceno, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})_2$. Explique.

19.44 La reacción de la 2-butanona con HCN genera un producto quiral. ¿Qué estereoquímica tiene el producto? ¿Es ópticamente activo?

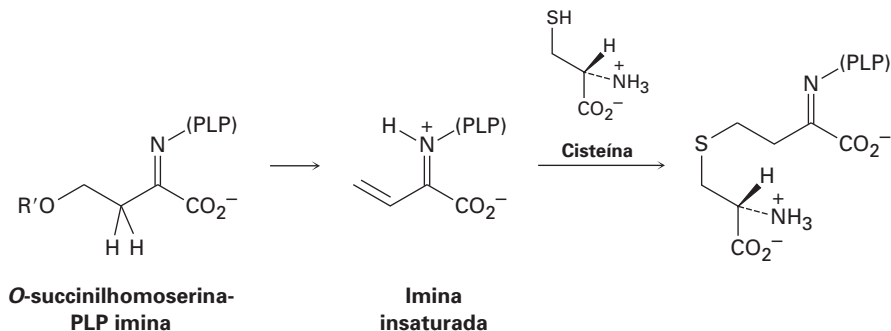
19.45 ¿Cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de la ciclohexanona?

- (a) 1-metilciclohexeno (b) 2-fenilciclohexanona
 (c) *cis*-1,2-ciclohexanodiol (d) 1-ciclohexilciclohexanol

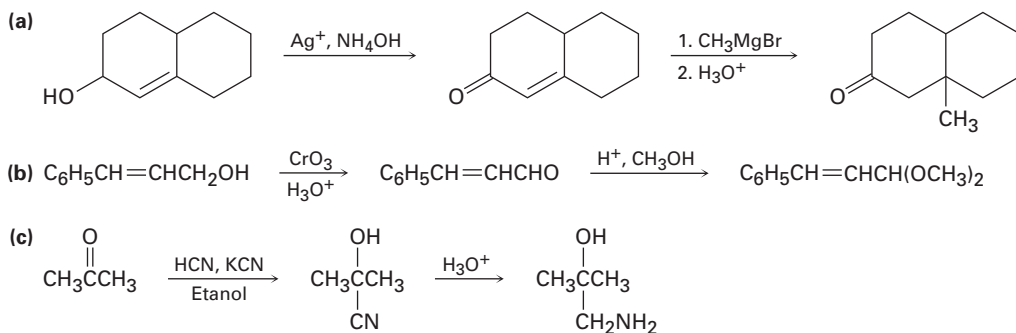
19.46 Una de las etapas en el metabolismo de las grasas es la reacción de una acil CoA insaturada con agua para dar la β -hidroxiacil CoA. Proponga un mecanismo.



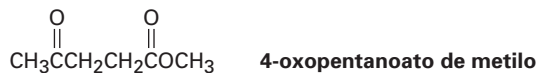
19.47 El aminoácido metionina se biosintetiza por una ruta que consta de varios pasos que incluye la reacción de una imina del fosfato de piridoxal (PLP) para dar una imina insaturada, la cual reacciona con la cisteína. ¿Qué tipos de reacciones están ocurriendo en los 2 pasos?



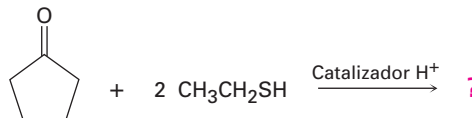
19.48 Cada uno de los siguientes esquemas de reacción contiene un o más errores. ¿Qué está incorrecto en cada caso? ¿Cómo corregiría cada esquema?



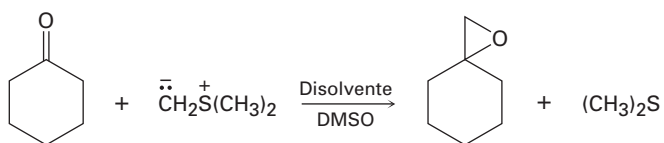
19.49 La 6-metil-5-hepten-2-ona es un constituyente del aceite del té de limón. ¿Cómo puede sintetizar esta sustancia a partir del 4-oxopentanoato de metilo?



19.50 Los aldehídos y las cetonas reaccionan con tioles para producir *tioacetales* al igual que reaccionan con alcoholes para producir acetales. Prediga el producto de la siguiente reacción, y proponga un mecanismo:

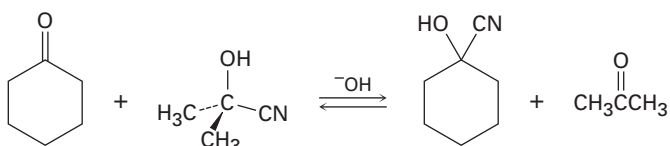


- 19.51** Las cetonas reaccionan con metiluro de dimetilsulfonio para producir epóxidos. Sugiera un mecanismo para la reacción.

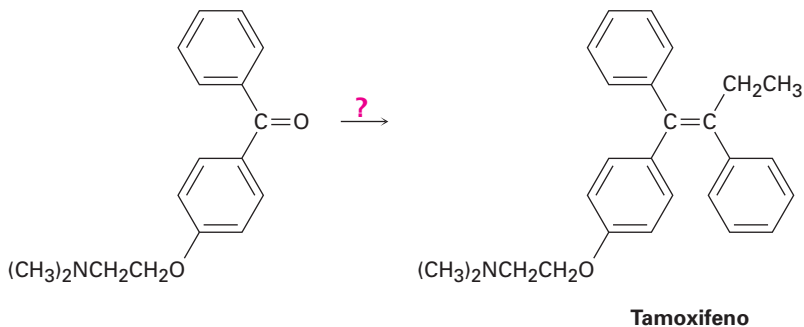


Metiluro de dimetilsulfonio

- 19.52** Cuando la ciclohexanona se calienta en la presencia de una gran cantidad de la cianohidrina de la acetona y una pequeña cantidad de una base, se forma la cianohidrina de la ciclohexanona y acetona. Proponga un mecanismo.

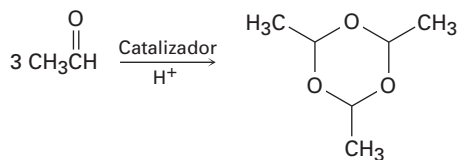


- 19.53** El tamoxifeno es un fármaco utilizado en el tratamiento de cáncer de mama. ¿Cómo prepararía el tamoxifeno a partir del benceno, la siguiente cetona y cualesquiera otros reactivos necesarios?



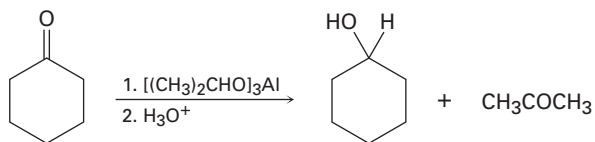
Tamoxifeno

- 19.54** El paraldehído, un agente sedante e hipnótico, el cual se prepara cuando se trata del acetaldehído con un catalizador ácido. Proponga un mecanismo para la reacción.

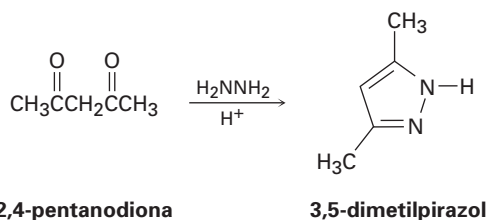


Paraldehído

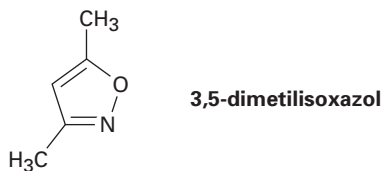
- 19.55** La reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley involucra la reducción de una cetona cuando se trata con un exceso de triisopropóxido de aluminio. El mecanismo del proceso está muy relacionado a la reacción de Cannizzaro en la que un ion hidruro actúa como un grupo saliente. Proponga un mecanismo.



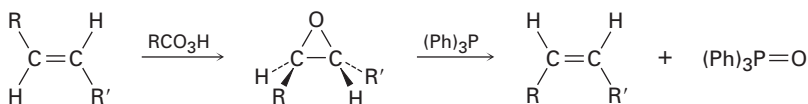
- 19.56** Proponga un mecanismo para explicar la formación de 3,5-dimetilpirazol a partir de la hidracina y la 2,4-pentanonodiona. Observe cuidadosamente para ver qué le ha sucedido a cada carbono de los grupos carbonilos al pasar de la materia prima al producto.



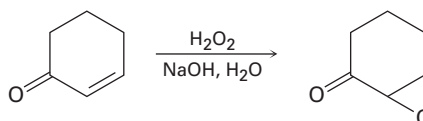
- 19.57** Con base en su respuesta al problema 19.56, proponga un mecanismo para la formación de 3,5-dimetilisoxazol a partir de la hidroxilamina y la 2,4-pentanonodiona.



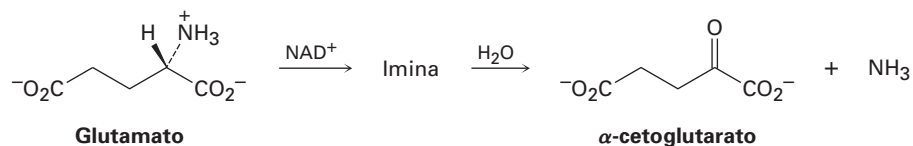
- 19.58** Los alquenos trans se convierten en sus isómeros cis y viceversa, en una epoxidación, el epóxido formado se trata con trifenilfosfina. Proponga un mecanismo para la reacción epóxido \rightarrow alqueno.



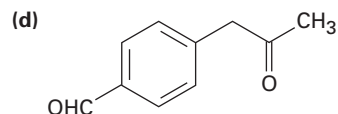
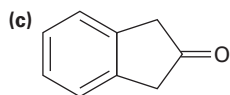
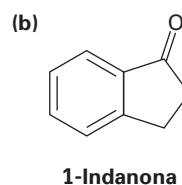
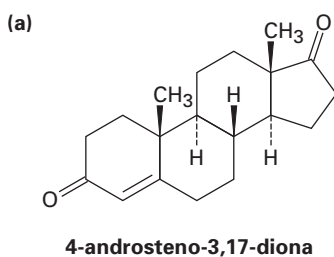
- 19.59** Cuando se trata de una cetona α,β -insaturada con el peróxido de hidrógeno básico acuoso se obtiene una epoxicetona. La reacción es específica para cetonas insaturadas; los enlaces dobles aislados de un alqueno no reaccionan. Proponga un mecanismo.



- 19.60** Una de las rutas biológicas por las cuales se convierte una amina en una cetona involucra dos pasos: (1) la oxidación de la amina por NAD^+ para dar una imina, y (2) la hidrólisis de la imina para dar una cetona más amoníaco. Por ejemplo, el glutamato se convierte en α -cetoglutarato por este proceso. Muestre la estructura de la imina intermediaria, y proponga un mecanismo para ambos pasos.

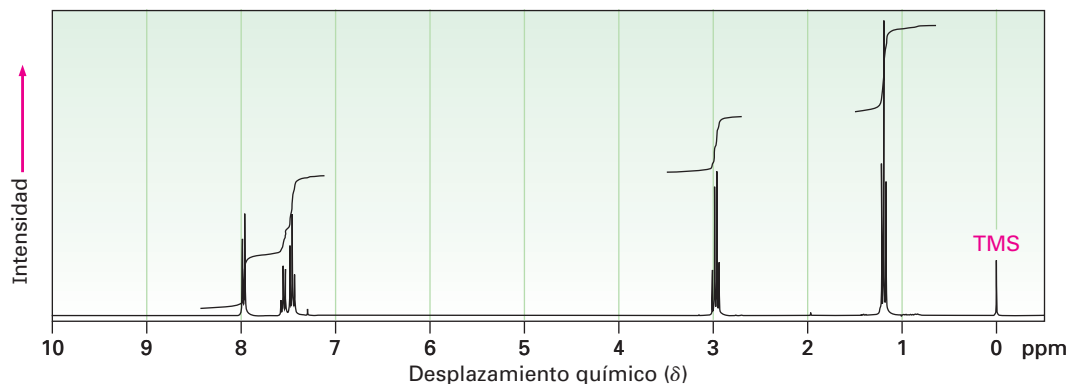


- 19.61** ¿En qué posición esperarías observar absorciones IR para las siguientes moléculas?

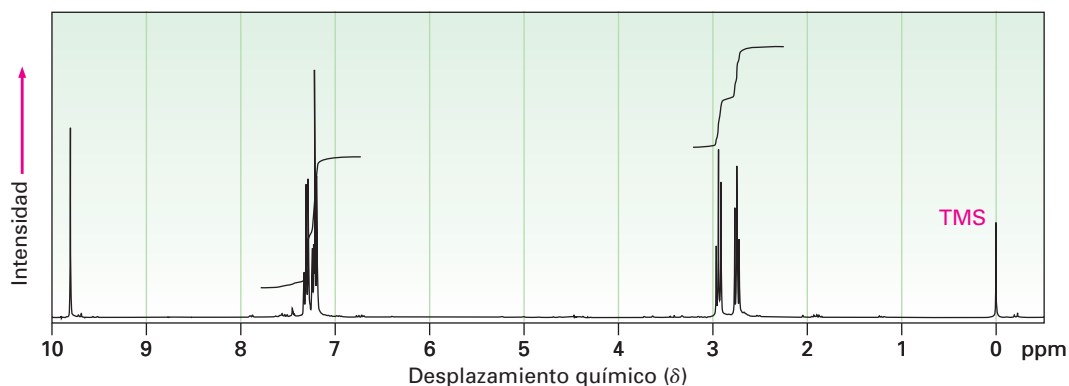


- 19.62** La deshidratación catalizada por ácido de la 3-hidroxi-3-fenilciclohexanona conduce a una cetona insaturada. ¿Qué estructuras son posibles para el producto? ¿En qué posición en el espectro de IR esperarías que absorba cada una? Si el producto real tiene una absorción en 1670 cm^{-1} , ¿cuál es su estructura?
- 19.63** El compuesto **A**, $\text{MM} = 86$, muestra una absorción IR en 1730 cm^{-1} y un espectro de RMN^{-1}H muy sencillo con señales en 9.7 ppm (1H, singlete) y 1.2 ppm (9H, singlete). Proponga una estructura para **A**.
- 19.64** El compuesto **B** es isomérico con **A** (problema 19.63) y muestra una banda de IR en 1715 cm^{-1} . El espectro de **B** de RMN^{-1}H tiene señales en 2.4 ppm (1H, septeto, $J = 7\text{ Hz}$), 2.1 ppm (3H, singlete) y 1.2 ppm (6H, doblete, $J = 7\text{ Hz}$). ¿Cuál es la estructura de **B**?

- 19.65** El espectro de RMN- ^1H mostrado es el de un compuesto con la fórmula $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$. ¿Cuántos enlaces dobles y/o anillos contiene este compuesto? Si el compuesto desconocido tiene una absorción IR en 1690 cm^{-1} , ¿cuál es la estructura probable?

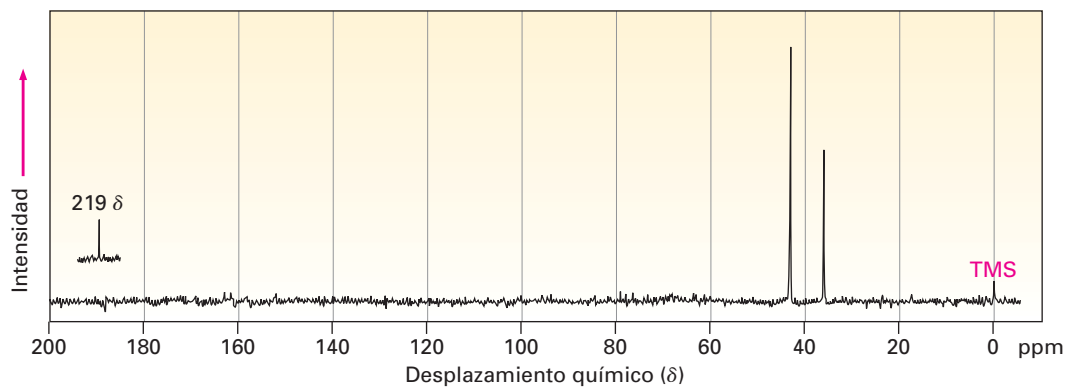


- 19.66** El espectro de RMN- ^1H mostrado es el de un compuesto isomérico al del problema 19.65. Este isómero tiene una absorción IR en 1730 cm^{-1} . Proponga una estructura. [Nota: Los protones del aldehído (CHO) con frecuencia muestran bajas constantes de acoplamiento a los hidrógenos adyacentes, así que no es siempre aparente la división de las señales del aldehído.]



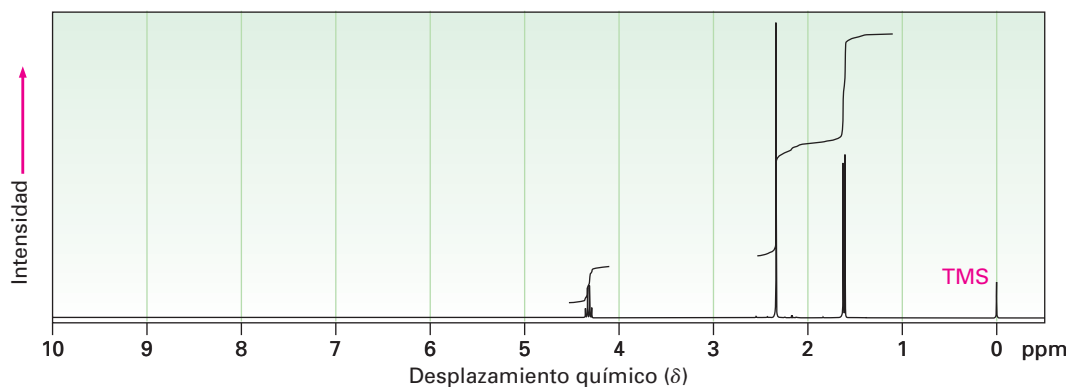
- 19.67** Proponga estructuras para las moléculas que coincidan con las siguientes descripciones. Suponga que los tipos de carbonos (1° , 2° , 3° o 4°) han sido asignados por la DEPT-RMN.
- $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$; IR: 1715 cm^{-1} ; RMN- ^{13}C : 8.0 ppm (1°), 18.5 ppm (1°), 33.5 ppm (2°), 40.6 ppm (3°), 214.0 ppm (4°)
 - $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$; IR: 1730 cm^{-1} ; RMN- ^{13}C : 22.6 ppm (1°), 23.6 ppm (3°), 52.8 ppm (2°), 202.4 ppm (3°)
 - $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$; IR: 1680 cm^{-1} ; RMN- ^{13}C : 22.9 ppm (2°), 25.8 ppm (2°), 38.2 ppm (2°), 129.8 ppm (3°), 150.6 ppm (3°), 198.7 ppm (4°)

19.68 El compuesto A, $C_8H_{10}O_2$, tiene una absorción IR intensa en 1750 cm^{-1} y da el siguiente espectro de RMN- ^{13}C . Proponga una estructura para A.

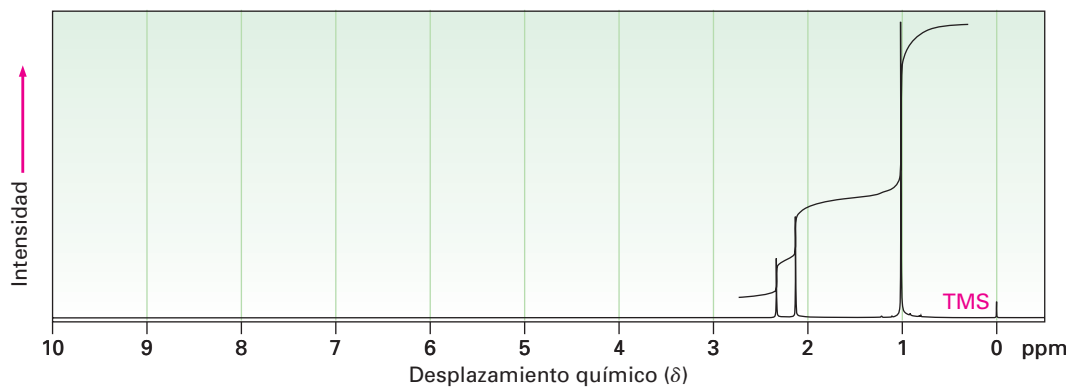


19.69 Proponga estructuras para las cetonas o los aldehídos que tengan los siguientes espectros de RMN- 1H :

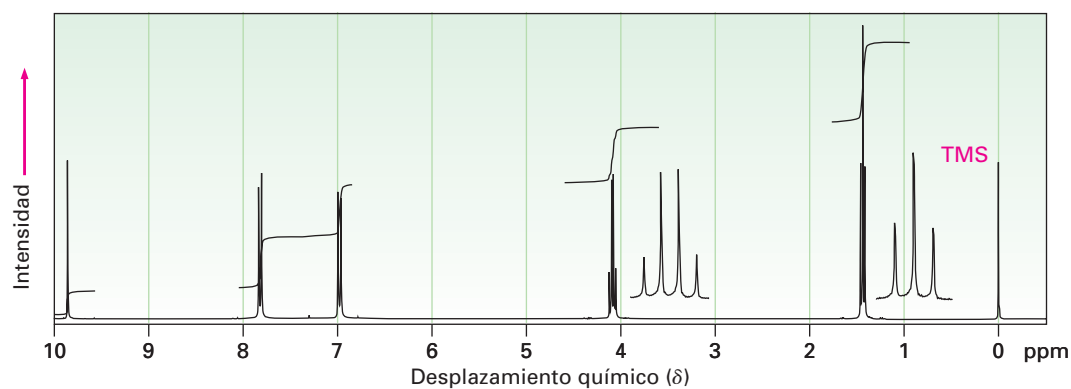
(a) C_4H_7ClO
IR: 1715 cm^{-1}



(b) $C_7H_{14}O$
IR: 1710 cm^{-1}

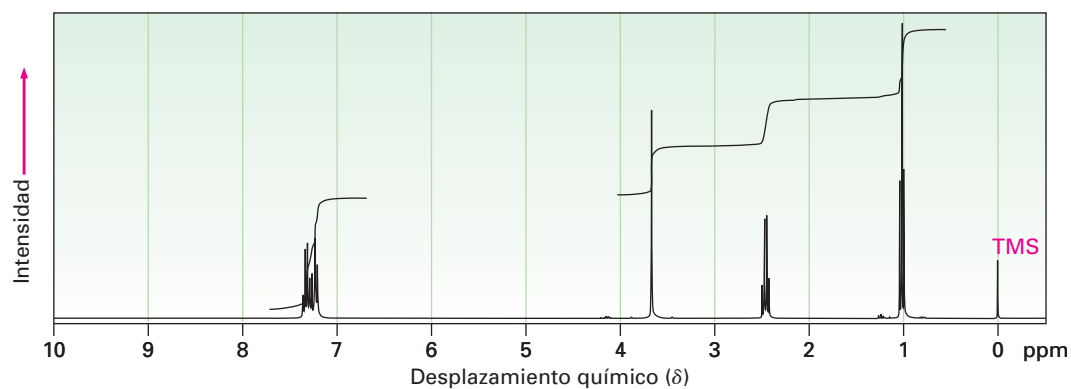


(c) $C_9H_{10}O_2$
IR: 1695 cm^{-1}

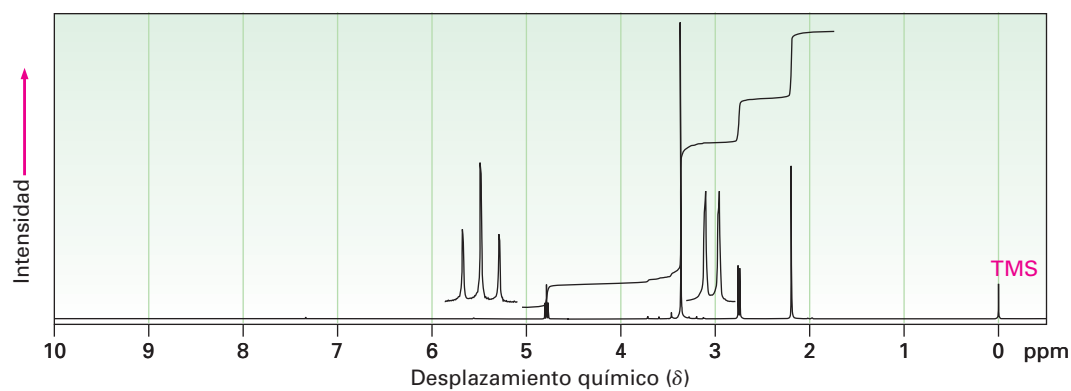


19.70 Proponga estructuras para las cetonas o los aldehídos que tengan los siguientes espectros de RMN- 1H :

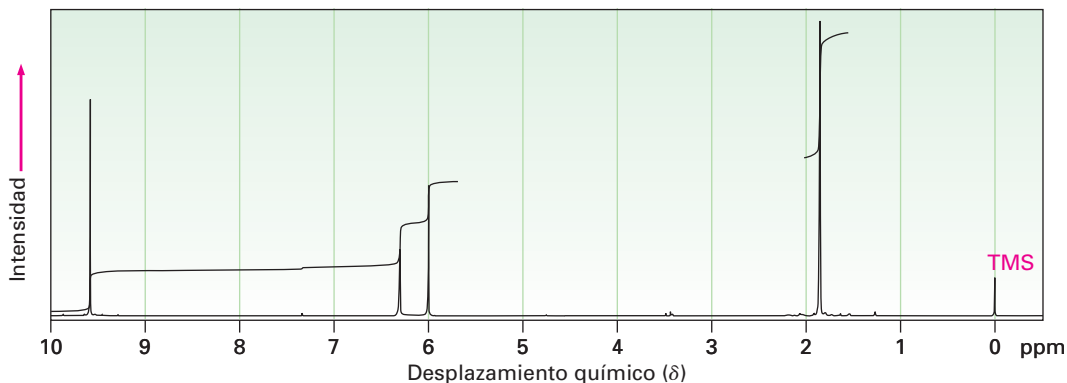
(a) $C_{10}H_{12}O$
IR: 1710 cm^{-1}



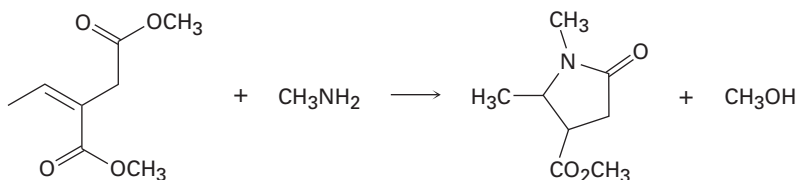
(b) $C_6H_{12}O_3$
IR: 1715 cm^{-1}



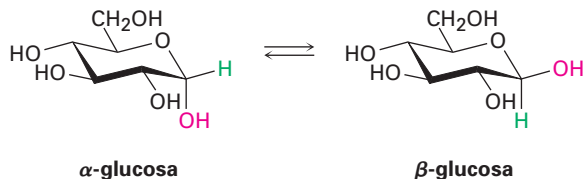
(c) C_4H_6O
IR: 1690 cm^{-1}



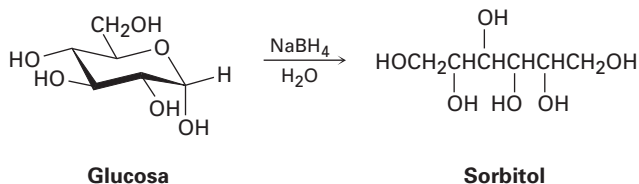
19.71 La aminas primarias reaccionan con ésteres para producir amidas: $RCO_2R' + R''NH_2 \rightarrow RCONHR'' + R'OH$. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción de un éster α,β -insaturado.



19.72 Cuando se disuelven cristales de α -glucosa pura en agua, ocurre lentamente la isomerización para producir β -glucosa. Proponga un mecanismo para la isomerización.



19.73 Cuando la glucosa (problema 19.72) se trata con NaBH_4 , ocurre una reacción para producir *sorbitol*, un polialcohol utilizado comúnmente como un aditivo alimenticio. Muestre cómo ocurre esta reducción.

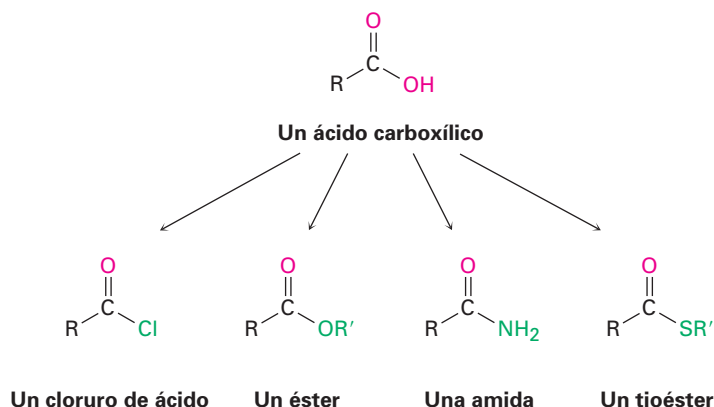




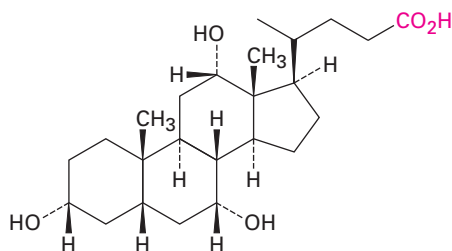
20

Ácidos carboxílicos y nitrilos

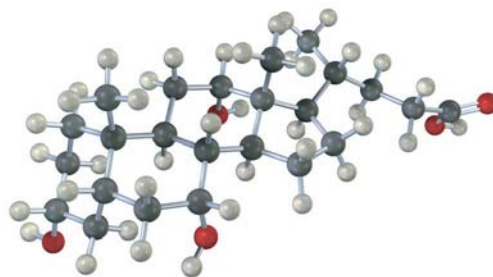
Los **ácidos carboxílicos**, RCO_2H , ocupan una posición central entre los compuestos carbonílicos. No sólo son valiosos por sí mismos, sino que también sirven como materias prima para la preparación de numerosos *derivados de acilo* como los cloruros de ácido, los ésteres, las amidas y los tioésteres. Además, los ácidos carboxílicos están presentes en la mayor parte de las rutas biológicas. En este capítulo veremos los ácidos y los *nitrilos* ($\text{RC}\equiv\text{N}$), que son compuestos muy relacionados, y en el siguiente capítulo los derivados de acilo.



En la naturaleza se encuentran muchos ácidos carboxílicos: el ácido acético, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, es el compuesto orgánico principal del vinagre; el ácido butanoico, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, es el responsable del olor rancio de la mantequilla agria; y el ácido hexanoico (ácido caproico), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$, es el responsable del aroma inconfundible de las cabras y de los calcetines de gimnasia sucios (el nombre proviene del latín *capere*, que significa “cabra”). Otros ejemplos son el ácido cólico, un componente principal de la bilis humana, y los ácidos alifáticos de cadena larga como el ácido palmítico, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$, un precursor biológico de las grasas y de los aceites vegetales.



Ácido cólico



En Estados Unidos se producen al año aproximadamente 2.5 millones de toneladas de ácido acético para una gran variedad de propósitos, que incluyen la preparación del polímero acetato de vinilo utilizado en pinturas y en adhesivos. Alrededor del 20% del ácido acético sintetizado industrialmente se obtiene por la oxidación del acetaldehído. La mayor parte del 80% restante se prepara por la reacción del metanol con monóxido de carbono, en presencia de un catalizador de rodio.



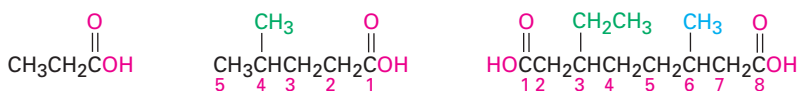
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Los ácidos carboxílicos están presentes en muchos procesos industriales y en la mayor parte de las rutas biológicas, y son las materias primas a partir de las cuales se preparan otros derivados acídicos; por lo tanto, la comprensión de sus propiedades y reacciones es fundamental para entender la química orgánica. En este capítulo, veremos los ácidos y los *nitrilos* ($\text{RC}\equiv\text{N}$), compuestos muy relacionados. En el siguiente capítulo, veremos los derivados de acilo.

20.1 Nomenclatura de ácidos carboxílicos y nitrilos

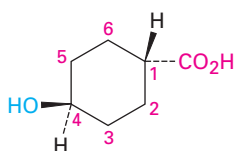
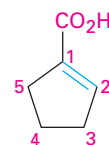
Ácidos carboxílicos, RCO_2H

Los ácidos carboxílicos sencillos derivados a partir de alcanos de cadena abierta se nombran sistemáticamente reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano correspondiente por la terminación *-oico*, y se antepone la palabra *ácido*; se numera C1 el átomo de carbono del $-\text{CO}_2\text{H}$.



Ácido propanoico Ácido 4-metilpentanoico Ácido 3-etil-6-metiloctanodioico

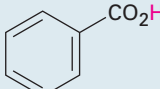
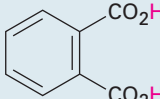
Los compuestos que tienen un grupo $-\text{CO}_2\text{H}$ unido al anillo se nombran utilizando el sufijo *-carboxílico* y se antepone la palabra *ácido*. En este sistema el carbono del CO_2H está unido al C1 y no se numera; como sustituyente, al grupo CO_2H se le llama **grupo carboxilo**.

Ácido *trans*-4-hidroxiciclohexanocarboxílico

Ácido 1-ciclopentenoicarboxílico

Debido a que muchos ácidos carboxílicos estaban entre los primeros compuestos orgánicos que se aislaron y purificaron, existe un gran número de nombres comunes (tabla 20.1) y, en particular, los bioquímicos hacen uso frecuente de estos nombres. En este libro utilizaremos los nombres sistemáticos, con unas cuantas excepciones, tales como el ácido fórmico (metanoico) y el ácido acético (etanoico), cuyos nombres son aceptados por la IUPAC, y son tan bien conocidos que no tiene sentido referirse a ellos de otra manera. En la tabla 20.1 también están enlistados los nombres comunes utilizados para los grupos acilo derivados a partir de los ácidos correspondientes. A excepción de los primeros compuestos que se encuentran en la parte superior de la tabla 20.1, los grupos acilo se nombran cambiando la terminación *-ico* u *-oico* del *ácido* por *-oílo*.

Tabla 20.1 Nombres comunes de algunos ácidos carboxílicos y grupos acilo

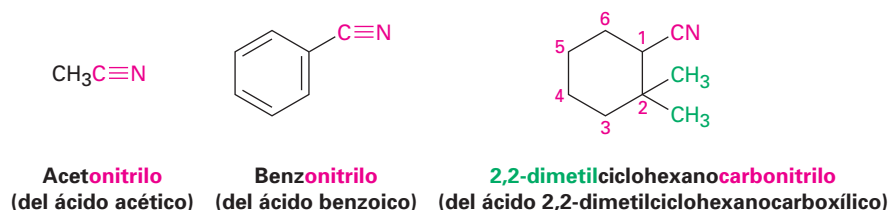
Estructura	Nombre	Grupo acilo
HCO_2H	Fórmico	Formilo
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	Acético	Acetilo
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Propiónico	Propionilo
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Butírico	Butirilo
$\text{HO}_2\text{CCO}_2\text{H}$	Oxálico	Oxaloílo
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Malónico	Malonilo
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Succínico	Succinilo
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Glutárico	Glutarilo
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Adípico	Adipoílo
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{H}$	Acrílico	Acriloílo
$\text{HO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	Maleico (cis)	Maleoílo
	Fumárico (trans)	Fumaroílo
$\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Glicólico	Glicoloílo
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$	Láctico	Lactoílo
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CCO}_2\text{H} \end{array}$	Pirúvico	Piruvoílo
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HOCH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$	Glicérico	Gliceroílo
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HO}_2\text{CCHCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Málico	Maloílo
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HO}_2\text{CCCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Oxaloacético	Oxaloacetilo
	Benzoico	Benzoílo
	Ftálico	Ftaloílo

Nitrilos, $RC\equiv N$

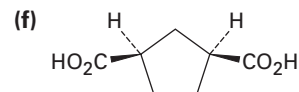
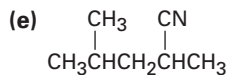
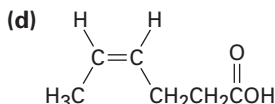
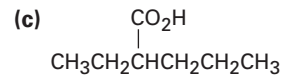
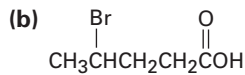
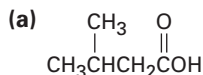
Los compuestos que contienen el grupo funcional $-C\equiv N$ se llaman **nitrilos** y experimentan alguna química similar a la de los ácidos carboxílicos. Los nitrilos sencillos de cadena abierta se nombran añadiendo *-nitrilo* como un sufijo al nombre del alcano, numerando el carbono del nitrilo como C1.



Los nitrilos también pueden nombrarse como derivados de los ácidos carboxílicos reemplazando la terminación *-ico* u *-oico* del ácido por *-onitrilo*, o reemplazando la terminación *-carboxílico* del ácido por *carbonitrilo*. El átomo de carbono del nitrilo está unido al C1 pero no se numera.



Problema 20.1 Dé los nombres de la IUPAC para los compuestos siguientes:



Problema 20.2 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres de la IUPAC:

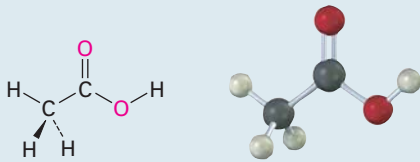
- (a) Ácido 2,3-dimetilhexanoico (b) Ácido 4-metilpentanoico
(c) Ácido *trans*-1,2-ciclobutanodicarboxílico (d) Ácido *o*-hidroxibenzoico
(e) Ácido (9Z,12Z)-9,12-octadecadienoico (f) 2-pentenitrilo

20.2 Estructura y propiedades de los ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos son similares en varios aspectos a las cetonas y a los alcoholes. Al igual que las cetonas, el carbono del grupo carboxilo tiene hibridación sp^2 y, por lo tanto, los grupos ácido carboxílico son planos con ángulos de enlace del $C-C=O$ y del $O=C-O$ de aproximadamente 120° (tabla 20.2).

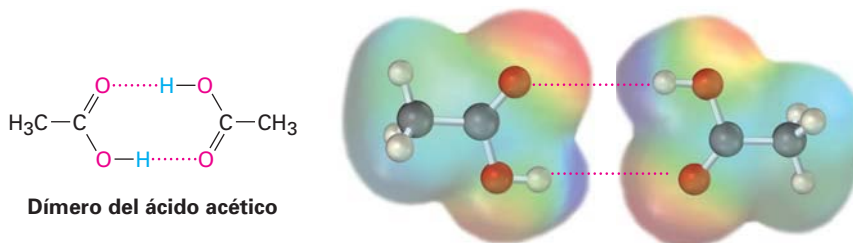
Al igual que los alcoholes, los ácidos carboxílicos están fuertemente asociados debido al puente de hidrógeno. La mayor parte de los ácidos carboxílicos existen como dímeros cíclicos unidos entre sí por dos puentes de hidrógeno. Este fuerte puente de hidrógeno tiene un efecto notable en los puntos de ebullición, haciendo que los ácidos carboxílicos tengan puntos de ebullición a temperaturas superiores a los de los alcoholes correspondientes. Por ejemplo, el ácido

Tabla 20.2 | Parámetros físicos del ácido acético

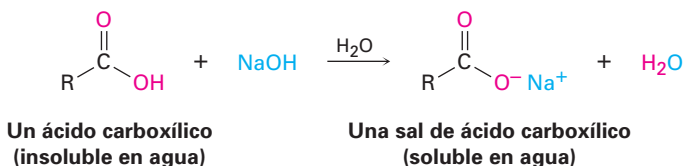


Ángulo de enlace	(grados)	Longitud de enlace	(pm)
C=C=O	119	C-C	152
C-C-OH	119	C=O	125
O=C-OH	122	C-OH	131

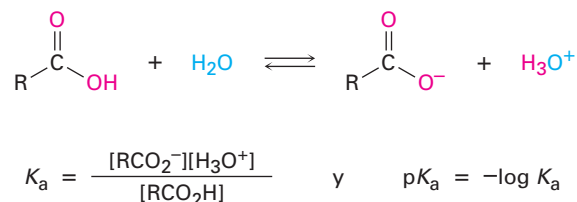
acético tiene un punto de ebullición de 117.9 °C, contra 78.3 °C del etanol, aun cuando ambos compuestos tienen dos carbonos.



La propiedad más evidente de los ácidos carboxílicos está implícita en su nombre: los ácidos carboxílicos son *ácidos*, por lo tanto, reaccionan con bases como NaOH y NaHCO₃ para dar sales metálicas de carboxilato, RCO₂⁻ M⁺. Los ácidos carboxílicos con más de seis carbonos sólo son ligeramente solubles en agua, pero las sales de los metales alcalinos de los ácidos carboxílicos con frecuencia tienen una alta solubilidad en agua. De hecho, con frecuencia es posible purificar un ácido por extracción de su sal en una base acuosa, reacidificándolo y extrayendo nuevamente el ácido puro en un disolvente orgánico.




Al igual que otros ácidos de Brønsted-Lowry discutidos en la sección 2.7, los ácidos carboxílicos se disocian ligeramente en una disolución acuosa diluida para dar H₃O⁺ y los aniones carboxilato correspondientes, RCO₂⁻, y el grado de disociación está dado por la constante de acidez, K_a.



En la tabla 20.3 se da una lista de los valores de la K_a de varios ácidos carboxílicos. Para la mayor parte, K_a es aproximadamente de 10^{-4} a 10^{-5} . Por ejemplo, el ácido acético tiene una $K_a = 1.75 \times 10^{-5}$, lo cual corresponde a una pK_a de 4.76. En términos prácticos, un valor de K_a cercano a 10^{-5} significa que sólo están disociadas alrededor de 0.1 % de las moléculas en una disolución 0.1 M, en comparación con el 100 % de disociación encontrada con los ácidos minerales fuertes como el HCl.

Tabla 20.3 Acidez de algunos ácidos carboxílicos

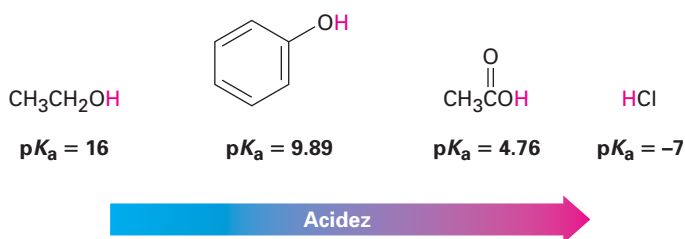
Estructura	K_a	pK_a
CF_3CO_2H	0.59	0.23
HCO_2H	1.77×10^{-4}	3.75
$HOCH_2CO_2H$	1.5×10^{-4}	3.84
$C_6H_5CO_2H$	6.46×10^{-5}	4.19
$H_2C=CHCO_2H$	5.6×10^{-5}	4.25
CH_3CO_2H	1.75×10^{-5}	4.76
$CH_3CH_2CO_2H$	1.34×10^{-5}	4.87
CH_3CH_2OH (etanol)	(1.00×10^{-16})	(16.00)



 Ácido más fuerte (top, pink)

 Ácido más débil (bottom, blue)

Aunque son mucho más débiles que los ácidos minerales, los ácidos carboxílicos son, sin embargo, ácidos mucho más fuertes que los alcoholes y fenoles. Por ejemplo, la K_a del etanol es aproximadamente de 10^{-16} , lo que lo hace un ácido más débil que el ácido acético por un factor de 10^{11} .



¿Por qué los ácidos carboxílicos son mucho más ácidos que los alcoholes, aun cuando ambos contienen grupos $-OH$? Un alcohol se disocia para dar un ion alcóxido, en el que la carga negativa se localiza en un solo átomo electronegativo; sin embargo, un ácido carboxílico da un ion carboxilato, en el que la carga negativa está deslocalizada sobre *dos* átomos de oxígeno equivalentes (figura 20.1). En términos de resonancia (sección 2.4), un ion carboxilato es un híbrido de resonancia estabilizado de dos estructuras equivalentes. Dado que un ion car-

boxilato es más estable que un ion alcóxido, es menor en energía y está más favorecido en el equilibrio de disociación.

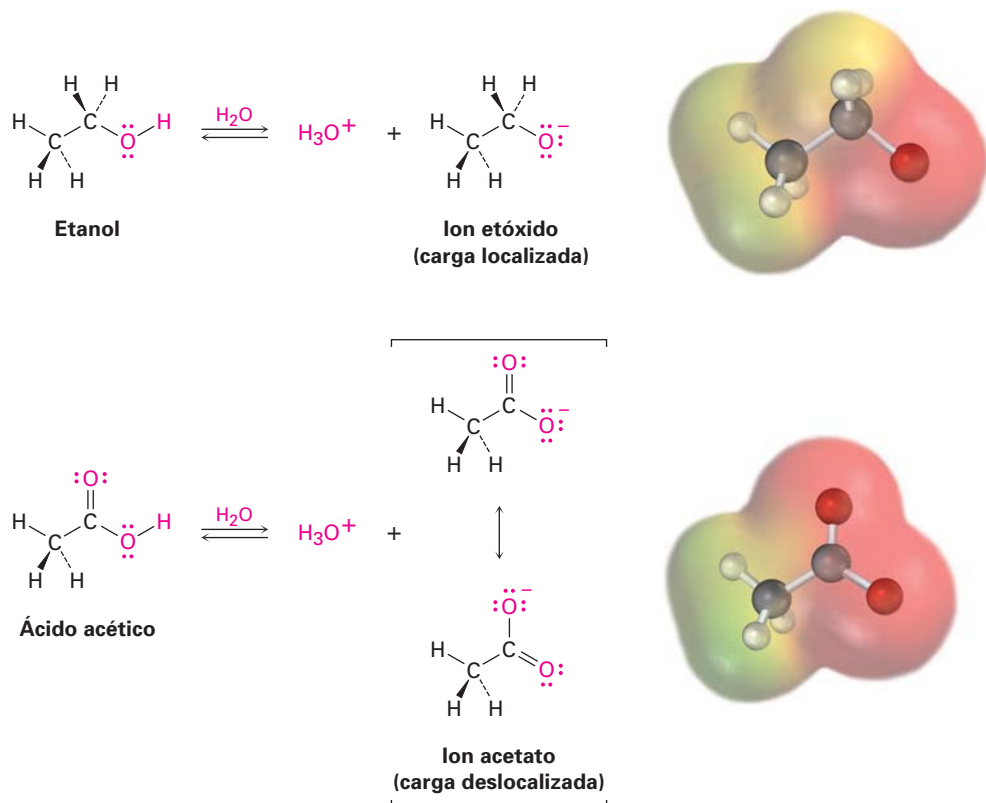
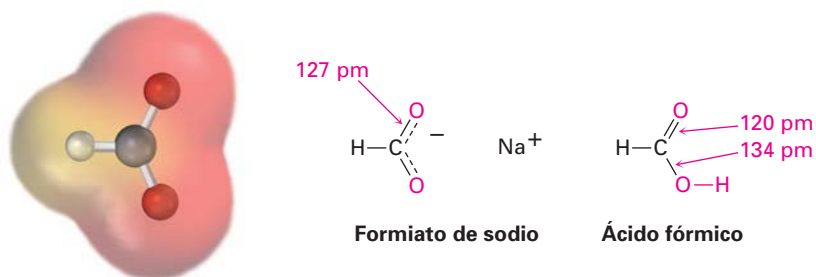


Figura 20.1 Un ion alcóxido tiene su carga localizada en un átomo de oxígeno y es menos estable, mientras que un ion carboxilato tiene la carga dispersa equitativamente sobre ambos oxígenos y, por lo tanto, es más estable.

La evidencia experimental para la equivalencia de los dos oxígenos del carboxilato proviene de los estudios cristalográficos de rayos X en el formiato de sodio. Ambos enlaces carbono-oxígeno son de 127 pm de longitud, un valor intermedio entre el enlace C=O (120 pm) y el enlace C-O (134 pm) del ácido fórmico. Un mapa de potencial electrostático del ion formiato también muestra cómo la carga negativa (rojo) está dispersa equitativamente sobre ambos oxígenos.



Problema 20.3 Suponga que tiene una mezcla de naftaleno y ácido benzoico que quiere separar. ¿Cómo podría tomar ventaja de la acidez de un componente en la mezcla para efectuar una separación?

Problema 20.4 La K_a para el ácido dicloroacético es de 3.32×10^{-2} . ¿Aproximadamente qué porcentaje del ácido se disocia en una disolución acuosa 0.10 M?

20.3 Ácidos biológicos y la ecuación de Henderson-Hasselbalch

En una disolución ácida con pH bajo, un ácido carboxílico no se disocia por completo y existe totalmente como RCO_2H . En una disolución básica con pH alto, un ácido carboxílico se disocia por completo y existe totalmente como RCO_2^- . Sin embargo, en las células vivas el pH no es ácido ni básico, pero en cambio está amortiguado a un pH casi neutro —en los humanos a $\text{pH} = 7.3$, un valor con frecuencia referido como *pH fisiológico*—. Entonces, ¿en qué forma existen los ácidos carboxílicos dentro de las células? La pregunta es importante para comprender los catalizadores ácidos que se encuentran con frecuencia en las reacciones biológicas.

Si se conoce el valor del $\text{p}K_a$ de un ácido dado y el pH del medio, los porcentajes de las formas disociadas y no disociadas pueden calcularse utilizando la llamada **ecuación de Henderson-Hasselbalch**.

Para cualquier ácido HA, tenemos

$$\begin{aligned} \text{p}K_a &= -\log \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = -\log[\text{H}_3\text{O}^+] - \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \\ &= \text{pH} - \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \end{aligned}$$

la cual puede reorganizarse para dar

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad \text{Ecuación de Henderson-Hasselbalch}$$

$$\text{así} \quad \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \text{pH} - \text{p}K_a$$

Esta ecuación indica que el logaritmo de la concentración del ácido disociado $[\text{A}^-]$ dividida entre la concentración del ácido no disociado $[\text{HA}]$ es igual al pH de la disolución menos el $\text{p}K_a$ del ácido. Por lo tanto, si conocemos el pH de la disolución y el $\text{p}K_a$ del ácido, podemos calcular la relación de $[\text{A}^-]$ a $[\text{HA}]$. Además, cuando $\text{pH} = \text{p}K_a$, las dos formas HA y A^- están presentes en cantidades iguales debido a que $\log 1 = 0$.

Como un ejemplo de cómo utilizar la ecuación de Henderson-Hasselbalch, encontremos qué especies están presentes en una disolución 0.0010 M de ácido acético en $\text{pH} = 7.3$. De acuerdo con la tabla 20.3, el $\text{p}K_a$ del ácido acético es de 4.76. A partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, tenemos

$$\begin{aligned} \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} &= \text{pH} - \text{p}K_a = 7.3 - 4.76 = 2.54 \\ \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} &= \text{antilog}(2.54) = 3.5 \times 10^2 \quad \text{así} \quad [\text{A}^-] = (3.5 \times 10^2) [\text{HA}] \end{aligned}$$

Además, sabemos que

$$[\text{A}^-] + [\text{HA}] = 0.0010 \text{ M}$$

Resolviendo las dos ecuaciones simultáneas da $[A^-] = 0.0010 \text{ M}$ y $[HA] = 3 \times 10^{-6} \text{ M}$. En otras palabras, en un pH fisiológico de 7.3, esencialmente el 100 % de las moléculas del ácido acético en una disolución 0.0010 M se disocian al ion acetato.

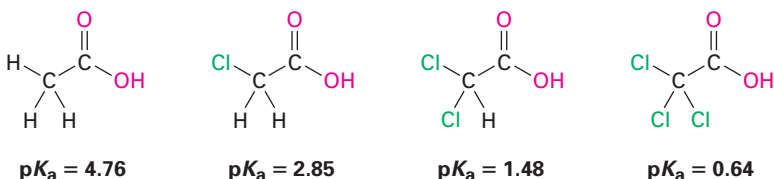
Lo que es válido para el ácido acético también lo es para otros ácidos carboxílicos: en el pH fisiológico que existe dentro de las células, los ácidos carboxílicos están completamente disociados. Para reflejar este hecho, siempre nos referiremos a los ácidos carboxílicos celulares por el nombre de su anión —acetato, lactato, citrato y así sucesivamente, en vez de ácido acético, ácido láctico y ácido cítrico.

- Problema 20.5** Calcule los porcentajes de las formas disociadas y no disociadas presentes en las siguientes disoluciones:
- (a) Ácido glicólico 0.0010 M ($\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{H}$; $\text{p}K_a = 3.83$) a pH = 4.50
- (b) Ácido propanoico 0.0020 M ($\text{p}K_a = 4.87$) a pH = 5.30

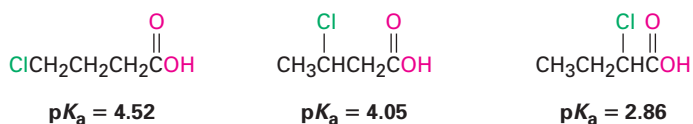
20.4 Efectos de los sustituyentes sobre la acidez

La lista de los valores de $\text{p}K_a$ mostrada previamente en la tabla 20.3 indica que existen diferencias sustanciales en la acidez de un ácido carboxílico a otro. Por ejemplo, el ácido trifluoroacético ($K_a = 0.59$) es 33,000 veces más fuerte que el ácido acético ($K_a = 1.75 \times 10^{-5}$). ¿Cómo se pueden explicar tales diferencias?

Debido a que la disociación de un ácido carboxílico es un proceso en equilibrio, cualquier factor que estabilice el anión carboxilato, en relación con el ácido carboxílico no disociado, dirigirá el equilibrio hacia una disociación incrementada y resultará en un incremento de la acidez. Por ejemplo, un átomo de cloro atractor de electrones hace al ácido cloroacético ($K_a = 1.4 \times 10^{-3}$) aproximadamente 80 veces más fuerte que el ácido acético; la introducción de dos cloros hace al ácido dicloroacético 3000 veces más fuerte que el ácido acético, y la introducción de tres cloros hace al ácido tricloroacético más de 12,000 veces más fuerte.




Debido a que los efectos inductivos operan a través de los enlaces σ y son dependientes de la distancia, el efecto de la sustitución del halógeno disminuye a medida que el sustituyente se aleja del carboxilo. Por lo tanto, el ácido 2-clorobutanoico tiene un $\text{p}K_a = 2.86$, el ácido 3-clorobutanoico tiene un $\text{p}K_a = 4.05$, y el ácido 4-clorobutanoico tiene un $\text{p}K_a = 4.52$, similar al del ácido butanoico.

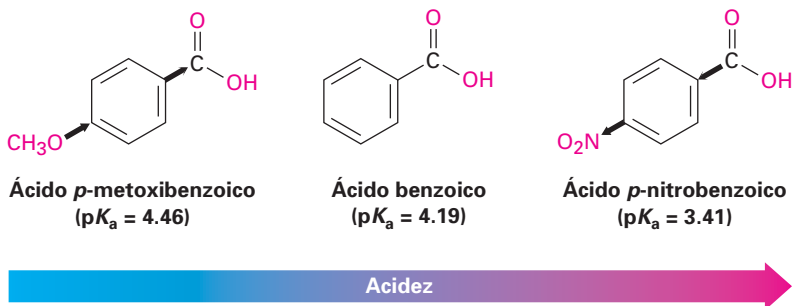


Los efectos de los sustituyentes sobre la acidez también se encuentran en los ácidos benzoicos sustituidos. Durante la discusión de la sustitución electrofílica aromática en la sección 16.4 vimos que los sustituyentes en el anillo aromático afectan dramáticamente la reactividad. Los anillos aromáticos con grupos donadores de electrones se activan frente a la sustitución electrofílica y los anillos aromáticos con grupos atractores de electrones se desactivan. Se observan exactamente los mismos efectos en la acidez de los ácidos benzoicos sustituidos (tabla 20.4).

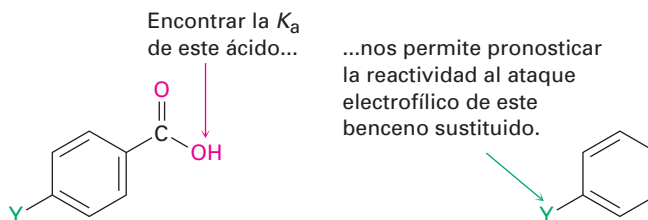
Tabla 20.4 Efectos de los sustituyentes en la acidez de los ácidos benzoicos *p*-sustituidos

	Y	$K_a \times 10^{-5}$	pK_a	
 <p>Ácido más fuerte</p> <p>Ácido más débil</p>	$-\text{NO}_2$	39	3.41	
	$-\text{CN}$	28	3.55	
	$-\text{CHO}$	18	3.75	Grupos desactivadores
	$-\text{Br}$	11	3.96	
	$-\text{Cl}$	10	4.0	
	$-\text{H}$	6.46	4.19	
	CH_3	4.3	4.34	
	$-\text{OCH}_3$	3.5	4.46	Grupos activadores
	$-\text{OH}$	3.3	4.48	

Como muestra la tabla 20.4, un grupo atractor de electrones (desactivador) como el grupo nitro aumenta la acidez estabilizando el anión carboxilato, y un grupo donador de electrones (activador) como el grupo metoxi disminuye la acidez desestabilizando el anión carboxilato.



Debido a que es mucho más sencillo medir la acidez de un ácido benzoico sustituido que determinar la reactividad relativa de un anillo aromático frente a la sustitución electrofílica, la correlación entre los dos efectos es útil para pronosticar la reactividad. Si queremos conocer el efecto de un cierto sustituyente en la reactividad electrofílica, podemos simplemente encontrar la acidez del ácido benzoico correspondiente. El ejemplo resuelto 20.1 da un ejemplo.

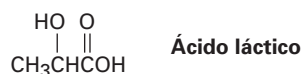
**EJEMPLO RESUELTO 20.1****Predicción del efecto de un sustituyente en la reactividad de un anillo aromático frente a la sustitución electrofílica**

El pK_a del ácido *p*-(trifluorometil)benzoico es de 3.6. ¿El sustituyente trifluorometilo es un grupo activador o desactivador en la sustitución electrofílica aromática?

Estrategia Decida si el ácido *p*-(trifluorometil)benzoico es más fuerte o más débil que el ácido benzoico. Un sustituyente que hace más fuerte al ácido es un grupo desactivador debido a que atrae electrones, y un sustituyente que hace más débil al ácido es un grupo activador debido a que dona electrones.

Solución Un pK_a de 3.6 significa que el ácido *p*-(trifluorometil)benzoico es más fuerte que el ácido benzoico, cuyo pK_a es de 4.19; por lo tanto, el sustituyente trifluorometilo favorece la disociación ayudando a estabilizar la carga negativa; en consecuencia, el trifluorometilo debe ser un grupo desactivador atractor de electrones.

Problema 20.6 ¿Cuál esperaría que sea un ácido más fuerte, el ácido láctico que se encuentra en los músculos cansados o el ácido acético? Explique.



Problema 20.7 Los ácidos dicarboxílicos tienen dos constantes de disociación, una para la disociación inicial en el monoanión y otra para la segunda disociación en un dianión. Para el ácido oxálico, $\text{HO}_2\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$, la primera constante de ionización tiene un $pK_{a1} = 1.2$ y la segunda constante de ionización tiene un $pK_{a2} = 4.2$. ¿Por qué el segundo grupo carboxilo es muchísimo menos ácido que el primero?

Problema 20.8 El pK_a del ácido *p*-ciclopropilbenzoico es de 4.45. ¿Es probable que el ciclopropilbenzoceno sea más reactivo o menos reactivo que el benceno frente a la bromación electrofílica? Explique.

Problema 20.9 Clasifique los siguientes compuestos en orden creciente de acidez. No consulte una tabla de información de pK_a para ayudarse a responder.

(a) Ácido benzoico, ácido *p*-metilbenzoico, ácido *p*-clorobenzoico

(b) Ácido *p*-nitrobenzoico, ácido acético, ácido benzoico

20.5 Preparación de ácidos carboxílicos

Repasemos brevemente algunos de los métodos para preparar ácidos carboxílicos que hemos visto en capítulos anteriores.

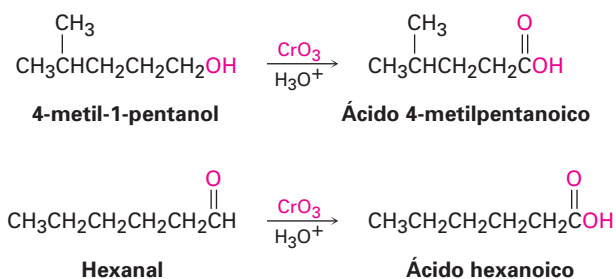
- La oxidación de un alquilbenceno sustituido con KMnO_4 o $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ da un ácido benzoico sustituido (sección 16.9). Los grupos alquilo primarios y secundarios pueden oxidarse, pero los terciarios no son afectados.



- La ruptura oxidativa de un alqueno con KMnO_4 da un ácido carboxílico si el alqueno tiene al menos un hidrógeno vinílico (sección 7.9).



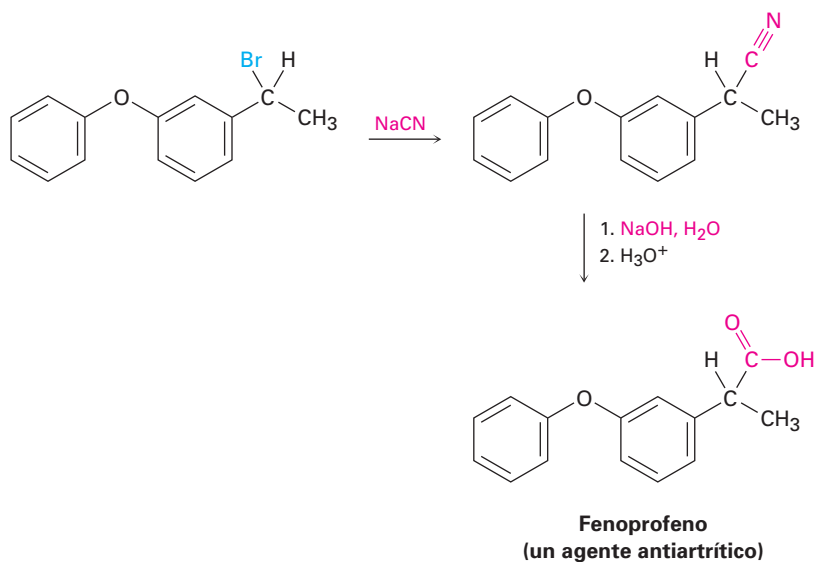
- La oxidación de un alcohol primario o de un aldehído produce un ácido carboxílico (secciones 17.7 y 19.3). Con frecuencia los alcoholes primarios se oxidan con CrO_3 en ácido acuoso, y los aldehídos se oxidan con CrO_3 ácido o con óxido de plata básico (reactivo de Tollens).



Hidrólisis de nitrilos

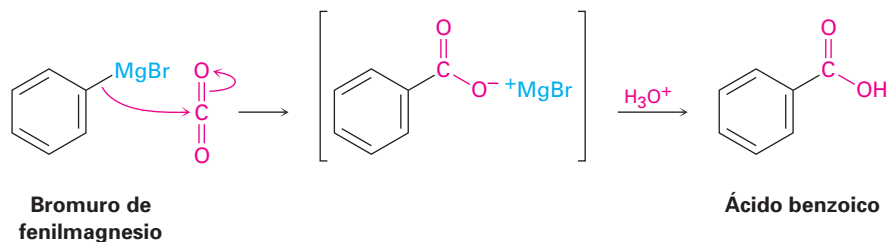
Los ácidos carboxílicos pueden prepararse a partir de nitrilos por la reacción con una base o un ácido acuoso caliente, por un mecanismo que veremos en la sección 20.9. Dado que los nitrilos se preparan por lo general por la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ de un haluro de alquilo primario o secundario con CN^- , la secuencia de dos pasos del desplazamiento del cianuro seguida por la hidrólisis del nitrilo es una buena manera de preparar un ácido carboxílico a partir de un haluro de alquilo

($RBr \rightarrow RC \equiv N \rightarrow RCO_2H$). Observe que el ácido producido tiene un carbono más que el haluro de alquilo inicial. Un ejemplo ocurre en la síntesis comercial del fenoprofeno, un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, o NSAID, que se vende bajo el nombre comercial de Nalfon. (Véase *Enfocado a...* del capítulo 15.)



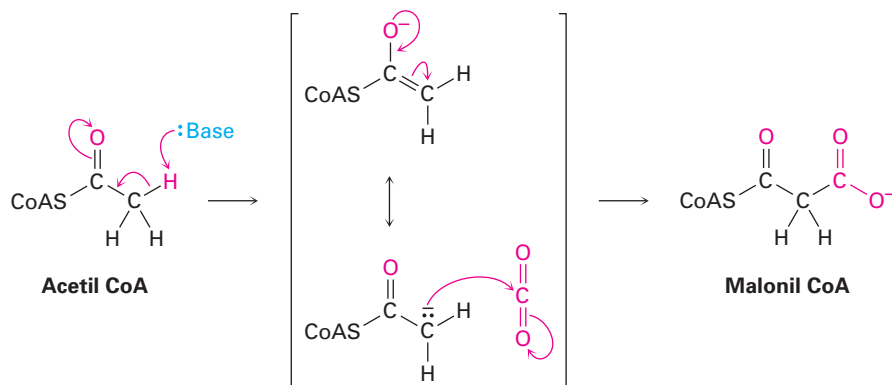
Carboxilación de reactivos de Grignard

Otro método para la preparación de los ácidos carboxílicos es por medio de la reacción de un reactivo de Grignard con CO_2 , para producir un carboxilato metálico, seguida por la protonación para dar un ácido carboxílico. Esta reacción de **carboxilación** por lo general se realiza burbujeando una corriente de gas de CO_2 seco a través de una disolución del reactivo de Grignard. El haluro de organomagnesio se adiciona al enlace $C=O$ del dióxido de carbono en una reacción típica de adición nucleofílica al carbonilo, y la protonación del carboxilato por la adición de HCl acuoso en un paso separado da el ácido carboxílico libre. Por ejemplo:



Por supuesto, no existen reactivos de Grignard dentro de las células vivas, pero existen otros tipos de carbaniones estabilizados que con frecuencia se carboxilan. Por ejemplo, uno de los pasos iniciales en la biosíntesis de ácidos gra-

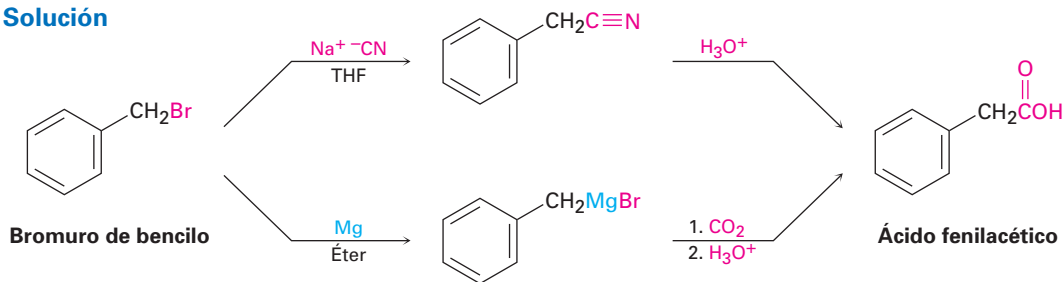
so involucra la formación de un carbanión a partir de la acetil CoA, seguida por la carboxilación para producir la malonil CoA.

**EJEMPLO RESUELTO 20.2****Diseño de una ruta de síntesis para un ácido carboxílico**

¿Cómo prepararía el ácido fenilacético ($\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{H}$) a partir del bromuro de bencilo (PhCH_2Br)?

Estrategia

Hemos visto dos métodos para la preparación de ácidos carboxílicos a partir de haluros de alquilo: (1) el desplazamiento del ion cianuro seguido por la hidrólisis y (2) la formación de un reactivo de Grignard seguida por la carboxilación. El primer método involucra una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, por lo tanto, está limitada a utilizarse con haluros de alquilo primarios y algunos secundarios. El segundo método involucra la formación de un reactivo de Grignard y, por lo tanto, está limitada a utilizarse con haluros orgánicos que no tienen hidrógenos ácidos o grupos funcionales reactivos en cualquier otra parte de la molécula. En el ejemplo presente, cualquier método funcionará bien.

Solución**Problema 20.10**

¿Cómo prepararía los siguientes ácidos carboxílicos?

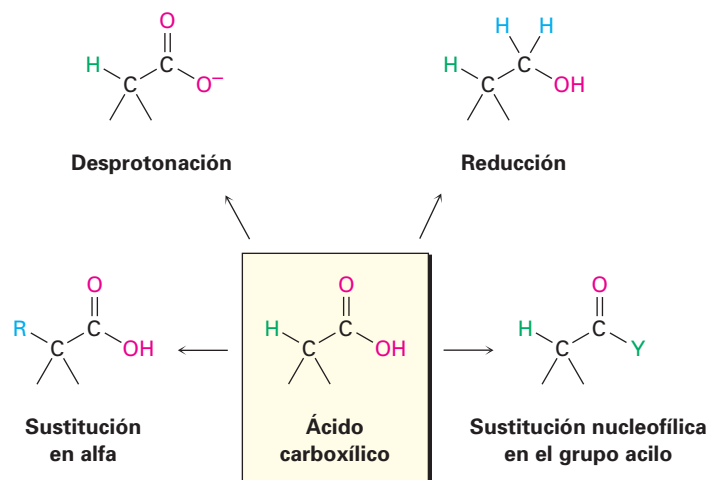
- (a) $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$ a partir de $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$
 (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ a partir de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$

20.6**Reacciones de los ácidos carboxílicos: un repaso**

Anteriormente en este capítulo comentamos que los ácidos carboxílicos son similares en varios aspectos a los alcoholes y a las cetonas. Al igual que los alcoholes, los ácidos carboxílicos pueden desprotonarse para dar aniones, los cuales son buenos nucleófilos en las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$. Al igual que la cetonas, los ácidos

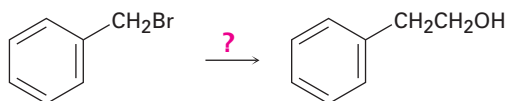
carboxílicos experimentan la adición de nucleófilos al grupo carbonilo. Además, los ácidos carboxílicos experimentan otras reacciones características distintas a las de los alcoholes y cetonas. La figura 20.2 muestra algunas de las reacciones generales de los ácidos carboxílicos.

Figura 20.2 Algunas reacciones generales de los ácidos carboxílicos.

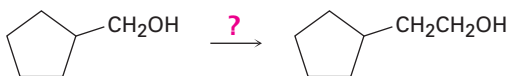


Las reacciones de los ácidos carboxílicos pueden agruparse en las cuatro categorías indicadas en la figura 20.2. De las cuatro, ya hemos explicado el comportamiento ácido de los ácidos carboxílicos en las secciones 20.2 a la 20.4, y ya se mencionó la reducción cuando se trata el ácido con LiAlH_4 en la sección 17.4. Las dos categorías restantes son ejemplos de los mecanismos de reacción fundamentales del grupo carbonilo —sustitución nucleofílica en el grupo acilo y la sustitución α — que discutiremos a detalle en los capítulos 21 y 22.

Problema 20.11 ¿Cómo podría preparar el 2-feniletanol a partir del bromuro de bencilo? Se necesita más de un paso.



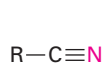
Problema 20.12 ¿Cómo podría realizar la siguiente transformación? Se necesita más de un paso.



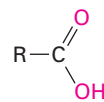
20.7 Química de los nitrilos

Los nitrilos son análogos a los ácidos carboxílicos ya que ambos tienen un átomo de carbono con tres enlaces a un átomo electronegativo, y ambos contienen un enlace π . Por lo tanto, algunas reacciones de los nitrilos y de los ácidos car-

boxílicos son similares. Por ejemplo, ambos tipos de compuestos son electrófilos y experimentan reacciones de adición nucleofílica.

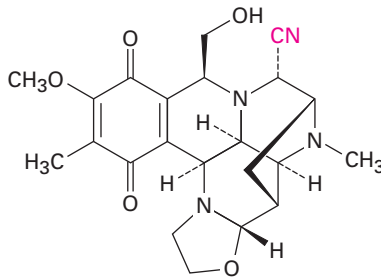


Un nitrilo: tres
enlaces al nitrógeno

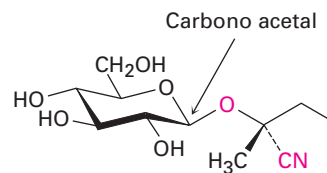


Un ácido: tres
enlaces a dos oxígenos

Los nitrilos no se encuentran con frecuencia en los organismos vivos, aunque se conocen varios cientos de ejemplos de su presencia. Por ejemplo, se ha aislado la cianociclina de la bacteria *Streptomyces lavendulae* y se ha encontrado que tiene actividad antimicrobial y antitumoral. Además, se conocen más de 1000 compuestos llamados *glucósidos cianogénicos*. Los glucósidos cianogénicos, que son derivados que se encuentran principalmente en las plantas, contienen un azúcar con un carbono acetal, y un oxígeno que está unido a un carbono que comparte el nitrilo (azúcar-O-C-CN). En la hidrólisis con ácido acuoso, se rompe el acetal (sección 19.10), generando una cianohidrina (HO-C-CN), la cual desprende el cianuro de hidrógeno. Se piensa que la función principal de los glucósidos cianogénicos es proteger a la planta al envenenar a cualquier animal lo suficientemente torpe como para comerla. Un ejemplo es la lotaustralina de la planta mandioca.



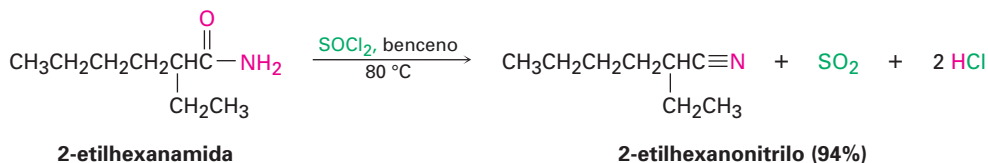
Cianociclina A



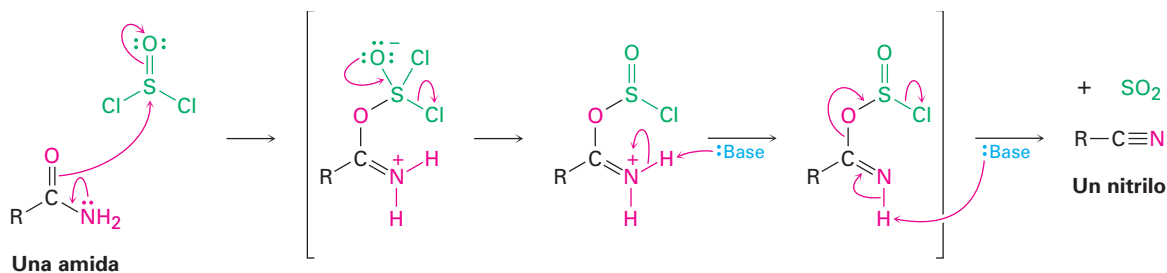
Lotaustralina
(un glucósido cianogénico)

Preparación de los nitrilos

El método más sencillo de preparación de los nitrilos es la reacción S_N2 del CN^- con un haluro de alquilo primario o secundario, como se explicó en la sección 20.5. Otro método para la preparación de nitrilos es por la deshidratación de una amida primaria, RCONH_2 . Con frecuencia se utiliza para la reacción el cloruro de tionilo, aunque también funcionan otros agentes deshidratantes como el POCl_3 .



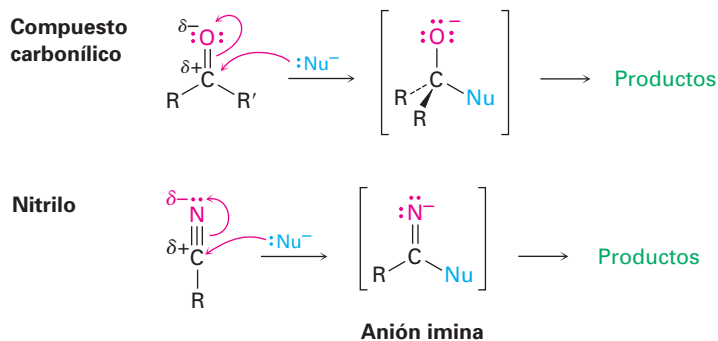
La deshidratación ocurre por la reacción inicial del SOCl_2 en el átomo de oxígeno nucleofílico de la amida, seguida por la desprotonación y una reacción de eliminación subsecuente parecida a la E2.



Ambos métodos de síntesis de nitrilos —el desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ por el CN^- en un haluro de alquilo y la deshidratación de amidas—, son útiles, pero es más general la síntesis a partir de amidas debido a que no está limitada por el impedimento estérico.

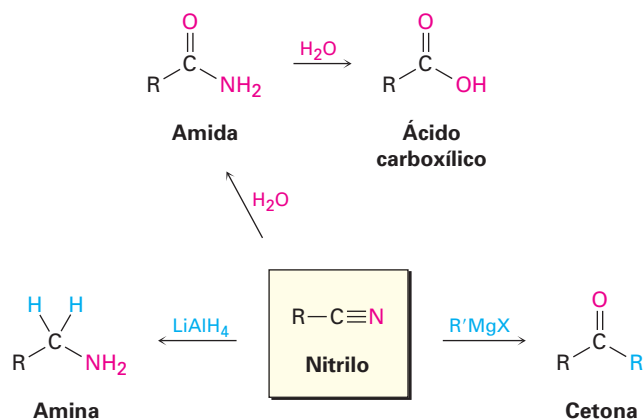
Reacciones de nitrilos

Al igual que un grupo carbonilo, un grupo nitrilo se polariza fuertemente y tiene un átomo de carbono electrofílico. Por lo tanto, los nitrilos reaccionan con nucleófilos para producir aniones imina con hibridación sp^2 en una reacción análoga a la formación de un ion alcóxido con hibridación sp^3 por la adición nucleofílica a un grupo carbonilo.

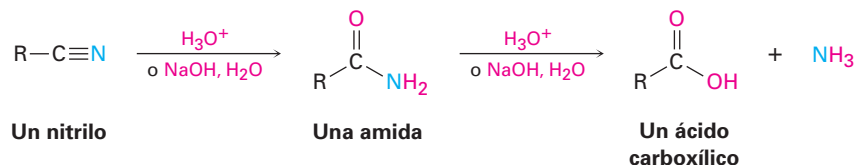


Entre las reacciones más útiles de los nitrilos están la hidrólisis para producir primero una amida y después un ácido carboxílico más amoniaco, la reducción para producir una amina y la reacción de Grignard para producir una cetona (figura 20.3).

Figura 20.3 Algunas reacciones de los nitrilos.

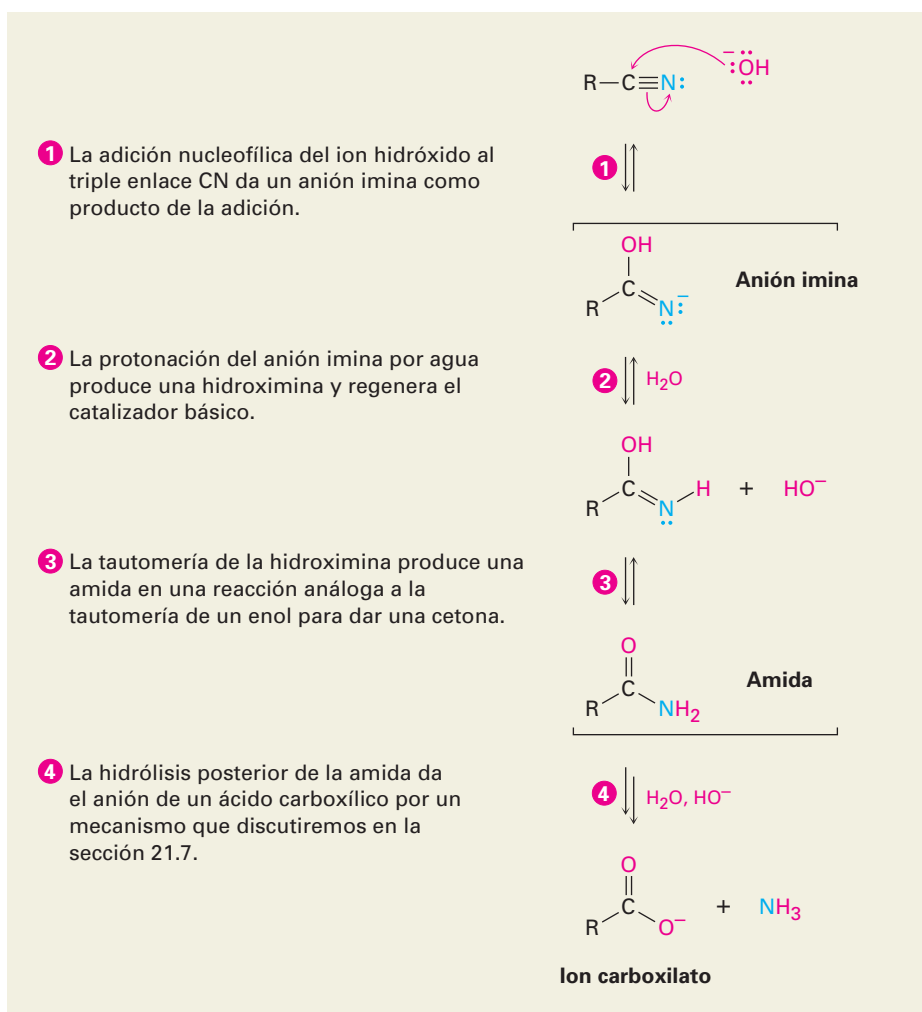


Hidrólisis: conversión de nitrilos en ácidos carboxílicos Un nitrilo se hidroliza en una disolución acuosa básica o ácida para producir un ácido carboxílico más amoníaco o una amina.

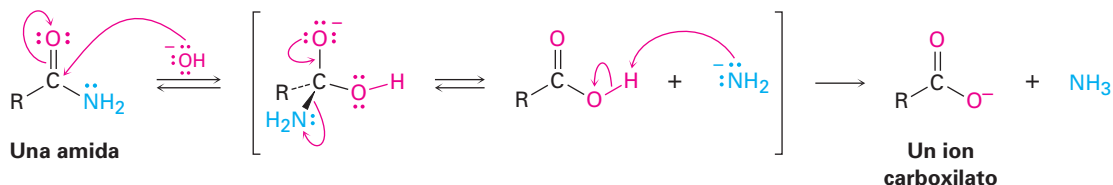


La hidrólisis catalizada por una base involucra la adición nucleofílica del ion hidróxido al enlace polar $\text{C}\equiv\text{N}$ para dar un anión imina en un proceso similar al de la adición nucleofílica a un enlace polar $\text{C}=\text{O}$ para dar un anión alcóxido. La protonación da una hidroximina, la cual se tautomeriza a una amida (sección 8.4) en un paso similar a la tautomería de un enol a una cetona. En la figura 20.4 se muestra el mecanismo.

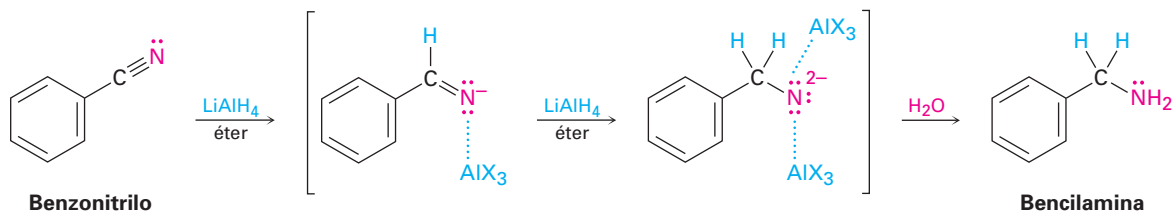
Figura 20.4 MECANISMO: El mecanismo de la hidrólisis básica de un nitrilo para producir una amida, la cual se hidroliza posteriormente a un anión de un ácido carboxílico.



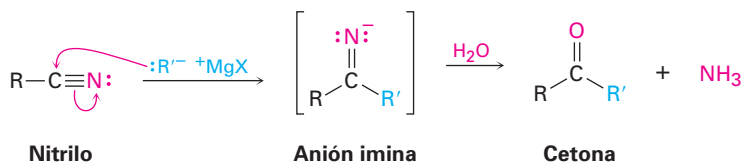
El siguiente paso a la formación de la amida intermediaria, consiste en una segunda adición nucleofílica del ion hidróxido al grupo carbonilo de la amida para producir un ion alcóxido tetraédrico, el cual expulsa el ion amiduro, NH_2^- , como grupo saliente y da el ion carboxilato, por lo que conduce la reacción hacia los productos. La acidificación subsecuente en un paso separado produce el ácido carboxílico. En la sección 21.7 veremos con más detalle este proceso.



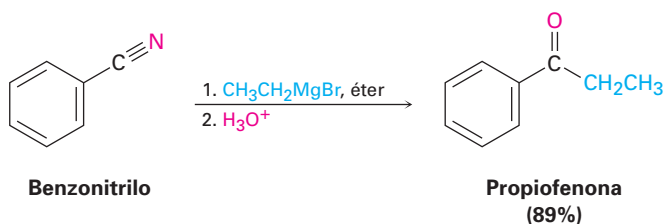
Reducción: conversión de nitrilos en aminas La reducción de un nitrilo con LiAlH_4 da una amina primaria, RNH_2 . La reacción ocurre por una adición nucleofílica del ion hidruro al enlace polar $\text{C}\equiv\text{N}$, produciendo un anión imina, el cual sigue conteniendo el enlace $\text{C}=\text{N}$ y, por lo tanto, experimenta una segunda adición nucleofílica del hidruro para dar un dianión. Indudablemente los intermediarios monoanión y dianión son estabilizados por la formación del complejo ácido-base de Lewis a una especie de aluminio, facilitando la segunda adición que de otra manera sería complicada. La protonación del dianión por la adición de agua en un paso subsecuente da la amina.



Reacción de nitrilos con reactivos organometálicos Se adicionan reactivos de Grignard a un nitrilo para dar un anión imina intermediario que se hidroliza por la adición de agua para producir una cetona.



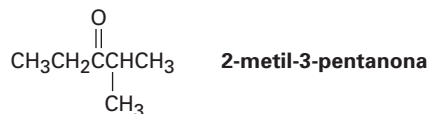
La reacción es similar a la reducción de un nitrilo a una amina, con excepción de que sólo ocurre una adición nucleofílica en vez de dos, y el nucleófilo que ataca es un carbanión (R^-) en lugar de un ion hidruro. Por ejemplo:



EJEMPLO RESUELTO 20.3

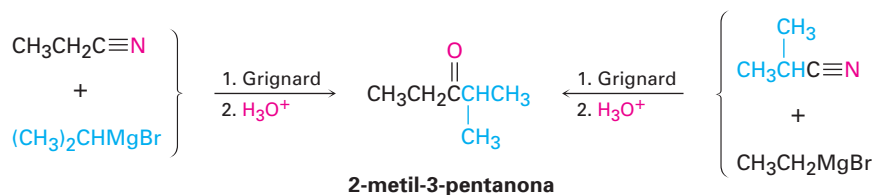
Síntesis de una cetona a partir de un nitrilo

¿Cómo prepararía la 2-metil-3-pentanona a partir de un nitrilo?

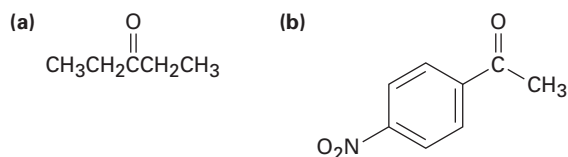


Estrategia Una cetona resulta de la reacción entre un reactivo de Grignard y un nitrilo, con el carbono del C≡N del nitrilo procedente del carbono carbonílico. Identifique los dos grupos unidos al átomo de carbono del grupo carbonilo en el producto, uno vendrá del reactivo de Grignard, y el otro del nitrilo.

Solución Existen dos posibilidades,



Problema 20.13 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos carbonílicos a partir de un nitrilo?



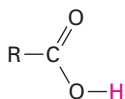
Problema 20.14 ¿Cómo prepararía la 1-fenil-2-butanona, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, a partir del bromuro de bencilo, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$? Se requiere más de un paso.

20.8 Espectroscopia de los ácidos carboxílicos y los nitrilos

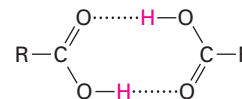
Espectroscopia de infrarrojo

Los ácidos carboxílicos tienen dos absorciones IR características que hacen al grupo $-\text{CO}_2\text{H}$ fácilmente identificable. El enlace $\text{O}-\text{H}$ del grupo carboxílico da origen a una absorción muy amplia sobre el intervalo de 2500 a 3300 cm^{-1} , y el enlace $\text{C}=\text{O}$ muestra una absorción entre 1710 y 1760 cm^{-1} . La posición exacta de la absorción del $\text{C}=\text{O}$ depende de la estructura de la molécula y de si el ácido está libre (monomérico) o formando puentes de hidrógeno (dímero). Los grupos carboxílicos libres absorben en 1760 cm^{-1} , pero los grupos carboxílicos del dímero que comúnmente se encuentran más, absorben en una banda amplia centrada alrededor de 1710 cm^{-1} .

Carboxilo libre
(poco común),
 1760 cm^{-1}



Carboxilo asociado
(caso general),
 1710 cm^{-1}



La absorción amplia del O–H y la absorción del C=O en 1710 cm^{-1} (dímero) están identificadas en el espectro de IR del ácido butanoico mostrado en la figura 20.5.

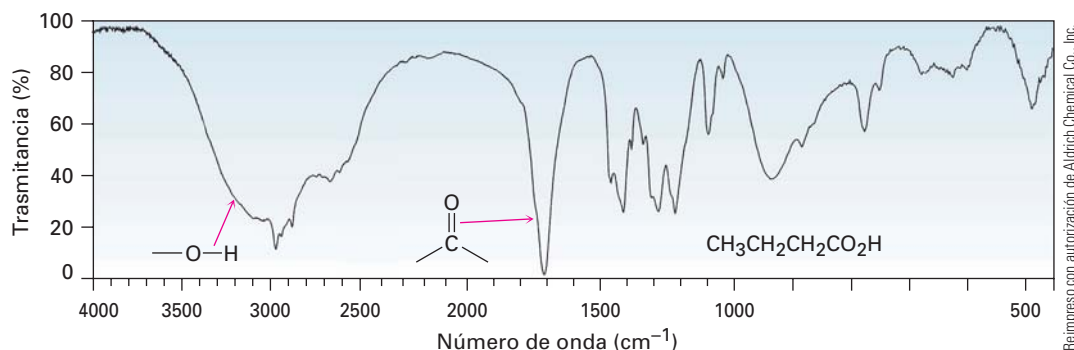


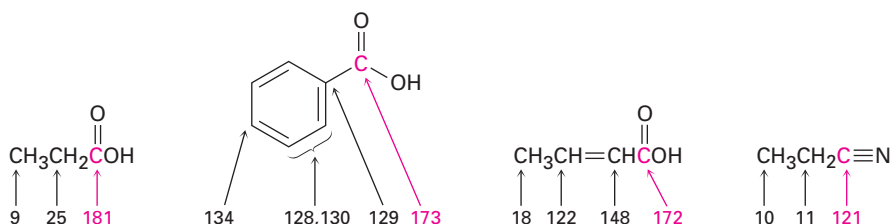
Figura 20.5 El espectro de IR del ácido butanoico, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

Los nitrilos muestran una absorción intensa y fácilmente reconocible del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ cerca de 2250 cm^{-1} para los compuestos saturados y de 2230 cm^{-1} para las moléculas aromáticas y conjugadas; dado que pocos otros grupos funcionales absorben en esta región, la espectroscopia de IR es un gran diagnóstico para los nitrilos.

Problema 20.15 El ácido ciclopentanocarboxílico y la 4-hidroxiciclohexanona tienen la misma fórmula ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$) y contienen un grupo $-\text{OH}$ y uno $\text{C}=\text{O}$. ¿Cómo puede distinguirlos por espectroscopia de IR?

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los ácidos carboxílicos pueden detectarse por las espectroscopias de RMN^{13}C y RMN^1H . Los átomos de carbono carboxílicos absorben en el intervalo de 165 a 185 ppm en el espectro de RMN^{13}C , con ácidos aromáticos y α,β -insaturados cerca del extremo del campo alto del intervalo (~ 165 ppm) y con ácidos alifáticos saturados cerca del extremo del campo bajo (~ 185 ppm). Los carbonos del nitrilo absorben en el intervalo de 115 a 130 ppm.



En el espectro de RMN^1H , el protón ácido $-\text{CO}_2\text{H}$ absorbe por lo general como un singlete cerca de 12 ppm. Como con los alcoholes (sección 17.11), el protón $-\text{CO}_2\text{H}$ puede reemplazarse por deuterio cuando se adiciona D_2O al tubo de la muestra, ocasionando que la absorción desaparezca del espectro de RMN . La figura 20.6 muestra el espectro de RMN^1H del ácido fenilacético; observe que la absorción del protón carboxilo ocurre en 12.0 ppm.

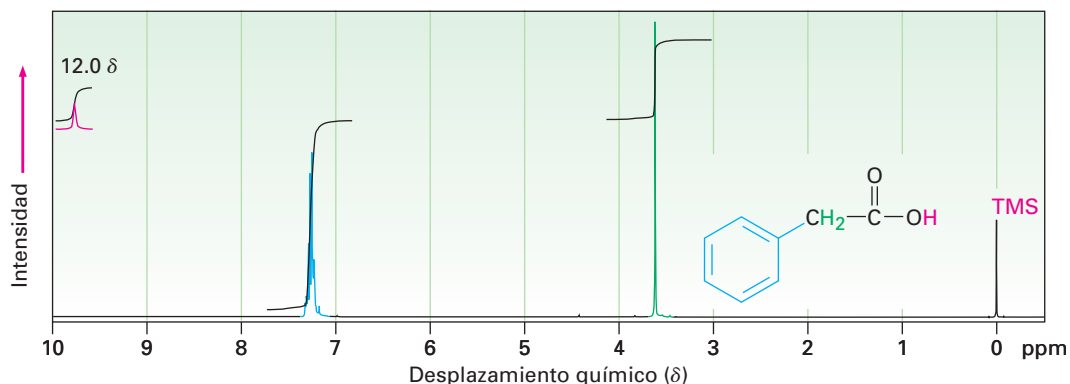


Figura 20.6 Espectro de RMN-¹H del ácido fenilacético, C₆H₅CH₂CO₂H.

Problema 20.16 ¿Cómo puede distinguirse entre los isómeros ácido ciclopentanocarboxílico y 4-hidroxiciclohexanona por la espectroscopia de RMN-¹H y de RMN-¹³C? (Véase problema 20.14.)

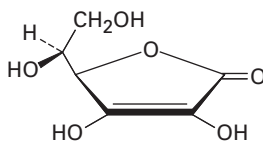
Enfocado a . . .

Vitamina C

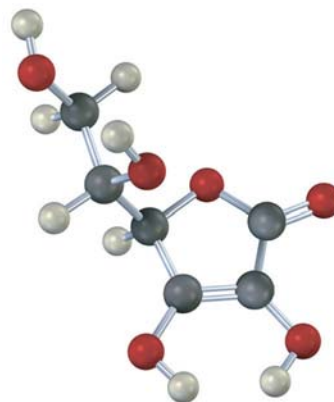


Además de los peligros del clima, los participantes en las primeras expediciones polares sufrieron con frecuencia de escorbuto, ocasionado por una deficiencia de vitamina C en su dieta.

La vitamina C, o ácido ascórbico, es sin duda la más conocida de todas las vitaminas; fue la primera vitamina en descubrirse (1928), en caracterizarse estructuralmente (1933), y la primera que se sintetizó en el laboratorio (1933). Ahora se sintetizan más de 200 millones de libras de vitamina C al año en todo el mundo, más que la cantidad total de las otras vitaminas combinadas. Además de utilizarse como suplemento vitamínico, la vitamina C se emplea como conservador alimenticio, para “mejorar la harina” en las panaderías y como aditivo para alimentos de animales.



Vitamina C
(ácido ascórbico)



La vitamina C quizá se conozca más por sus propiedades antiescorbútcas, lo que significa que previene la aparición del escorbuto, una enfermedad que

(continúa)

se manifiesta con hemorragias y que afecta a quienes llevan una dieta deficiente en vegetales frescos y frutas cítricas. Los marinos de la era de las exploraciones fueron particularmente susceptibles al escorbuto, por lo que el número de víctimas fue alto. El explorador portugués Vasco da Gama perdió más de la mitad de su tripulación debido al escorbuto durante su viaje de dos años alrededor del cabo de Buena Esperanza de 1497 a 1499.

En tiempos más recientes, se ha afirmado que grandes dosis de vitamina C previenen el resfriado común, curan la infertilidad, retardan el umbral de los síntomas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e inhiben el desarrollo del cáncer gástrico y cervical. Sin embargo, ninguna de estas afirmaciones ha sido respaldada por evidencia médica. En el estudio más extenso hasta ahora realizado del efecto de la vitamina C en el resfriado común, un meta-análisis de más de 100 pruebas separadas que cubren 40 000 personas, no halló diferencia en la incidencia de resfriados entre quienes tomaron regularmente la vitamina C de manera suplementaria y los que no lo hicieron. Sin embargo, cuando se toma durante un resfriado, la vitamina C parece reducir en 8% la duración del mismo.

La preparación industrial de la vitamina C comprende una combinación inusual de química biológica y orgánica de laboratorio. La compañía Hoffmann-La Roche sintetiza el ácido ascórbico a partir de la glucosa a través de la ruta de cinco pasos que se muestra en la figura 20.7. La glucosa, un pentahidroxialdehído, se reduce primero a sorbitol, el cual se oxida por el microorganismo *Acetobacter suboxydans*. No se conoce ningún reactivo que sea lo suficientemente selectivo como para oxidar sólo uno de los seis grupos alcohol en el sorbitol, así que se utiliza una reacción enzimática. El tratamiento con acetona y un catalizador ácido protege cuatro de los grupos hidroxilo restantes en los enlaces acetal, y el grupo hidroxilo desprotegido se oxida químicamente al ácido carboxílico por la reacción con NaOCl acuoso (blanqueador doméstico). La hidrólisis con ácido elimina los dos grupos acetal y ocasiona la formación de un éster interno, reacción en la que se forma el ácido ascórbico. Cada uno de los cinco pasos sucede con un rendimiento superior al 90%.

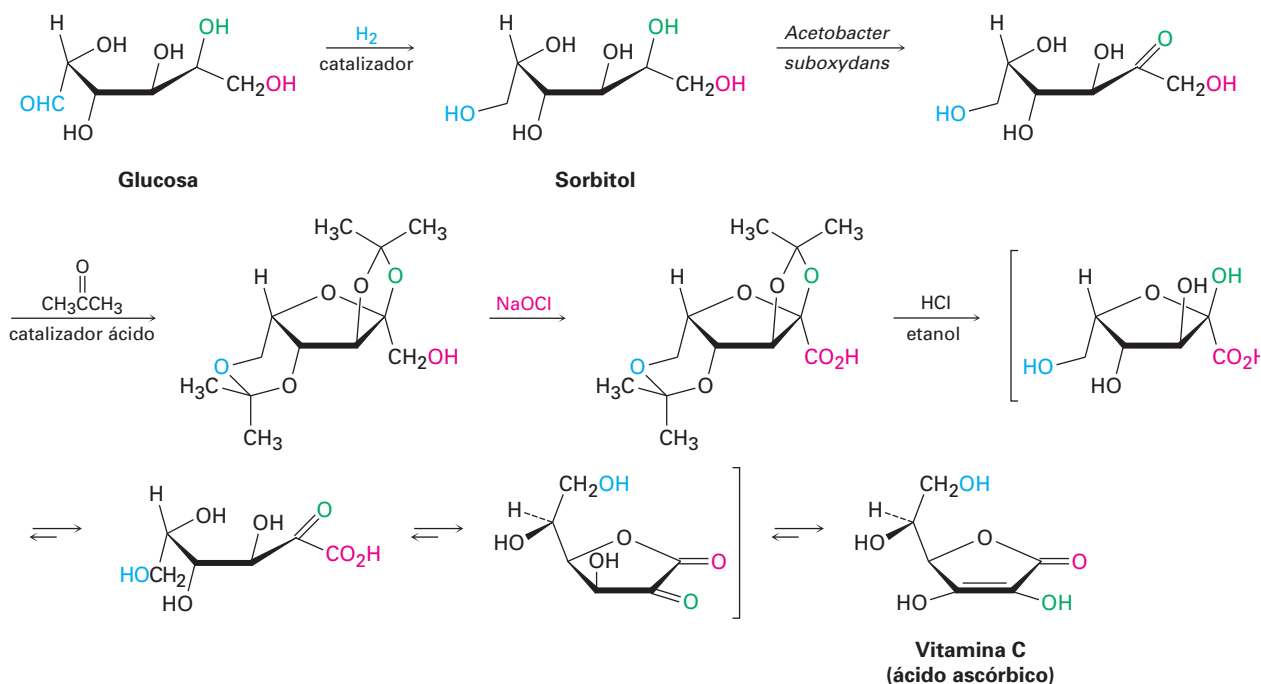


Figura 20.7 Síntesis industrial del ácido ascórbico a partir de la glucosa.

ácido carboxílico (RCO₂H), 751
 carboxilación, 763
 ecuación de Henderson-
 Hasselbalch, 758
 grupo carboxilo, 752
 nitrilo (RC≡N), 754

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Los **ácidos carboxílicos** están entre las materias primas más útiles para la síntesis de otras moléculas, tanto en la naturaleza como en el laboratorio químico. Se nombran sistemáticamente reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano correspondiente con la terminación *-oico* y se antepone la palabra *ácido*. Al igual que los aldehídos y las cetonas, el átomo de carbono del grupo carboxilo tiene hibridación *sp*²; al igual que los alcoholes, los ácidos carboxílicos están asociados mediante puentes de hidrógeno y, por lo tanto, tienen puntos de ebullición elevados.

La característica distintiva de los ácidos carboxílicos es su acidez, y aunque más débiles que los ácidos minerales como el HCl, los ácidos carboxílicos se disocian mucho más fácilmente que los alcoholes debido a que los iones carboxilato resultantes son estabilizados por resonancia entre las dos formas equivalentes.

La mayor parte de los ácidos carboxílicos tienen valores de p*K*_a cercanos a 5, pero el p*K*_a exacto de un ácido dado depende de la estructura. Los ácidos carboxílicos sustituidos por grupos atractores de electrones son más ácidos (tienen un p*K*_a más bajo) debido a que sus iones carboxilato están estabilizados. Los ácidos carboxílicos sustituidos por grupos donadores de electrones son menos ácidos (tienen un p*K*_a más alto) debido a que sus iones carboxilato están desestabilizados. El grado de disociación de un ácido carboxílico en una disolución amortiguadora (o reguladora) de un pH dado puede calcularse con la **ecuación de Henderson-Hasselbalch**. Dentro de las células vivas, donde el pH fisiológico = 7.3, los ácidos carboxílicos están completamente disociados y existen como sus aniones carboxilato.

Los métodos de síntesis de los ácidos carboxílicos incluyen: (1) la oxidación de alquilbencenos, (2) la ruptura oxidativa de alquenos, (3) la oxidación de alcoholes primarios o de aldehídos, (4) la hidrólisis de nitrilos, y (5) la reacción de reactivos de Grignard con CO₂ (**carboxilación**). Las reacciones generales de los ácidos carboxílicos incluyen: (1) la pérdida del protón ácido, (2) la sustitución nucleofílica en el grupo acilo, (3) la sustitución en el carbono α, y (4) la reducción.

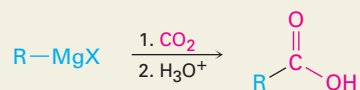
Los **nitrilos** son similares a los ácidos carboxílicos en varios aspectos y se preparan por la reacción S_N2 de un haluro de alquilo con ion cianuro o por la deshidratación de una amida. Los nitrilos experimentan la adición nucleofílica al enlace polar C≡N de la misma manera que lo hacen los compuestos carbonílicos. Las reacciones más importantes de los nitrilos son la hidrólisis a ácidos carboxílicos, la reducción a aminas primarias, y la reacción con reactivos organometálicos para producir cetonas.

Los ácidos carboxílicos y los nitrilos son fácilmente distinguibles espectroscópicamente. Los ácidos muestran una absorción característica de IR en 2500 a 3300 cm⁻¹ debido al O-H y otra en 1710 a 1760 cm⁻¹ debida al C=O; los nitrilos tienen una absorción en 2250 cm⁻¹. Los ácidos también muestran absorciones de RMN-¹³C en 165 a 185 ppm y absorciones de RMN-¹H cerca de 12 ppm; los nitrilos tienen una absorción de RMN-¹³C en el intervalo de 115 a 130 ppm.

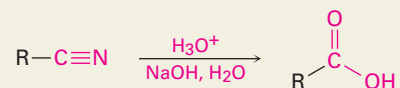
RESUMEN DE REACCIONES

1. Preparación de ácidos carboxílicos (sección 20.5)

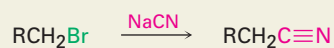
(a) Carboxilación de reactivos de Grignard



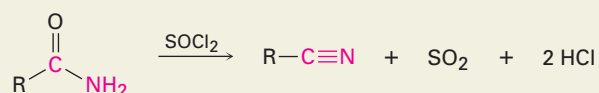
(b) Hidrólisis de nitrilos



2. Preparación de nitrilos (sección 20.7)

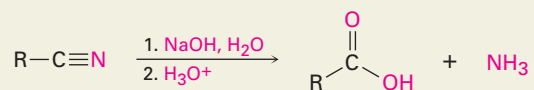
(a) Reacción S_N2 de haluros de alquilo

(b) Deshidratación de amidas

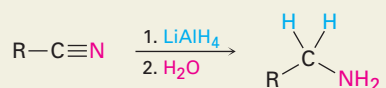


3. Reacciones de nitrilos (sección 20.7)

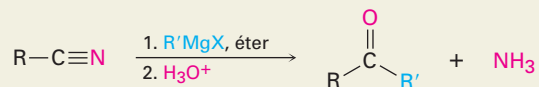
(a) Hidrólisis para producir ácidos carboxílicos



(b) Reducción para producir aminas primarias



(c) Reacción con reactivos de Grignard para producir cetonas

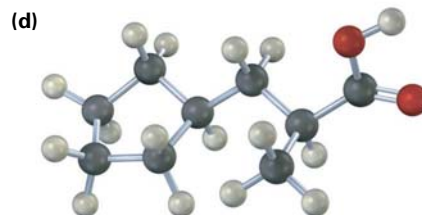
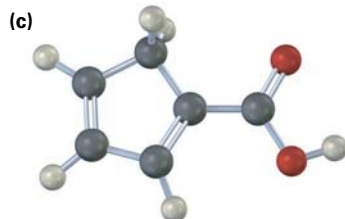
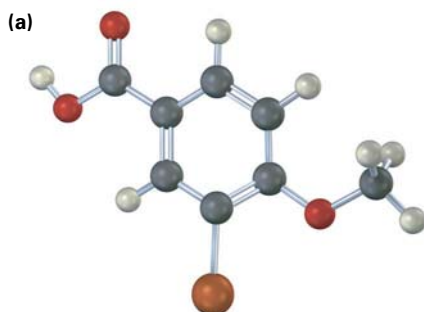


EJERCICIOS

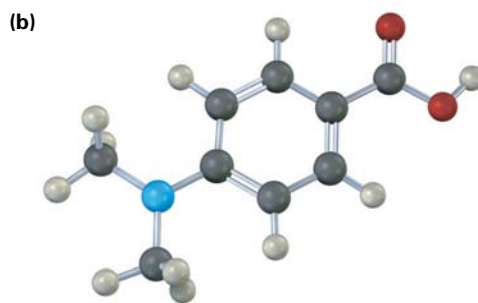
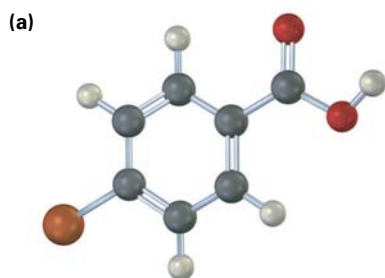
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 20.1 a 20.16 aparecen dentro del capítulo.)

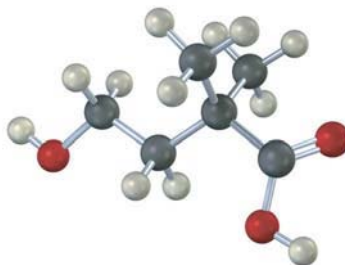
20.17 Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes ácidos carboxílicos (café rojizo = Br):



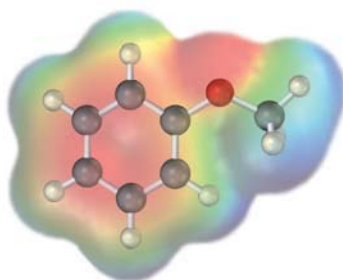
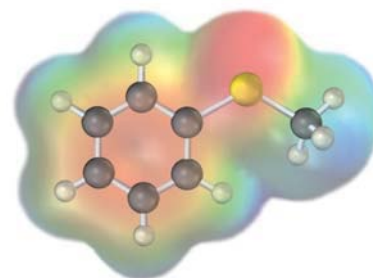
20.18 ¿Esperaría que los siguientes ácidos carboxílicos sean más ácidos o menos ácidos que el ácido benzoico? Explique. (Café rojizo = Br.)



- 20.19 El siguiente ácido carboxílico no puede prepararse a partir de un haluro de alquilo por la ruta de la hidrólisis del nitrilo o por la ruta de la carboxilación de Grignard. Explique.

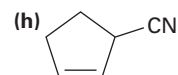
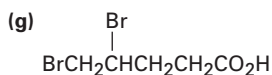
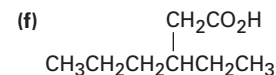
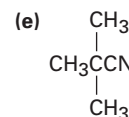
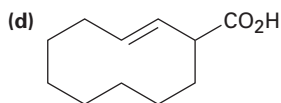
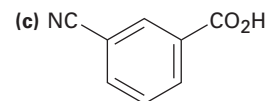
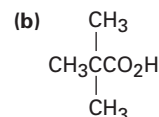
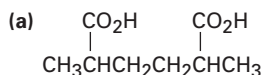


- 20.20 Se muestran los mapas de potencial electrostático del anisol y del tioanisol. ¿Cuál piensa que es un ácido más fuerte, el ácido *p*-metoxibenzoico o el ácido *p*-(metiltio)benzoico? Explique.

Anisol ($C_6H_5OCH_3$)Tioanisol ($C_6H_5SCH_3$)

PROBLEMAS ADICIONALES

- 20.21 Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos:



- 20.22 Dibuje las estructuras que correspondan a los nombres de la IUPAC siguientes:

(a) Ácido *cis*-1,2-ciclohexanodicarboxílico

(b) Ácido heptanodioico

(c) Ácido 2-hexen-4-inoico

(d) Ácido 4-etil-

2-propiloctanoico

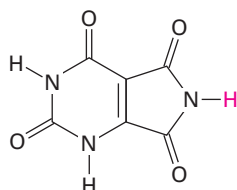
(e) Ácido 3-cloroftálico

(f) Ácido trifenilacético

(g) 2-ciclobutenocarbonitrilo

(h) *m*-benzoilbenzonitrilo

- 20.23** Dibuje y nombre los siguientes:
- Los ocho ácidos carboxílicos con la fórmula $C_6H_{12}O_2$
 - Los tres nitrilos con la fórmula C_5H_7N
- 20.24** El ácido isocítrico, un intermediario en el ciclo del ácido cítrico del metabolismo de los alimentos, tiene el nombre sistemático ácido (2*R*,3*S*)-3-carboxi-2-hidroxipentanodioico. Dibuje la estructura.
- 20.25** Ordene los compuestos en cada uno de los siguientes conjuntos con respecto al incremento de la acidez.
- Ácido acético, ácido oxálico, ácido fórmico
 - Ácido *p*-bromobenzoico, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido 2,4-dinitrobenzoico
 - Ácido fluoroacético, ácido 3-fluoropropanoico, ácido yodoacético
- 20.26** Arregle los compuestos en cada uno de los siguientes conjuntos en orden creciente de basicidad:
- Acetato de magnesio, hidróxido de magnesio, bromuro de metilmagnesio
 - Benzoato de sodio, *p*-nitrobenzoato de sodio, acetiluro de sodio
 - Hidróxido de litio, etóxido de litio, formiato de litio
- 20.27** ¿Cómo puede convertir el ácido butanoico en los siguientes compuestos? Escriba cada paso mostrando los reactivos necesarios.
- 1-butanol
 - 1-bromobutano
 - Ácido pentanoico
 - 1-buteno
 - Octano
- 20.28** ¿Cómo puede convertir en ácido butanoico cada uno de los siguientes compuestos? Escriba cada paso mostrando todos los reactivos.
- 1-butanol
 - 1-bromobutano
 - 1-buteno
 - 1-bromopropano
 - 4-octeno
- 20.29** ¿Cómo puede convertir el butanonitrilo en los siguientes compuestos? Escriba cada paso mostrando los reactivos necesarios.
- 1-butanol
 - Butilamina
 - 2-metil-3-hexanona
- 20.30** ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del benceno? En cada caso se requiere más de un paso.
- Ácido *m*-clorobenzoico
 - Ácido *p*-bromobenzoico
 - Ácido fenilacético, $C_6H_5CH_2CO_2H$
- 20.31** Calcule los pK_a 's para los siguientes ácidos:
- Ácido láctico, $K_a = 8.4 \times 10^{-4}$
 - Ácido acrílico, $K_a = 5.6 \times 10^{-6}$
- 20.32** Calcule las K_a 's para los siguientes ácidos:
- Ácido cítrico, $pK_a = 3.14$
 - Ácido tartárico, $pK_a = 2.98$
- 20.33** El ácido tioglicólico, $HSCH_2CO_2H$, una sustancia utilizada en los agentes depilatorios (eliminadores de vello) tiene un $pK_a = 3.42$. ¿Cuál es el porcentaje de disociación del ácido tioglicólico en una disolución reguladora a $pH = 3.0$?
- 20.34** En los humanos, el producto final de la degradación de la purina del ADN es el ácido úrico, $pK_a = 5.61$, la cual se excreta en la orina. ¿Cuál es el porcentaje de disociación del ácido úrico en la orina en un pH típico = 6.0? ¿Por qué piensa que el ácido úrico es ácido aun cuando no tiene un grupo CO_2H ?

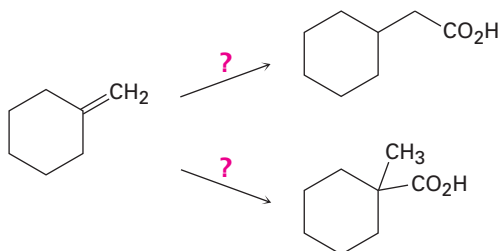


Ácido úrico

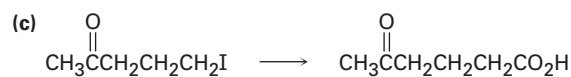
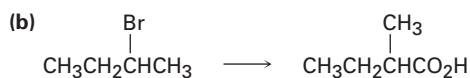
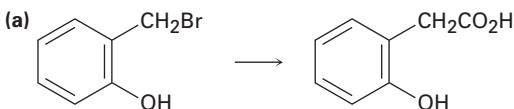
- 20.35** Aquí se muestra alguna información del pK_a de ácidos dibásicos sencillos. ¿Cómo puede explicar el hecho de que la diferencia entre la primera y la segunda constantes de ionización disminuye con el aumento de la distancia entre los grupos carboxilo?

Nombre	Estructura	pK_1	pK_2
Oxálico	HO_2CCO_2H	1.2	4.2
Succínico	$HO_2CCH_2CH_2CO_2H$	4.2	5.6
Adípico	$HO_2C(CH_2)_4CO_2H$	4.4	5.4

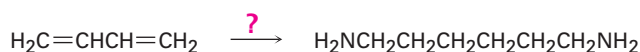
- 20.36** Prediga los productos de la reacción del ácido *p*-metilbenzoico con cada uno de los siguientes:
 (a) $LiAlH_4$, después H_3O^+ (b) *N*-bromosuccinimida en CCl_4
 (c) CH_3MgBr en éter, después H_3O^+ (d) $KMnO_4$, H_3O^+
- 20.37** Utilizando el $^{13}CO_2$ como su única fuente de carbono marcado, junto con cualquier otro compuesto necesario, ¿cómo prepararía los siguientes compuestos?
 (a) $CH_3CH_2^{13}CO_2H$ (b) $CH_3^{13}CH_2CO_2H$
- 20.38** ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones?



- 20.39** ¿Cuál método —carboxilación de Grignard o hidrólisis de nitrilos— utilizaría para cada una de las siguientes reacciones? Explique.

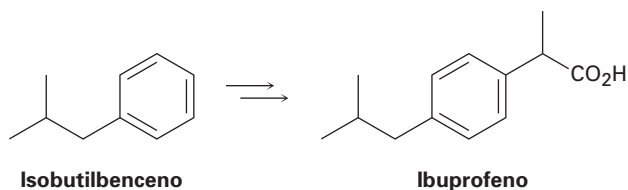


- 20.40** La 1,6-hexanodiamina, una materia prima necesaria para la preparación del nailon, puede prepararse a partir del 1,3-butadieno. ¿Cómo lograría esta síntesis?

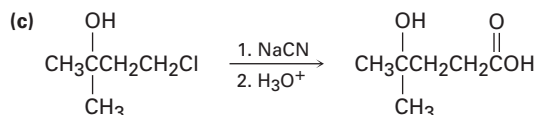
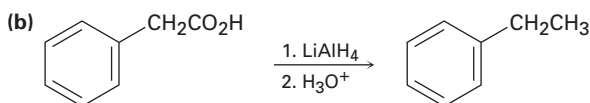
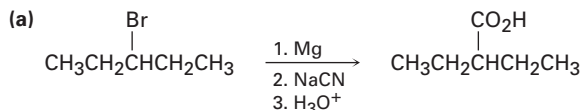


- 20.41** Un químico que necesitaba el ácido 2,2-dimetilpentanoico decidió sintetizar un poco mediante la reacción del 2-cloro-2-metilpentano con $NaCN$, seguida por la hidrólisis del producto. Sin embargo, después de que realizó la secuencia de la reacción no pudo encontrar nada del producto deseado. ¿Qué supone que realizó de manera incorrecta?

20.42 Muestre cómo podría preparar el agente antiinflamatorio ibuprofeno comenzando con el isobutilbenceno. Se necesita más de un paso.



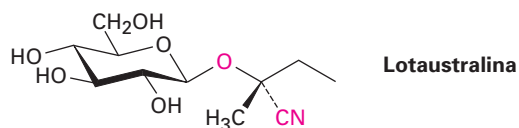
20.43 Los siguientes esquemas sintéticos tienen al menos un error. ¿Qué está incorrecto en cada uno?



20.44 Los compuestos que se encuentran en estado natural llamados *glucósidos cianogénicos*, como la lotaustralina, liberan cianuro de hidrógeno, HCN, cuando se tratan con ácido acuoso. La reacción ocurre por la hidrólisis de la unión del acetal para formar una cianohidrina, la cual expulsa el HCN y da un compuesto carbonílico.

(a) Muestre el mecanismo de la hidrólisis del acetal y la estructura de la cianohidrina que resulta.

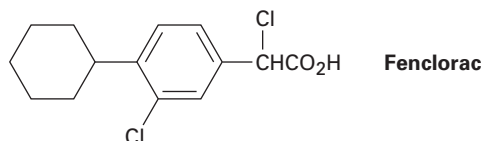
(b) Proponga un mecanismo para la pérdida del HCN, y muestre la estructura del compuesto carbonílico que se forma.



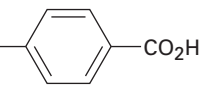
20.45 La hidrólisis catalizada por un ácido de un nitrilo para dar un ácido carboxílico ocurre por la protonación inicial del átomo de nitrógeno, seguida por la adición nucleofílica de agua. Revise el mecanismo de la hidrólisis de nitrilos catalizada por una base en la sección 20.7, y escriba todos los pasos involucrados en la reacción catalizada por un ácido, utilizando flechas curvas para representar el flujo electrónico en cada paso.

20.46 El ácido *p*-aminobenzoico (PABA) se utiliza ampliamente como agente protector solar. Proponga una síntesis del PABA a partir del tolueno.

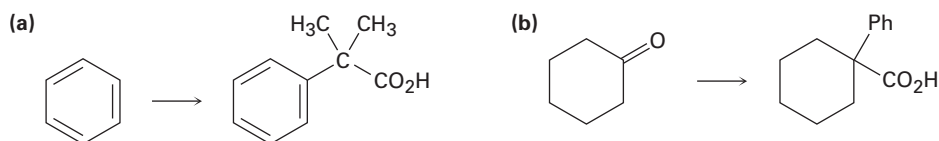
20.47 Proponga una síntesis del fármaco antiinflamatorio Fenclorac a partir del fenilciclohexano.



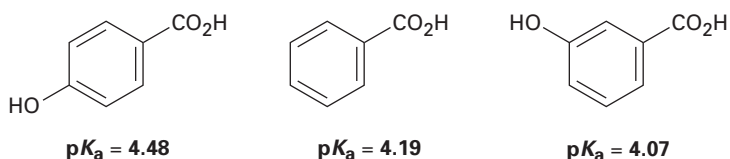
20.48 A continuación se dan los pK_a 's de cinco ácidos benzoicos *p*-sustituídos ($YC_6H_4CO_2H$). Clasifique los bencenos sustituidos (YC_6H_5) correspondientes en orden creciente de reactividad frente a la sustitución electrofílica aromática. Si el ácido benzoico tiene un $pK_a = 4.19$, ¿cuáles de los sustituyentes son activadores y cuáles son desactivadores?

Sustituyente Y	pK_a de Y- 
$-Si(CH_3)_3$	4.27
$-CH=CHC\equiv N$	4.03
$-HgCH_3$	4.10
$-OSO_2CH_3$	3.84
$-PCl_2$	3.59

20.49 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones? En cada caso se requiere más de un paso.

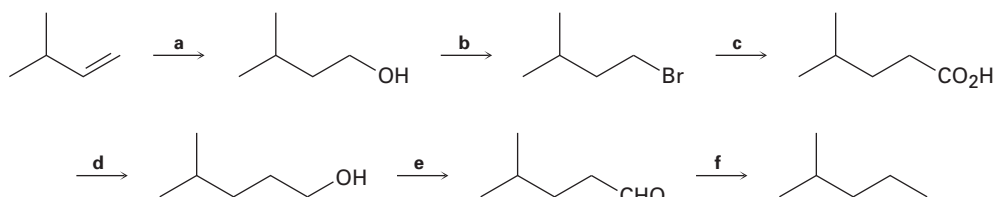


20.50 Se han medido los siguientes valores de pK_a . Explique por qué un grupo hidroxilo en la posición *para* disminuye la acidez mientras que un grupo hidroxilo en la posición *meta* aumenta la acidez.

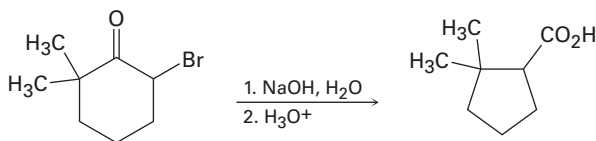


20.51 El ácido 3-metil-2-hexenoico (mezcla de los isómeros *E* y *Z*) ha sido identificado como la sustancia responsable del olor del sudor humano. Sintetice el compuesto a partir de materias primas que tengan cinco carbonos o menos.

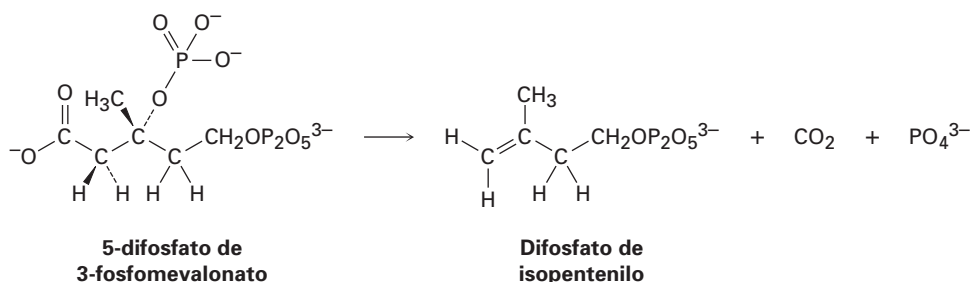
20.52 Identifique los reactivos a-f faltantes en el siguiente esquema:



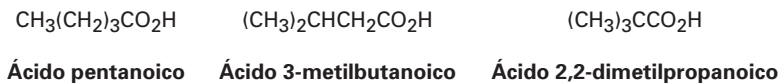
- 20.53** La 3-bromo-6,6-dimetilciclohexanona da ácido 2,2-dimetilciclopentanocarboxílico cuando se trata con NaOH acuoso seguido por la acidificación, un proceso llamado *reacción de Favorskii*. Proponga un mecanismo.



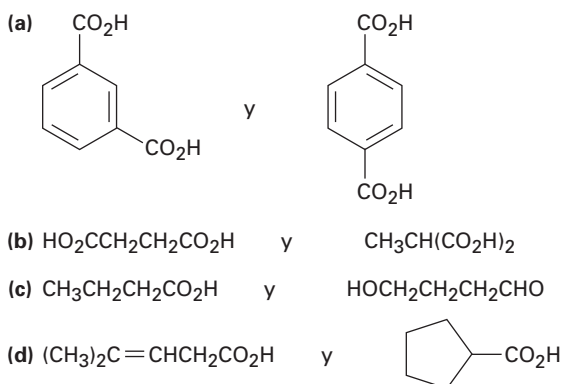
- 20.54** En las plantas, los terpenos (véase el *Enfocado a...* del capítulo 6) se biosintetizan por una ruta que comprende la pérdida de CO_2 del 5-difosfato de 3-fosfomevalonato para producir difosfato de isopentenilo. Utilice flechas curvas para mostrar el mecanismo de esta reacción.



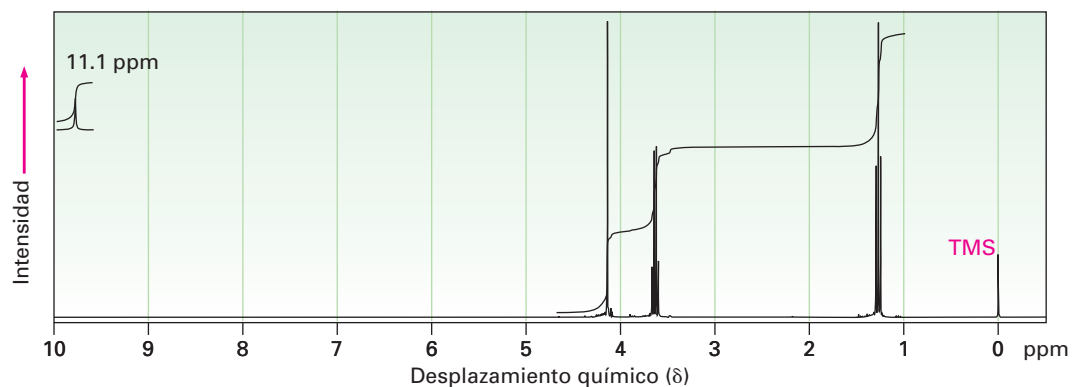
- 20.55** Proponga una estructura para un compuesto $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ que se disuelva en NaOH diluido y que muestre el siguiente espectro de RMN- ^1H : 1.08 ppm (9 H, singulete), 2.2 ppm (2 H, singulete) y 11.2 ppm (1 H, singulete).
- 20.56** ¿Qué método espectroscópico puede utilizar para distinguir entre los siguientes tres ácidos isoméricos? Diga qué aspectos característicos esperaría para cada ácido.



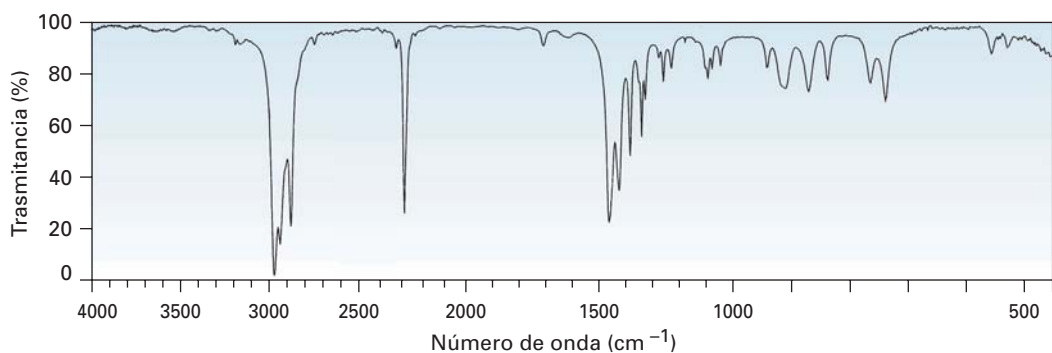
- 20.57** ¿Cómo utilizaría la RMN (de ^{13}C o de ^1H) para distinguir entre los siguientes pares de isómeros?



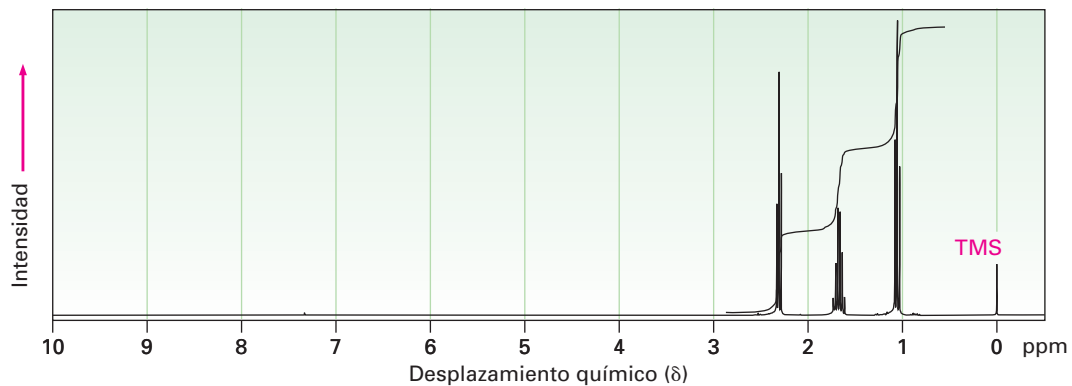
20.58 El compuesto A, $C_4H_8O_3$, tiene absorciones de IR en 1710 y de 2500 a 3100 cm^{-1} y tiene el espectro de RMN- 1H que se muestra. Proponga una estructura para A.



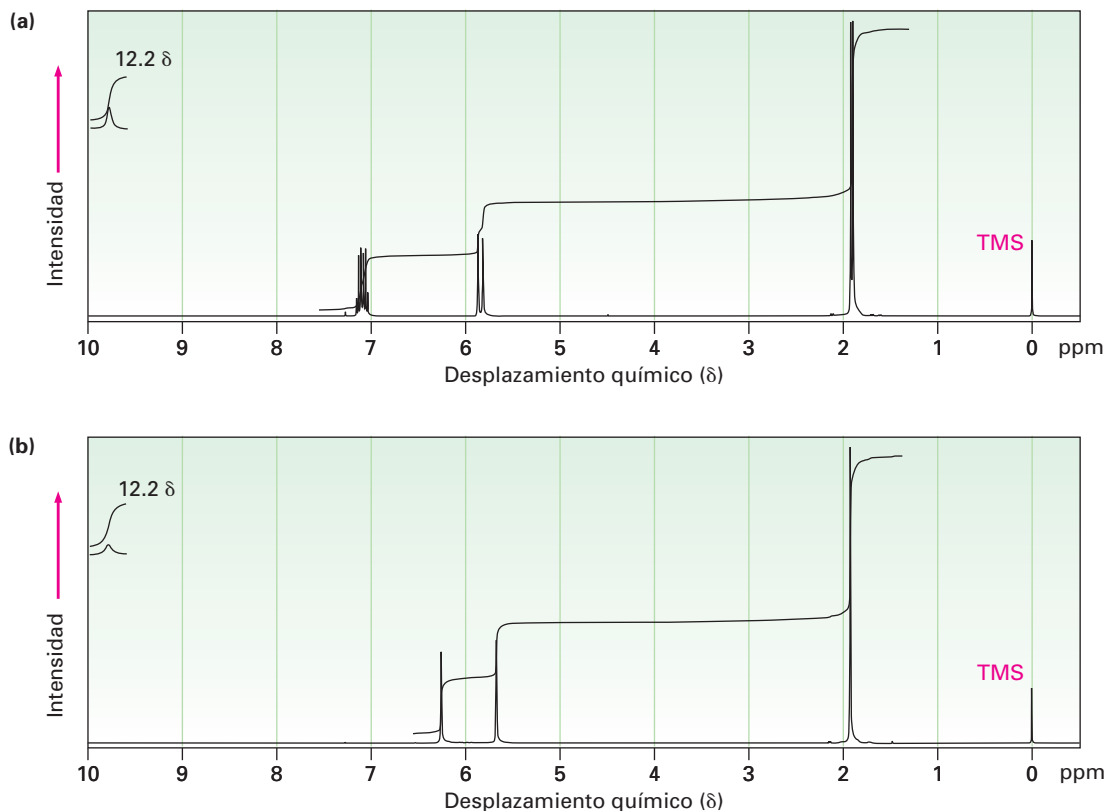
20.59 Proponga una estructura para un compuesto, C_4H_7N , que tiene los siguientes espectros de IR y de RMN- 1H :



Reimpreso con autorización de Aldrich Chemical Co., Inc.



20.60 Los dos espectros de RMN-¹H aquí mostrados pertenecen al ácido crotónico (*trans*-CH₃CH=CHCO₂H) y al ácido metacrílico [H₂C=C(CH₃)CO₂H]. ¿Cuál espectro corresponde a cada ácido? Explique.

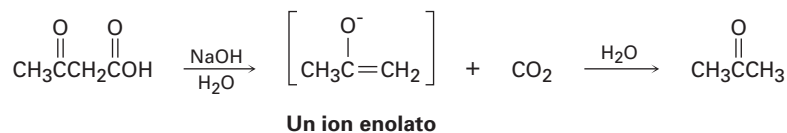


20.61 Proponga estructuras para los ácidos carboxílicos que muestren las siguientes señales en sus espectros de RMN-¹³C. Suponga que los tipos de carbonos (1°, 2°, 3°, 4°) han sido asignados por RMN-DEPT.

(a) C₇H₁₂O₂: 25.5 ppm (2°), 25.9 ppm (2°), 29.0 ppm (2°), 43.1 ppm (3°), 183.0 ppm (4°)

(b) C₈H₈O₂: 21.4 ppm (1°), 128.3 ppm (4°), 129.0 ppm (3°), 129.7 ppm (3°), 143.1 ppm (4°), 168.2 ppm (4°)

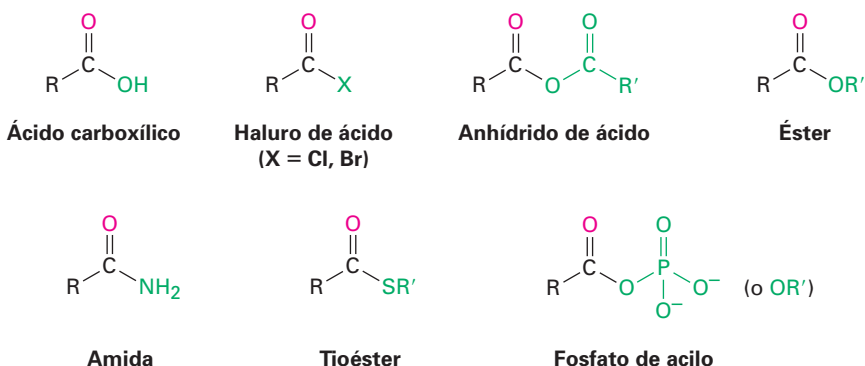
20.62 Los ácidos carboxílicos que tienen un segundo grupo carbonilo alejado a dos átomos pierden CO₂ (*se descarboxilan*) a través de un ion enolato intermedio cuando se trata con una base. Escriba el mecanismo de esta reacción de descarboxilación utilizando flechas curvas para mostrar el flujo electrónico en cada paso.



21

Derivados de los ácidos carboxílicos: reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Los **derivados de los ácidos carboxílicos** se relacionan muy de cerca con los ácidos carboxílicos y los nitrilos que se explicaron en el capítulo anterior; son compuestos en los cuales un grupo acilo está unido a un átomo o a un sustituyente electronegativo que puede actuar como un grupo saliente en una reacción de sustitución. Se conocen muchos tipos de derivados de ácido, pero sólo nos referiremos a cuatro de los más comunes: **haluros de ácido**, **anhídridos de ácido**, **ésteres** y **amidas**. Los ésteres y las amidas son comunes en el laboratorio y en bioquímica, mientras que los haluros de ácido y los anhídridos de ácido sólo se utilizan en el laboratorio. Los **tioésteres** y los **fosfatos de acilo** se encuentran principalmente en bioquímica. Observe la similitud estructural entre los anhídridos de ácido y los fosfatos de acilo.



La química de todos los derivados de ácido es similar y está dominada por una sola reacción, la de sustitución nucleofílica en el grupo acilo que vimos brevemente en *Introducción a los compuestos carbonílicos*.



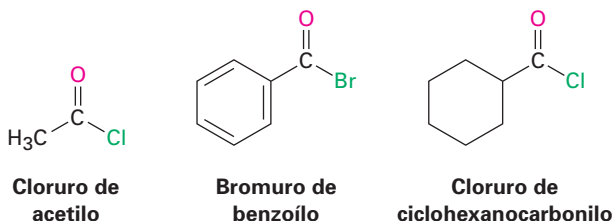
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Los derivados de los ácidos carboxílicos se encuentran entre las moléculas más difundidas, en la química de laboratorio y en las rutas biológicas. Por lo tanto, es fundamental su estudio y su reacción primaria —sustitución nucleofílica en el grupo acilo—, para comprender la química orgánica. Comenzaremos este capítulo a aprender a nombrar a los derivados de los ácidos carboxílicos, y después trataremos la química de las reacciones de sustitución en el grupo acilo.

21.1 Nomenclatura de los derivados de los ácidos carboxílicos

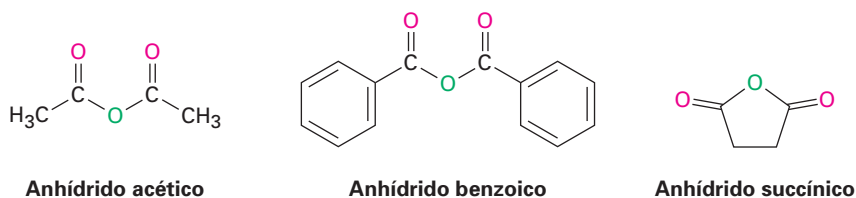
Haluros de ácido, RCOX

Los haluros de ácido se nombran al identificar primero el grupo acilo y después el haluro. El nombre del grupo acilo se deriva del nombre del ácido carboxílico al reemplazar la terminación *-ico* (u *-oico*) con *-ilo* (u *-oílo*) y al suprimir la palabra *ácido* o la terminación del *ácido* *-carboxílico* con *-carbonilo*, como se describió anteriormente en la sección 20.1, y como se muestra en la tabla 20.1 en la página 753. Por ejemplo:

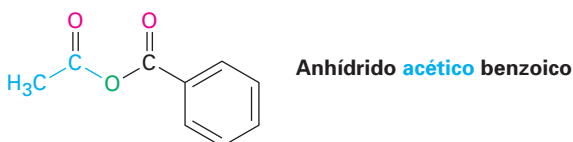


Anhídridos de ácido, RCO₂COR'

Los anhídridos simétricos de ácidos monocarboxílicos no sustituidos y los anhídridos cíclicos de ácidos dicarboxílicos se nombran al reemplazar la palabra *ácido* por la palabra *anhídrido*.

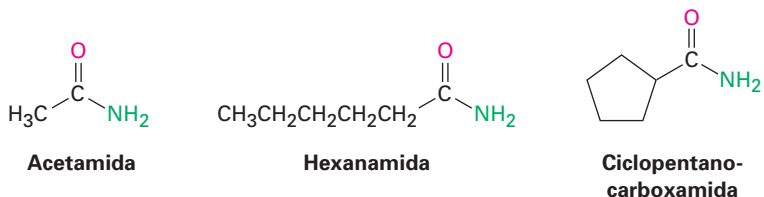


Los anhídridos asimétricos, aquellos preparados a partir de dos ácidos carboxílicos diferentes, se nombran al citar alfabéticamente los dos ácidos y anteponiendo la palabra *anhídrido*.

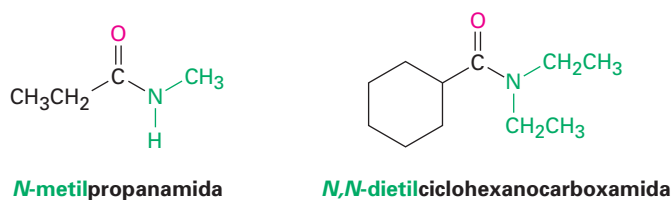


Amidas, RCONH_2

Las amidas con un grupo $-\text{NH}_2$ no sustituido se nombran reemplazando la terminación *-oico* o *-ico* por *-amida* y suprimiendo la palabra *ácido*, o al reemplazar la terminación *-carboxílico* con *-carboxamida* y suprimiendo la palabra *ácido*.

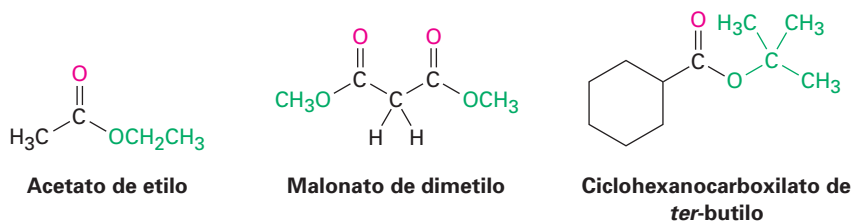


Si se sustituye posteriormente el átomo de nitrógeno, el compuesto se nombra al identificar primero los grupos sustituyentes y después la amida principal. Los sustituyentes son precedidos por la letra *N* para identificar que están unidos directamente al nitrógeno.



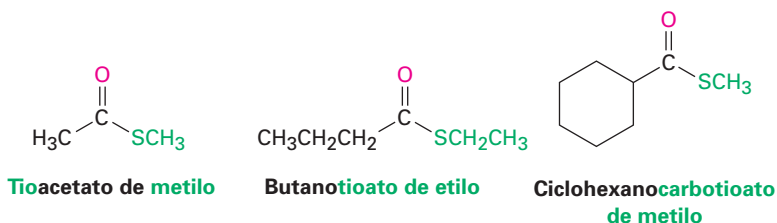
Ésteres, $\text{RCO}_2\text{R}'$

Los ésteres se nombran primero identificando el ácido carboxílico y reemplazando la terminación *-ico* por *-ato* y suprimiendo la palabra *ácido* y después el nombre del grupo alquilo unido al oxígeno.



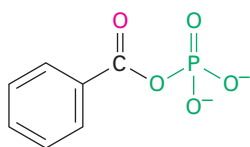
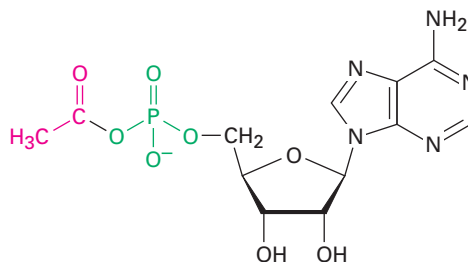
Tioésteres, RCOSR'

Los tioésteres se nombran igual que los ésteres correspondientes. Si el éster relacionado tiene un nombre común, se añade al nombre del carboxilato el prefijo *tio-*. Por ejemplo, el acetato se vuelve tioacetato. Si el éster relacionado tiene un nombre sistemático, se reemplaza la terminación *-ato* o *-carboxilato* por *-tioato* o *-carbotioato*; por ejemplo, el butanoato se vuelve butanotioato y el ciclohexanocarboxilato se convierte en ciclohexanocarbotioato.



Fosfatos de acilo, $\text{RCO}_2\text{PO}_3^{2-}$ y $\text{RCO}_2\text{PO}_3\text{R}'^-$

Los fosfatos de acilo se nombran citando el grupo acilo y antepone la palabra *fosfato*. Si un grupo acilo está unido a uno de los oxígenos del fosfato, se identifica después del nombre del grupo acilo. En bioquímica, los fosfatos de acil adenosilo fosfatos son particularmente comunes.

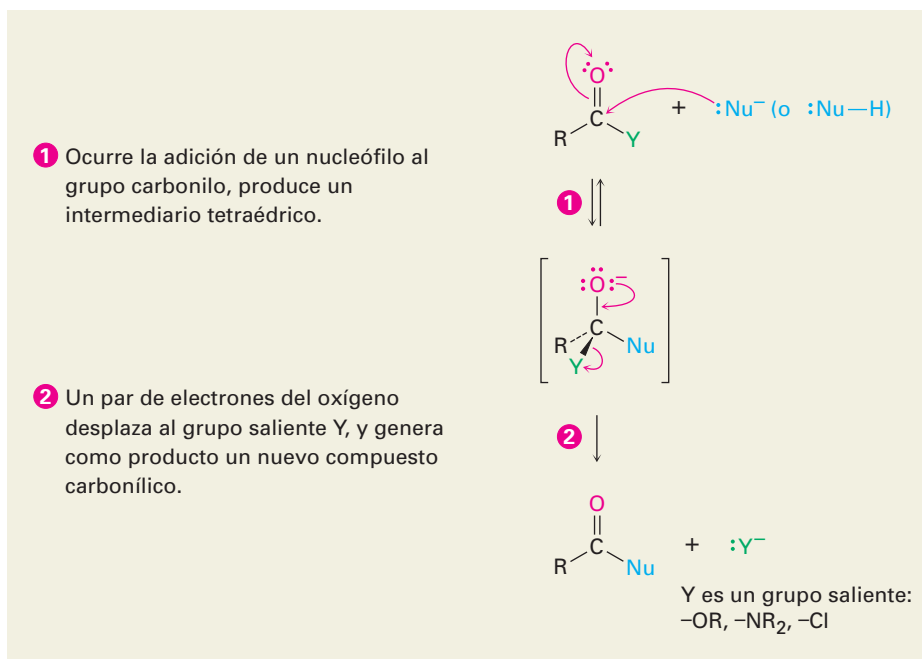
**Fosfato de benzoílo****Fosfato de acetil adenosilo**

En la tabla 21.1 se muestra un resumen de las reglas de nomenclatura para los derivados de los ácidos carboxílicos.

Tabla 21.1 | Nomenclatura de los derivados de los ácidos carboxílicos

Grupo funcional	Estructura	Terminación del nombre
Ácido carboxílico	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCO}_2 \end{array}$	ácido -oico (ácido -carboxílico)
Haluro de ácido	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{X} \end{array}$	haluro -oílo (haluro -carbonilo)
Anhídrido de ácido	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	anhídrido -ico
Amida	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	-amida (-carboxamida)
Éster	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \end{array}$	-ato (-carboxilato)
Tioéster	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{SR}' \end{array}$	-tioato (-carbotioato)
Fosfato de acilo	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}^-(\text{OR}') \\ \\ \text{O}^- \end{array}$	fosfato -ilo

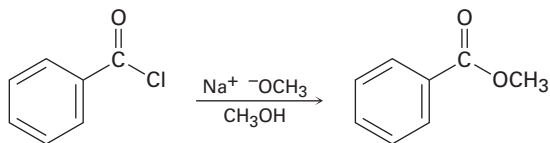
Figura 21.1 MECANISMO: El mecanismo general de una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.



El efecto neto de la secuencia de adición/eliminación es una sustitución del nucleófilo por el grupo -Y unido originalmente al carbono del grupo acilo. Así, la reacción general es similar superficialmente al tipo de la sustitución nucleofílica que ocurre durante una reacción S_N2 (figura 11.3), pero los *mecanismos* de las dos reacciones son completamente diferentes. Una reacción S_N2 ocurre en un solo paso por el desplazamiento por atrás de un grupo saliente; una sustitución nucleofílica en el grupo acilo tiene lugar en dos pasos e involucra un intermediario tetraédrico.

Problema 21.3

Muestre el mecanismo de la siguiente reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico en cada paso:

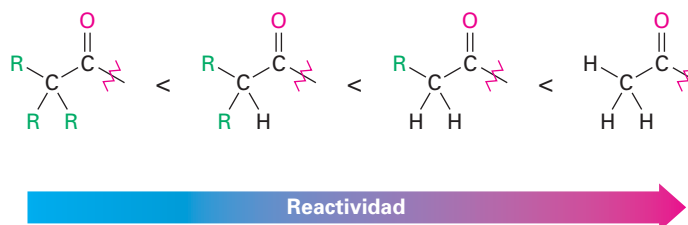


Reactividad relativa de los derivados de los ácidos carboxílicos

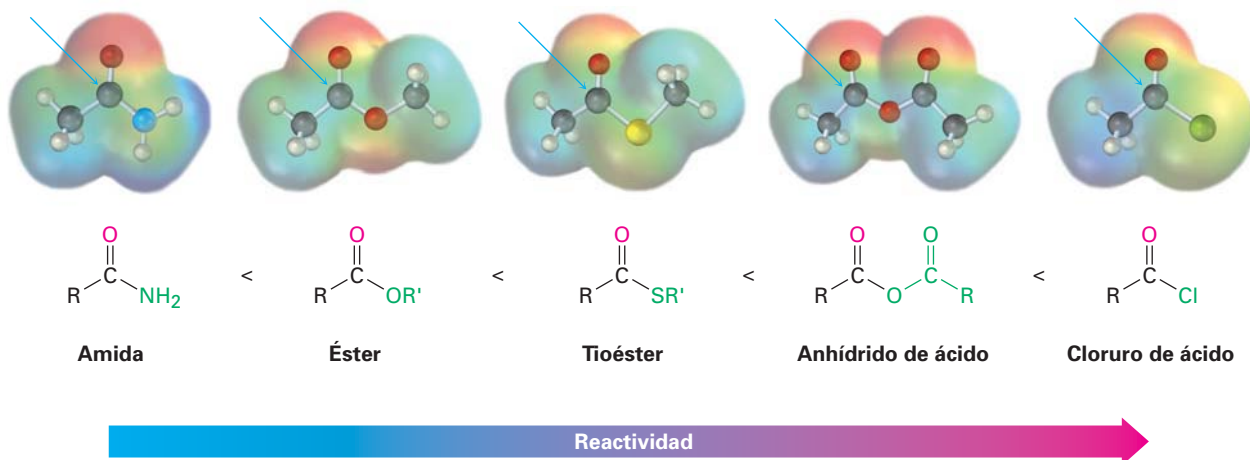
La etapa inicial de adición y la etapa de eliminación subsecuente pueden afectar la rapidez general de una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, pero por lo regular el paso de adición es el paso limitante; por lo tanto, cualquier factor que haga al grupo carbonilo más reactivo frente a los nucleófilos favorece el proceso de sustitución.

Los factores estéricos y electrónicos son importantes en la determinación de la reactividad. Desde el punto de vista estérico, en una serie de derivados de ácidos similares encontramos que los grupos carbonilo sin impedimentos y accesi-

bles reaccionan con los nucleófilos con más facilidad que como lo hacen los grupos con impedimento estérico. El orden de reactividad es



Desde el punto de vista electrónico, se encuentra que los compuestos de acilo fuertemente polarizados reaccionan con más facilidad que los menos polares. Así, los cloruros de ácido son los más reactivos debido a que el átomo de cloro electronegativo atrae densidad electrónica del carbono del grupo carbonilo, mientras que las amidas son las menos reactivas. Aunque de manera sutil, los mapas de potencial electrostático de varios derivados de ácidos carboxílicos indican las diferencias a través del color azulado relativo en los carbonos del C=O. Es difícil de colocar en esta escala los fosfatos de acilo debido a que no se utilizan en el laboratorio, pero en los sistemas biológicos parece que son un poco más reactivos que los tioésteres.

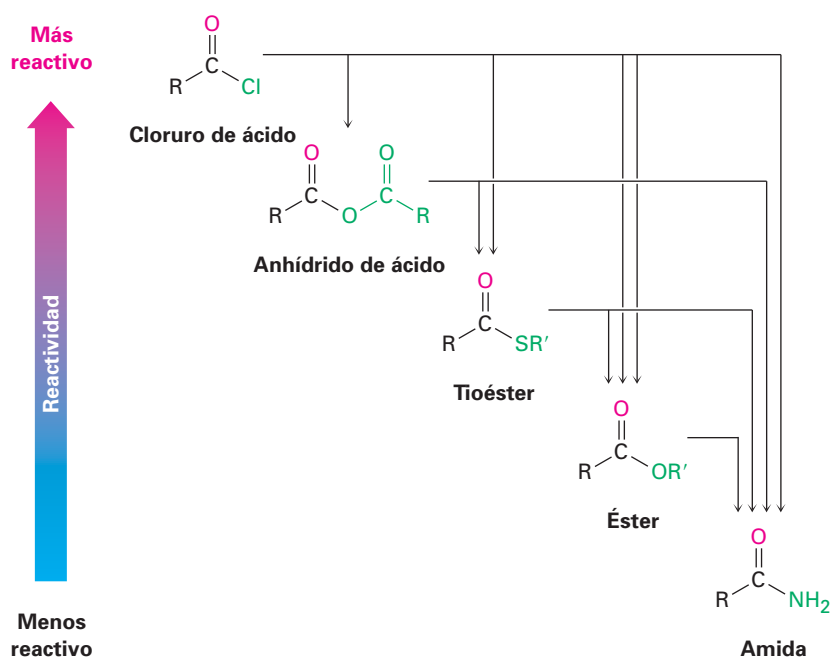


La manera en la que varios sustituyentes afectan la polarización de un grupo carbonilo es similar a la forma en que afectan la reactividad de un anillo aromático frente a la sustitución electrofílica (sección 16.5). Por ejemplo, un sustituyente cloro *atrae* inductivamente densidad electrónica de un grupo acilo de la misma forma en la que atrae densidad electrónica de los anillos aromáticos y, por lo tanto, los desactiva. De manera similar, los sustituyentes amino, metoxilo y metiltio *donan* electrones por resonancia a los grupos acilo de la misma manera en la que donan electrones a los anillos aromáticos y, por tanto, los activan.

Como consecuencia de estas diferencias de reactividad, por lo general es posible convertir un derivado de ácido más reactivo a uno menos reactivo. Por ejemplo, los cloruros de ácido pueden convertirse directamente en anhídridos, tioésteres, ésteres y amidas, pero las amidas no pueden convertirse directamente en ésteres, tioésteres, anhídridos o cloruros de ácido. Por lo tanto, el recordar el orden de reactividad es una forma de mantener la pista de un gran número de reacciones (figura 21.2). Como se notó previamente, otra consecuencia es que sólo los fosfatos de acilo, los tioésteres, los ésteres y las amidas se encuentran comúnmente en la naturaleza. Los haluros de ácido y los anhídridos de ácido reac-

cionan con el agua con tanta rapidez que no pueden existir por mucho tiempo en los organismos vivos.

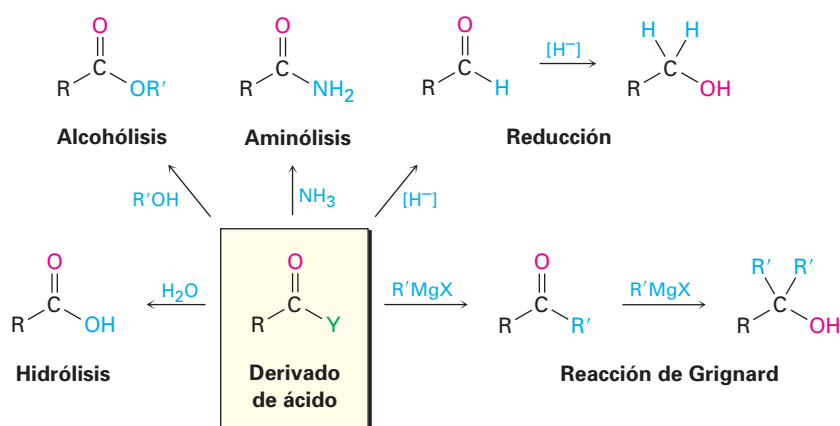
Figura 21.2 Las interconversiones de los derivados de los ácidos carboxílicos. Un derivado de ácido más reactivo puede convertirse en uno menos reactivo, pero no a la inversa.



Al estudiar la química de los derivados de ácidos carboxílicos en las siguientes secciones, nos concentraremos extensamente en las reacciones de unos cuantos nucleófilos y veremos que siguen ocurriendo los mismos tipos de reacciones (figura 21.3).

- **Hidrólisis** La reacción con agua para producir un ácido carboxílico
- **Alcoholísis** La reacción con un alcohol para producir un éster
- **Aminólisis** La reacción con amoníaco o una amina para producir una amida
- **Reducción** La reacción con un agente reductor hidruro para producir un aldehído o un alcohol
- **Reacción de Grignard** La reacción con un reactivo organometálico para producir una cetona o un alcohol

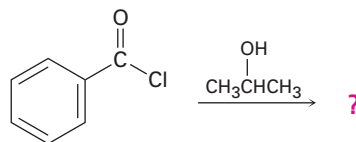
Figura 21.3 Algunas reacciones generales de los derivados de los ácidos carboxílicos.



EJEMPLO RESUELTO 21.1

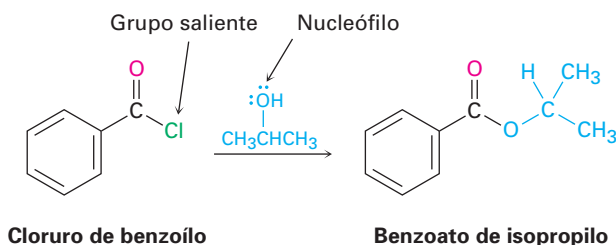
Predicción del producto de una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Prediga el producto de la siguiente reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo del cloruro de benzoilo con 2-propanol:



Cloruro de benzoilo

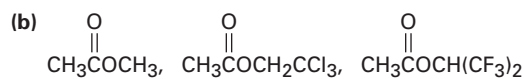
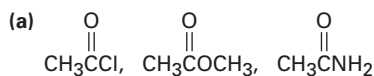
Estrategia Una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo involucra la sustitución de un nucleófilo por un grupo saliente en un derivado de ácido carboxílico. Identifique el grupo saliente (Cl^- en el caso de un cloruro de ácido) y el nucleófilo (un alcohol en este caso), y reemplace uno por el otro. El producto es el benzoato de isopropilo.

Solución

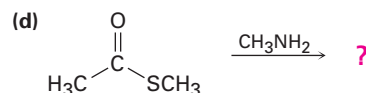
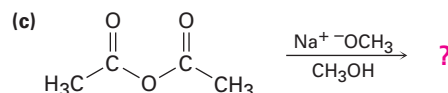
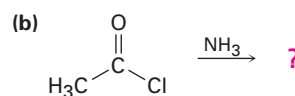
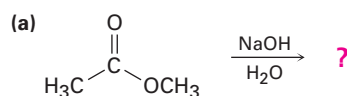
Cloruro de benzoilo

Benzoato de isopropilo

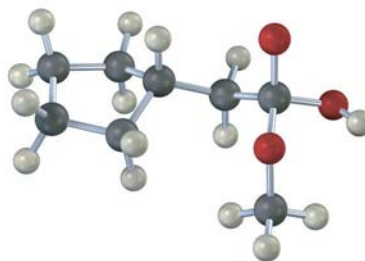
Problema 21.4 Clasifique los compuestos en cada uno de los siguientes conjuntos en orden de su reactividad esperada frente a la sustitución nucleofílica en el grupo acilo:



Problema 21.5 Prediga los productos de las siguientes reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo:



Problema 21.6 La siguiente estructura representa un ion alcóxido tetraédrico intermediario formado por la adición de un nucleófilo a un derivado de un ácido carboxílico. Identifique el nucleófilo, el grupo saliente, el derivado de ácido inicial y el producto final.

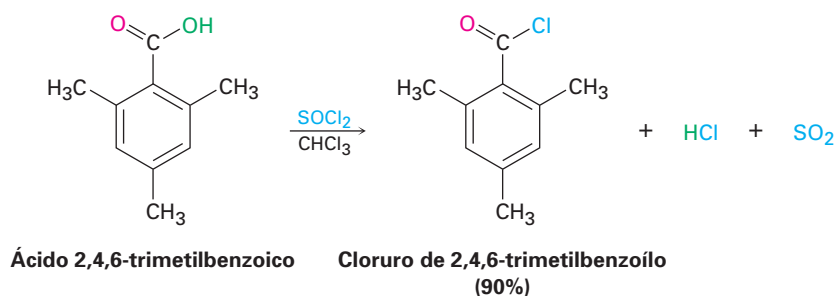


21.3 Reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de los ácidos carboxílicos

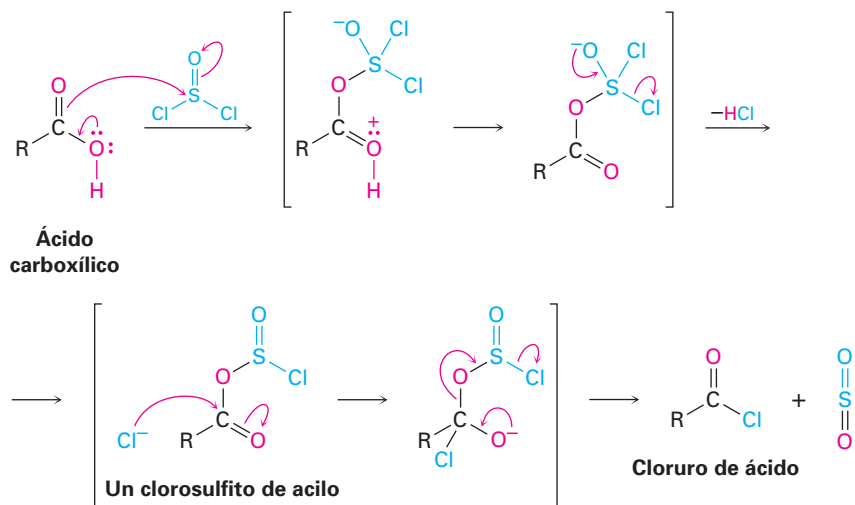
La sustitución nucleofílica directa en el grupo acilo de un ácido carboxílico es difícil en el laboratorio debido a que el $-\text{OH}$ es un mal grupo saliente (sección 11.3). Así, por lo general es necesario incrementar la reactividad del ácido, ya sea utilizando un ácido fuerte como catalizador para protonar el grupo carboxilo y hacerlo un mejor electrófilo, o convirtiendo el grupo $-\text{OH}$ en un mejor grupo saliente. Sin embargo, bajo las circunstancias correctas los cloruros de ácido, anhídridos, ésteres y amidas pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos.

Conversión de los ácidos carboxílicos en cloruros de ácido

Los ácidos carboxílicos se convierten en cloruros de ácido cuando se tratan con el cloruro de tionilo, SOCl_2 .

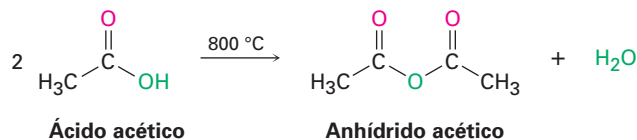


La reacción ocurre a través de una sustitución nucleofílica en el grupo acilo en la que el ácido carboxílico se convierte primero en un intermediario clorosulfito, por lo que se reemplaza el $-\text{OH}$ del ácido con un mejor grupo saliente. El clorosulfito entonces reacciona con un ion cloruro nucleofílico. Recuerde de la sección 17.6 que un clorosulfito análogo está involucrado en la reacción de un alcohol con SOCl_2 para producir un cloruro de alquilo.



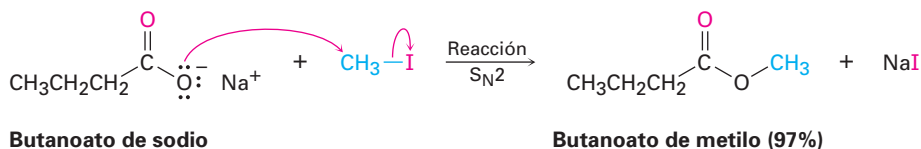
Conversión de los ácidos carboxílicos en anhídridos de ácido

Los anhídridos de ácido se pueden obtener a partir de dos moléculas de ácido carboxílico al utilizar un fuerte calentamiento para eliminar un equivalente de agua. Sin embargo, debido a que se necesitan altas temperaturas, por lo general sólo puede prepararse anhídrido acético a través de esta manera.

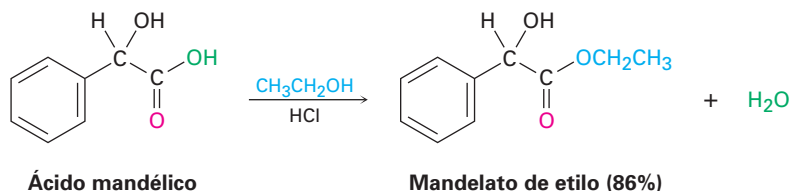


Conversión de los ácidos carboxílicos en ésteres

Quizá la reacción de los ácidos carboxílicos más útil es su conversión en ésteres. Existen muchos métodos para efectuar la transformación, incluyendo la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ que vimos en la sección 11.3 de un anión carboxilato con un haluro de alquilo primario.



Los ésteres también pueden sintetizarse por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácido de un ácido carboxílico con un alcohol, un proceso llamado **reacción de esterificación de Fischer**. Desafortunadamente, la necesidad de utilizar un exceso de alcohol líquido como disolvente limita el método a la síntesis de ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo.



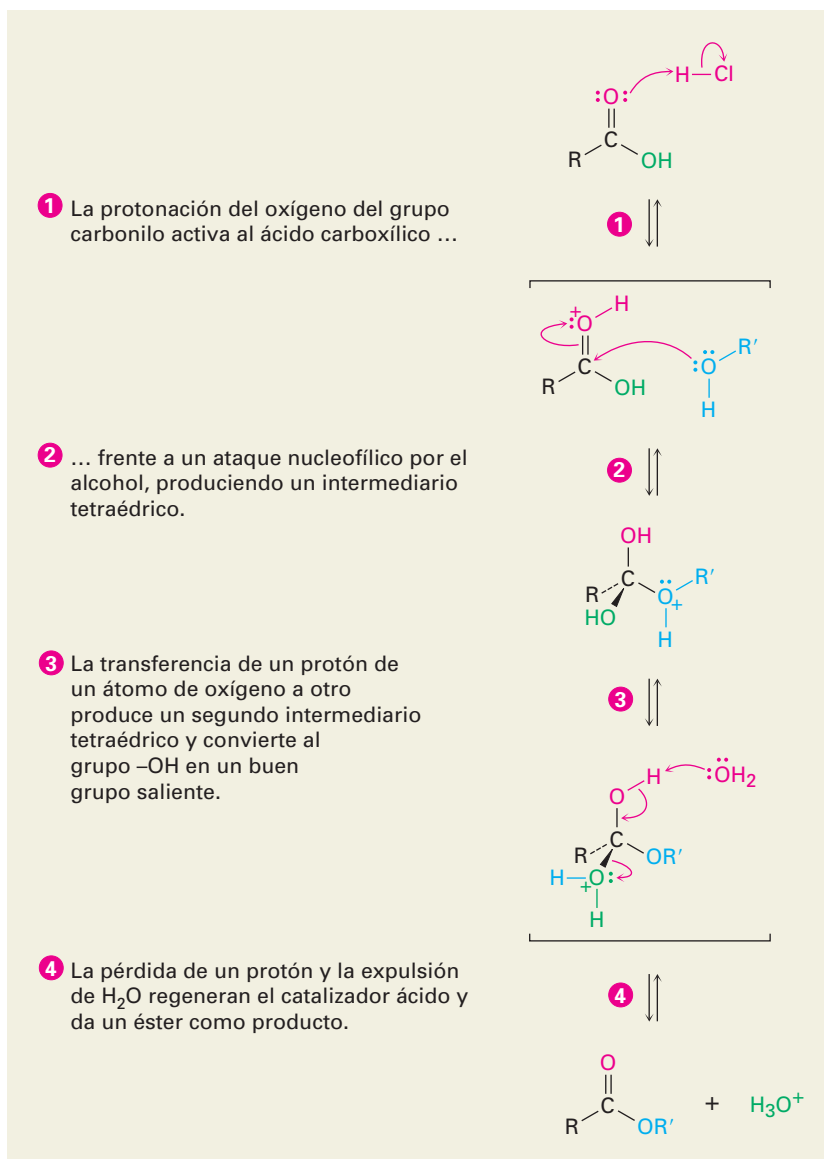
Emil Fischer

Emil Fischer (1852-1919) quizá fue el mejor químico orgánico que haya existido. Nació en Euskirchen, Alemania, y recibió su doctorado en 1874 por la Universidad de Estrasburgo junto con Adolf von Baeyer. Fue profesor de química en las Universidades de Erlangen, Würzburg, y Berlín, donde realizó las investigaciones de azúcares y purinas por lo que fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1902. Durante la Primera Guerra Mundial, Fischer organizó en Alemania la producción de sustancias químicas para su empleo en la guerra, pero la muerte de sus dos hijos en la contienda le llevó a la depresión y al suicidio.

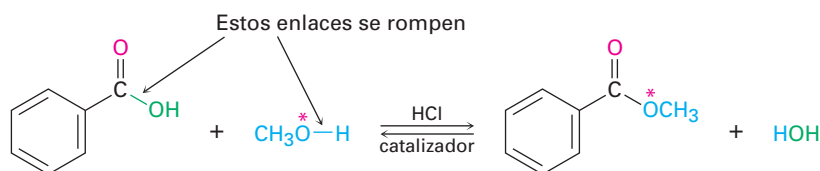
En la figura 21.4 se muestra el mecanismo de la reacción de esterificación de Fischer. Los ácidos carboxílicos no son lo suficientemente reactivos como para experimentar directamente la adición nucleofílica, pero sus reactividad se incrementa en gran medida en presencia de un ácido fuerte como HCl o H₂SO₄. El ácido mineral protona el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, por lo que le da una carga positiva al ácido carboxílico y lo vuelve mucho más reactivo. La posterior pérdida de agua del intermediario tetraédrico genera el producto éster.

El efecto neto de la esterificación de Fischer es la sustitución de un grupo –OH por –OR'. Todos los pasos son reversibles, y la reacción puede conducirse en cualquier dirección por la elección de las condiciones de reacción. La formación de ésteres es favorecida cuando un exceso de alcohol es usado como disolvente, pero la formación de ácido carboxílico es favorecida cuando está presente un gran exceso de agua.

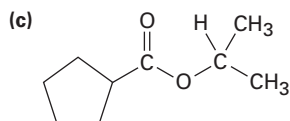
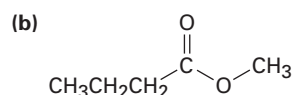
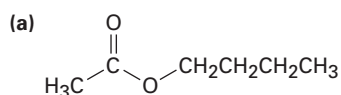
Figura 21.4 MECANISMO: El mecanismo de la esterificación de Fischer. La reacción es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácido de un ácido carboxílico.



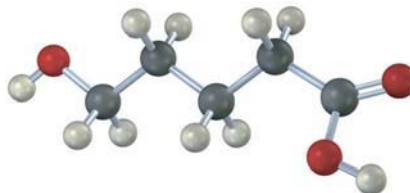
La evidencia que soporta el mecanismo que se muestra en la figura 21.4 proviene de los experimentos de marcado con isótopos. Cuando el metanol marcado con ^{18}O reacciona con ácido benzoico, se encuentra que el benzoato de metilo producido está marcado con ^{18}O pero el agua producida no está marcada. Por lo tanto, el enlace C–OH del ácido carboxílico es el que se rompe durante la reacción en lugar del enlace CO–H y el enlace RO–H del alcohol es el que se rompe en vez del enlace R–OH.



Problema 21.7 ¿Cómo podría preparar los siguientes ésteres a partir de los ácidos correspondientes?



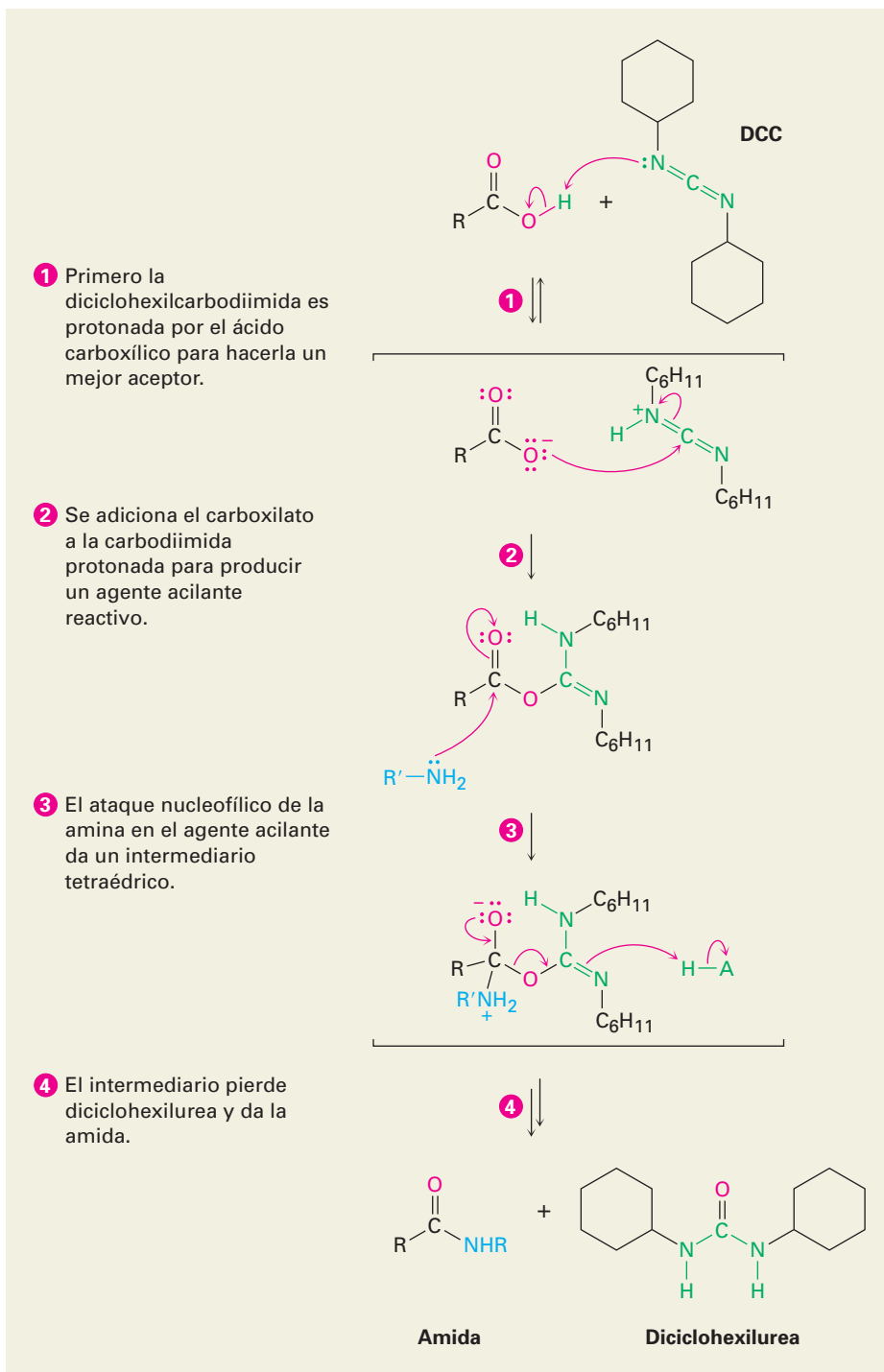
Problema 21.8 Si la siguiente molécula se trata con un catalizador ácido, ocurre una reacción de esterificación intramolecular. ¿Cuál es la estructura del producto? (*Intramolecular* significa dentro de la misma molécula.)



Conversión de los ácidos carboxílicos en amidas

Las amidas son difíciles de preparar mediante la reacción directa de los ácidos carboxílicos con aminas debido a que éstas son bases que convierten a los grupos carboxilo ácidos en sus aniones carboxilato no reactivos. Así que debe reemplazarse el –OH por un mejor grupo saliente no ácido. En la práctica, las aminas se preparan generalmente tratando al ácido carboxílico con diciclohexilcarbodiimida (DCC) para activarlo, seguido por la adición de la amina. El ácido se adiciona primero a un enlace C=N de la DCC, y después se efectúa la sustitución nucleofílica en el grupo acilo por la amina, como se muestra en la figura 21.5. Alternativamente, y dependiendo del disolvente de la reacción, el intermediario acilo reactivo también podría reaccionar con un segundo equivalente de ion carboxilato para generar un anhídrido de ácido que reacciona con la amina.

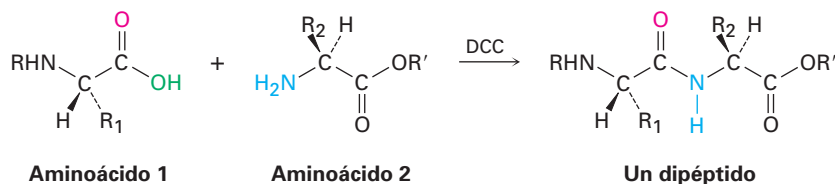
Figura 21.5 MECANISMO: El mecanismo de la formación de amidas por la reacción de un ácido carboxílico y una amina con dicitclohexilcarbodiimida (DCC).



© John McMurry

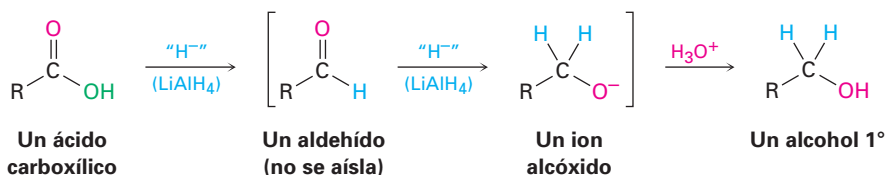
En la sección 26.7 veremos que el método inducido por DCC para la formación de amidas es el paso clave en la síntesis en el laboratorio de proteínas pequeñas, o *péptidos*. Por ejemplo, cuando un aminoácido con su NH_2 que no

presenta reactividad y un segundo aminoácido con su $-\text{CO}_2\text{H}$ que no presenta reactividad son tratados con DCC, se forma un dipéptido.

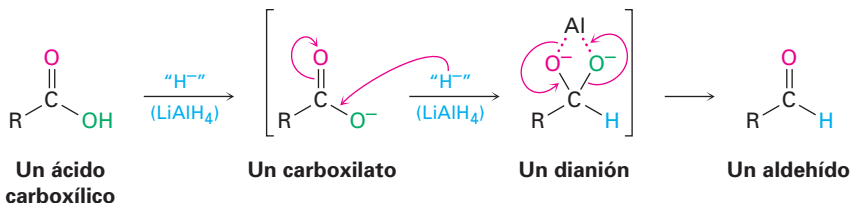


Conversión de los ácidos carboxílicos en alcoholes

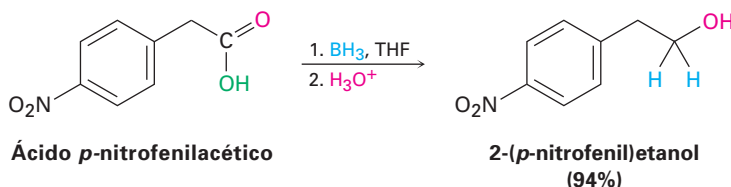
En la sección 17.4 dijimos que los ácidos carboxílicos se reducen por LiAlH_4 para dar alcoholes primarios, pero en ese momento diferimos la explicación del mecanismo de la reacción. De hecho, la reducción es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo en la que el $-\text{H}$ reemplaza al $-\text{OH}$ para dar un aldehído, el cual se reduce posteriormente a un alcohol primario por una adición nucleofílica. El intermediario aldehído es mucho más reactivo que el ácido inicial, porque reacciona inmediatamente y no se aísla.



Debido a que el ion hidruro es una base así como un nucleófilo, el verdadero paso de sustitución nucleofílica en el grupo acilo tiene lugar en el ion carboxilato en vez de en el ácido carboxílico libre y da un *dianión* intermediario con alta energía. En este intermediario, los dos oxígenos, sin duda, están formando un complejo con una especie ácida de Lewis del aluminio. Por lo tanto, la reacción es relativamente difícil, y las reducciones de ácidos requieren temperaturas más altas y tiempos de reacción prolongados.



Alternativamente, el borano en tetrahidrofurano (BH_3/THF) es un reactivo útil para la reducción de ácidos carboxílicos a alcoholes primarios. La reacción de un ácido con BH_3/THF ocurre rápidamente a temperatura ambiente, y con frecuencia se prefiere el procedimiento a la reducción con LiAlH_4 debido a que es relativamente fácil y seguro. El borano reacciona más rápido con ácidos carboxílicos que con cualquier otro grupo funcional, por lo que permite transformaciones selectivas tal como se muestra abajo con el ácido *p*-nitrofenilacético. Si la reducción del ácido *p*-nitrofenilacético se hiciera con LiAlH_4 , se reducirían los grupos nitro y carboxilo.



Conversiones biológicas de los ácidos carboxílicos

La conversión directa de un ácido carboxílico a un derivado de acilo por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo no ocurre en bioquímica. En el laboratorio, el ácido primero debe activarse. Con frecuencia se efectúa esta activación en los organismos vivos por la reacción del ácido con ATP para dar un grupo fosfato de acil adenosina, o *acil adenilato*. Por ejemplo, en la biosíntesis de grasas, un ácido carboxílico de cadena larga reacciona con ATP para dar un acil adenilato, el cual reacciona por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo subsecuente de un grupo tiol en la coenzima A para dar la acil CoA correspondiente (figura 21.6).

Nótese que el primer paso en la figura 21.6, la reacción del carboxilato con ATP para dar un acil adenilato, es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo en el *fósforo*. Primero, se adiciona el carboxilato al enlace P=O, dando un intermediario fósforo pentacoordinado que expulsa como grupo saliente al ion difosfato.

21.4 Química de los haluros de ácido

Preparación de los haluros de ácido

Como vimos en la sección previa, los cloruros de ácido se preparan a partir de ácidos carboxílicos por la reacción con cloruro de tionilo (SOCl_2). La reacción similar de un ácido carboxílico con tribromuro de fósforo (PBr_3) produce el bromuro de ácido.



Reacciones de los haluros de ácido

Los haluros de ácido se encuentran entre los derivados de ácidos carboxílicos más reactivos y pueden convertirse en muchos tipos de compuestos por el mecanismo de sustitución nucleofílica en el grupo acilo. El halógeno puede reemplazarse por $-\text{OH}$ para producir un ácido, por $-\text{OCOR}$ para producir un anhídrido, por $-\text{OR}$ para producir un éster o por $-\text{NH}_2$ para producir una amida. Además, la reducción de un haluro de ácido produce un alcohol primario, y la reacción con un reactivo de Grignard produce un alcohol terciario. Aunque las reacciones que discutiremos en esta sección sólo están ilustradas para cloruros de ácido, procesos similares tienen lugar con otros haluros de ácido.

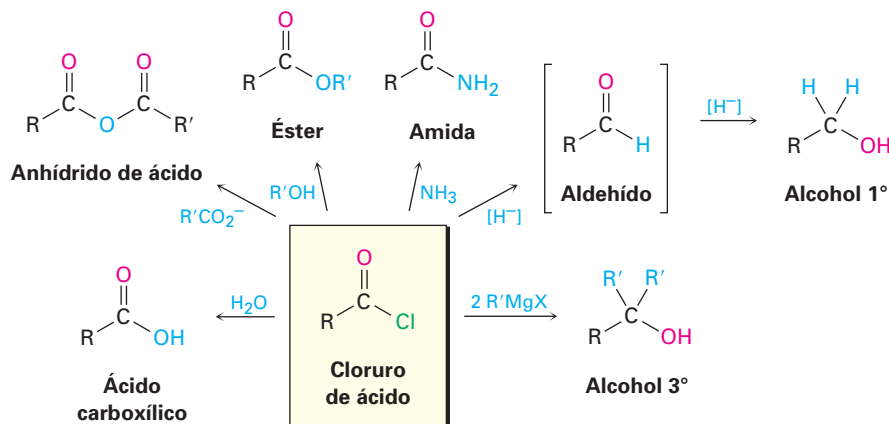
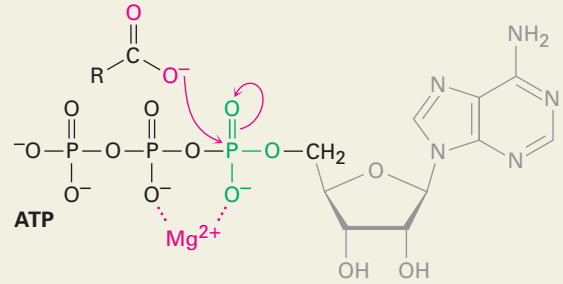


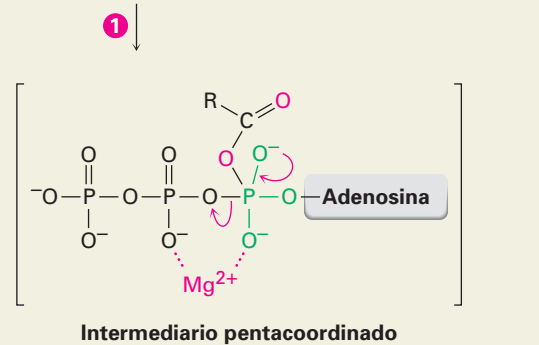
Figura 21.6 MECANISMO:

En la biosíntesis de los ácidos grasos, un ácido carboxílico es activado por la reacción con ATP para dar un acil adenilato, el cual experimenta una sustitución nucleofílica en el grupo acilo con el grupo -SH en la coenzima A. (ATP = trifosfato de adenosina; AMP = monofosfato de adenosina.)

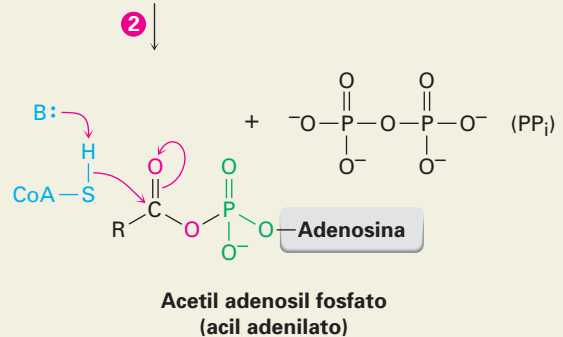
- 1 El ATP es activado por la coordinación al ion magnesio, y la adición nucleofílica de un carboxilato del ácido graso a fósforo produce un intermediario pentacoordinado . . .



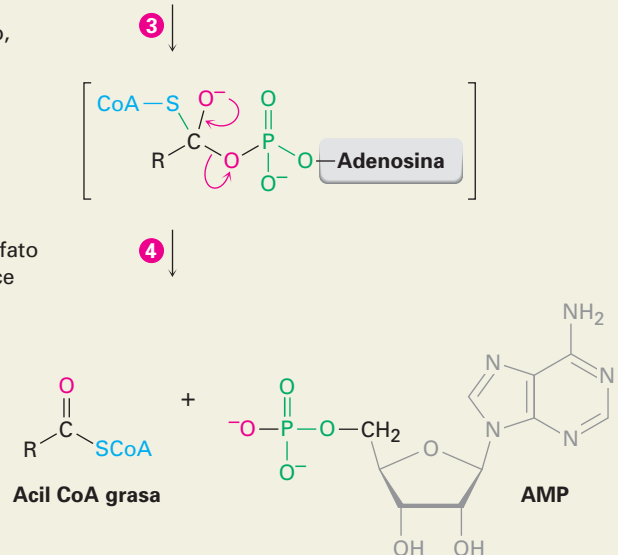
- 2 . . . el cual expulsa como grupo saliente al ion difosfato (PPi) y da un fosfato de acil adenosilo en un proceso análogo a una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.



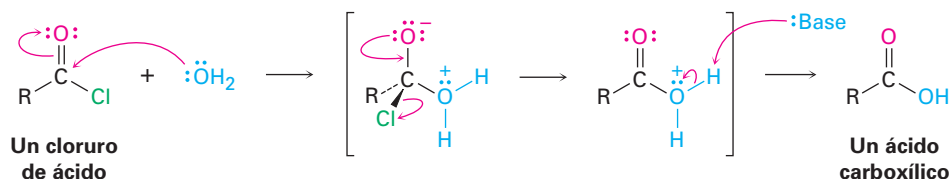
- 3 El grupo -SH de la coenzima A se adiciona al fosfato de acil adenosilo, dando un intermediario alcóxido tetraédrico . . .



- 4 . . . el cual expulsa como grupo saliente al monofosfato adenosina (AMP) y produce la acil CoA grasa.

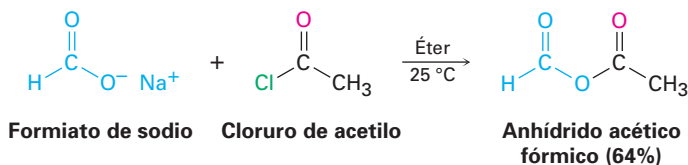


Conversión de los haluros de ácido en ácidos: hidrólisis Los cloruros de ácido reaccionan con agua para producir ácidos carboxílicos. Esta reacción de hidrólisis es un proceso típico de sustitución nucleofílica en el grupo acilo y comienza por el ataque del agua en el grupo carbonilo del cloruro de ácido. El intermedio tetraédrico experimenta la eliminación del Cl^- y la pérdida del H^+ para dar como producto el ácido carboxílico más HCl.

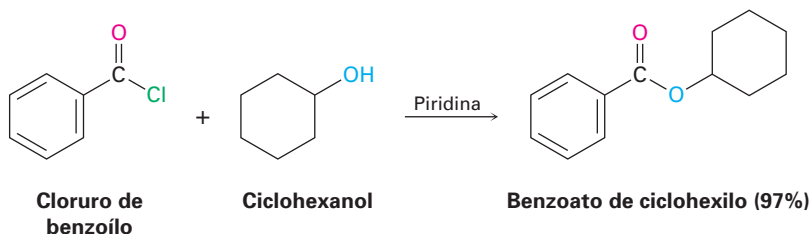


Debido a que durante la hidrólisis se genera HCl, la reacción se realiza con frecuencia en la presencia de una base como piridina o NaOH para eliminar el HCl y prevenir que ocasione reacciones laterales.

Conversión de los haluros de ácido en anhídridos La reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro de ácido con un anión carboxilato da un anhídrido de ácido. Los anhídridos simétricos y asimétricos pueden prepararse de esta manera.

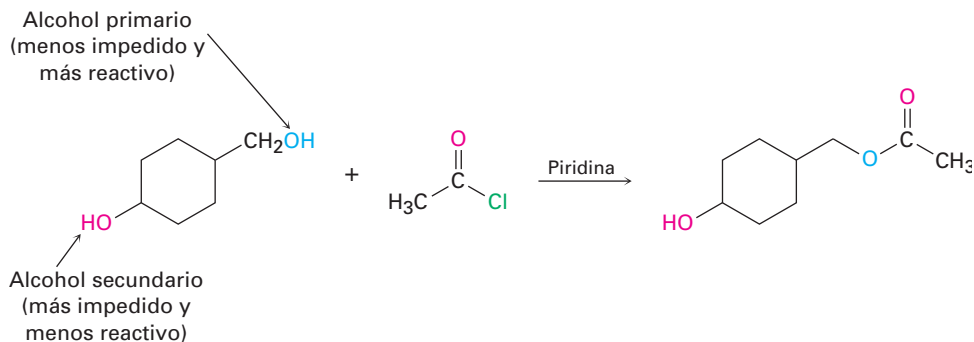


Conversión de los haluros de ácido en ésteres: alcoholísis Los cloruros de ácido reaccionan con los alcoholes para producir ésteres en un proceso análogo a su reacción con agua para producir ácidos. De hecho, esta reacción probablemente es el método más común para la preparación de ésteres en el laboratorio. Como sucede con la hidrólisis, las reacciones de alcoholísis se realizan por lo general en presencia de piridina o de NaOH para que reaccionen con el HCl formado.



El impedimento estérico afecta de manera considerable la reacción de un alcohol con un cloruro de ácido. Los grupos voluminosos, en cualquiera de los dos reactivos, retardan considerablemente la reacción, debido al orden de reactividad entre los alcoholes de primario > secundario > terciario. Como resultado de este orden, con frecuencia es posible esterificar selectivamente un alcohol no

impedido en presencia de uno más impedido. Esto puede ser importante en las síntesis complejas cuando algunas veces es necesario distinguir entre los grupos funcionales similares. Por ejemplo,

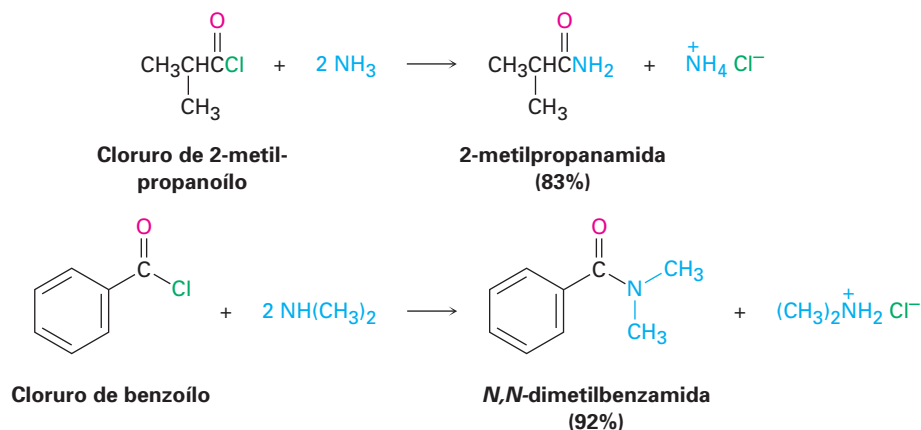


Problema 21.9 ¿Cómo podría preparar los siguientes ésteres utilizando una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro de ácido?

(a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ (b) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (c) Benzoato de etilo

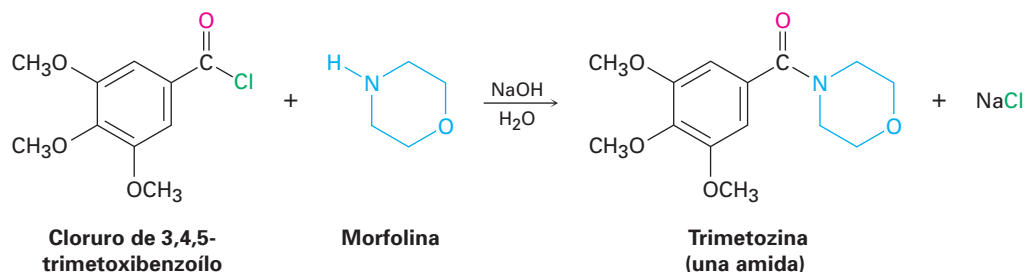
Problema 21.10 ¿Cuál método elegiría si quisiera preparar el benzoato de ciclohexilo: la esterificación de Fischer, o la reacción de un cloruro de ácido con un alcohol? Explique.

Conversión de los haluros de ácido en amidas: aminólisis Los cloruros de ácido reaccionan rápidamente con amoníaco y aminas para dar amidas. Como sucede con el método de preparación de ésteres donde intervienen el cloruro de ácido y alcoholes, esta reacción de cloruros de ácido con aminas es el método que más se utiliza en el laboratorio para la preparación de amidas. Pueden utilizarse aminas monosustituidas y disustituidas, pero no aminas trisustituidas (R_3N).



Debido a que durante la reacción se forma HCl, deben utilizarse dos equivalentes de la amina. Un equivalente reacciona con el cloruro de ácido, y el otro equivalente reacciona con el subproducto HCl para formar una sal de cloruro de amonio. Sin embargo, si la amina es cara, con frecuencia se realiza la síntesis de la amida utilizando un equivalente de la amina y un equivalente de una base de bajo costo como NaOH. Por ejemplo, el sedante trimetozina se prepara de

forma comercial por la reacción de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo con la amina morfolina en la presencia de un equivalente de NaOH.

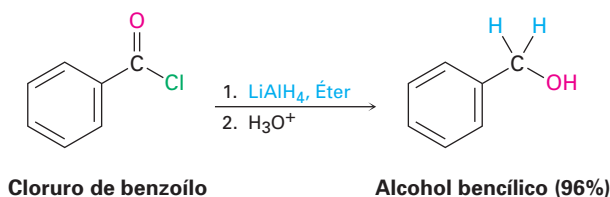


Problema 21.11 Escriba el mecanismo de la reacción que se mostró anteriormente entre el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo y la morfolina para formar trimetozina; utilice flechas curvas para mostrar el flujo electrónico en cada paso.

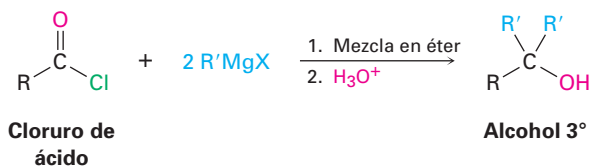
Problema 21.12 ¿Cómo puede preparar las siguientes amidas utilizando un cloruro de ácido y una amina o amoníaco?

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ (b) *N,N*-dietilbenzamida (c) Propanamida

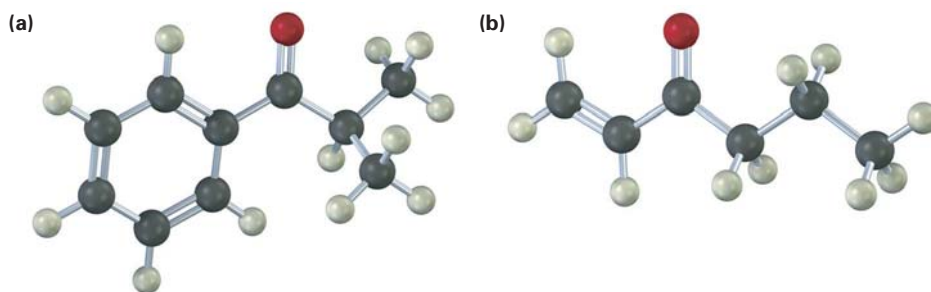
Conversión de los cloruros de ácido en alcoholes: reducción Los cloruros de ácido se reducen con LiAlH_4 para producir alcoholes primarios. Sin embargo, la reacción es de poco valor práctico debido a que por lo general los ácidos carboxílicos originales están más fácilmente disponibles y pueden reducirse por LiAlH_4 para producir alcoholes. La reducción ocurre a través de un mecanismo típico de sustitución nucleofílica en el grupo acilo en el que un ion hidruro (H^-) se adiciona al grupo carbonilo, produciendo un intermediario tetraédrico que expulsa el Cl^- . El efecto neto es una sustitución del $-\text{Cl}$ por el $-\text{H}$ para producir un aldehído, el cual es inmediatamente reducido por el LiAlH_4 en un segundo paso para producir el alcohol primario.



Reacción de los cloruros de ácido con los reactivos organometálicos Los reactivos de Grignard reaccionan con cloruros de ácido para producir alcoholes terciarios en los que dos de los sustituyentes son los mismos.



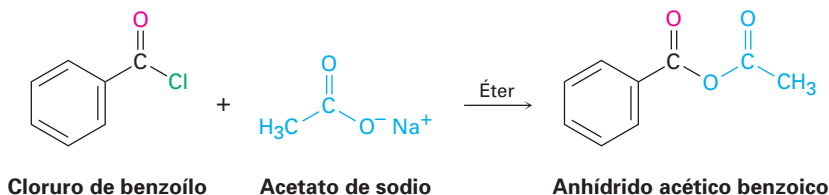
Problema 21.13 ¿Cómo puede preparar las siguientes cetonas por la reacción de un cloruro de ácido con un reactivo de diorganocobre de litio?



21.5 Química de los anhídridos de ácido

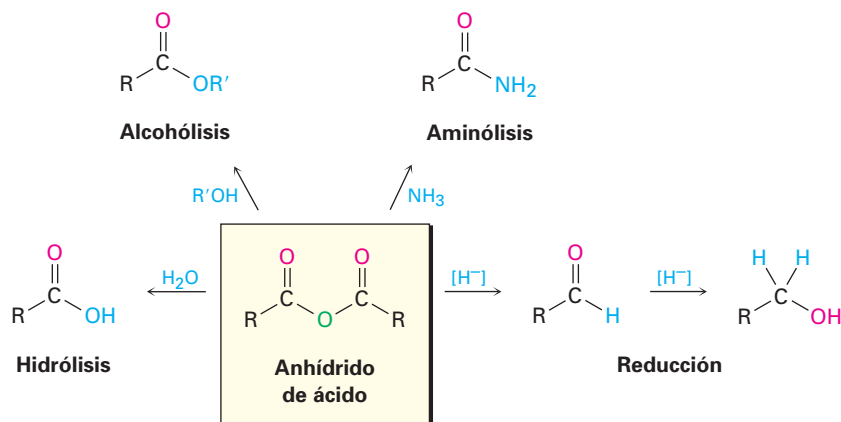
Preparación de los anhídridos de ácido

Como vimos en la sección 21.4, los anhídridos de ácido se preparan típicamente por la reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro de ácido con un anión carboxilato. Los anhídridos simétricos y asimétricos pueden prepararse de esta manera.

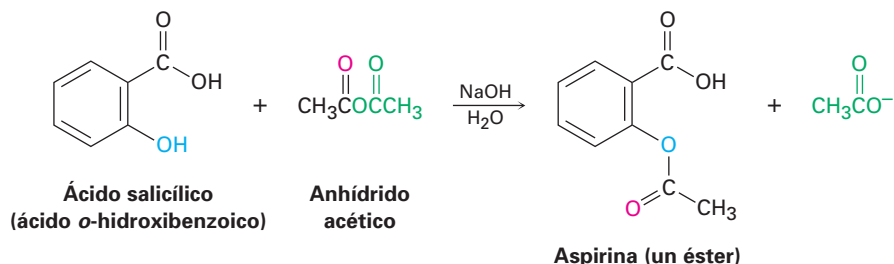


Reacciones de los anhídridos de ácido

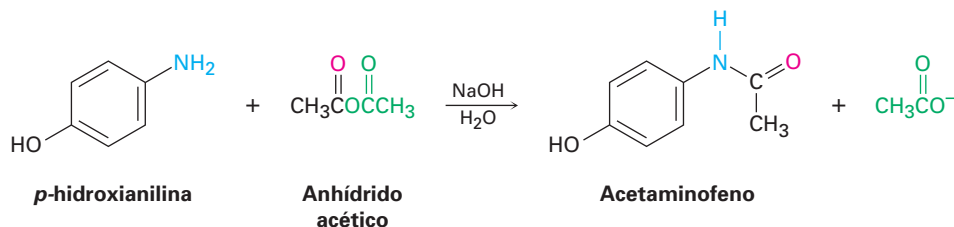
La química de los anhídridos de ácido es similar a la de los cloruros de ácido. Aunque los anhídridos reaccionan más lentamente que los cloruros de ácido, los tipos de reacciones que experimentan los dos grupos son las mismas. Así, los anhídridos de ácido reaccionan con el agua para formar ácidos, con alcoholes para formar ésteres, con aminas para formar amidas y con LiAlH_4 para formar alcoholes primarios. Sin embargo, sólo se utilizan las reacciones de formación de ésteres y de amidas.



Conversión de los anhídridos de ácido en ésteres Con frecuencia se utiliza el anhídrido acético para preparar ésteres acetato a partir de alcoholes. Por ejemplo, la aspirina (ácido acetilsalicílico) se prepara de forma comercial por la acetilación del ácido *o*-hidroxibenzoico (ácido salicílico) con anhídrido acético.



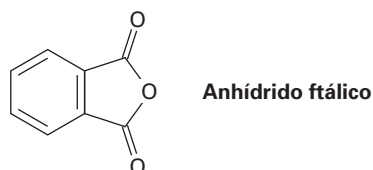
Conversión de los anhídridos de ácido en amidas El anhídrido acético también se utiliza comúnmente para preparar acetamidas *N*-sustituidas a partir de aminas. Por ejemplo, el acetaminofeno, un fármaco utilizado en los analgésicos de venta sin receta, como el Tylenol, se prepara por la reacción de *p*-hidroxianilina con anhídrido acético. Observe que reacciona el grupo -NH_2 más nucleofílico en lugar del grupo -OH menos nucleofílico.



Observe en las reacciones anteriores que sólo se utiliza la “mitad” de la molécula del anhídrido; la otra mitad actúa como el grupo saliente durante la etapa de sustitución nucleofílica en el grupo acilo y genera como subproducto el ion acetato. Así, los anhídridos son ineficientes para su uso, y por lo general se prefieren los cloruros de ácido para introducir sustituyentes acilo distintos a los grupos acetilo.

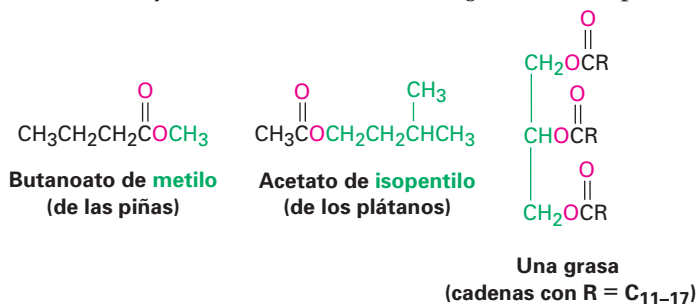
Problema 21.14 Escriba el mecanismo de la reacción entre la *p*-hidroxianilina y el anhídrido acético para preparar acetaminofeno.

Problema 21.15 ¿Qué producto esperaría de la reacción de un equivalente de metanol con un anhídrido cíclico, como el anhídrido ftálico (anhídrido 1,2-bencenodicarboxílico)? ¿Cuál es el destino de la segunda “mitad” del anhídrido?

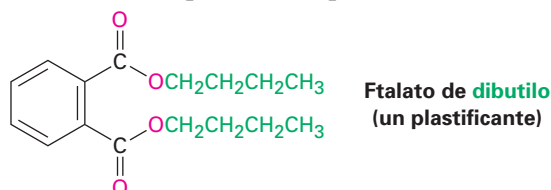


21.6 Química de los ésteres

Los ésteres se encuentran entre los compuestos que están más ampliamente distribuidos en la naturaleza. Algunos ésteres sencillos son líquidos con aroma agradable, responsables de los olores fragantes de las frutas y las flores. Por ejemplo, el butanoato de metilo se encuentra en el aceite de la piña, y el acetato de isopentilo es un constituyente del aceite del plátano. El enlace éster también está presente en las grasas animales y en varias moléculas biológicamente importantes.

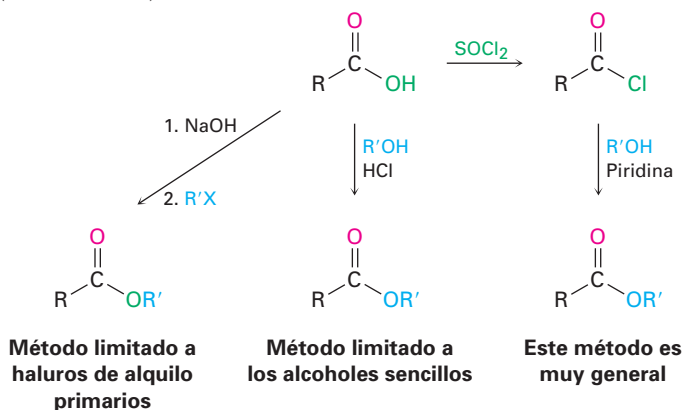


La industria química utiliza los ésteres para diversos propósitos. Por ejemplo, el acetato de etilo se utiliza comúnmente como disolvente, y los ftalatos de dialquilo se usan como plastificantes para evitar que los polímeros se vuelvan quebradizos. Quizás esté consciente de que en la actualidad hay gran preocupación acerca de la posible toxicidad de los ftalatos en concentraciones altas, pero una evaluación reciente realizada por la U.S. Food and Drug Administration (Administración de fármacos y alimentos) encontró que el riesgo es mínimo para la mayoría de las personas, con la posible excepción de los niños.



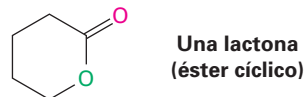
Preparación de ésteres

Los ésteres se preparan por lo general a partir de los ácidos carboxílicos por los métodos ya explicados. Así, los ácidos carboxílicos se convierten directamente en ésteres por la reacción S_N2 de un ion carboxilato con un haluro de alquilo primario o por la esterificación de Fischer de un ácido carboxílico con un alcohol en la presencia de un ácido mineral como catalizador. Además, los cloruros de ácido se convierten en ésteres cuando se tratan con un alcohol en presencia de una base (sección 21.4).

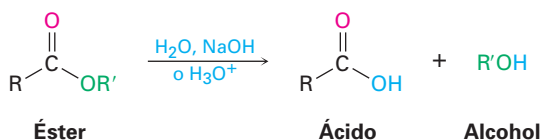


Reacciones de los ésteres

Los ésteres experimentan los mismos tipos de reacciones que hemos visto para otros derivados de los ácidos carboxílicos, pero son menos reactivos frente a los nucleófilos que los cloruros o los anhídridos de ácido. Todas sus reacciones son igualmente aplicables a los ésteres acíclicos y cíclicos, llamados **lactonas**.



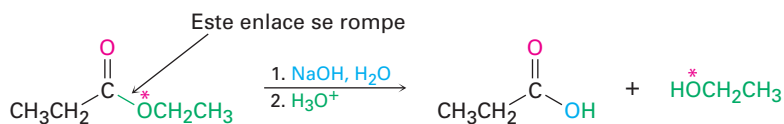
Conversión de los ésteres en ácidos carboxílicos: hidrólisis Un éster se hidroliza, por una base acuosa o por un ácido acuoso, para producir un ácido carboxílico y un alcohol.



A la hidrólisis de ésteres en disolución básica se le llama **saponificación**, de la palabra latina *sapo*, que significa “jabón”. Como veremos en la sección 27.2, el jabón de hecho se prepara hirviendo la grasa animal con una base para hidrolizar los enlaces éster.

Las hidrólisis de ésteres ocurren a través de un mecanismo típico de sustitución nucleofílica en el grupo acilo en el que el ion hidróxido es el nucleófilo que se adiciona al grupo carbonilo del éster para dar un intermediario tetraédrico. La pérdida del ion alcóxido da un ácido carboxílico, el cual se desprotona para generar el ion carboxilato. La adición de HCl acuoso en un paso separado después de que la saponificación se completa protona el ion carboxilato y da el ácido carboxílico (figura 21.7).

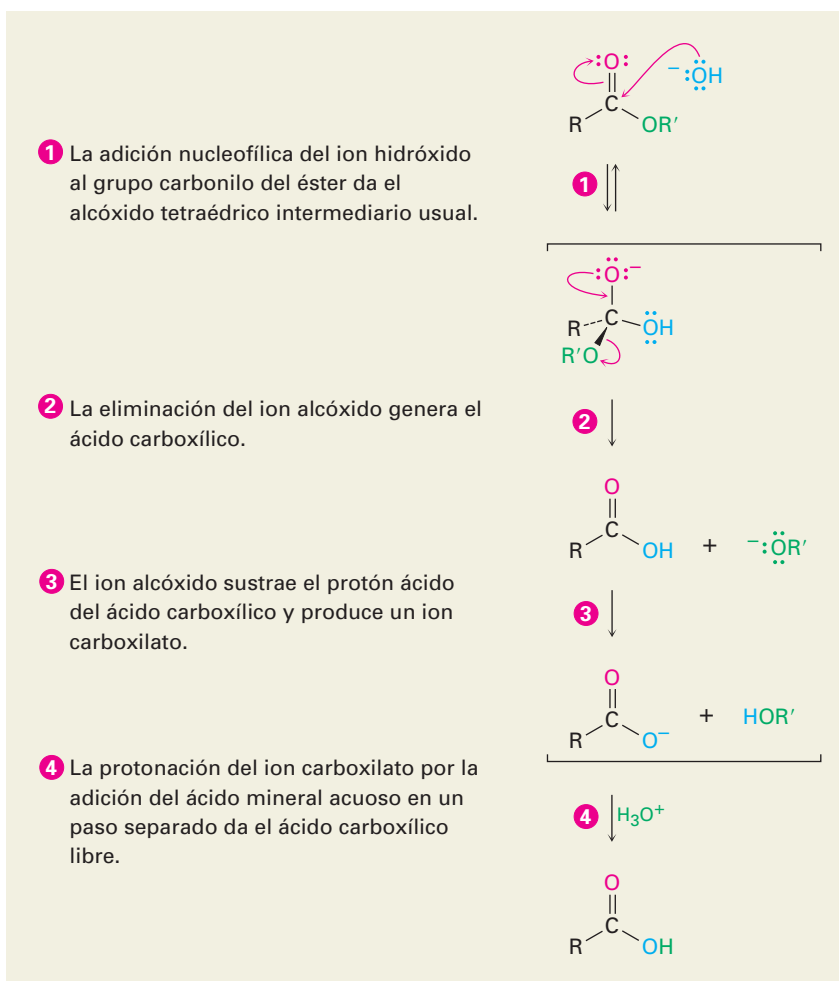
El mecanismo que se muestra en la figura 21.7 está soportado por los estudios de marcado con isótopos. Cuando el propanoato de etilo marcado con ^{18}O en el oxígeno como el del éter se hidroliza en NaOH acuoso, la marca del ^{18}O aparece exclusivamente en el etanol producido. Ninguna de las marcas permanece con el ácido propanoico, lo que indica que la saponificación ocurre por la ruptura del enlace C–OR' en lugar de la del enlace CO–R'.



La hidrólisis de ésteres catalizada por ácido puede ocurrir por más de un mecanismo, dependiendo de la estructura del éster. Sin embargo, el mecanismo usual es el inverso de una reacción de esterificación de Fischer (figura 21.3). Primero, se activa el éster frente al ataque nucleofílico por la protonación del átomo de oxígeno del grupo carboxilo, y después ocurre la adición nucleofílica del agua. La transferencia de un protón y la eliminación del alcohol produce el ácido carboxílico (figura 21.8). Debido a que esta reacción de hidrólisis es la inversa de la reacción de esterificación de Fischer, la figura 21.8 es la inversa de la figura 21.4.

La hidrólisis de ésteres es común en bioquímica, particularmente en la digestión de grasas y aceites de la dieta diaria. Esperaremos a dar una explicación completa de los detalles del mecanismo de la hidrólisis de grasas hasta la sección 29.2, pero por ahora notaremos que la reacción es catalizada por varias enzimas lipasa y comprende dos reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Figura 21.7 MECANISMO: El mecanismo de la hidrólisis de ésteres catalizada por base (saponificación).



secuenciales. La primera es una reacción de *transesterificación* en la que un grupo alcohol en la lipasa se adiciona a un enlace éster en la molécula de grasa, para dar un intermediario tetraédrico que expulsa el alcohol y forma una acil enzima intermediaria. La segunda es una adición de agua a la acil enzima, seguida por la expulsión de la enzima para dar un ácido hidrolizado.

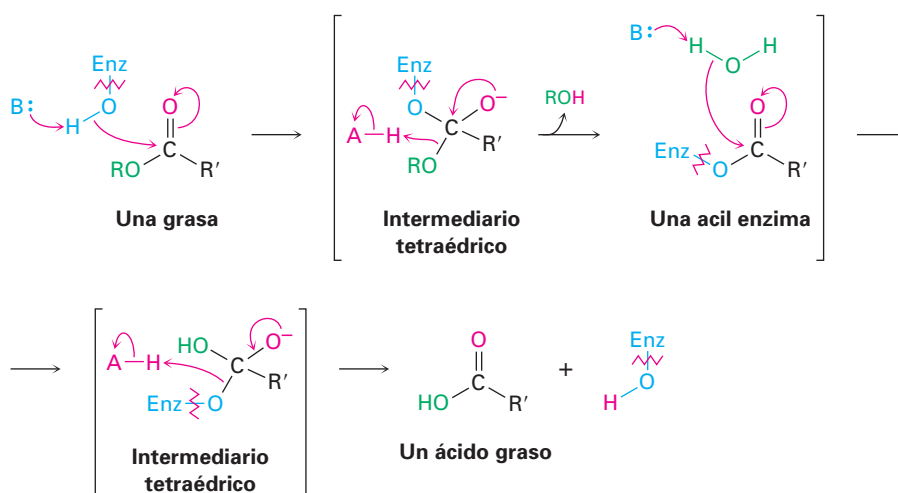
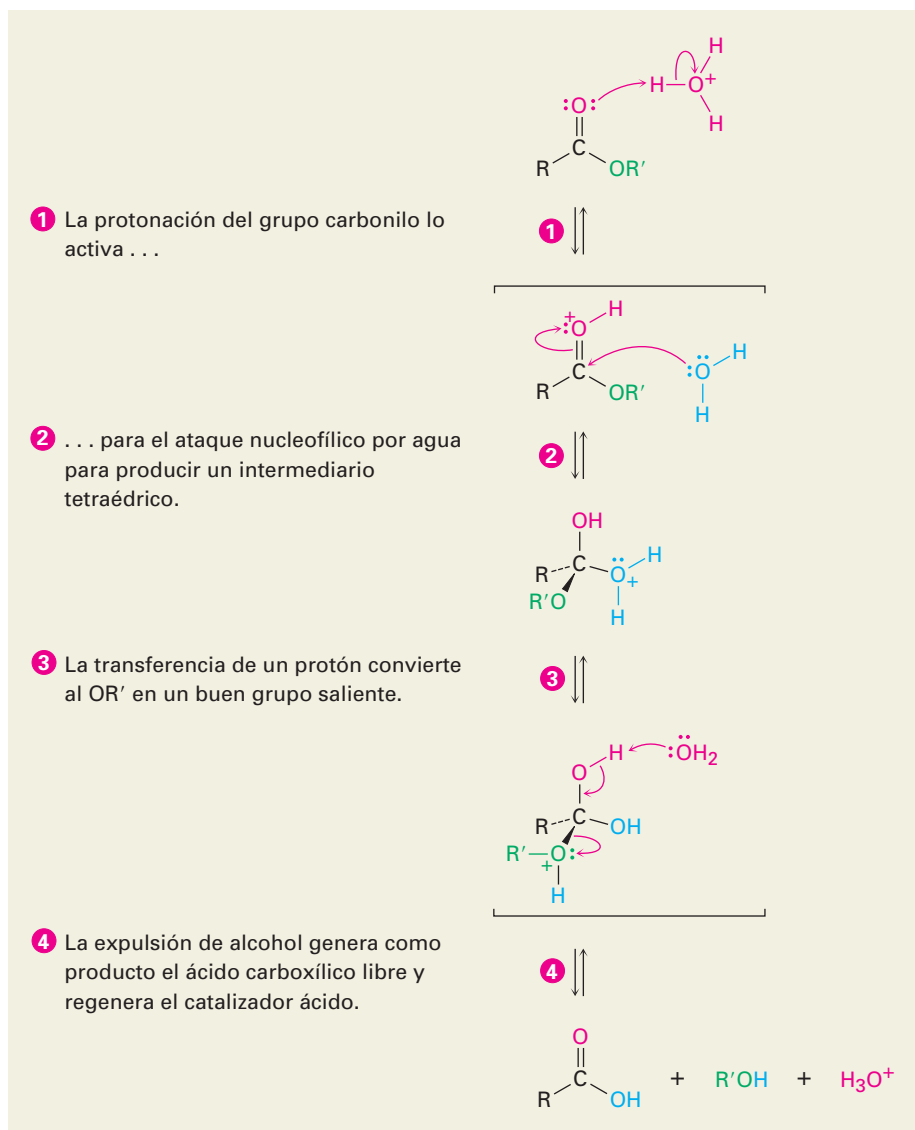


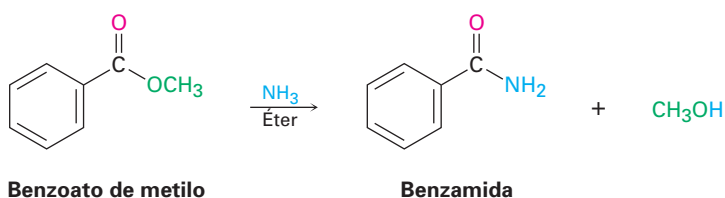
Figura 21.8

MECANISMO: El mecanismo de la hidrólisis de ésteres catalizada por ácido. La reacción directa es una hidrólisis; la reacción inversa es una esterificación de Fischer y por lo tanto es la inversa de la figura 21.4.

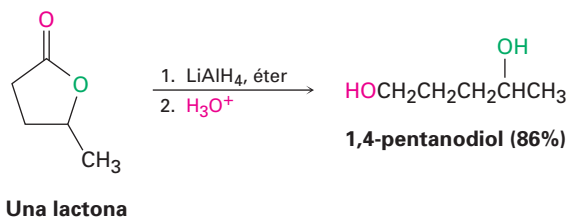
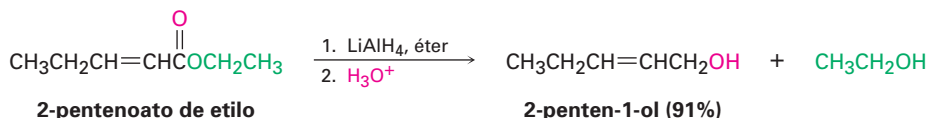


Problema 21.16 ¿Por qué es irreversible la saponificación de un éster? En otras palabras, ¿por qué cuando se trata un ácido carboxílico con un ion alcóxido no se produce un éster?

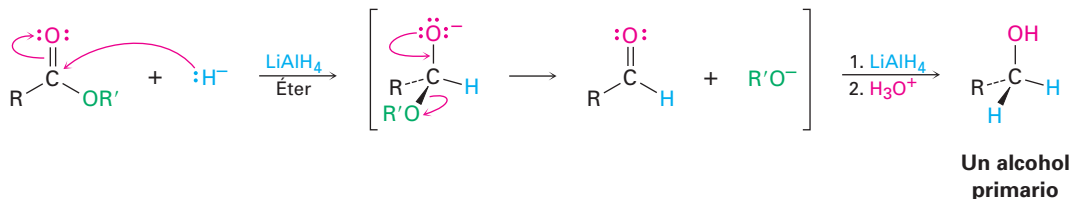
Conversión de los ésteres en amidas: aminólisis Los ésteres reaccionan con amoníaco y aminas para producir amida. Sin embargo, la reacción no se utiliza con frecuencia debido a que por lo general es más fácil comenzar con un cloruro de ácido (sección 21.4).



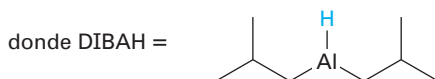
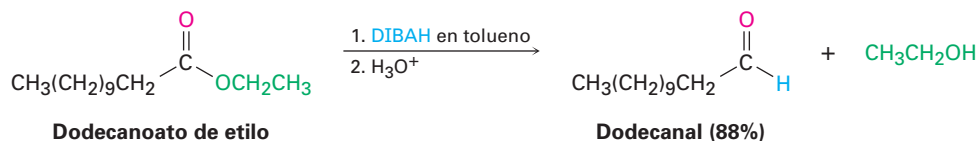
Conversión de los ésteres en alcoholes: reducción Los ésteres se reducen con facilidad cuando se tratan con LiAlH_4 para producir alcoholes primarios (sección 17.4).



El mecanismo de la reducción de ésteres (y de lactonas) es similar a la reducción de cloruros de ácido en la que primero se adiciona un ion hidruro al grupo carbonilo, seguida por la eliminación del ion alcóxido para producir un aldehído. La reducción posterior del aldehído da el alcohol primario.



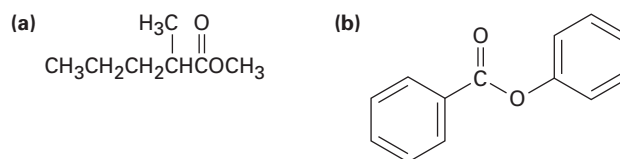
El aldehído intermediario puede aislarse si se utiliza un equivalente de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH) como el agente reductor en vez de LiAlH_4 . Se ha realizado la reacción a -78°C para evitar la reducción posterior al alcohol. Tales reducciones *parciales* de los derivados de ácidos carboxílicos a aldehídos también se efectúan en numerosas rutas biológicas, aunque el sustrato es un tioéster o un fosfato de acilo en vez de un éster.



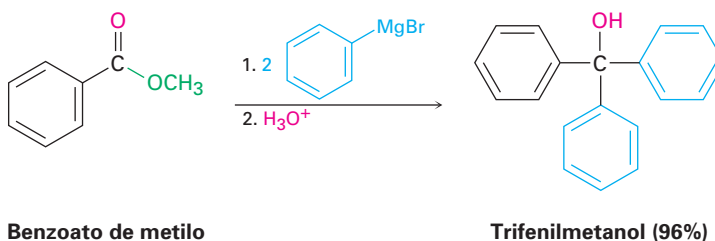
Problema 21.17 ¿Qué producto esperarías de la reacción de la butirolactona con LiAlH_4 ? ¿Con DIBAH?



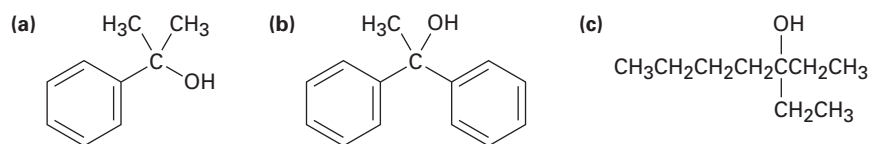
Problema 21.18 Muestre los productos que obtendría por la reducción de los siguientes ésteres con LiAlH_4 :



Conversión de los ésteres en alcoholes: reacción de Grignard Los ésteres y las lactonas reaccionan con dos equivalentes de un reactivo de Grignard, para producir un alcohol terciario en el que dos de los sustituyentes son idénticos (sección 17.5). La reacción sucede por el mecanismo de sustitución nucleofílica usual para dar una cetona como intermediario, la cual reacciona posteriormente con el reactivo de Grignard para producir un alcohol terciario.

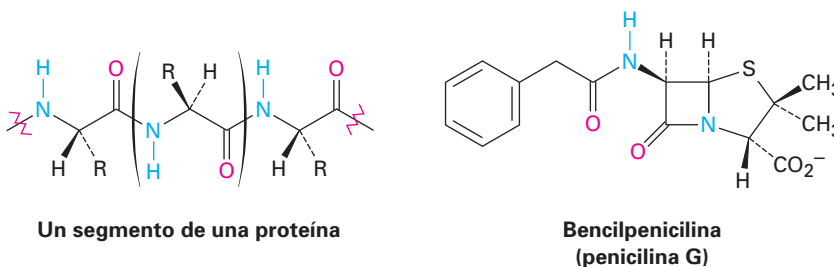


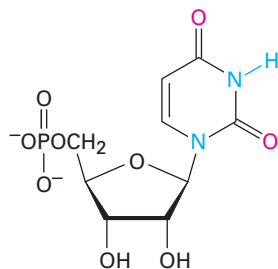
Problema 21.19 ¿Con qué éster y con qué reactivo de Grignard podría comenzar a preparar los siguientes alcoholes?



21.7 Química de las amidas

Las amidas, al igual que los ésteres, abundan en todos los organismos vivos; las proteínas, los ácidos nucleicos y muchos productos farmacéuticos tienen grupos funcionales amida; por supuesto, la razón de esta abundancia de amidas es que son más estables a las condiciones que se encuentran en los organismos vivos. Las amidas son las menos reactivas de los derivados de ácidos carboxílicos y experimentan relativamente pocas reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.

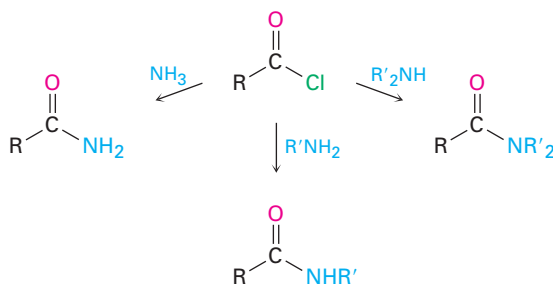




Fosfato de 5'-uridina
(un ribonucleótido)

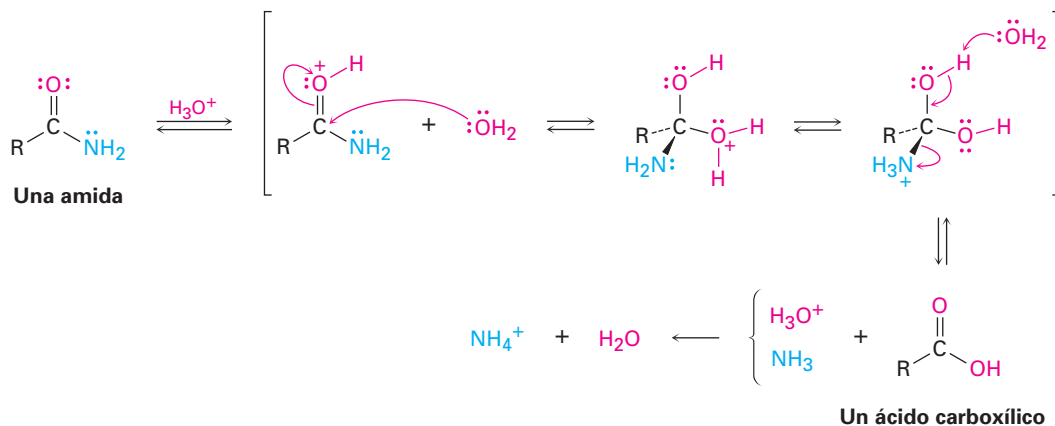
Preparación de las amidas

Las amidas se preparan generalmente por la reacción de un cloruro de ácido con una amina (sección 21.4). El amoníaco, las aminas monosustituidas y las aminas disustituidas experimentan la reacción.

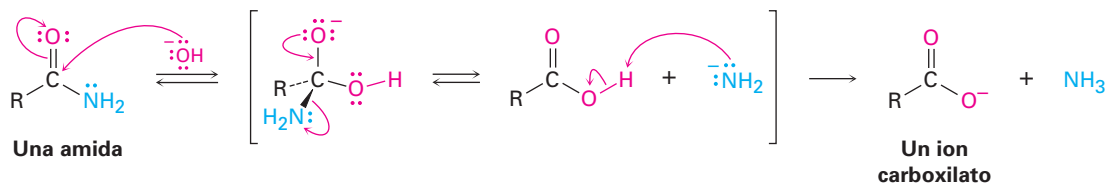


Reacciones de las amidas

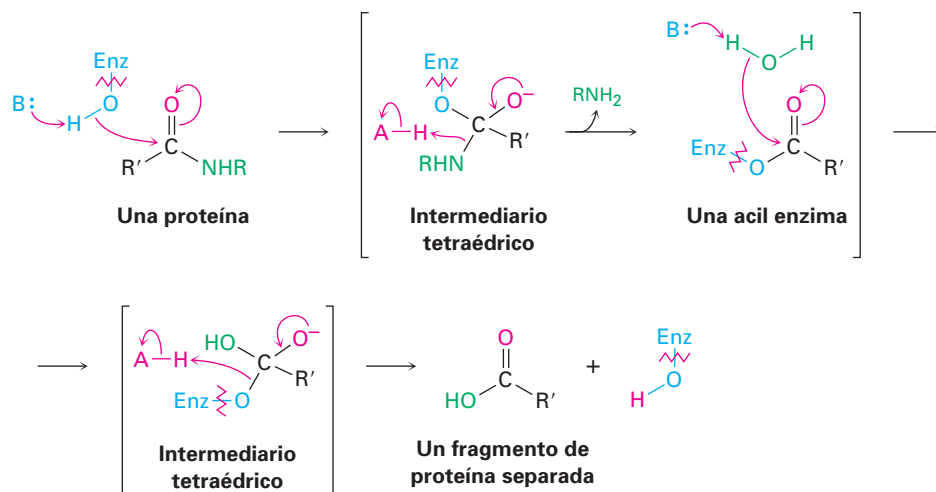
Conversión de las amidas en ácidos carboxílicos: hidrólisis Las amidas experimentan hidrólisis para producir ácidos carboxílicos y amoníaco o una amina mediante el calentamiento en un ácido acuoso o en una base acuosa. Las condiciones requeridas para la hidrólisis de amidas son más severas que las requeridas para la hidrólisis de cloruros de ácido o de ésteres, pero los mecanismos son similares. La reacción de hidrólisis ácida se efectúa por la adición nucleofílica de agua a la amida protonada, seguida por la transferencia de un protón del oxígeno al nitrógeno para hacer al nitrógeno un mejor grupo saliente y la eliminación subsecuente. Los pasos son reversibles, con el equilibrio desplazado hacia el producto por la protonación del NH_3 en el paso final.



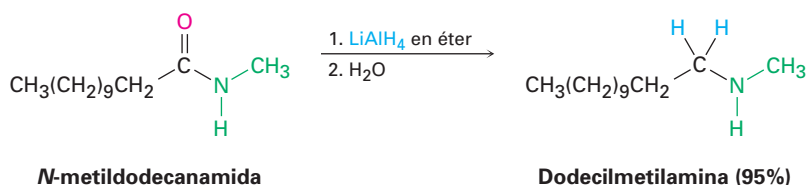
La hidrólisis básica sucede por la adición nucleofílica del OH^- al grupo carbonilo de la amida, seguida por la eliminación del ion amiduro ($^-\text{NH}_2$) y la desprotonación subsecuente del ácido carboxílico formado inicialmente por el ion amiduro. Los pasos son reversibles, con el equilibrio desplazado hacia el producto por la desprotonación final del ácido carboxílico. La hidrólisis básica es sustancialmente más difícil que la reacción análoga catalizada por ácido debido a que el ion amiduro es un mal grupo saliente, lo que dificulta el paso de la eliminación.



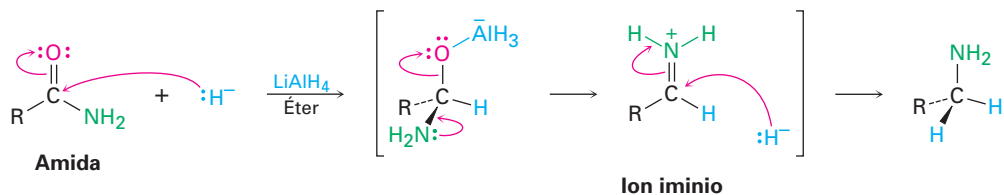
La hidrólisis de amidas es común en bioquímica. Al igual que la hidrólisis de ésteres es el paso inicial en la digestión de grasas que se ingieren en la dieta diaria, la hidrólisis de amidas es el paso inicial en la digestión de proteínas que se ingieren en la dieta diaria. La reacción es catalizada por enzimas proteasas y se efectúa por un mecanismo casi idéntico al de la hidrólisis de grasas que acabamos de ver. Esto es, una sustitución nucleofílica en el grupo acilo inicial de un grupo alcohol en la enzima en un enlace amida en la proteína da una acil enzima intermediaria que entonces experimenta la hidrólisis.



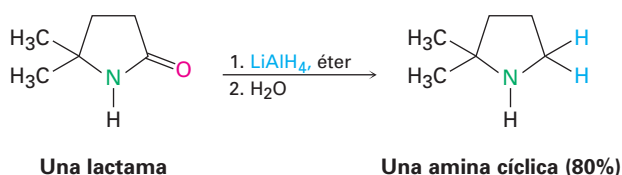
Conversión de las amidas en aminas: reducción Al igual que otros derivados de ácidos carboxílicos, las amidas se pueden reducir con LiAlH_4 . Sin embargo, el producto de la reducción es una *amina* en lugar de un alcohol. El efecto neto de una reacción de reducción de amidas es la conversión del grupo carbonilo de la amida en un grupo metileno ($\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{CH}_2$). Este tipo de reacción es específica de las amidas y no ocurre con otros derivados de ácidos carboxílicos.



La reducción de amidas ocurre por la adición nucleofílica del ion hidruro al grupo carbonilo de la amida, seguida por la eliminación del átomo de *oxígeno* como anión aluminato, un grupo saliente para dar un ion iminio como intermediario; posteriormente el LiAlH_4 reduce el ion iminio intermediario para producir la amina.

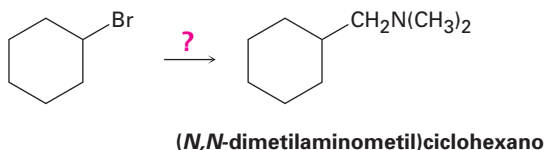


La reacción es efectiva con ambos tipos de amidas, cíclicas y acíclicas, o **lactamas**, y es un buen método para la preparación de aminas cíclicas.



Problema 21.20 ¿Cómo convertiría en *N*-etilbenzamida cada uno de los productos siguientes?
(a) Ácido benzoico (b) Alcohol bencílico (c) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$

Problema 21.21 ¿Cómo usaría la reacción de una amida con LiAlH_4 , como el paso clave para pasar de bromociclohexano a (*N,N*-dimetilaminometil)ciclohexano? Escriba todos los pasos en la secuencia de reacciones.



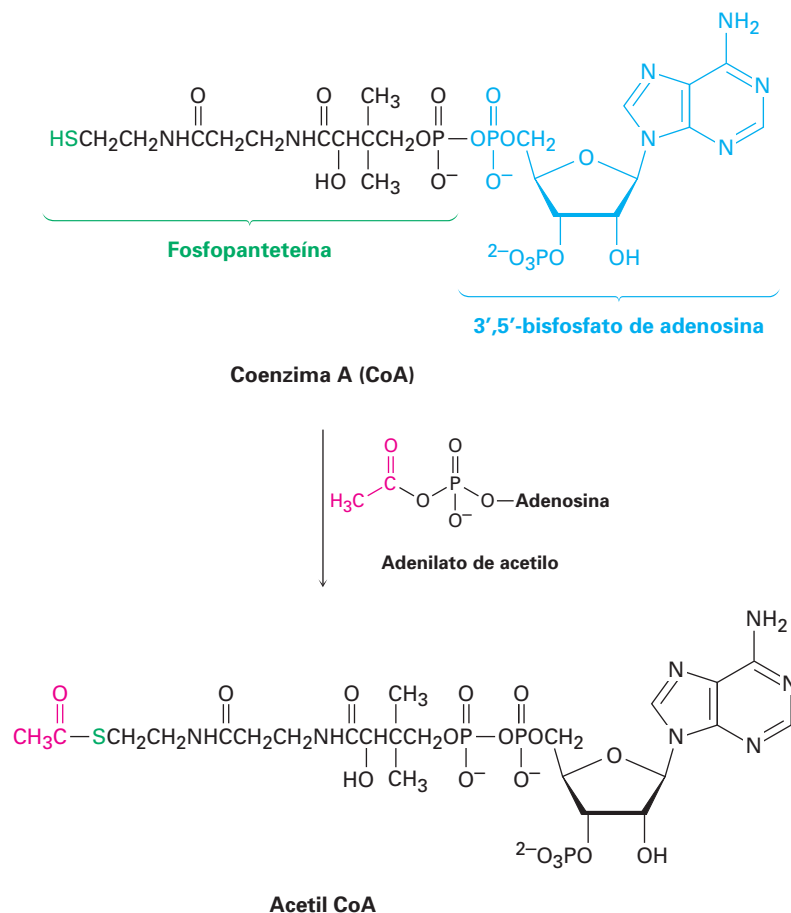
21.8 Química de los tioésteres y de los fosfatos de acilo: derivados biológicos de los ácidos carboxílicos

Como se mencionó en la introducción del capítulo, el sustrato para las reacciones de sustitución nucleofílicas en el grupo acilo en los organismos vivos por lo general es un tioéster (RCOSR') o un fosfato de acilo ($\text{RCO}_2\text{PO}_3^{2-}$ o $\text{RCO}_2\text{PO}_3\text{R}'^-$). Ninguno es tan reactivo como un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, aunque ambos son lo suficientemente estables como para existir en los organismos vivos mientras se mantengan bastante reactivos como para experimentar la sustitución en el grupo acilo.

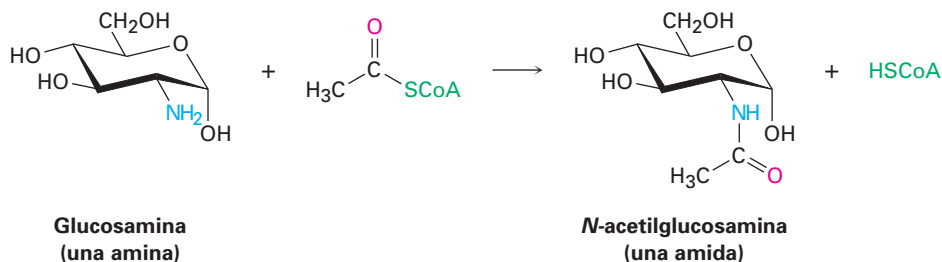
Las acil CoA, al igual que la acetil CoA, son los tioésteres más comunes en la naturaleza. La coenzima A, abreviada CoA, es un tiol formado por un enlace anhídrido fosfórico ($\text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{P}=\text{O}$) entre la fosfopanteteína y la 3',5'-bisfosfato de adenosina. (El prefijo "bis" significa "dos" e indica que la adenosina 3',5'-bisfosfato tiene dos grupos fosfato, uno en C3' y uno en C5'.) La reacción de la

coenzima A con un fosfato de acilo o con un adenilato de acilo da la acil CoA (figura 21.9). Como vimos en la sección 21.3 (figura 21.6), la formación del adenilato de acilo ocurre por la reacción de un ácido carboxílico con ATP y es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo que tiene lugar en el fósforo.

Figura 21.9 La formación del tioéster acetil CoA por la reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de la coenzima A (CoA) con adenilato de acetilo.

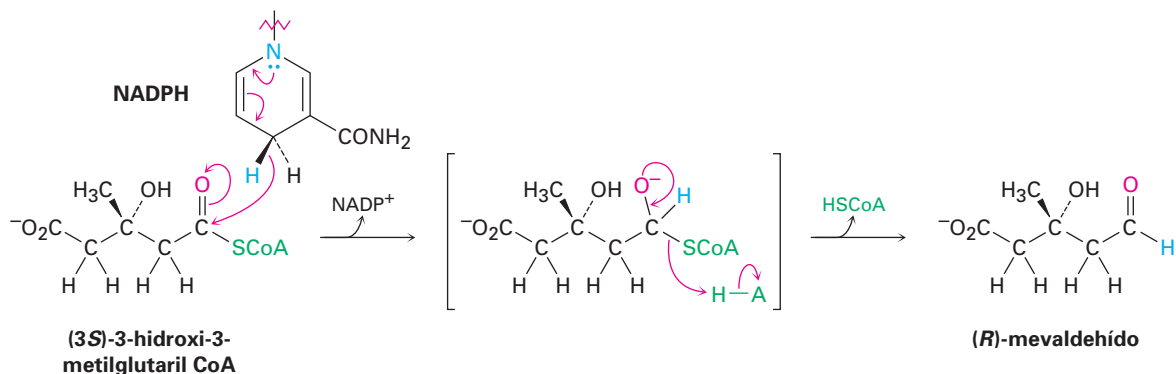


Una vez formada, la acil CoA es un sustrato para las reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo posterior. Por ejemplo, la *N*-acetilglucosamina, un componente de los cartílagos y de otros tejidos conectivos, se sintetiza por una reacción de aminólisis entre la glucosamina y la acetil CoA.



Otro ejemplo de una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, es la sustitución por el ion hidruro para efectuar la reducción parcial de un tioéster a un aldehído; ocurre en la biosíntesis del mevaldehído, un intermediario en

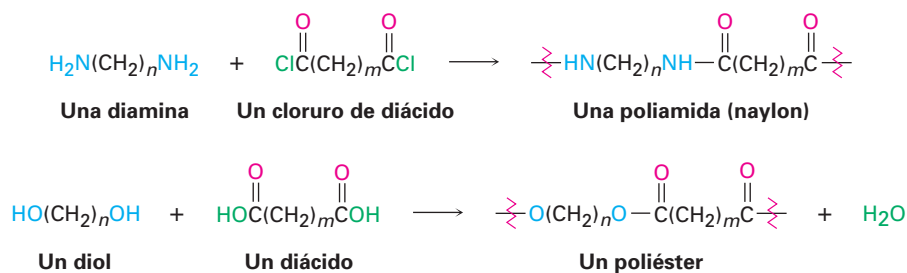
la síntesis de terpenoides (*Enfocado a...* del capítulo 6). En esta reacción, la (3*R*)-3-hidroxi-3-metilglutaril CoA se reduce por la donación del hidruro del NADPH.



Problema 21.22 | Escriba el mecanismo de la reacción mostrada en la figura 21.9 entre la coenzima A y el adenilato de acetilo para dar acetil CoA.

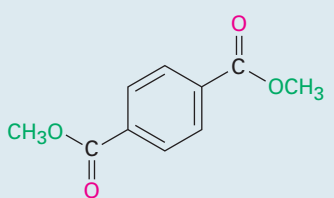
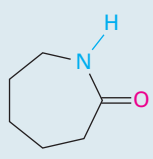
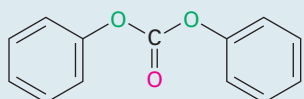
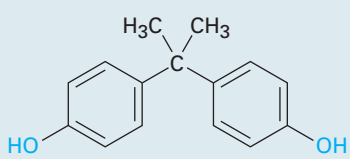
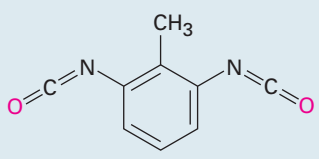
21.9 Poliamidas y poliésteres: polímeros que crecen en pasos

Cuando una amina reacciona con un cloruro de ácido, se forma una amida. ¿Qué sucederá si se permitiera que reaccionen una *diamina* y un *cloruro de diácido*? Cada sustancia podría formar *dos* enlaces amida, uniendo más y más moléculas hasta generar una poliamida gigante. De la misma manera, la reacción de un diol con un diácido puede dar origen a un poliéster.



Los polímeros de alqueno y de dieno explicados en las secciones 7.10 y 14.6 se llaman *polímeros de crecimiento en cadena* debido a que se producen por reacciones en cadena; se adiciona un iniciador al enlace C=C para dar un intermediario reactivo, el cual se adiciona a una segunda molécula de alqueno para producir un nuevo intermediario, que se adiciona a una tercera molécula, y así sucesivamente. En cambio, las poliamidas y los poliésteres se llaman **polímeros que crecen en pasos** debido a que cada enlace en el polímero se forma independientemente de los otros. Se ha preparado un gran número de polímeros que crecen por pasos diferentes; en la tabla 21.2 se muestran algunos de los más importantes.

Tabla 21.2 Algunos polímeros que crecen en pasos comunes y sus usos

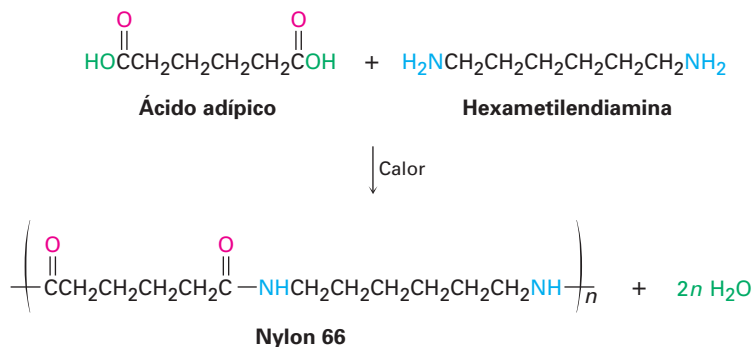
Monómeros	Estructura	Polímero	Usos
Ácido adípico + Hexametilendiamina	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	Nylon 66	Fibras, ropa, cuerdas para neumáticos
Tereftalato de dimetilo + Etilenglicol	 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Dacrón, Mylar, Terileno	Fibras, ropa, películas, cuerdas para neumáticos
Caprolactama		Nylon 6, Perlon	Fibras, fundición
Carbonato de difenilo + Bisfenol A	 	Lexán, policarbonato	Bastidores de maquinaria, artículos moldeados
Tolueno-2,6-diisocianato + Polí(2-buteno-1,4-diol)	 $\text{HO} \left(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2 \right)_n \text{OH}$	Poliuretano, Spandex	Fibras, recubrimientos, espumas

Wallace Hume Carothers

Wallace Hume Carothers (1896-1937) nació en Burlington, Iowa, y recibió su doctorado por la Universidad de Illinois en 1924, junto con Roger Adams. Comenzó su carrera durante periodos cortos como profesor en la Universidad de Dakota del Sur, en la Universidad de Illinois y en la Universidad de Harvard, la cual dejó para irse a la compañía DuPont en 1928, para encabezar el nuevo programa de investigación química sobre polímeros. Una lucha prolongada contra la depresión le llevó al suicidio después de haber estado sólo nueve años en la DuPont.

Poliamidas (nylons)

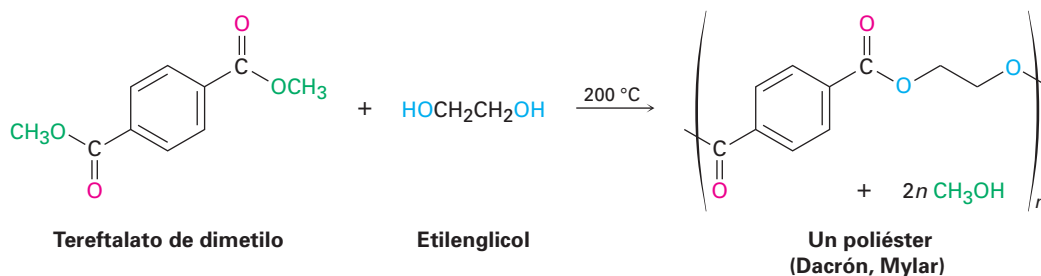
Las poliamidas, o *nylons*, son los polímeros más conocidos que han crecido por pasos y fueron preparados por primera vez por Wallace Carothers en la compañía DuPont, al calentar una diamina con un diácido. Por ejemplo, el nylon 66 se prepara por la reacción del ácido adípico (ácido hexanodioco) con hexametildiamina (1,6-hexanodiamina) a 280 °C. La designación “66” indica el número de átomos de carbono en la diamina (el primer 6) y en el diácido (el segundo 6).



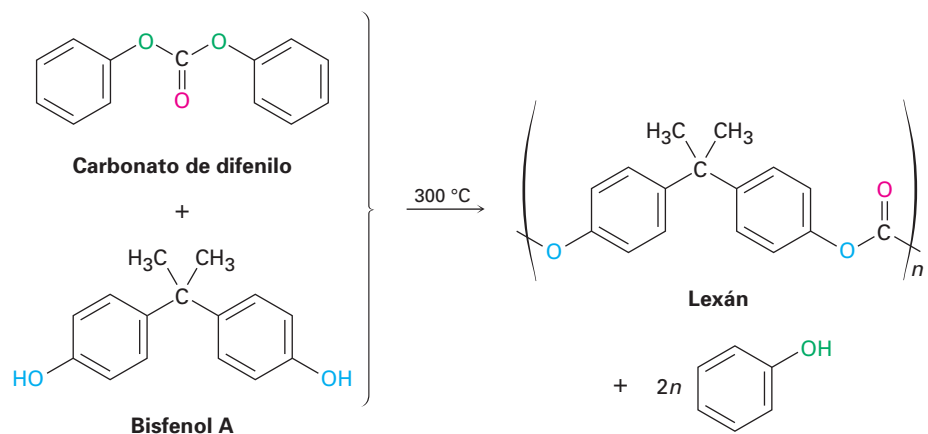
Los nylons se utilizan en aplicaciones de ingeniería y en la fabricación de fibras. La combinación de alta fuerza al impacto y resistencia a la abrasión hacen del nylon un excelente sustituto de los metales para cojinetes y engranajes. Como fibra, el nylon se utiliza en una variedad de aplicaciones, desde ropa hasta cuerdas para neumáticos y sogas.

Poliésteres

El poliéster que por lo general es de mayor utilidad es el que se prepara por la reacción entre tereftalato de dimetilo (1,4-bencenodicarboxilato de dimetilo) y etilenglicol (1,2-etanodiol). El producto se utiliza bajo el nombre comercial de Dacrón para fabricar fibras para ropa y cuerdas para neumáticos, y bajo el nombre de Mylar para fabricar cintas de grabación. La resistencia a la tensión (o elasticidad) de la película del poli(tereftalato de etileno) es casi igual a la del acero.

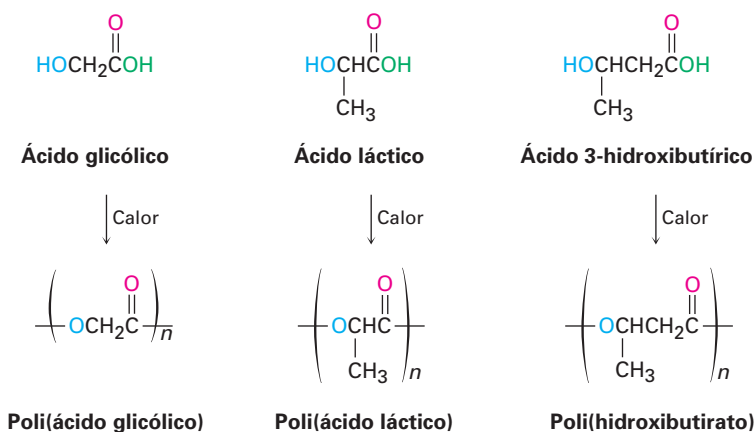


El Lexán, un policarbonato preparado a partir del carbonato de difenilo y del bisfenol A, es otro poliéster comercialmente valioso. El Lexán tiene una fuerza de impacto inusualmente alta, que lo hace muy útil para su uso en teléfonos, cascos de seguridad para ciclistas y estuches para computadoras laptop.



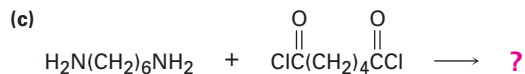
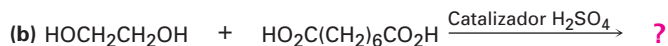
Polímeros para sutura y biodegradables

Debido a que con demasiada frecuencia los plásticos van a dar a la basura en vez de reciclarlos, se ha realizado mucho trabajo para desarrollar polímeros *biodegradables*, los cuales pueden descomponerse fácilmente en los basureros por los microorganismos que se encuentran en el suelo. Entre los polímeros biodegradables más comunes están el poli(ácido glicólico) (PGA), el poli(ácido láctico) (PLA), y el polihidroxibutirato (PHB). Todos son poliésteres y, por lo tanto, son susceptibles a la hidrólisis de sus enlaces éster. Se ha encontrado una gran variedad de aplicaciones, particularmente amplia, de los copolímeros de PGA con PLA. Por ejemplo, un copolímero 90/10 del poli(ácido glicólico) con poli(ácido láctico) se utiliza para fabricar suturas absorbibles. Las suturas son hidrolizadas por completo y absorbidas por el organismo en un término de 90 días después de la cirugía.



En Europa, el interés se ha centrado particularmente en el polihidroxibutirato, el cual puede prepararse en películas para el empaquetado así como en artículos moldeados. El polímero se degrada en los basureros en un plazo de cuatro semanas, por hidrólisis de ésteres y una reacción de eliminación E1Bc del átomo de oxígeno β al grupo carbonilo. El uso del polihidroxibutirato está limitado actualmente por su costo, el cual es alrededor de cuatro veces más que el del polipropileno.

Problema 21.23 Dibuje las estructuras de los polímeros que crecen en pasos que esperaría obtener de las siguientes reacciones:



Problema 21.24 El Kevlar, un polímero de nylon preparado por la reacción del ácido 1,4-benzenodicarboxílico (ácido tereftálico) con 1,4-bencendiamina (*p*-fenilendiamina), es tan fuerte que se utiliza para fabricar chalecos antibalas. Dibuje la estructura de un segmento del Kevlar.

Problema 21.25 Dibuje la estructura del polímero que esperaría obtener de la reacción del tereftalato dimetílico con un triol como el glicerol. ¿Qué característica estructural tendría este nuevo polímero que no estuviera presente en el Dacrón? ¿Cómo piensa que esta nueva característica podría afectar las propiedades del polímero?

21.10 Espectroscopia de los derivados de los ácidos carboxílicos

Espectroscopia en el infrarrojo

Todos los compuestos que contienen un grupo carbonilo tienen absorciones IR intensas en el intervalo de 1650 a 1850 cm^{-1} . Como se muestra en la tabla 21.3, la posición exacta de la absorción provee información acerca del tipo específico del grupo carbonilo. Para fines de comparación, en la tabla se incluyen las absorciones IR de los aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos, junto con los valores de los derivados de ácidos carboxílicos.

Tabla 21.3 Absorciones infrarrojas de algunos compuestos carbonílicos

Tipo de carbonilo	Ejemplo	Absorción (cm^{-1})
Cloruro de ácido saturado	Cloruro de acetilo	1810
Cloruro de ácido aromático	Cloruro de benzofilo	1770
Anhídrido de ácido saturado	Anhídrido acético	1820, 1760
Éster saturado	Acetato de etilo	1735
Éster aromático	Benzoato de etilo	1720
Amida saturada	Acetamida	1690
Amida aromática	Benzamida	1675
Amida <i>N</i> -sustituida	<i>N</i> -metilacetamida	1680
Amida <i>N,N</i> -disustituida	<i>N,N</i> -dimetilacetamida	1650
(Aldehído saturado)	Acetaldehído	1730)
(Cetona saturada)	Acetona	1715)
(Ácido carboxílico saturado)	Ácido acético	1710)

Los cloruros de ácido se detectan con facilidad por su absorción característica cerca de 1800 cm^{-1} . Los anhídridos de ácido pueden identificarse por el hecho de que muestran dos absorciones en la región del carbonilo, una en 1820 cm^{-1} y otra en 1760 cm^{-1} . Los ésteres se detectan por su absorción a 1735 cm^{-1} , una posición un poco más elevada que para los aldehídos o las cetonas. En cambio, las amidas absorben cerca del extremo bajo del número de onda de la región del carbonilo, y el grado de sustitución en el nitrógeno afecta la posición exacta de la banda de IR.

Problema 21.26 ¿Qué tipos de grupos funcionales podrían tener los compuestos si muestran las siguientes absorciones IR?

- (a) Absorción a 1735 cm^{-1} (b) Absorción a 1810 cm^{-1}
 (c) Absorciones a $2500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ y 1710 cm^{-1} (d) Absorción a 1715 cm^{-1}

Problema 21.27 Proponga las estructuras para los compuestos que tengan las fórmulas y absorciones IR siguientes:

- (a) $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$, 1735 cm^{-1} (b) $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$, 1650 cm^{-1}
 (c) $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClO}$, 1780 cm^{-1}

Espectroscopia por resonancia magnética nuclear

Los hidrógenos en el carbono siguiente al grupo carbonilo están ligeramente desprotegidos y absorben cerca de 2 ppm en el espectro de RMN^{-1}H . Sin embargo, no puede determinarse la naturaleza exacta del grupo carbonilo a través de la RMN^{-1}H debido a que los hidrógenos α de todos los derivados de ácidos carboxílicos absorben en el mismo intervalo; la figura 21.10 muestra el espectro de RMN^{-1}H del acetato de etilo.

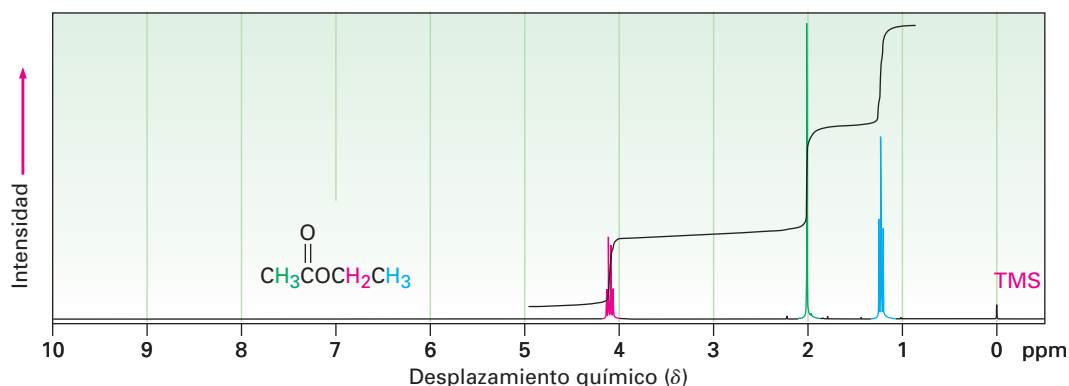


Figura 21.10 Espectro de RMN^{-1}H del acetato de etilo.

Aunque la RMN^{-13}C es útil para determinar la presencia o ausencia de un grupo carbonilo en una molécula, es difícil determinar la identidad del grupo carbonilo; los aldehídos y las cetonas absorben cerca de 200 ppm, mientras que los átomos del carbono carbonílico de varios derivados de ácidos carboxílicos absorben en el intervalo de 160 a 180 ppm (tabla 21.4).

Tabla 21.4 Absorciones de RMN-¹³C en algunos compuestos carbonílicos

Compuesto	Absorción (ppm)	Compuesto	Absorción (ppm)
Ácido acético	177.3	Anhídrido acético	166.9
Acetato de etilo	170.7	Acetona	205.6
Cloruro de acetilo	170.3	Acetaldehído	201.0
Acetamida	172.6		

Enfocado a . . .

Antibióticos β -lactámicos

© Biophoto Associates/Photo Researchers, Inc.

El moho *Penicillium* creciendo en una caja de petri.

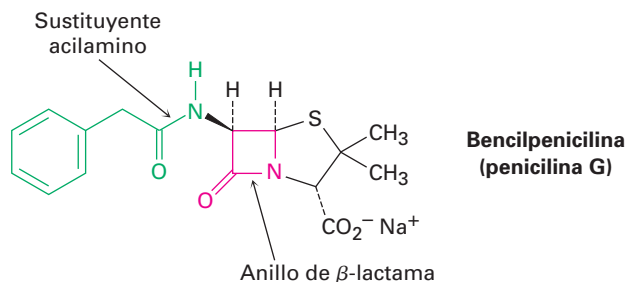
No debe subestimarse el valor del trabajo arduo y del pensamiento lógico, aunque la buena suerte también interviene en la mayor parte de los descubrimientos científicos verdaderos. Lo que ha sido llamado “el ejemplo supremo [de la suerte] en toda la historia científica” ocurrió a finales del verano de 1928, cuando el bacteriólogo escocés Alexander Fleming se fue de vacaciones, y dejó en su laboratorio una placa de cultivo recientemente inoculada con la bacteria *Staphylococcus aureus*.

Mientras que Fleming estuvo fuera, ocurrió una cadena extraordinaria de sucesos. Primero, un periodo de nueve días de frío hizo que bajara la temperatura del laboratorio al grado que el *Staphylococcus* en la placa no pudo crecer. Durante este tiempo, las esporas de una colonia del moho *Penicillium notatum*, que estuvo creciendo en el piso de abajo, las llevó el aire al interior del laboratorio de Fleming y se alojaron en la placa de cultivo. Luego, subió la temperatura del laboratorio, y tanto el *Staphylococcus* como el *Penicillium* comenzaron a crecer. Al regresar de sus vacaciones, Fleming desechó la placa y la colocó en una bandeja que contenía antiséptico, para esterilizarla. Aunque, evidentemente, la placa no se había hundido bastante en el antiséptico; así, cuando Fleming le echó una mirada unos cuantos días después, lo que observó cambió el curso de la historia de la humanidad. Notó que el crecimiento del moho *Penicillium* parecía que había disuelto las colonias de estafilococos.

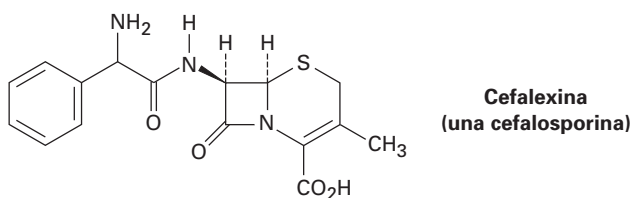
Fleming se dio cuenta que el moho *Penicillium* debió haber producido una sustancia química que mató a la bacteria *Staphylococcus*; tardó varios años tratando de aislar dicha sustancia. Finalmente, en 1939, el patólogo australiano Howard Florey y el refugiado alemán Ernst Chain, lograron aislar la sustancia activa, a la que llamaron *penicilina*. Pronto se demostró la capacidad extraordinaria de la penicilina para curar infecciones de los ratones, y poco después se realizaron pruebas exitosas en seres humanos. Hacia 1943, la penicilina se empezó a producir en gran escala para uso militar durante la Segunda Guerra Mundial, y por 1944 empezó a utilizarse en la población civil. Fleming, Florey y Chain compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1945.

(continúa)

Ahora la llamada bencilpenicilina, o penicilina G, la primera sustancia descubierta por Fleming, no es sino parte de una amplia clase de los llamados antibióticos β -lactámicos, compuestos con un anillo de lactama (amida cíclica) con cuatro miembros. El anillo de lactama con cuatro miembros se fusiona a un anillo con cinco miembros que contiene azufre, y el átomo de carbono siguiente al grupo carbonilo de la lactama está unido a un sustituyente acilamino, $RCONH-$. Esta cadena lateral de acilamino puede variarse en el laboratorio para proveer varios cientos de análogos de la penicilina con diferentes perfiles de actividad biológica. Por ejemplo, la ampicilina tiene un sustituyente α -aminofenilacetamido [$PhCH(NH_2)CONH-$].



Las *cefalosporinas*, un grupo de antibióticos β -lactámicos que contienen un anillo insaturado con seis miembros que contiene azufre, están estrechamente relacionadas con las penicilinas. Un ejemplo es la Cefalexina, comercializada con el nombre registrado de Keflex. Por lo general, las cefalosporinas tienen una actividad antibacteriana mucho mayor que las penicilinas, particularmente contra cepas de bacterias resistentes.



La actividad biológica de las penicilinas y de las cefalosporinas se debe a la presencia del anillo tensionado de la β -lactama, el cual reacciona y desactiva a la enzima transpeptidasa, indispensable para sintetizar y reparar las paredes de las células bacterianas. Con la pared incompleta o debilitada, la célula bacteriana se rompe y muere.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

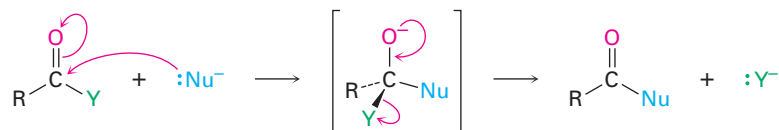
amida ($RCONH_2$), 785
anhídrido de ácido
(RCO_2COR'), 785
derivado de ácido carboxílico,
785
éster (RCO_2R'), 785

Los ácidos carboxílicos pueden transformarse en una gran variedad de **derivados de ácidos carboxílicos** en los que el grupo $-OH$ del carboxilo ha sido reemplazado por otro sustituyente. Los **haluros de ácido**, **anhídridos de ácido**, **ésteres** y **amidas** son los más comunes de tales derivados en el laboratorio; los **tioésteres** y **fosfatos de acilo** son los más comunes en las moléculas biológicas.

La química de los derivados de los ácidos carboxílicos está dominada por la **reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo**. Mecánicamente, es-

haluro de ácido (RCOX), 785
 fosfato de acilo (RCOPO₃²⁻),
 785
 lactama, 816
 lactona, 809
 polímeros que crecen en
 pasos, 818
 reacción de esterificación de
 Fischer, 795
 reacción de sustitución
 nucleofílica en el grupo
 acilo, 789
 saponificación, 809
 tioéster (RCOSR'), 785

tas sustituciones ocurren por la adición de un nucleófilo al grupo carbonilo polar del derivado de ácido para dar un intermediario tetraédrico, seguida por la eliminación de un grupo saliente.



La reactividad de un derivado de ácido frente a la sustitución depende tanto del ambiente estérico cerca del grupo carbonilo como de la naturaleza electrónica del sustituyente, Y. El orden de reactividad es haluro de ácido > anhídrido de ácido > tioéster > éster > amida.

Las reacciones más comunes de los derivados de ácidos carboxílicos son la sustitución por agua (*hidrólisis*) para producir un ácido, por un alcohol (*alcoholólisis*) para producir un éster, por una amina (*aminólisis*) para producir una amida, por iones hidruro para dar un alcohol (*reducción*) y por un reactivo organometálico para producir un alcohol (*reacción de Grignard*).

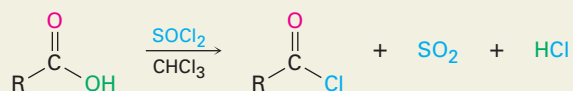
Los **polímeros que crecen en pasos**, como las poliamidas y los poliésteres, se preparan por las reacciones entre las moléculas difuncionales. Las poliamidas (nylons) se forman por la reacción entre un diácido y una diamina; los poliésteres se forman a partir de un diácido y un diol.

La espectroscopia de IR es una herramienta valiosa para el análisis estructural de los derivados de ácido. Los cloruros de ácido, anhídridos, ésteres y amidas muestran absorciones IR características que pueden utilizarse para identificar estos grupos funcionales.

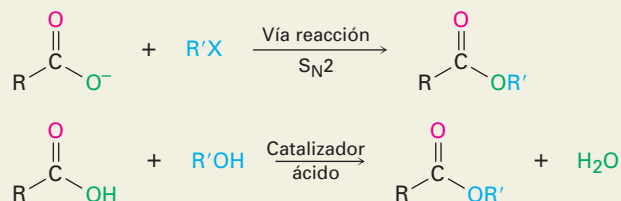
RESUMEN DE REACCIONES

1. Reacciones de los ácidos carboxílicos (sección 21.3)

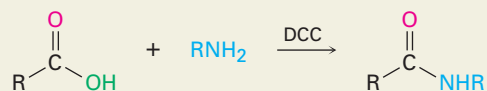
(a) Conversión en cloruros de ácido



(b) Conversión en ésteres



(c) Conversión en amidas



(d) Reducción para producir alcoholes primarios

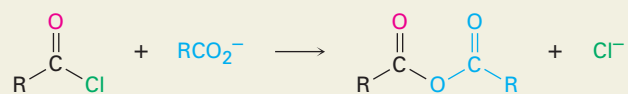


2. Reacciones de los cloruros de ácido (sección 21.4)

(a) Hidrólisis para producir ácidos



(b) Reacción con los carboxilatos para producir anhídridos



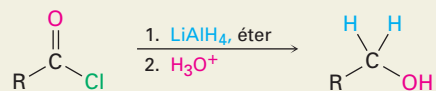
(c) Alcohólisis para producir ésteres



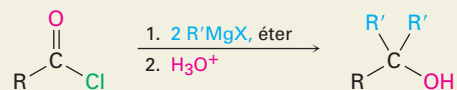
(d) Aminólisis para producir amidas



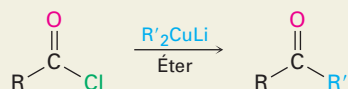
(e) Reducción para producir alcoholes primarios



(f) Reacción de Grignard para producir alcoholes terciarios

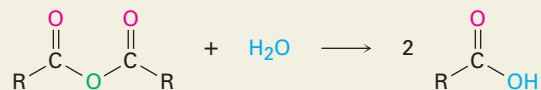


(g) Reacción con diorganocobre para producir cetonas



3. Reacciones de los anhídridos de ácido (sección 21.5)

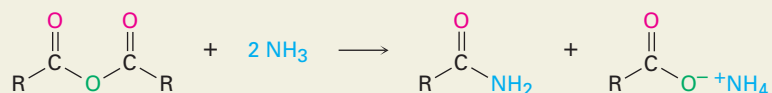
(a) Hidrólisis para producir ácidos



(b) Alcohólisis para producir ésteres

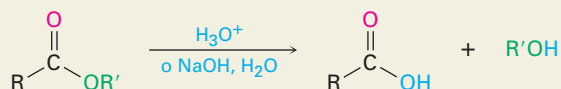


(c) Aminólisis para producir amidas

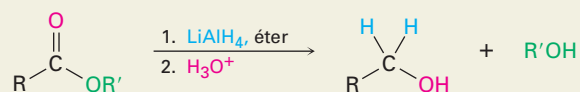


4. Reacciones de los ésteres y lactonas (sección 21.6)

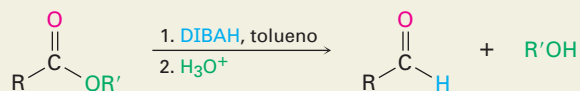
(a) Hidrólisis para producir ácidos



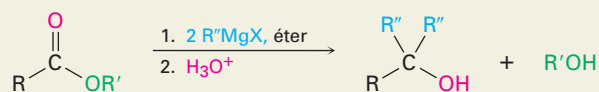
(b) Reducción para producir alcoholes primarios



(c) Reducción parcial para producir aldehídos

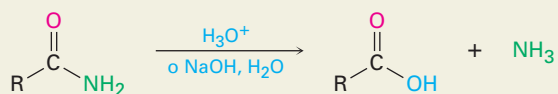


(d) Reacción de Grignard para producir alcoholes terciarios

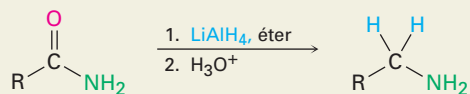


5. Reacciones de amidas (sección 21.7)

(a) Hidrólisis para producir ácidos



(b) Reducción para producir aminas



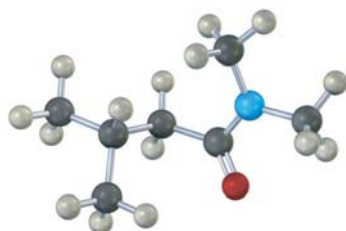
EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

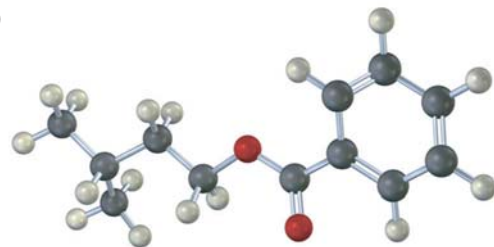
(Los problemas 21.1 a 21.27 aparecen dentro del capítulo.)

21.28 Nombre los siguientes compuestos:

(a)

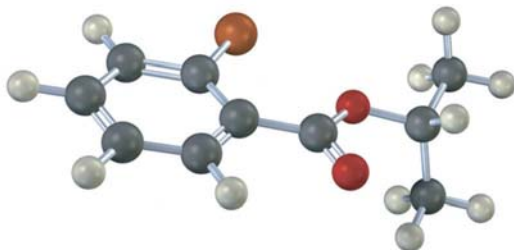


(b)

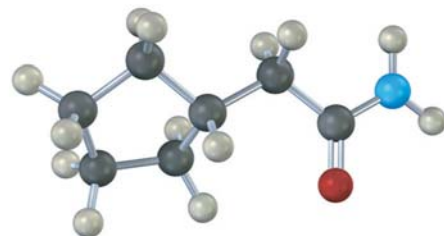


21.29 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos comenzando con un ácido carboxílico apropiado y cualesquiera otros reactivos necesarios? (Café rojizo = Br.)

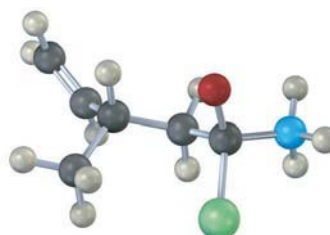
(a)



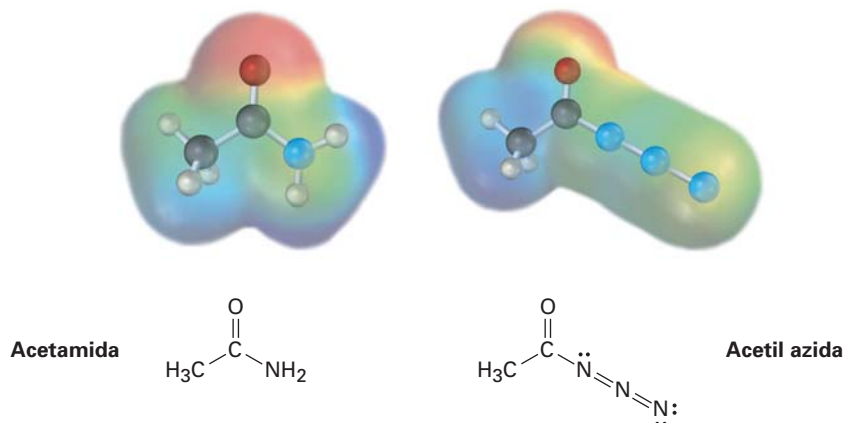
(b)



21.30 La siguiente estructura representa un ion alcóxido tetraédrico intermediario formado por la adición de un nucleófilo a un derivado de ácido carboxílico. Identifique el nucleófilo, el grupo saliente, el derivado de ácido inicial y el producto final (amarillo-verde = Cl):

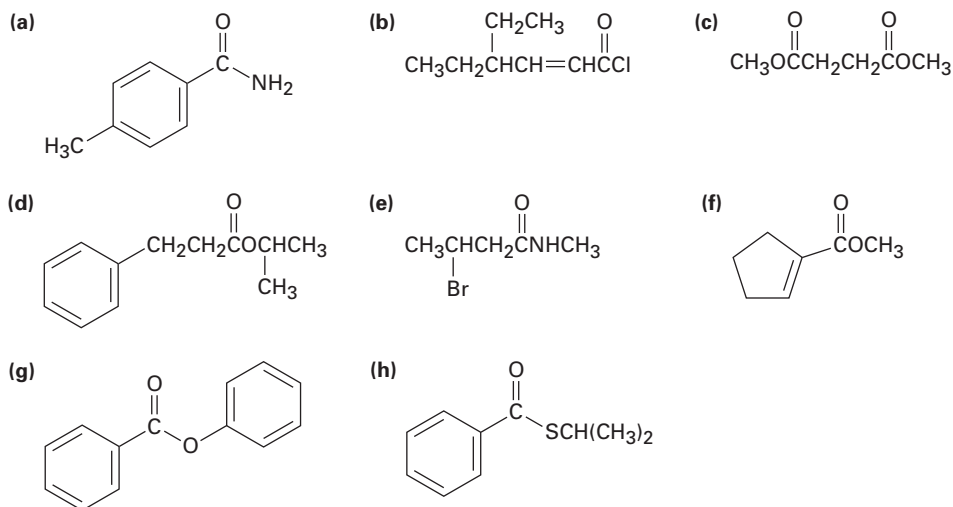


21.31 Se muestran los mapas de potencial electrostático de una amida típica (acetamida) y de una acil azida (acetil azida). ¿Cuál de las dos piensa usted que es más reactiva en las reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo? Explique



PROBLEMAS ADICIONALES

21.32 Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos:



21.33 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:

- p*-bromofenilacetamida
- m*-benzoilbenzamida
- 2,2-dimetilhexanamida
- Ciclohexanocarboxilato de ciclohexilo
- 2-ciclobutenocarboxilato de etilo
- Anhídrido succínico

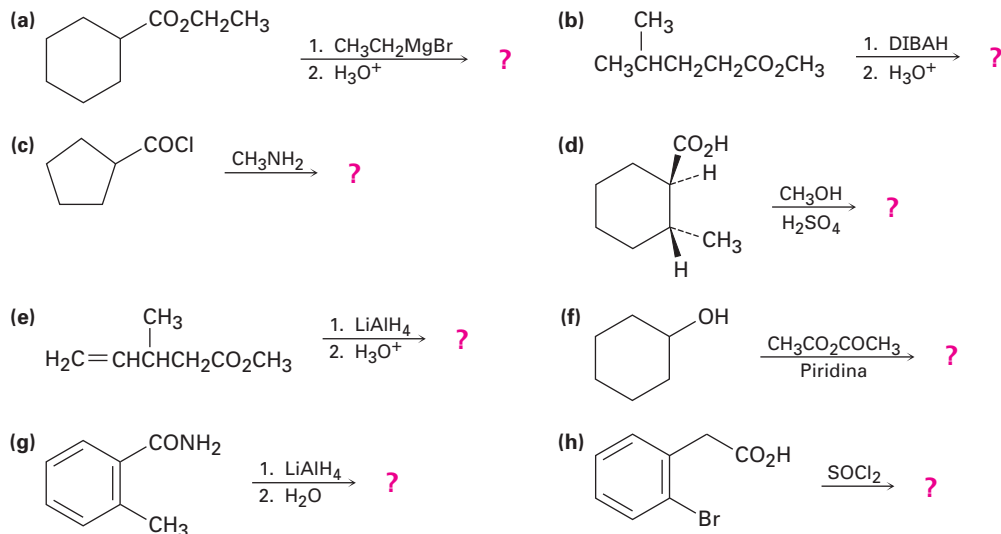
21.34 Dibuje y nombre los compuestos que coincidan con las siguientes descripciones:

- Tres cloruros de ácido que tienen la fórmula C_6H_9ClO
- Tres amidas que tienen la fórmula $C_7H_{11}NO$

21.35 ¿Cómo podría preparar los siguientes compuestos a partir del ácido butanoico?

- (a) 1-butanol (b) Butanal (c) 1-bromobutano
 (d) Pentanonitrilo (e) 1-buteno (f) *N*-metilpentanamida
 (g) 2-hexanona (h) Butilbenceno (i) Butanonitrilo

21.36 Prediga el (los) producto(s) de las reacciones siguientes:



21.37 Prediga el producto, si existe, de la reacción entre el cloruro de propanoilo y los siguientes reactivos:

- (a) $\text{Li}(\text{Ph})_2$ en éter (b) LiAlH_4 , después H_3O^+
 (c) CH_3MgBr , después H_3O^+ (d) H_3O^+
 (e) Ciclohexanol (f) Anilina
 (g) $\text{CH}_3\text{CO}_2^- + \text{Na}^+$

21.38 Resuelva el problema 21.37 para la reacción de los reactivos indicados con propanoato de metilo.

21.39 Resuelva el problema 21.37 para la reacción de los reactivos indicados con propanamida.

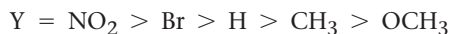
21.40 ¿Qué producto esperaría obtener de la reacción de Grignard de un exceso de bromuro de fenilmagnesio con carbonato de dimetilo, $\text{CH}_3\text{OCO}_2\text{CH}_3$?

21.41 El tratamiento del ácido 5-aminopentanoico con DCC (diciclohexilcarbodiimida) produce una lactama. Muestre la estructura del producto y el mecanismo de la reacción.

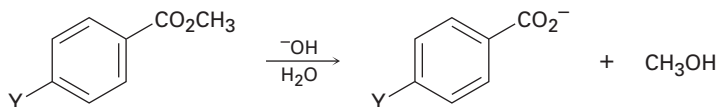
21.42 Diseñe métodos para la preparación de acetofenona (fenil metil cetona) que comiencen a partir de los siguientes compuestos:

- (a) Benceno (b) Bromobenceno (c) Benzoato de metilo
 (d) Benzonitrilo (e) Estireno

- 21.43** Se ha encontrado el siguiente orden de reactividad para la hidrólisis básica de benzoatos de metilo *p*-sustituídos:



¿Cómo puede explicar este orden de reactividad? ¿Dónde esperaría que estén $Y = \text{C}\equiv\text{N}$, $Y = \text{CHO}$, $Y = \text{CHO}$ y $Y = \text{NH}_2$ en la lista de reactividad?



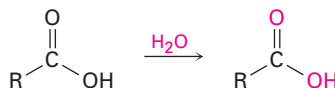
- 21.44** Se ha encontrado el siguiente orden de reactividad para la saponificación de acetatos de etilo por NaOH acuoso. Explique.



- 21.45** Explique la observación de que el intento de la esterificación de Fischer del ácido 2,4,6-trimetilbenzoico con metanol y HCl no tiene éxito. No se obtiene el éster, y el ácido recuperado no cambia. ¿Qué método alternativo de esterificación podría tener éxito?
- 21.46** Las grasas se biosintetizan a partir del 3-fosfato de glicerilo y de la acil CoA grasa por una secuencia de reacción que comienza con el siguiente paso. Muestre el mecanismo de la reacción.



- 21.47** Cuando un ácido carboxílico se disuelve en agua marcada isotópicamente, la marca se incorpora rápidamente en *ambos* átomos de oxígeno del ácido carboxílico. Explique.

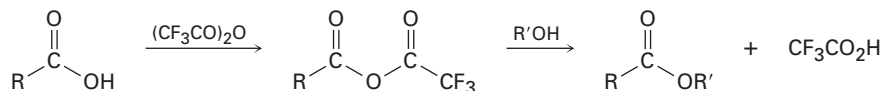


- 21.48** Cuando el benzoato de *etilo* se calienta en metanol que contiene una pequeña cantidad de HCl, se forma benzoato de *metilo*. Proponga un mecanismo para la reacción.
- 21.49** La *ter*-butoxicarbonil azida, un reactivo utilizado en la síntesis de proteínas, se prepara cuando se trata del cloruro de *ter*-butoxicarbonilo con azida de sodio. Proponga un mecanismo para esta reacción.



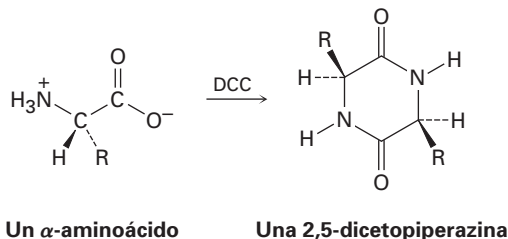
21.50 En la sección 21.6 dijimos que los estudios mecanísticos en la hidrólisis de ésteres se han realizando utilizando propanoato de etilo marcado con ^{18}O en el oxígeno parecido al del éter. Suponga que el ácido acético marcado con ^{18}O es su única fuente de oxígeno isotópico, y proponga una síntesis del propanoato de etilo marcado.

21.51 Cuando se trata un ácido carboxílico con anhídrido trifluoroacético conduce a un anhídrido asimétrico que reacciona rápidamente con alcohol para dar un éster.

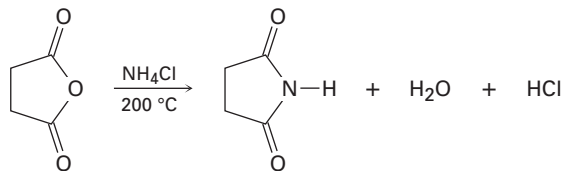


- (a) Proponga un mecanismo para la formación del anhídrido asimétrico.
 (b) ¿Por qué el anhídrido asimétrico es inusualmente reactivo?
 (c) ¿Por qué el anhídrido asimétrico reacciona como se indica en lugar de dar un éster trifluoroacético y un ácido carboxílico?

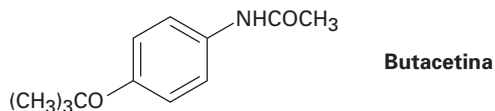
21.52 Cuando se trata un α -aminoácido con DCC se obtiene la 2,5-dicetopiperazina. Proponga un mecanismo.



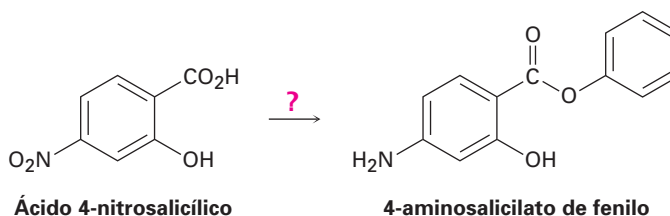
21.53 El anhídrido succínico produce la imida cíclica succinimida cuando se calienta con cloruro de amonio a $200\text{ }^\circ\text{C}$. Proponga un mecanismo para esta reacción. ¿Por qué supone que se requiere una temperatura de reacción elevada?



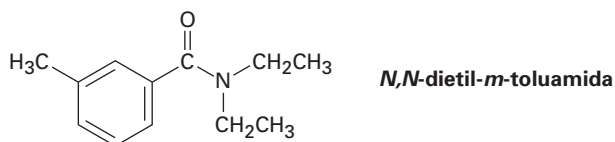
21.54 La butacetina es un agente analgésico (calmante del dolor) que se sintetiza de forma comercial a partir del *p*-fluoronitrobeneno. Proponga una síntesis.



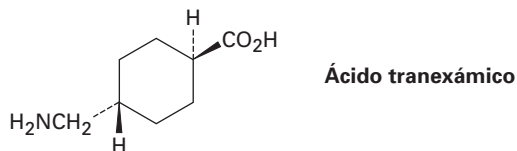
- 21.55** El 4-aminosalicilato de fenilo es un fármaco utilizado en el tratamiento de la tuberculosis. Proponga una síntesis de este compuesto a partir del ácido 4-nitrosalicílico.



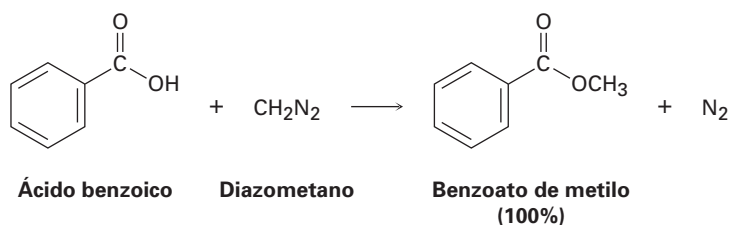
- 21.56** La *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) es el ingrediente activo en varias de las preparaciones de repelentes de insectos. ¿Cómo podría sintetizar esta sustancia a partir del *m*-bromotolueno?



- 21.57** El ácido tranexámico, un útil fármaco anticoagulante, se prepara de manera comercial a partir del *p*-metilbenzonitrilo. Formule los pasos probables que se utilizan en la síntesis. (No se preocupe acerca de los isómeros cis-trans; el calentamiento a 300 °C interconvierte los isómeros.)



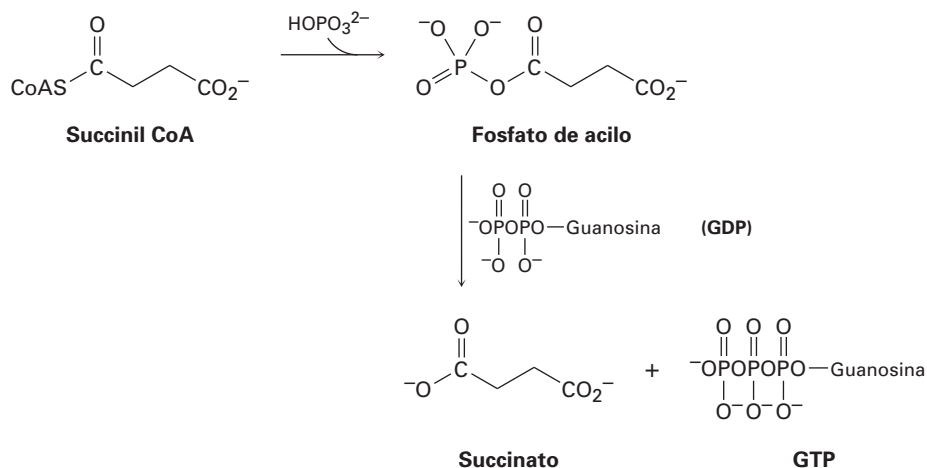
- 21.58** Un método utilizado frecuentemente para la preparación de ésteres metílicos es mediante la reacción de ácidos carboxílicos con diazometano, CH_2N_2 .



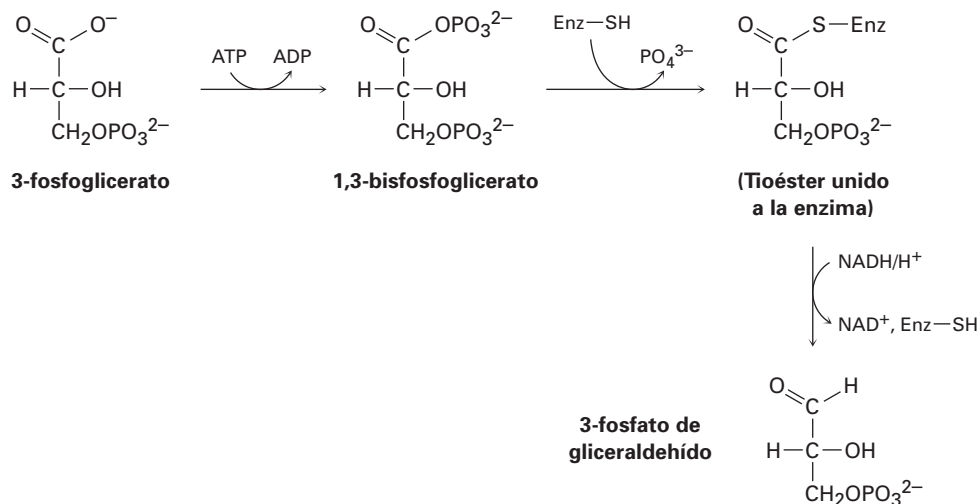
La reacción ocurre en dos pasos: (1) la protonación del diazometano por el ácido carboxílico para producir el ion metildiazonio, CH_3N_2^+ , y un ion carboxilato; y (2) la reacción del ion carboxilato con CH_3N_2^+ .

- (a) Dibuje dos estructuras de resonancia del diazometano, y explique el paso 1.
 (b) ¿Qué tipo de reacción ocurre en el paso 2?

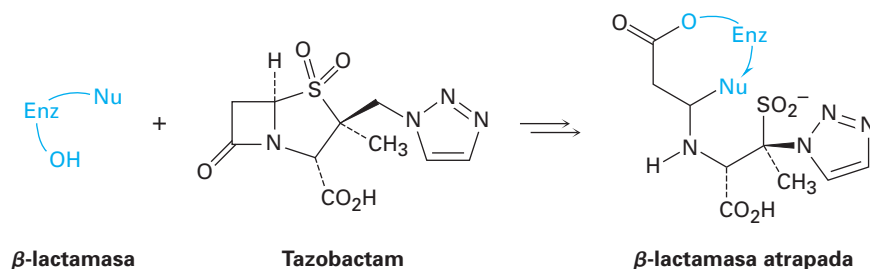
21.59 La hidrólisis de un tioéster biológico al carboxilato correspondiente con frecuencia es más compleja que el resultado general que podría sugerirse. Por ejemplo, la conversión de la succinil CoA a succinato en el ciclo del ácido cítrico ocurre por la formación inicial de un fosfato de acilo, seguida por la reacción con difosfato de guanosina (GDP, un relativo del ADP) para dar succinato y trifosfato de guanosina (GTP, un relativo del ATP). Sugiera mecanismos para ambos pasos.



21.60 Un paso en la ruta de la *gluconeogénesis* para la biosíntesis de la glucosa es la reducción parcial del 3-fosfoglicerato para dar 3-fosfato de gliceraldehído. El proceso ocurre por la fosforilación con ATP para dar 1,3-bisfosfoglicerato, la reacción con un grupo tiol en la enzima para dar un tioéster unido a la enzima, y la reducción con NADH. Sugiera un mecanismo para las tres reacciones.

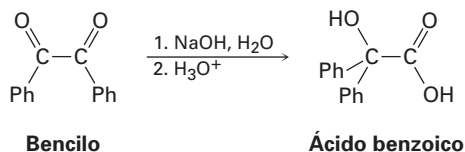


21.61 Las penicilinas y otros antibióticos β -lactámicos (véase *Enfocado a...* en este capítulo) desarrollan típicamente una resistencia a las bacterias debido a la síntesis bacteriana de las enzimas β -lactamasa. Sin embargo, el tazobactam es capaz de inhibir la actividad de la β -lactamasa atrapándola, por lo que previene el desarrollo de resistencia.

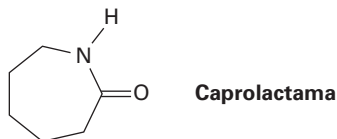


- El primer paso en el atrapamiento es la reacción de un grupo hidroxilo en la β -lactamasa para abrir el anillo de β -lactama del tazobactam. Muestre el mecanismo.
- El segundo paso es la apertura del anillo que contiene azufre en el tazobactam para dar un ion iminio acíclico intermediario. Muestre el mecanismo.
- La ciclación del ion iminio intermediario da como producto la β -lactamasa atrapada. Muestre el mecanismo.

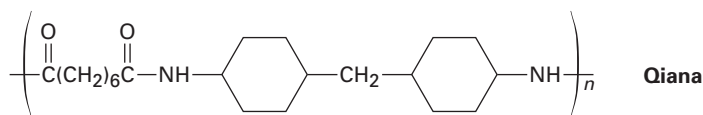
21.62 La siguiente reacción, llamada *rearrreglo del ácido bencílico*, tiene lugar en las reacciones típicas del grupo carbonilo. Proponga un mecanismo (Ph = fenilo).



21.63 El polímero que crece por pasos nylon 6 se prepara a partir de la caprolactama. La reacción comprende la reacción inicial de la caprolactama con agua para dar un aminoácido de cadena abierta intermediario, seguida por el calentamiento para formar el polímero. Proponga los mecanismos para ambas etapas y muestre la estructura del nylon 6.



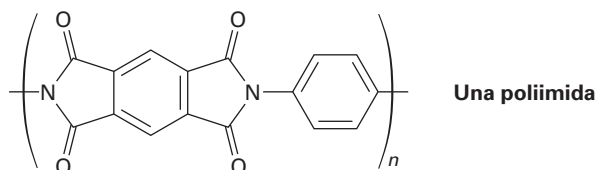
21.64 La *Qiana*, una fibra de poliamida con una textura sedosa, tiene la siguiente estructura. ¿Cuáles son las unidades de monómero utilizadas en la síntesis de la *Qiana*?



21.65 ¿Cuál es la estructura del polímero producido cuando se trata la β -propiolactona con una pequeña cantidad de ion hidróxido?



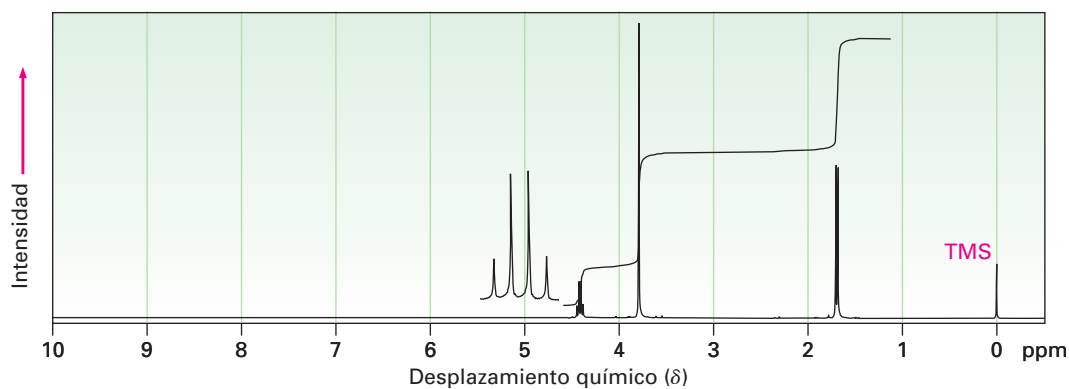
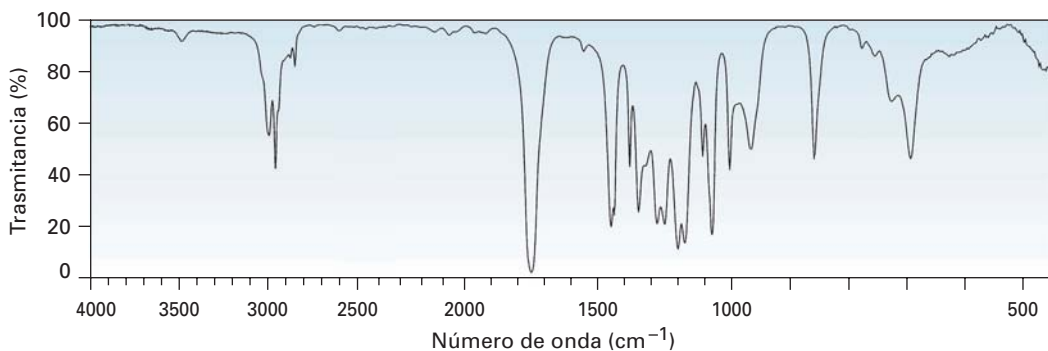
21.66 Las poliimidas que tienen la estructura que se muestra son utilizadas como recubrimientos en vidrios y plásticos para mejorar la resistencia a las rayaduras. ¿Cómo sintetizaría una poliimida? (Véase el problema 21.53.)



21.67 ¿Cómo podría distinguir por espectroscopimetría entre los siguientes pares de isómeros? Diga qué diferencias esperaría ver.

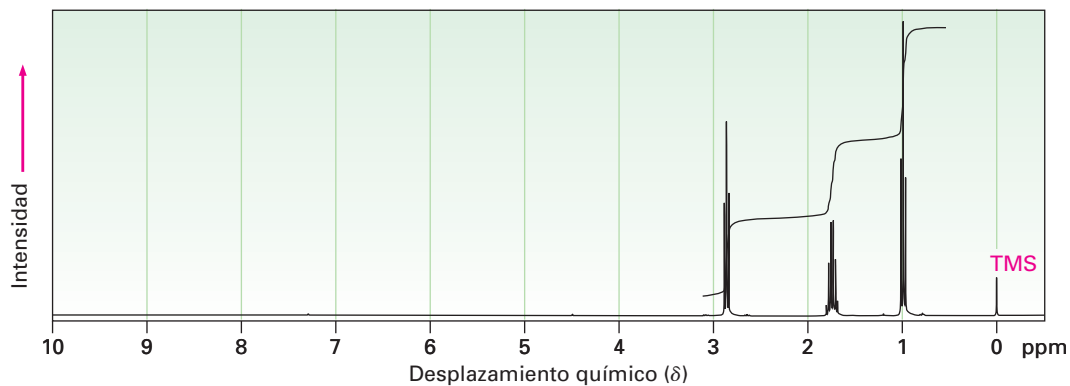
- N*-metilpropanamida y *N,N*-dimetilacetamida
- 5-hidroxipentanonitrilo y ciclobutanocarboxamida
- Ácido 4-clorobutanoico y cloruro de 3-metoxipropanoilo
- Propanoato de etilo y acetato de propilo

21.68 Proponga una estructura para un compuesto, $C_4H_7ClO_2$, que tiene los siguientes espectros de IR y de RMN- 1H :

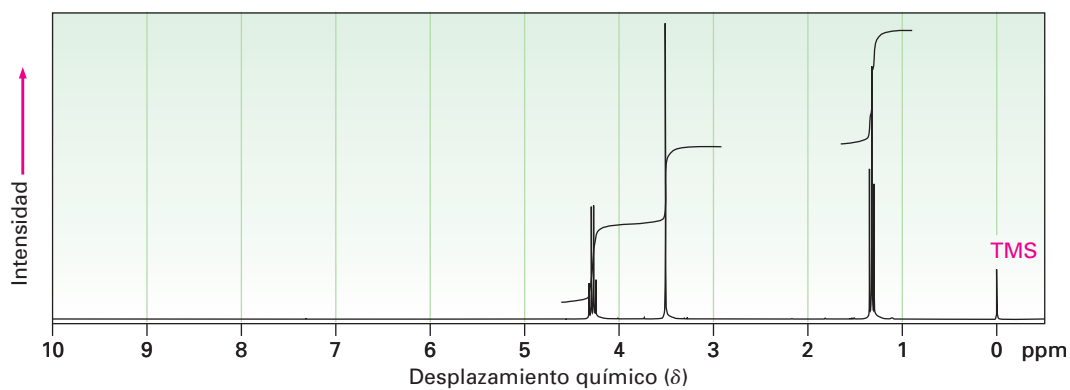


21.69 Asigne estructuras para los compuestos con los siguientes espectros de RMN-¹H:

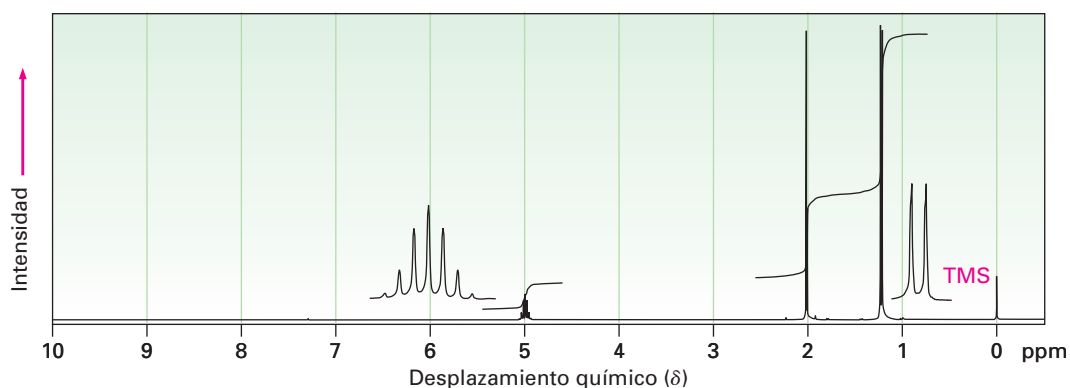
(a) C_4H_7ClO
IR: 1810 cm^{-1}



(b) $C_5H_7NO_2$
IR: $2250, 1735\text{ cm}^{-1}$

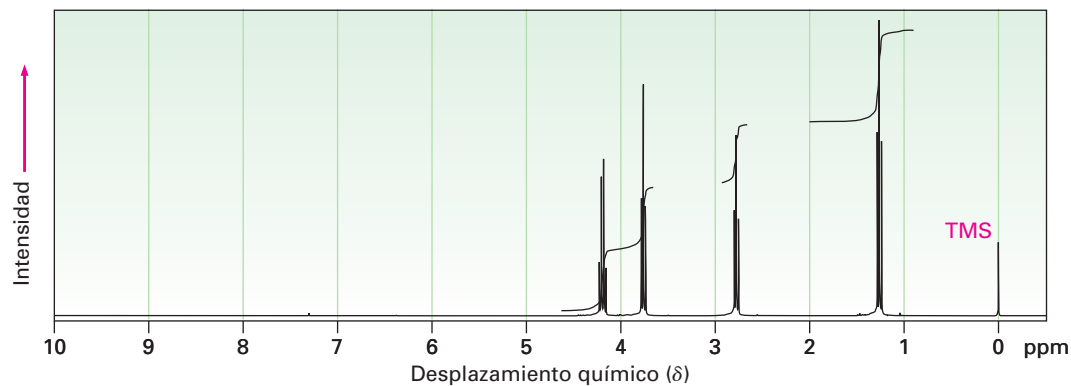


(c) $C_5H_{10}O_2$
IR: 1735 cm^{-1}

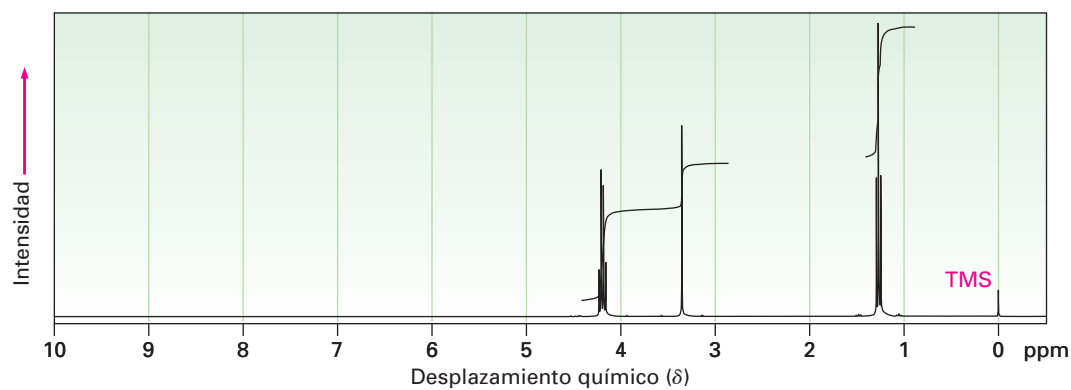


21.70 Proponga estructuras para los compuestos con los siguientes espectros de RMN- ^1H :

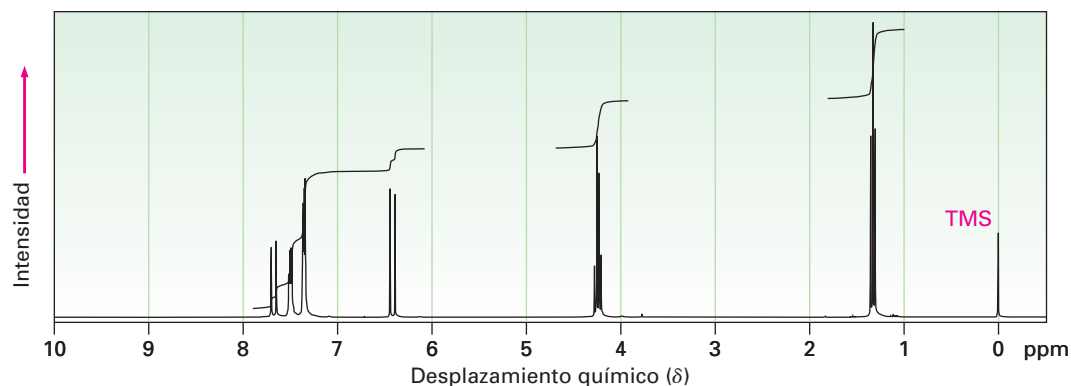
(a) $\text{C}_5\text{H}_9\text{ClO}_2$
IR: 1735 cm^{-1}



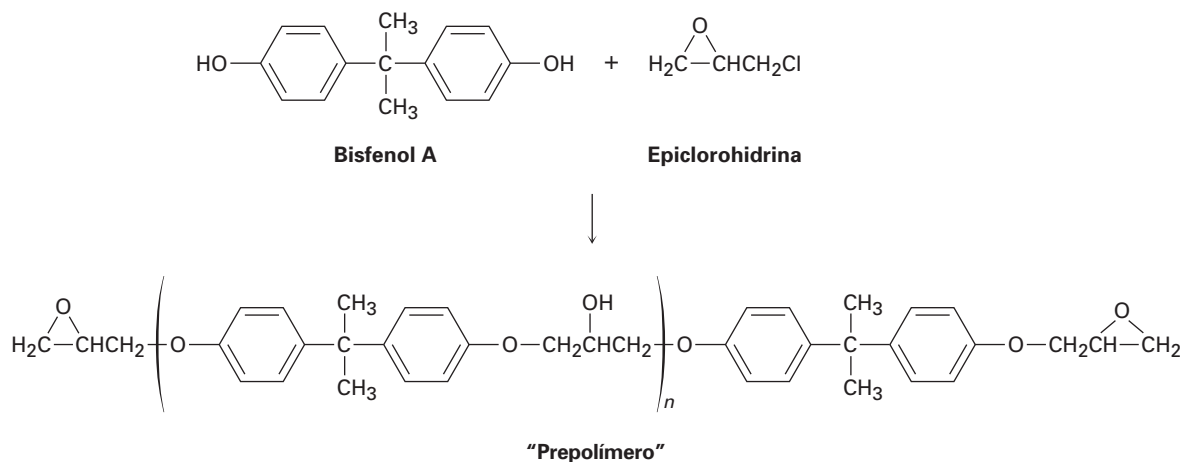
(b) $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$
IR: 1735 cm^{-1}



(c) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$
IR: 1710 cm^{-1}

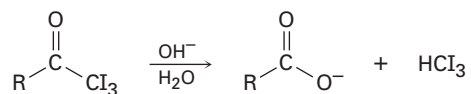


21.71 Los adhesivos epóxicos se preparan en dos pasos. La reacción S_N2 de la sal disódica del bisfenol A con epiclorohidrina forma un "prepolímero" el cual se "cura" por tratamiento con una triamina como la $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$.



Dibuje estructuras para mostrar cómo la adición de la triamina resulta en el refuerzo del polímero. Las aminas son buenos nucleófilos y pueden abrir anillos de epóxido de la misma manera que lo hacen otras bases.

21.72 En la *reacción del yodoformo*, una triyodometil cetona reacciona con NaOH acuoso para producir un ion carboxilato y un yodoformo (triyodometano). Proponga un mecanismo para esta reacción.



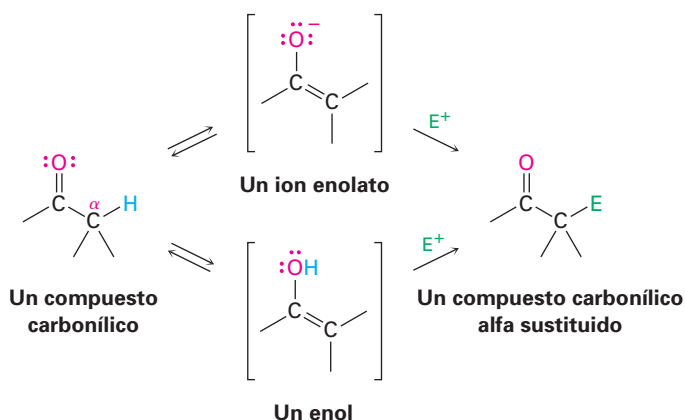


22

Reacciones de sustitución en alfa al grupo carbonilo

En la *Introducción a los compuestos carbonílicos* dijimos que la mayor parte de la química de los compuestos carbonílicos puede explicarse a través de cuatro tipos de reacciones: adiciones nucleofílicas, sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo, sustituciones en α y condensaciones del carbonilo. En los tres capítulos anteriores hemos estudiado las dos primeras de estas reacciones, ahora veremos con más detalle el tercer proceso principal del grupo carbonilo, la **reacción de sustitución en α** .

Las reacciones de sustitución alfa ocurren en la posición *siguiente al* grupo carbonilo, la *posición α* , y comprenden la sustitución de un átomo de hidrógeno α por un electrófilo, E, mediante un *enol* o un *ion enolato* como intermediario. Comencemos aprendiendo más acerca de estas dos especies.

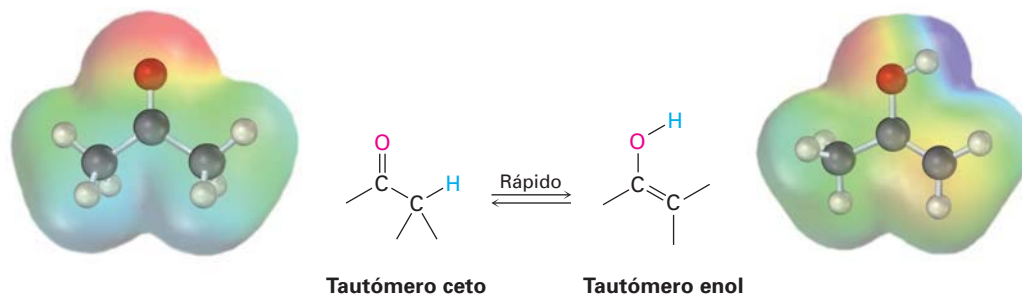


¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

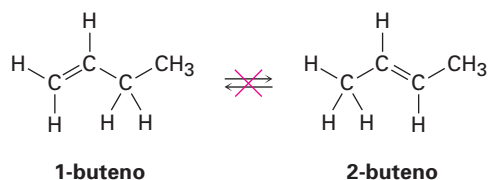
Como sucede con las adiciones nucleofílicas y las sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo, muchos esquemas en el laboratorio, en las síntesis farmacéuticas y las rutas biológicas, hacen uso frecuente de las reacciones de sustitución α al grupo carbonilo. Su gran valor es que constituye uno de los pocos métodos generales para la formación de enlaces carbono-carbono, por lo que hacen posible formar moléculas grandes a partir de precursores más pequeños. En este capítulo veremos cómo y por qué ocurren estas reacciones.

22.1 Tautomería ceto-enólica

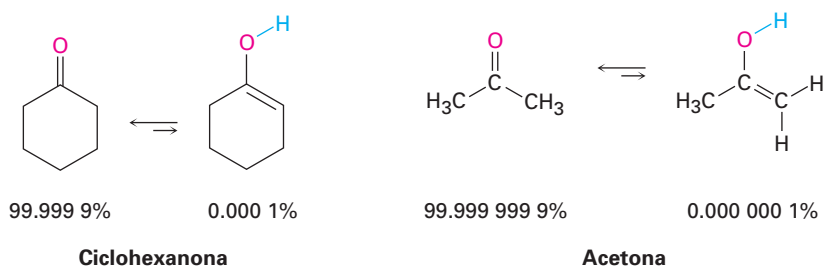
Un compuesto carbonílico con un átomo de hidrógeno en su carbono α se equilibra rápidamente con su **enol** correspondiente (sección 8.4). Esta interconversión rápida entre dos sustancias es un tipo especial de isomería conocida como *tautomería ceto-enólica*, del griego *tauto*, que significa “la misma”, y *meros*, que significa “parte”. Los isómeros individuales se llaman **tautómeros**.



Observe la diferencia entre los tautómeros y las formas resonantes; los tautómeros son isómeros constitucionales, es decir, compuestos diferentes con estructuras distintas, mientras que las formas resonantes son representaciones diferentes de una sola estructura. Los tautómeros tienen sus *átomos* arreglados de diferente manera, mientras que las formas resonantes sólo difieren en la posición de sus *electrones*. También se debe observar que los tautómeros se interconvierten *rápidamente*, por lo tanto, los isómeros ceto y enol son tautómeros, pero los isómeros de alquenos como el 1-buteno y el 2-buteno no lo son, debido a que no se interconvierten rápidamente bajo circunstancias normales.



La mayor parte de los compuestos carbonílicos existen casi de manera exclusiva en la forma en equilibrio ceto y, por lo regular, es difícil aislar el enol puro. Por ejemplo, a temperatura ambiente la ciclohexanona sólo contiene alrededor del 0.0001% de su tautómero enol, y la acetona sólo contiene alrededor de 0.000 000 1% de enol. El porcentaje del tautómero enol es aún menor para los ácidos carboxílicos, los ésteres y las amidas. Aun cuando los enoles son difíciles de aislar y sólo están presentes en una pequeña cantidad en equilibrio, a pesar de todo esto son responsables de mucha parte de la química de los compuestos carbonílicos debido a que son muy reactivos.



La tautomería ceto-enólica de los compuestos carbonílicos es catalizada tanto por los ácidos como por las bases. La catálisis ácida como ocurre por la protonación del átomo de oxígeno del grupo carbonilo para dar un catión como intermediario que pierde el H^+ de su carbono α para producir un enol neutro (figura 22.1). Esta pérdida del protón del catión intermediario es similar a la que ocurre durante la reacción E1 cuando un carbocatión pierde el H^+ para formar un alqueno (sección 11.10).

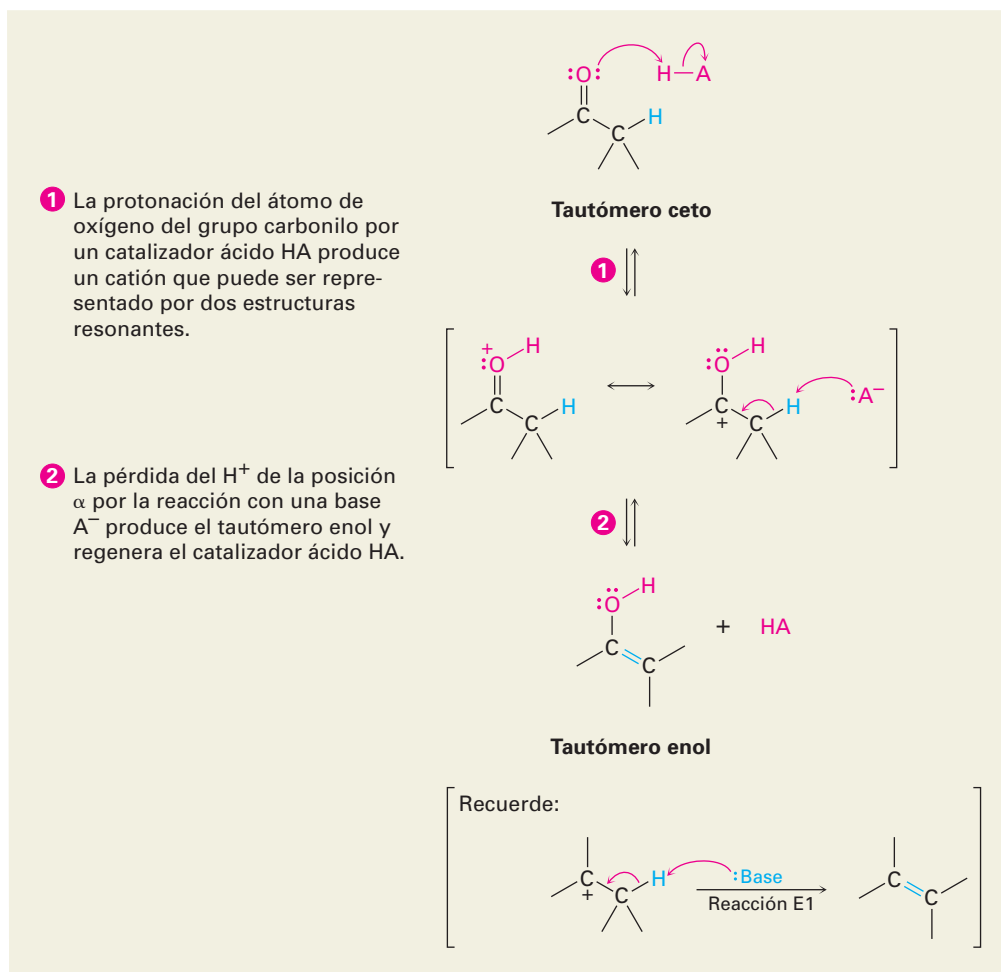


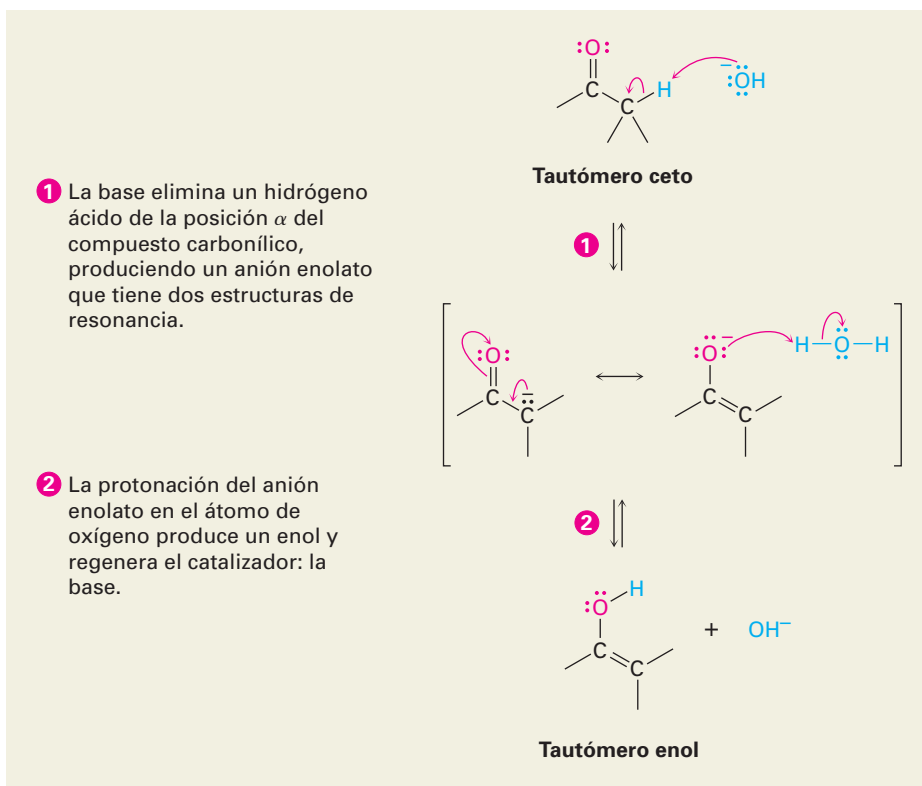
Figura 22.1 MECANISMO: Mecanismo de la formación de enoles catalizada por ácido. El intermediario protonado puede perder el H^+ , del átomo de oxígeno para regenerar al tautómero ceto o del átomo de carbono α para producir un enol.

La formación catalizada por una base ocurre debido a que el grupo carbonilo hace débilmente ácidos a los hidrógenos en el carbono α . Por lo tanto, un compuesto carbonílico puede donar uno de sus hidrógenos α a la base, dando un **ion enolato** que es entonces protonado. Debido a que el ion enolato es un híbrido de resonancia de dos formas, puede protonarse en el carbono α para regenerar al tautómero ceto o en el oxígeno para dar el tautómero enol (figura 22.2).

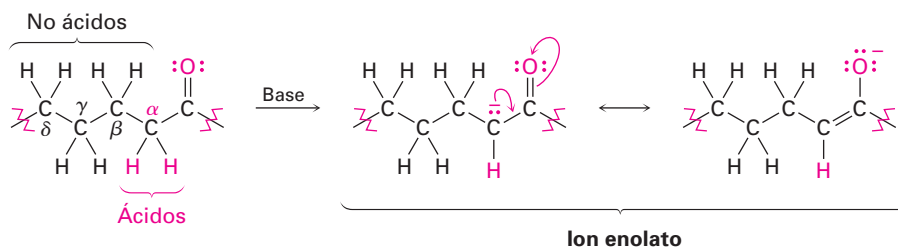
Observe que sólo los hidrógenos en la posición α del compuesto carbonílico son ácidos. Los hidrógenos en β , γ , δ , y así sucesivamente, no son ácidos y las

Figura 22.2 MECANISMO:

Mecanismo de la formación de enoles catalizada por base. El ion enolato intermediario, un híbrido de resonancia de dos formas, puede protonarse en el carbono para regenerar al tautómero ceto inicial o en el oxígeno para dar un enol.



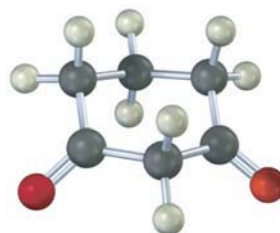
bases no pueden eliminarlos. El comportamiento único de los hidrógenos α se debe al hecho de que el ion enolato resultante está estabilizado por una forma resonante que coloca la carga en el oxígeno electronegativo.



- Problema 22.1** Dibuje estructuras para los tautómeros enol de los siguientes compuestos:
- (a) Ciclopentanona (b) Tioacetato de metilo (c) Acetato de etilo
 (d) Propanal (e) Ácido acético (f) Fenilacetona

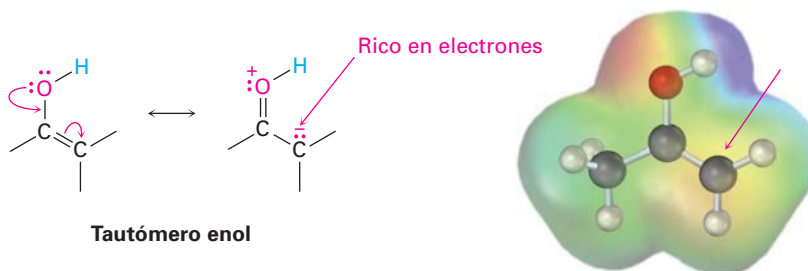
Problema 22.2 ¿Cuántos hidrógenos ácidos tienen cada una de las moléculas enlistadas en el problema 22.1? Identifíquelos.

Problema 22.3 Dibuje estructuras para todas las formas monoenol de la siguiente molécula. ¿Cuál esperaría que sea la más estable? Explique.



22.2 Reactividad de enoles: el mecanismo de las reacciones de sustitución en alfa

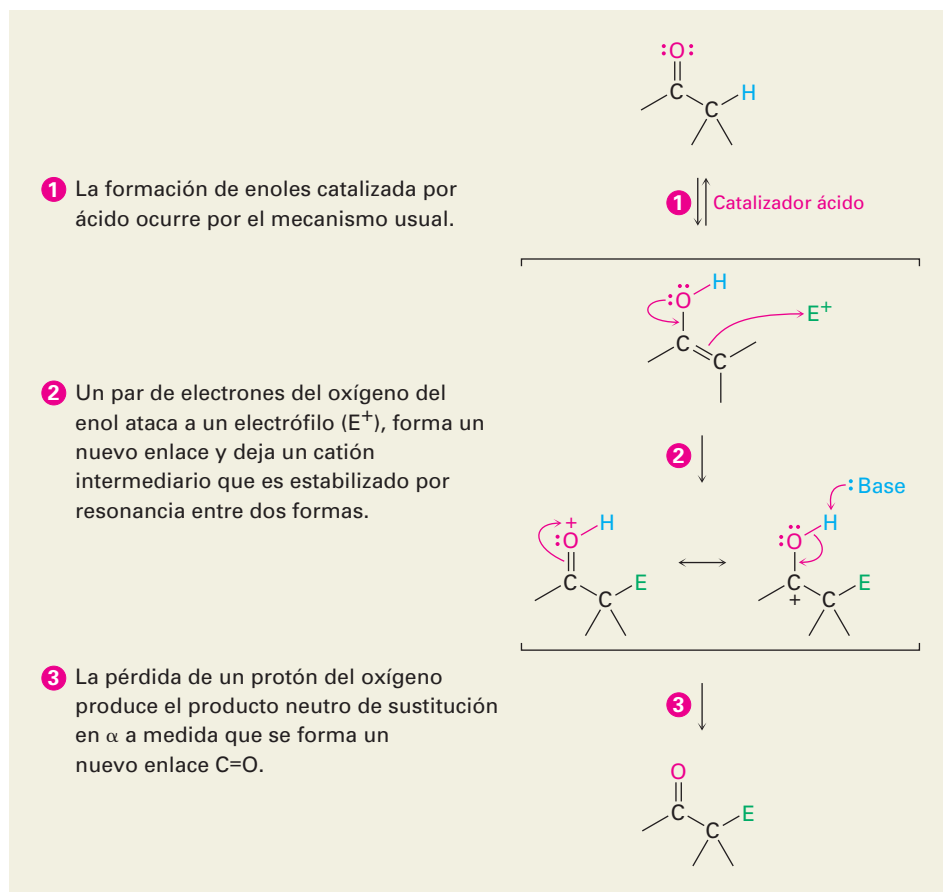
¿Qué tipo de química tienen los enoles? Debido a que a sus enlaces dobles son ricos en electrones, los enoles se comportan como nucleófilos y reaccionan con electrófilos casi de la misma forma en que lo hacen los alquenos. Pero debido a la resonancia de la donación electrónica de un par no enlazado de electrones por el oxígeno vecino, los enoles son más ricos en electrones y más reactivos que los alquenos correspondientes. Observe en el siguiente mapa de potencial electrostático del etanol ($\text{H}_2\text{C}=\text{CHOH}$) la existencia de una cantidad sustancial de densidad electrónica (amarillo-rojo) en el carbono α .



Cuando un *alqueno* reacciona con un electrófilo, como el HCl , la adición inicial de H^+ da un catión intermediario y la reacción subsecuente del Cl^- produce un producto de adición (sección 6.7). Sin embargo, cuando un *enol* reacciona con un electrófilo únicamente el paso de la adición inicial es la misma, y en lugar de reaccionar con el Cl^- para dar un producto de adición, el catión intermediario pierde al protón del $-\text{OH}$ para dar un compuesto carbonílico α sustituido. En la figura 22.3 se muestra el mecanismo general.

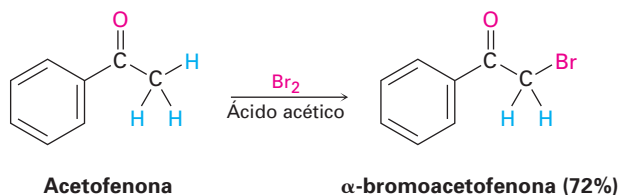
Figura 22.3

MECANISMO: Mecanismo general de la reacción de sustitución en α de un grupo carbonilo. El catión formado inicialmente pierde el H^+ para regenerar un compuesto carbonílico.

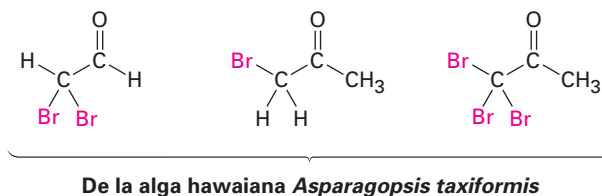


22.3 Halogenación en α de aldehídos y cetonas

Una reacción particularmente común de sustitución en α en el laboratorio es la halogenación de aldehídos y cetonas en su posición α por la reacción con Cl_2 , Br_2 o I_2 en una disolución ácida. Con frecuencia se utiliza bromo empleando como disolvente ácido acético.

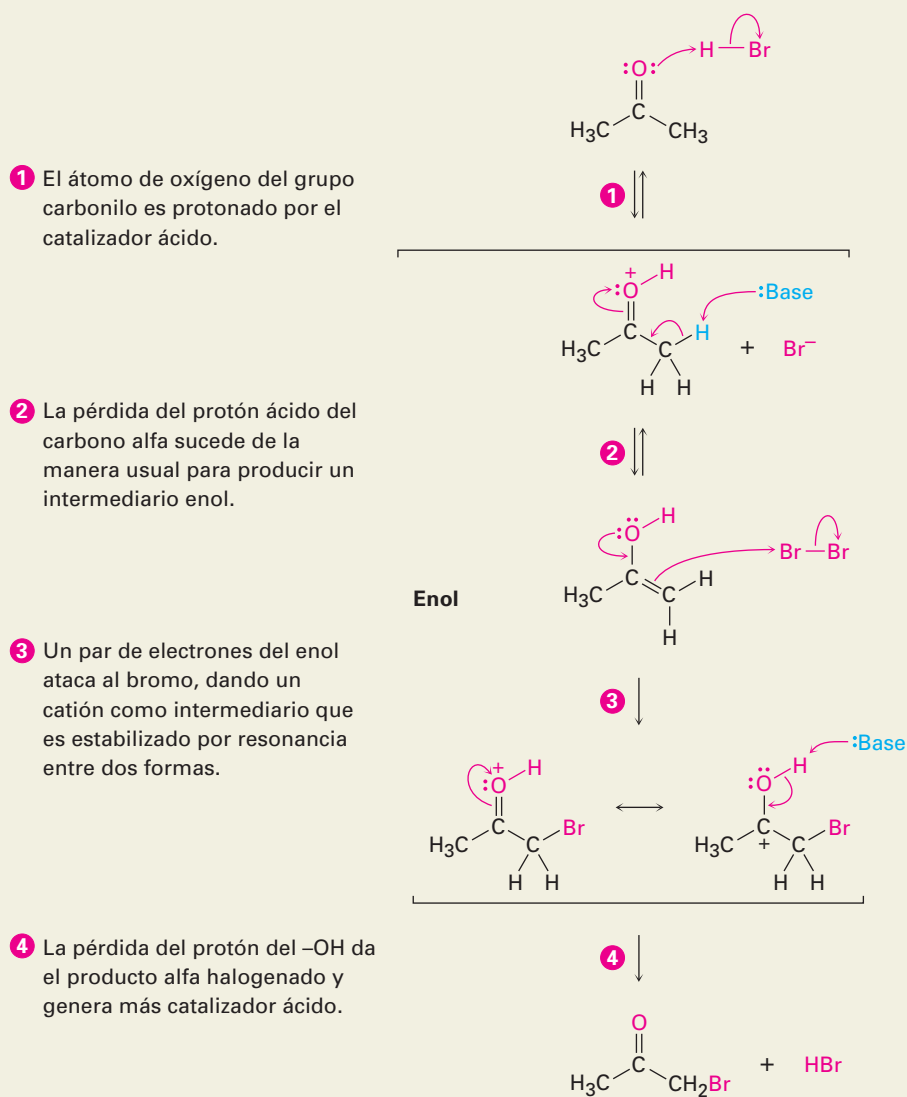


De forma extraordinaria, la halogenación de cetonas también ocurre en los sistemas biológicos, particularmente en algas marinas, donde se ha encontrado dibromoacetaldehído, bromoacetona, 1,1,1-tribromoacetona y otros compuestos relacionados.



Como muestra la figura 22.4, la halogenación es una reacción de sustitución en α típica que procede por la formación catalizada por ácido de un enol como intermediario.

Figura 22.4 MECANISMO: Mecanismo de la bromación catalizada por ácido de la acetona.

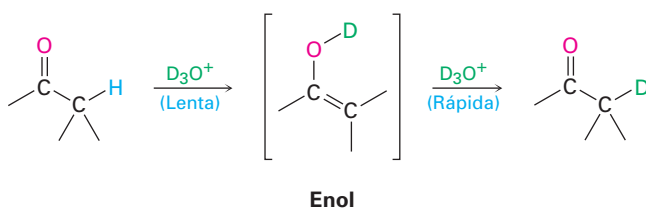


La evidencia para el mecanismo que se muestra en la figura 22.4 incluye la observación de que las halogenaciones catalizadas por ácido muestran cinéticas de segundo orden y siguen la ley de rapidez

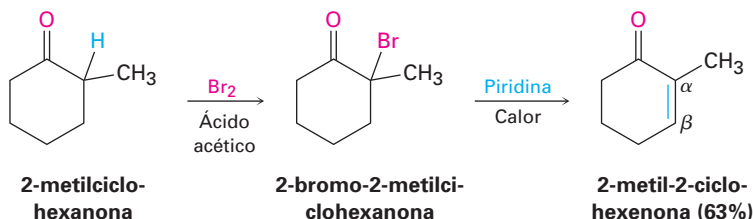
$$\text{Rapidez de reacción} = k [\text{Cetona}] [\text{H}^+]$$

En otras palabras, la rapidez de la halogenación sólo depende de las concentraciones de la cetona y del ácido y es independiente de la concentración del halógeno. El halógeno no está involucrado en el paso limitante de la rapidez, por lo que la cloración, la bromación y la yodación de un sustrato dado ocurren con la misma rapidez.

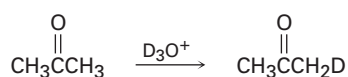
Además, si una cetona o un aldehído se tratan con D_3O^+ , los hidrógenos α ácidos se sustituyen por deuterio. Para una cetona dada, la rapidez de intercambio de deuterio es idéntica a la rapidez de halogenación, lo que implica que un intermediario común es el que interviene en ambos procesos.



Las α -bromo cetonas son útiles en el laboratorio debido a que pueden deshidrobromarse cuando se trata con una base para dar cetonas α,β -insaturadas. Por ejemplo, la halogenación de la 2-metilciclohexanona da 2-bromo-2-metilciclohexanona, la α -bromo cetona da 2-metil-2-ciclohexenona cuando se calienta en piridina. La reacción ocurre por medio de una eliminación E2 (sección 11.8) y es un buen método para introducir enlaces C=C en moléculas. Observe que la bromación de la 2-metilciclohexanona ocurre principalmente en la posición α más sustituida debido a que el enol más sustituido es favorecido sobre el menos sustituido (sección 6.6).



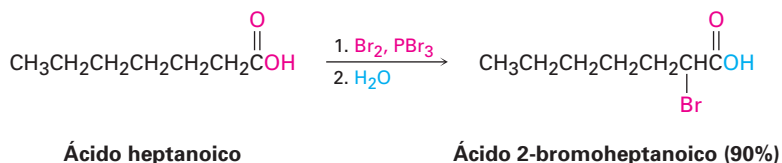
Problema 22.4 Escriba el mecanismo completo de la deuteración de la acetona cuando se trata con D_3O^+ .



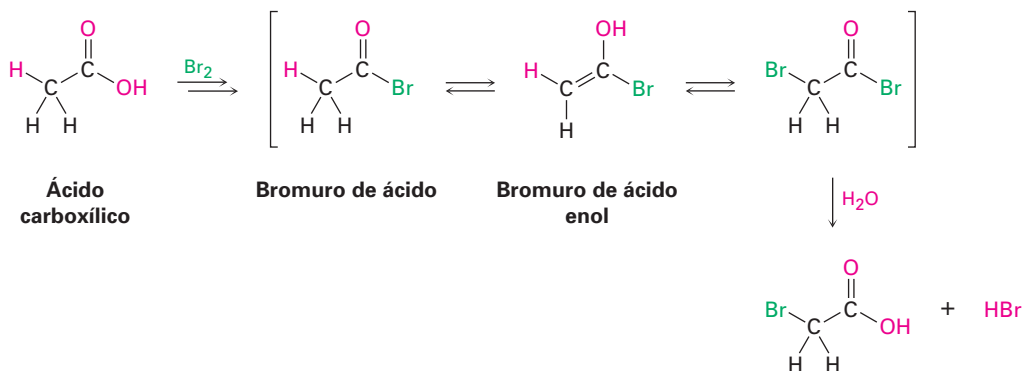
Problema 22.5 Muestre cómo podría preparar la 1-penten-3-ona a partir de la 3-pentanona.

22.4 Bromación en alfa de ácidos carboxílicos: la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii

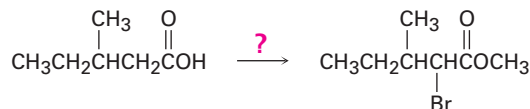
La bromación en α de los compuestos carbonílicos con Br_2 en ácido acético se limita a los aldehídos y a las cetonas debido a que los ácidos, los ésteres y las amidas no se enolizan a un grado suficiente. Sin embargo, los ácidos pueden bromarse en α por una mezcla de Br_2 y PBr_3 en la **reacción de Hell-Volhard-Zelinskii**.



La reacción de Hell-Volhard-Zelinskii es un poco más compleja de lo que parece y de hecho comprende la sustitución en α de un *enol de bromuro de ácido* en lugar de un enol de ácido carboxílico. El proceso comienza con la reacción del ácido carboxílico con PBr_3 para formar un bromuro de ácido más HBr (sección 21.4). El HBr cataliza la enolización del bromuro de ácido, y el enol resultante reacciona con Br_2 en una reacción de sustitución α para dar un bromuro de ácido bromado en α . La adición de agua hidroliza el bromuro de ácido en una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo y genera como producto el ácido α -bromocarboxílico.



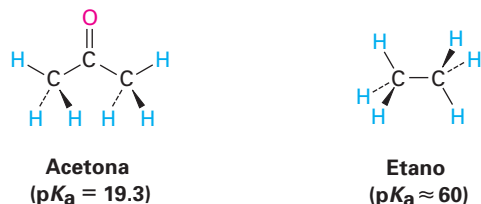
Problema 22.6 Si se adiciona metanol en lugar de agua al final de una reacción de Hell-Volhard-Zelinskii, se produce un éster en lugar de un ácido. Muestre cómo puede realizar la siguiente transformación, y proponga un mecanismo para el paso de la formación del éster.



22.5 Acidez de los átomos de hidrógeno en alfa: formación del ion enolato

Como se observó en la sección 22.1, un hidrógeno en la posición α de un compuesto carbonílico es débilmente ácido y puede ser eliminado por una base fuer-

te para producir un ion enolato. Por ejemplo, al comparar la acetona ($pK_a = 19.3$) con el etano ($pK_a \approx 60$), la presencia de un grupo carbonilo vecino aumenta la acidez de la cetona sobre la del alcano por un factor de 10^{40} .



La abstracción de un protón de un compuesto carbonílico ocurre cuando el enlace C–H α está orientado casi paralelamente a los orbitales p del grupo carbonilo. El átomo de carbono α del ion enolato tiene hibridación sp^2 y tiene un orbital p que se traslapa con los orbitales p del grupo carbonilo vecino. Por lo tanto, la carga negativa es compartida por el átomo de oxígeno electronegativo, y el ion enolato se estabiliza por resonancia (figura 22.5).

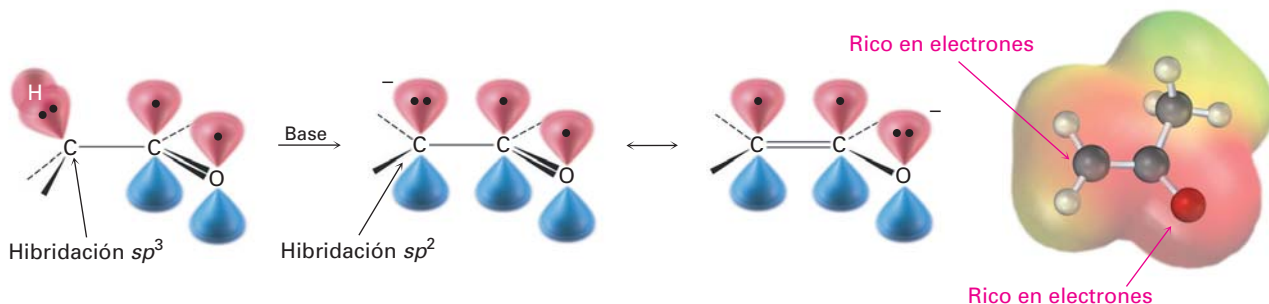
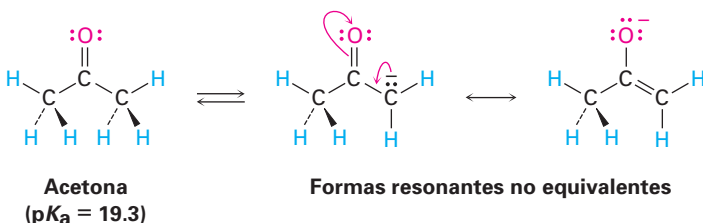
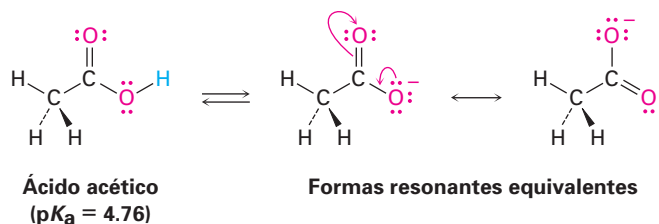


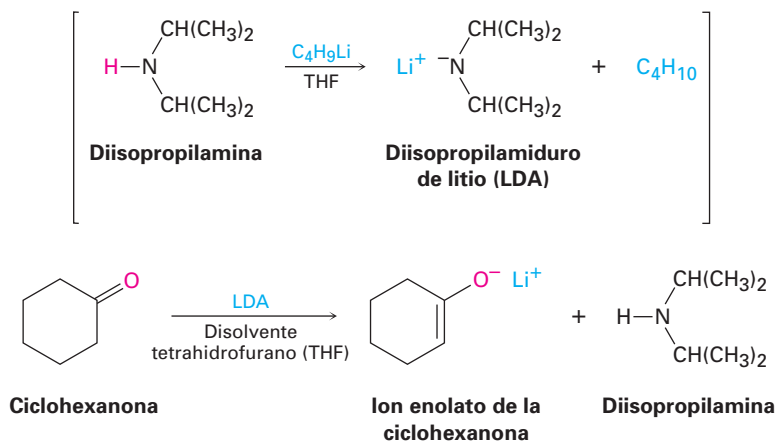
Figura 22.5 Mecanismo de formación del ion enolato por la abstracción de un protón α de un compuesto carbonílico. Como lo indica el mapa de potencial electrostático, el ion enolato se estabiliza por resonancia, y la carga negativa (rojo) es compartida por el oxígeno y el átomo de carbono α .

Los compuestos carbonílicos son más ácidos que los alcanos por la misma razón que los ácidos carboxílicos son más ácidos que los alcoholes (sección 20.2). En ambos casos, los aniones se estabilizan por resonancia. Sin embargo, los iones enolato difieren de los iones carboxilato en que sus dos formas resonantes no son equivalentes —la energía de la forma con la carga negativa en el oxígeno es menor que la que tiene la carga en el carbono—. No obstante, el principio en el que se sustenta la estabilización por resonancia es el mismo en ambos casos.





Debido a que los compuestos carbonílicos son sólo débilmente ácidos, se necesita una base fuerte para la formación del ion enolato. Si un alcóxido como el etóxido de sodio se utiliza como base, la desprotonación ocurre únicamente en un grado de alrededor de 0.1 % debido a que la acetona es un ácido más débil que el etanol ($pK_a = 16$). Sin embargo, si se utiliza una base más fuerte como el hidruro de sodio (NaH) o el diisopropilamiduro de litio [$\text{LiN}(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2$], un compuesto carbonílico puede convertirse completamente en su ion enolato. El diisopropilamiduro de litio (LDA), se prepara fácilmente por la reacción de la base fuerte butil litio con diisopropilamina, y se utiliza ampliamente en el laboratorio como una base para preparar iones enolato a partir de compuestos carbonílicos.



Muchos tipos de compuestos carbonílicos, incluidos los aldehídos, las cetonas, los ésteres, los tioésteres, los ácidos y las amidas, pueden convertirse en iones enolato por la reacción con diisopropilamiduro (LDA). La tabla 22.1 enlista los valores aproximados del pK_a de tipos de diferentes compuestos carbonílicos y muestra cómo se comparan estos valores con otras sustancias ácidas que hemos visto. También se debe observar que los nitrilos son ácidos y pueden convertirse en aniones parecidos a los enolatos.

Cuando un átomo de hidrógeno está en un carbono unido a dos grupos carbonilos, su acidez se incrementa aún más. Por lo tanto, la tabla 22.1 muestra que los compuestos como las 1,3-dicetonas (β -dicetonas), los 3-oxoésteres (β -ceto ésteres) y los 1,3-diésteres son más ácidos que el agua. Este incremento en la acidez de los compuestos β -dicarbonílicos se debe a la estabilización de los iones enolato resultantes por la deslocalización de la carga negativa sobre ambos grupos carbonilos. Por ejemplo, el ion enolato de la 2,4-pentanodiona tiene tres for-

mas resonantes. Pueden dibujarse formas resonantes similares para otros iones enolato doblemente estabilizados.

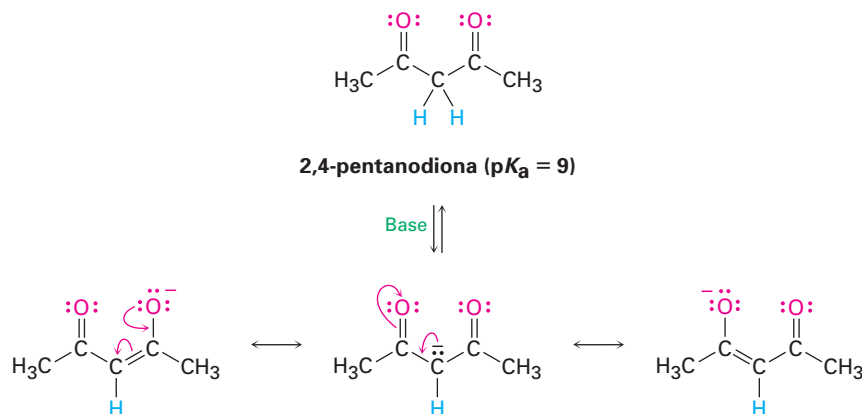


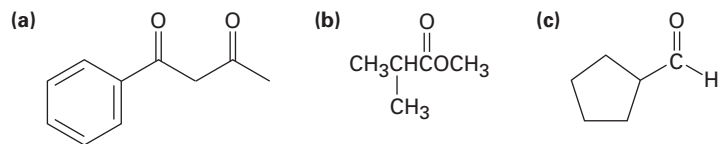
Tabla 22.1 Constantes de acidez (pK_a) de algunos compuestos orgánicos

Grupo funcional	Ejemplo	pK_a
Ácido carboxílico	CH_3COH	5
1,3-dicetona	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	9
3-ceto éster	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{COCH}_3$	11
1,3-diéster	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	13
Alcohol	CH_3OH	16
Cloruro de ácido	CH_3COCl	16
Aldehído	CH_3CHO	17
Cetona	CH_3COCH_3	19
Tioéster	CH_3CSCH_3	21
Éster	CH_3COCH_3	25
Nitrilo	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$	25
<i>N,N</i> -dialquilamida	$\text{CH}_3\text{CN}(\text{CH}_3)_2$	30
Dialquilamina	$\text{HN}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$	40

EJEMPLO RESUELTO 22.1

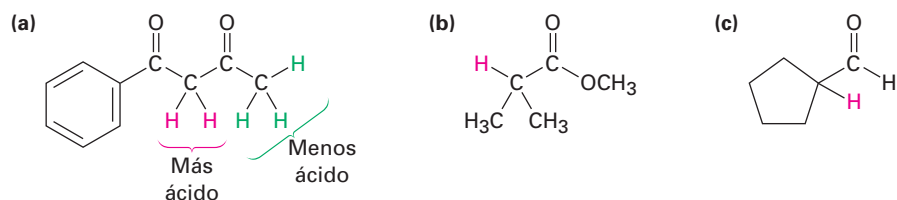
Identifique los hidrógenos ácidos en un compuesto

Identifique los hidrógenos más ácidos en cada uno de los siguientes compuestos, y clasifique los compuestos en orden creciente de acidez:

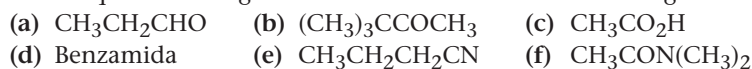


Estrategia Los hidrógenos en el carbono siguiente al grupo carbonilo son ácidos. En general, un compuesto β -dicarbonílico es el más ácido, una cetona o un aldehído siguen en acidez, y un derivado de ácido carboxílico es el menos ácido. Recuerde que los alcoholes, los fenoles y los ácidos carboxílicos también son ácidos debido a los hidrógenos del $-\text{OH}$.

Solución El orden de acidez es (a) > (c) > (b). Se muestran en rojo los hidrógenos ácidos.



Problema 22.7 Identifique los hidrógenos más ácidos en cada una de las siguientes moléculas:



Problema 22.8 Dibuje una estructura resonante del anión acetonitrilo, $^-\text{:CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, y explique la acidez de los nitrilos.

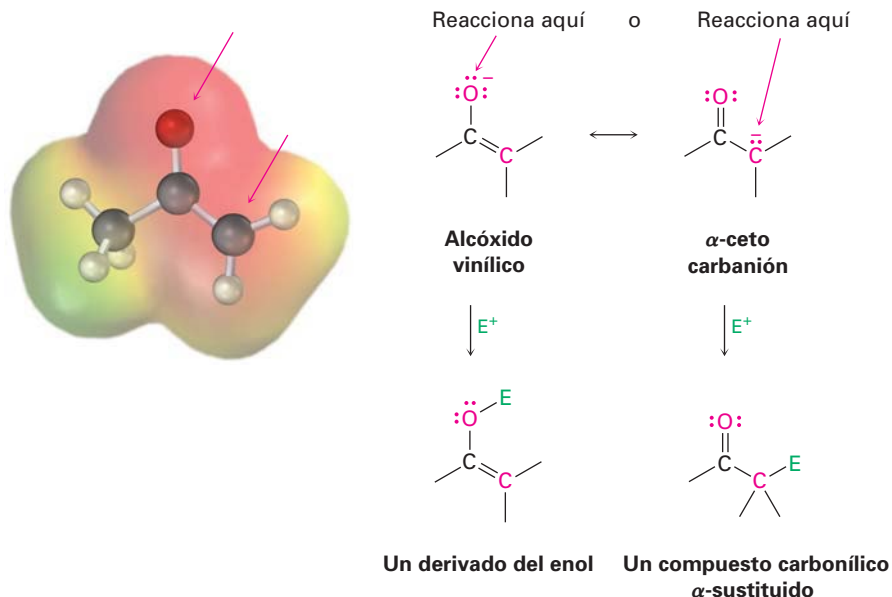
22.6 Reactividad de los iones enolato

Los iones enolato son más útiles que los enoles por dos razones. Primero, por lo general los enoles puros no se pueden aislar pero en lugar de eso se generan únicamente como intermediarios de vida corta en una concentración baja. En cambio, las disoluciones estables de iones enolato puros se preparan fácilmente a partir de la mayor parte de los compuestos carbonílicos por la reacción con una base fuerte. Segundo, los iones enolato son más reactivos que los enoles y experimentan muchas reacciones que los enoles no pueden efectuar. Mientras que los enoles son neutros, los iones enolato tienen carga negativa, que los hace mucho mejores nucleófilos. Como un resultado, los iones enolato son más comunes que los enoles tanto en el laboratorio como en bioquímica.

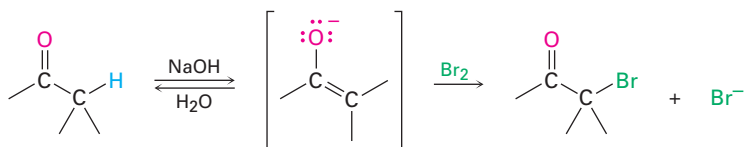
Debido a que los iones enolato son híbridos de resonancia de dos formas no equivalentes, pueden observarse como alcóxidos vinílicos ($\text{C}=\text{C}-\text{O}^-$) o como α -ceto carbaniones ($^-\text{C}-\text{C}=\text{O}$). De esta manera, los iones enolato pueden reac-

cionar con electrófilos tanto en el oxígeno como en el carbono. La reacción en el oxígeno produce un derivado del enol, mientras que la reacción en el carbono produce un compuesto carbonílico α -sustituido (figura 22.6). Se conocen ambos tipos de reactividad, pero la reacción en el carbono es la más común.

Figura 22.6 Mapa de potencial electrostático del ion enolato de la acetona, que muestra cómo la carga negativa está deslocalizada sobre el oxígeno y el carbono α . Como resultado, son posibles dos modos de reacción de un ion enolato con un electrófilo E^+ . La reacción en el carbono para generar un producto carbonílico α -sustituido es más común.



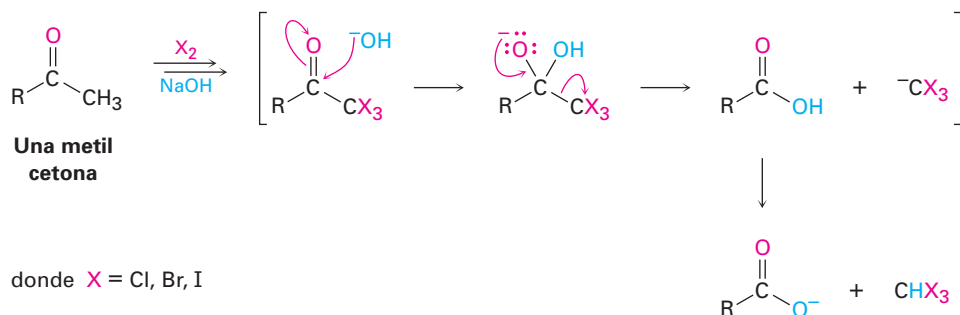
Como un ejemplo de la reactividad del ion enolato, los aldehídos y las cetonas experimentan la halogenación en α promovida por una base. Aun las bases relativamente débiles como el ion hidróxido son efectivas para la halogenación debido a que no es necesario convertir completamente la cetona en su ion enolato, y tan pronto como se forma una pequeña cantidad del enolato, éste reacciona inmediatamente con el halógeno, se elimina de la reacción y se desplaza el equilibrio hacia la formación posterior del ion enolato.



La halogenación de aldehídos y de cetonas promovida por una base se utiliza poco en la práctica debido a que es difícil detener la reacción en el producto monosustituido. Una cetona α halogenada es por lo general más ácida que la cetona no sustituida inicial debido al efecto inductivo atractor de electrones del átomo de halógeno. Por lo tanto, los productos monohalogenados se convierten rápidamente en iones enolato y posteriormente en halogenados.

Si se utilizan base y halógeno en exceso, una metil cetona se halogena tres veces y se rompe por la base en la *reacción del haloformo*. Los productos son un ácido carboxílico más un haloformo (cloroformo, CHCl_3 ; bromoformo, CHBr_3 ; o yodobromo, CHI_3). Observe que el segundo paso de la reacción es una sustitución.

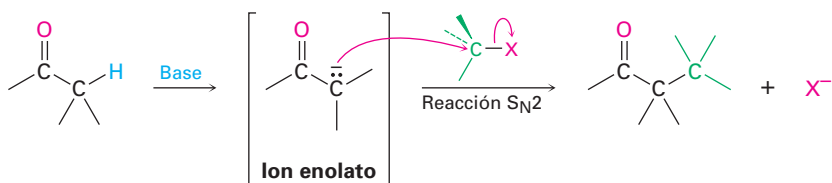
ción nucleofílica en el grupo acilo del $^-CX_3$ por ^-OH , esto es, un *carbanión* estabilizado por tres halógenos actúa como un grupo saliente.



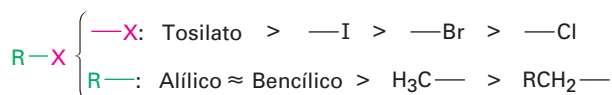
Problema 22.9 ¿Por qué supone que están siendo referidas como *catalizadas* por ácido, las halogenaciones de cetonas en medio ácido, mientras que como *promovidas* por base a las halogenaciones en medio básico? En otras palabras, ¿por qué se requiere un equivalente completo de base para la halogenación?

22.7 Alquilación de los iones enolato

Quizá la reacción sencilla más importante de los iones enolato es su *alquilación* cuando se tratan con un haluro de alquilo o con un tosilato, a través de la cual se forma un nuevo enlace C–C y se unen dos piezas pequeñas en una molécula más grande. La alquilación ocurre cuando el ion enolato nucleofílico reacciona con el haluro de alquilo electrofílico en una reacción S_N2 y desplaza al grupo saliente por el lado opuesto en donde ocurre el ataque.

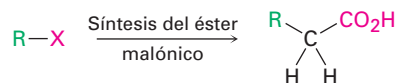


Las reacciones de alquilación están sujetas a las mismas restricciones que afectan a todas las reacciones S_N2 . Por lo tanto, el grupo saliente X en el agente alquilante R–X puede ser cloruro, bromuro, yoduro o tosilato. El grupo alquilo R debe ser primario o metilo, y de preferencia debe ser alílico o bencílico. Los haluros secundarios reaccionan de manera deficiente, y los haluros terciarios no reaccionan en absoluto debido a que en lugar de esta reacción ocurre la eliminación E2 del HX. Los haluros vinílicos y de arilo tampoco son reactivos debido a que se evita la aproximación por impedimento estérico por el lado opuesto.

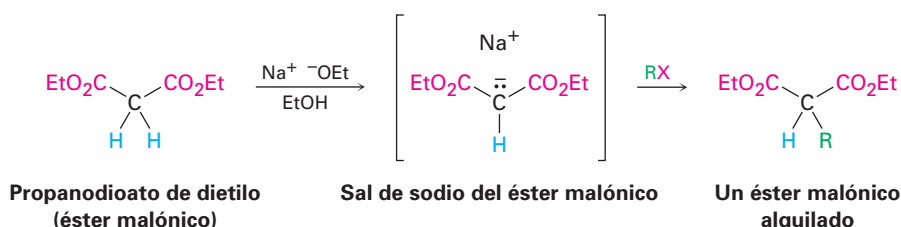


La síntesis del éster malónico

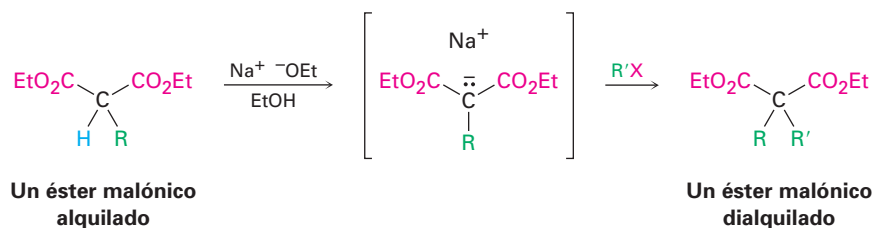
Una de las reacciones de alquilación del grupo carbonilo más antigua y mejor conocida es la **síntesis del éster malónico**, un método para preparar un ácido carboxílico a partir de un haluro de alquilo, en la cual la cadena de carbono aumenta en dos átomos.



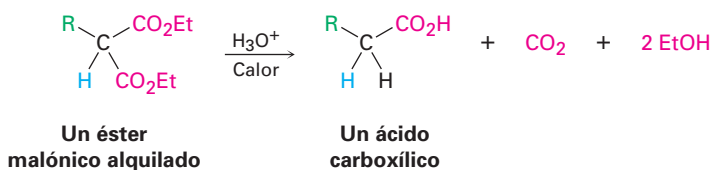
El propanodioato de dietilo, comúnmente llamado malonato de dietilo o *éster malónico*, es más ácido que los compuestos monocarbonílicos ($\text{p}K_{\text{a}} = 13$) debido a que sus hidrógenos α están unidos a dos grupos carbonilo. Por lo tanto, el éster malónico se convierte con facilidad en su ion enolato por la reacción con etóxido de sodio en etanol. A su vez, el ion enolato es un buen nucleófilo que reacciona rápidamente con un haluro de alquilo para dar un éster malónico α sustituido. Observe en los siguientes ejemplos que se utiliza la abreviatura “Et” para un grupo etilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.



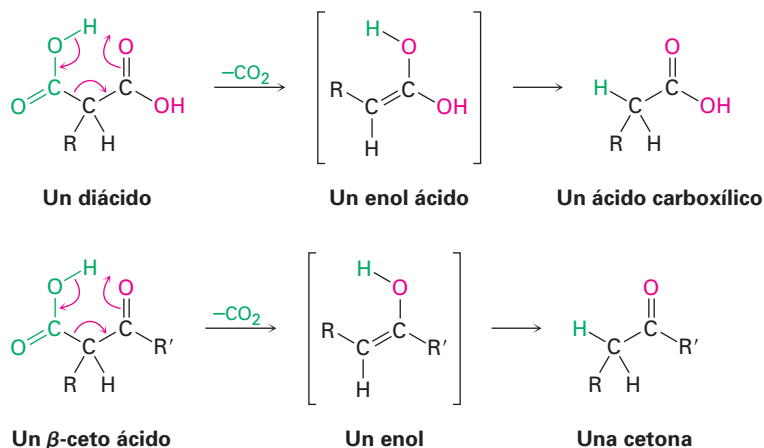
El producto de la alquilación del éster malónico ha dejado un átomo de hidrógeno ácido en la posición α , por lo que el proceso de alquilación puede repetirse una segunda vez para producir un éster malónico dialquilado.



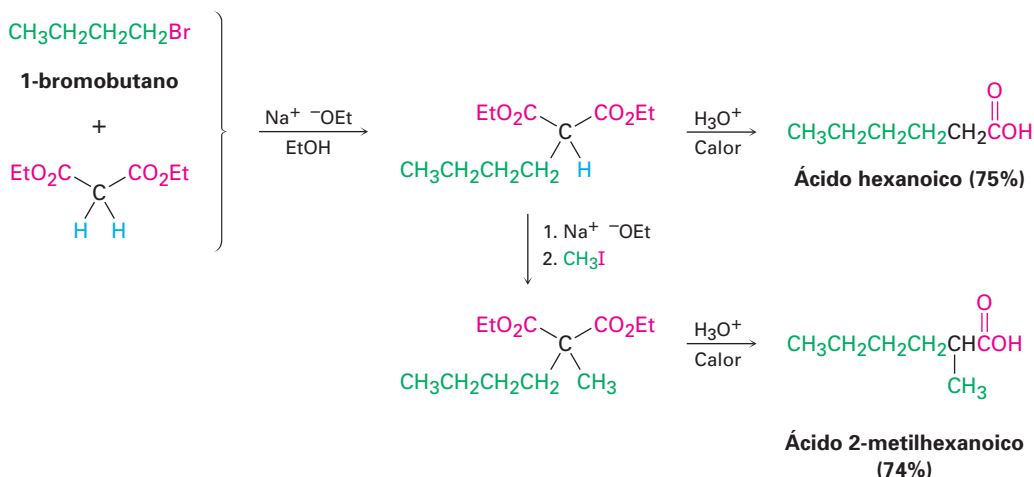
Al calentarse con ácido hidroclicórico acuoso, el éster malónico alquilado (o dialquilado) experimenta la hidrólisis de sus dos grupos éster seguida por la *des-carboxilación* (pérdida de CO_2) para producir un monoácido sustituido.



La descarboxilación no es una reacción general de los ácidos carboxílicos, más bien, es única para los compuestos que tienen un *segundo* grupo carbonilo a dos átomos del $-\text{CO}_2\text{H}$. Esto es, únicamente los ácidos malónicos sustituidos y los β -ceto ácidos experimentan la pérdida de CO_2 al calentarse. La reacción de descarboxilación ocurre por un mecanismo cíclico y comprende la formación inicial de un enol, por lo que explica la necesidad de tener un segundo grupo carbonilo en la posición apropiada.

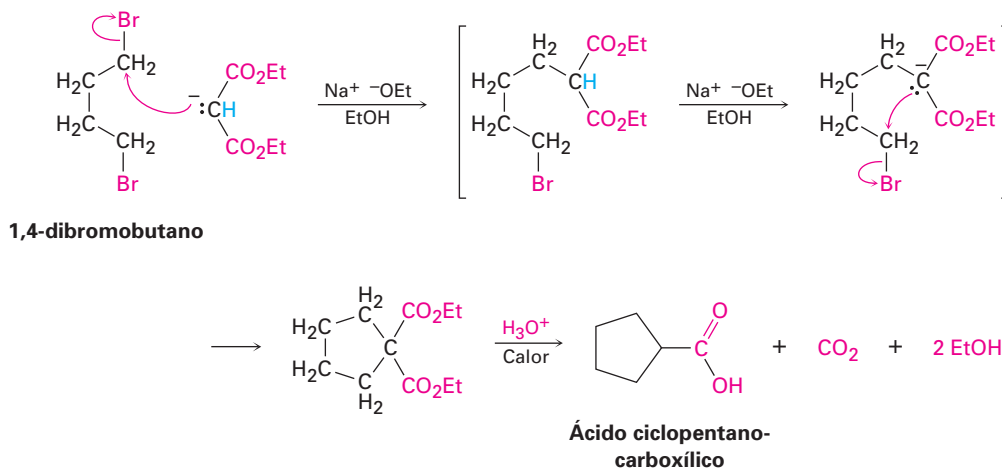


Como se observó anteriormente, el efecto total de la síntesis del éster malónico es convertir un haluro de alquilo en un ácido carboxílico mientras la cadena hidrocarbonada aumenta en dos átomos.



La síntesis del éster malónico también puede utilizarse para preparar ácidos cicloalcanocarboxílicos. Por ejemplo, cuando el 1,4-dibromobutano se trata con malonato de dietilo en presencia de 2 equivalentes de la base etóxido de sodio, el segundo paso de alquilación ocurre de manera *intramolecular* para generar un producto cíclico. La hidrólisis y la descarboxilación da el ácido ciclopentanocar-

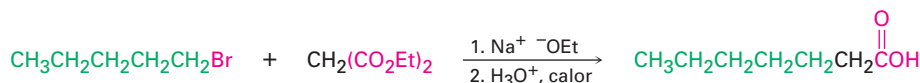
boxílico. De esta forma pueden prepararse anillos con tres, cuatro, cinco y seis miembros, pero el rendimiento disminuye para anillos de mayor tamaño.

**EJEMPLO RESUELTO 22.2**

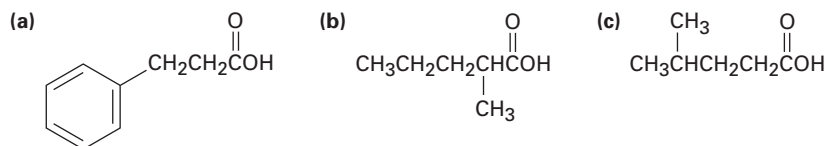
Empleo de la síntesis del éster malónico para preparar un ácido carboxílico

¿Cómo prepararía ácido heptanoico por la síntesis del éster malónico?

Estrategia La síntesis del éster malónico convierte un haluro de alquilo en un ácido carboxílico que tiene dos carbonos más. Así, una cadena de ácido con *siete* carbonos debe derivarse del haluro de alquilo con *cinco* carbonos, el 1-bromopentano.

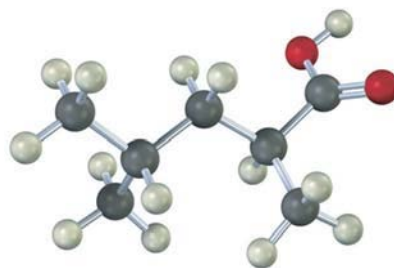
Solución

Problema 22.10 ¿Cómo puede utilizar una síntesis del éster malónico para preparar los siguientes compuestos? Muestre todos los pasos.



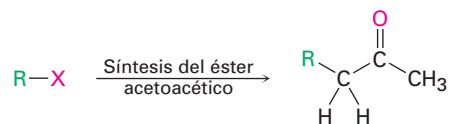
Problema 22.11 Los ácidos acéticos monoalquilados y dialquilados pueden prepararse por la síntesis del éster malónico, pero no pueden prepararse los ácidos acéticos trialquilados ($\text{R}_3\text{CCO}_2\text{H}$). Explique.

Problema 22.12 ¿Cómo puede utilizar la síntesis del éster malónico para preparar el compuesto siguiente?

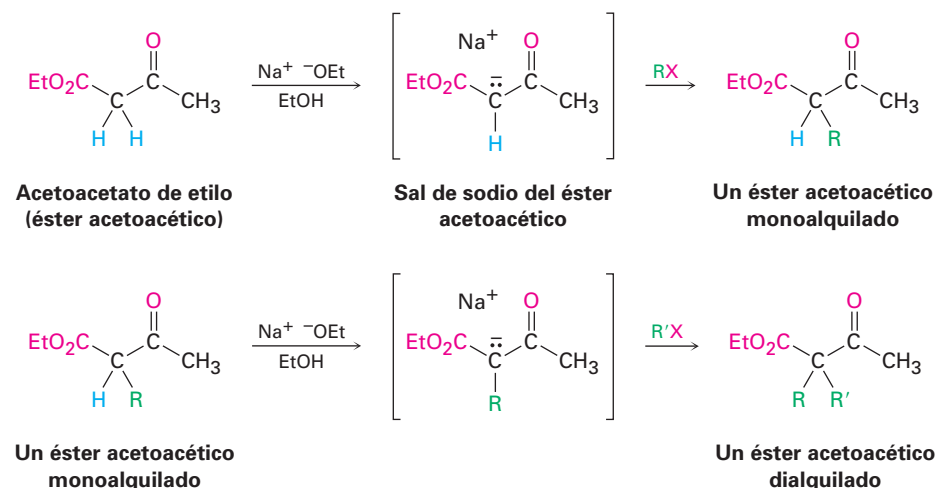


Síntesis del éster acetoacético

Así como la síntesis del éster malónico convierte un haluro de alquilo en un ácido carboxílico, la **síntesis del éster acetoacético** convierte un haluro de alquilo en una metil cetona que tiene tres carbonos más.



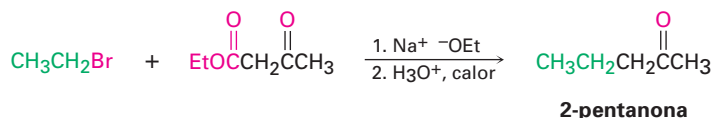
El 3-oxobutanoato de etilo, comúnmente llamado acetoacetato de etilo o *éster acetoacético*, se parece mucho al éster malónico en que sus hidrógenos α están en un carbono unido a dos grupos carbonilo. Así, éste se convierte rápidamente en su ion enolato, el cual puede alquilarse por la reacción con un haluro de alquilo. Si se desea también puede realizarse una segunda alquilación, dado que el éster acetoacético tiene dos hidrógenos en α que son ácidos.



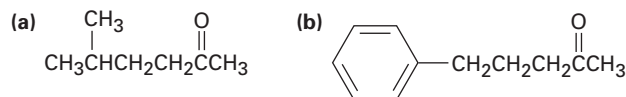
Al calentarse con HCl acuoso, el éster acetoacético alquilado (o dialquilado) se hidroliza a un β -ceto ácido, el cual experimenta la descarboxilación para generar una cetona como producto. La descarboxilación ocurre de la misma ma-

Por lo tanto, la síntesis del éster acetoacético de la 2-pentanona debe comprender la reacción con el bromoetano.

Solución



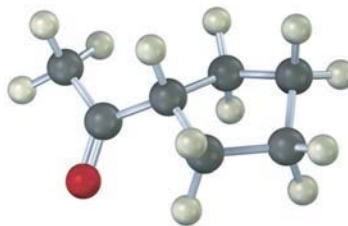
Problema 22.13 ¿Qué haluros de alquilo utilizaría para preparar las siguientes cetonas por medio de una síntesis del éster acetoacético?



Problema 22.14 ¿Cuáles de los siguientes compuestos *no pueden* prepararse por una síntesis del éster acetoacético? Explique.

- (a) Fenilacetona (b) Acetofenona (c) 3,3-dimetil-2-butanona

Problema 22.15 ¿Cómo prepararía el siguiente compuesto utilizando una síntesis del éster acetoacético?

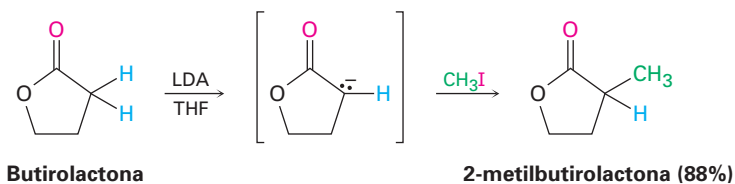


Alquilación directa de cetonas, ésteres y nitrilos

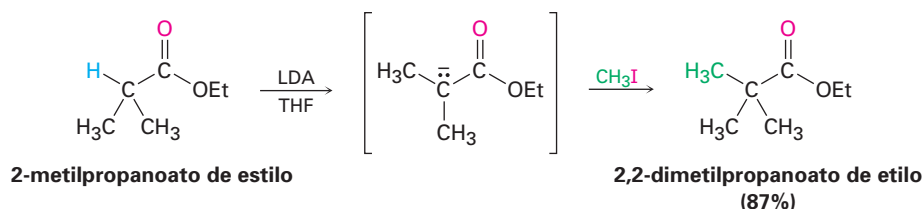
Las síntesis de éster malónico y del éster acetoacético son fáciles de realizar debido a que involucran compuestos dicarbonílicos inusualmente ácidos. Como resultado, las bases relativamente moderadas como el etóxido de sodio en etanol como disolvente pueden utilizarse para preparar los iones enolato necesarios. Sin embargo, de manera alterna también es posible, en muchos casos, alquilar directamente la posición α de los compuestos *monocarbonílicos*. Se necesita una base fuerte impedida estéricamente como el diisopropilamido de litio (LDA) para que suceda la conversión completa al ion enolato en lugar de una adición nucleofílica, y debe utilizarse un disolvente no prótico.

Las cetonas, los ésteres y los nitrilos pueden alquilarse utilizando LDA o bases de dialquilamidas relacionadas, en THF. Sin embargo, los aldehídos rara vez dan rendimientos altos de productos puros debido a que sus iones enolato experimentan reacciones de condensación del grupo carbonilo en lugar de una alquilación. (En el siguiente capítulo estudiaremos esta reacción de condensación.) Se muestran a continuación algunos ejemplos específicos de reacciones de alquilación.

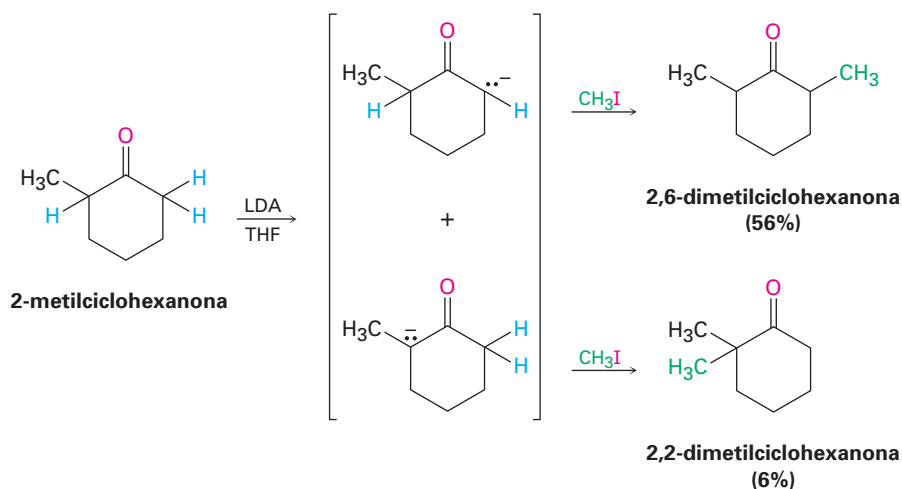
Lactona



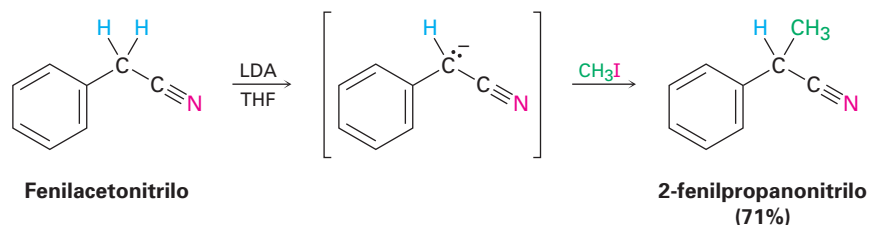
Éster



Cetona



Nitrilo

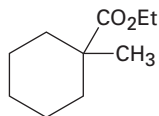


Observe en el ejemplo de la cetona que la alquilación de la 2-metilciclohexanona conduce a una mezcla de productos debido a que se forman ambos iones enolato posibles. En general, el producto principal en tales casos ocurre por la alquilación en la posición más accesible y menos impedida. De esta manera, la alquilación de la 2-metilciclohexanona ocurre principalmente en el C6 (secundario) en lugar del C2 (terciario).

EJEMPLO RESUELTO 22.4

Empleo de una reacción de alquilación para preparar un éster sustituido

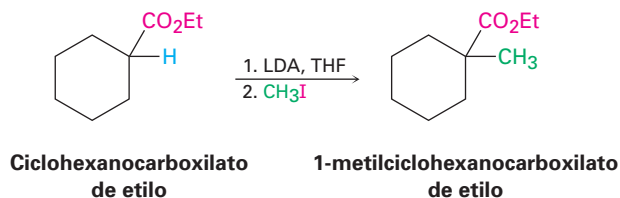
¿Cómo podría utilizar una reacción de alquilación para preparar el 1-metilciclohexanocarboxilato de etilo?



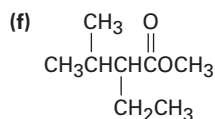
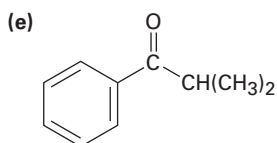
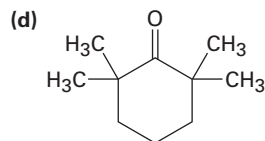
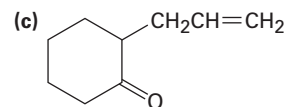
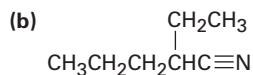
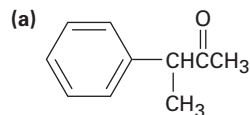
Metilciclohexanocarboxilato de etilo

Estrategia

Una reacción de alquilación se utiliza para introducir un grupo alquilo o metilo primario en la posición α de una cetona, un éster o un nitrilo por medio de una reacción S_N2 de un ion enolato con un haluro de alquilo. Por lo tanto, necesitamos observar la molécula objetivo e identificar cualquier grupo metilo o alquilo primario unido a un carbono en α . En el ejemplo presente, el objetivo tiene un grupo metilo en la posición α , el cual puede introducirse por la alquilación de un ion enolato del éster con yodometano.

Solución**Problema 22.16**

¿Cómo podría preparar los siguientes compuestos utilizando una reacción de alquilación como el paso clave?

**Alquilaciones biológicas**

Las alquilaciones son raras pero no desconocidas en bioquímica. Un ejemplo ocurre durante la biosíntesis del antibiótico indolmicina a partir del indolilpiruvato, cuando una base abstrae un hidrógeno ácido de una posición α y el ion enolato resultante realiza una reacción de alquilación S_N2 en el grupo metilo de la *S*-adenosilmetionina (SAM; sección 11.6). Aunque es conveniente hablar de los “iones enolato” intermediarios en las rutas biológicas, no es probable que existan por un tiempo prolongado en un ambiente celular acuoso, más bien, la eliminación del protón y la alquilación probablemente ocurran esencialmente al mismo tiempo (figura 22.7).

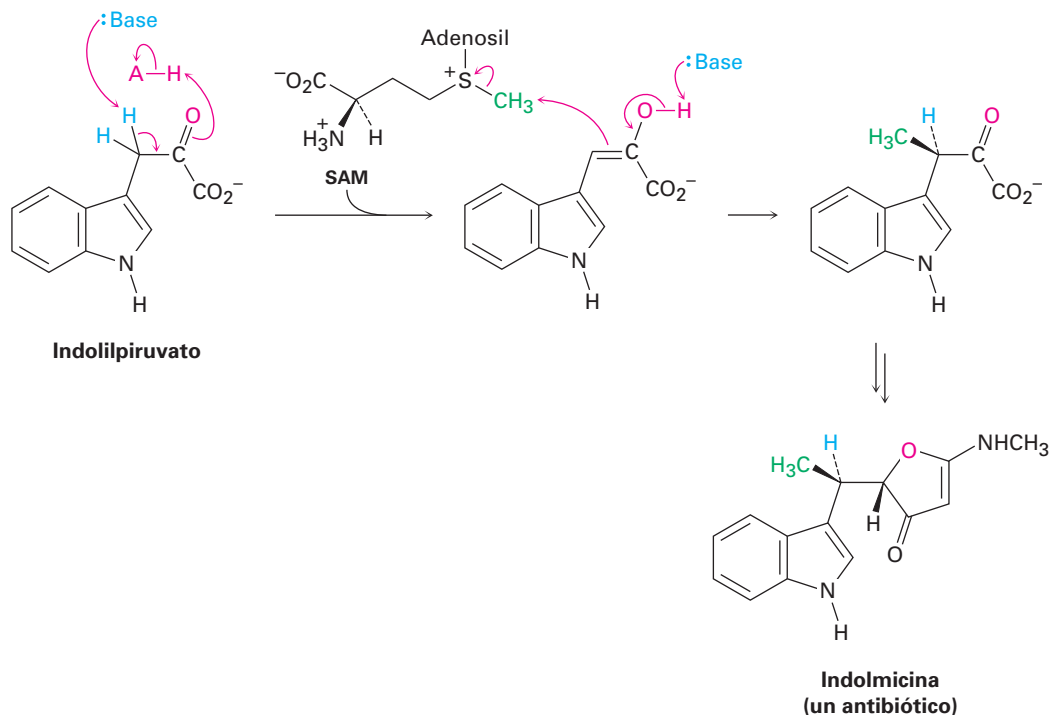


Figura 22.7 La biosíntesis de la indolmicina a partir del indolilpiruvato ocurre a través de una ruta que incluye una reacción de alquilación de un ion enolato como intermediario con un periodo de vida corto.

Enfocado a . . .

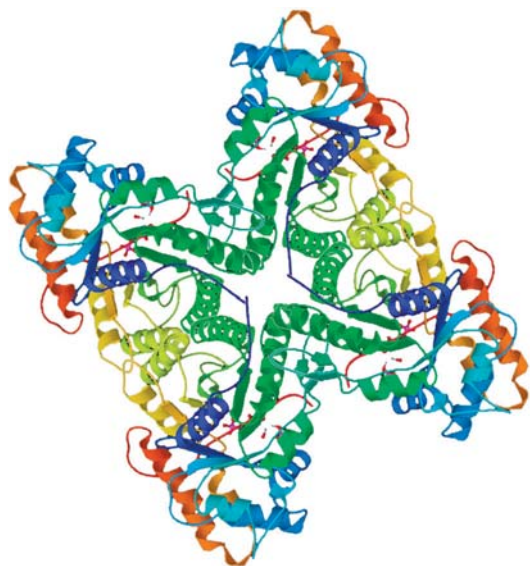


Cristalografía de rayos X

Determinar la forma tridimensional de un objeto a su alrededor es fácil, sólo obsérvelo; deje que los ojos enfoquen los rayos de luz reflejados del objeto y que su cerebro ensamble la información en una imagen reconocible. Si el objeto es pequeño, utilice un microscopio y deje que las lentes de éste enfoquen la luz visible. Desafortunadamente, hay un límite en lo que se puede ver, aun con los mejores microscopios ópticos. Con el llamado “límite de difracción”, no puede ver nada más pequeño que la longitud de onda de la luz que está utilizando para la observación. La luz visible tiene longitudes de onda de varios cientos de nanómetros, pero los átomos en las moléculas tienen dimensiones del orden de 0.1 nm. Así, para “ver” una molécula, ya sea una pequeña en el laboratorio o una enzima compleja y grande con una masa molecular de decenas de miles, necesita longitudes de onda en el intervalo de 0.1 nm, las cuales corresponden a los rayos X.

Digamos que queremos determinar la estructura y la forma de una enzima u otra molécula biológica. La técnica utilizada se llama *cristalografía de ra-*

(continúa)



La estructura del músculo humano; fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa, determinada por cristalografía de rayos X y bajada del Banco de Datos de Proteínas (ID PDB: 1ALD Gamblin, S. J., Davies, G. J., Grimes, J. M., Jackson, R. M., Littlechild, J. A., Watson, H. C. Actividad y especificidad de aldolasas humanas. *J.Mol.Biol* 219, 573-576, 1991)

tos X. Primero, la molécula se cristaliza (la cual suele ser la parte más difícil y que consume más tiempo de todo el proceso) y un pequeño cristal con una dimensión de 0.4 a 0.5 mm en su eje más largo, se pega al extremo de una fibra de vidrio. La fibra y el cristal unidos se montan en un instrumento llamado *difractómetro de rayos X*, que consta de una fuente de radiación, que es un dispositivo que posiciona y orienta la muestra, que puede rotar el cristal en cualquier dirección, un detector y un computador que lo controla.

Una vez montado en el difractómetro, el cristal se irradia con rayos X, que por lo general se llama radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de 0.154 nm. Cuando los rayos X golpean el cristal de la enzima, interactúan con los electrones en la molécula y se dispersan en un patrón de difracción, el cual, cuando se detecta y visualiza, aparece como una serie de manchas intensas contra un fondo nulo.

La manipulación del patrón de difracción para extraer la información molecular tridimensional es un proceso complejo, pero el resultado final es que se produce un mapa de densidad electrónica de la molécula. Debido a que los electrones se localizan en gran medida alrededor de los átomos, se asume que cualquiera de los dos centros de densidad electrónica, localizados dentro de la distancia de enlace de cada uno, representan átomos unidos lo cual conduce a una estructura química reconocible. Esta información estructural es tan importante en bioquímica que se ha creado una base de datos en línea de más de 40,000 sustancias biológicas. Operada por la Universidad de Rutgers y con el respaldo monetario de la Fundación Nacional de Ciencia de Estados Unidos, el Banco de datos de proteínas (PDB) es un depósito mundial para procesar y distribuir la información estructural tridimensional de macromoléculas biológicas. En el *Enfocado a...* del capítulo 26 veremos cómo acceder al PDB.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

enol, 842

ion enolato, 843

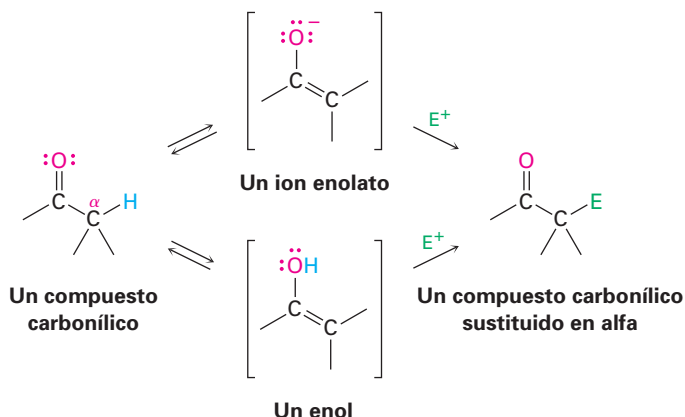
reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ), 849

reacción de sustitución en α , 841

síntesis del éster acetoacético, 859

síntesis del éster malónico, 856
tautómero, 842

La **reacción de sustitución en α** de un compuesto carbonílico a través de un **enol** o de un **ion enolato** como intermediario es una de los cuatro tipos de reacciones fundamentales en la química del grupo carbonilo.

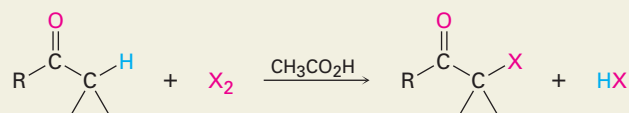


Los compuestos carbonílicos se equilibran rápidamente con sus enoles, un proceso llamado tautomería ceto-enólica. Sin embargo, los **tautómeros** enol por lo general se encuentran en equilibrio sólo en una pequeña cantidad en equilibrio y no suele ser posible aislarlos en forma pura; no obstante, tienen un enlace doble altamente nucleofílico y reaccionan con electrófilos. Por ejemplo, los aldehídos y las cetonas son rápidamente halogenados en su posición α por la reacción con Cl_2 , Br_2 o I_2 en disolución de ácido acético. La alfa bromación de los ácidos carboxílicos puede lograrse de manera similar por la **reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ)**, en la cual se trata un ácido con Br_2 y PBr_3 . Los productos α halogenados pueden experimentar la eliminación E2 inducida por base para producir compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

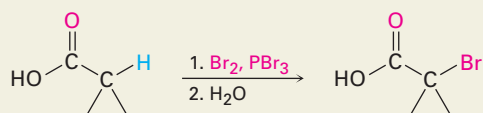
Los átomos de hidrógeno en alfa de los compuestos carbonílicos son débilmente ácidos y pueden ser eliminados por bases fuertes, como el diisopropilamido de litio (LDA), para producir iones enolato nucleofílicos. La reacción más importante de los iones enolato es su alquilación $\text{S}_{\text{N}}2$ con haluros de alquilo. La **síntesis del éster malónico** convierte un haluro de alquilo en un ácido carboxílico con la adición de dos átomos de carbono. De manera similar, la **síntesis del éster acetoacético** convierte un haluro de alquilo en una metil cetona; además, varios compuestos carbonílicos, entre los que se encuentran cetonas, ésteres y nitrilos pueden alquilarse directamente cuando se tratan con LDA y un haluro de alquilo.

RESUMEN DE REACCIONES

1. Halogenación de aldehídos/cetonas (sección 22.3)



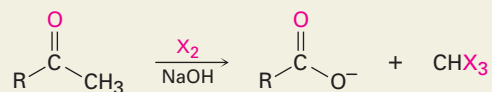
2. Bromación de ácidos de Hell-Volhard-Zelinskii (sección 22.4)



3. Deshidrobromación de α -bromo cetonas (sección 22.3)

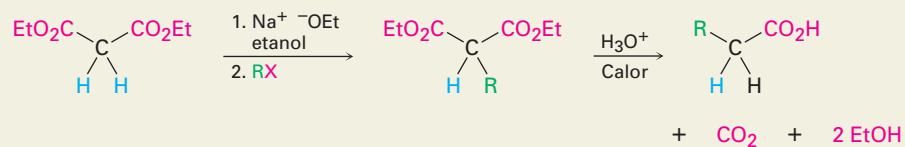


4. Reacción del haloformo (sección 22.6)

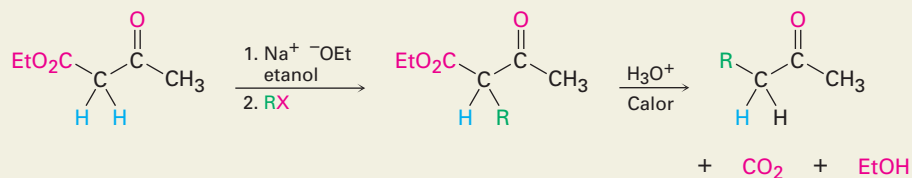


5. Alquilación de iones enolato (sección 22.7)

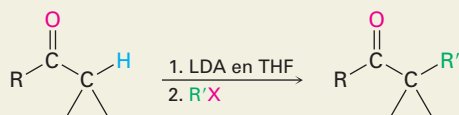
(a) Síntesis del éster malónico



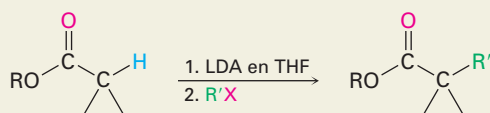
(b) Síntesis del éster acetoacético



(c) Alquilación directa de cetonas



(d) Alquilación directa de ésteres



(e) Alquilación directa de nitrilos

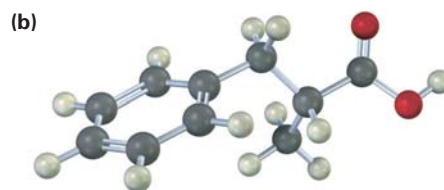


EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 22.1 a 22.16 aparecen dentro del capítulo.)

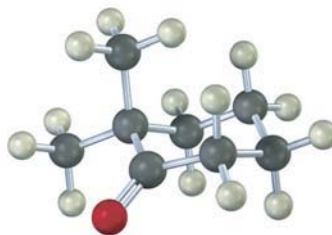
22.17 Muestre los pasos necesarios para la preparación de cada una de las sustancias siguientes, utilizando una síntesis del éster malónico o una síntesis del éster acetoacético:



22.18 A diferencia de la mayor parte de las β -dicetonas, la siguiente β -dicetona no tiene un contenido detectable de enol y es casi tan ácida como la acetona. Explique.

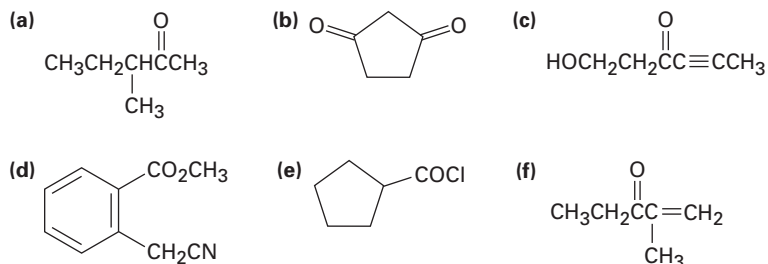


22.19 Para que un átomo de hidrógeno en α dado sea ácido, el enlace C–H debe ser paralelo a los orbitales p del enlace C=O (esto es, perpendicular al plano del grupo carbonilo adyacente). Identifique el átomo de hidrógeno más ácido en la conformación mostrada para la estructura siguiente. ¿Es axial o ecuatorial?

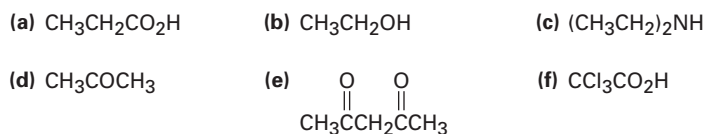


PROBLEMAS ADICIONALES

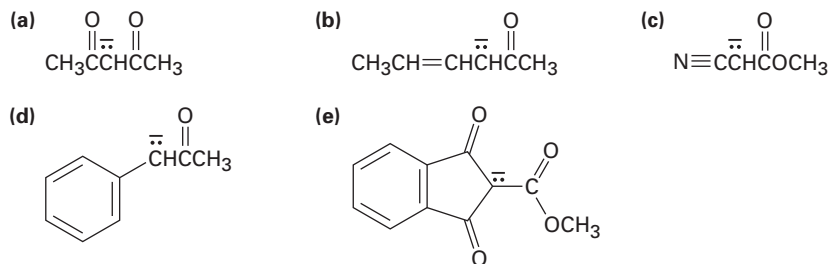
22.20 Identifique todos los hidrógenos ácidos ($pK_a < 25$) en las moléculas siguientes:



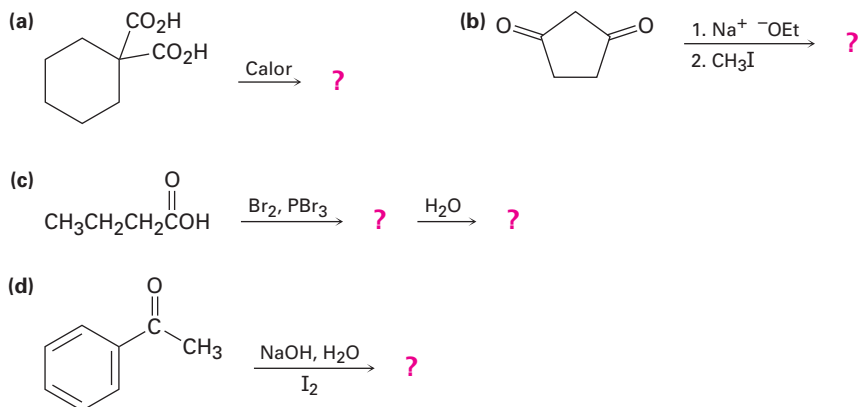
22.21 Clasifique los siguientes compuestos en orden creciente de acidez:



22.22 Escriba las estructuras resonantes para los siguientes aniones:



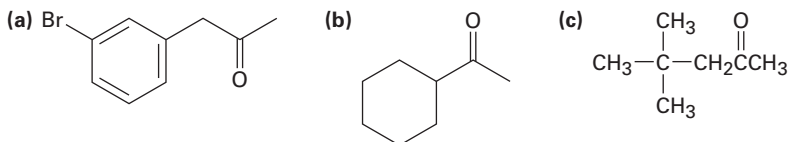
22.23 Prediga el (los) producto(s) de las siguientes reacciones:



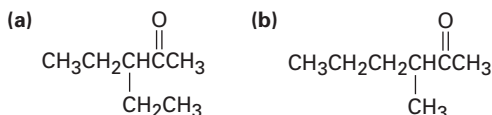
22.24 ¿Cuáles, si es que los hay, de los compuestos siguientes pueden prepararse por una síntesis del éster malónico? Muestre el haluro de alquilo que utilizaría en cada caso.

- (a) Pentanoato de etilo (b) 3-metilbutanoato de etilo
(c) 2-metilbutanoato de etilo (d) 2,2-dimetilpropanoato de etilo

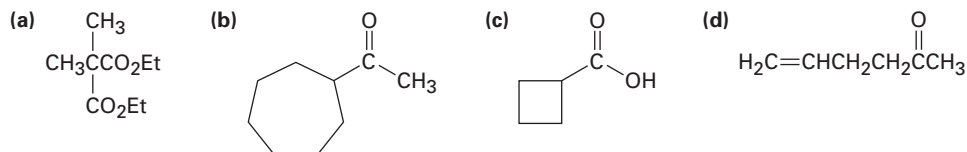
22.25 ¿Cuáles, si es que los hay, de los siguientes compuestos pueden prepararse por una síntesis del éster acetoacético? Explique.



22.26 ¿Cómo prepararía las cetonas siguientes utilizando una síntesis del éster acetoacético?



22.27 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos utilizando una síntesis del éster acetoacético o una síntesis del éster malónico?

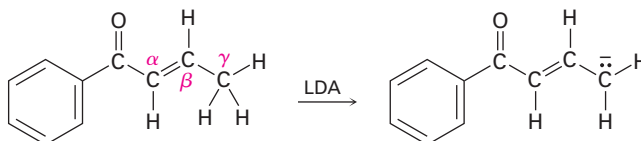


22.28 ¿Cuáles de las siguientes sustancias experimentarían la reacción del haloformo?

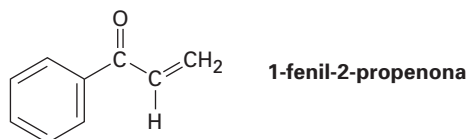
- (a) CH_3COCH_3 (b) Acetofenona (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$
(d) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (e) $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$

22.29 Una manera de determinar el número de hidrógenos ácidos en una molécula es tratar al compuesto con NaOD en D_2O , aislar el producto, y determinar su masa molecular por espectrometría de masas. Por ejemplo, si se trata la ciclohexanona con NaOD en D_2O , el producto tiene una MM = 102. Explique cómo funciona este método.

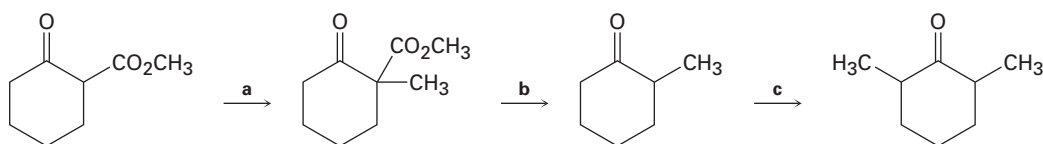
22.30 Cuando se trata con una base el siguiente compuesto carbonílico α,β -insaturado se produce un anión por la eliminación del H^+ del carbono γ . ¿Por qué son ácidos los hidrógenos en el átomo de carbono γ ?



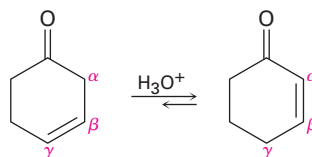
- 22.31** Cuando se trata la 1-fenil-2-propenona con una base fuerte como LDA no se forma un anión, aun cuando contiene un hidrógeno en el átomo de carbono α al grupo carbonilo. Explique.



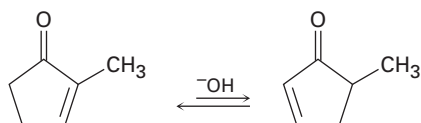
- 22.32** Cuando se trata la (*R*)-2-metilciclohexanona ópticamente activa con una base o con un ácido, ocurre racemización. Explique.
- 22.33** ¿Esperaría que la (*S*)-3-metilciclohexanona ópticamente activa se recemice cuando se trata con un ácido o con una base de la misma manera que la 2-metilciclohexanona (problema 22.32)? Explique.
- 22.34** Cuando un ácido carboxílico ópticamente activo como el ácido (*R*)-2-fenilpropanoico es bromado bajo condiciones de Hell-Volhard-Zelinskii, ¿el producto es ópticamente activo o racémico? Explique.
- 22.35** ¿Cuáles son los reactivos (a-c) que faltan en el siguiente esquema?



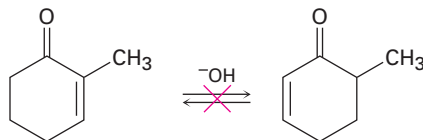
- 22.36** Las cetonas β,γ -insaturadas no conjugadas, como la 3-ciclohexanona, están en equilibrio catalizado por ácido con sus isómeros α,β -insaturados conjugados. Proponga un mecanismo para esta isomerización.



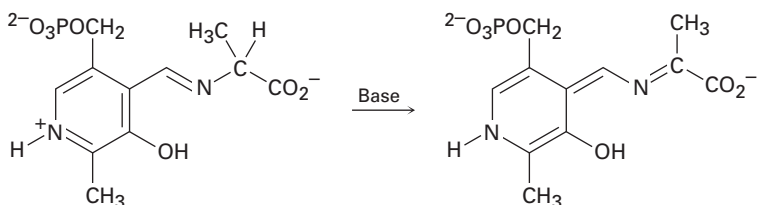
- 22.37** La interconversión de las cetonas insaturadas descritas en el problema 22.36 también es catalizada por una base. Explique.
- 22.38** Una consecuencia interesante de la isomerización catalizada por base de cetonas insaturadas descrita en el problema 22.37 es que las 2-ciclopentenonas 2-sustituidas pueden interconvertirse con las 2-ciclopentenonas 5-sustituidas. Proponga un mecanismo para esta isomerización.



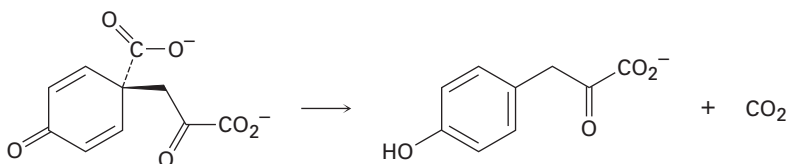
22.39 Aunque las 2-ciclopentenonas 2-sustituidas están en un equilibrio catalizado por base con sus isómeros 2-ciclopentenona 5-sustituida (problema 22.38), no se observa la isomerización análoga para las 2-ciclohexenonas 2-sustituidas. Explique.



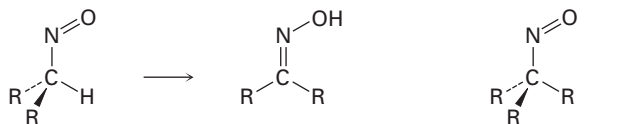
22.40 Utilizando flechas curvas, proponga un mecanismo para la siguiente reacción, uno de los pasos involucrados en el metabolismo del aminoácido alanina.



22.41 Utilizando flechas curvas, proponga un mecanismo para la siguiente reacción, uno de los pasos involucrados en la biosíntesis del aminoácido tirosina.



22.42 Todos los intentos para aislar los compuestos nitrosos primarios y secundarios únicamente resultaron en la formación de oximas. Sin embargo, los compuestos nitrosos terciarios son estables. Explique.

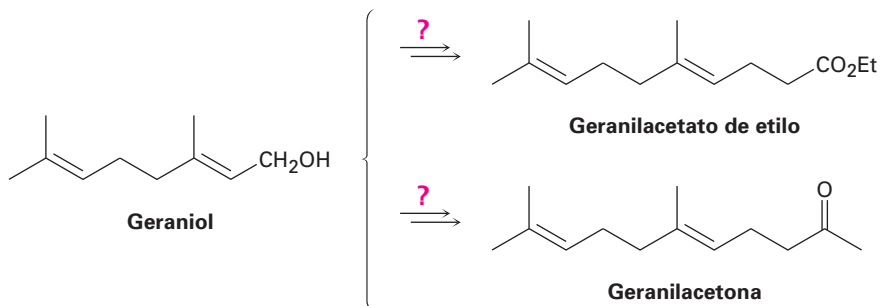


Un compuesto nitroso 1° o 2°
(inestable)

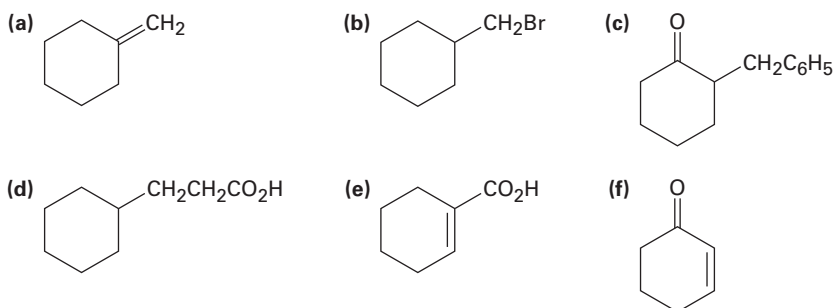
Una oxima

Un compuestos nitroso 3° (estable)

22.43 ¿Cómo podría convertir el geraniol en el geranilacetato de etilo o en geranilacetona?

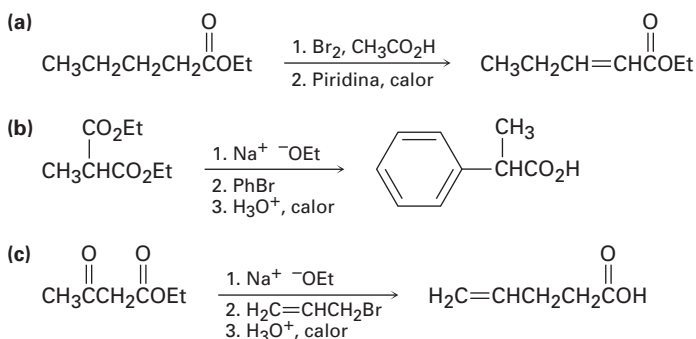


22.44 ¿Cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de la ciclohexanona? Puede requerirse más de un paso.

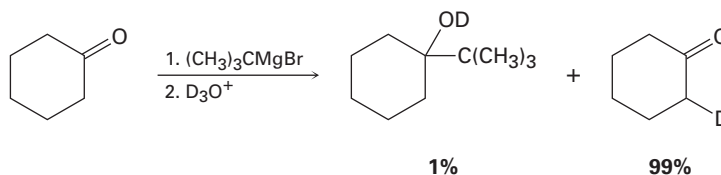


22.45 Los dos isómeros *cis*- y *trans*-4-*ter*-butil-2-metilciclohexanona se interconvierten cuando se tratan con una base. ¿Cuál isómero piensa que es más estable, y por qué?

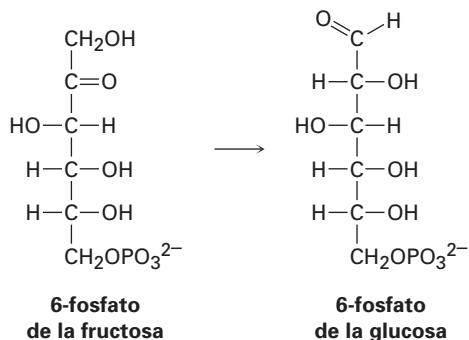
22.46 Las rutas sintéticas siguientes son incorrectas. ¿Qué es incorrecto en cada una?



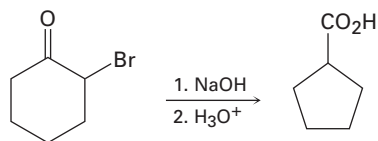
22.47 Cuando se intentó llevar a cabo la reacción de Grignard de la ciclohexanona con el bromuro de *ter*-butilmagnesio sólo da alrededor de 1 % de rendimiento del producto de adición esperado junto con 99 % de ciclohexanona sin reaccionar. Sin embargo, si se adiciona D_3O^+ a la mezcla de la reacción después de un periodo adecuado, se encuentra que la ciclohexanona "sin reaccionar" tiene un átomo de deuterio incorporado. Explique.



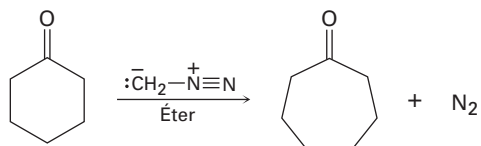
22.48 Uno de los últimos pasos en la biosíntesis de la glucosa es la isomerización de la 6-fosfato de la fructosa a 6-fosfato de la glucosa. Proponga un mecanismo, utilizando catalizadores ácidos o básicos según sea necesario.



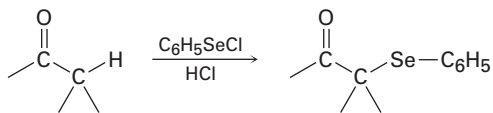
22.49 La *reacción de Favorskii* consiste en tratar una α -bromo cetona con una base para generar un producto de anillo contraído. Por ejemplo, la reacción de la 2-bromociclohexanona con NaOH acuoso produce ácido ciclopentanocarboxílico. Proponga un mecanismo.



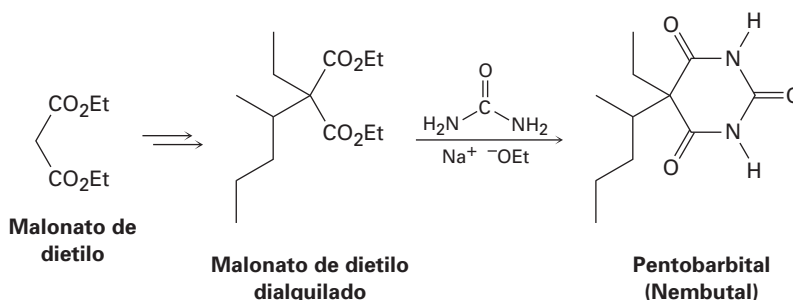
22.50 Cuando se trata de una cetona cíclica con diazometano se tiene un método para lograr una *reacción de expansión del anillo*. Por ejemplo, cuando se trata la ciclohexanona con diazometano se obtiene cicloheptanona. Proponga un mecanismo.



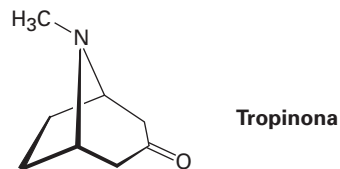
22.51 Las cetonas reaccionan lentamente con cloruro de bencenoselenenilo en la presencia de HCl para producir α -fenilseleno cetonas. Proponga un mecanismo para la reacción de sustitución en α catalizada por ácido.



22.52 El pentobarbital, comercializado bajo el nombre Nembutal, es un barbitúrico utilizado en el tratamiento del insomnio. Se sintetiza del malonato de dietilo en tres pasos; muestre como sintetizaría el intermediario dialquilado, y proponga un mecanismo para la reacción de ese intermediario con urea para dar el pentobarbital.

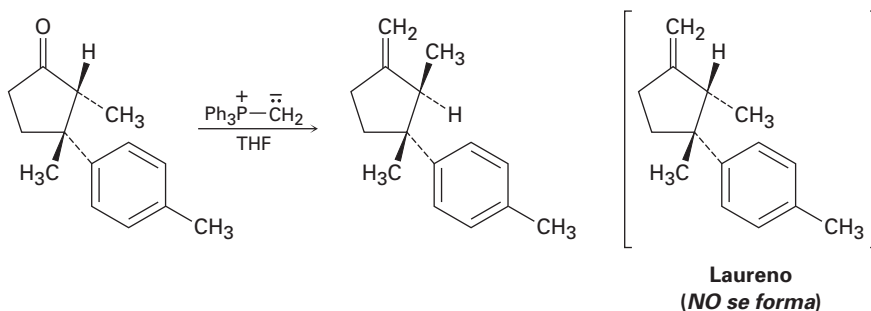


22.53 Desde el siglo XVI, los incas sudamericanos mascaban las hojas del arbusto de la coca, *Erythroxylon coca*, para combatir la fatiga. Los estudios químicos de la *Erythroxylon coca* efectuados por Friedrich Wöhler en 1826 resultaron en el descubrimiento de la cocaína, $C_{17}H_{21}NO_4$, como el componente activo. La hidrólisis básica de la cocaína produce metanol, ácido benzoico y otro compuesto llamado ecgonina, $C_9H_{15}NO_3$. La oxidación de la ecgonina con CrO_3 produce un ceto ácido que pierde CO_2 fácilmente al calentarse, dando tropinona.

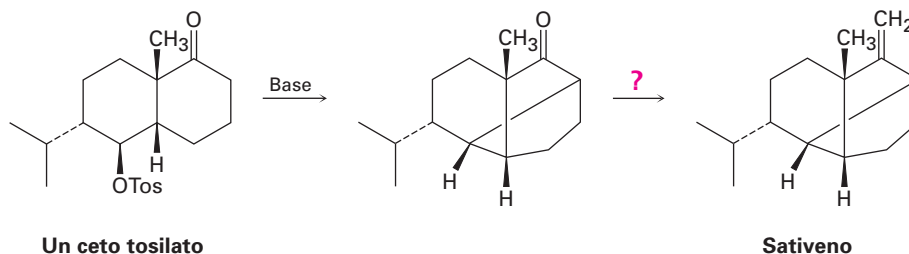


- ¿Cuál es una estructura probable del ceto ácido?
- ¿Cuál es una estructura probable de ecgonina, sin tomar en cuenta la estereoquímica?
- ¿Cuál es una estructura probable de la cocaína, no teniendo en cuenta la estereoquímica?

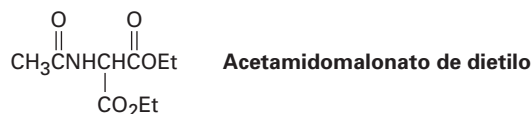
22.54 El paso final intentado en una síntesis del laureno, un hidrocarburo aislado a partir de la alga marina *Laurencia glandulifera*, involucró la reacción de Wittig que se muestra a continuación. Sin embargo, el producto obtenido no fue laureno sino un isómero. Proponga un mecanismo que explique estos resultados inesperados.



22.55 El paso clave en una síntesis reportada en el laboratorio del sativeno, un hidrocarburo aislado a partir del moho *Helminthosporium sativum*, incluye el tratar con una base a un ceto tosilato. ¿Qué tipo de reacción se realiza? ¿Cómo completaría la síntesis?

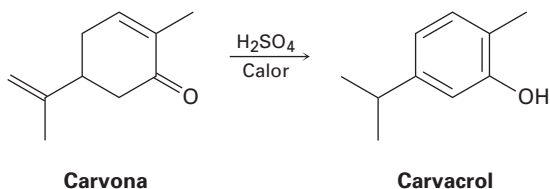


22.56 Los aminoácidos se pueden preparar haciendo reaccionar los haluros de alquilo con acetamidomalonato de dietilo, seguido por el calentamiento del producto de alquilación inicial con HCl acuoso. Muestre cómo prepararía alanina, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, uno de los veinte aminoácidos que se encuentran en las proteínas, y proponga un mecanismo para la conversión catalizada con ácido del producto inicial de la alquilación al aminoácido.



22.57 Los aminoácidos se pueden preparar siguiendo una secuencia de dos pasos que involucran la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii de un ácido carboxílico seguida por el tratamiento con amoníaco. Muestre cómo prepararía leucina, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, e identifique el mecanismo del segundo paso.

22.58 Al calentar la carvona con ácido sulfúrico acuoso se convierte en carvacrol. Proponga un mecanismo para la isomerización.

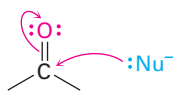




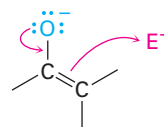
23

Reacciones de condensación carbonílica

Hasta ahora hemos estudiado tres de los cuatros tipos generales de reacciones del grupo carbonilo y visto dos tipos generales de comportamiento. En las reacciones de adición nucleofílica y de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, un compuesto carbonílico se comporta como un electrófilo. Sin embargo, en las reacciones de sustitución en α un compuesto carbonílico se comporta como un nucleófilo cuando se convierte en su enol o ion enolato. En la reacción de condensación carbonílica que estudiaremos en este capítulo, el compuesto carbonílico se comporta *tanto* como un electrófilo *como* un nucleófilo.



El grupo carbonilo electrofílico reacciona con nucleófilos.



El ion enolato nucleofílico reacciona con electrófilos.

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Más adelante en este capítulo y de nuevo en el capítulo 29 veremos que las reacciones de condensación carbonílica se efectúan frecuentemente en las rutas metabólicas. De hecho, casi todas las clases de biomoléculas —carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y varias otras— se biosintetizan a través de rutas en las que intervienen las reacciones de condensación carbonílica. Al igual que con la reacción de sustitución en α explicada en el capítulo anterior, la gran importancia de las condensaciones carbonílicas es que son uno de los pocos métodos generales para la formación de enlaces carbono-carbono, por lo que hacen posible la construcción de moléculas grandes a partir de precursores pequeños. En este capítulo veremos cómo y por qué ocurren estas reacciones.

23.1

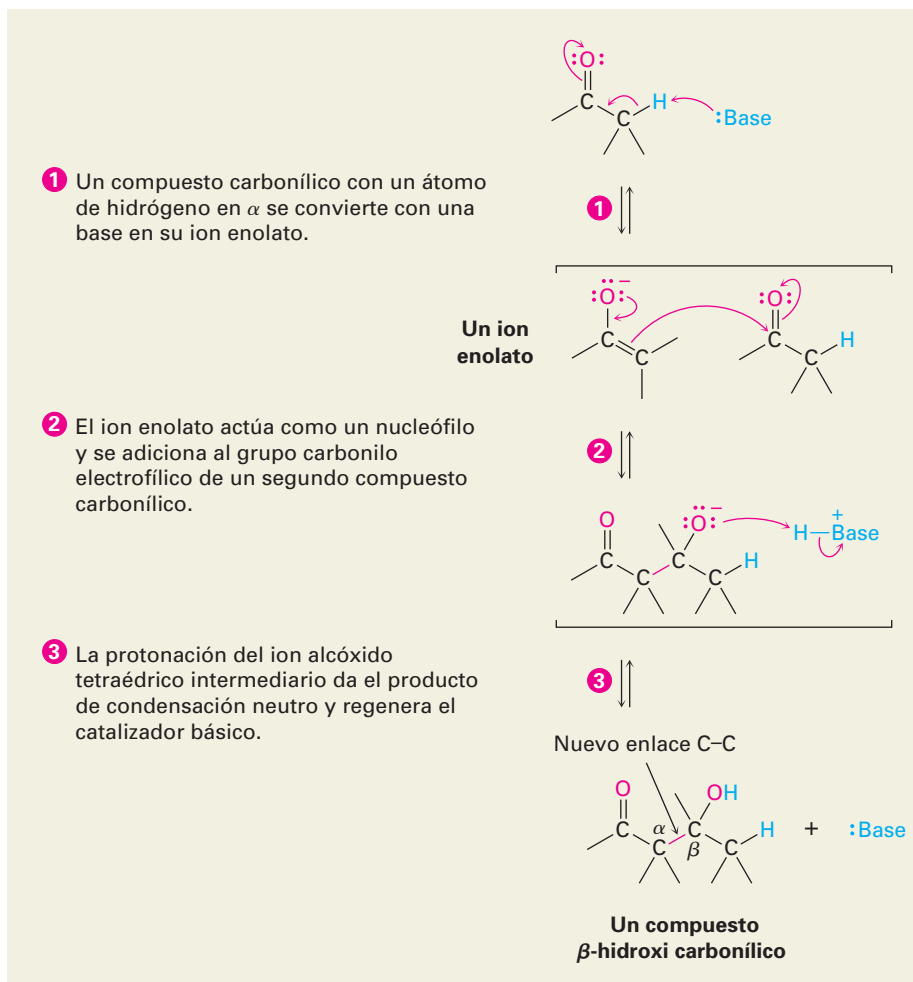
Condensaciones carbonílicas: la reacción aldólica

Las reacciones de condensación carbonílica tienen lugar entre dos grupos carbonilo participantes e involucran una *combinación* de pasos de adición nucleofílica.

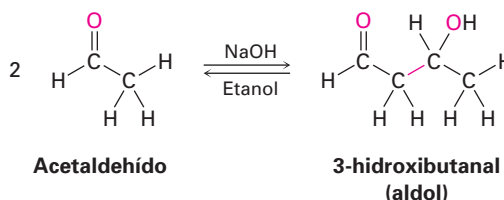
fílica y de sustitución en α . Uno de ellos se convierte en un ion enolato nucleófilo y se adiciona al grupo carbonilo electrofílico del otro; de este modo, el compuesto carbonílico nucleofílico experimenta una reacción de sustitución en α y el compuesto carbonílico electrofílico experimenta una adición nucleofílica. En la figura 23.1 se muestra el mecanismo general del proceso.

Figura 23.1

MECANISMO: Mecanismo general de una reacción de condensación carbonílica. Un compuesto carbonílico se convierte en un donador nucleofílico y se adiciona al grupo carbonílico del segundo compuesto como un receptor electrofílico. El producto es un compuesto β -hidroxi carbonílico.

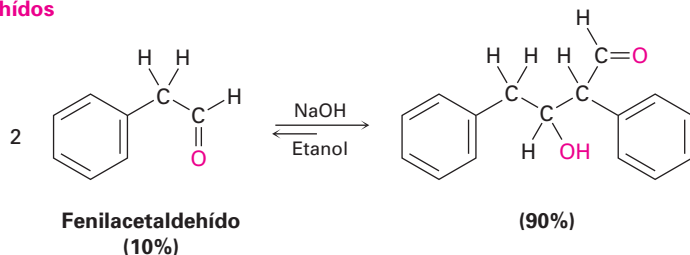


Los aldehídos y las cetonas con un átomo de hidrógeno en α experimentan la reacción de condensación carbonílica catalizada por base llamada **reacción aldólica**. Por ejemplo, el tratamiento del acetaldehído con una base como el etóxido de sodio o el hidróxido de sodio en un disolvente prótico conduce a la formación rápida y reversible del 3-hidroxibutanal, comúnmente conocido como *aldol* (aldehído + alcohol), de ahí el nombre general de la reacción.

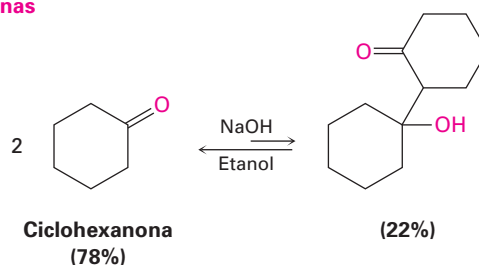


La posición exacta del equilibrio aldólico depende tanto de las condiciones de la reacción como de la estructura del sustrato. El equilibrio favorece generalmente al producto de condensación en el caso de los aldehídos sin sustituyente α (RCH_2CHO), pero favorece al reactivo para los aldehídos disustituídos (R_2CHCHO) y la mayoría de las cetonas. Los factores estéricos son probablemente los responsables de estas tendencias, dado que al aumentar la sustitución cerca del sitio de reacción aumenta la congestión estérica en el producto aldólico.

Aldehídos



Cetonas



Las reacciones aldólicas, al igual que todas las condensaciones carbonílicas, ocurren por la adición nucleofílica del ion enolato de la molécula donadora al grupo carbonilo de la molécula receptora, y el intermediario tetraédrico resultante se protona para dar un alcohol como producto (figura 23.2). El proceso inverso ocurre exactamente de la manera opuesta: la base abstrae el hidrógeno del $-OH$ del aldol para producir un ion β -ceto alcóxido, el cual se rompe para dar una molécula del ion enolato y una molécula del compuesto carbonílico neutro.

EJEMPLO RESUELTO 23.1

Predicción del producto de una reacción aldólica

¿Cuál es la estructura del producto aldólico del propanal?

Estrategia

Una reacción aldólica combina dos moléculas del reactivo formando un enlace entre el carbono α de un participante y el carbono carbonílico del segundo participante; el producto es un β -hidroxi aldehído o cetona, lo que significa que los dos átomos de oxígeno en el producto tienen una relación 1,3.

Solución

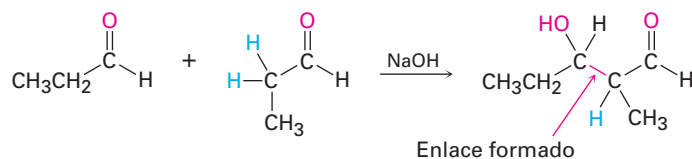
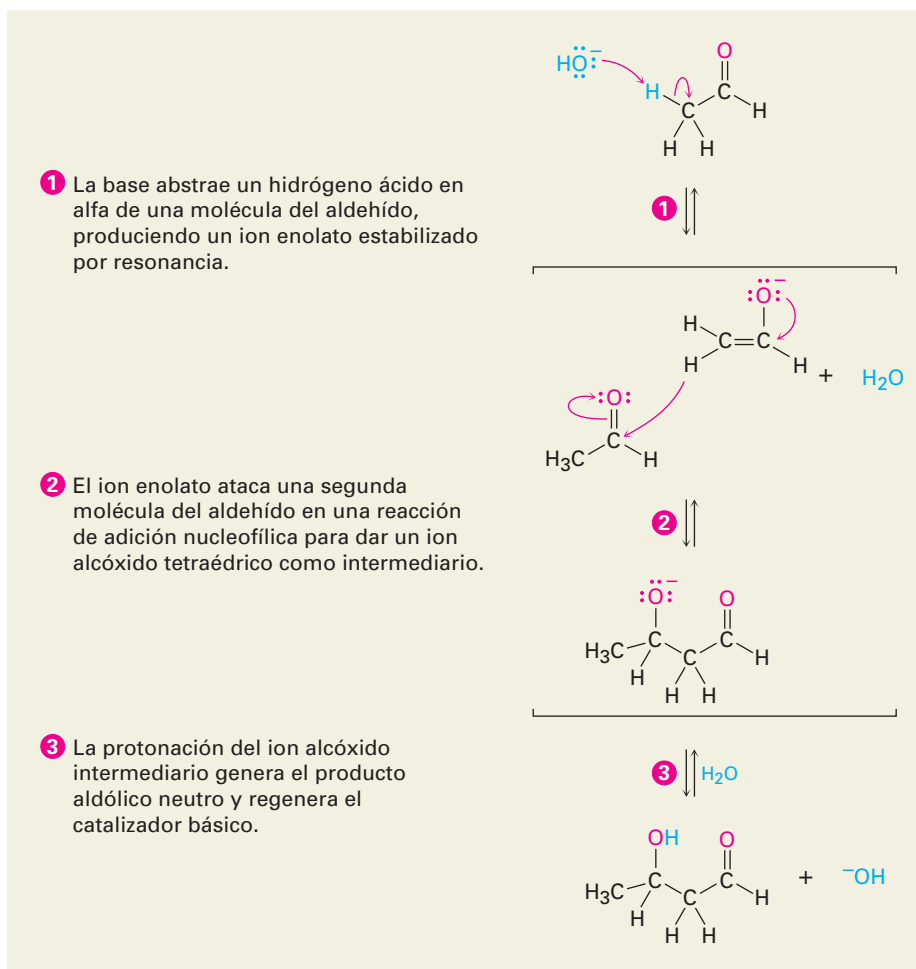


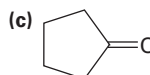
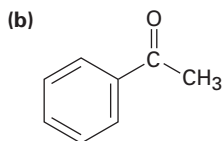
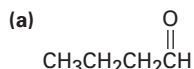
Figura 23.2 MECANISMO:

Mecanismo de la reacción aldólica, una condensación carbonílica típica.



© John McMurry

Problema 23.1 Prediga el producto de la reacción aldólica de los siguientes compuestos:



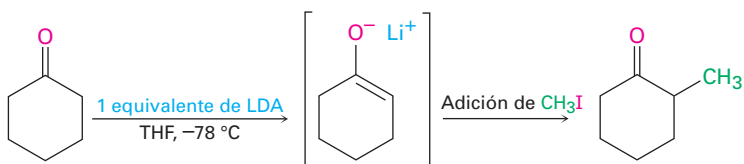
Problema 23.2 Utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico en cada etapa, muestre cómo ocurre la reacción aldólica inversa catalizada por base de la 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona para producir dos equivalentes de acetona.

23.2 Condensaciones carbonílicas contra las sustituciones en alfa

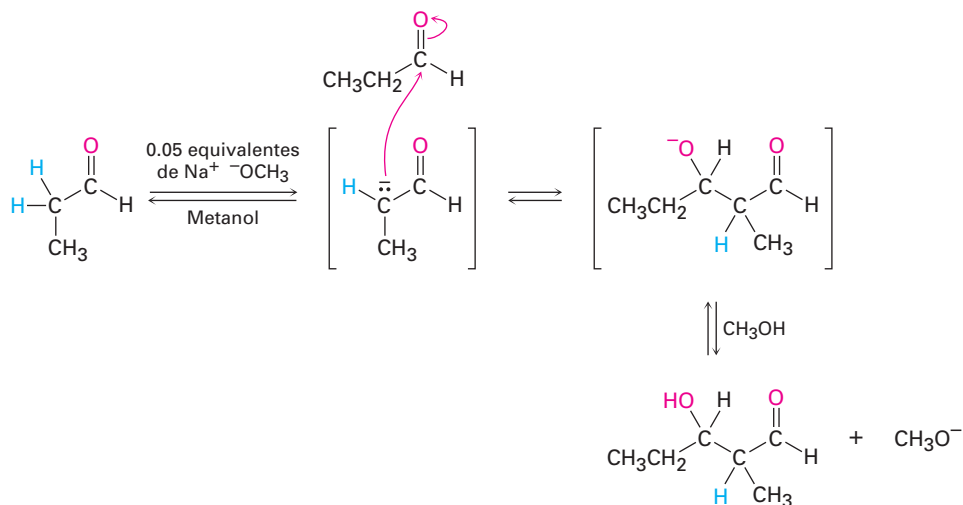
Dos de las cuatro reacciones generales del grupo carbonilo —condensaciones carbonílicas y sustituciones en α — tienen lugar bajo condiciones básicas donde intervienen iones enolatos intermedios. Debido a que las condiciones experi-

mentales para las dos reacciones son similares, ¿cómo podemos predecir cuál ocurrirá en un caso dado? Cuando generamos un ion enolato con la intención de realizar una alquilación en α , ¿cómo podemos estar seguros que no ocurrirá la reacción de condensación carbonílica?

No hay una respuesta sencilla a esta pregunta, pero por lo regular las condiciones experimentales exactas tienen mucho que ver con el resultado. Las reacciones de sustitución en alfa requieren un equivalente completo de una base fuerte y por lo general se realizan de tal manera que el compuesto carbonílico se convierte rápida y completamente en su ion enolato a temperatura baja. Un electrófilo se adiciona rápidamente para asegurar que el ion enolato reactivo sea extinguido pronto; por ejemplo, en una reacción de alquilación de una cetona podríamos utilizar un equivalente de diisopropilamido de litio (LDA) en disolución de tetrahidrofurano a -78°C . Ocurriría la generación rápida y completa del ion enolato de la cetona, y no se dejaría ninguna cetona sin reaccionar de tal manera que no puede suceder la reacción de condensación. Adicionaríamos inmediatamente un haluro de alquilo para completar la reacción de alquilación.

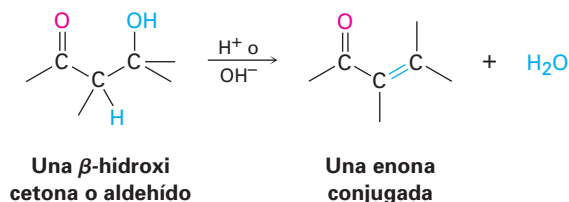


Por otro lado, las reacciones de condensación carbonílica sólo requieren de una cantidad *catalítica* de una base relativamente débil en lugar de un equivalente completo, de tal manera que se genera una pequeña cantidad de ion enolato en la presencia del compuesto carbonílico sin reaccionar. Una vez que ha ocurrido la condensación, se regenera el catalizador básico; por ejemplo, para realizar una reacción aldólica sobre el propanal podríamos disolver el aldehído en metanol, adicionar 0.05 equivalentes de metóxido de sodio y calentar la mezcla para formar el producto aldólico.

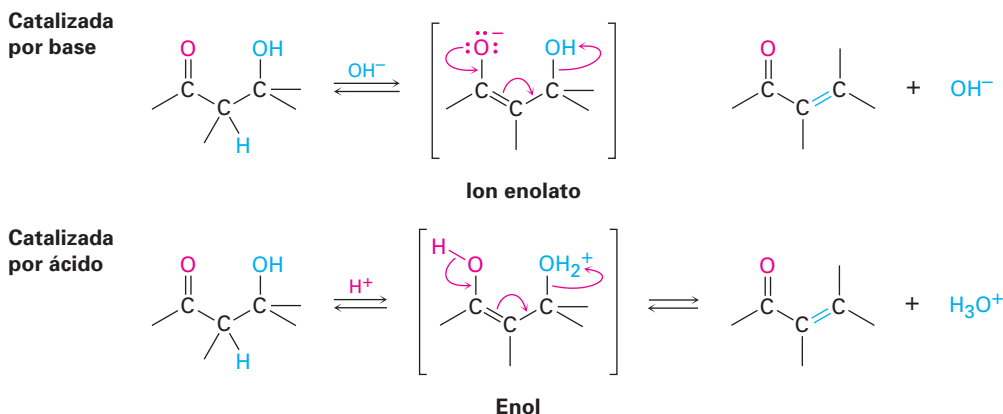


23.3 Deshidratación de productos aldólicos: síntesis de enonas

Los β -hidroxi aldehídos o cetonas formados en las reacciones aldólicas pueden deshidratarse fácilmente para generar productos α,β -insaturados, o enonas conjugadas. De hecho, esta pérdida de agua es la que da su nombre a la reacción de *condensación*, debido a que el agua se condensa hacia afuera de la reacción cuando se forma el producto enona.



La mayor parte de los alcoholes son resistentes a la deshidratación por una base (sección 17.6) debido a que el ion hidróxido es un grupo saliente pobre, pero los productos aldólicos se deshidratan fácilmente debido al grupo carbonilo. Bajo condiciones *básicas*, se elimina un hidrógeno α ácido, lo que produce un ion enolato que expulsa al grupo saliente OH^- en una reacción E1c (sección 11.10). Bajo condiciones *ácidas*, se forma un enol, se protona el grupo OH y se expulsa el agua en una reacción E1 o E2.

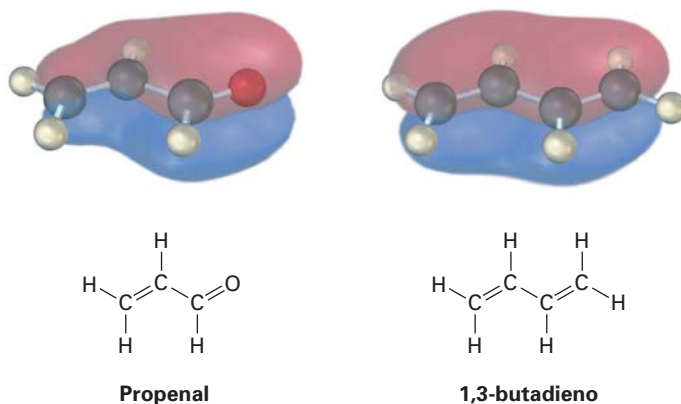


Estas condiciones de reacción necesarias para la deshidratación aldólica con frecuencia sólo son un poco más vigorosas (por ejemplo, temperatura ligeramente más alta) que las condiciones necesarias para la formación del aldol. Como resultado, las enonas conjugadas se obtienen por lo general directamente a partir de reacciones aldólicas sin aislar los compuestos β -hidroxi carbonílicos intermedios.

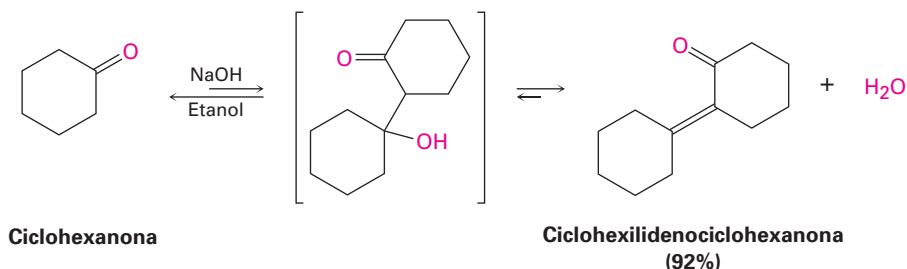
Las enonas conjugadas son más estables que las no conjugadas por la misma razón que los dienos conjugados son más estables que los dienos no conjugados (sección 14.1). La interacción entre los electrones π del enlace $\text{C}=\text{C}$ y entre los electrones π del grupo $\text{C}=\text{O}$ conduce a una descripción del orbital molecular para una enona conjugada que muestra una interacción de los electrones π sobre los cuatro centros atómicos (figura 23.3).

El valor real de la deshidratación aldólica es que la eliminación del agua de la mezcla de la reacción puede utilizarse para desplazar el equilibrio aldólico hacia el producto. Aun cuando el paso aldólico inicial puede ser desfavorable, como por lo regular es para las cetonas, de todas maneras la etapa de deshidra-

Figura 23.3 Los orbitales moleculares del enlace π de una enona conjugada (propenal) y de un dieno conjugado (1,3-butadieno) son similares en la forma y están distribuidos sobre el sistema π entero.



tación subsecuente permite muchas condensaciones aldólicas que se realizan con un rendimiento bueno. Por ejemplo, la ciclohexanona da ciclohexilidenciclohexanona con un rendimiento de 92% aun cuando el equilibrio inicial es desfavorable.



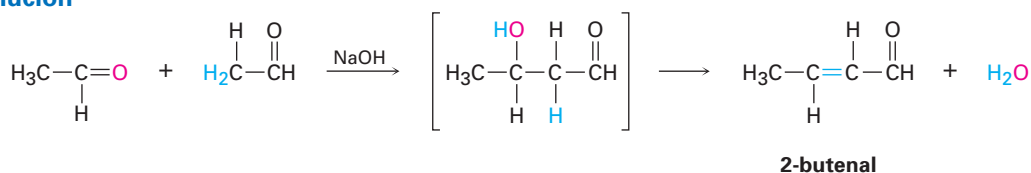
EJEMPLO RESUELTO 23.2

Predicción del producto de una reacción aldólica

¿Cuál es la estructura de la enona obtenida a partir de la condensación aldólica del acetaldehído?

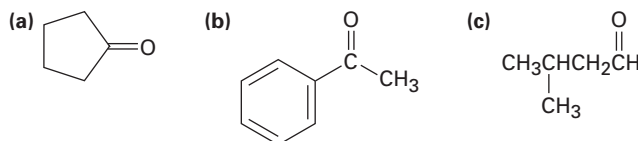
Estrategia En la reacción aldólica, se elimina H_2O y se forma un enlace doble eliminando dos hidrógenos ácidos de la posición α de un participante y el oxígeno carbonílico del segundo participante; por tanto, el producto es un aldehído (o cetona) α,β -insaturado.

Solución



Problema 23.3

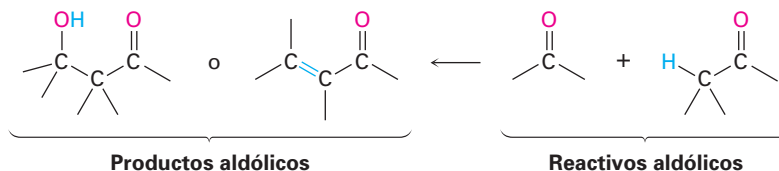
¿Qué producto enona esperarías de la condensación aldólica de cada uno de los compuestos siguientes?



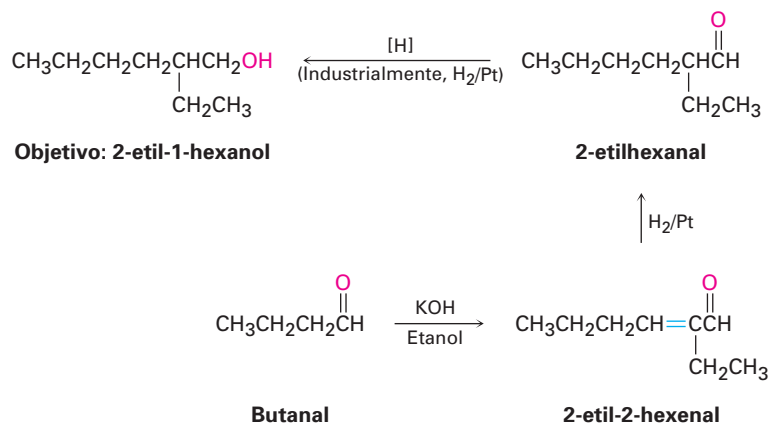
Problema 23.4 | La condensación aldólica de la 3-metilciclohexanona conduce a una mezcla de dos productos enona, sin contar los isómeros del enlace doble. Dibújelos.

23.4 Utilización de las reacciones aldólicas en síntesis

La reacción aldólica produce un β -hidroxi aldehído/cetona o un aldehído/cetona α,β -insaturado, dependiendo de las condiciones experimentales. Al aprender cómo pensar *hacia atrás*, es posible predecir cuándo la reacción aldólica podría ser útil en la síntesis. Siempre que la molécula objetivo contenga un β -hidroxi aldehído/cetona o un grupo funcional enona conjugada, podría provenir de una reacción aldólica.



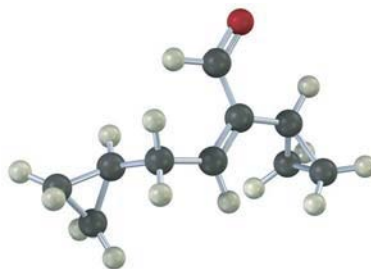
Podemos ampliar este tipo de razonamiento aún más imaginando que podrían realizarse transformaciones subsecuentes en los productos aldólicos; por ejemplo, una cetona saturada podría prepararse por la hidrogenación catalítica del producto enona. Un buen ejemplo puede encontrarse en la preparación industrial del 2-etil-1-hexanol, un alcohol utilizado en la síntesis de plastificantes para polímeros. Aunque a primera vista el 2-etil-1-hexanol tiene poca semejanza con un producto aldólico, de hecho se prepara comercialmente a partir del butanal mediante una reacción aldólica. Trabajando hacia atrás, podemos razonar que el 2-etil-1-hexanol podría provenir de la reducción del 2-etilhexanal; el cual a su vez podría prepararse mediante la reducción catalítica del 2-etil-2-hexenal, el cual es el producto de la condensación aldólica del butanal. Las reacciones que siguen muestran la secuencia en orden inverso.



Problema 23.5 | ¿Cuáles de los siguientes compuestos son productos de condensación aldólica? ¿Cuál es el aldehído o cetona precursor de cada una?
 (a) 2-hidroxi-2-metilpentanal (b) 5-etil-4-metil-4-hepten-3-ona

Problema 23.6 El 1-butanol se prepara comercialmente por una ruta que comienza con una reacción aldólica. Muestre los pasos que probablemente estén involucrados.

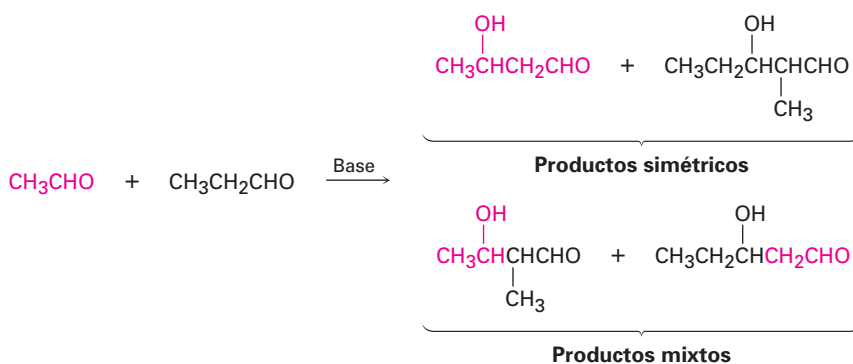
Problema 23.7 Muestre cómo sintetizaría el compuesto siguiente utilizando una reacción aldólica:



23.5 Reacciones aldólicas mixtas

Hasta ahora, sólo hemos considerado las reacciones aldólicas *simétricas*, en las cuales los dos componentes carbonílicos han sido los mismos. Aunque, ¿qué pasaría si se realizara una reacción aldólica *mixta* entre dos compuestos carbonilo diferentes?

En general, una reacción aldólica mixta entre dos compuestos aldehído o cetona similares conduce a una mezcla de cuatro productos posibles; por ejemplo, el tratamiento con una base de una mezcla de acetaldehído y propanal da una mezcla de productos compleja que contiene dos productos aldólicos “simétricos” y dos productos aldólicos “mixtos”. Obviamente, tal reacción no es de valor práctico.

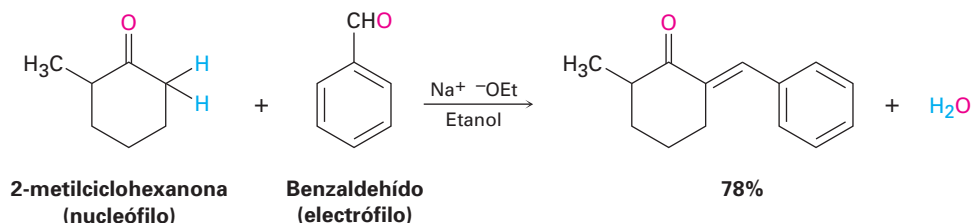


Por otro lado, las reacciones aldólicas mixtas *pueden* conducir perfectamente a un solo producto si se cumplen cualquiera de estas dos condiciones:

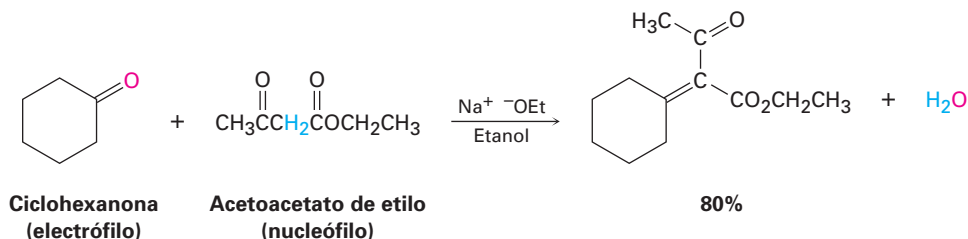
- Si uno de los compuestos carbonilo no contiene hidrógenos α , y, por lo tanto, no puede formar un ion enolato para volverse nucleófilo, pero contiene un grupo carbonilo no impedido por lo que es un buen receptor de nucleófilos, es probable que sea exitosa una reacción aldólica mixta. Por ejemplo, éste es el caso cuando se utiliza benzaldehído o formaldehído como uno de los compuestos carbonilo.

Ni el benzaldehído ni el formaldehído pueden formar un ion enolato para adicionarlo al otro compuesto, aunque ambos compuestos tienen un grupo

carbonilo no impedido; por ejemplo, la cetona 2-metilciclohexanona da el producto aldólico mixto en la reacción con benzaldehído.

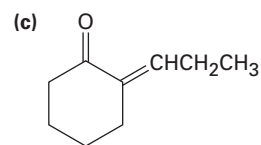
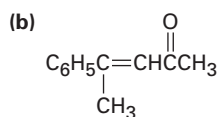
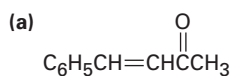


■ Si uno de los compuestos carbonilo es mucho más ácido que el otro se transforma en su ion enolato en preferencia al otro, es probable que sea exitosa la reacción aldólica mixta; por ejemplo, el acetoacetato de etilo se convierte completamente en su ion enolato en preferencia a la formación del ion enolato de los compuestos monocarbonilo. Por tanto, las condensaciones aldólicas de monocetonas con acetoacetato de etilo ocurre de manera preferente para dar el producto mixto.



La situación puede resumirse diciendo que una reacción aldólica mixta conduce a una mezcla de productos al menos que uno de los compuestos no tenga hidrógenos α pero sea un buen receptor electrofílico (como el benzaldehído) o sea un donador nucleofílico inusualmente ácido (como el acetoacetato de etilo).

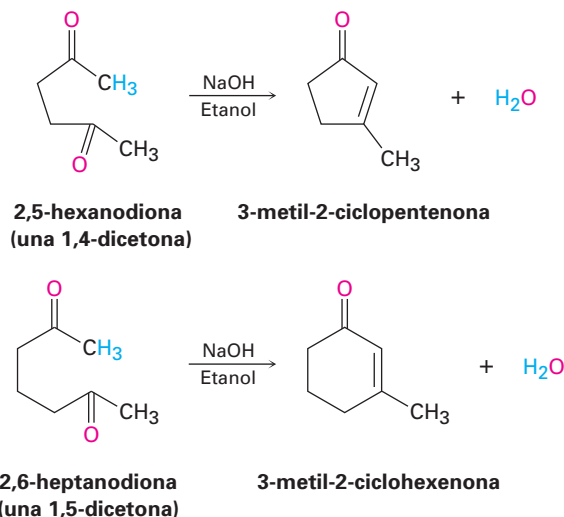
Problema 23.8 ¿Cuáles de los siguientes compuestos pueden prepararse probablemente por una reacción aldólica mixta? Muestre los reactivos que utilizaría en cada caso.



23.6 Reacciones aldólicas intramoleculares

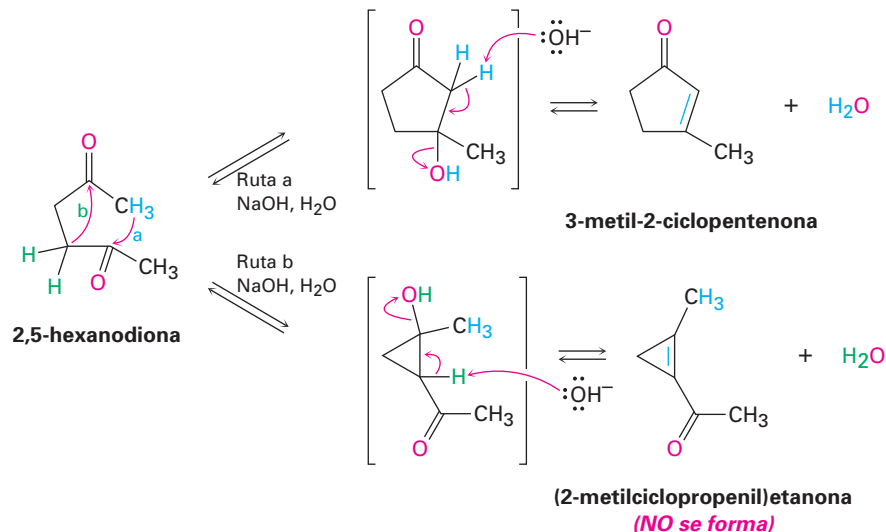
Las reacciones aldólicas que hemos visto hasta ahora han sido intermoleculares, lo que significa que han ocurrido entre dos moléculas distintas; sin embargo, cuando ciertos compuestos *dicarbonílicos* se tratan con una base puede ocurrir una reacción aldólica *intramolecular*, lo que conduce a la formación de un producto cíclico; por ejemplo, el tratamiento con una base de una 1,4-dicetona

como la 2,5-hexanodiona genera como producto una ciclopentenona, y cuando se trata con una base una 1,5-dicetona como la 2,6-heptanodiona produce una ciclohexenona.



El mecanismo de las reacciones aldólicas intramoleculares es similar al de las reacciones intermoleculares. La única diferencia es que el anión carbonilo nucleofílico donador y el receptor carbonilo electrofílico están ahora en la misma molécula; sin embargo, una complicación es que las reacciones aldólicas intramoleculares podrían conducir a una mezcla de productos, dependiendo de cual ion enolato se forme; por ejemplo, la 2,5-hexanodiona podría generar el producto con un anillo de cinco miembros 3-metil-2-ciclopentenona o el producto con un anillo de tres miembros (2-metilciclopropenil)etanona (figura 23.4). En la práctica, sin embargo sólo se forma la ciclopentenona.

Figura 23.4 La reacción aldólica intramolecular de la 2,5-hexanodiona produce 3-metil-2-ciclopentenona en lugar del ciclopropeno alternativo.

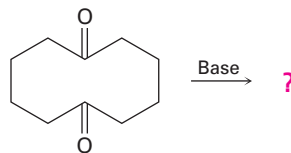


La selectividad observada en la reacción aldólica intramolecular de la 2,5-hexanodiona se debe al hecho de que todos los pasos en el mecanismo son reversibles, por lo que se alcanza un equilibrio; por lo tanto, el producto ciclo-

pentenona relativamente libre de tensión es considerablemente más estable que el cicloproeno alternativo altamente tensionado. Por razones similares, las reacciones aldólicas intramoleculares de 1,5-dicetonas sólo conducen a productos de ciclohexenona en vez de a acilciclobutenos.

Problema 23.9 El tratamiento de una 1,3-dicetona como la 2,4-pentanodiona con una base no da un producto de condensación aldólica. Explique.

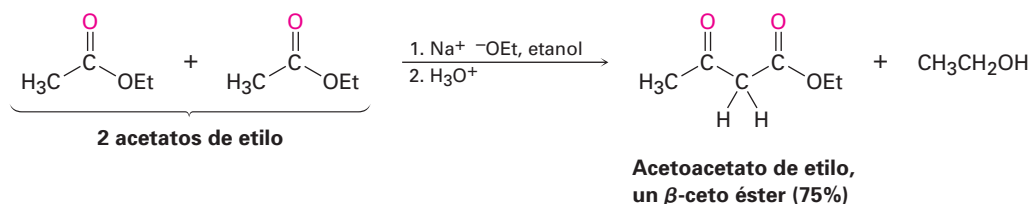
Problema 23.10 ¿Qué producto esperarías obtener del tratamiento con una base de la 1,6-ciclodecanodiona?



1,6-ciclodecanodiona

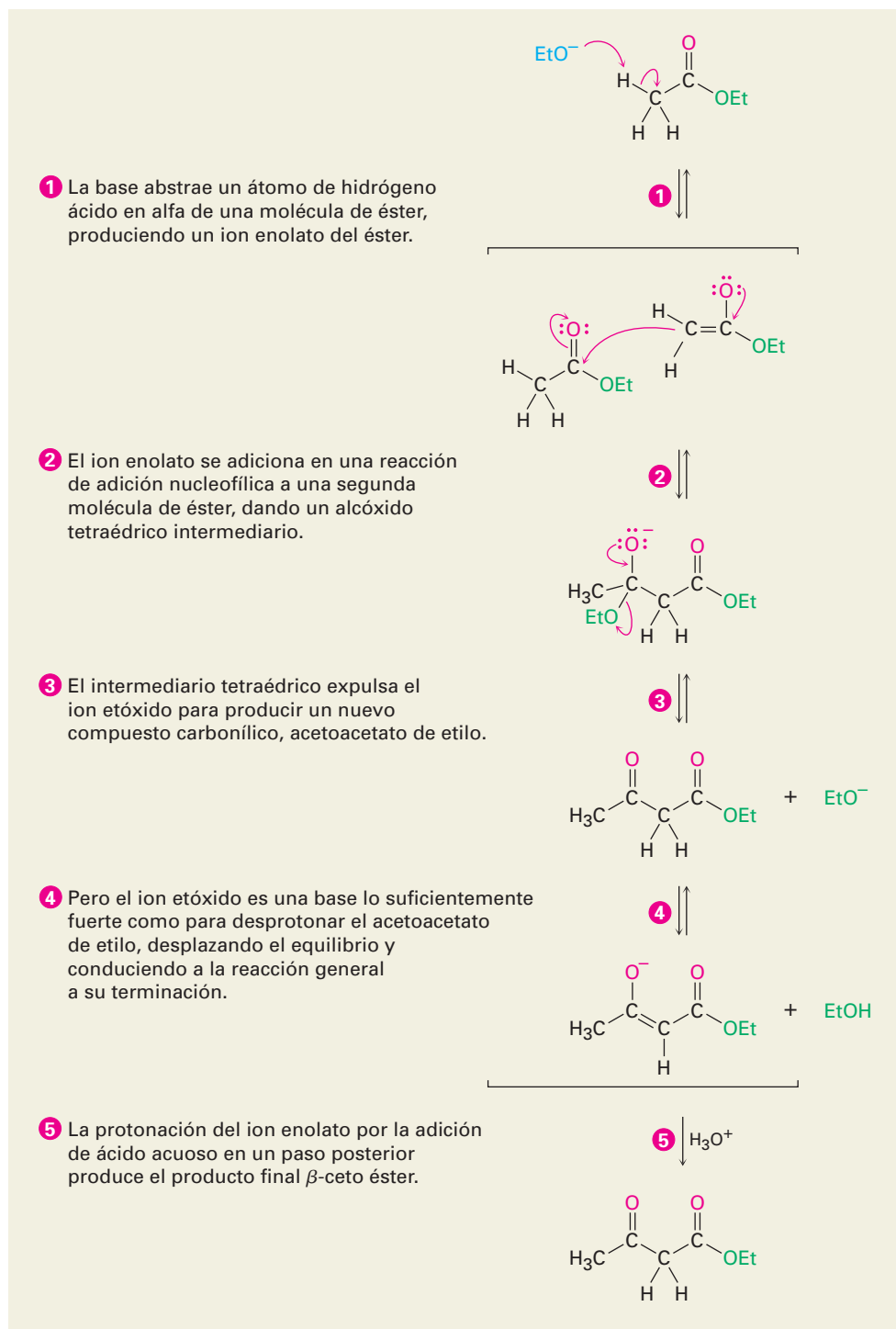
23.7 Reacción de condensación de Claisen

Los ésteres, al igual que los aldehídos y las cetonas, son débilmente ácidos. Cuando un éster con un hidrógeno α se trata con un equivalente de una base como el etóxido de sodio, ocurre una reacción de condensación carbonílica reversible para producir un β -ceto éster; por ejemplo, el acetato de etilo produce acetoacetato de etilo en el tratamiento con una base. Esta reacción entre dos moléculas de éster se conoce como **reacción de condensación de Claisen**. (Por consistencia utilizaremos ésteres etílicos, abreviados como “Et”, pero también funcionarían otros ésteres.)



El mecanismo de la condensación de Claisen es similar al de la condensación aldólica y comprende la adición nucleofílica de un ion enolato del éster al grupo carbonilo de una segunda molécula de éster. La única diferencia entre la condensación aldólica de un aldehído o de una cetona y la condensación de Claisen de un éster involucra el destino del intermediario tetraédrico formado inicialmente. El intermediario tetraédrico en la reacción aldólica es protonado para dar un producto de alcohol —exactamente el comportamiento visto anteriormente para los aldehídos y las cetonas (sección 19.4)—; sin embargo, el intermediario tetraédrico en la reacción de Claisen expulsa un grupo saliente alcóxido para generar un producto de sustitución en el grupo acilo —exactamente el comportamiento visto anteriormente para los ésteres (sección 21.6)—. En la figura 23.5 se muestra el mecanismo de la reacción de condensación de Claisen.

Figura 23.5 MECANISMO:
Mecanismo de la reacción
de condensación de Claisen.



Si el éster inicial tiene más de un hidrógeno ácido en α , el producto β -ceto éster tiene un átomo de hidrógeno muy ácido doblemente activado que puede abstraerse por una base. Esta desprotonación del producto requiere que se utilice en la reacción un equivalente completo de la base en lugar de una cantidad catalítica. Además, la desprotonación sirve para desplazar completamente el

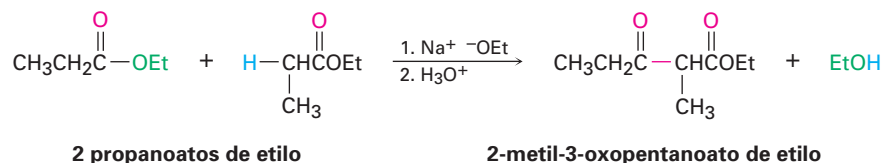
equilibrio hacia la formación del producto, por lo que regularmente se obtienen altos rendimientos en las condensaciones de Claisen.

EJEMPLO RESUELTO 23.3**Predicción del producto de una reacción de condensación de Claisen**

¿Qué producto obtendría de la condensación de Claisen del propanoato de etilo?

Estrategia

La condensación de Claisen de un éster resulta en la pérdida de una molécula de alcohol y la formación de un producto en el cual un grupo acilo de un reactivo se une al carbono α del segundo reactivo. El producto es un β -ceto éster.

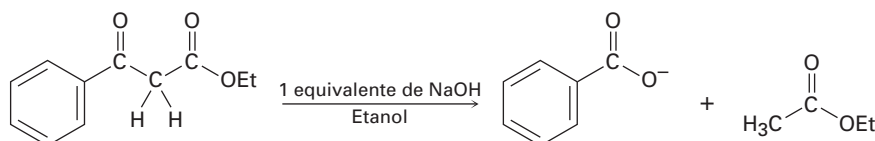
Solución**Problema 23.11**

Muestre los productos que esperaría obtener por la condensación de Claisen de los siguientes ésteres:

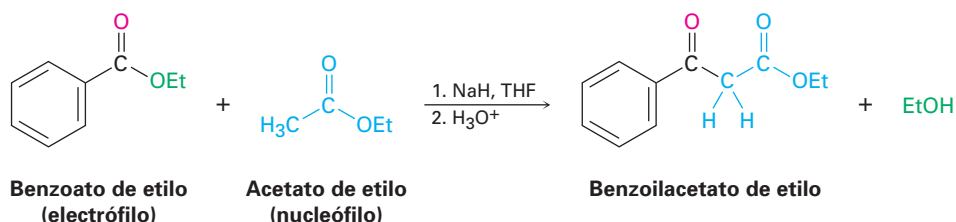
- (a) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (b) Fenilacetato de etilo (c) Ciclohexilacetato de etilo

Problema 23.12

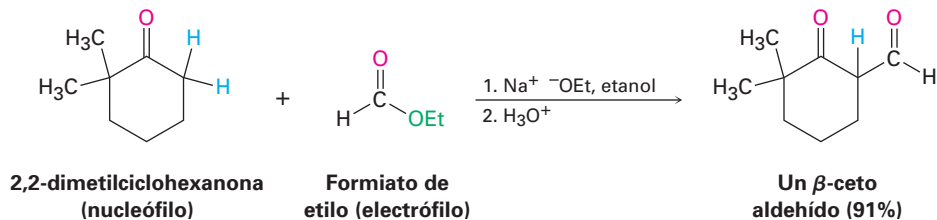
Como muestra la figura 23.5, la reacción de Claisen es reversible. Esto es, un β -ceto éster puede romperse en dos fragmentos por una base. Utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico, muestre el mecanismo por el cual ocurre esta ruptura.

**23.8****Condensaciones mixtas de Claisen**

La condensación mixta de Claisen de dos ésteres diferentes es similar a la condensación aldólica mixta de dos aldehídos o cetonas distintos (sección 23.5). Las reacciones mixtas de Claisen sólo son exitosas cuando uno de los dos componentes éster no tiene hidrógenos α y por tanto no puede formar un ion enolato; por ejemplo, el benzoato de etilo y el formiato de etilo no pueden formar iones enolato y, por lo tanto, no pueden servir como donadores nucleófilos. Sin embargo, pueden actuar como los componentes receptores electrofílicos en las reacciones con otros aniones de éster para dar productos mixtos de β -ceto ésteres.



También pueden realizarse reacciones mixtas similares a las de Claisen entre un éster y una cetona, resultando en la síntesis de una β -dicetona. La reacción funciona mejor cuando el componente éster no tiene hidrógenos α y, por lo tanto, no puede actuar como el donador nucleofílico; por ejemplo, el formiato de etilo da rendimientos altos en la condensación mixta de Claisen con cetonas.



EJEMPLO RESUELTO 23.4

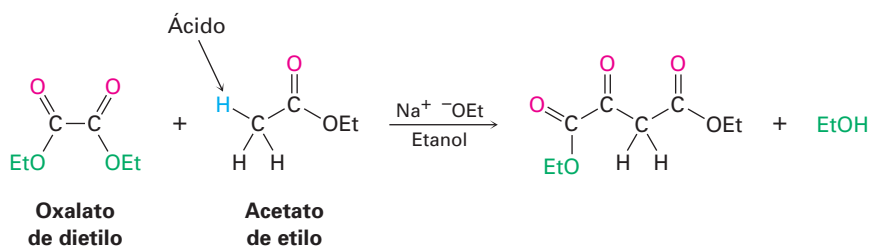
Predicción del producto de una reacción de condensación mixta de Claisen

El oxalato de dietilo, $(Co_2Et)_2$, da con frecuencia rendimientos altos en las reacciones mixtas de Claisen. ¿Qué producto esperarías obtener a partir de una reacción mixta de Claisen del acetato de etilo con el oxalato de dietilo?

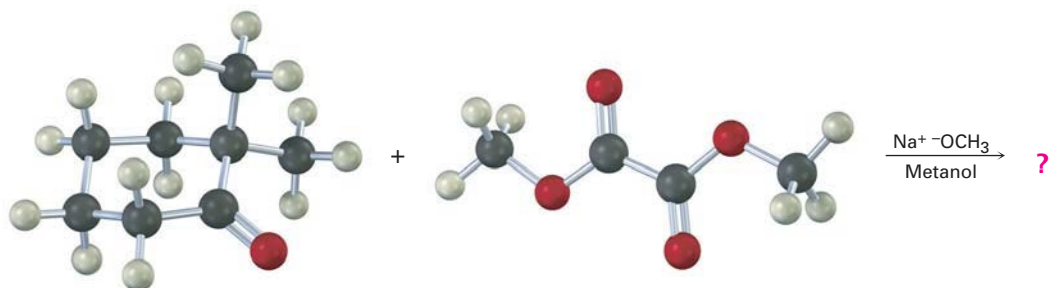
Estrategia

Una reacción mixta de Claisen es efectiva cuando uno de los dos compuestos tiene un átomo de hidrógeno ácido en α . En el caso presente, el acetato de etilo puede convertirse en su ion enolato, pero el oxalato de dietilo no puede hacerlo; por tanto, el acetato de etilo actúa como el nucleófilo y el oxalato de dietilo como el electrófilo.

Solución



Problema 23.13 | ¿Qué producto esperarías de la reacción de Claisen mixta siguiente?

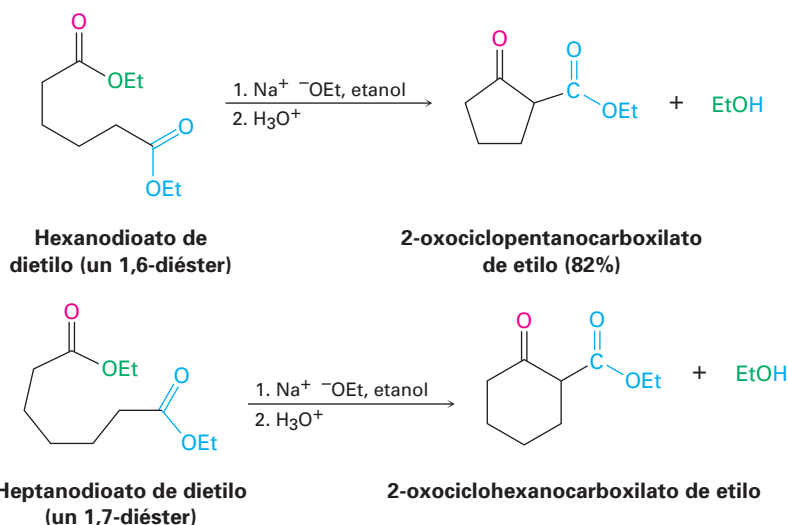


23.9 Condensaciones intramoleculares de Claisen: la ciclación de Dieckmann

Walter Dieckmann

Walter Dieckmann (1869-1925) nació en Hamburgo, Alemania, y recibió su doctorado por la Universidad de Munich. Permaneció en Munich como profesor de química.

Las condensaciones intramoleculares de Claisen pueden realizarse con diésteres, tal como las condensaciones aldólicas intramoleculares pueden realizarse con dicetonas (sección 23.6). Llamada **ciclación de Dieckmann**, la reacción funciona mejor en 1,6-diésteres y en 1,7-diésteres. La ciclación intramolecular de Claisen de un 1,6-diéster da un β -ceto éster cíclico de cinco miembros, y la ciclación de un 1,7-diéster da un β -ceto éster cíclico de seis miembros.



El mecanismo de la ciclación de Dieckmann, que se muestra en la figura 23.6, es el mismo que el de la condensación de Claisen. Uno de los dos grupos éster se convierte en un ion enolato, el cual realiza una sustitución nucleofílica en el grupo acilo del segundo grupo éster en el otro extremo de la molécula, por lo que resulta un producto de β -ceto éster cíclico.

El β -ceto éster cíclico producido en una ciclación de Dieckmann puede alquilarse posteriormente y descarboxilarse por una serie de reacciones análogas a las utilizadas en la síntesis del éster acetoacético (sección 22.7). Por ejemplo, la alquilación y la descarboxilación subsecuente del 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo produce una 2-alcilciclohexanona. La secuencia general de (1) la ciclación de Dieckmann, (2) la alquilación del β -ceto éster y (3) la descarboxilación es un método muy útil para la preparación de ciclohexanonas y ciclopentanonas 2-sustituidas.

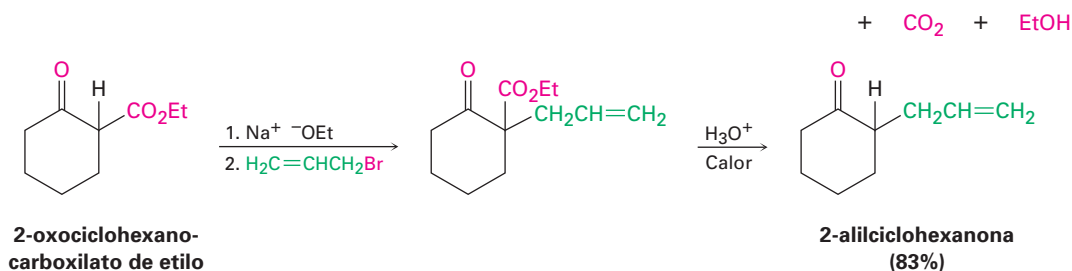
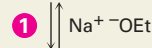
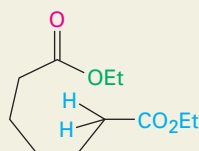
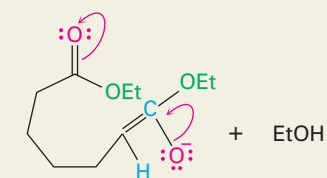


Figura 23.6 MECANISMO: Mecanismo de la ciclación de Dieckmann de un 1,7-diéster para generar un β -ceto éster cíclico como producto.

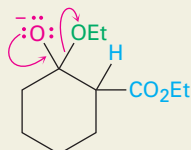
- 1 La base abstrae un hidrógeno ácido en α del átomo de carbono siguiente a uno de los grupos éster, produciendo un ion enolato.



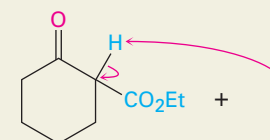
- 2 La adición nucleofílica intramolecular del ion enolato del éster al grupo carbonilo del segundo éster en el otro extremo de la cadena da un intermediario cíclico tetraédrico.



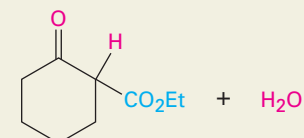
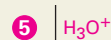
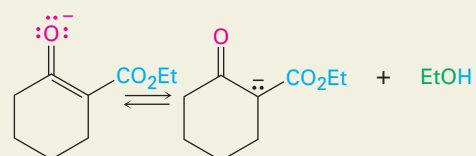
- 3 La pérdida del ion alcóxido del intermediario tetraédrico forma un β -ceto éster cíclico.



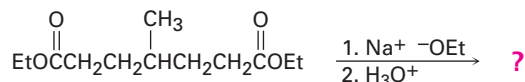
- 4 La desprotonación del β -ceto éster ácido da un ion enolato...



- 5 ... el cual es protonado por la adición de ácido acuoso en el extremo de la reacción para generar el producto neutro del β -ceto éster.



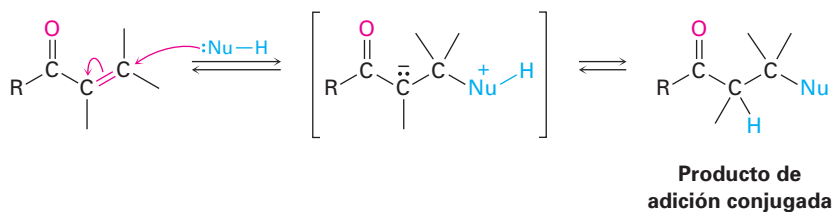
Problema 23.14 ¿Qué producto esperaría de la siguiente reacción?



Problema 23.15 La ciclación de Dieckmann del 3-metilheptanodioato de dietilo da una mezcla de dos productos β -ceto éster. ¿Cuáles son sus estructuras, y por qué se forma una mezcla?

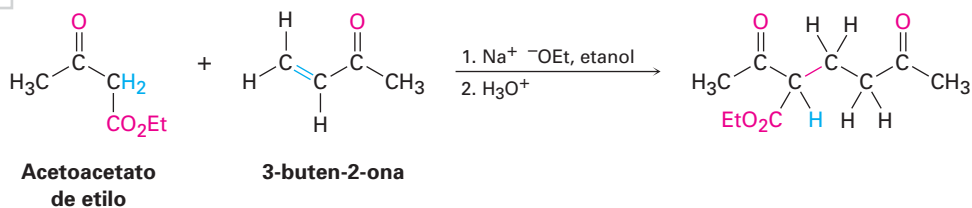
23.10 Adiciones conjugadas carbonílicas: reacción de Michael

En la sección 19.13 vimos que ciertos nucleófilos, como las aminas, reaccionan con aldehídos y cetonas α,β -insaturados para dar el producto de adición conjugada, en vez del producto de adición directa.



Exactamente el mismo tipo de adición conjugada puede ocurrir cuando un ion enolato nucleofílico reacciona con un compuesto carbonílico α,β -insaturado, un proceso conocido como la **reacción de Michael**.

Las mejores reacciones de Michael son aquellas que tienen lugar cuando un ion enolato particularmente estable como el derivado a partir de un β -ceto éster o de otro compuesto 1,3-dicarbonílico se adiciona a una cetona α,β -insaturada no impedida. Por ejemplo, el acetoacetato de etilo reacciona con la 3-buten-2-ona en presencia de etóxido de sodio para generar el producto de adición conjugada.



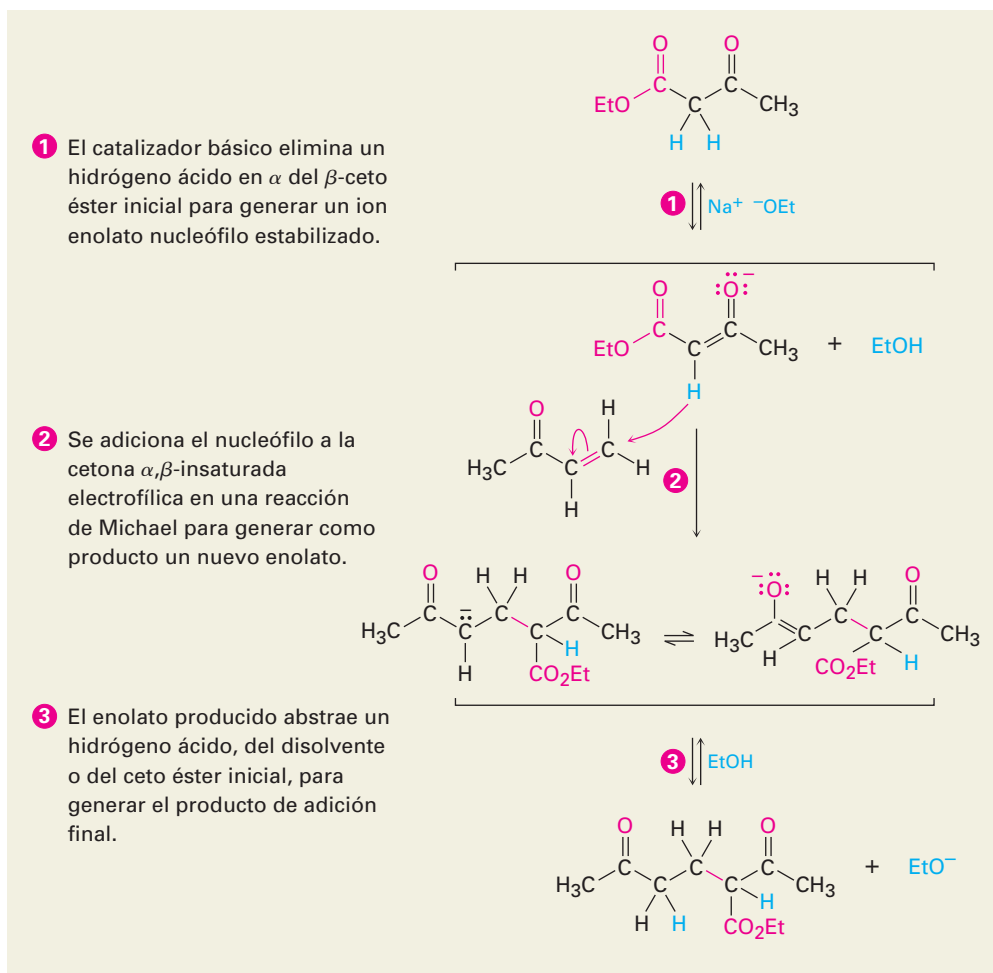
Las reacciones de Michael tienen lugar por la adición de un ion enolato nucleofílico donador al carbono β de un receptor carbonílico α,β -insaturado, de acuerdo con el mecanismo que se muestra en la figura 23.7.

La reacción de Michael ocurre con una variedad de compuestos carbonílicos α,β -insaturados, no sólo con cetonas conjugadas. Los aldehídos insaturados, los ésteres, los tioésteres, los nitrilos, las amidas y los compuestos nitro pueden actuar como el componente receptor electrofílico en las reacciones de Michael (tabla 23.1). De manera similar, pueden utilizarse una variedad de donadores nucleofílicos diferentes, incluyendo las β -dicetonas, los β -ceto ésteres, los ésteres malónicos, los β -ceto nitrilos y los compuestos nitro.

Arthur Michael

Arthur Michael (1853-1942) nació en una familia acomodada en Búfalo, Nueva York. Aunque no recibió un grado universitario formal, estudió en Heidelberg, en Berlín, y en la Escuela de Medicina en París. A su regreso a Estados Unidos, se desempeñó como profesor de química en la Universidad de Tufts (1882-1889, 1894-1907), y después en la Universidad de Harvard (1912-1936). Quizá su contribución más importante a la ciencia es que jugó un papel decisivo al poner en práctica en Estados Unidos el modelo de investigación europeo de la educación de graduados.

Figura 23.7 MECANISMO: Mecanismo de la reacción de Michael entre un β -ceto éster y una cetona α,β -insaturada.



© John McMurry

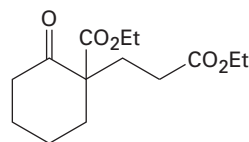
Tabla 23.1 Algunos receptores y donadores de Michael

Receptores de Michael		Donadores de Michael	
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CHCH}$	Propenal	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}'$	β -dicetona
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CHCCH}_3$	3-buten-2-ona	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COEt}$	β -ceto éster
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CHCOEt}$	Propenoato de etilo	$\text{EtOC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COEt}$	Malonato de dietilo
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CHCNH}_2$	Propenamida	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$	β -ceto nitrilo
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}\equiv\text{N}$	Propenonitrilo	RCH_2NO_2	Compuesto nitro
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{NO}_2}{\text{C}}\text{H}$	Nitroetileno		

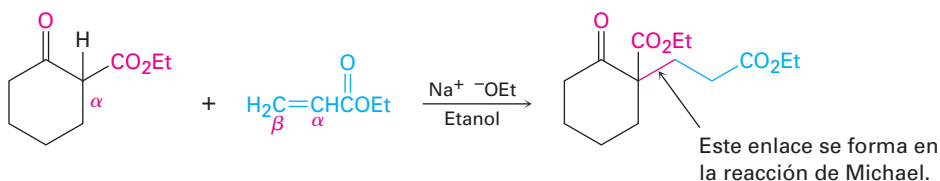
EJEMPLO RESUELTO 23.5

Empleo de la la reacción de Michael

¿Cómo podría obtener el siguiente compuesto utilizando una reacción de Michael?

**Estrategia**

Una reacción de Michael involucra la adición conjugada de un ion enolato estable nucleofílico a un receptor carbonílico α,β -insaturado, lo que genera un producto 1,5-dicarbonílico. Por lo general, el ion enolato estable se deriva de una β -dicetona, de un β -ceto éster, de un éster malónico o de un compuesto similar. El enlace C–C formado en el paso de la adición conjugada es el que está entre el carbono α del donador nucleofílico y el carbono β del receptor insaturado.

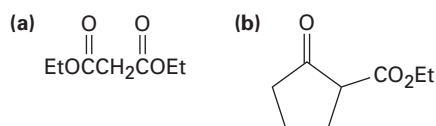
Solución**Problema 23.16**

¿Qué producto obtendría de una reacción de Michael catalizada por una base de la 2,4-pentenediona con cada uno de los receptores α,β -insaturados siguientes?

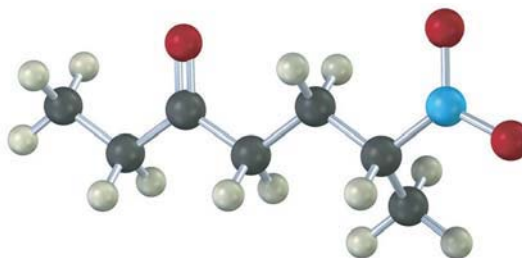
- (a) 2-ciclohexenona (b) Propenonitrilo (c) 2-butenato de etilo

Problema 23.17

¿Qué producto obtendría de la reacción de Michael catalizada por una base de la 3-buten-2-ona con cada uno de los donadores nucleofílicos siguientes?

**Problema 23.18**

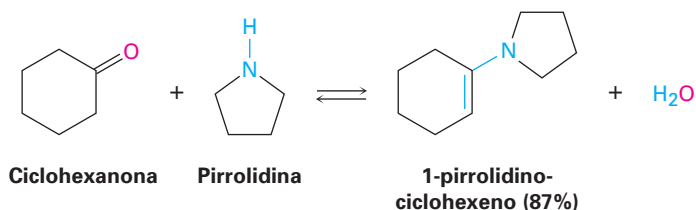
¿Cómo prepararía los compuestos siguientes utilizando una reacción de Michael?



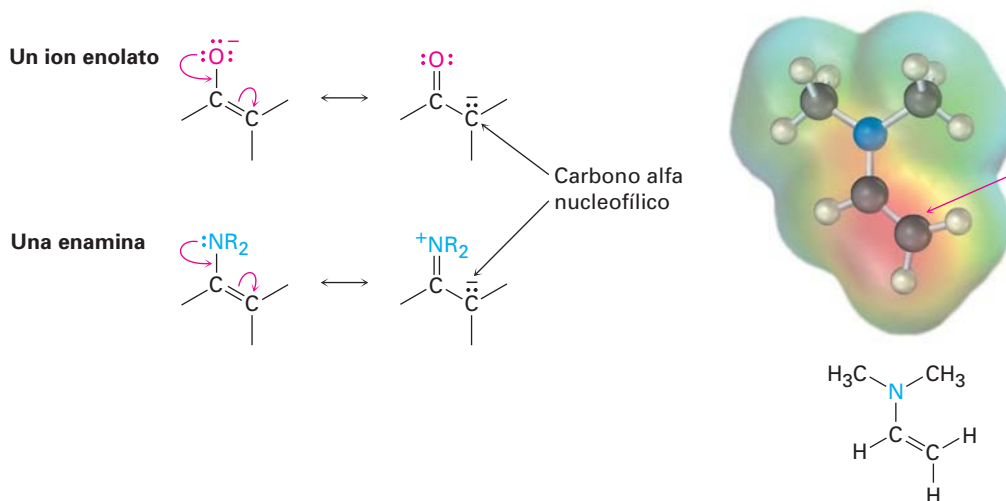
23.11 Condensaciones carbonílicas con enaminas: la reacción de Stork

Además de los iones enolato, también pueden adicionarse otros tipos de nucleófilos de carbono a los receptores α,β -insaturados en reacciones parecidas a la de Michael. Entre los más importantes de estos nucleófilos, particularmente en bioquímica, están las *enaminas*, las cuales se preparan fácilmente por la reacción en-

tre una cetona y una amina secundaria, como vimos en la sección 19.8; por ejemplo:



Como se indica en las siguientes estructuras resonantes, las enaminas son electrónicamente similares a los iones enolato. El traslape del orbital del par de electrones no enlazado del nitrógeno con los orbitales p del enlace doble conduce a un aumento en la densidad electrónica en el átomo de carbono α , haciendo nucleofílico a ese carbono. Un mapa de potencial electrostático del N,N -dimetilaminoetileno muestra este desplazamiento de la densidad electrónica (rojo) hacia la posición α .



Gilbert Stork

Gilbert Stork (1921-) nació en la víspera de Año Nuevo en Bruselas, Bélgica. Recibió su educación secundaria en Francia, su grado profesional en la Universidad de Florida y su doctorado con Samuel McElvain en la Universidad de Wisconsin en 1945. Después de un periodo como profesor en la Universidad de Harvard, fue profesor de química en la Universidad de Columbia desde 1953. Líder mundial en el desarrollo de síntesis orgánicas, Stork ha diseñado varios procedimientos sintéticos útiles nuevos y logrado la síntesis en el laboratorio de varias moléculas complejas.

Las enaminas se comportan de manera muy similar a los iones enolato y participan en muchas reacciones del mismo tipo; por ejemplo, en la **reacción de Stork** se adiciona una enamina a un receptor carbonílico α,β -insaturado en un proceso parecido al de Michael. El producto inicial es hidrolizado por un ácido acuoso (sección 19.8) para producir un compuesto 1,5-dicarbonílico, por lo tanto, la reacción general es una secuencia de tres pasos: (1) la formación de la enamina a partir de una cetona, (2) la adición de Michael a un compuesto carbonílico α,β -insaturado y (3) la hidrólisis de la enamina para formar de nuevo la cetona.

El efecto neto de la reacción de Stork es la adición de Michael de una cetona a un compuesto carbonílico α,β -insaturado; por ejemplo, la ciclohexanona reacciona con la amina cíclica pirrolidina para producir una enamina; la reacción posterior con una enona como la 3-buten-2-ona produce un aducto de Michael; y la hidrólisis acuosa completa la secuencia para producir una 1,5-dicetona (figura 23.8).

Existen dos ventajas de la reacción de Michael de enaminas frente a la de Michael del ion enolato que hacen a las enaminas tan útiles en las rutas biológicas. Primero, una enamina es neutra, se prepara y se maneja fácilmente, mientras

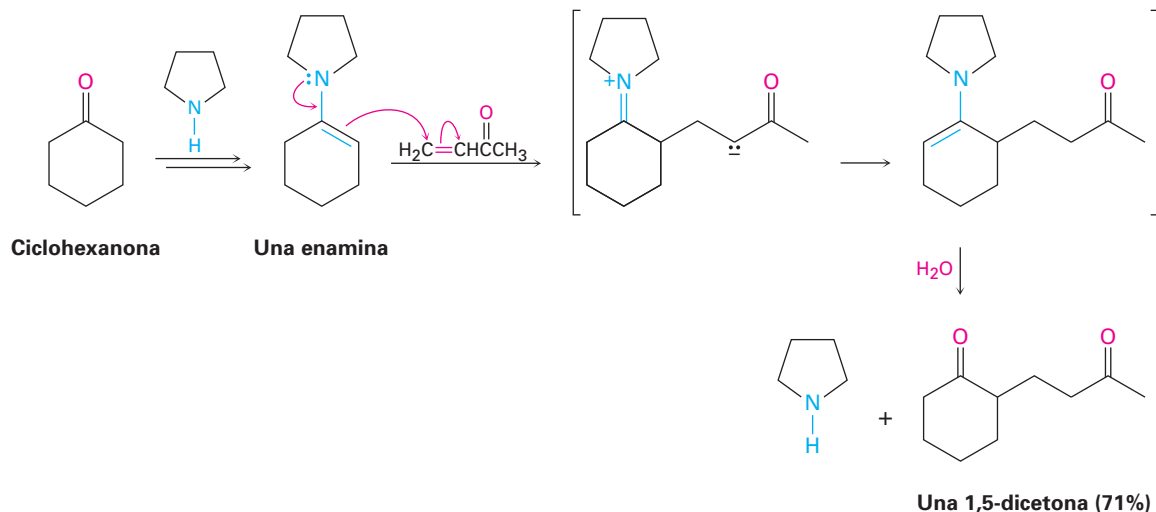


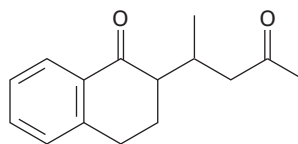
Figura 23.8 La reacción de Stork entre la ciclohexanona y la 3-buten-2-ona. La ciclohexanona primero se convierte en una enamina, la enamina se adiciona a la cetona α,β -insaturada en una reacción de Michael, y el producto de adición conjugada se hidroliza para producir una 1,5-dicetona.

que un ion enolato está cargado, a veces es difícil de preparar y debe manejarse con cuidado. Segundo, una enamina de una *monocetona* puede utilizarse en la adición de Michael, mientras que sólo pueden utilizarse los iones enolato de compuestos β -dicarbonílicos.

EJEMPLO RESUELTO 23.6

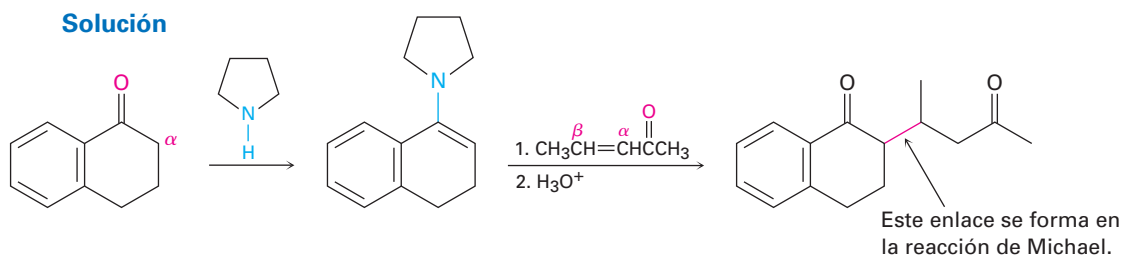
Empleo de la reacción de enaminas de Stork

¿Cómo podría utilizar la reacción de enaminas para preparar el siguiente compuesto?



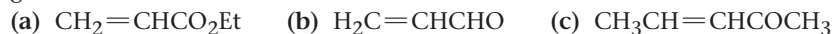
Estrategia

El resultado general de una reacción de enaminas es la adición de Michael de una cetona como donador nucleofílico a un compuesto carbonílico α,β -insaturado como receptor electrofílico, lo que produce un producto 1,5-dicarbonílico. El enlace C–C formado en el paso de la adición de Michael es el que está entre el carbono α de la cetona nucleofílica y el carbono β del receptor insaturado.

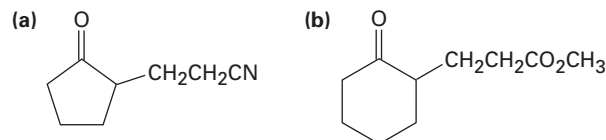


Problema 23.19

¿Qué productos resultarían después de la hidrólisis de la reacción de la enamina preparada a partir de ciclopentanona y pirrolidina con los receptores α,β -insaturados siguientes?

**Problema 23.20**

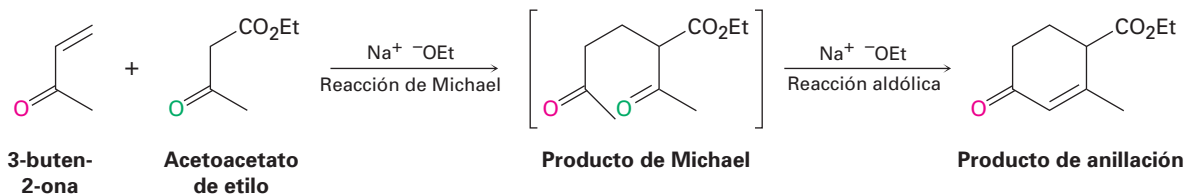
Muestre cómo podría utilizar la reacción de enaminas para preparar cada uno de los siguientes compuestos



23.12 La reacción de anillación de Robinson

Las reacciones de condensación carbonílicas se encuentran entre los métodos más versátiles disponibles para la síntesis de moléculas complejas. Si colocamos algunas reacciones fundamentales en la secuencia apropiada, pueden realizarse algunas transformaciones muy útiles. Un ejemplo de esto es la **reacción de anillación de Robinson** para la síntesis de moléculas policíclicas. La palabra *anillación* proviene del latín *annulus*, que significa “anillo”, así que una reacción de anillación construye un anillo nuevo en una molécula.

La reacción de anillación de Robinson es un proceso de dos pasos que combina una reacción de Michael con una reacción aldólica intramolecular. Se efectúa entre un donador nucleofílico, como un β -ceto éster, una enamina o una β -dicetona, y una cetona α,β -insaturada receptora, como la 3-buten-2-ona. El producto es una 2-ciclohexenona sustituida.



Sir Robert Robinson

Sir Robert Robinson (1886-1975) nació en Chesterfield, Inglaterra, y recibió su doctorado por la Universidad de Manchester con William Henry Perkin Jr. Después de varios puestos académicos, se mudó en 1930 a la Universidad de Oxford, donde permaneció hasta su retiro en 1955. Un alpinista consumado, Robinson desempeñó un papel decisivo en el desarrollo de las descripciones mecanísticas de las reacciones que utilizamos ahora. Recibió el Premio Nobel de Química en 1947.

El primer paso de la anillación de Robinson es una reacción de Michael simple. Una enamina o un ion enolato de un β -ceto éster o de una β -dicetona efectúa una adición conjugada a una cetona α,β -insaturada, produciendo una 1,5-dicetona. Pero como vimos en la sección 23.6, las 1,5-dicetonas experimentan la condensación aldólica intramolecular para producir ciclohexenonas cuando son tratadas con una base, por tanto, el producto final contiene un anillo de seis miembros, y se ha realizado una reacción de anillación. Un ejemplo ocurre durante la síntesis comercial de la hormona esteroidea estrona (figura 23.9).

En este ejemplo, la β -dicetona 2-metil-1,3-ciclopentanodiona se utiliza para generar el ion enolato requerido para la reacción de Michael y se utiliza como receptor una cetona α,β -insaturada aril sustituida. La reacción de Michael catalizada por una base entre dos compuestos produce una tricetona como intermediaria, la cual se cicla mediante una condensación aldólica intramolecular para dar un producto de anillación de Robinson. Se requieren varias transformaciones posteriores para completar la síntesis de la estrona.

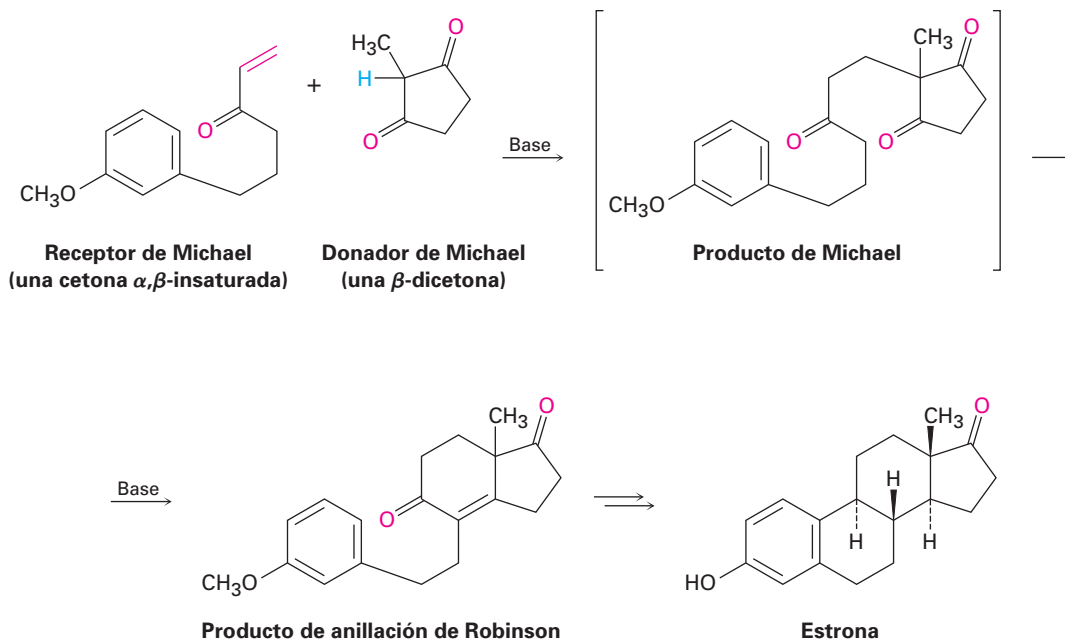
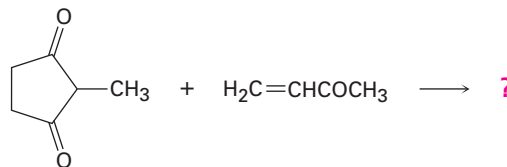


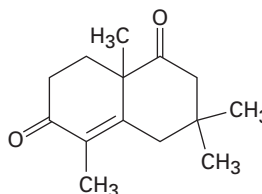
Figura 23.9 La reacción de anillación de Robinson se utiliza en la síntesis comercial de la hormona esteroidea estrona. El donador nucleofílico es una β -dicetona.

Problema 23.21 ¿Qué producto esperarías de la reacción de anillación de Robinson de la 2-metil-1,3-ciclopentanodiona con la 3-buten-2-ona?



2-metil-1,3-ciclopentano- **3-buten-2-ona**
diona

Problema 23.22 ¿Cómo prepararía el siguiente compuesto utilizando una reacción de anillación de Robinson entre una β -dicetona y una cetona α,β -insaturada? Dibuje las estructuras de ambos reactivos y del producto intermediario de la adición de Michael.



23.13 Algunas reacciones biológicas de condensación carbonílica

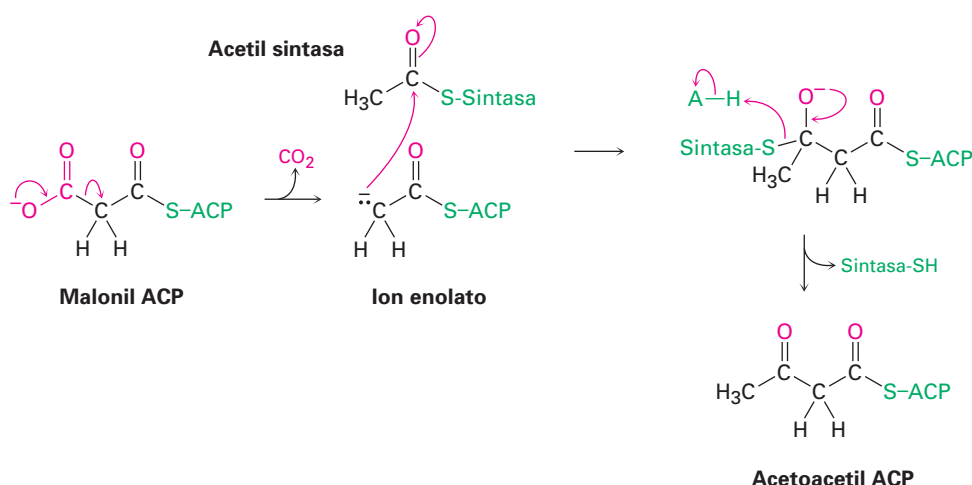
Reacciones aldólicas biológicas

Las reacciones aldólicas se efectúan en muchas rutas biológicas, pero son particularmente importantes en el metabolismo de los carbohidratos, donde las enzimas llamadas *aldolasas* catalizan la adición de un ion enolato de una cetona a un aldehído. Las aldolasas se encuentran en todos los organismos y son de dos tipos. Las aldolasas del tipo I se encuentran principalmente en los animales y en las plantas superiores; las aldolasas del tipo II se encuentran principalmente en los hongos y bacterias. Ambos tipos catalizan el mismo tipo de reacción, pero las aldolasas del tipo I operan a través de una enamina, mientras que las aldolasas del tipo II requieren un ion metálico (generalmente Zn^{2+}) como ácido de Lewis y operan a través de un ion enolato.

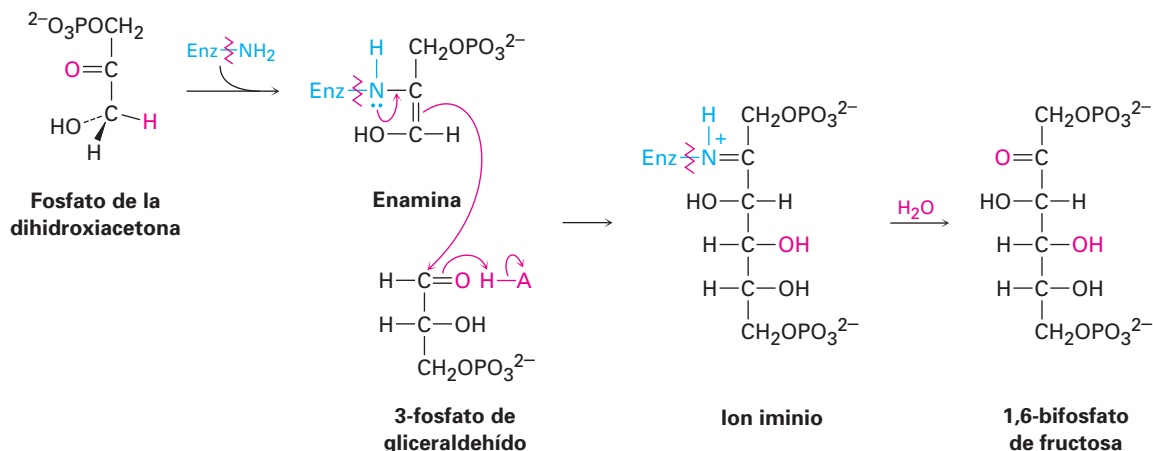
Un ejemplo de una reacción catalizada por aldolasa se efectúa en la biosíntesis de la glucosa cuando el fosfato de la dihidroxiacetona reacciona con el 3-fosfato de gliceraldehído para dar el 1,6-bisfosfato de fructosa. En los animales y plantas superiores, el fosfato de la dihidroxiacetona se convierte primero en una enamina mediante la reacción con el grupo $-NH_2$ de un aminoácido lisina en la enzima. La enamina se adiciona al 3-fosfato de gliceraldehído, y se hidroliza el ion iminio que resulta de esta reacción. En las bacterias y hongos, la reacción aldólica se efectúa directamente, con el grupo carbonilo de la cetona del 3-fosfato de gliceraldehído complejada a un ion Zn^{2+} para hacerla un mejor receptor (figura 23.10, página 902).

Condensaciones de Claisen biológicas

Las condensaciones de Claisen, al igual que las reacciones aldólicas, también se efectúan en un gran número de rutas biológicas; por ejemplo, en la biosíntesis de los ácidos grasos un ion enolato generado por la descarboxilación (sección 22.7) del malonil ACP se adiciona al grupo carbonilo del otro grupo acilo unido a través de una unión tioéster a una enzima sintasa. El intermediario tetraédrico que resulta, entonces expulsa la sintasa, produciendo acetoacetyl ACP.



Aldolasa tipo I



Aldolasa tipo II

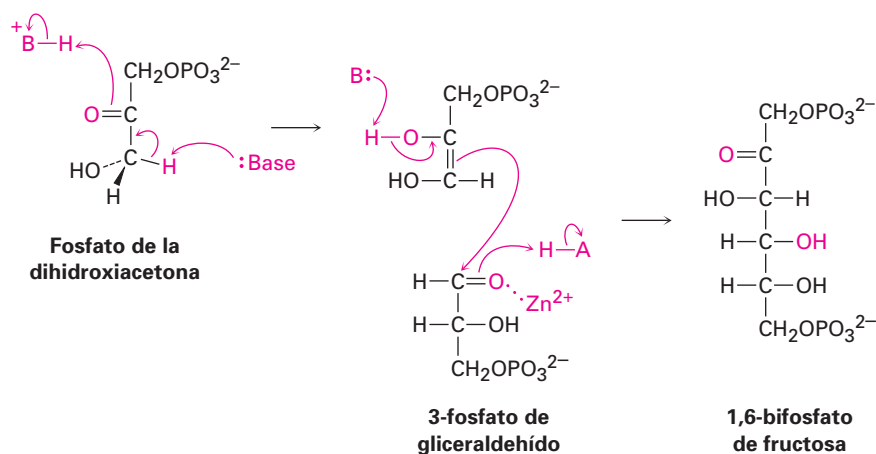
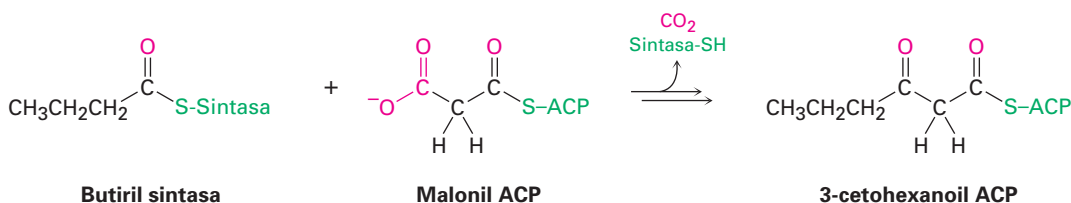


Figura 23.10 Mecanismo de las reacciones de las aldolasas tipo I y tipo II en la biosíntesis de la glucosa.

Las condensaciones mixtas de Claisen (sección 23.8) también se efectúan con frecuencia en los organismos vivos, particularmente en las rutas para la biosíntesis de los ácidos grasos que discutiremos en la sección 29.4; por ejemplo, la butiril sintasa reacciona con malonil ACP en una condensación mixta de Claisen para dar 3-cetoheptanoil ACP.



Un prólogo al metabolismo

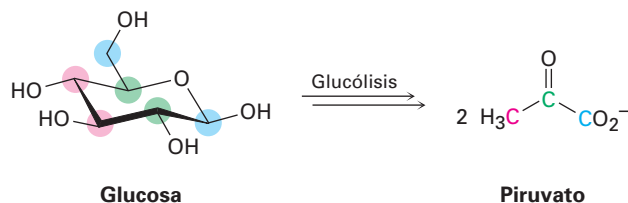


© Erich Lessing/Art Resource, NY

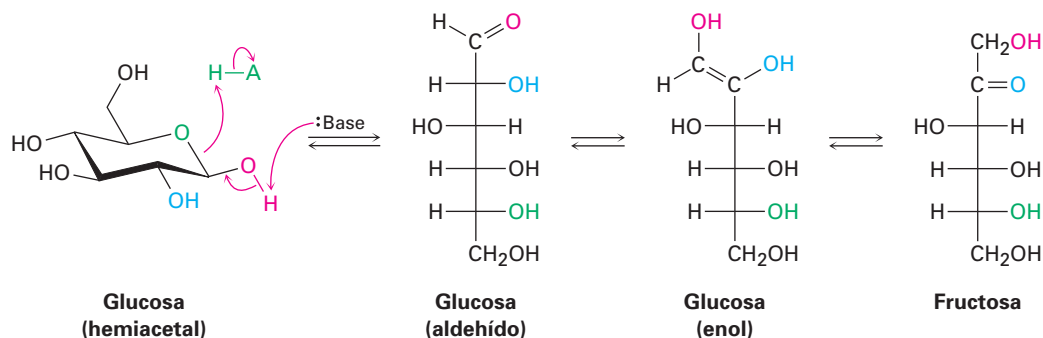
Usted es lo que come; las moléculas de los alimentos son metabolizadas por rutas que comprenden las cuatro reacciones principales del grupo carbonilo.

La bioquímica es la química del carbonilo, y casi todas las rutas metabólicas utilizadas por los organismos vivos incluyen una o más de las cuatro reacciones fundamentales del grupo carbonilo que hemos visto en los capítulos 19 al 23. La digestión y la degradación metabólica de todas las clases principales de moléculas alimenticias —grasas, carbohidratos y proteínas— ocurren mediante reacciones de adición nucleofílica, sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo, sustituciones en α y condensaciones carbonílicas. De manera similar, las hormonas y otras moléculas biológicas fundamentales se forman a partir de precursores más pequeños siguiendo estas mismas reacciones del grupo carbonilo.

Tome por ejemplo, la *glucólisis*, la ruta metabólica por la cual los organismos convierten la glucosa en piruvato como el primer paso para la extracción de la energía a partir de los carbohidratos.

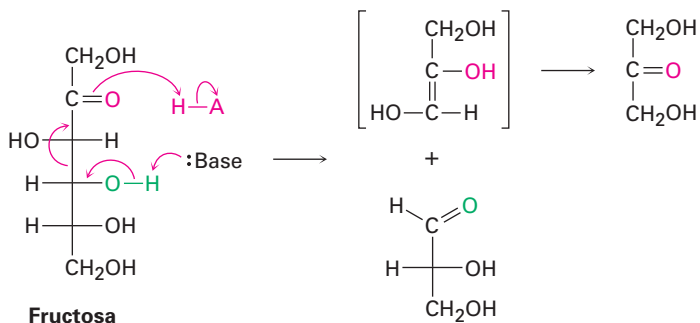


La glucólisis es un proceso de diez pasos que comienza con la isomerización de la glucosa de su forma hemiacetal cíclica a su forma de aldehído de cadena abierta —una reacción inversa de adición nucleofílica—. A continuación el aldehído experimenta la tautomerización para producir un enol, el cual experimenta otra tautomerización para producir la fructosa (una cetona).



(continúa)

Por una reacción aldólica inversa se rompe la fructosa, una β -hidroxi cetona, en dos moléculas con tres carbonos (una cetona y un aldehído). Todavía ocurren otras reacciones del grupo carbonilo hasta dar como resultado el piruvato.

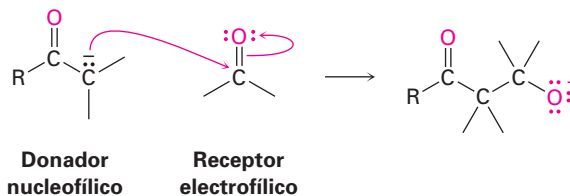


Estos pocos ejemplos son sólo una introducción; en el capítulo 29 veremos con más detalle varias de las rutas metabólicas principales. Lo primordial es que usted aún no ha visto el final de la química del grupo carbonilo. Un dominio sólido de las reacciones del grupo carbonilo resulta esencial para comprender la bioquímica.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

ciclación de Dieckmann, 892
 reacción aldólica, 878
 reacción de anillación de Robinson, 899
 reacción de condensación carbonílica, 877
 reacción de condensación de Claisen, 888
 reacción de Michael, 894
 reacción de Stork, 897

Una **reacción de condensación carbonílica** tiene lugar entre dos compuestos carbonilo y comprende los pasos de adición nucleofílica y de sustitución en α . Un compuesto carbonilo (el donador) se convierte por una base en un ion enolato nucleofílico, el cual se adiciona al grupo carbonilo electrofílico del segundo compuesto (el receptor). La molécula donadora experimenta una sustitución en α , mientras que la molécula receptora experimenta una adición nucleofílica.



La **reacción aldólica** es una condensación carbonílica que ocurre entre dos moléculas de aldehído o cetona. Las reacciones aldólicas son reversibles, lo que conduce primero a un β -hidroxi aldehído o cetona y después a un producto α,β -insaturado. Las condensaciones aldólicas mixtas entre dos aldehídos o cetonas diferentes por lo general dan una mezcla de los cuatro productos posibles; sin embargo, una reacción mixta puede ser exitosa si uno de los dos compuestos es un donador inusualmente bueno (por ejemplo, acetoacetato de etilo) o si puede actuar únicamente como un receptor (por ejemplo, formaldehído y benzaldehído). Las condensaciones aldólicas intramoleculares de 1,4- y 1,5-dicetonas también son exitosas y proporcionan una buena manera para preparar anillos de cinco y seis miembros.

La **reacción de Claisen** es una condensación carbonílica que ocurre entre dos moléculas de éster y da como producto un β -ceto éster. Las condensaciones

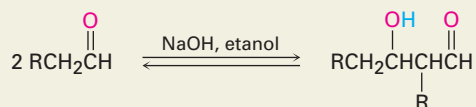
mixtas de Claisen entre dos ésteres distintos sólo son exitosas cuando uno de los dos compuestos no tiene hidrógenos ácidos en α (por ejemplo, benzoato de etilo y formiato de etilo) y, por lo tanto, sólo pueden funcionar como compuestos receptores. Las condensaciones intramoleculares de Claisen, llamadas **reacciones de ciclación de Dieckmann**, proveen síntesis excelentes de β -ceto ésteres cíclicos con cinco o seis miembros comenzando a partir de 1,6- y 1,7-diésteres.

La adición conjugada de un nucleófilo de carbono a un receptor α,β -insaturado se conoce como **reacción de Michael**. Las mejores reacciones de Michael se efectúan entre donadores inusualmente ácidos (β -ceto ésteres o β -dicetonas) y receptores α,β -insaturados no impedidos. Las enaminas, preparadas por la reacción de una cetona con una amina disustituida, también son buenos donadores de Michael.

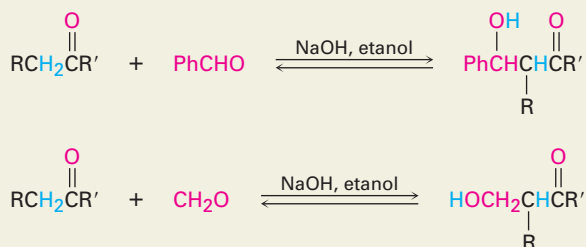
Las reacciones de condensación carbonílica se utilizan ampliamente en síntesis. Un ejemplo de su versatilidad es la **reacción de anillación de Robinson**, la cual conduce a la formación de una ciclohexenona sustituida. El tratamiento de una β -dicetona o de un β -ceto éster con una cetona α,β -insaturada conduce primero a una adición de Michael, la cual es seguida por la ciclación aldólica intramolecular. Las reacciones de condensación también son utilizadas ampliamente en la naturaleza para la biosíntesis de moléculas como grasas y esteroides.

RESUMEN DE REACCIONES

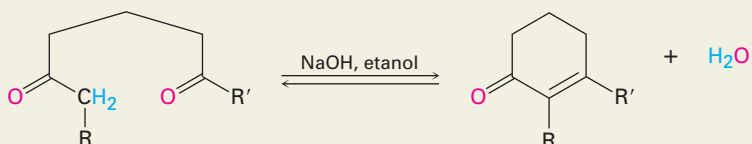
1. Reacción aldólica (sección 23.1)



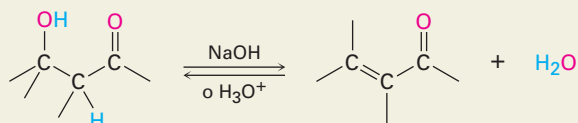
2. Reacción aldólica mixta (sección 23.5)



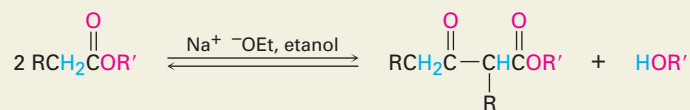
3. Reacción aldólica intramolecular (sección 23.6)



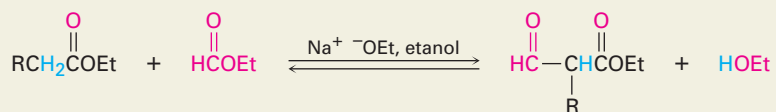
4. Deshidratación de productos aldólicos (sección 23.3)



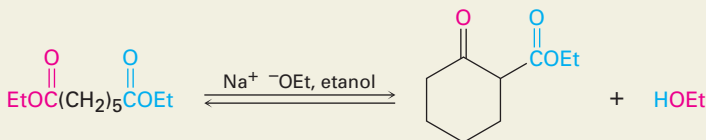
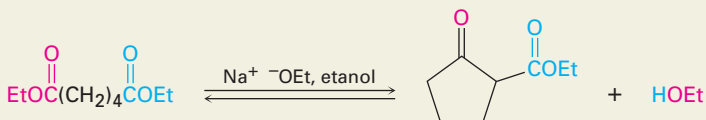
5. Reacción de condensación de Claisen (sección 23.7)



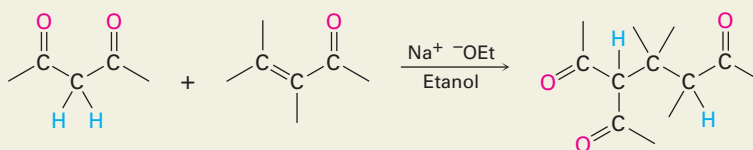
6. Reacción de condensación mixta de Claisen (sección 23.8)



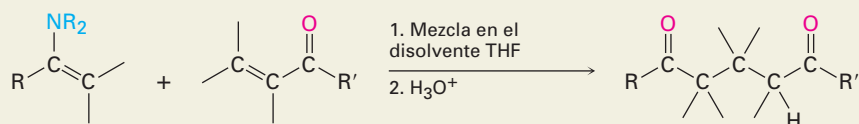
7. Condensación intramolecular de Claisen (ciclación de Dieckmann; sección 23.9)



8. Reacción de Michael (sección 23.10)



9. Condensaciones carbonílicas con enaminas (reacción de Stork; sección 23.11)



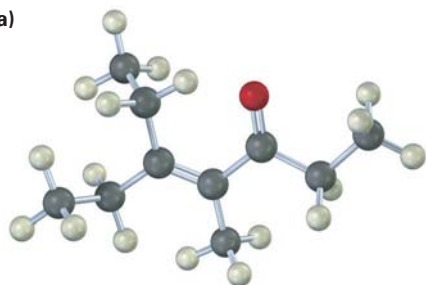
EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

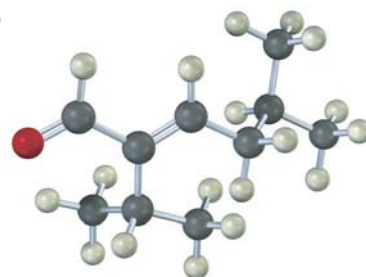
(Los problemas 23.1 a 23.22 aparecen dentro del capítulo.)

23.23 ¿Qué cetonas o aldehídos podrían haber sido preparados a partir de las siguientes enonas por la reacción aldólica?

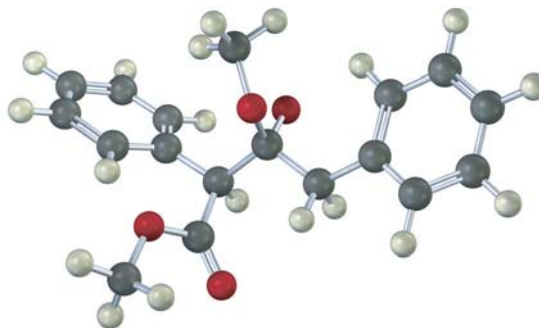
(a)



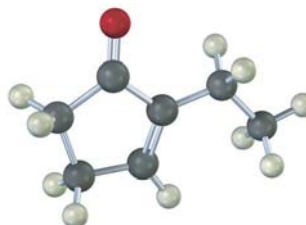
(b)



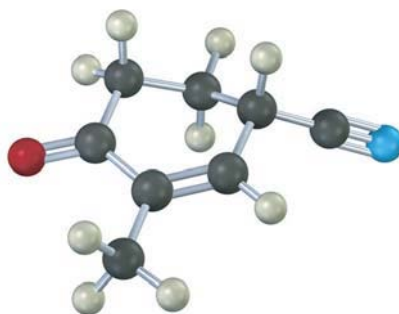
23.24 La siguiente estructura representa un intermediario formado por la adición de un ion enolato de éster a una segunda molécula de éster. Identifique el reactivo, el grupo saliente y el producto.



23.25 La siguiente molécula fue formada por una reacción aldólica intramolecular. ¿Qué precursor dicarbonílico fue utilizado para su preparación?

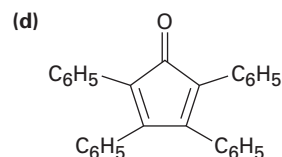
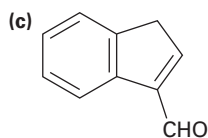
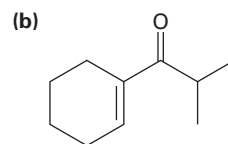
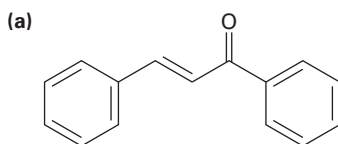


- 23.26** La siguiente molécula fue formada por la reacción de anillación de Robinson. ¿Qué reactivos fueron utilizados?



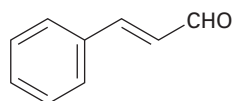
PROBLEMAS ADICIONALES

- 23.27** ¿Cuáles de los siguientes compuestos esperaría que experimenten autocondensación aldólica? Muestre el producto de cada reacción exitosa.
- (a) Trimetilacetaldehído (b) Ciclobutanona
(c) Benzofenona (difeníl cetona) (d) 3-pentanona
(e) Decanal (f) 3-fenil-2-propenal
- 23.28** ¿Cómo podría sintetizar cada uno de los siguientes compuestos utilizando una reacción aldólica? Muestre la estructura del (los) aldehído(s) o cetona(s) inicial(es) que utilizaría en cada caso.



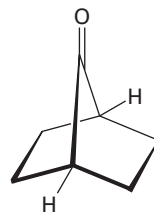
- 23.29** ¿Qué producto esperaría obtener de la ciclación aldólica del hexanodial, $\text{OHCCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$?
- 23.30** La ciclación aldólica intramolecular de la 2,5-heptanodiona con NaOH acuoso genera una mezcla de dos productos enona en la relación aproximada 9:1. Escriba sus estructuras y muestre cómo se forma cada uno.
- 23.31** El producto principal formado por la ciclación aldólica intramolecular de la 2,5-heptanodiona (problema 23.30) tiene dos señales singulete en el espectro de RMN- ^1H a 1.65 ppm y 1.90 ppm, y no tiene absorciones en el intervalo de 3 a 10 ppm. ¿Cuál es su estructura?
- 23.32** El tratamiento del producto menor formado en la ciclación aldólica intramolecular de la 2,5-heptanodiona (problemas 23.30 y 23.31) con NaOH acuoso se convierte en el producto principal. Proponga un mecanismo que explique esta isomerización catalizada por una base.

- 23.33** La reacción aldólica es catalizada por un ácido al igual que con una base. ¿Cuál es el nucleófilo reactivo en la reacción aldólica catalizada por un ácido? Proponga un mecanismo.
- 23.34** ¿Cómo puede explicar el hecho de que la 2,2,6-trimetilciclohexanona no genera un producto aldólico detectable aun cuando tiene un hidrógeno ácido en α ?
- 23.35** El cinamaldehído, el constituyente aromático del aceite de canela, puede sintetizarse por una condensación aldólica mixta. Muestre las materias primas que utilizaría y escriba la reacción.

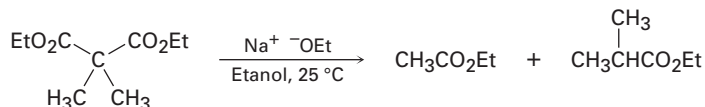


Cinamaldehído

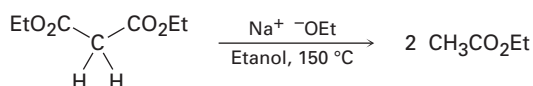
- 23.36** La cetona bicíclica que se muestra abajo no experimenta autocondensación aldólica aun cuando tiene dos átomos de hidrógeno α . Explique.



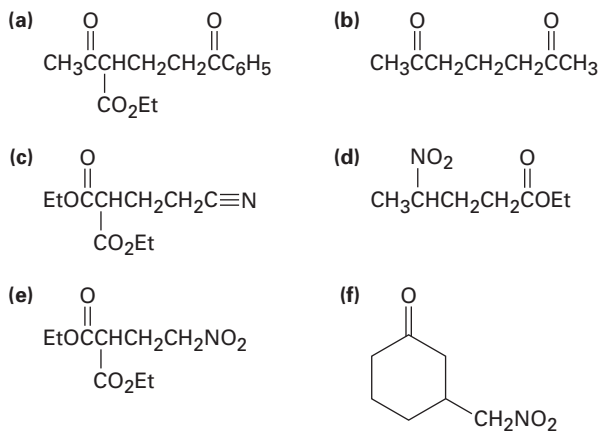
- 23.37** ¿Qué productos de condensación esperaría obtener por el tratamiento de las siguientes sustancias con etóxido de sodio en etanol?
- (a) Butanoato de etilo (b) Cicloheptanona
(c) 3,7-nonanodiona (d) 3-fenilpropanal
- 23.38** En la reacción mixta de Claisen de la ciclopentanona con formiato de etilo, se obtiene un rendimiento mucho mayor del producto deseado mezclando primero los dos componentes carbonílicos y adicionando después una base, en lugar de mezclar primero una base con la ciclopentanona y adicionando después el formiato de etilo. Explique.
- 23.39** Dé las estructuras de los productos de condensación de Claisen posibles de las siguientes reacciones. Diga cuál, si lo hay, esperaría que predomine en cada caso.
- (a) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Et} + \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
(c) $\text{EtOCO}_2\text{Et} + \text{Ciclohexanona}$ (d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} + \text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$
- 23.40** El dimetilacetoacetato de etilo reacciona instantáneamente a temperatura ambiente cuando se trata con ion etóxido para generar dos productos, acetato de etilo y 2-metilpropanoato de etilo. Proponga un mecanismo para esta reacción de ruptura.



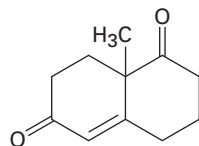
- 23.41** Al contrario de la reacción rápida que se muestra en el problema 23.40, el acetoacetato de etilo requiere una temperatura superior a 150°C para experimentar el mismo tipo de reacción de ruptura. ¿Cómo puede explicar la diferencia en la reactividad?



23.42 ¿Cómo podrían prepararse los siguientes compuestos utilizando reacciones de Michael? Muestre en cada caso el donador nucleofílico y el receptor electrofílico.

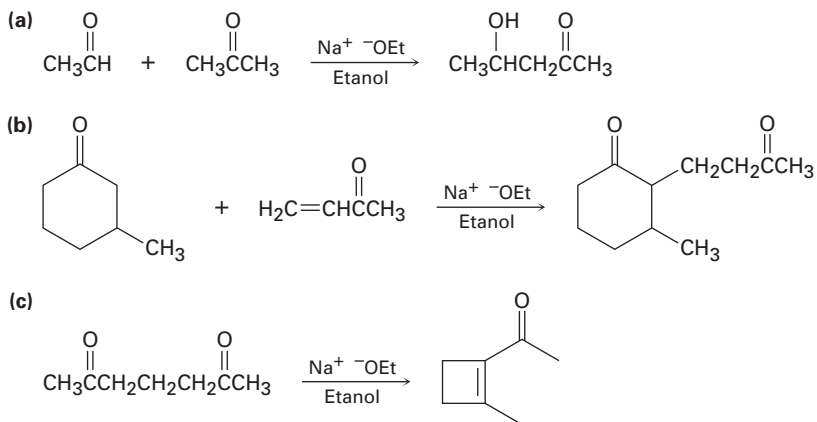


23.43 La llamada cetona de Wieland-Miescher es una materia prima valiosa utilizada en la síntesis de hormonas esteroidales. ¿Cómo podría prepararla a partir de 1,3-ciclohexanodiona?

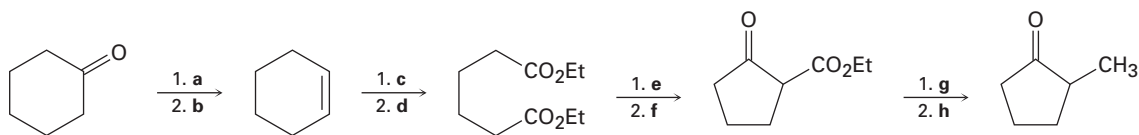


Cetona de Wieland-Miescher

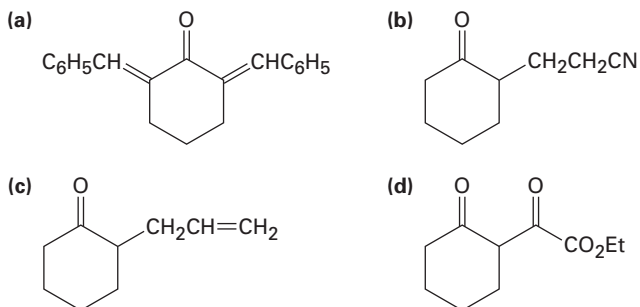
23.44 Es poco probable que las siguientes reacciones provean el producto indicado en rendimiento alto. ¿Qué es lo incorrecto en cada una?



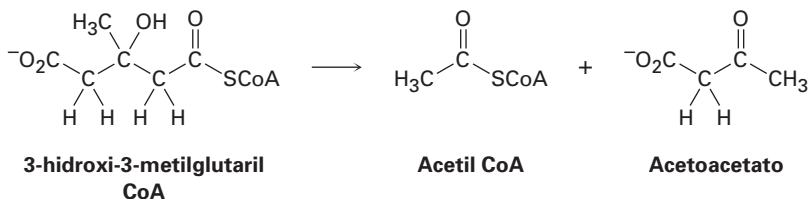
23.45 Dé los reactivos faltantes a-h en el siguiente esquema:



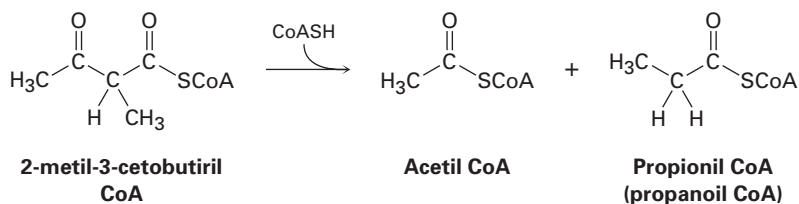
23.46 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir de la ciclohexanona?



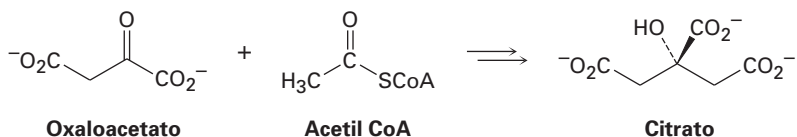
23.47 La leucina, uno de los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas, se metaboliza por una ruta que incluye el paso siguiente. Proponga un mecanismo.



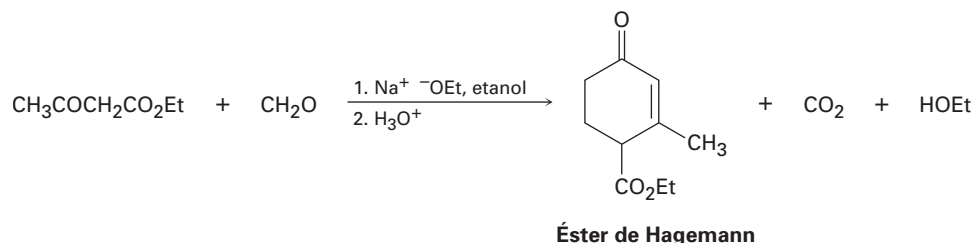
23.48 La isoleucina, otro de los veinte aminoácidos que se encuentran en las proteínas, se metaboliza por una ruta que incluye el paso siguiente. Proponga un mecanismo.



23.49 El primer paso en el ciclo del ácido cítrico es la reacción del oxaloacetato con acetil CoA para dar citrato. Proponga un mecanismo, utilizando catalizadores ácidos o básicos cuando se requiera.



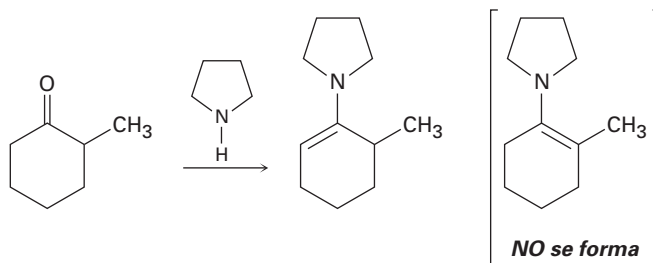
23.50 El compuesto conocido como *éster de Hagemann* se prepara por el tratamiento de una mezcla de formaldehído y acetoacetato de etilo con una base, seguido por la descarboxilación catalizada por un ácido.



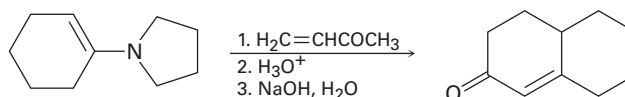
- (a) El primer paso es una condensación parecida a la aldólica entre el acetoacetato de etilo y el formaldehído para generar un producto α,β -insaturado. Escriba la reacción y muestre la estructura del producto.
- (b) El segundo paso es una reacción de Michael entre el acetoacetato de etilo y el producto insaturado del primer paso. Muestre la estructura del producto.

23.51 El tercer y cuarto pasos en la síntesis del éster de Hagemann a partir del acetoacetato de etilo y del formaldehído (problema 23.50) son una ciclación aldólica intramolecular para producir una ciclohexenona sustituida, y una reacción de descarboxilación. Escriba ambas reacciones y muestre los productos de cada paso.

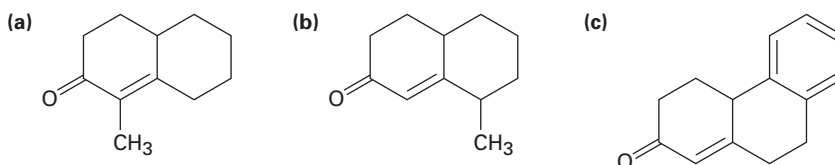
23.52 Cuando la 2-metilciclohexanona se convierte en una enamina, sólo se forma un producto a pesar del hecho de que la cetona inicial es asimétrica. Construya los modelos moleculares de los dos productos posibles, y explique el hecho de que el único producto tiene el enlace doble alejado del carbono metilsubstituido.



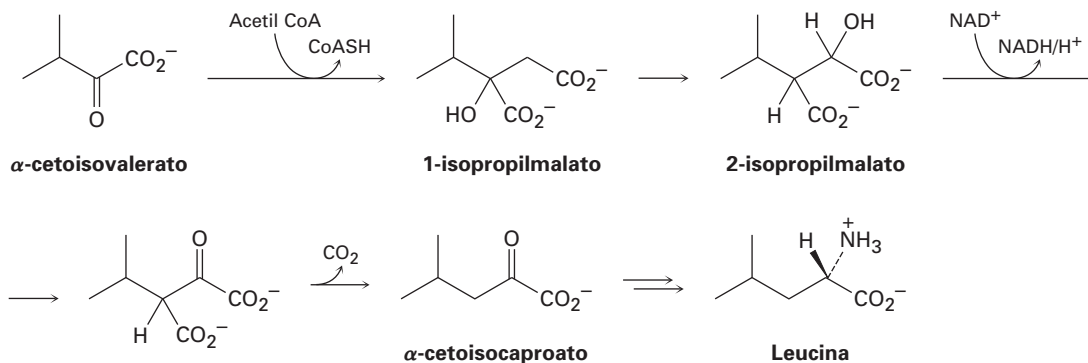
23.53 La reacción de enamina de Stork y la reacción aldólica intramolecular pueden realizarse en secuencia para permitir la síntesis de ciclohexenonas. Por ejemplo, la reacción de la enamina pirrolidina de la ciclohexanona con 3-buten-2-ona, seguida por la hidrólisis de la enamina y el tratamiento con una base, genera el producto indicado. Escriba cada paso y muestre el mecanismo de cada uno.



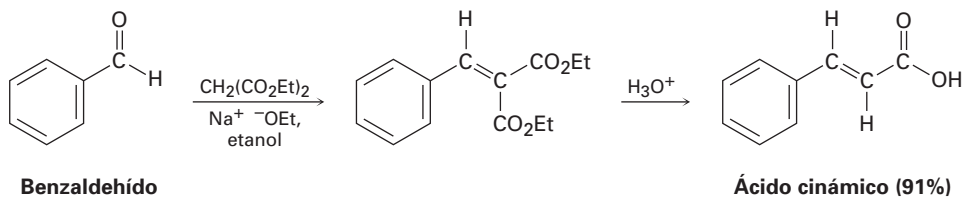
23.54 ¿Cómo puede preparar las siguientes ciclohexenonas combinando una reacción de enamina de Stork con una condensación aldólica intramolecular? (Véase el problema 23.53.)



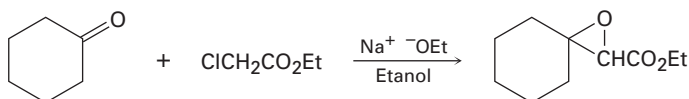
23.55 El aminoácido leucina se biosintetiza a partir del α -cetoisovalerato por la siguiente secuencia de pasos. Muestre el mecanismo de cada uno.



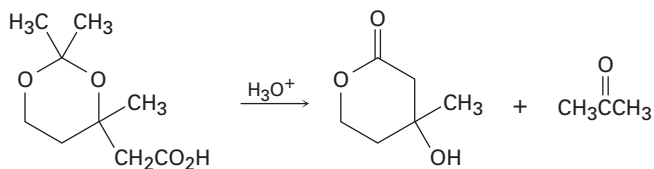
23.56 La reacción de Knoevenagel es una reacción de condensación carbonílica de un éster con un aldehído o una cetona para generar un producto α,β -insaturado. Muestre el mecanismo de la reacción de Knoevenagel del malonato de dietilo con benzaldehído.



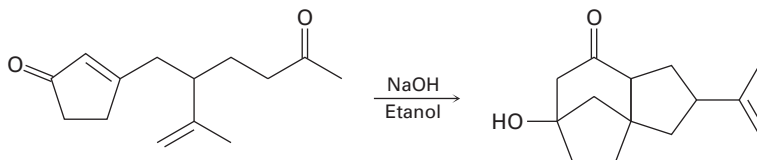
23.57 La reacción de Darzens involucra una condensación catalizada por una base en dos pasos del cloroacetato de etilo con una cetona para producir un éster epoxi. El primer paso es una reacción de condensación carbonílica, y el segundo paso es una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.



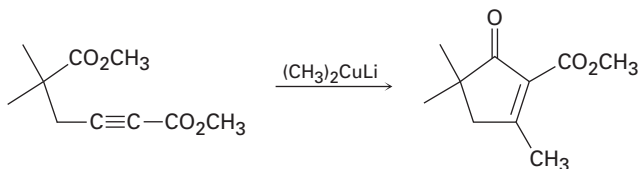
23.58 La siguiente reacción involucra una hidrólisis seguida por una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular en el grupo acilo. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.



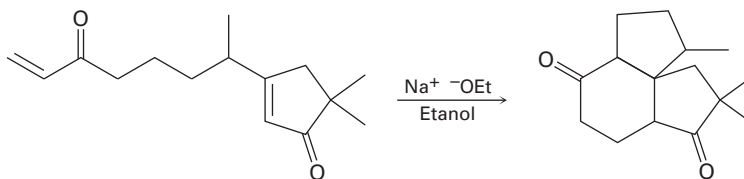
23.59 La siguiente reacción involucra una reacción de Michael intramolecular seguida por una reacción aldólica intramolecular. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.



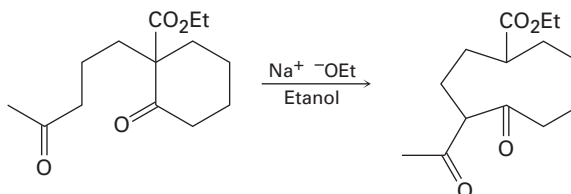
23.60 La siguiente reacción involucra una reacción de adición conjugada seguida por una condensación de Claisen intramolecular. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.



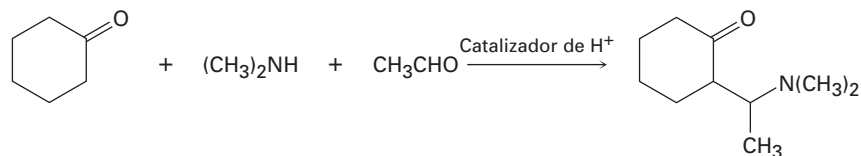
23.61 La siguiente reacción involucra dos reacciones de Michael intramoleculares sucesivas. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.



23.62 La siguiente reacción involucra una reacción aldólica intramolecular seguida por una reacción parecida a la *retro* aldólica. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.

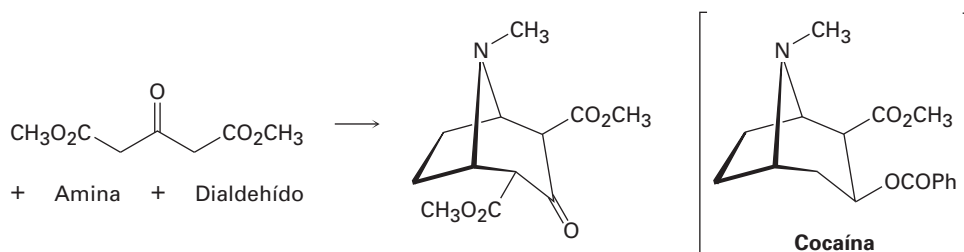


23.63 La *reacción de Mannich* de una cetona, una amina y un aldehído es una de las pocas reacciones de tres componentes en química orgánica; por ejemplo, la ciclohexanona reacciona con dimetilamina y acetaldehído para producir una aminocetona. La reacción tiene lugar en dos pasos, los cuales son reacciones típicas del grupo carbonilo.



- (a) El primer paso es la reacción entre el aldehído y la amina para producir un ion iminio intermediario ($\text{R}_2\text{C}=\text{NR}_2^+$) más agua. Proponga un mecanismo y muestre la estructura del ion iminio intermediario.
- (b) El segundo paso es la reacción entre el ion iminio intermediario y la cetona para generar el producto final. Proponga un mecanismo.

23.64 La cocaína ha sido preparada por una secuencia que comienza con una reacción Mannich (problema 23.63) entre acetonadicarboxilato de dimetilo, una amina y un dialdehído. Muestre las estructuras de la amina y del dialdehído.

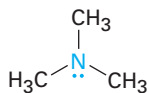


24

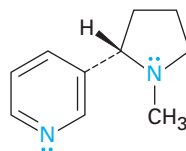
Aminas y heterociclos

Las **aminas** son derivados orgánicos del amoníaco de la misma manera en la que los alcoholes y los éteres son derivados orgánicos del agua. Al igual que el amoníaco, las aminas contienen un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazado, lo que hace a las aminas básicas y nucleofílicas. De hecho, en breve veremos que la mayor parte de la química de las aminas depende de la presencia de este par de electrones no enlazado.

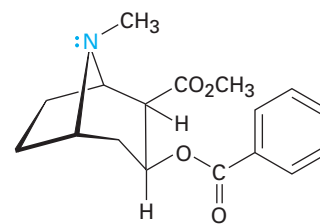
Las aminas se encuentran distribuidas ampliamente en todos los organismos vivos; por ejemplo, la trimetilamina la encontramos en los tejidos animales y es parcialmente responsable del olor distintivo del pescado; la nicotina se encuentra en el tabaco, y la cocaína es un estimulante hallado en el arbusto de coca en Sudamérica. Además, los aminoácidos son las partes estructurales a partir de los cuales se preparan todas las proteínas, y las bases aminas cíclicas son componentes de los ácidos nucleicos.



Trimetilamina



Nicotina



Cocaína

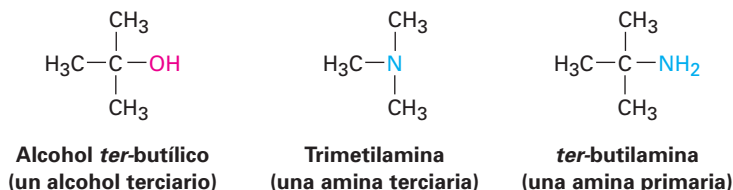
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Al final de este capítulo habremos revisado todos los grupos funcionales comunes. De estos grupos, las aminas y los compuestos carbonílicos son los más abundantes y tienen la química más importante. Además de las proteínas y de los ácidos nucleicos mencionados, la mayor parte de los agentes farmacéuticos contienen grupos funcionales amina, y la mayor parte de las coenzimas comunes necesarias para la catálisis biológica son aminas.

24.1 Nomenclatura de aminas

Las aminas pueden ser alquil-sustituidas (**alquilaminas**) o aril-sustituidas (**arilaminas**). Aunque la mayor parte de la química de las dos clases es similar, también existen diferencias sustanciales. Las aminas se clasifican como **primarias**

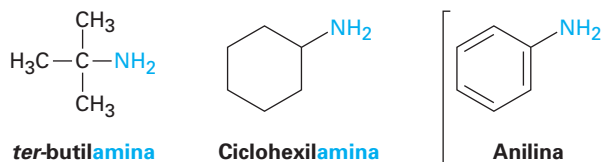
(RNH₂), secundarias (R₂NH), o terciarias (R₃N), dependiendo del número de sustituyentes orgánicos unidos al nitrógeno; por lo tanto, la metilamina (CH₃NH₂) es una amina primaria, la dimetilamina [(CH₃)₂NH] es una amina secundaria, y la trimetilamina [(CH₃)₃N] es una amina terciaria. Obsérvese que este uso de los términos *primario*, *secundario* y *terciario* es distinto a nuestro uso previo. Cuando hablamos de un alcohol o de un haluro de alquilo terciario, nos referimos al grado de sustitución en el átomo de carbono del alquilo, pero cuando hablamos de una amina terciaria, nos referimos al grado de sustitución en el átomo de nitrógeno.



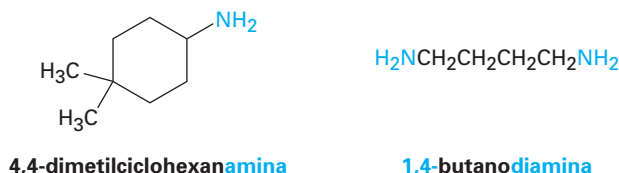
También existen compuestos que contienen un átomo de nitrógeno con cuatro grupos unidos, pero el átomo de nitrógeno debe llevar una carga positiva formal. A tales compuestos se les llaman **sales cuaternarias de amonio**.



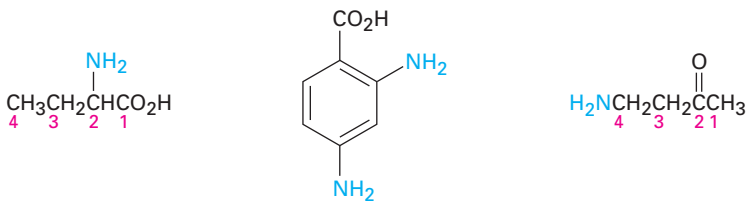
Las aminas primarias se nombran de varias maneras en el sistema de la IUPAC. Para las aminas sencillas, se adiciona el sufijo *-amina* al nombre del sustituyente alquilo. Recuerde del capítulo 15 que la fenilamina, C₆H₅NH₂, tiene el nombre común *anilina*.



Por otro lado, el sufijo *-amina* puede utilizarse en lugar de la terminación *-o* en el nombre del compuesto principal.

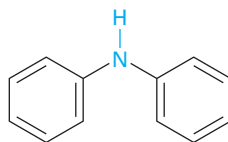


Las aminas con más de un grupo funcional se nombran considerando al $-\text{NH}_2$ como un sustituyente *amino* en la molécula principal.

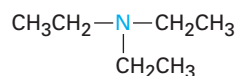


Ácido 2-aminobutanoico **Ácido 2,4-diamino**benzoico **4-amino-2-**butanona

Las aminas secundarias y terciarias simétricas se nombran añadiendo al grupo alquilo el prefijo *di-* o *tri-*.

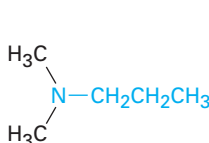


Difenilamina

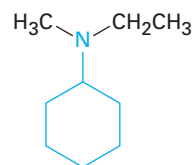


Trietilamina

Las aminas secundarias y terciarias sustituidas asimétricamente se nombran como aminas primarias *N*-sustituidas. Se escoge el grupo alquilo más largo como el nombre principal, y los otros grupos alquilo son los *N*-sustituyentes en el componente principal (*N* debido a que están unidos al nitrógeno).

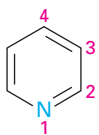


***N,N*-dimetilpropilamina**

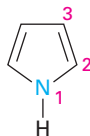


***N*-etil-*N*-metilciclohexilamina**

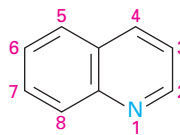
Las aminas heterocíclicas, compuestos en los que el nitrógeno se encuentra como parte de un anillo, también son comunes, y cada sistema de anillo heterocíclico distinto tiene su propio nombre principal. El átomo de nitrógeno heterocíclico siempre se numera como la posición 1.



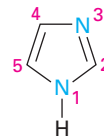
Piridina



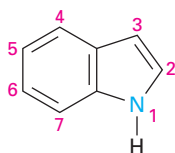
Pirrol



Quinolina



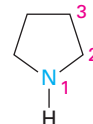
Imidazol



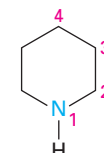
Indol



Pirimidina

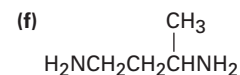
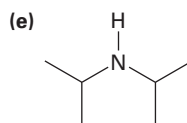
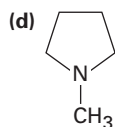
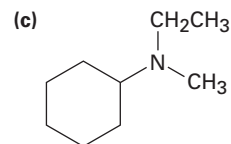
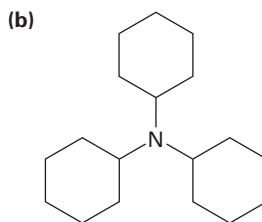


Pirrolidina



Piperidina

Problema 24.1 Nombre los siguientes compuestos:



Problema 24.2 Dibuje las estructuras que correspondan a los nombres de la IUPAC siguientes:

(a) Triisopropilamina

(b) Trialilamina

(c) *N*-metilanilina

(d) *N*-etil-*N*-metilciclopentilamina

(e) *N*-isopropilciclohexilamina

(f) *N*-etilpirrol

Problema 24.3 Dibuje las estructuras para las aminas heterocíclicas siguientes:

(a) 5-metoxiindol

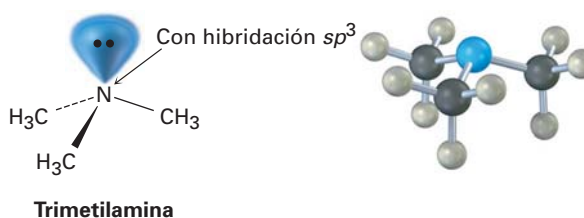
(b) 1,3-dimetilpirrol

(c) 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina

(d) 5-aminopirimidina

24.2 Propiedades de las aminas

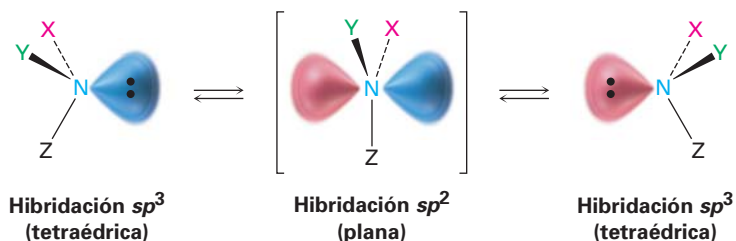
El enlace en las alquilaminas es similar al enlace en el amoniaco. El átomo de nitrógeno tiene hibridación sp^3 , con los tres sustituyentes ocupando tres vértices de un tetraedro y el par de electrones no enlazado ocupando el cuarto vértice. Como podría esperar, los ángulos del enlace C–N–C son cercanos al valor tetraédrico de 109° . Para la trimetilamina, el ángulo del enlace C–N–C es de 108° , y la longitud del enlace C–N es de 147 pm.



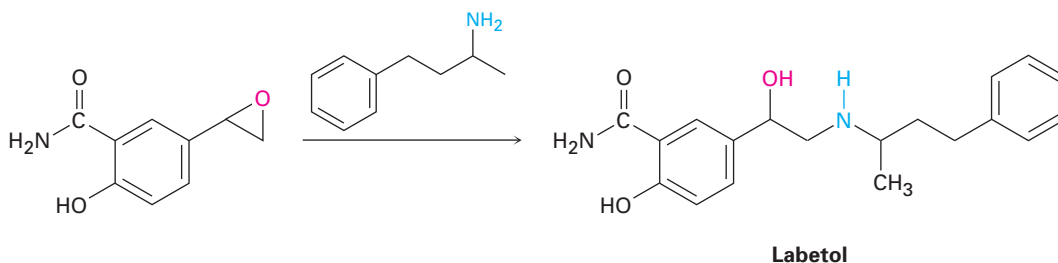
Una consecuencia de la geometría tetraédrica es que una amina con tres sustituyentes diferentes en el nitrógeno es quiral, como vimos en la sección 9.12; sin embargo, a diferencia de los compuestos con carbonos quirales, las aminas quirales por lo general no pueden resolverse debido a que las dos formas enantioméricas se interconvierten rápidamente por una *inversión piramidal*, al igual que un haluro de alquilo se invierte en una reacción S_N2 . La inversión piramidal ocurre por una rehibridación momentánea del átomo de nitrógeno a la geometría plana sp^2 , seguida por la rehibridación del intermediario plano a la geometría tetraédrica sp^3 (figura 24.1). La barrera para la inversión es de casi

25 kJ/mol (6 kcal/mol), una cantidad únicamente dos veces mayor que la barrera para la rotación sobre el enlace sencillo C–C.

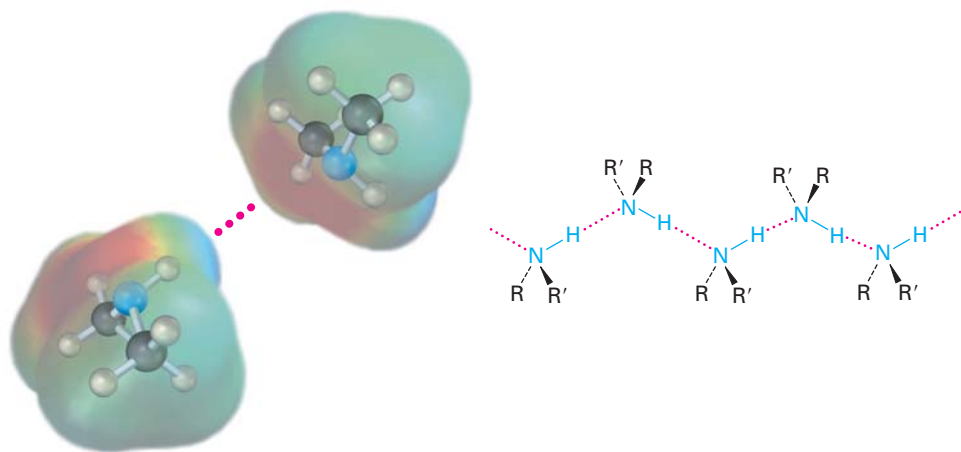
Figura 24.1 La inversión piramidal interconvierte rápidamente las dos formas de imagen especular (enantioméricas) de una amina.



Las alquilaminas tienen una variedad de aplicaciones en la industria química como materias primas para la preparación de insecticidas y productos farmacéuticos; por ejemplo, el labetalol, un bloqueador β utilizado para el tratamiento de la presión arterial alta, se prepara por la reacción S_N2 de un epóxido con una amina primaria. La sustancia comercializada para su uso farmacéutico es una mezcla de cuatro estereoisómeros posibles, pero la actividad biológica deriva principalmente del isómero (*R,R*).



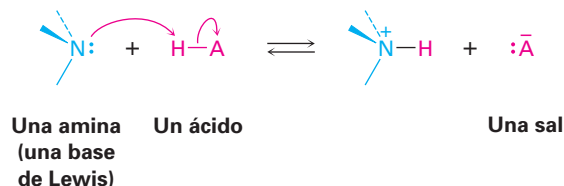
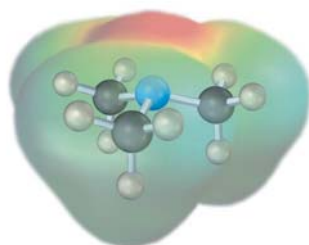
Como los alcoholes, las aminas con menos de cinco átomos de carbono son por lo general solubles en agua. También al igual que los alcoholes, las aminas primarias y secundarias forman enlaces por puente de hidrógeno y están altamente asociadas; como resultado, las aminas tienen puntos de ebullición más altos que los alcanos de masa molecular similar; por ejemplo, la dietilamina (MM = 73 uma) hierve a $56.3^\circ C$, mientras que el pentano (MM = 72 uma) hierve a $36.1^\circ C$.



Otra característica de las aminas es su olor. Las aminas con masa molecular baja como la trimetilamina tienen un aroma distintivo parecido al del pescado, mientras que las diaminas como la 1,5-pentanodiamina, llamada comúnmente cadaverina, tienen los olores desagradables que podrían esperarse de sus nombres comunes.

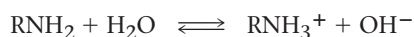
24.3 Basicidad de las aminas

La química de las aminas está dominada por el par de electrones no enlazado en el nitrógeno, lo que hace a las aminas básicas y nucleofílicas; reaccionan con ácidos para formar sales ácido-base, y con electrófilos en muchas de las reacciones polares estudiadas en los capítulos anteriores. Advierta en el mapa de potencial electrostático siguiente de la trimetilamina cómo la región negativa (rojo) corresponde al par de electrones no enlazado en el nitrógeno.



Las aminas son bases mucho más fuertes que los alcoholes y los éteres, sus análogos que contienen oxígeno. Cuando una amina se disuelve en agua, se establece un equilibrio en el que el agua actúa como un ácido y transfiere un protón a la amina. De la misma manera como la fuerza ácida de un ácido carboxílico puede medirse al definir una constante de acidez K_a (sección 2.8), la fuerza básica de una amina puede medirse al definir una *constante de basicidad* K_b análoga. A mayor valor de K_b y menor valor de pK_b , más favorable será el equilibrio con transferencia de protón y más fuerte es la base.

Para la reacción

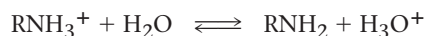


$$K_b = \frac{[\text{RNH}_3^+][\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]}$$

$$pK_b = -\log K_b$$

En la práctica, los valores de K_b no se utilizan con frecuencia. En lugar de eso, la forma más conveniente para medir la *basicidad* de una amina (RNH_2) es analizar la *acidez* del ion amonio correspondiente (RNH_3^+).

Para la reacción



$$K_a = \frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]}$$

$$\begin{aligned} \text{así} \quad K_a \cdot K_b &= \left[\frac{[\text{RNH}_2] [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]} \right] \left[\frac{[\text{RNH}_3^+] [\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]} \right] \\ &= [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{OH}^-] = K_w = 1.00 \times 10^{-14} \end{aligned}$$

$$\text{Por lo tanto,} \quad K_a = \frac{K_w}{K_b} \quad \text{y} \quad K_b = \frac{K_w}{K_a}$$

$$\text{y} \quad \text{p}K_a + \text{p}K_b = 14$$

Estas ecuaciones indican que la K_b de una amina multiplicada por la K_a del ion amonio correspondiente es igual a K_w , la constante del producto iónico del agua (1.00×10^{-14}); por tanto, si conocemos la K_a para un ion amonio, también conocemos la K_b para la base amina correspondiente debido a que $K_b = K_w/K_a$. Mientras más ácido sea el ion amonio, el protón es sostenido menos firmemente y más débil será la base correspondiente; esto es, una base más débil tiene un ion amonio con un $\text{p}K_a$ menor, y una base más fuerte tiene un ion amonio con un $\text{p}K_a$ mayor.

Base más débil Menor $\text{p}K_a$ para el ion amonio

Base más fuerte Mayor $\text{p}K_a$ para el ion amonio

La tabla 24.1 enlista los valores del $\text{p}K_a$ para algunos iones amonio e indica que hay un intervalo significativo de la basicidad de las aminas. Las alquilaminas más sencillas son similares en su fuerza básica, con $\text{p}K_a$'s para sus iones amonio en el intervalo estrecho de 10 a 11; sin embargo, las *arilaminas* son considerablemente menos básicas que las alquilaminas, como lo son las aminas heterocíclicas piridina y pirrol.

En contraste con las aminas, las *amidas* (RCONH_2) son no básicas. Las amidas no experimentan una protonación sustancial por ácidos acuosos, y son nucleófilos pobres. La razón principal para esta diferencia en la basicidad entre las aminas y las amidas es que una amida se estabiliza por la deslocalización del par de electrones no enlazado del nitrógeno a través del traslape orbital con el grupo carbonilo. En términos de resonancia, las amidas son más estables y menos reactivas que las aminas debido a que son híbridos de dos formas resonantes. La estabilización por resonancia de las amidas se pierde cuando se protona el átomo de nitrógeno, por lo que se desfavorece la protonación. Los mapas de potencial electrostático muestran claramente el descenso de la densidad electrónica en el nitrógeno de la amida.

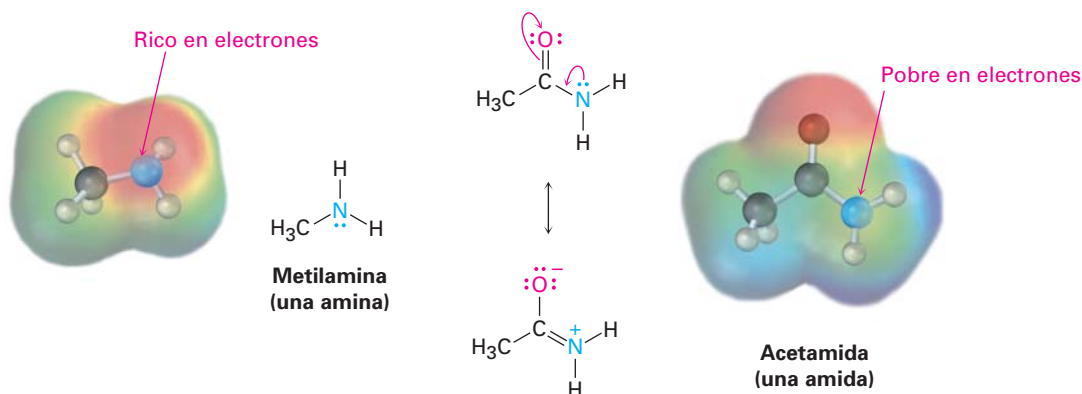

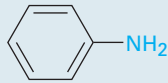






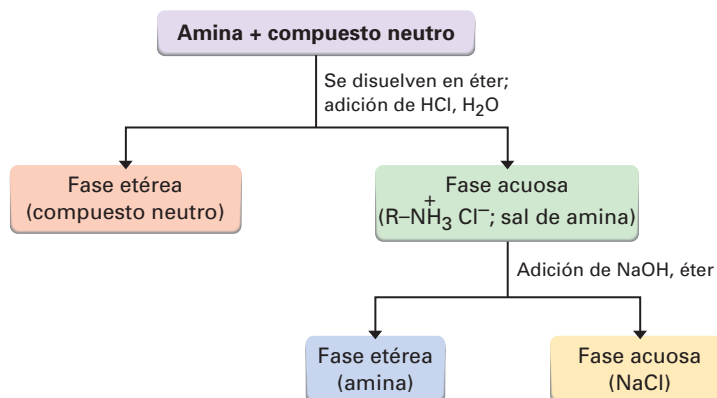
Tabla 24.1 Basicidad de algunas aminas comunes

Nombre	Estructura	pK_a del ion amonio
Amoniac	NH_3	9.26
Alquilamina primaria		
Metilamina	CH_3NH_2	10.64
Etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	10.75
Alquilamina secundaria		
Dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	10.98
Pirrolidina		11.27
Alquilamina terciaria		
Trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	10.76
Arlamina		
Anilina		4.63
Amina heterocíclica		
Piridina		5.25
Pirimidina		1.3
Pirrol		0.4
Imidazol		6.95

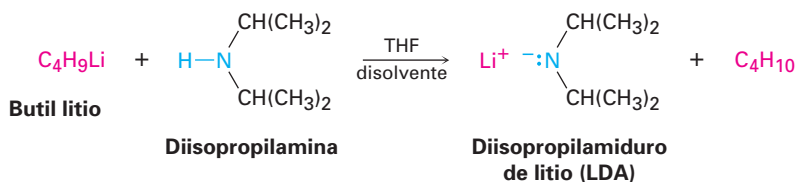
Con frecuencia es posible aprovechar su basicidad para purificar aminas; por ejemplo, si una mezcla de una amina básica y un compuesto neutro como una cetona o un alcohol se disuelve en un disolvente orgánico y se adiciona un ácido acuoso, la amina básica se disuelve en la capa acuosa como su sal protonada, mientras que el compuesto neutro permanece en la capa del disolvente orgánico. La separación de la capa acuosa y la neutralización del ion amonio por la adición del NaOH entonces provee la amina pura (figura 24.2).

Además de su comportamiento como bases, las aminas primarias y secundarias también pueden actuar como ácidos muy débiles debido a que un protón N–H puede ser eliminado por una base suficientemente fuerte; por ejemplo, hemos visto cómo la diisopropilamina ($pK_a \approx 40$) reacciona con butil litio para producir diisopropilamiduro de litio (LDA; sección 22.5). Los aniones dialquilamina como la LDA son bases extremadamente fuertes que se utilizan con fre-

Figura 24.2 Separación y purificación de un componente amina a partir de una mezcla.



cuencia en química orgánica en el laboratorio para la generación de iones enolato a partir de compuestos carbonílicos (sección 22.7).

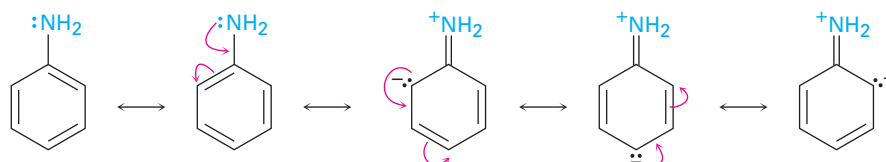


- Problema 24.4** ¿Cuál compuesto es más básico en cada uno de los siguientes pares?
 (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONH}_2$ (b) NaOH o CH_3NH_2
 (c) CH_3NHCH_3 o piridina

- Problema 24.5** El ion bencilamonio ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_3^+$) tiene un $\text{pK}_a = 9.33$, y el ion propilamonio tiene un $\text{pK}_a = 10.71$. ¿Cuál es la base más fuerte, la bencilamina o la propilamina? ¿Cuáles son las pK_b 's de la bencilamina y la propilamina?

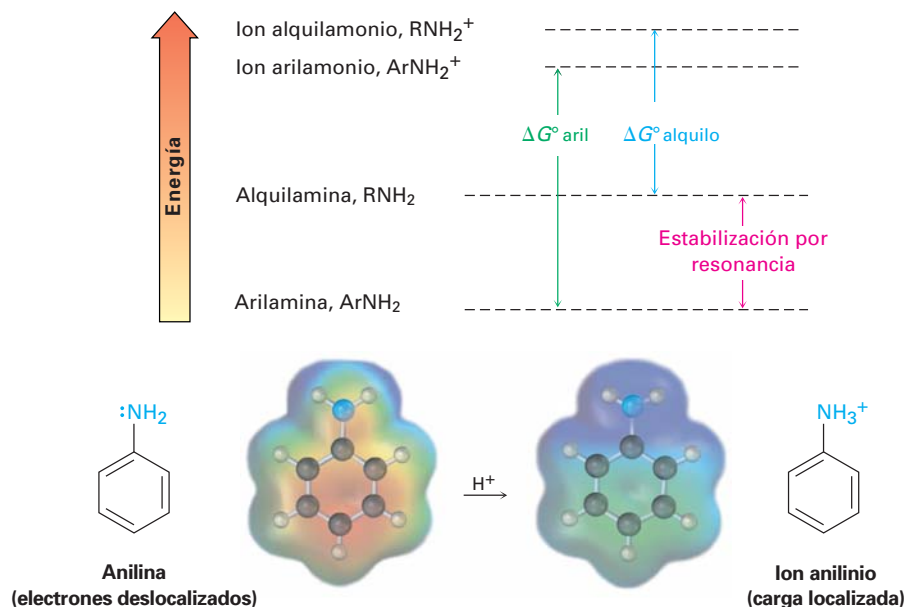
24.4 Basicidad de arilaminas sustituidas

Como notó anteriormente, por lo general las arilaminas son menos básicas que las alquilaminas; por ejemplo, el ion anilinio tiene un $\text{pK}_a = 4.63$, mientras que el ion metilamonio tiene un $\text{pK}_a = 10.64$. Las arilaminas son menos básicas que las alquilaminas debido a que el par de electrones no enlazado del nitrógeno está deslocalizado por la interacción con el sistema electrónico π del anillo aromático, y está menos disponible por el enlace al H^+ . En términos de resonancia, las arilaminas están estabilizadas en relación a las alquilaminas debido a sus cinco formas resonantes.



Sin embargo, la mayor parte de la estabilización por resonancia se pierde en la protonación, por lo que la diferencia de energía entre las formas protonada y no protonada es mayor para las arilaminas que para las alquilaminas. Como resultado, las arilaminas son menos básicas; la figura 24.3 ilustra la diferencia.

Figura 24.3 Las arilaminas tienen una ΔG° positiva más grande para la protonación y, por lo tanto, son menos básicas que las alquilaminas, principalmente debido a la estabilización por resonancia del estado basal. Los mapas de potencial electrostático muestran que la densidad electrónica del par de electrones no enlazado está deslocalizada en la amina pero la carga está localizada en el ion amonio correspondiente.




Las arilaminas sustituidas pueden ser más básicas o menos básicas que la anilina, dependiendo del sustituyente. Los sustituyentes donadores de electrones, como $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{OCH}_3$, los cuales aumentan la reactividad de un anillo aromático hacia la sustitución electrofílica (sección 16.4), también aumentan la basicidad de la arilamina correspondiente. Los sustituyentes atractores de electrones, como $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, los cuales disminuyen la reactividad del anillo hacia la sustitución electrofílica, también disminuyen la basicidad de la arilamina. La tabla 24.2 sólo considera anilinas *p*-sustituidas, pero se observan tendencias similares para los derivados orto y meta.


Problema 24.6 Sin consultar la tabla 24.2, clasifique los siguientes compuestos en orden ascendente de basicidad.

- p*-nitroanilina, *p*-aminobenzaldehído, *p*-bromoanilina
- p*-cloroanilina, *p*-aminoacetofenona, *p*-metilanilina
- p*-(trifluorometil)anilina, *p*-metilanilina, *p*-(fluorometil)anilina

24.5 Aminas biológicas y la ecuación de Henderson-Hasselbalch

En la sección 20.3 vimos que el grado de disociación de un ácido carboxílico HA en una disolución reguladora (o amortiguadora) acuosa a un pH dado puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Además, concluimos que en

Tabla 24.2 Fuerza básica de algunas anilinas *p*-sustituidas


	Sustituyente, Y	pK_a		
 <p>Base más fuerte</p> <p>Base más débil</p>	$-\text{NH}_2$	6.15	} Grupos activantes	
	$-\text{OCH}_3$	5.34		
	$-\text{CH}_3$	5.08		
		$-\text{H}$	4.63	
		$-\text{Cl}$	3.98	} Grupos desactivantes
		$-\text{Br}$	3.86	
		$-\text{CN}$	1.74	
	$-\text{NO}_2$	1.00		

el pH fisiológico de 7.3 dentro de las células vivas, los ácidos carboxílicos se disocian casi por completo en sus aniones carboxilato, RCO_2^- .

Ecuación de Henderson-Hasselbalch: $\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$

$$\log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \text{pH} - \text{p}K_a$$

¿Qué hay acerca de las bases amina? ¿En qué forma existen en el pH fisiológico dentro de las células —como la amina ($\text{A}^- = \text{RNH}_2$), o como el ion amonio ($\text{HA} = \text{RNH}_3^+$)—? Por ejemplo, consideremos una disolución 0.0010 M de metilamina a $\text{pH} = 7.3$. De acuerdo con la tabla 24.1, el $\text{p}K_a$ del ion metilamonio es de 10.64, así que a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, tenemos

$$\log \frac{[\text{RNH}_2]}{[\text{RNH}_3^+]} = \text{pH} - \text{p}K_a = 7.3 - 10.64 = -3.34$$

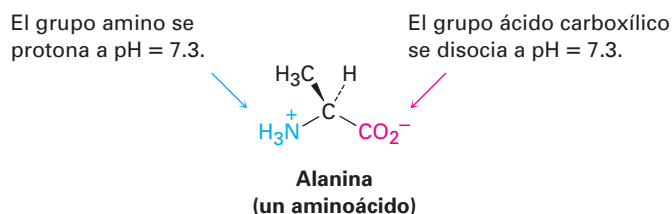
$$\frac{[\text{RNH}_2]}{[\text{RNH}_3^+]} = \text{antilog}(-3.34) = 4.6 \times 10^{-4}$$

$$[\text{RNH}_2] = (4.6 \times 10^{-4})[\text{RNH}_3^+]$$

Además, sabemos que

$$[\text{RNH}_2] + [\text{RNH}_3^+] = 0.0010 \text{ M}$$

Resolver las dos ecuaciones simultáneas da $[\text{RNH}_3^+] = 0.0010 \text{ M}$ y $[\text{RNH}_2] = 5 \times 10^{-7} \text{ M}$. En otras palabras, a un pH fisiológico de 7.3, esencialmente 100% de la metilamina de una disolución 0.0010 M existe en su forma protonada como ion metilamonio. Lo mismo es cierto para otras bases amina, por lo que escribimos a las aminas celulares en su forma protonada y a los aminoácidos en su forma de carboxilato de amonio para reflejar sus estructuras a pH fisiológico.

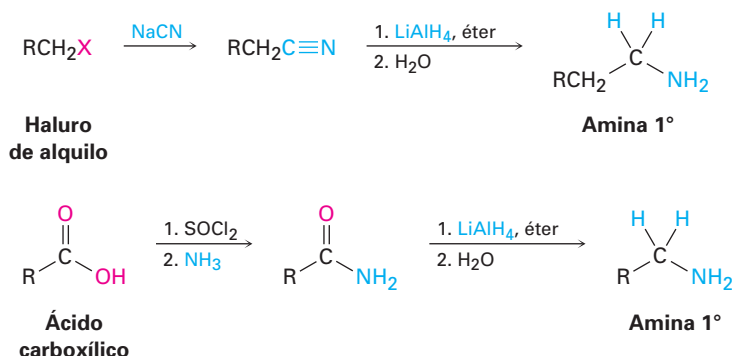


Problema 24.7 | Calcule los porcentajes de las formas neutra y protonada en una disolución de pirimidina 0.0010 M a pH = 7.3. El pK_a del ion pirimidinio es de 1.3.

24.6 Síntesis de aminas

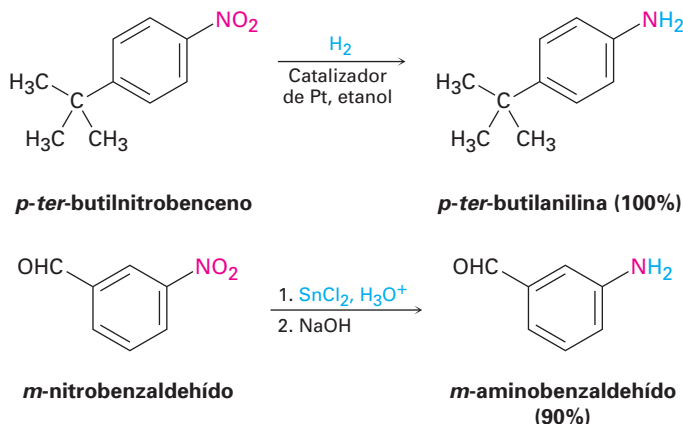
Reducción de nitrilos, amidas y compuestos nitro

Ya hemos visto en las secciones 20.7 y 21.7 cómo pueden prepararse las aminas por la reducción de nitrilos y amidas con LiAlH_4 ; por lo tanto, la secuencia de dos pasos del desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ con CN^- seguido por la reducción convierte un haluro de alquilo en una alquilamina primaria que tiene un átomo de carbono más. La reducción de amidas convierte a los ácidos carboxílicos y sus derivados en aminas con el mismo número de átomos de carbono.



Las arilaminas se preparan generalmente por la nitración de una materia prima aromática, seguida por la reducción de un grupo nitro (sección 16.2). El paso de la reducción puede realizarse de varias maneras distintas, dependiendo de las circunstancias. La hidrogenación catalítica sobre platino funciona bien, pero con frecuencia es incompatible con la presencia en cualquier parte de la molécula de otros grupos reducibles, como los enlaces $\text{C}=\text{C}$ y los grupos carbonilo. El

hierro, el zinc, el estaño, y el cloruro de estaño(II)(SnCl_2) también son efectivos cuando se utilizan en disolución acuosa ácida. El cloruro de estaño(II) es particularmente moderado y con frecuencia se utiliza cuando están presentes otros grupos funcionales reducibles.

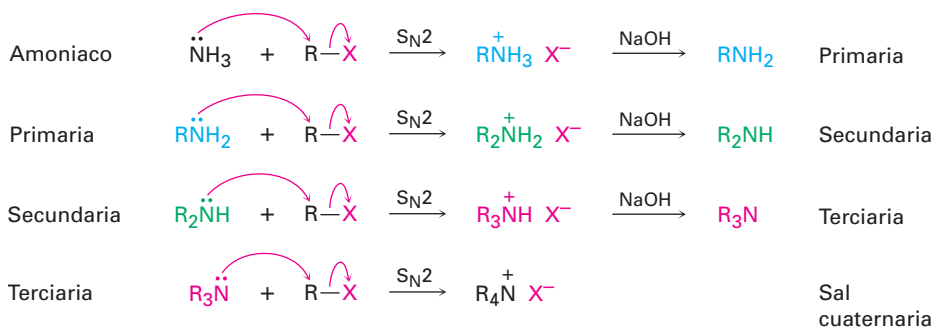


Problema 24.8 Proponga estructuras para un nitrilo o una amida que podría ser un precursor de cada una de las siguientes aminas:

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (b) $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$
 (c) Bencilamina, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ (d) *N*-etilnilina

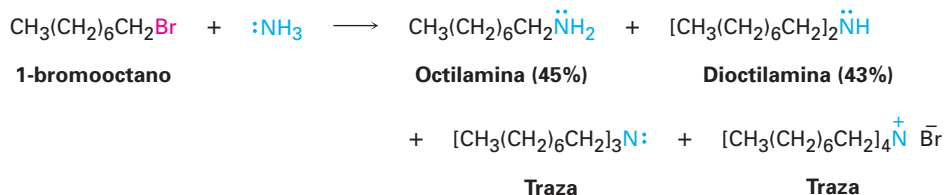
Reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ de los haluros de alquilo

El amoníaco y otras aminas son nucleófilos buenos en las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$. Como resultado, el método más sencillo de síntesis de alquilaminas es por la alquilación $\text{S}_{\text{N}}2$ del amoníaco o de una alquilamina con un haluro de alquilo. Si se utiliza amoníaco, se obtiene una amina primaria; si se utiliza una amina primaria, se obtiene una amina secundaria; y así sucesivamente. Aun las aminas terciarias reaccionan rápidamente con haluros de alquilo para producir sales cuaternarias de amonio, $\text{R}_4\text{N}^+ \text{X}^-$.

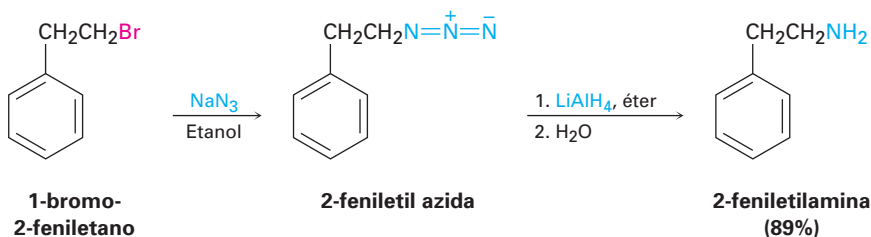


Desafortunadamente, estas reacciones no se detienen limpiamente después que ha ocurrido una sola alquilación. Debido a que el amoníaco y las aminas primarias tienen reactividades similares, la sustancia monoalquilada formada inicialmente experimenta con frecuencia una reacción posterior para generar una mezcla de productos. Aun las aminas secundarias y terciarias experimentan una alquilación posterior, aunque en menor grado; por ejemplo, el tratamiento del 1-bromooctano con un exceso doble de amoníaco conduce a una

mezcla que sólo contiene 45% de octilamina. Una cantidad casi igual de dioctilamina se produce por una alquilación doble, junto con cantidades menores de trioctilamina y bromuro de tetraoctilamonio.



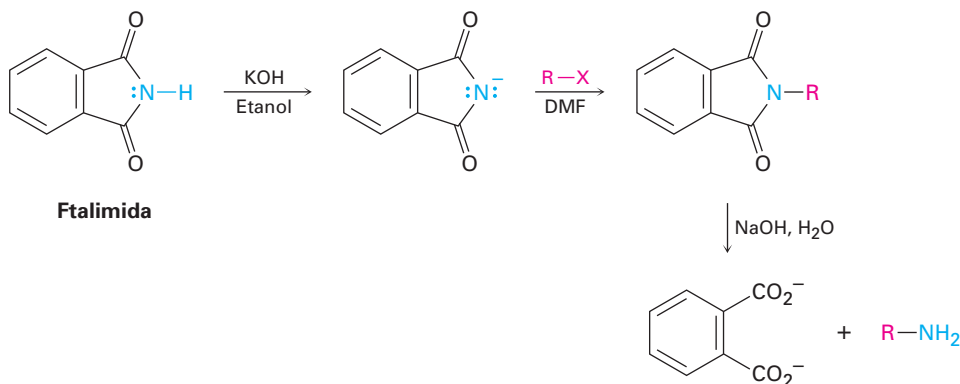
Un método mejor para la preparación de aminas primarias es utilizar la *síntesis de azidas*, en la que el ion azida, N_3^- , se utiliza para la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ con un haluro de alquilo primario o secundario para dar una alquil azida, RN_3 . Debido a que las alquil azidas no son nucleofílicas, no ocurre la sobrealquilación. La reducción subsecuente de la alquil azida, por hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio o por la reacción con LiAlH_4 , conduce a la obtención de la amina primaria deseada. Aunque el método funciona bien, las alquil azidas con masa molecular baja son explosivas y deben manejarse con cuidado.



Siegmund Gabriel

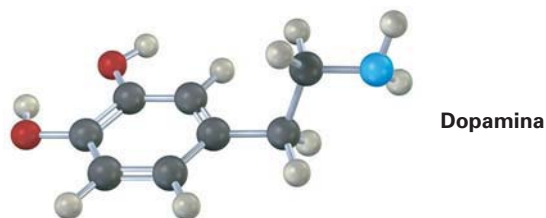
Siegmund Gabriel (1851-1924) nació en Berlín, Alemania, y recibió su doctorado en 1874 por la Universidad de Berlín, y colaboró con August von Hofmann. Después de trabajar con Robert Bunsen, fue nombrado profesor de química en la Universidad de Berlín.

Otra alternativa para la preparación de una amina primaria a partir de un haluro de alquilo es la *síntesis de aminas de Gabriel*, la cual utiliza una alquilación de *ftalimida*. Una *imida* ($-\text{CONHCO}-$) es similar a un β -ceto éster en que el hidrógeno ácido del $\text{N}-\text{H}$ está flanqueado por dos grupos carbonilo; por lo tanto, las imidas se desprotonan por medio de bases como el KOH , y los aniones obtenidos se alquilan fácilmente en una reacción similar a la síntesis del éster acetoacético (sección 22.7). La hidrólisis básica de la imida N -alquilada genera una amina primaria como producto. El paso de hidrólisis de la imida es análogo a la hidrólisis de una amida (sección 21.7).



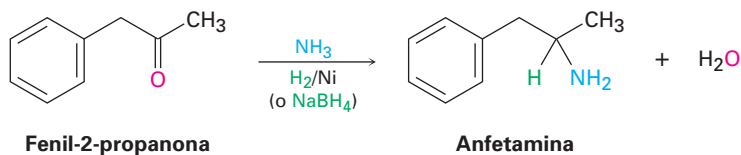
Problema 24.9 Escriba el mecanismo del último paso en la síntesis de aminas de Gabriel, la hidrólisis promovida por una base de una ftalimida para producir una amina más el ion ftalato.

Problema 24.10 Muestre dos métodos para la síntesis de la dopamina, un neurotransmisor que interviene en la regulación del sistema nervioso central. Utilice cualquier haluro de alquilo necesario.



Aminación reductiva de aldehídos y cetonas

Las aminas pueden sintetizarse en un solo paso por el tratamiento de un aldehído o de una cetona con amoníaco o una amina en presencia de un agente reductor, un proceso llamado **aminación reductiva**; por ejemplo, la anfetamina, un estimulante del sistema nervioso central, se prepara comercialmente mediante la aminación reductiva de la fenil-2-propanona con amoníaco, utilizando hidrógeno gaseoso sobre un catalizador de níquel como agente reductor.



La aminación reductiva se efectúa por la ruta que se muestra en la figura 24.4. Primero se forma una imina como intermediaria mediante una reacción de adición nucleofílica (sección 19.8), y después se reduce el enlace C=N de la imina.

El amoníaco, las aminas primarias y las aminas secundarias pueden utilizarse en la reacción de aminación reductiva, produciendo aminas primarias, secundarias y terciarias respectivamente.

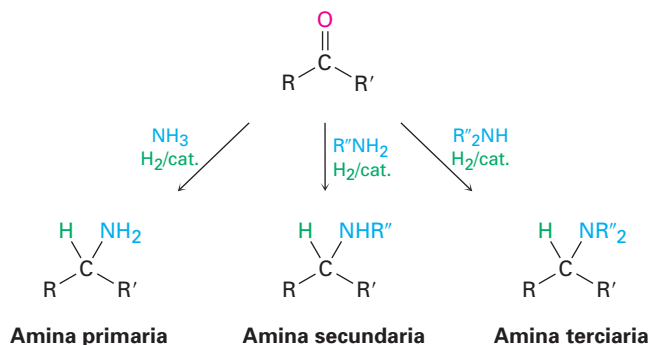
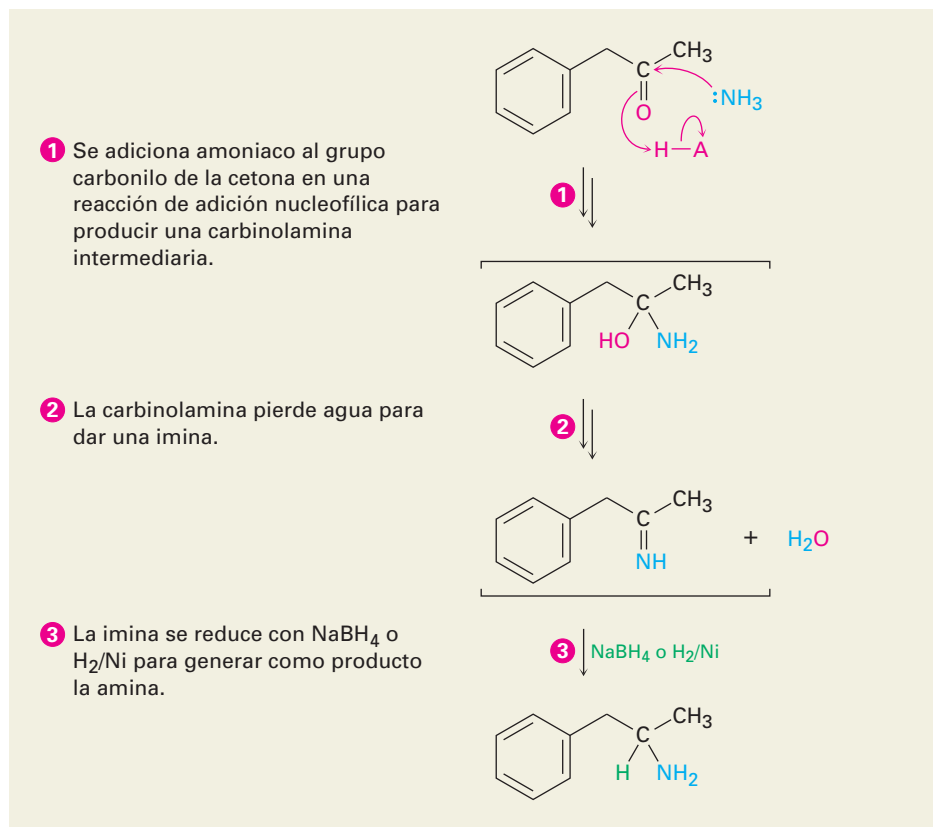


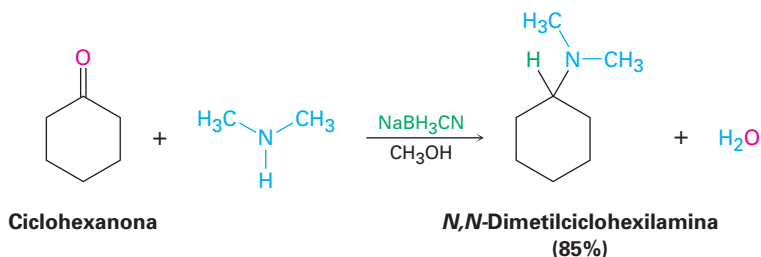
Figura 24.4

MECANISMO: Mecanismo de la aminación reductiva de una cetona para producir una amina. Los detalles del paso de la formación de la imina se mostraron en la figura 19.8 en la página 711.



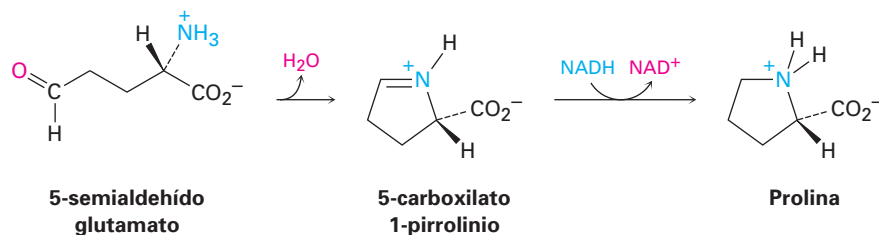
© John McMurry

Diversos agentes reductores diferentes son efectivos, pero la elección más común en el laboratorio es el cianoborohidruro de sodio, NaBH_3CN . El cianoborohidruro de sodio es similar en reactividad al borohidruro de sodio (NaBH_4), pero es más estable en una disolución de ácido débil.

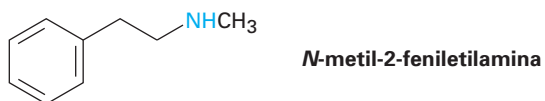


Las aminaciones reductivas también ocurren en varias rutas biológicas; por ejemplo en la biosíntesis del aminoácido prolina, el 5-semialdehído glutamato experimenta una formación de imina interna para dar 5-carboxilato 1-pirrolino, el cual es reducido por la adición nucleofílica de ion hidruro al enlace $\text{C}=\text{N}$.

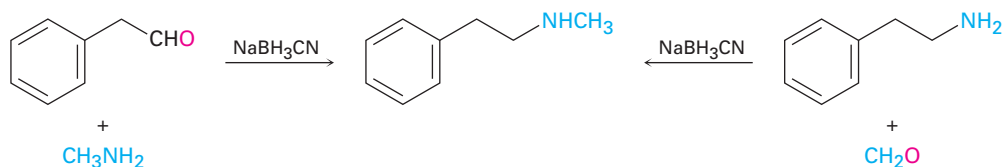
El dinucleótido de nicotinamida adenina reducido, NADH, actúa como el agente reductor biológico.

**EJEMPLO RESUELTO 24.1****Empleo de una reacción de aminación reductiva**

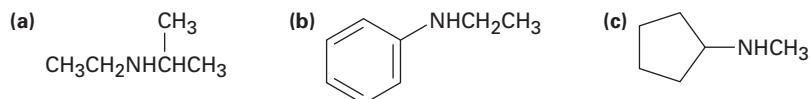
¿Cómo podría preparar *N*-metil-2-feniletilamina utilizando una reacción de aminación reductiva?



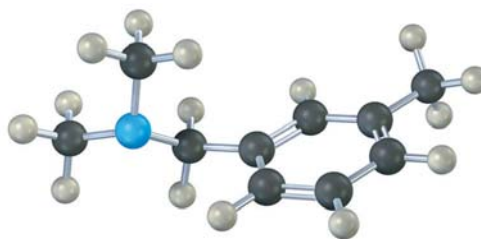
Estrategia Observe la molécula objetivo e identifique los grupos unidos al nitrógeno. Uno de los grupos debe derivarse del componente aldehído o cetona, y el otro debe derivarse del componente amina. En el caso de la *N*-metil-2-feniletilamina, existen dos combinaciones que pueden conducir al producto: fenilacetaldehído más metilamina o formaldehído más 2-feniletilamina. En general, casi siempre es mejor elegir la combinación con el componente amina más sencillo —metilamina en este caso— y utilizar un exceso de esa amina como reactivo.

Solución

Problema 24.11 ¿Cómo podrían prepararse las siguientes aminas utilizando reacciones de aminación reductiva? Muestre todos los precursores si es posible más de uno.



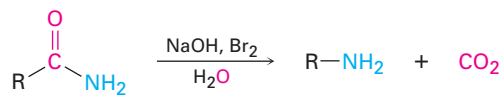
Problema 24.12 ¿Cómo puede preparar la siguiente amina utilizando una reacción de aminación reductiva?



Rearreglos de Hofmann y Curtius

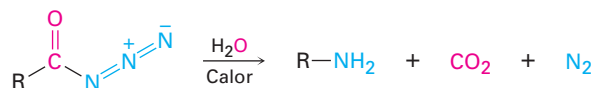
Los derivados de ácidos carboxílicos pueden convertirse en aminas primarias con la pérdida de un átomo de carbono por el **rearrreglo de Hofmann** y el **rearrreglo de Curtius**. Aunque el rearrreglo de Hofmann involucra una amida primaria y el rearrreglo de Curtius involucra una azida de acilo, ambos proceden a través de mecanismos similares.

Rearreglo de Hofmann



Una amida

Rearreglo de Curtius



Una azida de acilo

August Wilhelm von Hofmann

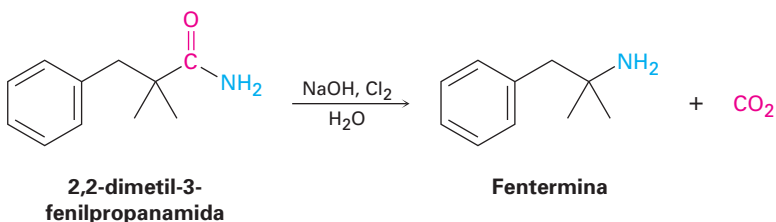
August Wilhelm von Hofmann (1818-1892) nació en Giessen, Alemania. Fue hijo del arquitecto que diseñó el edificio de química en la universidad de esa ciudad. Después de recibir su doctorado al trabajar con Justus von Liebig en la Universidad de Giessen, se desempeñó como primer director del nuevo Royal College of Chemistry (Colegio Real de Química) en Londres de 1845 a 1864, y después se cambió a la Universidad de Berlín en calidad de profesor (1865-1892). Entre sus muchas aportaciones a la química, fue uno de los fundadores de la industria de colorantes alemana, el descubridor del formaldehído y cofundador de la Sociedad Química Alemana.

Theodor Curtius

Theodor Curtius (1857-1928) nació en Duisberg, Alemania, y recibió su doctorado por la Universidad de Leipzig, y colaboró con Herman Kolbe. Fue profesor en las universidades de Kiel, Bonn y Heidelberg (1898-1926).

El rearrreglo de Hofmann ocurre cuando una amida primaria, RCONH_2 , es tratada con Br_2 y una base (figura 24.5). El mecanismo total es largo, pero la mayor parte de los pasos se han visto anteriormente; por tanto, la bromación de una amida en los pasos 1 y 2 es análoga a la bromación promovida por una base de un ion enolato de una cetona (sección 22.6), y el rearrreglo del anión bromoamida en el paso 4 es análogo al rearrreglo del carbocatión (sección 6.11). La adición nucleofílica de agua al grupo carbonilo del isocianato en el paso 5 es un proceso típico del grupo carbonilo (sección 19.4), como lo es el paso final de descarboxilación (sección 22.7).

A pesar de la complejidad mecanística, el rearrreglo de Hofmann con frecuencia da rendimientos altos de arilaminas y de alquilaminas; por ejemplo, el fármaco supresor del apetito, fentermina, se prepara comercialmente por el rearrreglo de Hofmann de una amida primaria. Se sospecha que el comúnmente conocido *Fen-Phen*, la combinación de la fentermina con otro supresor del apetito, fenfluramina, ocasiona daño al corazón.



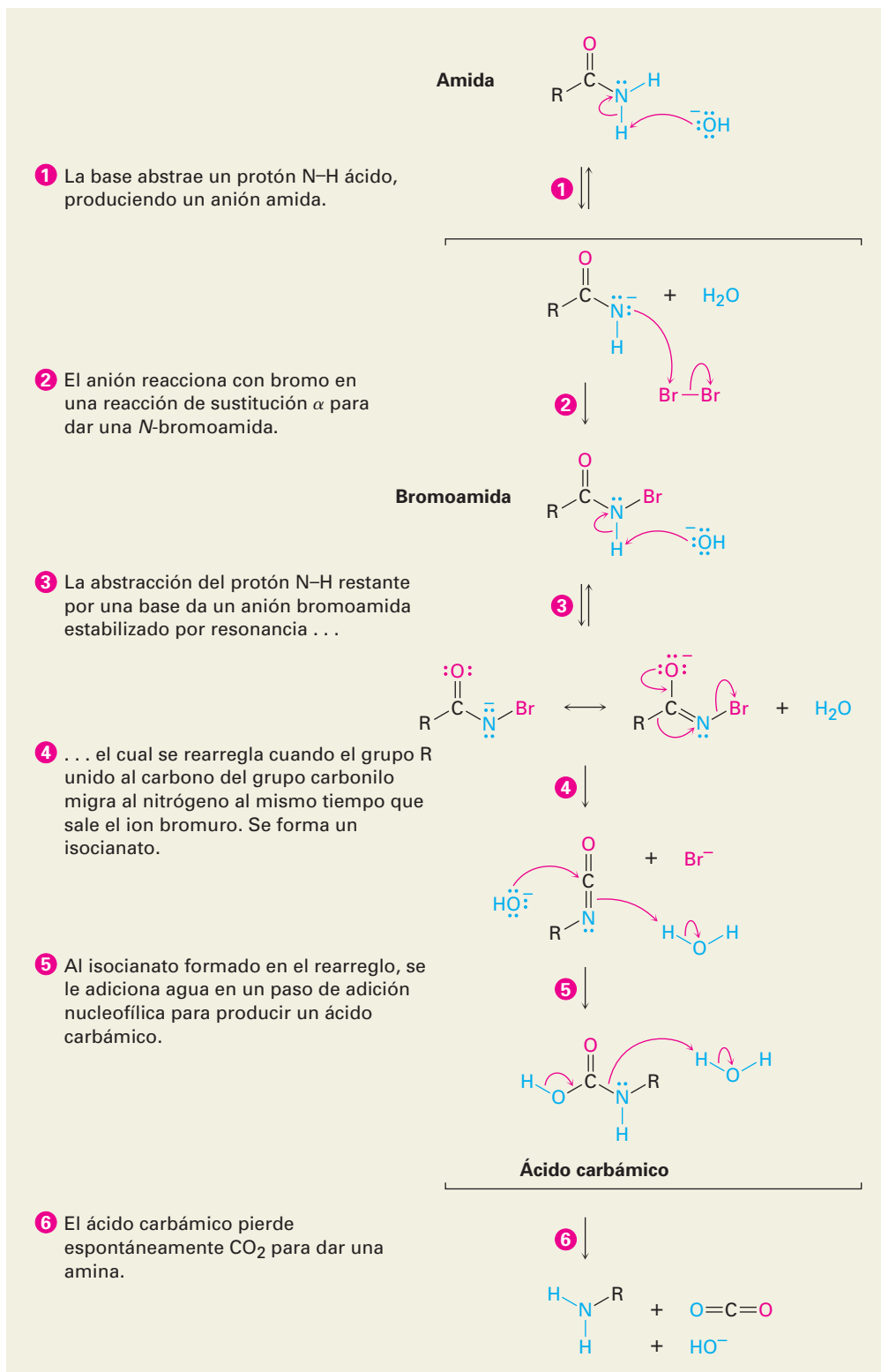
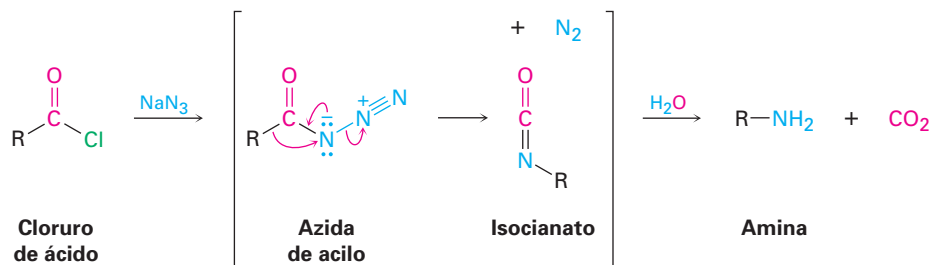
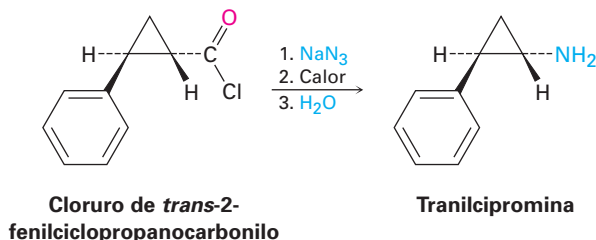


Figura 24.5 MECANISMO: Mecanismo del rearreglo de Hofmann de una amida a una amina. Cada paso es análogo a una reacción estudiada anteriormente.

El rearrreglo de Curtius, al igual que el rearrreglo de Hofmann, involucra la migración de un grupo $-R$ del átomo de carbono del $C=O$ al nitrógeno vecino con la pérdida simultánea de un grupo saliente. La reacción tiene lugar calentando una azida de acilo que es preparada por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro de ácido.



Al igual que el rearrreglo de Hofmann, el rearrreglo de Curtius se utiliza comercialmente con frecuencia; por ejemplo, el fármaco antidepresivo tranilcipromina se prepara por el rearrreglo de Curtius del cloruro de 2-fenilciclopropanocarbonilo.



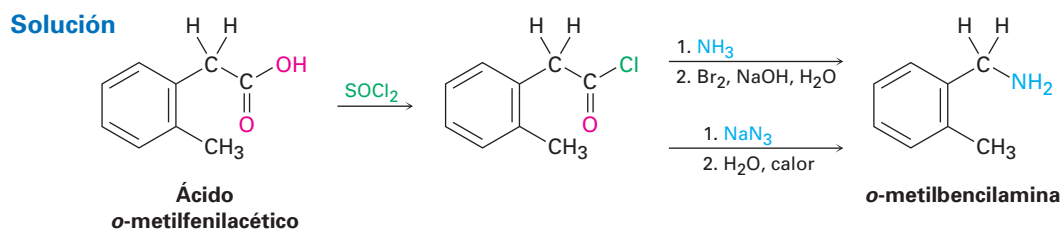
EJEMPLO RESUELTO 24.2

Empleo de las reacciones de Hofmann y de Curtius

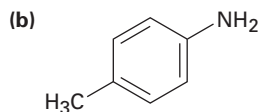
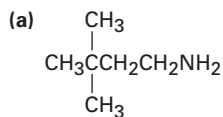
¿Cómo prepararía la *o*-metilbencilamina a partir de un ácido carboxílico, utilizando los rearrreglos de Hofmann y de Curtius?

Estrategia

Los rearrreglos de Hofmann y de Curtius convierten un derivado de ácido carboxílico —una amida (Hofmann) o un cloruro de ácido (Curtius)— en una amina primaria con la pérdida de un carbono, $\text{RCOY} \rightarrow \text{RNH}_2$. Ambas reacciones comienzan con el mismo ácido carboxílico, el cual puede identificarse reemplazando el grupo $-\text{NH}_2$ de la amina producida por el grupo $-\text{CO}_2\text{H}$. En el ejemplo presente, se necesita el ácido *o*-metilfenilacético.



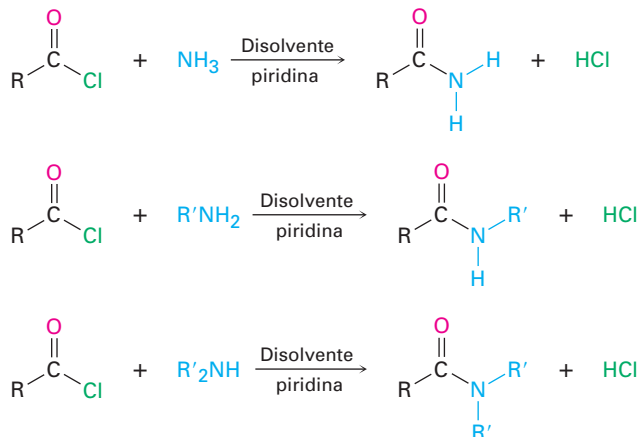
Problema 24.13 ¿Cómo podría preparar las siguientes aminas, utilizando rearrreglos de Hofmann y de Curtius en un derivado de ácido carboxílico?



24.7 Reacciones de aminas

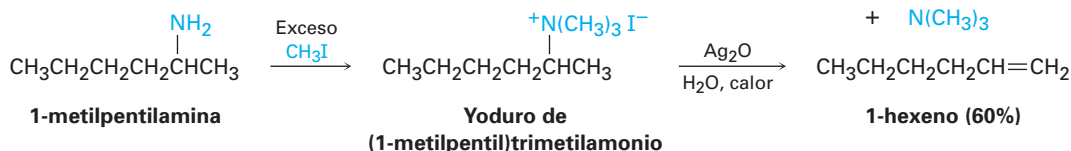
Alquilación y acilación

Ya hemos estudiado dos de las reacciones más generales de las aminas, la alquilación y la acilación. Como vimos anteriormente en este capítulo, las aminas primarias, secundarias y terciarias pueden alquilarse por la reacción con un haluro de alquilo primario. Las alquilaciones de las aminas primarias y secundarias son difíciles de controlar y con frecuencia dan mezclas de productos, pero las aminas terciarias se alquilan limpiamente para dar sales de amonio cuaternarias. Las aminas primarias y secundarias (pero no las terciarias) también pueden acilarse por la reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido para producir una amida (secciones 21.4 y 21.5). Note que no ocurre la sobreacilación del nitrógeno debido a que la amida producida es mucho menos nucleofílica y menos reactiva que la amina inicial.

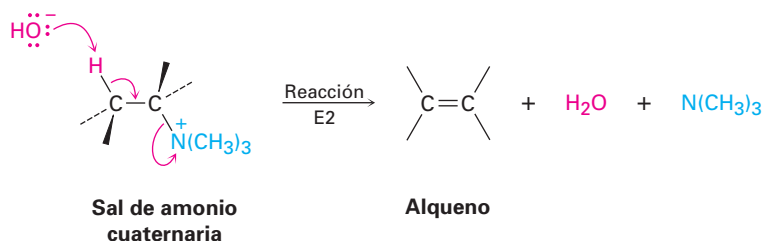


Eliminación de Hofmann

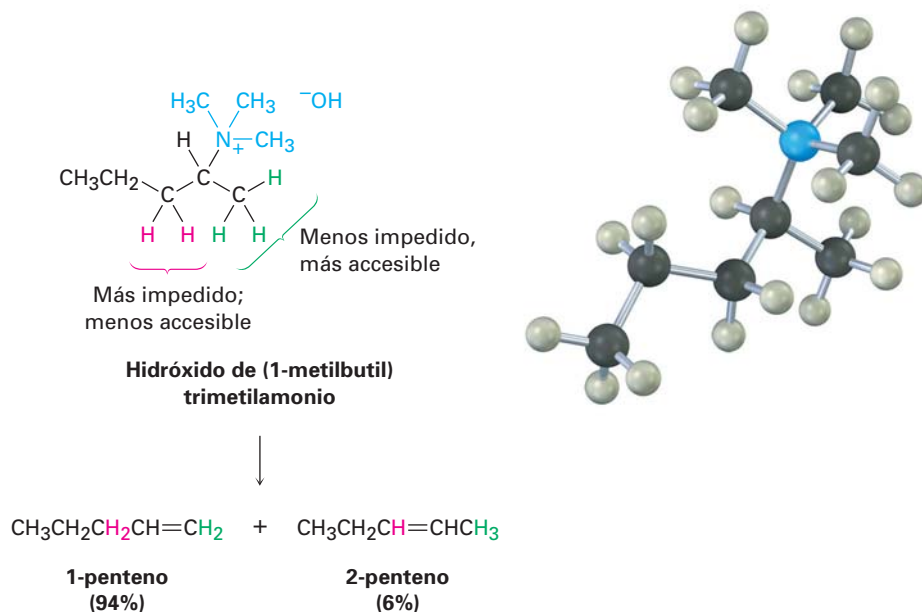
Al igual que los alcoholes, las aminas pueden convertirse en alquenos por una reacción de eliminación; sin embargo, debido a que el ion amiduro, NH_2^- , es un mal grupo saliente, primero debe convertirse en un buen grupo saliente. En la **reacción de eliminación de Hofmann**, se metila una amina por la reacción con exceso de yodometano para producir una sal cuaternaria de amonio, la cual experimenta una eliminación para dar un alqueno al calentarse con una base, típicamente óxido de plata, Ag_2O ; por ejemplo, la 1-metilpentilamina se convierte en 1-hexeno con un rendimiento de 60%.



El óxido de plata actúa intercambiando el ion yoduro por el ion hidróxido en la sal cuaternaria, por tanto, provee la base necesaria para ocasionar la eliminación. El paso de eliminación real es una reacción E2 (sección 11.8) en la que el ion hidróxido elimina un protón al mismo tiempo que sale el átomo de nitrógeno cargado positivamente.

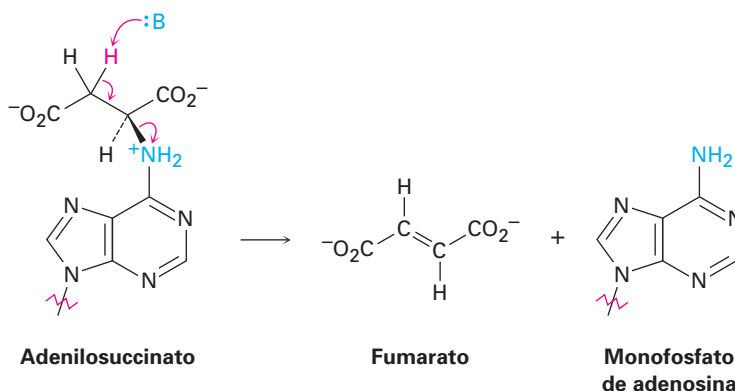


Una característica interesante de la eliminación de Hofmann es que da productos distintos a los de la mayor parte de las reacciones E2. Mientras que el producto alqueno *más* sustituido predomina por lo general en la reacción E2 de un haluro de alquilo (regla de Zaitsev; sección 11.7), el alqueno *menos* sustituido predomina en la eliminación de Hofmann de una sal cuaternaria de amonio. La razón para esta selectividad es probablemente estérica. Debido al gran tamaño del grupo saliente trialquilamina, la base debe abstraer un hidrógeno de la posición menos impedida y, por tanto, más estéricamente accesible.



La reacción de eliminación de Hofmann actualmente no se utiliza con frecuencia en el laboratorio, pero las eliminaciones biológicas análogas ocurren con frecuencia, aunque por lo general con iones amonio protonados en lugar de sales cuaternarias de amonio. Por ejemplo, en la biosíntesis de ácidos nucleicos una sustancia llamada adenilosuccinato experimenta una eliminación de

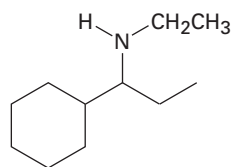
un nitrógeno cargado positivamente para dar fumarato más monofosfato de adenosina.



EJEMPLO RESUELTO 24.3

Predicción del producto de una eliminación de Hofmann

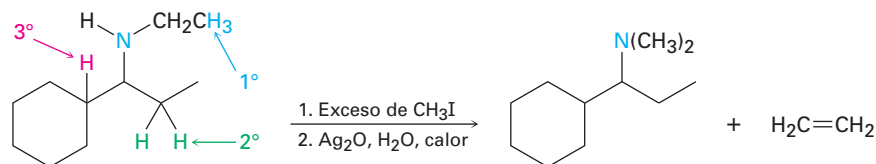
¿Qué producto esperarías de la eliminación de Hofmann de la siguiente amina?



Estrategia

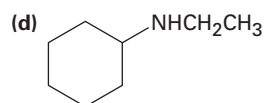
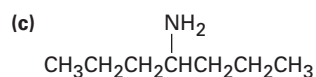
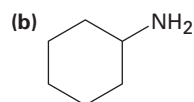
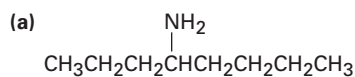
La eliminación de Hofmann es una reacción E2 que convierte una amina en un alqueno y ocurre con regioquímica anti Zaitsev para formar el enlace doble menos sustituido. Para predecir el producto, observe el reactivo e identifique las posiciones a partir de las cuales podría ocurrir la eliminación (las posiciones del segundo carbono a partir del nitrógeno). Después realice una eliminación utilizando el hidrógeno más accesible; en el ejemplo presente, existen tres posiciones posibles a partir de las cuales podría ocurrir la eliminación —una primaria, una secundaria y una terciaria—. La posición primaria es la más accesible y conduce al alqueno menos sustituido, etileno.

Solución

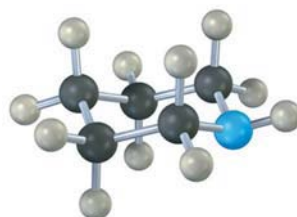


Problema 24.14

¿Qué productos esperarías de la eliminación de Hofmann de las siguientes aminas? Si se forma más de un producto, indique cuál es el principal.



Problema 24.15 ¿Qué producto esperaría de la eliminación de Hofmann de una amina heterocíclica como la piperidina? Escriba todos los pasos.

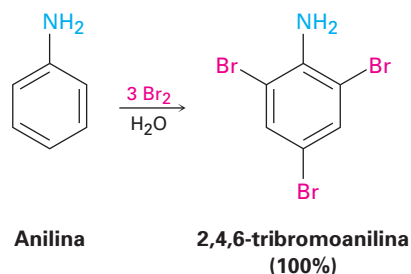


Piperidina

24.8 Reacciones de arilaminas

Sustitución electrofílica aromática

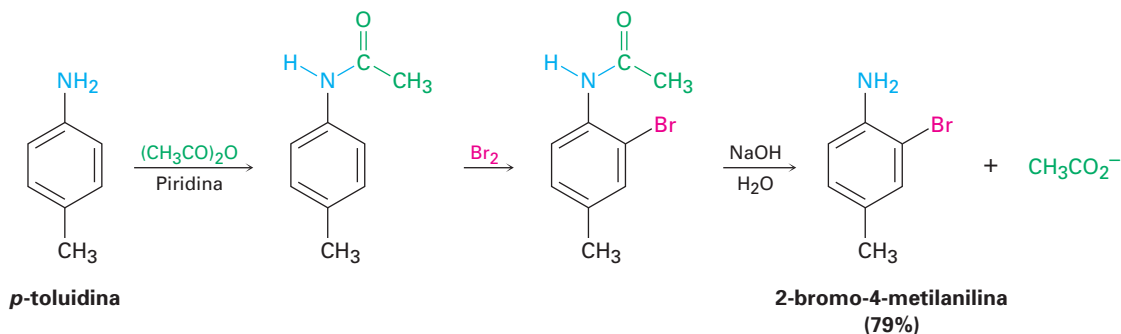
Un grupo amino es un activante fuerte, que orienta a las posiciones orto y para en las reacciones de sustitución electrofílica aromática (sección 16.4). Esta alta reactividad en ocasiones se puede convertir en una desventaja debido a que con frecuencia dificulta prevenir la polisustitución; por ejemplo, la reacción de la anilina con Br_2 tiene lugar rápidamente y genera el producto 2,4,6-tribromado. El grupo amino es un activante tan fuerte que no es posible detener la reacción en la etapa del producto monobromado.



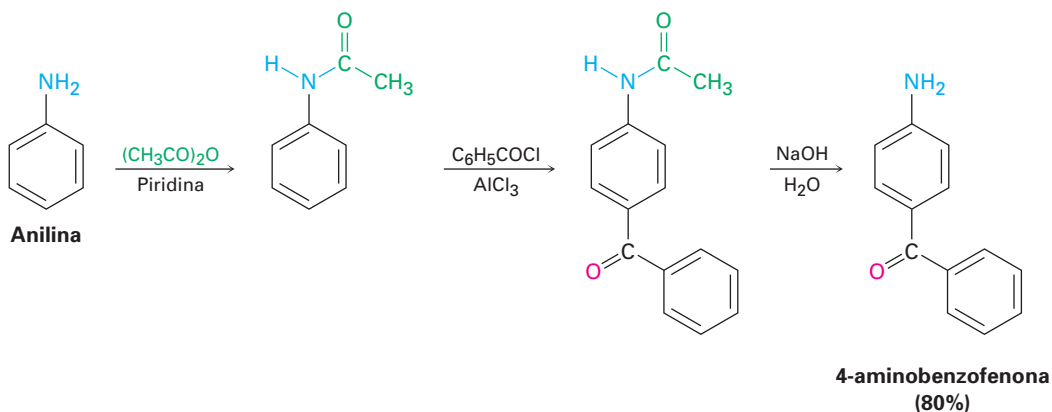
Otra desventaja respecto al uso de los bencenos sustituidos con grupos amino en las reacciones de sustitución electrofílica aromática es que las reacciones de Friedel-Crafts no son exitosas (sección 16.3). El grupo amino forma un complejo ácido-base con el catalizador AlCl_3 , el cual previene que ocurra la reacción posterior; sin embargo, ambas desventajas pueden superarse realizando las reacciones de sustitución electrofílica aromática en la *amida* correspondiente en lugar de en la amina libre.

Como vimos en la sección 21.5, el tratamiento de una amina con anhídrido acético, produce la acetil amida correspondiente, o acetamida. Aunque los sustituyentes amido ($-\text{NHCOR}$) siguen siendo activantes para y orto orientadores, son activantes menos fuertes y menos básicos que los grupos amino debido a que el par de electrones no enlazado del nitrógeno está deslocalizado por el grupo carbonilo vecino. Como resultado, la bromación de una *N*-arilamida ocurre limpiamente para dar un producto monobromado, y la hidrólisis con una base acuosa da la amina libre; por ejemplo, la *p*-toluidina (4-metil-anilina) puede ace-

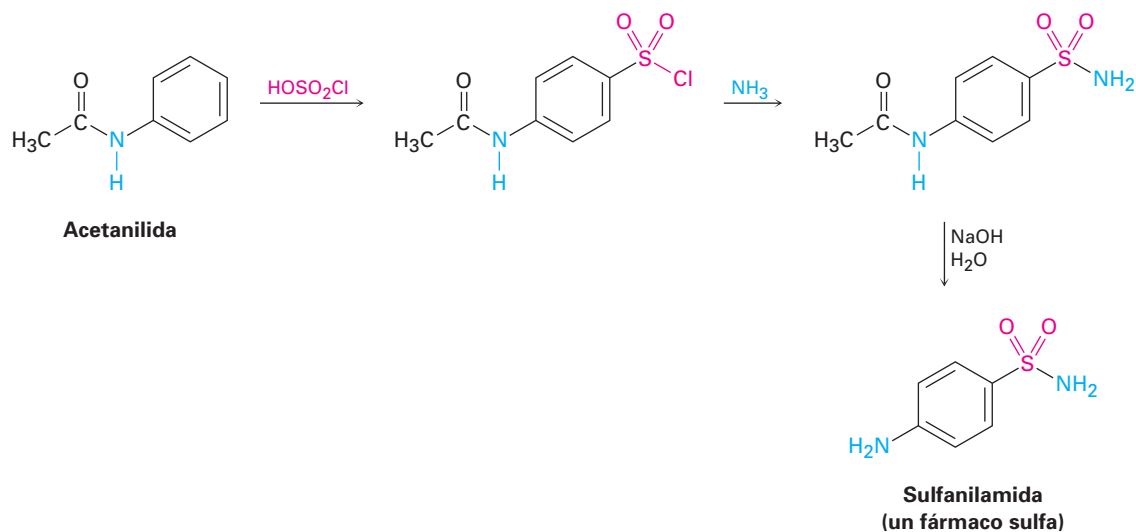
tilarse, bromarse e hidrolizarse para producir 2-bromo-4-metilanilina. No se obtiene ningún producto 2,6-dibromado.



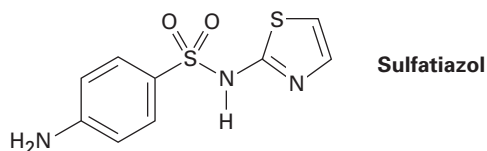
Las alquilaciones y las acilaciones de Friedel-Crafts de las *N*-arilamidas también proceden normalmente; por ejemplo, la benzoylación de la acetanilida (*N*-acetilanilina) bajo las condiciones de Friedel-Crafts da 4-aminobenzofenona con rendimiento de 80% después de la hidrólisis.



La modulación de la reactividad de un benceno aminosustituido mediante la formación de una amida es una estrategia útil que permite realizar muchos tipos de sustituciones electrofílicas aromáticas que de otra manera serían imposibles. Un buen ejemplo es la preparación de los fármacos llamados sulfa. Los fármacos sulfa, como la sulfanilamida, estaban entre los primeros agentes farmacéuticos que se utilizaron clínicamente contra las infecciones bacterianas. Aunque han sido ampliamente reemplazados por antibióticos más seguros y potentes, a los fármacos sulfa se les acreditó haber salvado la vida de miles de heridos durante la Segunda Guerra Mundial, y siguen prescribiéndose para infecciones del tracto urinario. Se preparan por la clorosulfonación de la acetanilida, seguida por la reacción del cloruro de *p*-(*N*-acetilamino)bencensulfonilo con amoníaco o alguna otra amina para dar una sulfonamida. La hidrólisis de la amida produce el fármaco sulfa; nótese que esta hidrólisis de amidas puede realizarse en la presencia del grupo sulfonamida debido a que las sulfonamidas se hidrolizan muy lentamente.



Problema 24.16 Proponga una síntesis del fármaco sulfatiazol a partir del benceno y de cualquier amina necesaria.

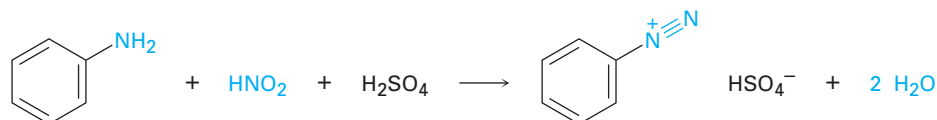


Problema 24.17 Proponga la síntesis de los siguientes compuestos a partir del benceno:

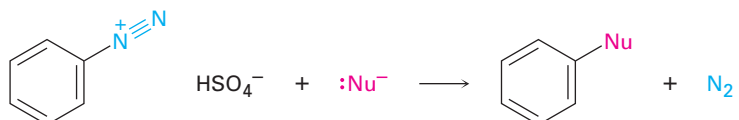
- (a) *N,N*-dimetilanilina (b) *p*-cloroanilina
(c) *m*-cloroanilina (d) 2,4-dimetilanilina

Sales de diazonio: la reacción de Sandmeyer

Las arilaminas primarias reaccionan con ácido nitroso, HNO_2 , para producir sales de arenodiazonio estables, $\text{Ar}-\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N} \text{X}^-$, un proceso llamado **reacción de diazoación**. Las *alquilaminas* también reaccionan con ácido nitroso, pero los productos alcanodiazonio de estas reacciones son tan reactivos que no pueden aislarse. En lugar de ello, pierden nitrógeno instantáneamente para producir carbocationes; la pérdida análoga de N_2 de un ion arenodiazonio para producir un catión arilo es desfavorecida por la inestabilidad del catión.



Las sales de arenodiazonio son extremadamente útiles debido a que el grupo diazonio (N_2) puede reemplazarse por un nucleófilo en una reacción de sustitución.

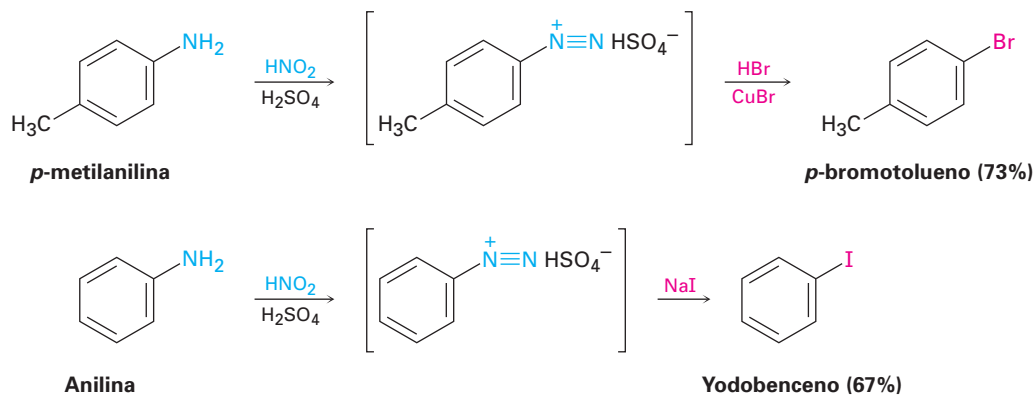


Traugott Sandmeyer

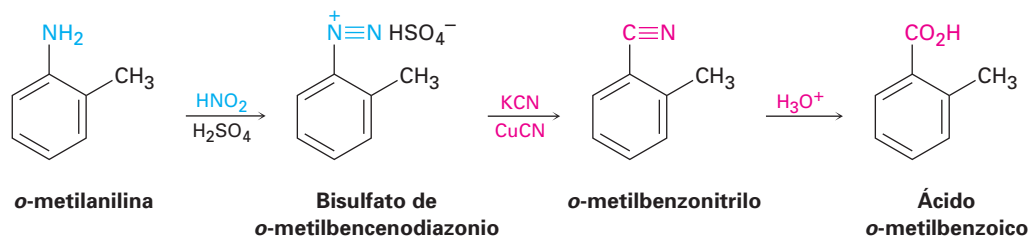
Traugott Sandmeyer (1854-1922) nació en Wettingen, Suiza, y recibió su doctorado por la Universidad de Heidelberg. Dedicó su carrera profesional a la investigación farmacéutica en la compañía Geigy en Basel, Suiza.

Muchos nucleófilos distintos —haluro, hidruro, cianuro e hidróxido, entre otros— reaccionan con sales de arenodiazonio, y producen muchos tipos diferentes de bencenos sustituidos. La secuencia total de (1) nitración, (2) reducción, (3) diazoción y (4) sustitución nucleofílica es quizás el método más versátil de sustitución aromática.

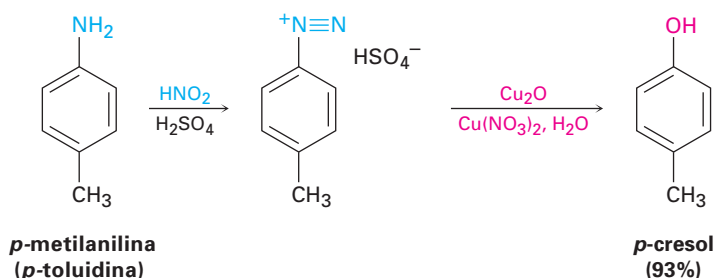
Los cloruros y bromuros de arilo se preparan por la reacción de una sal de arenodiazonio con el haluro de cobre(I) correspondiente, CuX , un proceso llamado la **reacción de Sandmeyer**. Los yoduros de arilo pueden prepararse por la reacción directa con NaI sin utilizar una sal de cobre(I); por lo general, los rendimientos caen entre 60 y 80%.



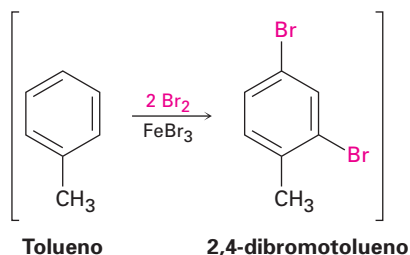
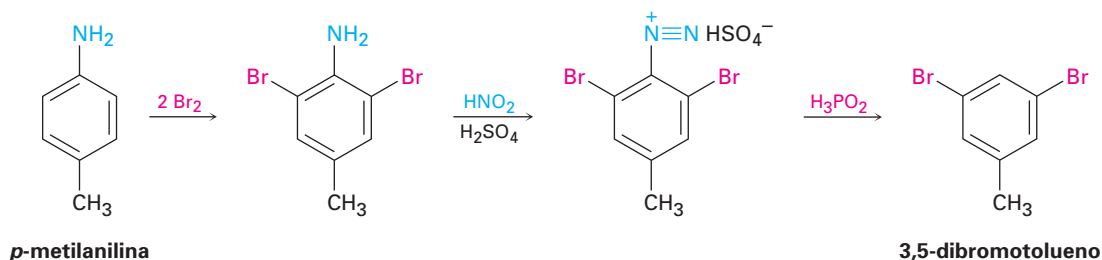
El tratamiento similar de una sal de arenodiazonio con CuCN produce el nitrilo, ArCN , el cual puede convertirse posteriormente en otros grupos funcionales como el grupo carboxilo; por ejemplo, la reacción de Sandmeyer del bisulfato de *o*-metilbencenodiazonio con CuCN produce *o*-metilbenzocianuro, el cual puede hidrolizarse para dar ácido *o*-metilbenzoico. Este producto no puede prepararse a partir del *o*-xileno por la ruta usual de oxidación de una cadena lateral debido a que los dos grupos metilo serían oxidados.



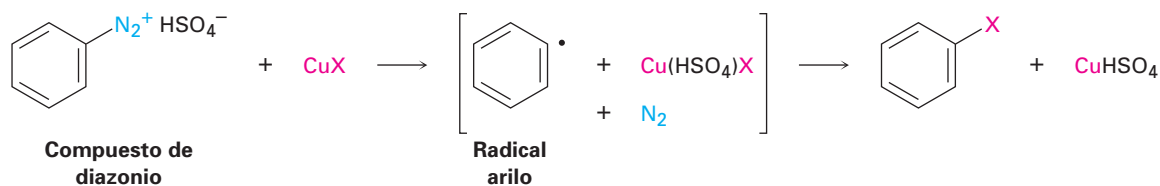
El grupo diazonio también puede reemplazarse por $-\text{OH}$ para producir un fenol y por $-\text{H}$ para producir un areno. Un fenol se prepara por la reacción de la sal de arenodiazonio con óxido de cobre(I) en una disolución acuosa de nitrato de cobre(II), una reacción que es especialmente útil debido a que existen pocos métodos generales para introducir un grupo $-\text{OH}$ en un anillo aromático.



La reducción de una sal de diazonio para dar un areno ocurre en el tratamiento con ácido hipofosforoso, H_3PO_2 . La reacción se utiliza principalmente cuando existe la necesidad de introducir temporalmente un sustituyente amino en un anillo para tomar ventaja de su efecto orientador; por ejemplo, suponga que necesita preparar 3,5-dibromotolueno. El producto no puede prepararse por la bromación directa del tolueno debido a que la reacción ocurriría en las posiciones 2 y 4; sin embargo, comenzando con *p*-metilanilina (*p*-toluidina), la dibromación ocurre en orto al sustituyente amino poderosamente orientador, y la diazoción seguida por el tratamiento con H_3PO_2 genera el producto deseado.



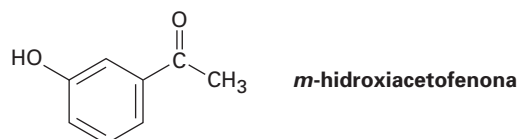
Mecanicamente, estas reacciones de reemplazo del diazonio ocurren a través de un mecanismo por radicales en lugar de uno polar; por ejemplo, en la presencia de un compuesto de cobre(I), se piensa que primero el ion arenodiazonio se convierte a un radical arilo más cobre(II), seguido por la reacción subsecuente para dar el producto más el catalizador regenerado de cobre(I).



EJEMPLO RESUELTO 24.4

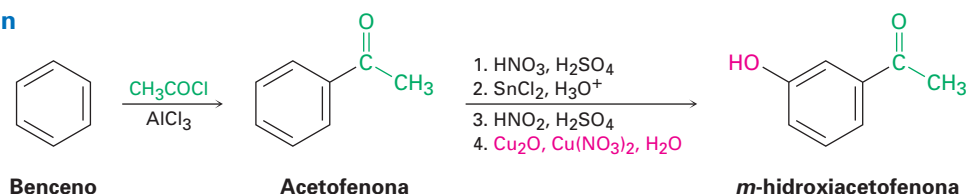
Ejemplo de las reacciones de reemplazo de diazonio

¿Cómo prepararía *m*-hidroxiacetofenona a partir de benceno, utilizando en su esquema una reacción de reemplazo de diazonio?



Estrategia Como siempre, las síntesis orgánicas se planean trabajando hacia atrás a partir del producto final, un paso a la vez. Primero, identifique los grupos funcionales en el producto y recuerde cómo pueden sintetizarse estos grupos. La *m*-hidroxiacetofenona tiene un grupo –OH y un grupo –COCH₃ en una relación meta en el anillo de benceno; por lo general, un grupo hidroxilo se introduce en un anillo aromático por una secuencia de cuatro pasos, nitración, reducción, diazoación y reemplazo del diazono. Se introduce un grupo acetilo por una reacción de acilación de Friedel-Crafts.

Después, pregúntese cuál podría ser un precursor intermediario del objetivo. Dado que un grupo acetilo es un orientador meta mientras que un grupo hidroxilo es un orientador orto y para, la acetofenona podría ser un precursor de la *m*-hidroxiacetofenona. A su vez, el benceno es un precursor de la acetofenona.

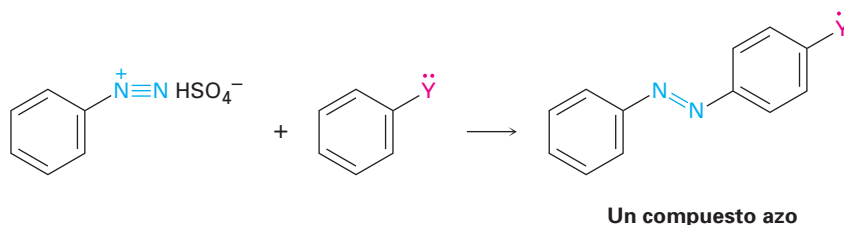
Solución

Problema 24.18 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del benceno, utilizando en su esquema una reacción de reemplazo del diazono?

- (a) Ácido *p*-bromobenzoico (b) Ácido *m*-bromobenzoico
 (c) *m*-bromoclorobenceno (d) Ácido *p*-metilbenzoico
 (e) 1,2,4-tribromobenceno

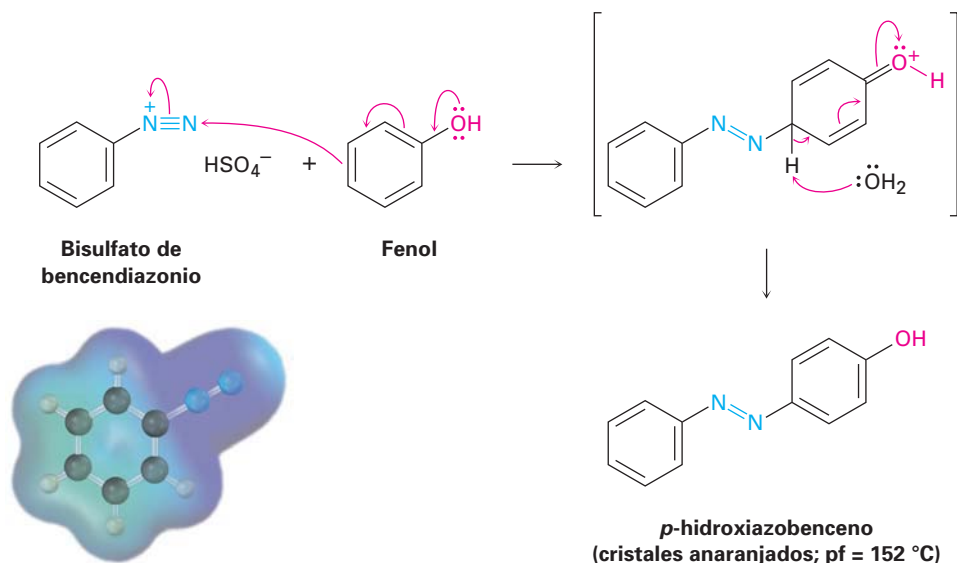
Reacciones de acoplamiento del diazonio

Las sales de arenodiazonio experimentan una reacción de acoplamiento con anillos aromáticos activados como fenoles y arilaminas para producir **compuestos azo**, Ar–N=N–Ar', de colores brillantes.

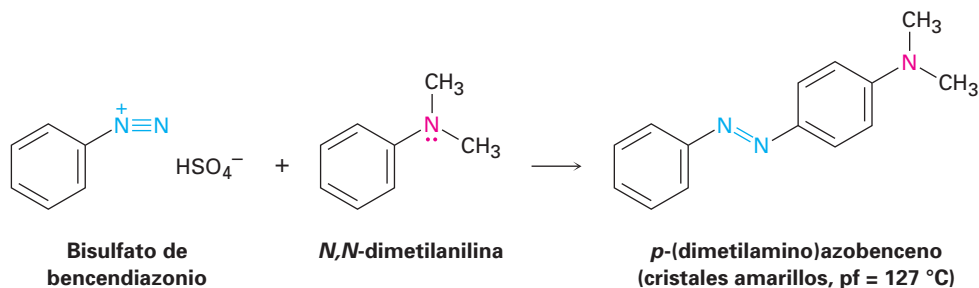


donde $Y = -\text{OH}$ o $-\text{NR}_2$

Las reacciones de acoplamiento del diazonio son sustituciones electrofílicas aromáticas típicas en las que el ion diazonio cargado positivamente es el electrófilo que reacciona con el anillo rico en electrones de un fenol o de una arilamina. La reacción ocurre por lo general en la posición para, aunque puede suceder la reacción en la posición orto si la posición para está bloqueada.



Los productos acoplados azo se utilizan ampliamente como colorantes para telas debido a que su sistema de electrones π conjugado extendido ocasiona que absorban en la región visible del espectro electromagnético (sección 14.9); por ejemplo, el *p*-(dimetilamino)azobenceno es un compuesto amarillo brillante que fue utilizado alguna vez como agente colorante en la margarina.

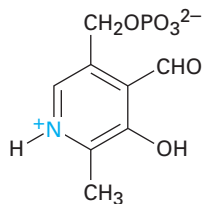


Problema 24.19 | Proponga una síntesis del *p*-(dimetilamino)azobenceno a partir del benceno como su única materia prima orgánica.

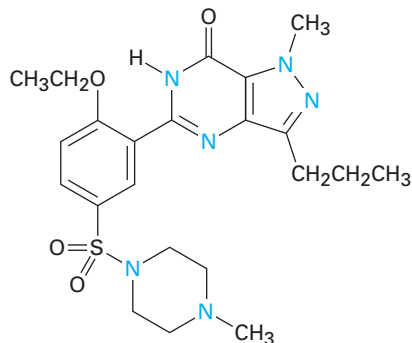
24.9 Heterociclos

Un **heterociclo** es un compuesto cíclico que contiene átomos de dos o más elementos en su anillo, por lo regular carbono junto con nitrógeno, oxígeno o azufre. Las aminas heterocíclicas son particularmente comunes, y tienen muchas propiedades biológicas importantes. Son ejemplos el fosfato de piridoxal, una

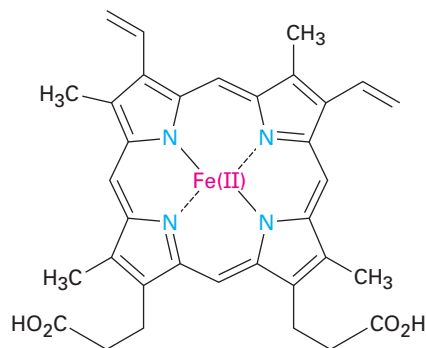
coenzima; el sildenafil (Viagra), un producto farmacéutico bien conocido y el hemo, el transportador del oxígeno en la sangre.



Fosfato de piridoxal
(una coenzima)



Sildenafil
(Viagra)

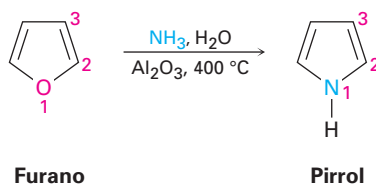


Hemo
(una porfirina)

La mayor parte de los heterociclos tienen la misma química que sus contrapartes de cadena abierta; las lactonas y los ésteres acíclicos se comportan de forma similar, las lactamas y las amidas acíclicas se comportan de forma parecida, y los éteres cíclicos y acíclicos se comportan de manera semejante; sin embargo, en ciertos casos, particularmente cuando el anillo es insaturado, los heterociclos tienen propiedades únicas e interesantes.

Pirrol e imidazol

El pirrol, la amina heterocíclica insaturada de cinco miembros más sencilla, se obtiene comercialmente por el tratamiento de furano con amoníaco sobre un catalizador de alúmina a 400 °C. El furano, el análogo que contiene oxígeno del pirrol, se obtiene por la deshidratación catalizada por un ácido de los azúcares de cinco carbonos encontrados en las vainas de la avena y en las mazorcas.

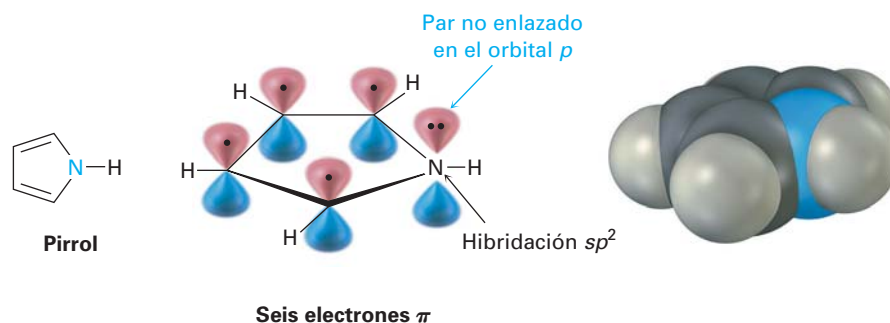


Furano

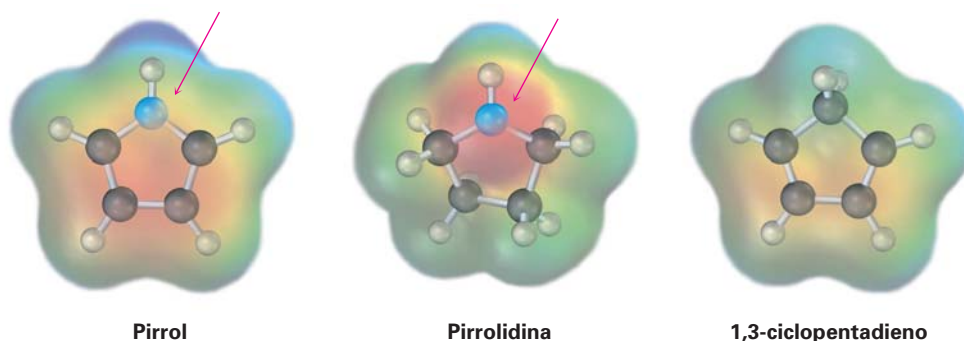
Pirrol

Aunque el pirrol parece ser una amina y un dieno conjugado, sus propiedades químicas no son consistentes con alguna de estas características estructurales. A diferencia de la mayor parte de las otras aminas, el pirrol no es básico —el pK_a del ion pirrolinio es de 0.4—; a diferencia de la mayor parte de los otros dienos, el pirrol experimenta reacciones de sustitución electrofílica en lugar de reacciones de adición. La razón para estas propiedades, como notó anteriormente en la sección 15.5, es que el pirrol tiene seis electrones π y es aromático. Cada

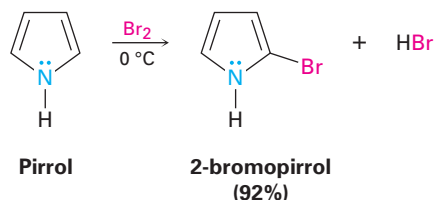
uno de los cuatro carbonos contribuye con un electrón π , y el nitrógeno con hibridación sp^2 contribuye con dos más de su par no enlazado.



Debido a que el par no enlazado de electrones del nitrógeno es una parte del sexteto aromático, la protonación del nitrógeno destruiría la aromaticidad del anillo; por lo tanto, el átomo de nitrógeno en el pirrol es menos rico en electrones, menos básico y menos nucleofílico que el nitrógeno en una amina alifática. Por el mismo indicio, los átomos de *carbano* del pirrol son *más* ricos en electrones y más nucleofílicos que los carbonos del enlace doble típicos; por tanto, el anillo de pirrol es reactivo hacia los electrófilos, de la misma manera en la que lo son las enaminas (sección 23.11). Los mapas de potencial electrostático muestran cómo el nitrógeno del pirrol es pobre en electrones (menos rojo) comparado con el nitrógeno en su contraparte saturada pirrolidina, mientras que los átomos de carbono del pirrol son ricos en electrones (más rojos) comparados con los carbonos en el 1,3-ciclopentadieno.



La química del pirrol es similar a la de los anillos de benceno activados; sin embargo, en general los heterociclos son más reactivos que los anillos de benceno hacia los electrófilos, y con frecuencia son necesarias temperaturas bajas para controlar las reacciones. La halogenación, la nitración, la sulfonación y la acilación de Friedel-Crafts pueden lograrse. Por ejemplo:



Las sustituciones electrofílicas ocurren normalmente en el C2, la posición junto al nitrógeno, debido a que la reacción en esta posición conduce a un catión intermediario más estable que tiene tres formas resonantes, mientras que la reacción en el C3 da un catión menos estable con sólo dos formas resonantes (figura 24.6).

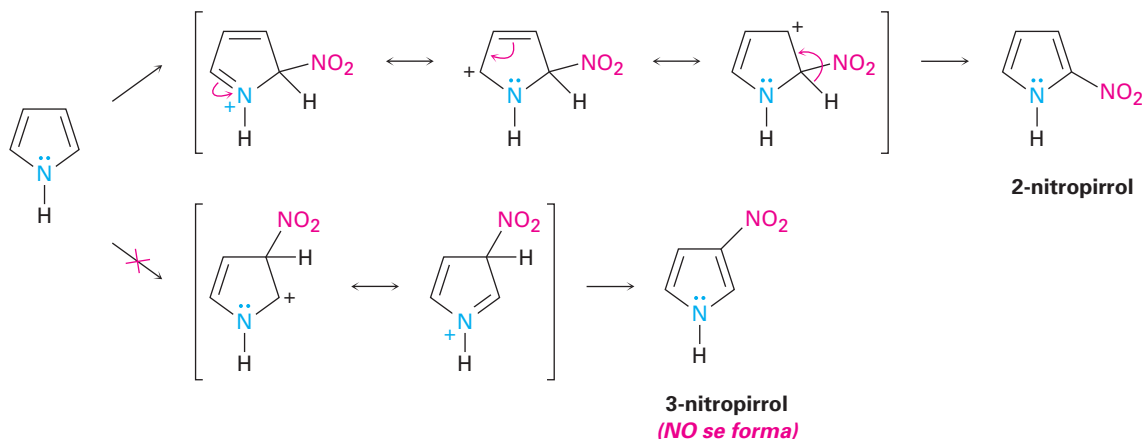
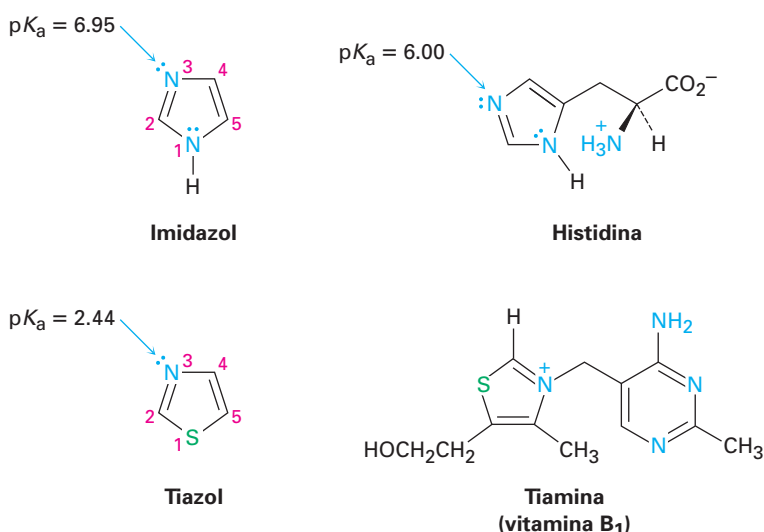


Figura 24.6 Nitración electrofílica del pirrol. El intermediario producido por la reacción en el C2 es más estable que el producido por la reacción en el C3.

Otras aminas heterocíclicas comunes de cinco miembros incluyen el imidazol y el tiazol. El imidazol, un constituyente del aminoácido histidina, tiene dos nitrógenos, de los cuales sólo uno es básico. El tiazol, el sistema de anillo de cinco miembros en el que se basa la estructura de la tiamina (vitamina B₁), también contiene un nitrógeno básico que se alquila en la tiamina para formar un ion amonio cuaternario.



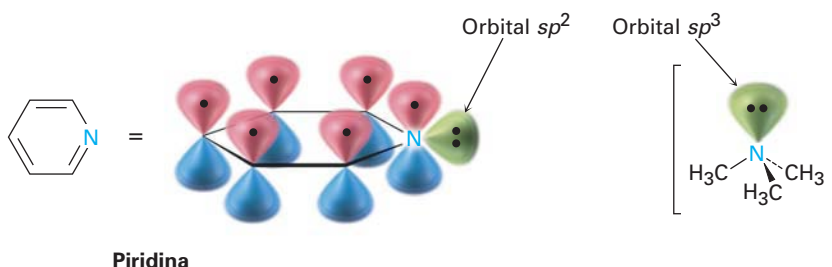
Problema 24.20 Dibuje una imagen de los orbitales en el tiazol. Suponga que los átomos de nitrógeno y de azufre tienen hibridación sp^2 , y muestre los orbitales que ocupan los pares no enlazados de electrones.

Problema 24.21 ¿Cuál es el porcentaje de protonación del átomo de nitrógeno del imidazol en la histidina a un pH fisiológico de 7.3? (Véase la sección 24.5.)

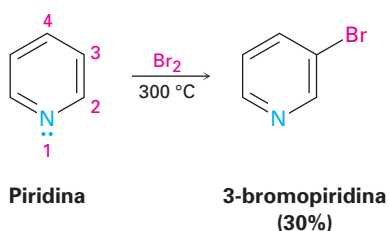
Piridina y pirimidina

La piridina es un análogo heterocíclico del benceno que contiene nitrógeno. Al igual que el benceno, la piridina es una molécula aromática plana, con ángulos de enlace de 120° y longitudes del enlace C–C de 139 pm, valor intermedio entre los enlaces dobles y sencillos típicos. Los cinco átomos de carbono y el átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 contribuyen cada uno con un electrón π al sexteto aromático, y el par de electrones no enlazado ocupa un orbital sp^2 en el plano del anillo (sección 15.5).

Como se muestra en la tabla 24.1, la piridina ($pK_a = 5.25$) es una base más fuerte que el pirrol pero una base más débil que las alquilaminas. La basicidad disminuida de la piridina comparada con una alquilamina se debe al hecho de que los electrones del par no enlazado en el nitrógeno de la piridina están en un orbital sp^2 , mientras que aquéllos en un nitrógeno de alquilamina están en un orbital sp^3 . Debido a que los orbitales s tienen su densidad electrónica máxima en el núcleo pero los orbitales p tienen un nodo en el núcleo, los electrones en un orbital con más carácter s están más estrechamente sujetos al núcleo cargado positivamente y menos disponibles para el enlace. Como resultado, el átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 (33% de carácter s) en la piridina es menos básico que el nitrógeno con hibridación sp^3 en una alquilamina (25% de carácter s).

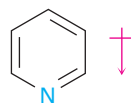


A diferencia del benceno, la piridina experimenta con gran dificultad reacciones de sustitución electrofílica aromática. La halogenación puede realizarse bajo condiciones drásticas, pero la nitración ocurre con rendimiento muy bajo, y las reacciones de Friedel-Crafts no son exitosas. Las reacciones dan generalmente el producto 3-sustituido.



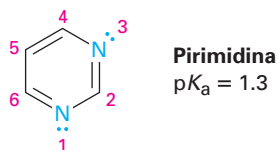
La baja reactividad de la piridina hacia la sustitución electrofílica aromática es ocasionada por una combinación de factores. Uno es que el complejo ácido-base entre el átomo de nitrógeno básico del anillo y el electrófilo entrante coloca una carga positiva en el anillo, por lo que lo desactiva. Igualmente importante es que la densidad electrónica del anillo es disminuida por el efecto inductivo atractor de electrones del átomo de nitrógeno electronegativo; por tanto, la piridina tiene un momento dipolar sustancial ($\mu = 2.26$ D), con los carbonos del anillo ac-

tuando como el extremo positivo del dipolo. Por lo tanto, es difícil la reacción de un electrófilo con los átomos de carbono polarizados positivamente.



$$\mu = 2.26 \text{ D}$$

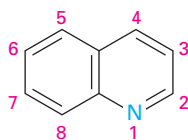
Además de la piridina, la pirimidina, diamina de seis miembros, también se encuentra comúnmente en moléculas biológicas, particularmente como un constituyente de los ácidos nucleicos. Con un pK_a de 1.3, la pirimidina es sustancialmente menos básica que la piridina debido al efecto inductivo del segundo nitrógeno.



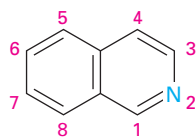
Problema 24.22 Las reacciones de sustitución electrofílica aromática de la piridina ocurren generalmente en C3. Dibuje los carbocationes intermediarios que resultan de la reacción de un electrófilo en C2, C3 y C4, y explique el resultado observado.

Heterociclos policíclicos

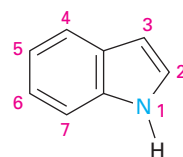
Como vimos en la sección 15.7, la quinolina, la isoquinolina, el indol y la purina son heterociclos policíclicos comunes. Los primeros tres contienen un anillo de benceno y un anillo aromático heterocíclico, mientras que la purina contiene dos anillos heterocíclicos unidos entre sí. Los cuatro sistemas de anillos se encuentran comúnmente en la naturaleza, y varios compuestos con estos anillos tienen actividad fisiológica pronunciada; por ejemplo, el alcaloide de la quinolina, la quinina, se utiliza ampliamente como un fármaco antipalúdico, el triptófano es un aminoácido común, y la purina adenina es un constituyente de los ácidos nucleicos.



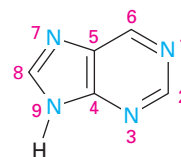
Quinolina



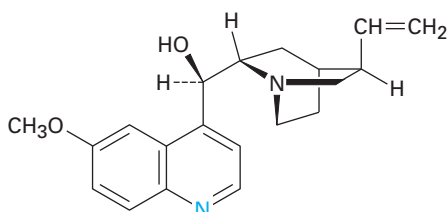
Isoquinolina



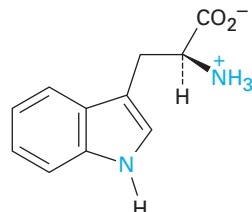
Indol



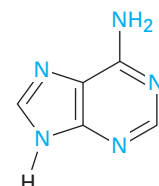
Purina



Quinina
(antipalúdico)

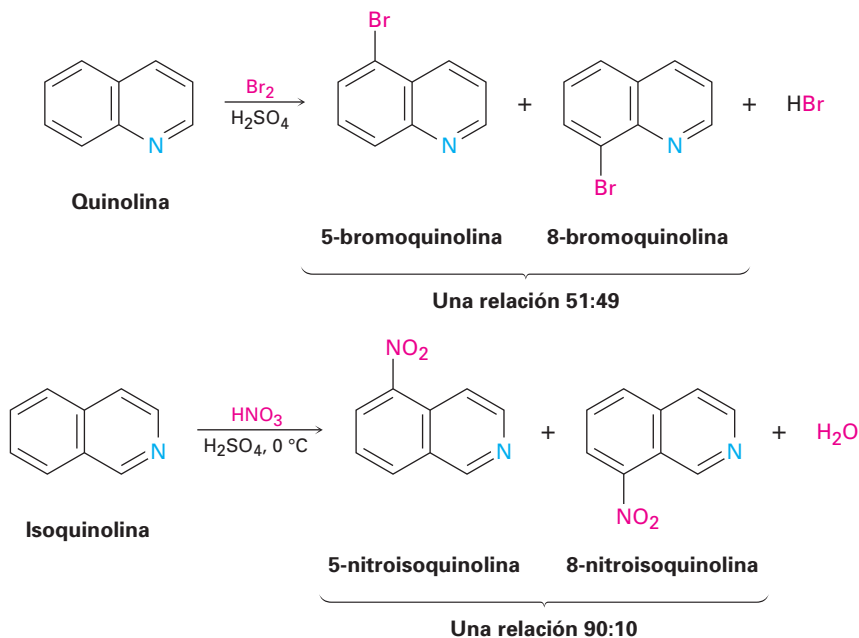


Triptófano
(aminoácido)

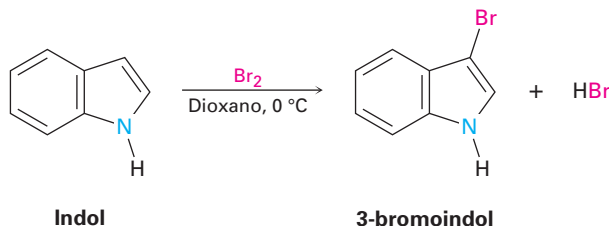


Adenina
(constituyente del ADN)

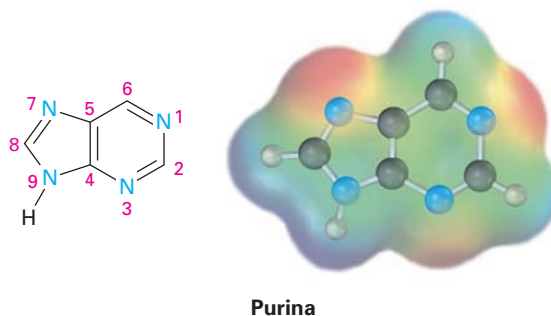
La química de estos heterociclos policíclicos es precisamente la que podría esperarse a partir del conocimiento de los heterociclos más sencillos piridina y pirrol. La quinolina y la isoquinolina, tienen átomos de nitrógeno básicos parecidos a los de la piridina, y experimentan sustituciones electrofílicas, aunque con más dificultad que el benceno. La reacción ocurre en el anillo de benceno en lugar de en el anillo de la piridina, y se obtiene una mezcla de productos de sustitución.



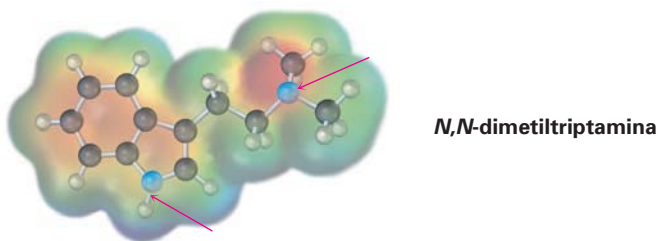
El indol tiene un nitrógeno no básico parecido al del pirrol y experimenta la sustitución electrofílica más fácilmente que el benceno. La sustitución ocurre en el C3 del anillo rico en electrones del pirrol, en lugar de en el anillo de benceno.



La purina tiene tres nitrógenos básicos parecidos a los de la piridina con los electrones del par no enlazado en orbitales sp^2 en el plano del anillo. El nitrógeno de la purina restante no es básico y parecido al del pirrol, con sus electrones del par no enlazado como parte del sistema electrónico π aromático.



Problema 24.23 ¿Cuál átomo de nitrógeno es más básico en el alcaloide de indol alucinógeno *N,N*-dimetiltriptamina? Explique.



Problema 24.24 El indol reacciona con electrófilos en C3 en lugar de en C2. Dibuje las formas resonantes de los cationes intermediarios que se obtienen de la reacción en C2 y en C3, y explique los resultados observados.

24.10 Espectroscopia de las aminas

Espectroscopia de infrarrojo

Las aminas primarias y secundarias pueden identificarse por una absorción de estiramiento del N–H característica en el intervalo de 3300 a 3500 cm^{-1} del espectro IR. Los alcoholes también absorben en este intervalo (sección 17.11), pero las bandas de absorción de las aminas son por lo general más definidas y menos intensas que las bandas del hidroxilo. Las aminas primarias muestran un par de bandas cerca de 3350 a 3450 cm^{-1} , y las aminas secundarias muestran una sola banda a 3350 cm^{-1} . Las aminas terciarias no tienen absorción en esta región debido a que no tienen enlaces N–H; en la figura 24.7 se muestra un espectro de IR de la ciclohexilamina.

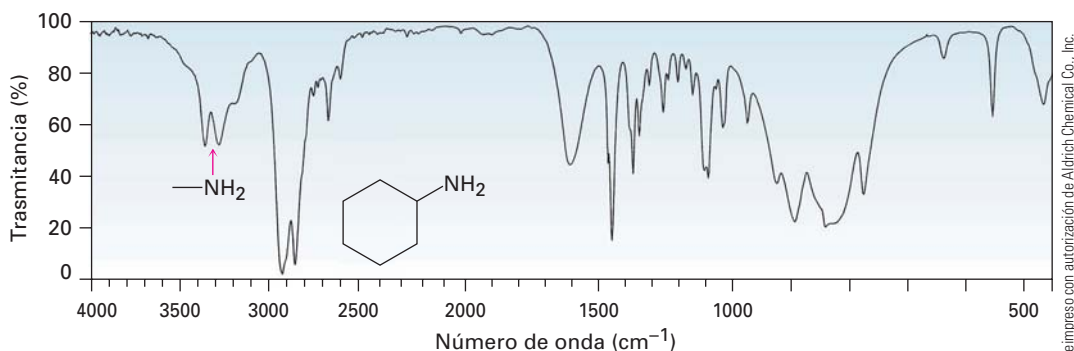


Figura 24.7 Espectro de IR de la ciclohexilamina.

Además de buscar una absorción del N–H característica, también existe una estrategia sencilla para identificar si un compuesto es una amina. La adición de una pequeña cantidad de HCl produce una banda amplia y fuerte de un compuesto de amonio en el intervalo de 2200 a 3000 cm^{-1} si la muestra contiene un grupo amino; la figura 24.8 da un ejemplo.

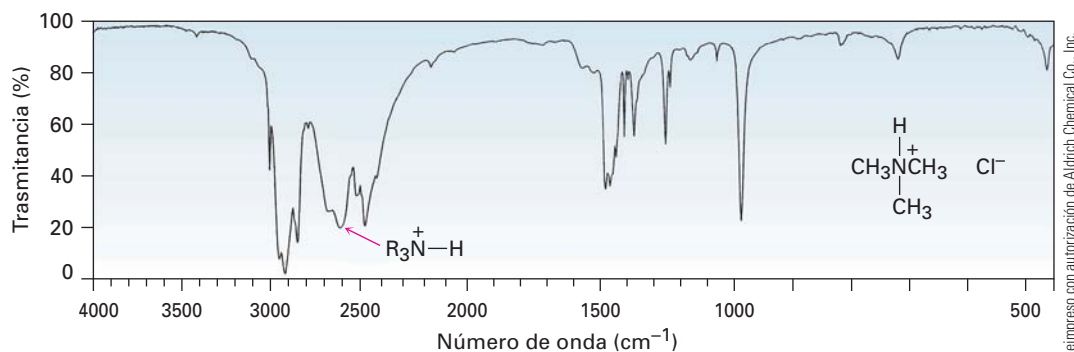
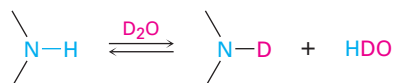


Figura 24.8 Espectro de IR del cloruro de trimetilamonio.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Las aminas son difíciles de identificar solamente por la espectroscopia de RMN-¹H debido a que los hidrógenos del N-H tienden a aparecer como señales amplias sin un corte claro en el acoplamiento con los hidrógenos de los C-H vecinos. Como con las absorciones O-H (sección 17.11), las absorciones N-H de las aminas pueden aparecer sobre un intervalo amplio y se identifican mejor añadiendo una pequeña cantidad de D₂O al tubo de la muestra. Ocurre el intercambio de N-H por N-D, y la señal N-H desaparece del espectro de RMN.



Los hidrógenos en el carbono junto al nitrógeno están desprotegidos debido al efecto atractor de electrones del nitrógeno y, por lo tanto, absorben en un campo menor que los hidrógenos de los alcanos. Los grupos *N*-metilo se distinguen particularmente debido a que absorben como un singulete bien definido de tres protones en 2.2 a 2.6 ppm. Esta resonancia del *N*-metilo en 2.42 ppm se ve fácilmente en el espectro de RMN-¹H de la *N*-metilciclohexilamina (figura 24.9).

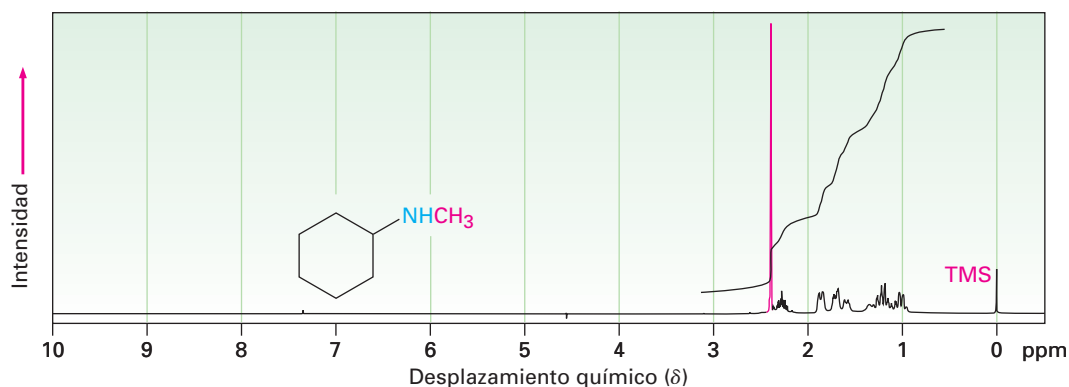
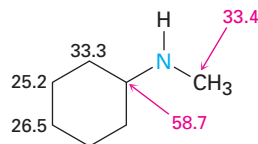


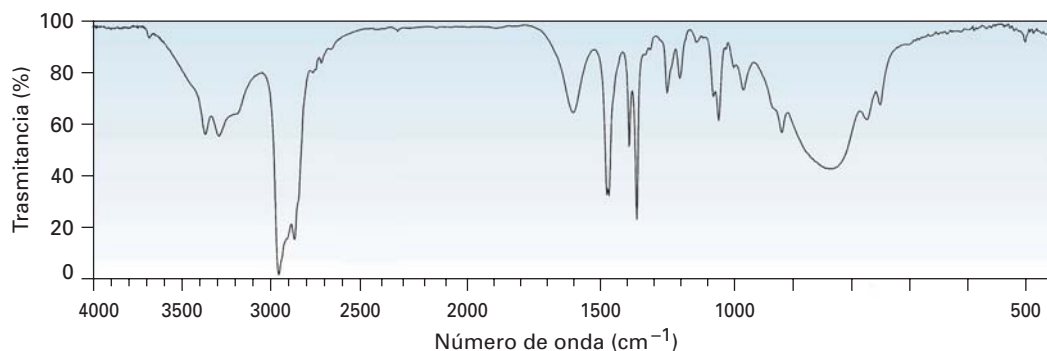
Figura 24.9 Espectro de RMN-¹H de la *N*-metilciclohexilamina.

Los carbonos junto a los nitrógenos de la amina están ligeramente desprotegidos en el espectro de RMN-¹³C y absorben cerca de 20 ppm hacia campo bajo de donde absorberían en un alcano de estructura similar; por ejemplo, en la

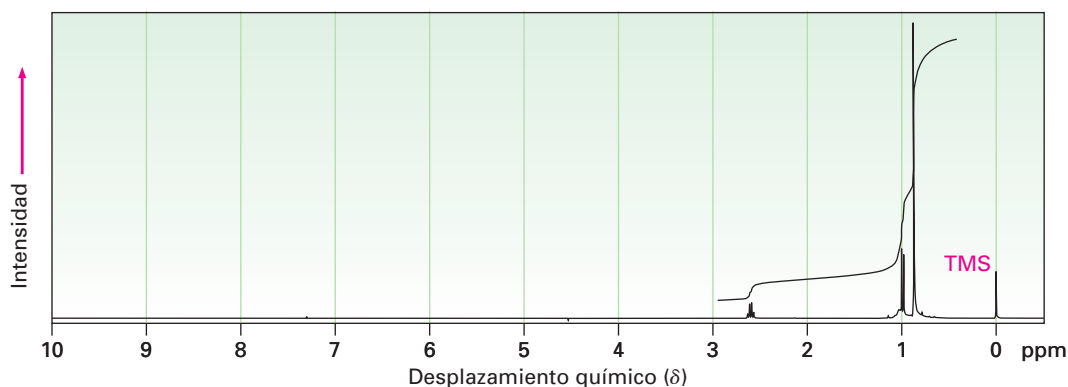
N-metilciclohexilamina el carbono del anillo al cual está unido el nitrógeno absorbe en una posición 24 ppm menor que la de cualquier otro carbono del anillo.



Problema 24.25 El compuesto A, $C_6H_{12}O$, tiene una absorción IR a 1715 cm^{-1} y da el compuesto B, $C_6H_{15}N$, cuando se trata con amoníaco y $NaBH_3CN$. Se muestran los espectros de IR y de RMN- 1H de B. ¿Cuáles son las estructuras de A y B?



Reimpreso con autorización de Aldrich Chemical Co., Inc.



Espectrometría de masas

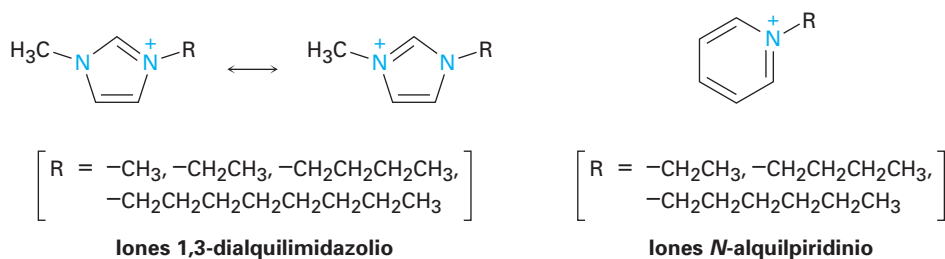
La *regla del nitrógeno* de la espectrometría de masas dice que un compuesto con un número impar de átomos de nitrógeno tiene una masa molecular de número impar; por lo tanto, la presencia de un nitrógeno en una molécula se detecta simplemente observando su espectro de masas. Un ion molecular de número impar significa por lo general que el compuesto desconocido tiene uno o tres átomos de nitrógeno, un ion molecular de número par significa por lo general

Enfocado a . . .

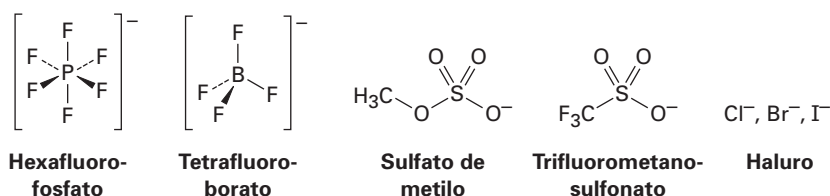
Química verde II: líquidos iónicos

¿Líquidos hechos de iones? Por lo general cuando pensamos en los compuestos iónicos, pensamos en sólidos con puntos de fusión elevados: cloruro de sodio, sulfato de magnesio, carbonato de litio, y así sucesivamente. Pero también existen compuestos iónicos que son líquidos a temperatura ambiente, y están ganando importancia como disolventes en reacciones, particularmente para el uso en procesos de química verde (véase el *Enfocado a...* del capítulo 11).

Los líquidos iónicos se han conocido desde hace casi un siglo; el primero en descubrirse fue el nitrato de etilamonio, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \text{NO}_3^-$, con un punto de fusión de 12°C ; sin embargo, la mayor parte de los líquidos iónicos generalmente utilizados ahora son sales en las que el catión es asimétrico y en las que uno o ambos de los iones son voluminosos por lo que la carga está dispersa sobre un gran volumen. Ambos factores minimizan la energía de red cristalina y desfavorecen la formación del sólido. Los cationes típicos son iones amonio cuaternarios de aminas heterocíclicas, iones 1,3-dialquilimidazolio, iones *N*-alquilpiridinio, o iones *N*-alquilpiridinio sustituidos en el anillo.



Los aniones son tan variados como los cationes, y están disponibles comercialmente más de 250 líquidos iónicos distintos con combinaciones anión/catión diferentes. El hexafluorofosfato, el tetrafluoroborato, los sulfatos de alquilo, los trifluorometanosulfonatos (triflatos) y los haluros son algunas posibilidades de aniones.



(continúa)

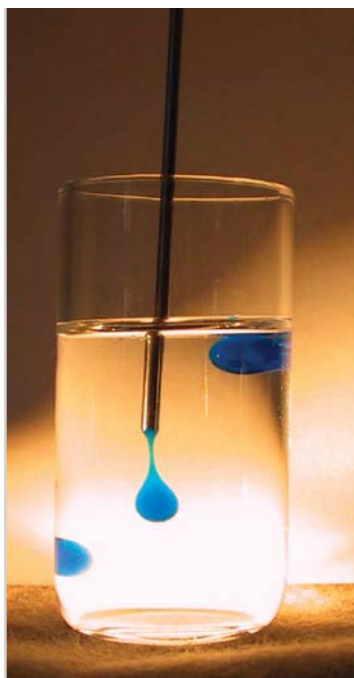


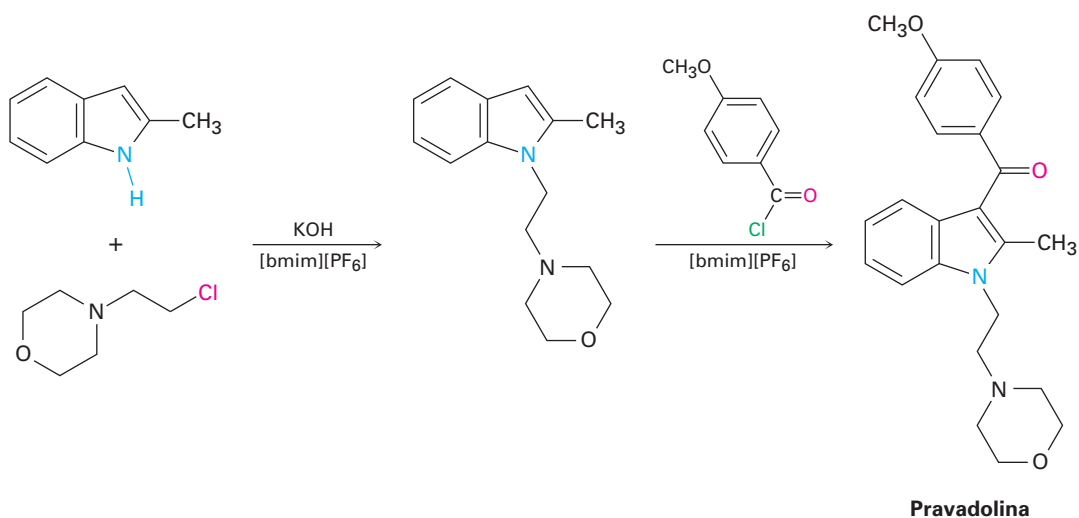
Imagen proporcionada por Peg Williams, USAFA, Dept. of Chemistry Research Center

Sí, estos líquidos realmente consisten en sustancias iónicas en lugar de moleculares.

Los líquidos iónicos tienen varias características importantes que los hacen atractivos para su uso como disolventes, particularmente en química verde:

- Disuelven compuestos orgánicos polares y no polares, dando concentraciones altas del soluto y, por tanto, minimizan la cantidad del disolvente necesario.
- Pueden optimizarse para reacciones específicas variando las estructuras de los cationes y de los aniones.
- No son inflamables.
- Son estables térmicamente.
- Tienen presiones de vapor insignificantes y no se evaporan.
- Por lo general son recuperables y pueden utilizarse varias veces.

Como ejemplo de su uso en química orgánica, el fármaco analgésico Pravadolina ha sido sintetizado en dos pasos utilizando hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio, abreviado como [bmim][PF₆], como disolvente para ambos pasos. El primer paso es una reacción S_N2 inducida por una base del 2-metilindol con un haluro de alquilo primario, y el segundo es una acilación de Friedel-Crafts. Ambos pasos suceden con un rendimiento del 95%, y el disolvente iónico se recupera simplemente lavando la mezcla de la reacción, primero con tolueno y después con agua. En los próximos años estaremos escuchando mucho más acerca de los disolventes iónicos.



alquilamina, 916
 amina, 916
 amina primaria (RNH₂), 916
 amina secundaria (R₂NH), 917
 amina terciaria (R₃N), 917
 aminación reductiva, 930
 arilamina, 916
 compuesto azo
 (Ar—N=N—Ar'), 944
 heterociclo, 945
 imida (—CONHCO—), 929
 reacción de diazoación, 941
 reacción de eliminación de
 Hofmann, 936
 reacción de Sandmeyer, 942
 rearrreglo de Curtius, 933
 rearrreglo de Hofmann, 933
 sal cuaternaria de amonio, 917
 sal de arenodiazonio,
 (Ar—N⁺≡N X⁻), 941
 síntesis de aminas de Gabriel,
 929

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Las **aminas** son derivados orgánicos del amoníaco. Se nombran por el sistema de la IUPAC añadiendo el sufijo *-amina* al nombre del sustituyente alquilo o considerando al grupo amino como un sustituyente en una molécula principal más compleja.

La química de las aminas está dominada por los electrones del par no enlazado del nitrógeno, los cuales hacen a las aminas básicas y nucleofílicas. La fuerza básica de las **arilaminas** por lo general es menor que la de las **alquilaminas**, debido a que los electrones del par no enlazado del nitrógeno están deslocalizados por la interacción con el sistema π aromático. Los sustituyentes atractores de electrones en el anillo aromático debilitan más la basicidad de una anilina sustituida, mientras que los sustituyentes donadores de electrones incrementan la basicidad. Las alquilaminas son lo suficientemente básicas para existir casi por completo en su forma protonada a pH fisiológico de 7.3 dentro de las células.

Las **aminas heterocíclicas** son compuestos que contienen uno o más átomos de nitrógeno como parte de un anillo. Las aminas heterocíclicas saturadas por lo general tienen la misma química que sus análogos de cadena abierta, pero los heterociclos insaturados como el pirrol, el imidazol, la piridina y la pirimidina son aromáticos. Los cuatro son inusualmente estables, y todos experimentan sustitución aromática al reaccionar con electrófilos. El pirrol no es básico debido a que sus electrones del par no enlazado del nitrógeno son parte del sistema π aromático. Los heterociclos de anillo fusionado como la quinolina, la isoquinolina, el indol y la purina también se encuentran comúnmente en las moléculas biológicas.

Las arilaminas se preparan por la nitración de un anillo aromático seguida por reducción. Las alquilaminas se preparan por la reacción S_N2 del amoníaco o una amina con un haluro de alquilo. Sin embargo, este método da con frecuencia rendimientos pobres y se prefiere uno alternativo como la **síntesis de aminas de Gabriel**. Las aminas también pueden prepararse por un número de métodos reductivos, que incluyen la reducción con LiAlH₄ de amidas, nitrilos y azidas. También es importante la reacción de **aminación reductiva** en la que una cetona o un aldehído es tratado con una amina en presencia de un agente reductor como el NaBH₃CN. Además, las aminas se obtienen a partir de los **rearrreglos de Hofmann** y de **Curtius** de derivados de ácidos carboxílicos. Ambos métodos involucran la migración del grupo —R unido al carbono del grupo carbonilo y generan un producto que tiene un átomo de carbono menos que el material inicial.

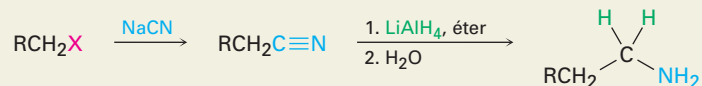
Muchas de las reacciones de las aminas se conocen de capítulos anteriores; así, las aminas reaccionan con haluros de alquilo en reacciones S_N2 y con cloruros de ácido en reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Las aminas también experimentan eliminaciones E2 para producir alquenos si primero se transforman en sales cuaternarias por el tratamiento con yodometano y después se calientan con óxido de plata, un proceso llamado **eliminación de Hofmann**.

Las arilaminas se convierten por diazoación con ácido nitroso en **sales de arenodiazonio**, ArN₂⁺ X⁻. El grupo diazonio puede ser reemplazado por muchos sustituyentes en la **reacción de Sandmeyer** para dar una variedad amplia de compuestos aromáticos sustituidos. Los cloruros, bromuros, yoduros y nitrilos de arilo pueden prepararse a partir de sales de arenodiazonio, así como pueden hacerlo los arenos y los fenoles. Además de su reactividad hacia las reacciones de sustitución, las sales de diazonio experimentan acoplamiento con fenoles y arilaminas para dar colorantes azo de colores brillantes.

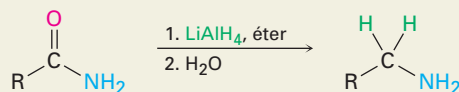
RESUMEN DE REACCIONES

1. Síntesis de aminas (sección 24.6)

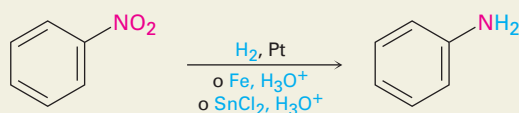
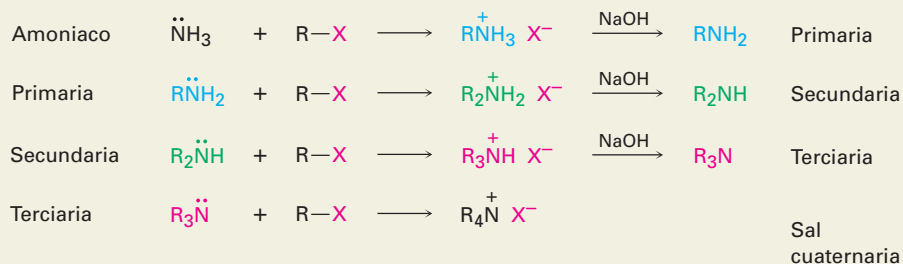
(a) Reducción de nitrilos



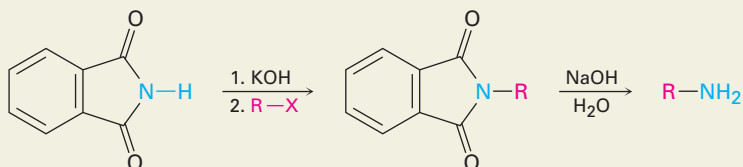
(b) Reducción de amidas



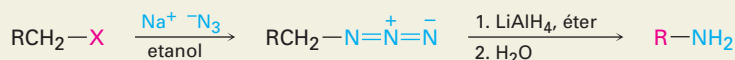
(c) Reducción de nitrobenenos

(d) Alquilación S_N2 de haluros de alquilo

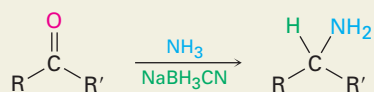
(e) Síntesis de aminas de Gabriel



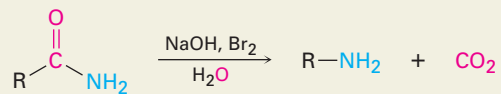
(f) Reducción de azidas



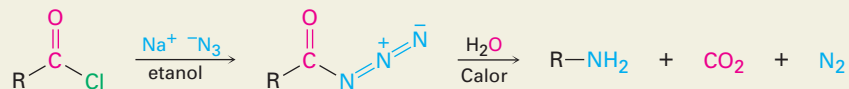
(g) Aminación reductiva de aldehídos/cetonas



(h) Rearreglo de Hofmann de amidas



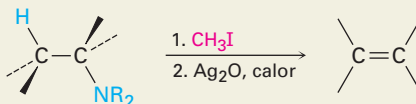
(i) Rearreglo de Curtius de azidas de acilo



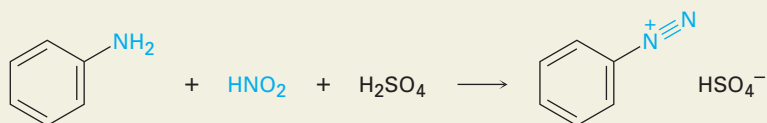
2. Reacciones de aminas

(a) Alquilación con haluros de alquilo, véase reacción 1(d)

(b) Eliminación de Hofmann (sección 24.7)

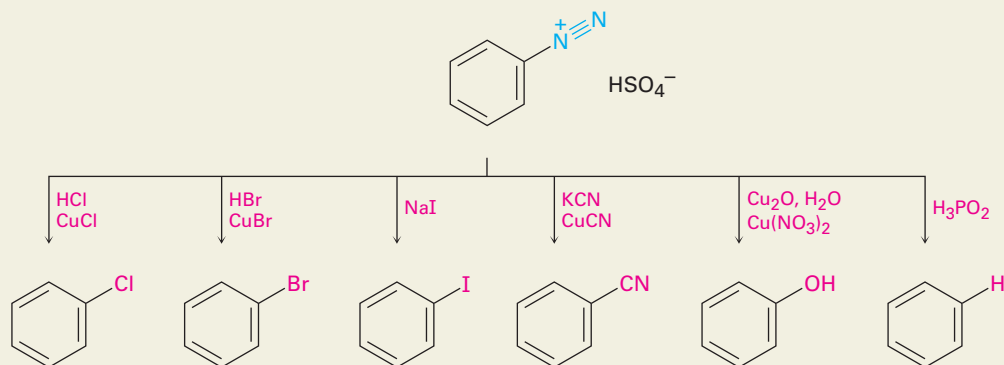


(c) Diazoación (sección 24.8)

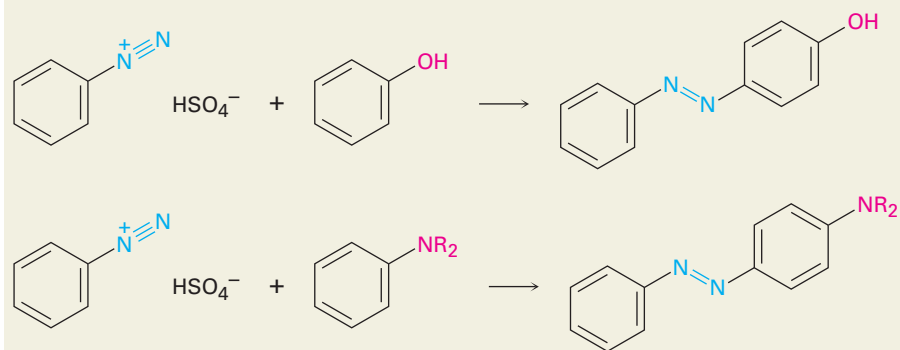


3. Reacciones de sales de arenodiazonio (sección 24.8)

(a) Sustituciones nucleofílicas



(b) Acoplamiento del diazonio

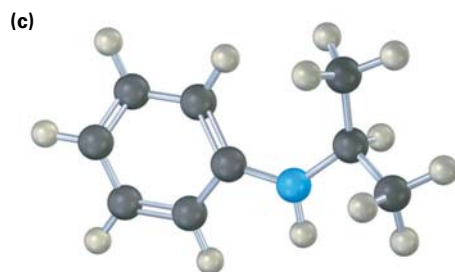
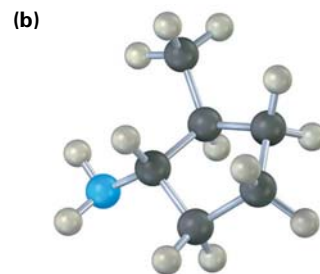
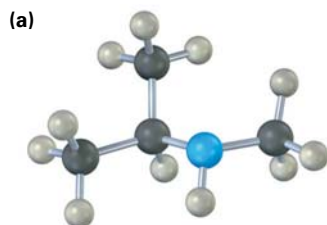


EJERCICIOS

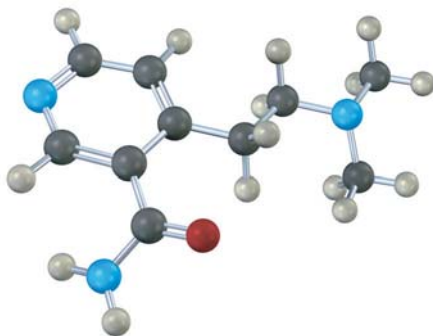
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 24.1 a 24.25 aparecen dentro del capítulo.)

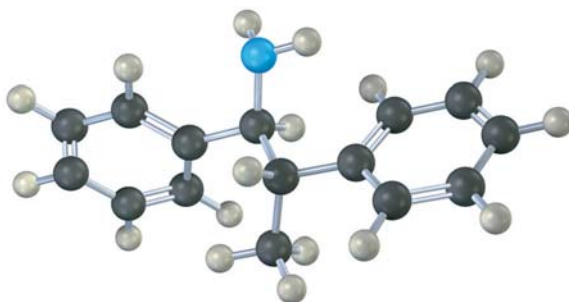
24.26 Nombre las siguientes aminas, e identifique cada una como primaria, secundaria o terciaria:



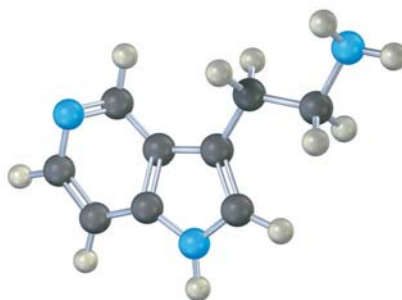
24.27 El siguiente compuesto contiene tres átomos de nitrógeno. Clasifíquelos en orden creciente de basicidad.



24.28 Nombre la siguiente amina, incluyendo la estereoquímica *R,S*, y dibuje el producto de su reacción con exceso de yodometano seguida por el calentamiento con Ag_2O (eliminación de Hofmann). ¿La estereoquímica del alqueno producido es *Z* o *E*? Explique.

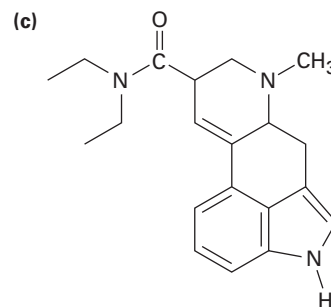
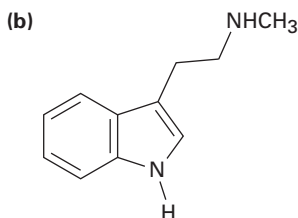
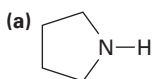


24.29 ¿Cuál átomo de nitrógeno es más básico en el siguiente compuesto? Explique.



PROBLEMAS ADICIONALES

24.30 Clasifique como primario, secundario o terciario cada uno de los átomos de nitrógeno de la amina en las siguientes sustancias:



Dietilamida del ácido lisérgico

24.31 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres de la IUPAC:

(a) *N,N*-dimetilaniлина

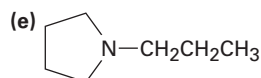
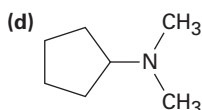
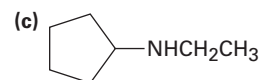
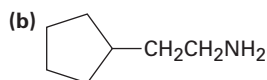
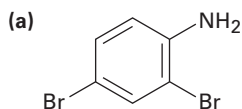
(b) (Ciclohexilmetil)amina

(c) *N*-metilciclohexilamina

(d) (2-metilciclohexil)amina

(e) Ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)propanoico

24.32 Nombre los siguientes compuestos:



(f) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$

24.33 Dé las estructuras de los productos orgánicos principales que esperarías de la reacción de *m*-toluidina (*m*-metilanilina) con los siguientes reactivos:

(a) Br_2 (1 equivalente)

(b) CH_3I (exceso)

(c) CH_3COCl en piridina

(d) El producto de (c), después HSO_3Cl

24.34 Muestre los productos de la reacción de *p*-bromoanilina con los siguientes reactivos:

(a) CH_3I (exceso)

(b) HCl

(c) HNO_2 , H_2SO_4

(d) CH_3COCl

(e) CH_3MgBr

(f) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$, AlCl_3

(g) Producto de (c) con CuCl , HCl

(h) Producto de (d) con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$, AlCl_3

24.35 ¿Cómo prepararía las siguientes sustancias a partir de 1-butanol?

(a) Butilamina

(b) Dibutilamina

(c) Propilamina

(d) Pentilamina

(e) *N,N*-dimetilbutilamina

(f) Propeno

24.36 ¿Cómo prepararía las siguientes sustancias a partir de ácido pentanoico?

(a) Pentanamida

(b) Butilamina

(c) Pentilamina

(d) Ácido 2-bromopentanoico

(e) Hexanonitrilo

(f) Hexilamina

24.37 ¿Cómo prepararía anilina a partir de las siguientes materias primas?

- (a) Benceno (b) Benzamida (c) Tolueno

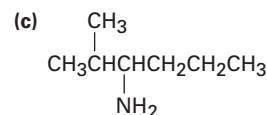
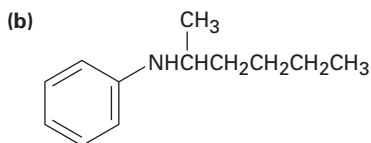
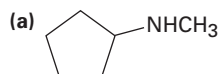
24.38 ¿Cómo convertiría la anilina en cada uno de los productos enlistados en el problema 24.37?

24.39 ¿Cómo prepararía bencilamina, $C_6H_5CH_2NH_2$, a partir del benceno? Se necesita más de un paso.

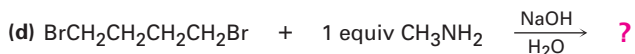
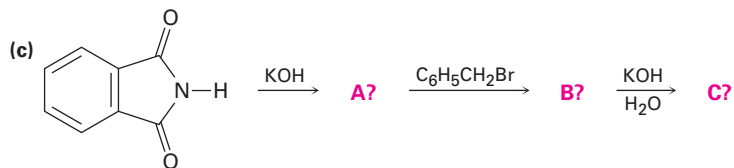
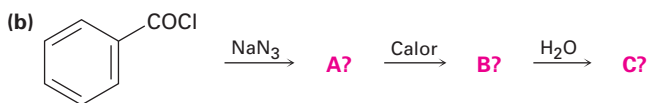
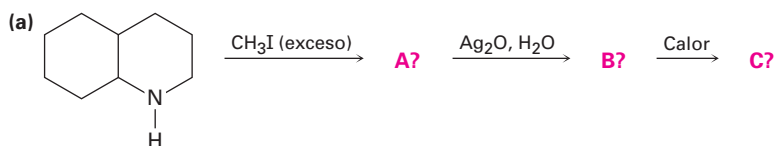
24.40 ¿Cómo podría preparar pentilamina a partir de las siguientes materias primas?

- (a) Pentanamida (b) Pentanonitrilo (c) 1-buteno
(d) Hexanamida (e) 1-butanol (f) 5-deceno
(g) Ácido pentanoico

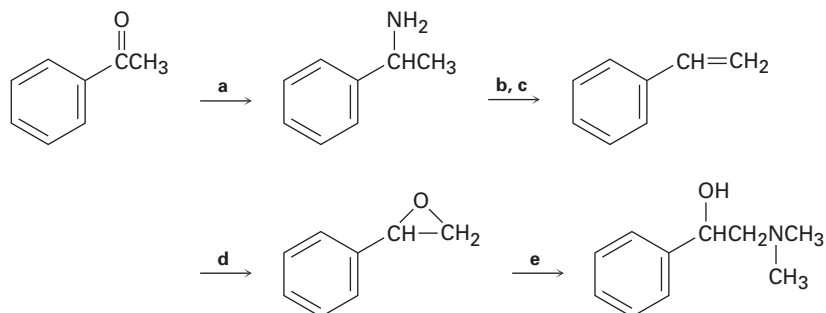
24.41 ¿Cuáles son los productos principales que esperaría de la eliminación de Hofmann de las siguientes aminas?



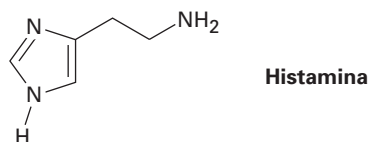
24.42 Prediga el (los) producto(s) de las siguientes reacciones. Si se forma más de un producto, diga cuál es el principal.



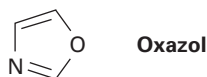
24.43 Llene con los reactivos faltantes a-e el siguiente esquema:



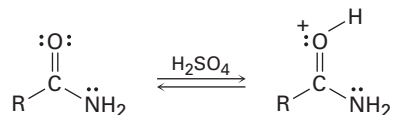
- 24.44** Aunque el pirrol es un base mucho más débil que la mayor parte de las otras aminas, es un ácido mucho más fuerte ($pK_a \approx 15$ para el pirrol contra 35 para la dietilamina). El protón N–H es abstraído fácilmente por una base para producir el anión pirrol, $C_4H_4N^-$. Explique.
- 24.45** La histamina, cuya liberación en el organismo dispara las secreciones nasales y constriñe las vías respiratorias, tiene tres átomos de nitrógeno. Enlístelos en orden creciente de basicidad y explique su ordenamiento.



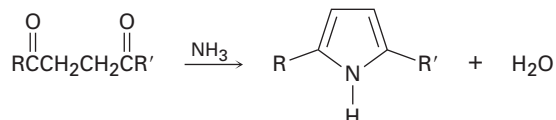
- 24.46** El oxazol es un heterociclo aromático de cinco miembros. ¿Esperaría que el oxazol sea más básico o menos básico que el pirrol? Explique.



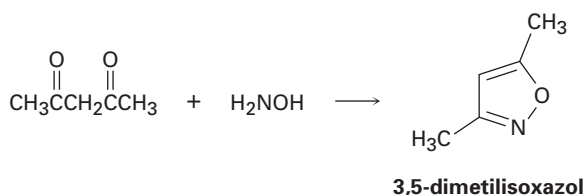
- 24.47** La protonación de una amida utilizando un ácido fuerte ocurre en el oxígeno en lugar de en el nitrógeno. Sugiera una razón para este comportamiento, tomando en cuenta la resonancia.



- 24.48** Los pirroles sustituidos se preparan con frecuencia por el tratamiento de una 1,4-dicetona con amoníaco. Proponga un mecanismo.

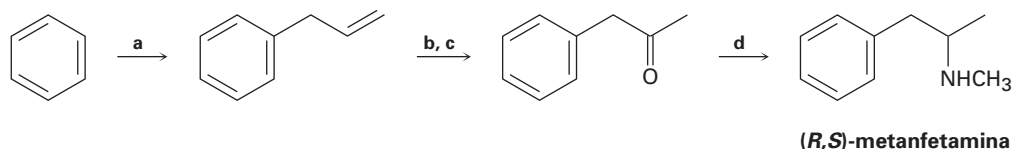


- 24.49** El 3,5-dimetiloxazol se prepara por la reacción de 2,4-pentanodiona con hidroxilamina. Proponga un mecanismo.

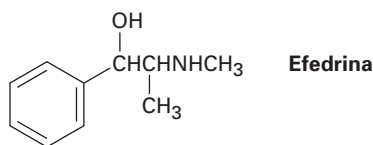


- 24.50** Explique el hecho de que la *p*-nitroanilina ($pK_a = 1.0$) es menos básica que la *m*-nitroanilina ($pK_a = 2.5$) por un factor de 30. Dibuje estructuras resonantes que apoyen su argumento. (Los valores de pK_a se refieren a los iones amonio correspondientes.)

24.51 Llene con los reactivos faltantes **a-d** la siguiente síntesis de la metanfetamina racémica a partir del benceno.

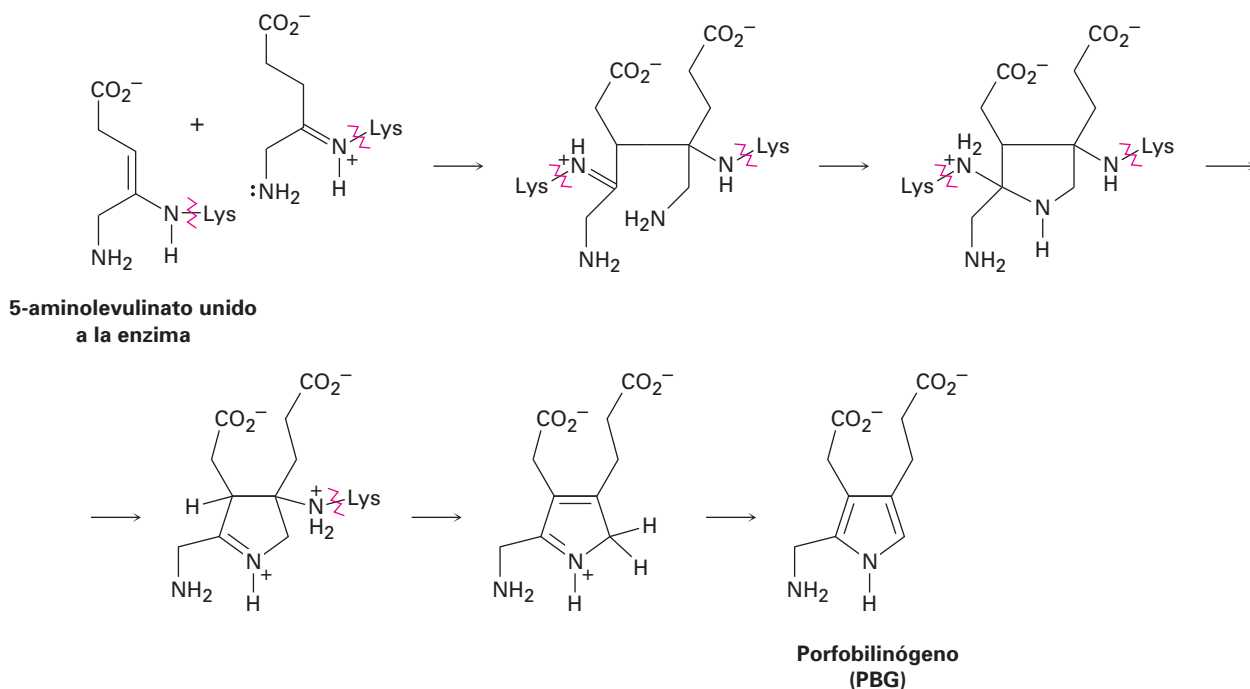


24.52 ¿Cómo podría utilizarse una aminación reductiva para sintetizar efedrina, un amino alcohol que se utiliza ampliamente para el tratamiento del asma bronquial?

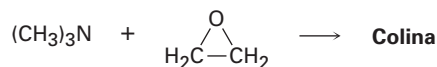


24.53 Un problema con la aminación reductiva como un método de síntesis de aminas es que en algunas ocasiones se obtienen subproductos; por ejemplo, la aminación reductiva del benzaldehído con metilamina conduce a una mezcla de *N*-metilbencilamina y *N*-metildibencilamina. ¿Cómo supone que se forme como subproducto la amina terciaria? Proponga un mecanismo.

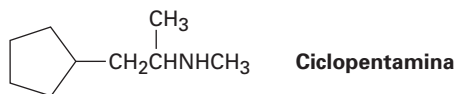
24.54 La clorofila, el hemo, la vitamina B₁₂ y una multitud de otras sustancias se biosintetizan a partir del porfobilinógeno (PBG), el cual se forma a partir de la condensación de dos moléculas del 5-aminolevulinato. Los dos 5-aminolevulinatos están unidos a los aminoácidos lisina (Lys) en la enzima, una en la forma enamina y una en la forma imina, y se piensa que su condensación ocurre por los pasos siguientes. Utilizando flechas curvas, muestre el mecanismo de cada paso.



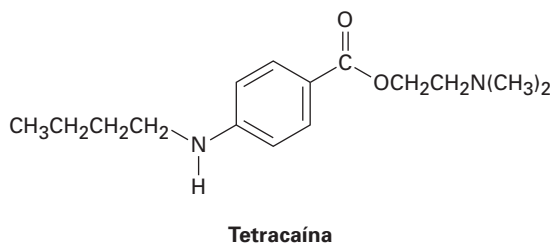
- 24.55** La colina, un componente de los fosfolípidos en las membranas celulares, puede prepararse por la reacción S_N2 de trimetilamina con óxido de etileno. Muestre la estructura de la colina, y proponga un mecanismo para la reacción.



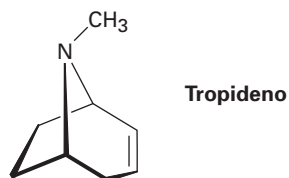
- 24.56** La ciclopentamina es un estimulante del sistema nervioso central parecido a la anfetamina. Proponga una síntesis de la ciclopentamina a partir de compuestos de cinco carbonos o menos.



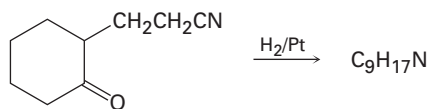
- 24.57** La tetracaína es una sustancia utilizada en medicina como un anestésico epidural durante las punciones lumbares (perforaciones espinales).



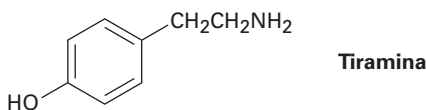
- (a) ¿Cómo prepararía la tetracaína a partir del derivado de la anilina correspondiente, ArNH_2 ?
- (b) ¿Cómo prepararía la tetracaína a partir del ácido *p*-nitrobenzoico?
- (c) ¿Cómo prepararía la tetracaína a partir del benceno?
- 24.58** La atropina, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, es un alcaloide venenoso aislado de las hojas y las raíces de la *Atropa belladonna*, el solano. En pequeñas dosis, la atropina actúa como relajante muscular; 0.5 ng (nanogramo, 10^{-9} g) son suficientes para ocasionar la dilatación de las pupilas. En la hidrólisis básica, la atropina produce ácido trópico, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$, y tropina, $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$. La tropina es un alcohol ópticamente inactivo que produce tropideno en su deshidratación con H_2SO_4 . Proponga una estructura para la atropina.



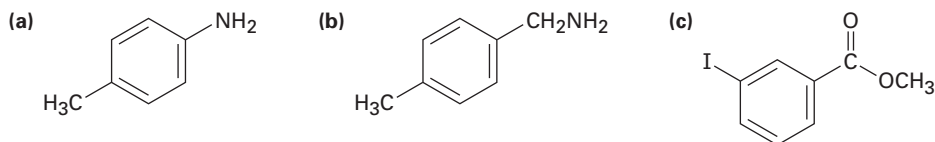
- 24.59** El tropideno (problema 24.58) puede convertirse por una serie de pasos en tropilideno (1,3,5-cicloheptatrieno). ¿Cómo realizaría esta conversión?
- 24.60** Proponga una estructura para el producto con la fórmula $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}$ que se obtiene cuando se reduce catalíticamente la 2-(2-cianoetil)ciclohexanona.



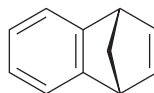
- 24.61** La coniína (o cicutina), $C_8H_{17}N$, es el principio tóxico de la cicuta venenosa que bebió Sócrates. Cuando se somete a la eliminación de Hofmann, la coniína produce 5-(*N,N*-dimetilamino)-1-octeno. Si la coniína es una amina secundaria, ¿cuál es su estructura?
- 24.62** ¿Cómo sintetizaría la coniína (problema 24.61) a partir del acrilonitrilo ($H_2C=CHCN$) y del 3-oxohexanoato de etilo ($CH_3CH_2CH_2COCH_2CO_2Et$)? (Sugerencia: véase el problema 24.60.)
- 24.63** La tiramina es un alcaloide que se encuentra, entre otros sitios, en el muérdago y en el queso maduro. ¿Cómo sintetizaría la tiramina a partir del benceno? ¿A partir del tolueno?



- 24.64** ¿Cómo prepararía los compuestos siguientes a partir del tolueno? En algunos casos es necesaria una reacción de reemplazo del diazonio.

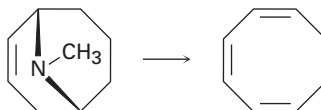


- 24.65** La reacción de ácido antranílico (ácido *o*-aminobenzoico) con HNO_2 y H_2SO_4 produce una sal de diazonio que puede tratarse con una base para producir un carboxilato de diazonio neutro.
- (a) ¿Cuál es la estructura del carboxilato de diazonio neutro?
- (b) Calentando el carboxilato de diazonio se produce CO_2 , N_2 y un intermediario que reacciona con 1,3-ciclopentadieno para generar el producto siguiente:



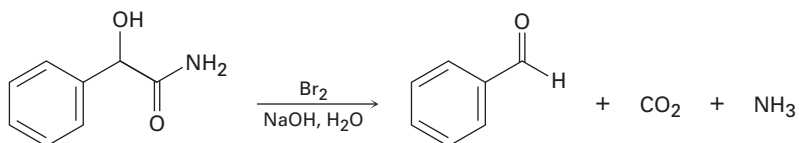
¿Cuál es la estructura del intermediario, y qué tipo de reacción experimenta con el ciclopentadieno?

- 24.66** El ciclooctatetraeno se sintetizó por primera vez en 1911 por una ruta que involucra la transformación siguiente:

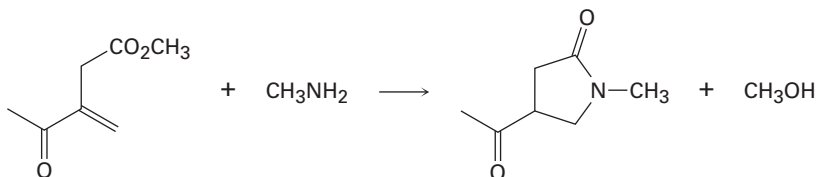


¿Cómo podría utilizar la eliminación de Hofmann para realizar esta reacción? ¿Cómo finalizaría la síntesis convirtiendo el ciclooctatrieno en ciclooctatetraeno?

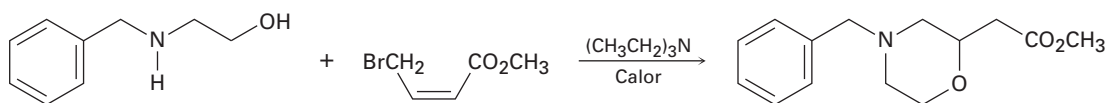
24.67 Cuando se trata una α -hidroxi amida con Br_2 en NaOH acuoso bajo condiciones del rearrreglo de Hofmann, ocurre la pérdida de CO_2 y se forma un aldehído de cadena acortada. Proponga un mecanismo.



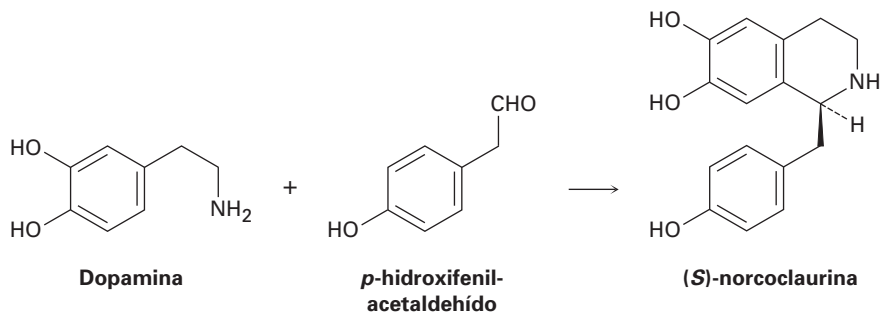
24.68 La siguiente transformación involucra una reacción de adición nucleofílica conjugada (sección 19.13), seguida por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo intramolecular (sección 21.2). Muestre el mecanismo.



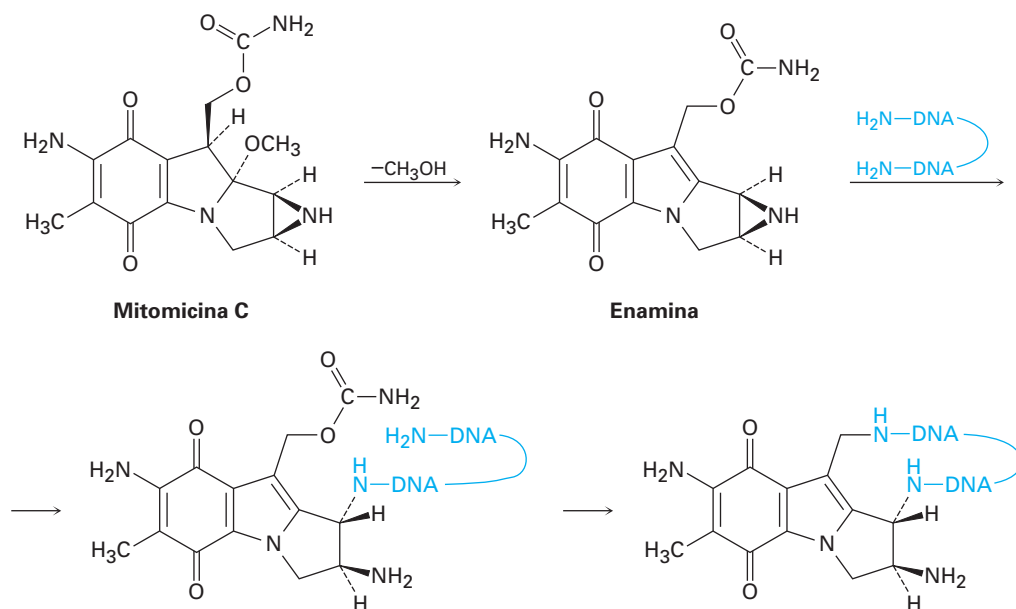
24.69 Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



24.70 Un paso en la biosíntesis de la morfina es la reacción de dopamina con p -hidroxifenilacetaldehído para dar (S)-norcoclaurina. Suponiendo que la reacción es catalizada por un ácido, proponga un mecanismo.

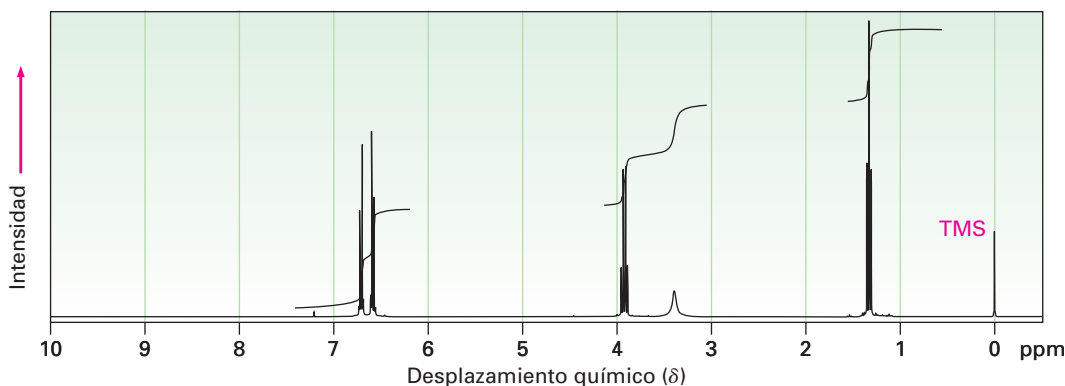


24.71 El antibiótico antitumoral mitomicina C funciona formando enlaces cruzados en las cadenas de ADN.



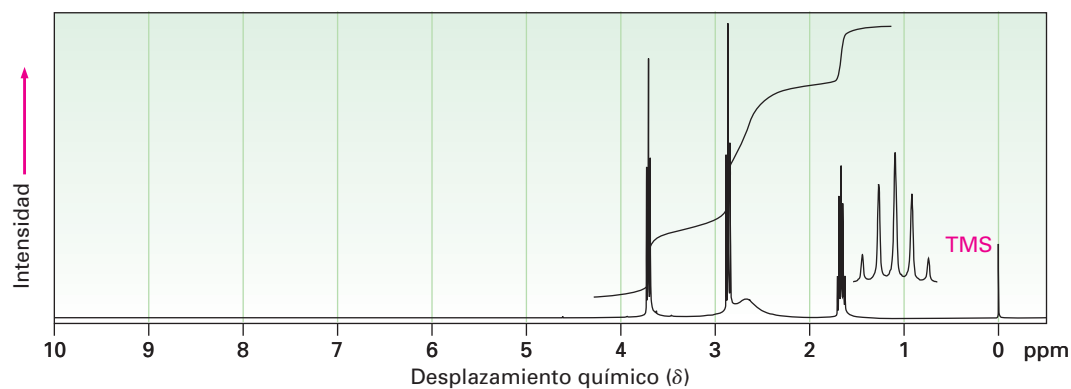
- El primer paso es la pérdida de metóxido y la formación de un ion iminio intermediario que se desprotona para dar una enamina. Muestre el mecanismo.
- El segundo paso es la reacción de la enamina con el ADN para abrir el anillo de tres miembros que contiene nitrógeno (aziridina). Muestre el mecanismo.
- El tercer paso es la pérdida de carbamato (NH_2CO_2^-) y la formación de un ion iminio insaturado, seguida por una adición conjugada de otra parte de la cadena de ADN. Muestre el mecanismo.

24.72 La fenacetina, una sustancia que se utilizaba en los remedios para el dolor de cabeza de venta sin receta, tiene la fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. La fenacetina es neutra y no se disuelve en ácido o en base. Cuando se calienta con NaOH acuoso, la fenacetina produce una amina, $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$, cuyo espectro de RMN-¹H se muestra. Cuando se calienta con HI, la amina se rompe a un aminofenol, $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$. ¿Cuál es la estructura de la fenacetina, y cuáles son las estructuras de la amina y del aminofenol?

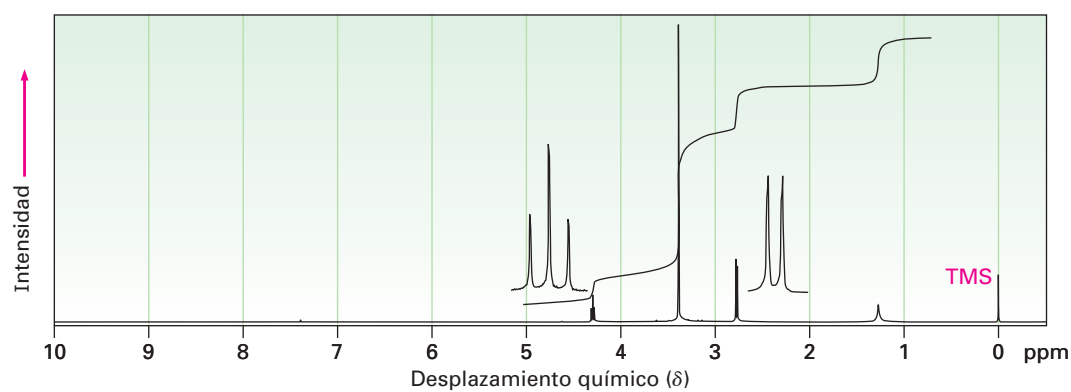


24.73 Proponga estructuras para las aminas con los siguientes espectros de RMN- ^1H :

(a) $\text{C}_3\text{H}_9\text{NO}$

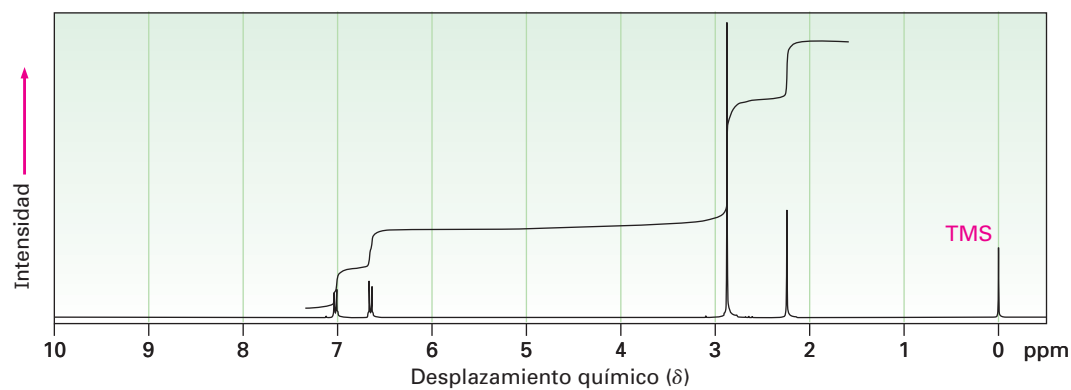


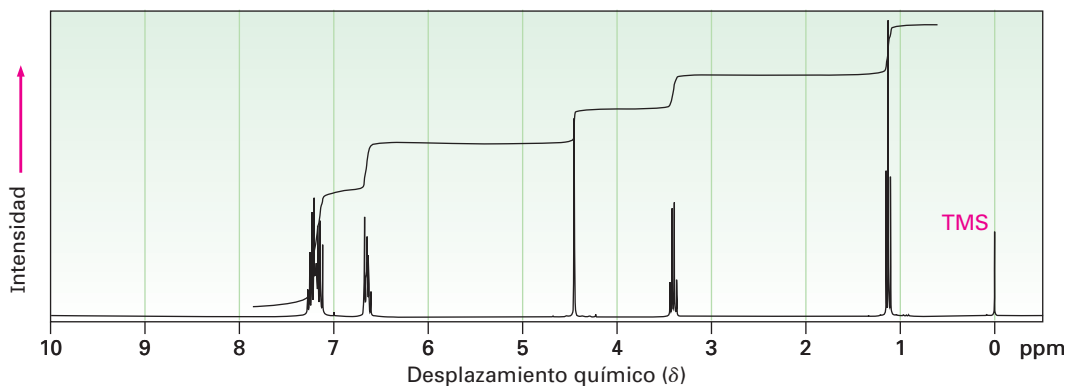
(b) $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_2$



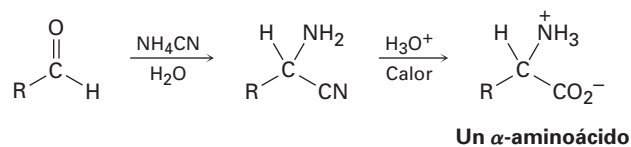
24.74 Proponga estructuras para los compuestos que muestran los siguientes espectros de RMN- ^1H :

(a) $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$

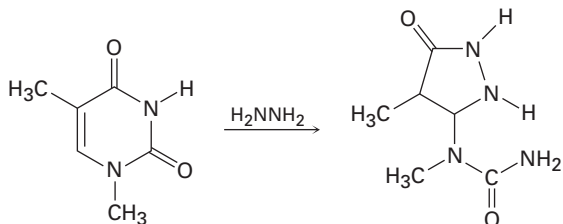


(b) C₁₅H₁₇N

24.75 Los α -aminoácidos pueden prepararse por la *síntesis de Strecker*, un proceso de dos pasos en el que un aldehído es tratado con cianuro de amonio seguido por la hidrólisis del amino nitrilo intermediario con ácido acuoso. Proponga un mecanismo para la reacción.



24.76 Una de las reacciones utilizadas en la determinación de la secuencia de nucleótidos en una cadena de DNA es la reacción con hidracina. Proponga un mecanismo para la reacción siguiente, la cual ocurre por una adición conjugada inicial seguida por la formación interna de amidas.



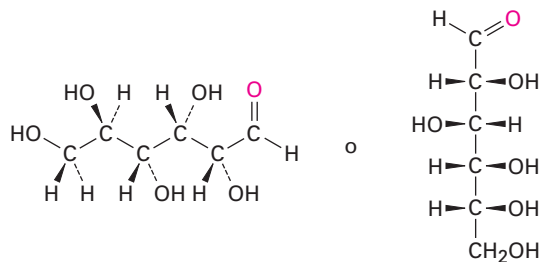


25

Biomoléculas: carbohidratos

Los carbohidratos se encuentran en todos los organismos vivos. El azúcar y el almidón en los alimentos y la celulosa en la madera, en el papel y en el algodón son carbohidratos casi puros. Los carbohidratos modificados forman parte del recubrimiento que rodea a las células vivas, otros carbohidratos son parte de los ácidos nucleicos que llevan nuestra información genética, y otros se utilizan como medicamentos.

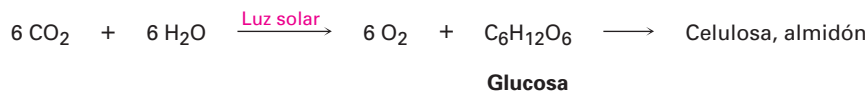
La palabra **carbohidrato** deriva históricamente del hecho de que la glucosa, el primer carbohidrato simple que se obtuvo puro, tiene la fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$ y originalmente se pensaba que era un “hidrato de carbono, $C_6(H_2O)_6$ ”. Este punto de vista se abandonó pronto, pero el nombre persistió. Ahora, el término *carbohidrato* se utiliza para referirse a una clase amplia de aldehídos y cetonas polihidroxilados llamados comúnmente *azúcares*. La glucosa, también conocida como *dextrosa* en la medicina, es el ejemplo más familiar.



**Glucosa (dextrosa), un
pentahidroxihexanal**

Las plantas verdes sintetizan los carbohidratos durante la fotosíntesis, un proceso complejo en el cual la luz solar provee la energía para convertir el CO_2 y el H_2O en glucosa más oxígeno. Después muchas moléculas de glucosa se unen químicamente en la planta para almacenarse en forma de celulosa o almidón. Se ha estimado que más de 50% de la masa seca de la biomasa de la tierra, todas las plantas y animales, consiste en polímeros de glucosa. Cuando se consumen y metabolizan, los carbohidratos proporcionan la mayor fuente de energía dispo-

nible fácilmente a los organismos; por tanto, los carbohidratos actúan como los intermediarios químicos mediante los cuales la energía solar se almacena y utiliza para sustentar la vida.



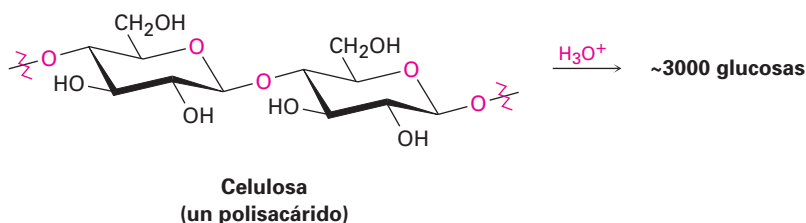
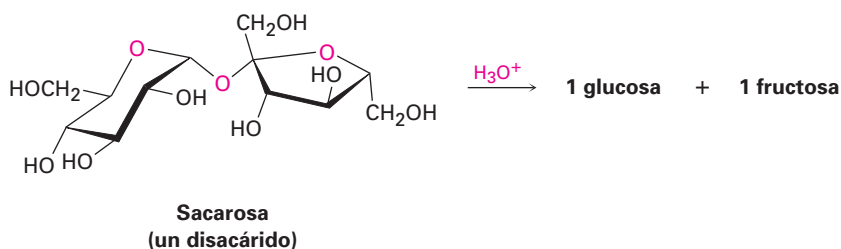
Debido a que los humanos y la mayoría de los mamíferos carecen de las enzimas necesarias para la digestión de la celulosa, requieren del almidón como su fuente de carbohidratos en la ingesta; sin embargo, los animales de pastoreo como las vacas tienen microorganismos en su primer estómago que permiten la digestión de la celulosa; por tanto, la energía almacenada en la celulosa avanza en la cadena alimenticia biológica cuando estos animales rumiantes comen el pasto y después son utilizados como alimento.

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

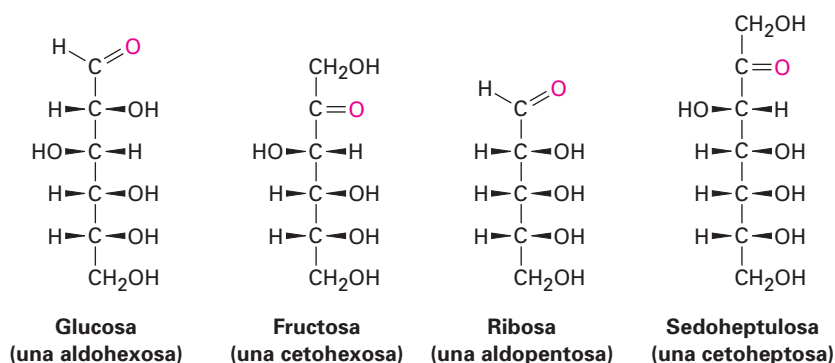
Los carbohidratos son la primera clase principal de biomoléculas que estudiaremos. En este capítulo veremos cuáles son las estructuras y las funciones principales de los carbohidratos, y después en el capítulo 29 retornaremos al tema para ver cómo los carbohidratos se biosintetizan y se degradan en los organismos.

25.1 Clasificación de carbohidratos

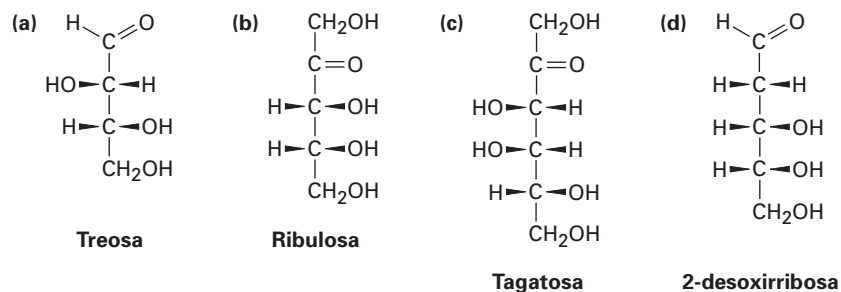
Los carbohidratos se clasifican por lo general como *simples* y *complejos*. Los **azúcares simples**, o **monosacáridos**, son carbohidratos como la glucosa y la fructosa que no pueden convertirse en azúcares más pequeños por hidrólisis. Los **carbohidratos complejos** están formados de dos o más azúcares simples unidos entre sí por enlaces de acetal (sección 19.10); por ejemplo, la sacarosa (azúcar de mesa) es un *disacárido* compuesto de una glucosa unida a una fructosa. De manera similar, la celulosa es un *polisacárido* estructurado con varios millares de unidades de glucosa unidas entre sí. La hidrólisis catalizada por una enzima de un polisacárido lo rompe en sus monosacáridos constituyentes.



Los monosacáridos se clasifican adicionalmente como **aldosas** o **cetosos**. El sufijo *-osa* designa un carbohidrato, y los prefijos *aldo-* y *ceto-* identifican el tipo de grupo carbonilo presente en la molécula, ya sea un aldehído o una cetona. El número de átomos de carbono en el monosacárido se indica por el prefijo numérico apropiado, *tri-*, *tetr-*, *pent-*, *hex-*, y así sucesivamente, en el nombre. Al ponerlo en conjunto, la glucosa es una *aldohexosa*, un azúcar aldehídico de seis carbonos; la fructosa es una *cetohexosa*, un azúcar cetónico de seis carbonos; la ribosa es una *aldopentosa*, un azúcar aldehídico de cinco carbonos; y la sedoheptulosa es una *cetoheptosa*, un azúcar cetónico de siete carbonos. La mayor parte de los azúcares simples comunes son pentosas o hexosas.



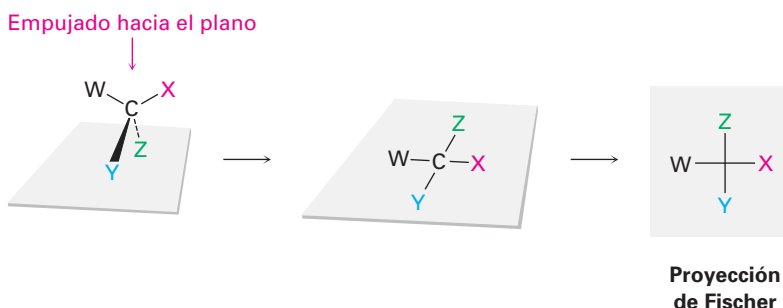
Problema 25.1 Clasifique cada uno de los siguientes monosacáridos:



25.2 Representación de la estereoquímica de los carbohidratos: proyecciones de Fischer

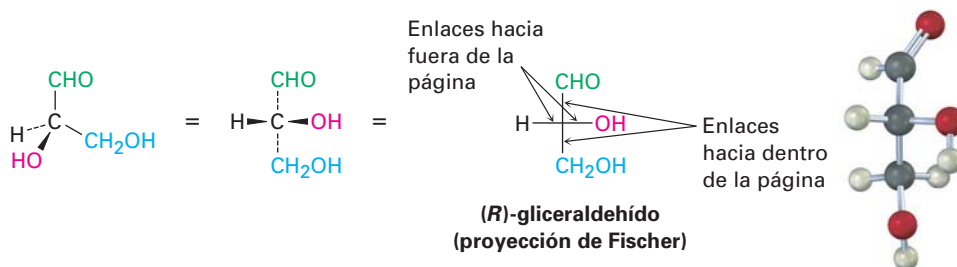
Debido a que los carbohidratos tienen por lo general numerosos centros quirales, se ha reconocido desde hace mucho tiempo que es necesario un método rápido para representar la estereoquímica de los carbohidratos. En 1891, Emil Fischer sugirió un método basado en la proyección de un átomo de carbono tetraédrico en una superficie plana. Pronto se adoptaron estas **proyecciones de Fischer** y ahora son un medio estándar para representar la estereoquímica en los centros quirales, particularmente en la química de los carbohidratos.

Un átomo de carbono tetraédrico se representa por dos líneas cruzadas en una proyección de Fischer. Las líneas horizontales representan los enlaces que salen de la página, y las líneas verticales representan enlaces que van hacia adentro de la página.



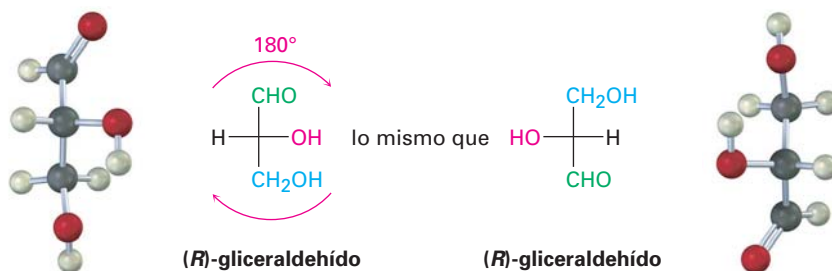
Por ejemplo, el (*R*)-gliceraldehído, el monosacárido más simple, puede representarse como se muestra en la figura 25.1.

Figura 25.1 Proyección de Fischer del (*R*)-gliceraldehído.

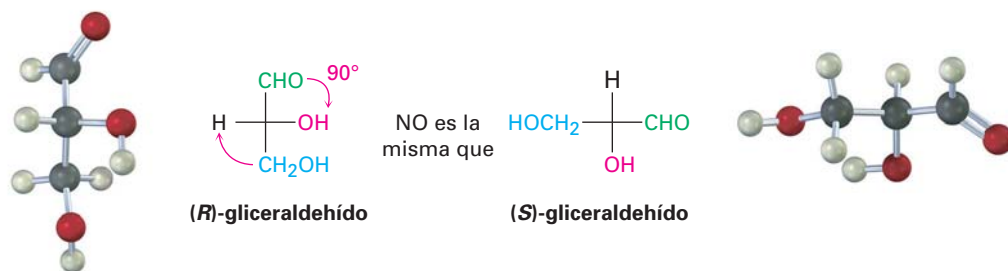


Debido a que una molécula quiral dada puede representarse de varias maneras distintas, con frecuencia es necesario comparar dos proyecciones para ver si representan el mismo o diferentes enantiómeros. Para detectar la identidad, las proyecciones de Fischer pueden trasladarse en el papel, pero sólo están permitidos dos tipos de movimiento; al mover en cualquier otra forma una proyección de Fischer se invierte su significado.

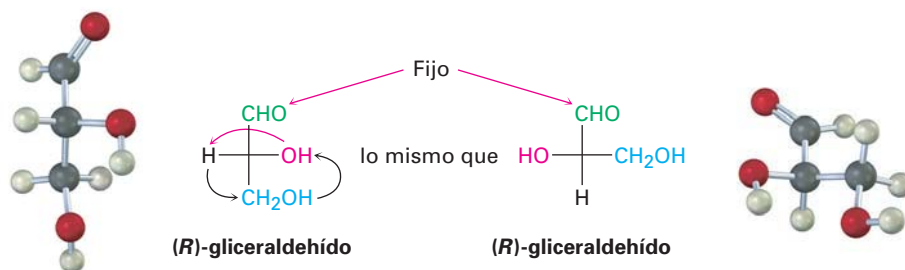
- Una proyección de Fischer puede rotarse 180° en la página, pero *no* a 90° o 270° . Sólo una rotación de 180° conserva la convención de Fischer al mantener que los mismos grupos sustituyentes vayan hacia afuera o hacia adentro del plano; por ejemplo, en la proyección de Fischer siguiente del (*R*)-gliceraldehído, los grupos $-H$ y $-OH$ salen del plano antes y después de una rotación de 180° .



Una rotación de 90° rompe la convención de Fischer al intercambiar los grupos que van hacia adentro y a los que van hacia afuera. En las proyecciones de Fischer siguientes del (*R*)-gliceraldehído, los grupos $-H$ y $-OH$ van hacia afuera del plano antes de la rotación pero hacia adentro del plano después de una rotación de 90° . Como resultado, la proyección rotada representa al (*S*)-gliceraldehído.



- Una proyección de Fischer puede tener un grupo fijo mientras que las otras tres rotan en una dirección a favor o contraria a las manecillas del reloj. El efecto es simplemente la rotación alrededor de un solo enlace, lo cual no cambia la estereoquímica.

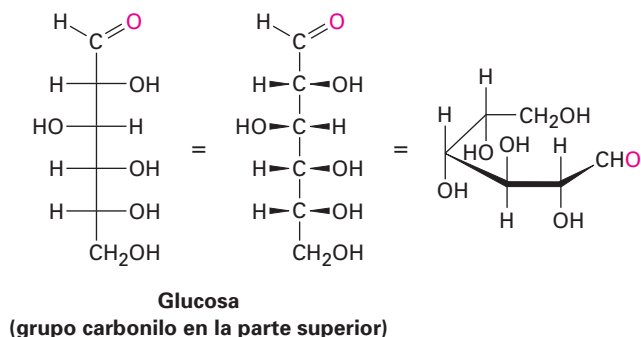


Pueden asignarse designaciones estereoquímicas *R,S* (sección 9.5) al centro quiral en una proyección de Fischer siguiendo tres pasos, como muestra el ejemplo resuelto 25.1.

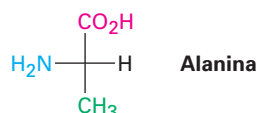
- Paso 1** Asigne de la manera habitual prioridades a los cuatro sustituyentes.
- Paso 2** Coloque el grupo con la prioridad más baja, por lo general H, en la parte superior de la proyección de Fischer utilizando uno de los movimientos permitidos, lo cual significa que el grupo con la prioridad más baja está orientado hacia atrás, alejándose del espectador, como se requiere para asignar la configuración.
- Paso 3** Determine la dirección de la rotación $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ de los tres grupos restantes, y asigne configuración *R* o *S*.

Los carbohidratos con más de un centro quiral se muestran en proyecciones de Fischer poniendo los centros quirales uno por uno. Por convención, el carbono con el grupo carbonilo siempre se coloca en o cerca de la parte superior; por

ejemplo, la glucosa en una proyección de Fischer tiene cuatro centros quirales apilados uno sobre otro; sin embargo, tal representación no da una imagen exacta de la verdadera conformación de una molécula, la cual en realidad está doblada alrededor de sí misma de forma parecida a un brazaletes.

**EJEMPLO RESUELTO 25.1****Asignación de una configuración R o S a una proyección de Fischer**

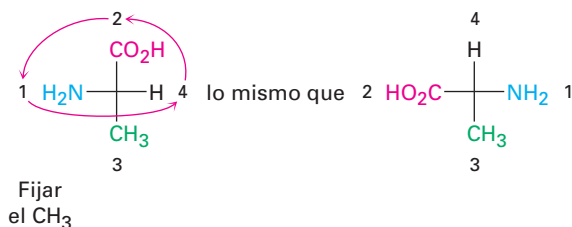
Asigne configuración R o S a la siguiente proyección de Fischer de la alanina:



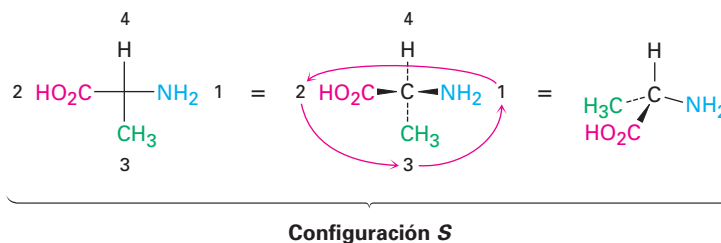
Estrategia Siga los pasos del texto. (1) Asigne prioridades a los cuatro sustituyentes en el carbono quiral. (2) Manipule la proyección de Fischer para colocar el grupo con la prioridad más baja en la parte superior realizando uno de los movimientos permitidos. (3) Determine la dirección 1 → 2 → 3 de los tres grupos restantes.

Solución Las prioridades de los grupos son (1) –NH₂, (2) –CO₂H, (3) –CH₃ y (4) –H. Para llevar a la parte superior el grupo con la prioridad más baja (–H), podríamos fijar el grupo –CH₃ mientras se rotan en sentido contrario a las manecillas del reloj los otros tres grupos.

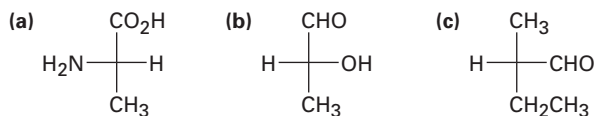
Rotar los tres grupos en sentido contrario a las manecillas del reloj



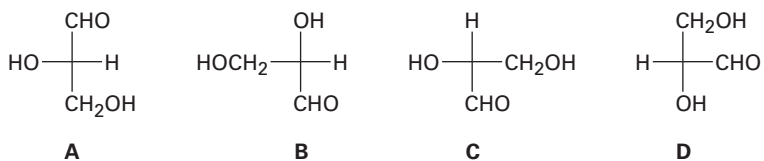
El ir de la primera a la segunda a la tercera prioridad más alta requiere un giro en sentido contrario a las manecillas del reloj, lo que corresponde a la estereoquímica *S*.



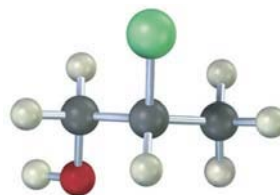
Problema 25.2 Convierta las siguientes proyecciones de Fischer en representaciones tetraédricas, y asigne estereoquímica *R* o *S* a cada una:



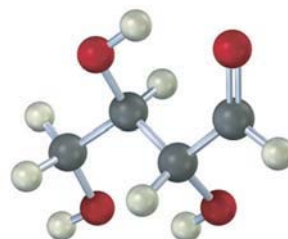
Problema 25.3 ¿Cuáles de las siguientes proyecciones de Fischer del gliceraldehído representan al mismo enantiómero?



Problema 25.4 Dibuje la siguiente molécula como una proyección de Fischer, y asigne configuración *R* o *S* al centro quiral (amarillo-verde = Cl):



Problema 25.5 Dibuje la siguiente aldotetrosa como una proyección de Fischer, y asigne configuración *R* o *S* a cada centro quiral.

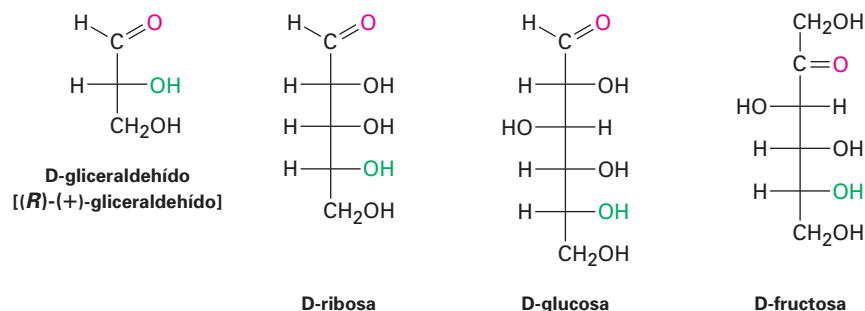


25.3 Azúcares D,L

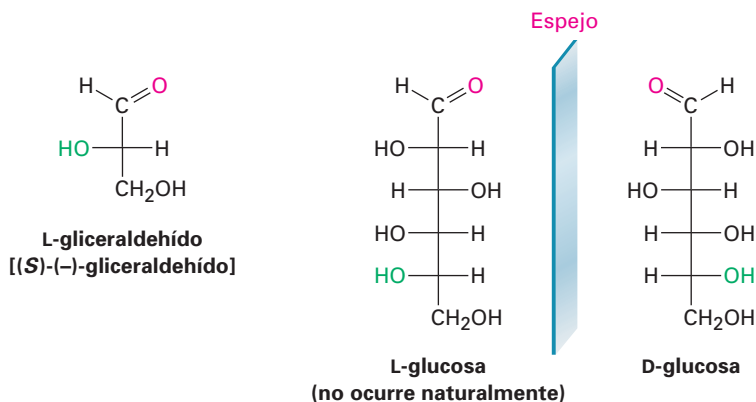
El gliceraldehído, la aldosa más sencilla, sólo tiene un centro quiral y, por lo tanto, tiene dos formas enantioméricas (imágenes especulares); sin embargo, sólo el enantiómero dextrorrotatorio se encuentra en la naturaleza; esto es, una muestra del gliceraldehído en estado natural colocada en un polarímetro rota el plano de la luz polarizada en una dirección en sentido a las manecillas del reloj, denotada (+). Dado que se ha encontrado que el (+)-gliceraldehído tiene una configuración *R* en C2, puede representarse en una proyección de Fischer como se muestra en la figura 25.1. Por razones históricas que datan desde antes de la adopción del sistema *R,S*, también se refiere al (*R*)-(+)-gliceraldehído como D-gliceraldehído (D por dextrorrotatorio). El otro enantiómero, (*S*)-(–)-gliceraldehído, se conoce como L-gliceraldehído (L por levorrotatorio).

Debido a la manera en que los monosacáridos se biosintetizan en la naturaleza, la glucosa, la fructosa y la mayor parte (aunque no todos) de los otros monosacáridos que se encuentran en la naturaleza tienen la misma configuración estereoquímica *R* como la del D-gliceraldehído en el centro quiral más alejado del grupo carbonilo. Por tanto, en las proyecciones Fischer la mayor parte de los azúcares de ocurrencia natural tienen el grupo hidroxilo en el centro quiral inferior apuntando a la derecha (figura 25.2). Todos los compuestos de este tipo son referidos como **azúcares D**.

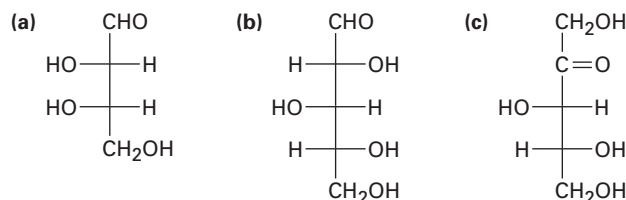
Figura 25.2 Algunos azúcares D que se encuentran en la naturaleza. El grupo –OH en el centro quiral más alejado del grupo carbonilo tiene la misma configuración como la del (*R*)-(+)-gliceraldehído y apunta hacia la derecha en las proyecciones de Fischer



En contraste con los azúcares D, los **azúcares L** tienen una configuración *S* en el centro quiral más bajo, con el grupo –OH inferior apuntando a la *izquierda* en las proyecciones de Fischer; por tanto, un azúcar L es la imagen especular (enantiómero) del azúcar D correspondiente y tiene la configuración opuesta a la del azúcar D en todos los centros quirales. Observe que las notaciones D y L no tienen relación a la dirección en la que un azúcar dado rota el plano de la luz polarizada; un azúcar D puede ser dextrorrotatorio o levorrotatorio. El prefijo D únicamente indica que el grupo –OH en el centro quiral más bajo tiene estereoquímica *R* y apunta a la derecha cuando se representa la molécula en una proyección de Fischer. También note que el sistema D,L de la nomenclatura de los carbohidratos describe la configuración en un solo centro quiral y no indica nada acerca de la configuración de los otros centros quirales que pueden estar presentes.



Problema 25.6 Asigne configuración *R,S* a cada centro quiral en los siguientes monosacáridos, y diga si cada uno es un azúcar D o un azúcar L:



Problema 25.7 La (+)-arabinosa, una aldopentosa que está ampliamente distribuida en las plantas, se nombra sistemáticamente como (2*R*,3*S*,4*S*)-2,3,4,5-tetrahidroxipentanal. Dibuje una proyección de Fischer de la (+)-arabinosa, e identifíquela como un azúcar D o un azúcar L.

25.4 Configuraciones de las aldosas

Louis F. Fieser

Louis F. Fieser (1899-1977) nació en Columbus, Ohio, y recibió su doctorado por la Universidad de Harvard en 1924 con James B. Conant. Fue profesor de química en el Colegio Bryn Mawr y después en la Universidad de Harvard de 1930 a 1968. Mientras trabajaba en Bryn Mawr, conoció a su futura esposa, Mary, una estudiante. En colaboración, los dos Fieser escribieron numerosos textos y monografías químicas. Entre sus contribuciones científicas, Fieser fue conocido por su trabajo en la química de los esteroides y en realizar la primera síntesis de la vitamina K. También fue el inventor de la gasolina gelificada, o napalm, la cual se desarrolló en Harvard durante la Segunda Guerra Mundial.

Las aldotetrosas son azúcares de cuatro carbonos con dos centros quiral y un grupo carbonilo aldehído; por tanto, existen $2^2 = 4$ aldotetrosas estereoisómeras posibles, o dos pares de enantiómeros *D,L* llamados *eritrosa* y *treosa*.

Las aldopentosas tienen tres centros quirales y un total de $2^3 = 8$ estereoisómeros posibles, o cuatro pares de enantiómeros *D,L*. Estos cuatro pares son llamados *ribosa*, *arabinosa*, *xilosa* y *lixosa*. Todas, con excepción de la *lixosa*, se encuentran distribuidas ampliamente. La *D*-Ribosa es un constituyente importante del ARN (ácido ribonucleico), la *L*-arabinosa se encuentra en muchas plantas, y la *D*-xilosa se encuentra en la madera.

Las aldohexosas tienen cuatro centros quirales y un total de $2^4 = 16$ estereoisómeros posibles, u ocho pares de enantiómeros *D,L*. Los nombres de las ocho son *alosa*, *altrosa*, *glucosa*, *manosa*, *gulosa*, *idosa*, *galactosa* y *talosa*. Sólo la *D*-glucosa, a partir del almidón y la celulosa, y la *D*-galactosa, a partir de resinas y pectinas frutales, se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza. La *D*-manosa y la *D*-talosa también ocurren naturalmente pero en menor abundancia.

En la figura 25.3 se muestran las proyecciones de Fischer de las aldosas *D* de cuatro, cinco y seis carbonos. Comenzando con el *D*-gliceraldehído, podemos imaginar que las dos aldotetrosas *D* se construyen insertando un nuevo centro quiral justo debajo del carbono del aldehído. Cada una de las dos aldotetrosas *D* conducen a dos aldopentosas *D* (cuatro en total), y cada una de las cuatro aldo-

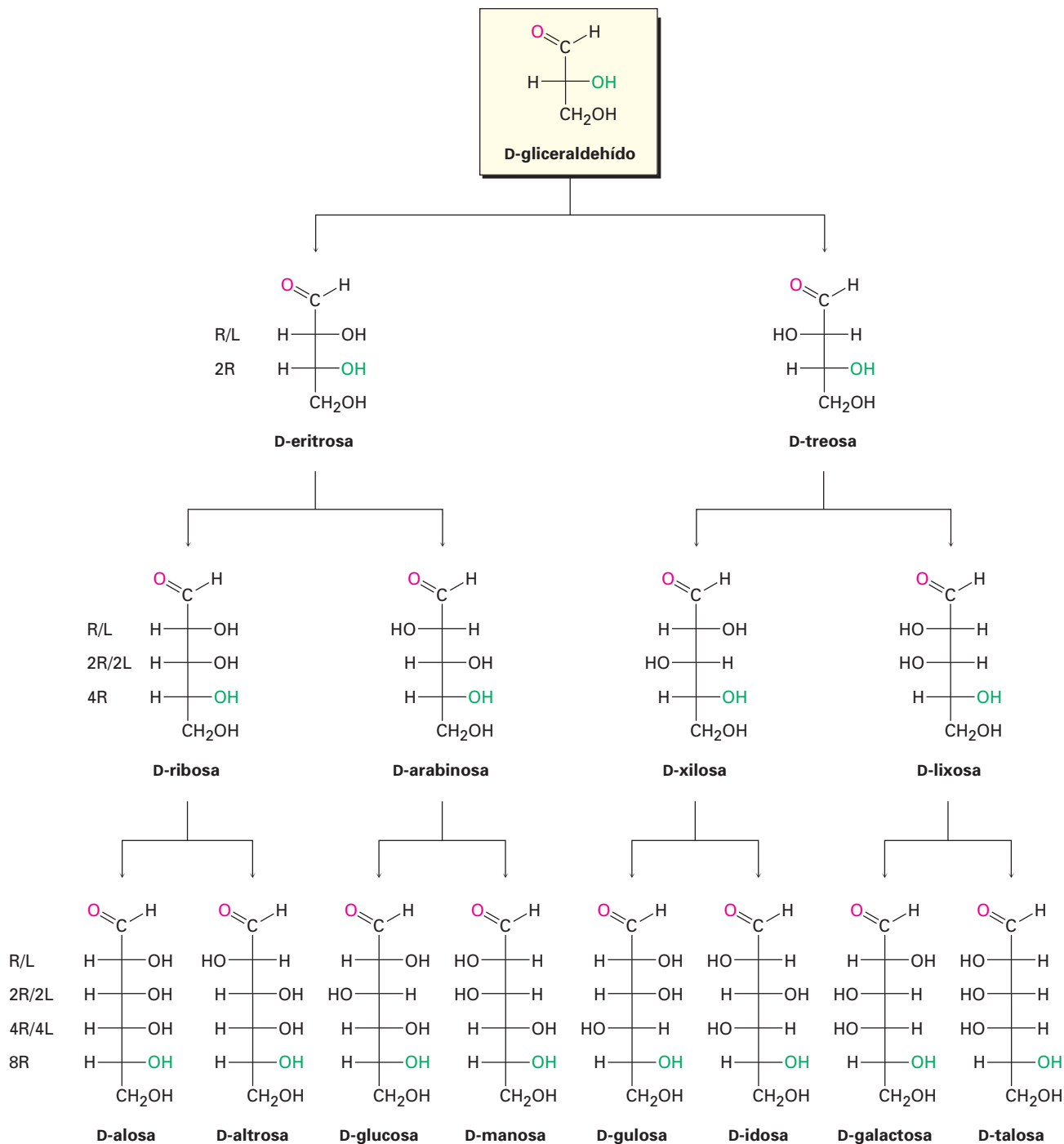


Figura 25.3 Configuraciones de las aldosas D. Las estructuras están distribuidas de izquierda a derecha de tal manera que los grupos -OH en C2 alternen derecha/izquierda (R/L) a lo largo de la serie. De manera similar, los grupos -OH en C3 alternan dos derecha/dos izquierda (2R,2L), los grupos -OH en C4 alternan 4D/4L y los grupos -OH en C5 están a la derecha en los ochos (8D). Cada aldosa D tienen un enantiómero L correspondiente, el cual no se muestra.

pentosas D llevan a dos aldohexosas D (ocho en total). Además, cada una de las aldohexosas D en la figura 25.3 tienen un enantiómero L, el cual no se muestra.

Louis Fieser de la Universidad de Harvard, sugirió el siguiente procedimiento para recordar los nombres y las estructuras de las ocho aldohexosas D:

- Paso 1** Coloque las ocho proyecciones de Fischer con el grupo $-\text{CHO}$ en la parte superior y el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ en la parte inferior.
- Paso 2** En C5, coloque los ocho grupos $-\text{OH}$ a la derecha (serie D).
- Paso 3** En C4, alterne cuatro grupos $-\text{OH}$ a la derecha y cuatro a la izquierda.
- Paso 4** En C3, alterne dos grupos $-\text{OH}$ a la derecha, dos a la izquierda.
- Paso 5** En C2, alterne grupos $-\text{OH}$ a la derecha, a la izquierda, a la derecha, a la izquierda.
- Paso 6** Nombre los ocho isómeros utilizando la regla mnemotécnica de su preferencia.

Las estructuras de las cuatro aldopentosas D pueden generarse de forma similar.

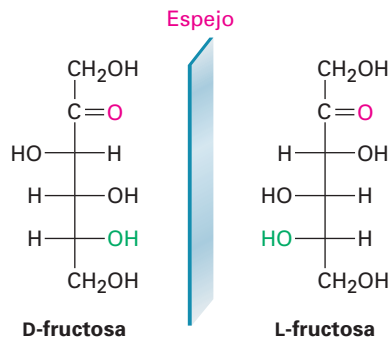
EJEMPLO RESUELTO 25.2

Dibujo de una proyección de Fischer

Dibuje una proyección de Fischer de la L-fructosa.

Estrategia Debido a que la L-fructosa es el enantiómero de la D-fructosa, simplemente observe la estructura de la D-fructosa e invierta la configuración en cada centro quiral.

Solución

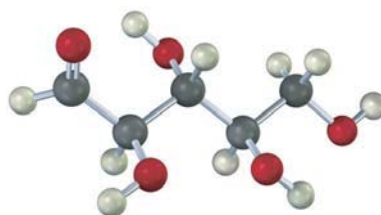


Problema 25.8 En la figura 25.3 sólo se muestran los azúcares D. Dibuje las proyecciones de Fischer para los azúcares L siguientes:

- (a) L-xilosa (b) L-galactosa (c) L-alosa

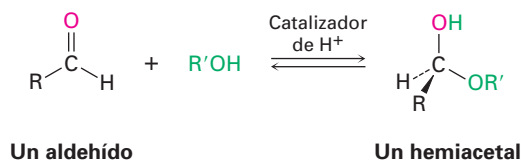
Problema 25.9 ¿Cuántas aldohexosas existen? ¿Cuántas son azúcares D y cuántas son azúcares L?

Problema 25.10 El siguiente modelo es el de una aldopentosa. Dibuje una proyección de Fischer del azúcar, nómbrelo e identifique si es un azúcar D o un azúcar L.



25.5 Estructuras cíclicas de monosacáridos: anómeros

En la sección 19.10 dijimos que los aldehídos y las cetonas experimentan una reacción de adición nucleofílica rápida y reversible con los alcoholes para formar hemiacetales.



Si los grupos carbonilo e hidroxilo están en la misma molécula, puede suceder una adición nucleofílica intramolecular, lo que conduce a la formación de un hemiacetal cíclico. Los hemiacetales cíclicos de cinco y seis miembros están relativamente libres de tensión y son particularmente estables y, por tanto, existen muchos carbohidratos en un equilibrio entre las formas de cadena abierta y las cíclicas. Por ejemplo, la glucosa existe en disolución acuosa principalmente en la forma de **piranosa** de seis miembros, que se forma de la adición nucleofílica intramolecular del grupo $-\text{OH}$ en C5 al grupo carbonilo en C1 (figura 25.4). El nombre *piranosa* se deriva de *pirano*, el nombre del éter cíclico insaturado de seis miembros.

Al igual que los anillos de ciclohexano (sección 4.6), los anillos de piranosa tienen una geometría parecida a una silla con sustituyentes axiales y ecuatoriales. Por convención, los anillos por lo general se representan colocando el átomo de oxígeno del hemiacetal en la parte posterior derecha, como se muestra en la figura 25.4. Note que un grupo $-\text{OH}$ a la *derecha* en una proyección de Fischer está en la cara *inferior* del anillo de piranosa, y que un grupo $-\text{OH}$ a la *izquierda* en una proyección de Fischer está en la cara *superior* del anillo. Para los azúcares D, el grupo terminal $-\text{CH}_2\text{OH}$ está en la parte superior del anillo, mientras que para los azúcares L, el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ está en la parte inferior.

Cuando un monosacárido de cadena abierta se cicla a una forma piranosa, se genera un nuevo centro quiral en el anterior carbono carbonílico y se producen dos diastereómeros llamados **anómeros**. El átomo de carbono del hemiacetal es referido como el **centro anomérico**; por ejemplo, la glucosa se cicla reversiblemente en disolución acuosa a una mezcla 37:63 de dos anómeros (figura 25.4). El compuesto con el grupo $-\text{OH}$ recién generado en C1 *cis* al $-\text{OH}$ en el centro quiral más bajo en una proyección de Fischer se llama **anómero α** ; su nombre completo es α -D-glucopiranosa. El compuesto con el grupo $-\text{OH}$ recién generado *trans* al $-\text{OH}$ en el centro quiral más bajo en una proyección de Fischer se llama **anómero β** ; su nombre completo es β -D-glucopiranosa. Observe que en

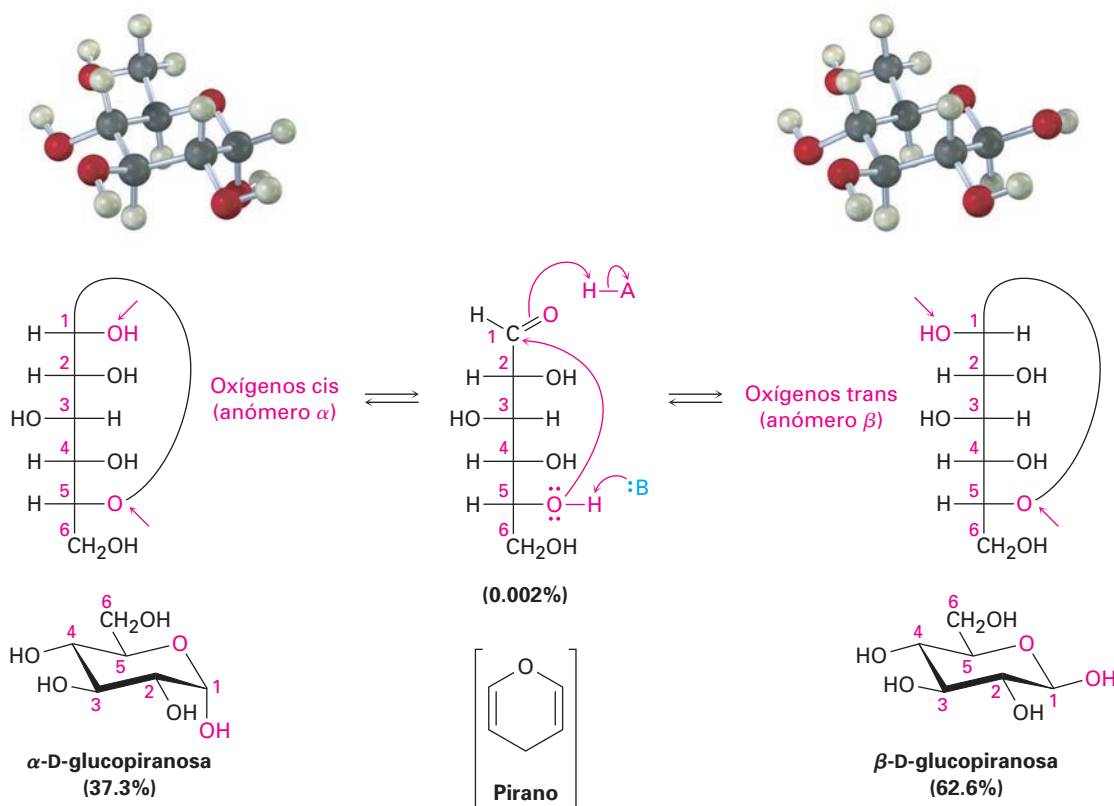


Figura 25.4 La glucosa en sus formas cíclicas piranosas. Como se explica en el texto, se forman dos anómeros por la ciclación de la glucosa. La molécula cuyo grupo $-\text{OH}$ recién formado en C1 es cis al átomo de oxígeno en el centro quiral más bajo (C5) en una proyección de Fischer es el anómero α . La molécula cuyo grupo $-\text{OH}$ recién formado es trans al átomo de oxígeno en el centro quiral más bajo en una proyección de Fischer es el anómero β .

la β -D-glucopiranososa, todos los sustituyentes en el anillo son ecuatoriales, por lo tanto, la β -D-glucopiranososa está menos impedida estéricamente y es la más estable de las ocho aldohexosas D.

Algunos monosacáridos también existen en una forma de hemiacetal cíclico de cinco miembros llamada forma **furanosa**. Por ejemplo, la D-fructosa existe en disolución acuosa como 70% de β -piranososa, 2% de α -piranososa, 0.7% de cadena abierta, 23% de β -furanosa y 5% de α -furanosa. La forma piranososa resulta de la adición del $-\text{OH}$ en C6 al grupo carbonilo, mientras que la forma furanosa resulta de la adición del $-\text{OH}$ en C5 al grupo carbonilo (figura 25.5).

Ambos anómeros de la D-glucopiranososa se pueden cristalizar y purificar. La α -D-glucopiranososa pura tiene un punto de fusión de $146\text{ }^\circ\text{C}$ y una rotación específica, $[\alpha]_D$, de $+112.2$; la β -D-glucopiranososa pura tiene un punto de fusión de 148 a $155\text{ }^\circ\text{C}$ y una rotación específica de $+18.7$; sin embargo, cuando se disuelve en agua una muestra del anómero puro, la rotación óptica cambia lentamente y al final alcanza un valor constante de $+52.6$, esto es, la rotación específica de la disolución del anómero α desciende de $+112.2$ a $+52.6$, y la rotación específica de la disolución del anómero β aumenta de $+18.7$ a $+52.2$. Llamado **mutarrotación**, este cambio en la rotación óptica se debe a la conversión lenta de los anómeros puros en una mezcla 37:63 en equilibrio.

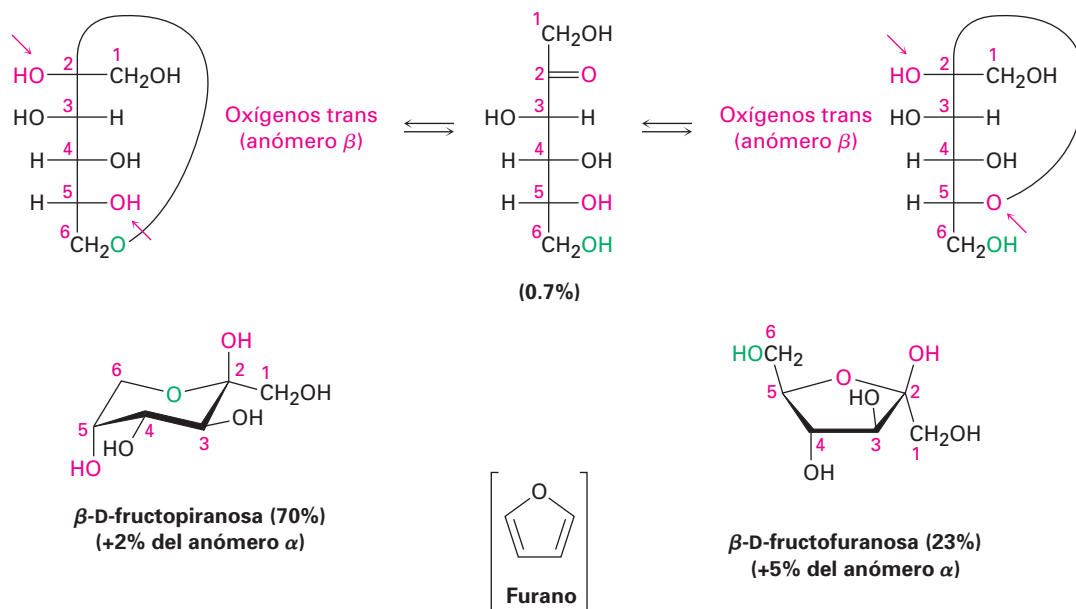


Figura 25.5 Formas piranososa y furanososa de la fructosa en disolución acuosa. Los dos anómeros piranososa resultan de la adición del grupo $-\text{OH}$ en C6 al carbonilo en C2; los dos anómeros furanososa resultan de la adición del grupo $-\text{OH}$ en C5 al carbonilo en C2.

La mutarrotación ocurre por una ruptura del anillo reversible de cada anómero al aldehído de cadena abierta, seguida por otro cierre. Aunque el equilibrio es lento a pH neutro, es catalizado tanto por un ácido como por una base.

EJEMPLO RESUELTO 25.3

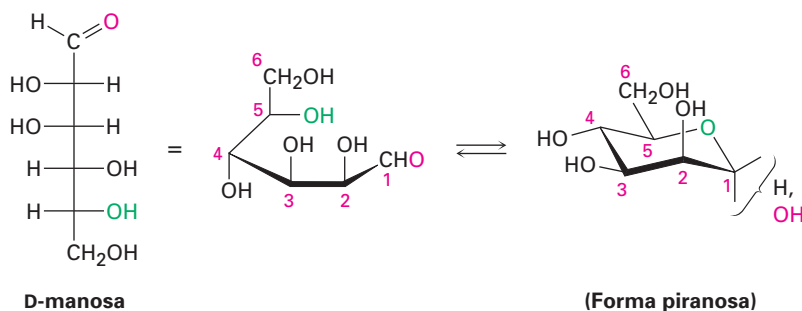
Dibujo de la conformación de silla de una aldohexosa

La D-manosa difiere de la D-glucosa en su estereoquímica en C2. Dibuje la D-manosa en su forma piranososa parecida a una silla.

Estrategia

Primero dibuje una proyección de Fischer de la D-manosa. Después colóquela sobre uno de sus lados y enróllela de tal manera que el grupo $-\text{CHO}$ (C1) esté en la parte frontal derecha y el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ (C6) esté hacia la parte posterior izquierda. Ahora, conecte el $-\text{OH}$ en C5 al grupo carbonilo en C1 para formar el anillo de piranososa. Al dibujar la forma de silla, eleve el carbono más a la izquierda (C4) y baje el carbono más a la derecha (C1).

Solución



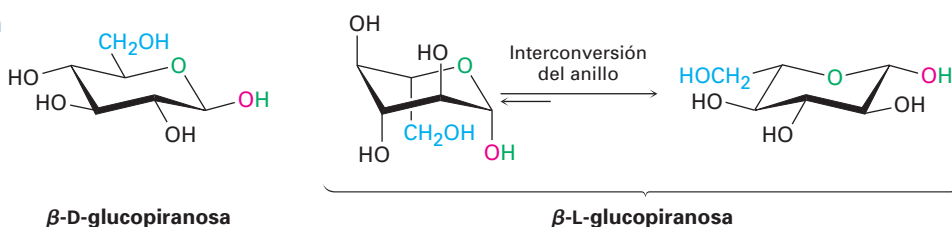
EJEMPLO RESUELTO 25.4

Dibujado de la conformación de silla de una piranosa

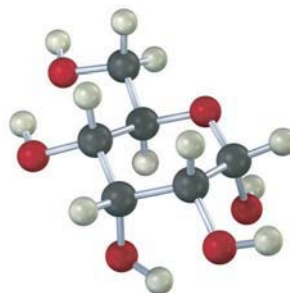
Dibuje la β -L-glucopiranososa en su conformación de silla más estable.

Estrategia

Probablemente es más fácil comenzar dibujando la conformación de silla de la β -D-glucopiranososa; después dibuje su imagen especular cambiando la estereoquímica en cada posición en el anillo, y realice una interconversión del anillo para obtener la conformación de silla más estable. Note que el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ está en la cara inferior del anillo en el enantiómero L.

Solución

- Problema 25.11** La ribosa existe ampliamente en una forma furanosa, producida por la adición del grupo $-\text{OH}$ en C4 al aldehído en C1. Dibuje la D-ribosa en su forma furanosa.
- Problema 25.12** La figura 25.5 sólo muestra los anómeros β -piranosa y β -furanosa de la D-fructosa. Dibuje los anómeros α -piranosa y α -furanosa.
- Problema 25.13** Dibuje la β -D-galactopiranososa y la β -D-manopiranososa en sus conformaciones de silla más estables. Marque como axial o ecuatorial cada sustituyente en el anillo. ¿Cuál esperaría que sea más estable, la galactosa o la manosa?
- Problema 25.14** Dibuje la β -L-galactopiranososa en su conformación de silla más estable, y marque los sustituyentes como axiales o ecuatoriales.
- Problema 25.15** Identifique el siguiente monosacárido, escriba su nombre completo y dibuje en una proyección de Fischer su forma de cadena abierta.



25.6 Reacciones de los monosacáridos

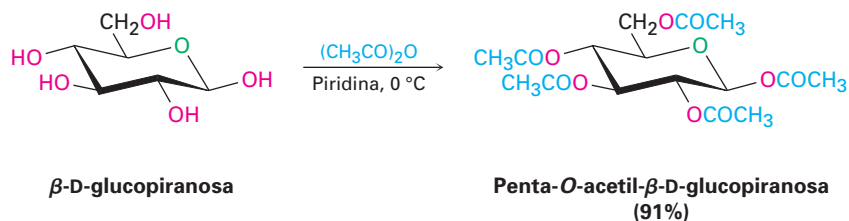
Debido a que los monosacáridos sólo contienen dos tipos de grupos funcionales, hidroxilos y carbonilos, la mayor parte de la química de los monosacáridos es la familiar de estos dos grupos. Los alcoholes pueden convertirse a ésteres y

éteres y pueden oxidarse; los compuestos carbonílicos pueden reaccionar con nucleófilos y pueden reducirse.

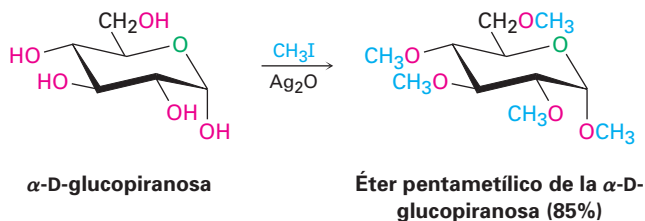
Formación de ésteres y éteres

Los monosacáridos se comportan como alcoholes simples en la mayoría de su química, por ejemplo, los grupos $-\text{OH}$ de los carbohidratos pueden convertirse en ésteres y éteres, los cuales con frecuencia funcionan mejor que los azúcares libres. Debido a sus varios grupos hidroxilo, por lo general los monosacáridos son solubles en agua pero insolubles en disolventes orgánicos como el éter. También son difíciles de purificar y tienen tendencia a formar jarabes en lugar de cristales cuando se elimina el agua; sin embargo, los derivados de éster y éter son solubles en disolventes orgánicos y se purifican y cristalizan fácilmente.

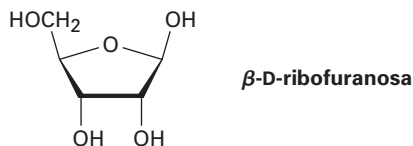
La esterificación se realiza generalmente tratando al carbohidrato con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido en presencia de una base (secciones 21.4 y 21.5). Todos los grupos $-\text{OH}$ reaccionan, incluyendo el anomérico; por ejemplo, la β -D-glucopiranososa se convierte en su pentaacetato cuando se trata con anhídrido acético en disolución de piridina.



Los carbohidratos se convierten en éteres por el tratamiento con un haluro de alquilo en presencia de una base —la síntesis de éteres de Williamson (sección 18.2)—. Las condiciones estándar de Williamson utilizando una base fuerte tienden a degradar sensitivamente las moléculas de azúcar, pero el óxido de plata funciona bien como una base moderada y da rendimientos altos de éteres; por ejemplo, la α -D-glucopiranososa se convierte en su éter pentametílico con rendimiento de 85% en la reacción con yodometano y Ag_2O .

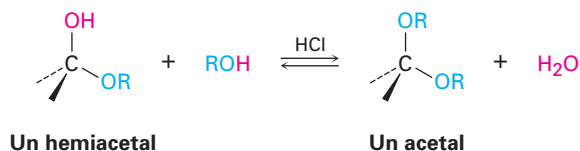


Problema 25.16 Dibuje los productos que obtendría por la reacción de la β -D-ribofuranosa con:
(a) CH_3I , Ag_2O (b) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, piridina

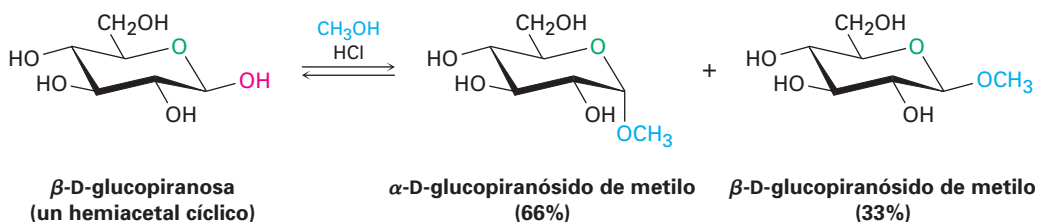


Formación de glicósidos

En la sección 19.10 vimos que cuando se trata a un hemiacetal con un alcohol y un catalizador ácido produce un acetal.

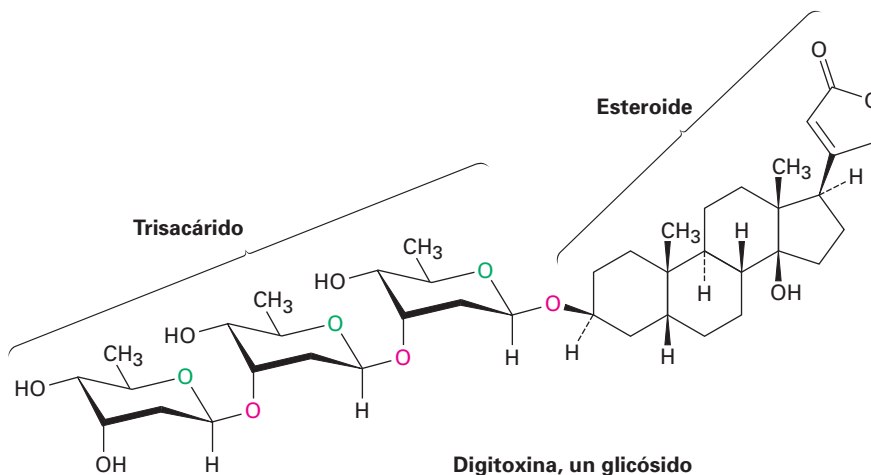


De la misma manera, el tratamiento de un hemiacetal de un monosacárido con un alcohol y un catalizador ácido produce un acetal llamado **glicósido**, en el que el $-\text{OH}$ anomérico ha sido reemplazado por un grupo $-\text{OR}$; por ejemplo, la reacción de β -D-glucopiranososa con metanol da una mezcla de α y β -metil-D-glucopiranosidos. (Nótese que un *glicósido* es el nombre del grupo funcional para cualquier azúcar, mientras que un *glucósido* es un glicósido formado específicamente a partir de la glucosa.)

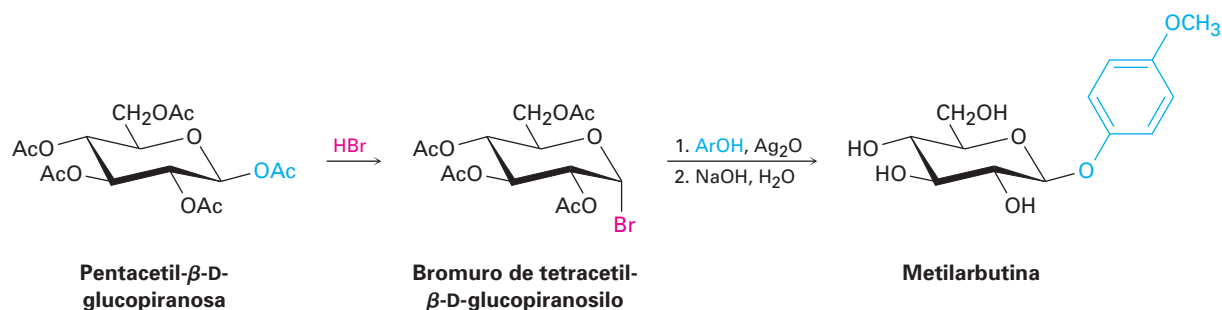


Los glicósidos se nombran primero reemplazando la terminación *-osa* del azúcar con *-ósido* y citando después el grupo alquilo. Al igual que todos los acetales, los glicósidos son estables en agua neutra, no están en equilibrio con una forma de cadena abierta, y no muestran mutarrotación; sin embargo, pueden convertirse de vuelta al monosacárido libre por la hidrólisis con ácido acuoso (figura 19.10).

Los glicósidos abundan en la naturaleza y muchas moléculas importantes contienen enlaces glicosídicos; por ejemplo, la digitoxina, el componente activo de las preparaciones de digitales utilizadas para el tratamiento de enfermedades cardíacas, es un glicósido que consiste de un alcohol esteroidal unido a un trisacárido. Observe que también los tres azúcares están unidos entre sí por enlaces glicosídicos.



La síntesis en el laboratorio de los glicósidos puede ser difícil debido a los numerosos grupos $-OH$ en la molécula de azúcar. Un método que es particularmente adecuado para la preparación de β -glicósidos de glucosa involucra el tratamiento de pentaacetato de glucosa con HBr , seguido por la adición de alcohol apropiado en la presencia de óxido de plata. Llamada *reacción de Koenigs-Knorr*, la secuencia involucra la formación de un bromuro de piranosilo, seguida por la sustitución nucleofílica; por ejemplo, la metilarbutina, un glicósido de las peras, ha sido preparada por la reacción de bromuro de tetracetil- α -D-glucopiranosilo con *p*-metoxifenol.



Aunque la reacción de Koenigs-Knorr parece involucrar un desplazamiento tipo S_N2 sencillo del ion bromuro por el ion alcóxido, en realidad la situación es más compleja. Los anómeros α y β del bromuro de tetracetil-D-glucopiranosilo dan el mismo producto β -glicósido, lo que implica que reaccionan por una ruta común.

Los resultados pueden comprenderse asumiendo que el bromuro de tetracetil-D-glucopiranosilo (anómero α o β) experimenta una pérdida espontánea parecida a la S_N1 del Br^- , seguida por la reacción interna con el grupo éster en C2 para formar un ion oxonio. Dado que el acetato en C2 está en la parte inferior del anillo, el enlace $C-O$ también se forma en la parte inferior. El desplazamiento tipo S_N2 del ion oxonio ocurre con la inversión usual de la configuración, produciendo un β -glicósido y regenerando el acetato en C2 (figura 25.6).

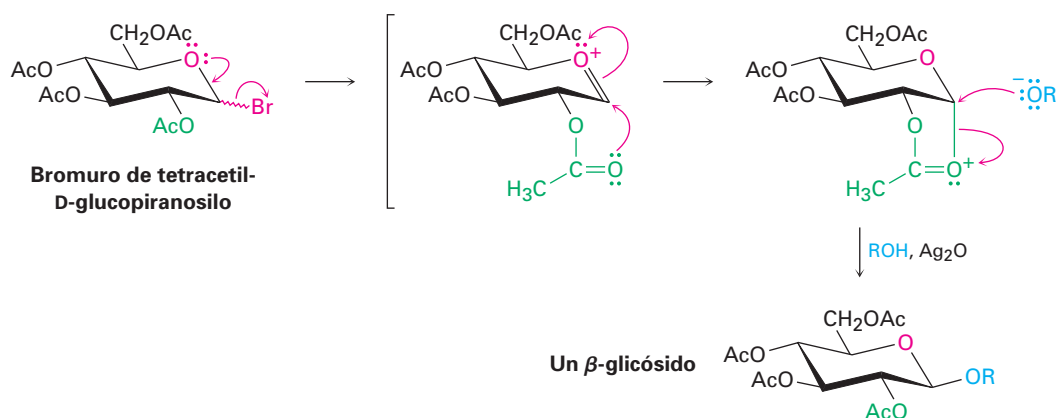


Figura 25.6 Mecanismo de la reacción de Koenigs-Knorr, que muestra el efecto del grupo vecino de un acetato cercano.

La participación mostrada por el grupo acetato cercano en la reacción de Koenigs-Knorr es referida como un *efecto del grupo vecino* y es algo común en la

química orgánica. Por lo general, los efectos del grupo vecino sólo son notables debido a que afectan la rapidez o la estereoquímica de una reacción; el grupo cercano no experimenta ningún cambio evidente durante la reacción.

Formación biológica de ésteres: fosforilación

En los organismos vivos, los carbohidratos no sólo se encuentran en forma libre, sino también unidos a través de sus centros anoméricos a otras moléculas como lípidos (*glicolípidos*) o proteínas (*glicoproteínas*). Colectivamente llamadas *glicoconjugados*, estas moléculas de azúcares unidos son componentes de las paredes celulares y son cruciales al mecanismo por el cual se reconocen los tipos diferentes de células.

La formación de glicoconjugados se efectúa por la reacción del lípido o de la proteína con un difosfato de glicosilnucleósido, formado por la fosforilación inicial de un monosacárido con ATP para dar un fosfato de glicosilo. Después el fosfato de glicosilo reacciona con un segundo trifosfato de nucleósido, por lo general trifosfato de uridina (UTP), para dar un difosfato de glicosiluridina. El propósito de la fosforilación es activar el grupo $-OH$ anomérico del azúcar y hacerlo un grupo saliente mejor en una reacción de sustitución nucleofílica por una proteína o un lípido (figura 25.7).

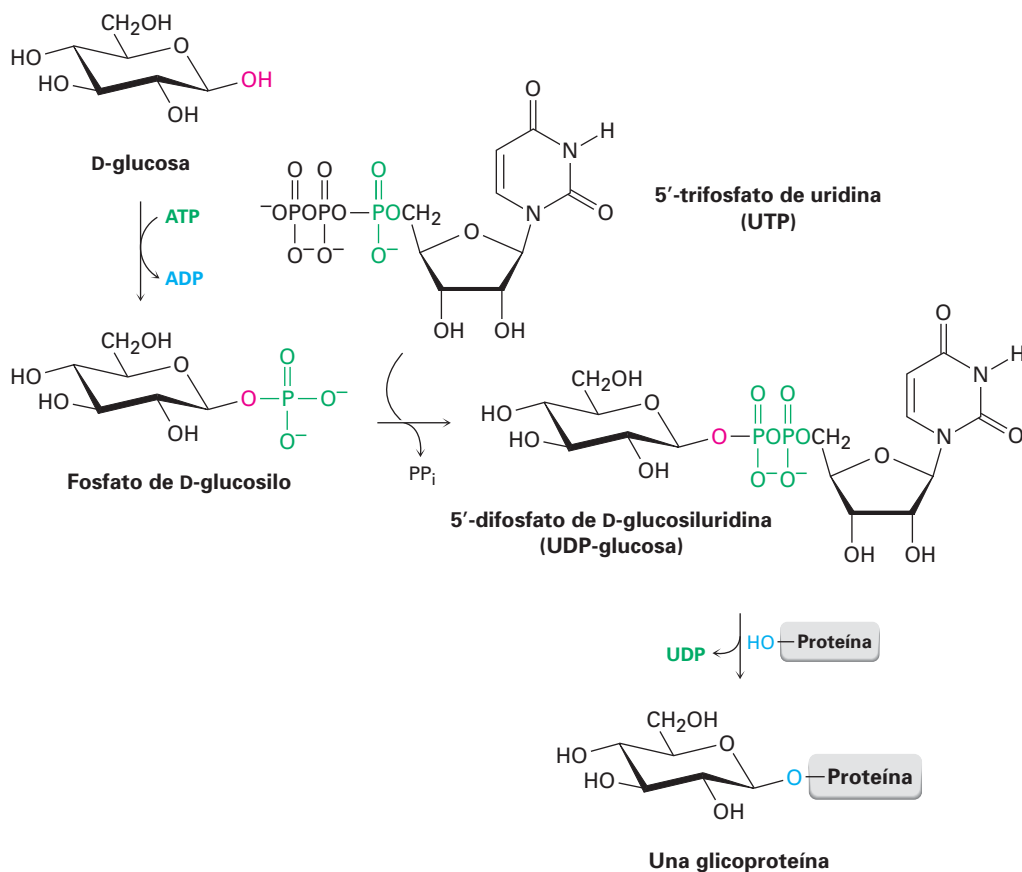
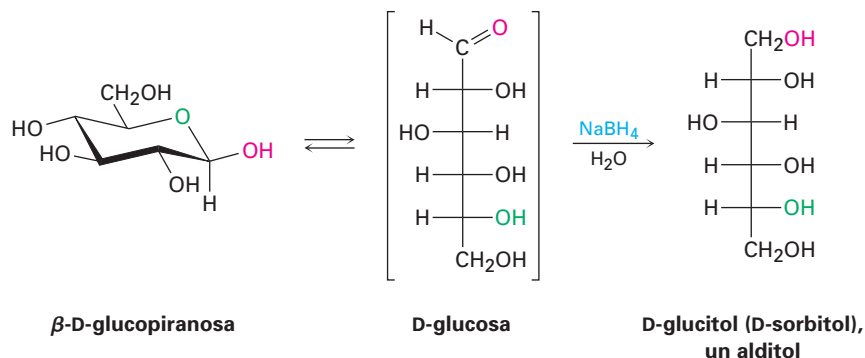


Figura 25.7 La formación de glicoproteínas ocurre por la fosforilación inicial del carbohidrato a fosfato de glicosilo, seguida por la reacción con UTP para formar un 5'-difosfato de glicosiluridina. La sustitución nucleofílica por un grupo $-OH$ (o $-NH_2$) en una proteína da la glicoproteína.

Reducción de monosacáridos

El tratamiento de una aldosa o de una cetosa con NaBH_4 la reduce a un polialcohol llamado **alditol**. La reducción ocurre por la reacción de la forma de cadena abierta presente en el equilibrio aldehído/cetona \rightleftharpoons hemiacetal. Aunque sólo está presente una pequeña cantidad de la forma de cadena abierta en cualquier momento dado, esa cantidad pequeña se reduce, se produce más por la apertura de la forma piranosa, esa cantidad adicional se reduce y así sucesivamente, hasta que la muestra completa haya experimentado la reacción.



El D-glucitol, el alditol producido por la reducción de la D-glucosa, es una sustancia de origen natural presente en varias frutas y bayas. Se utiliza bajo su nombre alterno, D-sorbitol, como un endulzante y un sustituto del azúcar en los alimentos.

Problema 25.17 La reducción de la D-glucosa conduce a un alditol ópticamente activo (D-glucitol), mientras que la reducción de la D-galactosa conduce a un alditol ópticamente inactivo. Explique.

Problema 25.18 La reducción de la L-gulosa con NaBH_4 conduce al mismo alditol (D-glucitol) que la reducción de la D-glucosa. Explique.

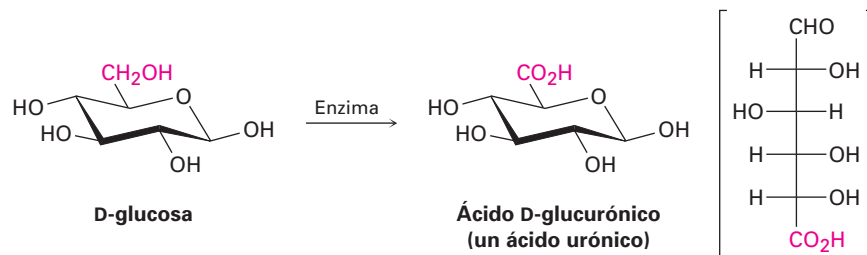
Oxidación de monosacáridos

Al igual que otros aldehídos, una aldosa se oxida fácilmente para producir el ácido carboxílico correspondiente, llamado **ácido aldónico**. Varios reactivos especializados cuyos nombres pudo haber visto oxidarán aldosas, lo que incluye el *reactivo de Tollens* (Ag^+ en NH_3 acuoso), el *reactivo de Fehling* (Cu^{2+} en tartrato de sodio acuoso) y el *reactivo de Benedict* (Cu^{2+} en citrato de sodio acuoso). Las tres reacciones sirven como pruebas químicas sencillas de los llamados **azúcares reductores**—*reductores* debido a que el azúcar reduce el reactivo oxidante metálico.

Si se utiliza el reactivo de Tollens, se produce plata metálica como un espejo brillante en las paredes del matraz de la reacción o del tubo de ensayo. De hecho, la reacción se utiliza comercialmente para fabricar espejos para usos especializados. Si se utiliza el reactivo de Fehling o de Benedict, un precipitado rojizo de Cu_2O señala un resultado positivo. Algunos equipos de autoanálisis de diabetes que se venden en las farmacias siguen utilizando la prueba de Benedict, aunque los métodos más modernos han reemplazado ampliamente esta prueba química.

Todas las aldosas son azúcares reductores debido a que contienen un grupo aldehído, pero también algunas cetosas son azúcares reductores; por ejemplo, la fructosa reduce el reactivo de Tollens aun cuando no contienen un grupo alde-

Finalmente, si sólo se oxida el extremo $-\text{CH}_2\text{OH}$ de la aldosa sin afectar al grupo $-\text{CHO}$, el producto es un ácido monocarboxílico llamado **ácido urónico**. La reacción debe realizarse enzimáticamente; no se conoce un reactivo químico que pueda lograr esta oxidación selectiva en el laboratorio de manera satisfactoria.



Problema 25.19 La D-glucosa produce un ácido aldárico ópticamente activo cuando se trata con HNO_3 , pero la D-aldosa produce un ácido aldárico ópticamente inactivo. Explique.

Problema 25.20 ¿Cuáles de las otras seis aldohexosas D producen ácidos aldáricos ópticamente activos en la oxidación, y cuáles producen ácidos aldáricos ópticamente inactivos (meso)? (Véase el problema 25.19.)

Heinrich Kiliani

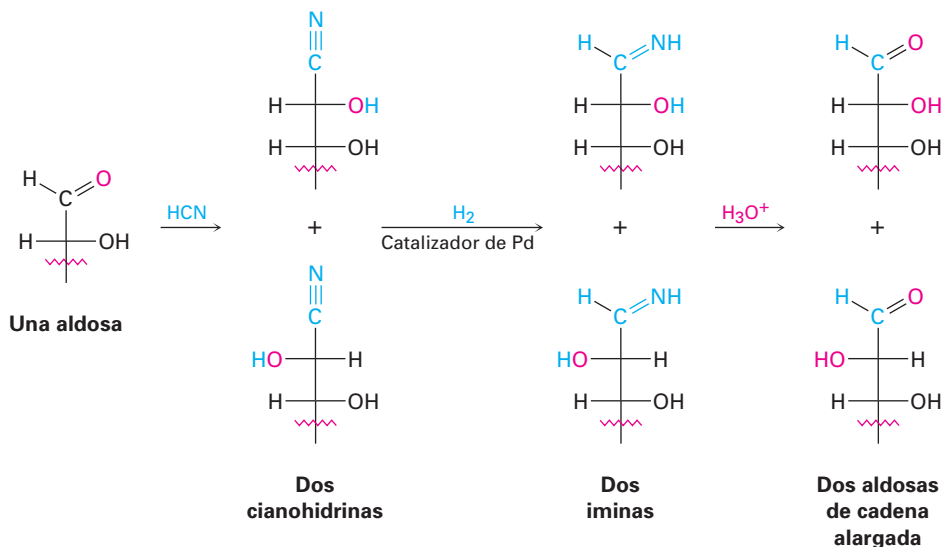
Heinrich Kiliani (1855-1945) nació en Würzburg, Alemania, y recibió su doctorado por la Universidad de Munich con Emil Erlenmeyer. Fue profesor de química en la Universidad de Freiburg, donde trabajó en la química de la digitoxina, fármaco estimulante cardíaco.

Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer

La mayor parte de las primeras actividades en la química de los carbohidratos estaban orientadas a conocer las relaciones estereoquímicas entre los monosacáridos. Uno de los métodos más importantes utilizados fue la *síntesis de Kiliani-Fischer*, la cual resulta en el alargamiento de la cadena de una aldosa, en un átomo de carbono. El grupo aldehído en C1 del azúcar inicial se convierte en C2 del azúcar de cadena alargada, y se adiciona un nuevo carbono C1; por ejemplo, una aldopentosa se convierte por la síntesis de Kiliani-Fischer en dos aldohexosas.

El descubrimiento de la secuencia del alargamiento de la cadena se inició por la observación de Heinrich Kiliani en 1886 de que las aldosas reaccionan con HCN para formar cianohidrinas (sección 19.6). Emil Fischer se dio cuenta inmediatamente de la importancia del descubrimiento de Kiliani y diseñó un método para convertir el grupo nitrilo de la cianohidrina en un aldehído.

El método original de Fischer para la conversión del nitrilo en un aldehído involucró la hidrólisis a un ácido carboxílico, el cierre del anillo a un éster cíclico (lactona), y la reducción subsecuente. Una mejora moderna es la reducción del nitrilo sobre un catalizador de paladio, lo que produce una imina intermedia que se hidroliza a un aldehído. Nótese que la cianohidrina se forma como una mezcla de estereoisómeros en el nuevo centro quiral, por lo que dos aldosas nuevas, que sólo difieren en su estereoquímica en C2, resultan de la síntesis de Kiliani-Fischer; por ejemplo, la extensión de la cadena de la D-arabinosa produce una mezcla de D-glucosa y D-manosa.



Problema 25.21 ¿Qué producto(s) esperaría de la reacción de Kiliani-Fischer de la D-ribosa?

Problema 25.22 ¿Qué aldopentosa daría una mezcla de L-gulosa y L-idosa en la extensión de la cadena de Kiliani-Fischer?

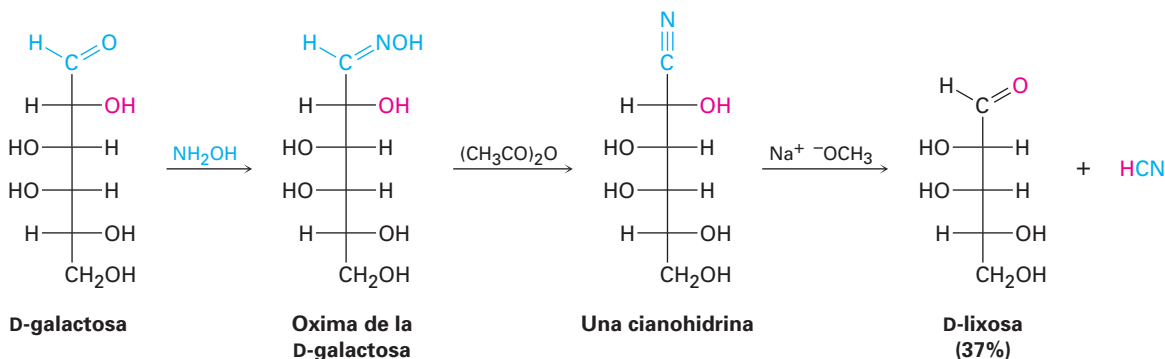
Alfred Wohl

Alfred Wohl (1863-1933) nació en Graudenz, Prusia occidental, ahora parte de Polonia. Recibió su doctorado por la Universidad de Berlín en 1886 con August von Hofmann, y fungió como profesor de química en la Universidad Técnica de Danzig.

Acortamiento de la cadena: la degradación de Wohl

De la misma manera que la síntesis de Kiliani-Fischer alarga por un carbono la cadena de una aldosa, la *degradación de Wohl* acorta por un carbono la cadena de una aldosa. La degradación de Wohl es casi el opuesto exacto de la secuencia de Kiliani-Fischer, esto es, el grupo carbonilo aldehído de la aldosa primero se convierte en un nitrilo, y la cianohidrina resultante pierde HCN bajo condiciones básicas —el inverso de una reacción de adición nucleofílica.

La conversión de un aldehído en un nitrilo se logra por el tratamiento de una aldosa con hidroxilamina para dar una *oxima* (sección 19.8), seguido por la deshidratación de la oxima con anhídrido acético. La degradación de Wohl no da rendimientos particularmente altos de aldosas de cadena acortada, pero la reacción es general para todas las aldopentosas y aldohexosas; por ejemplo, la D-galactosa se convierte por la degradación de Wohl en D-lixosa.



Problema 25.23 Dos de las cuatro aldopentosas D producen D-treosa en la degradación de Wohl. ¿Cuáles son sus estructuras?

25.7 Los ocho monosacáridos esenciales

Nuestros cuerpos necesitan obtener ocho monosacáridos para funcionar apropiadamente. Aunque, si es necesario, todos pueden biosintetizarse a partir de precursores más simples, es más eficiente energéticamente obtenerlos a partir de la ingesta diaria. Los ocho monosacáridos son: L-fucosa (6-desoxi-L-galactosa), D-galactosa, D-glucosa, D-manosa, N-acetil-D-glucosamina, N-acetil-D-galactosamina, D-xilosa y ácido N-acetil-D-neuramínico (figura 25.9). Todos se utilizan para la síntesis de los componentes glicoconjugados de las paredes celulares.

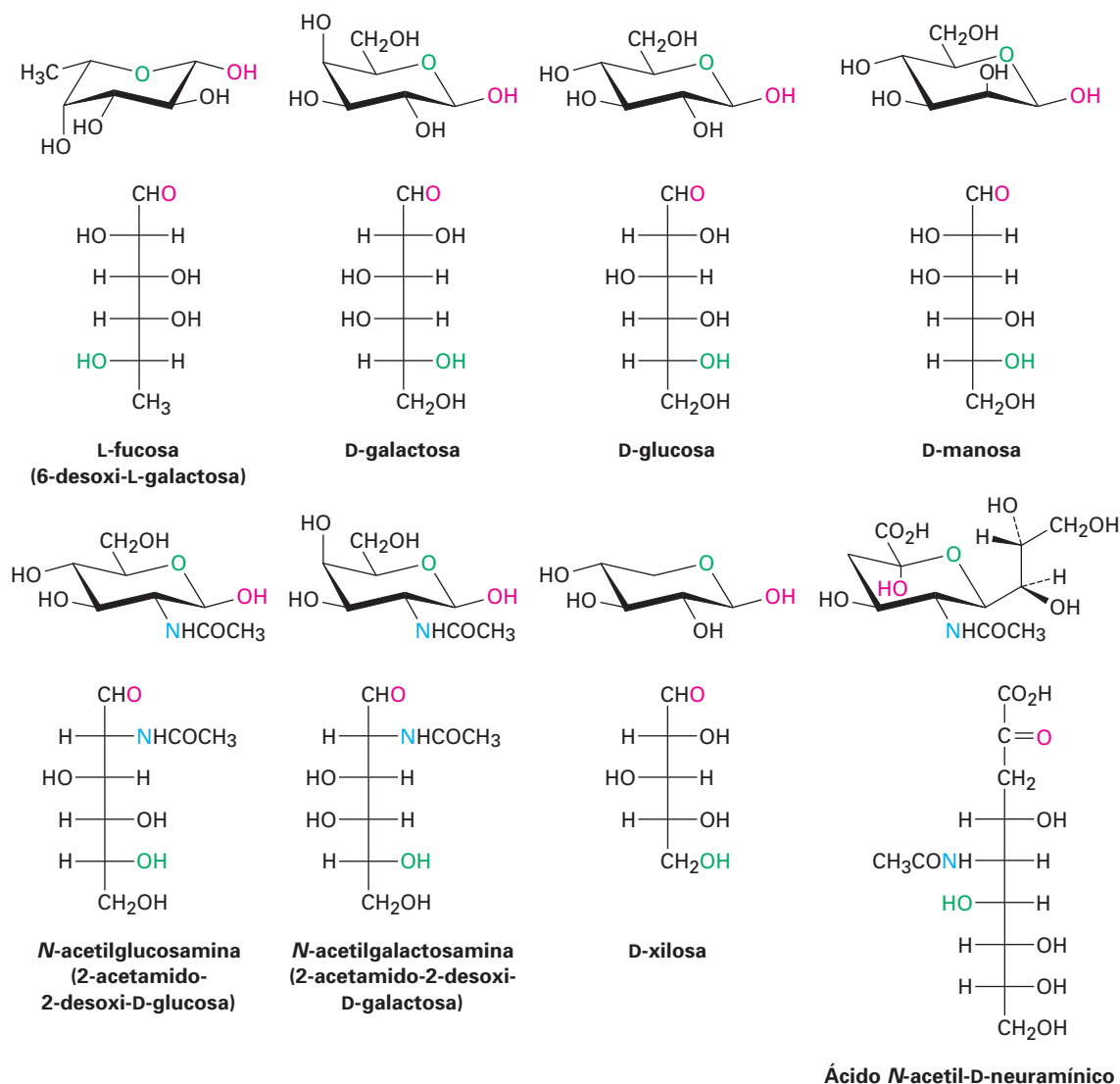
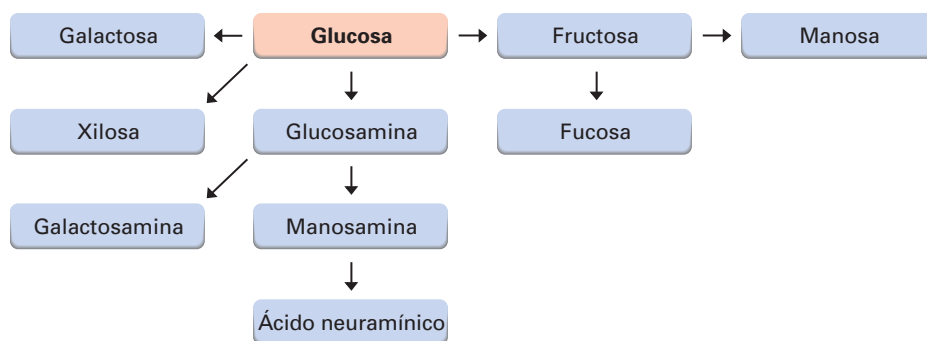


Figura 25.9 Estructuras de los ocho monosacáridos esenciales para los humanos.

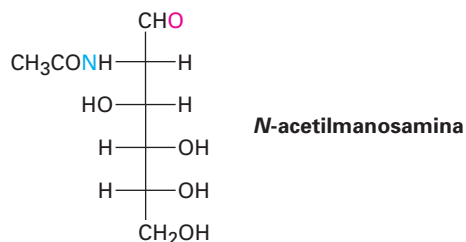
De los ocho monosacáridos esenciales, la galactosa, la glucosa y la manosa son aldohexosas simples, mientras que la xilosa es una aldopentosa. La fucosa es un **azúcar desoxi**, lo que significa que tiene una estructura con un átomo de oxígeno “faltante”. Esto es, un grupo $-\text{OH}$ (el que está en C6) es reemplazado por un $-\text{H}$. La *N*-acetilglucosamina y la *N*-acetilgalactosamina son derivados de amida de **azúcares amino** en los que un $-\text{OH}$ (el que está en C2) es reemplazado por un grupo $-\text{NH}_2$. El ácido *N*-acetilneuramínico es el compuesto principal de los *ácidos siálicos*, un grupo de más de 30 compuestos con modificaciones diferentes, que incluyen varias oxidaciones, sulfataciones y metilaciones. Note que el ácido neuramínico tiene nueve carbonos y es un aldol producido por la reacción de la *N*-acetilmanosamina con piruvato ($\text{CH}_3\text{COCO}_2^-$).

Todos los monosacáridos esenciales se originan de la glucosa, mediante las conversiones resumidas en la figura 25.10. No veremos específicamente estas conversiones, pero podría notar que los problemas 25.55 a 25.57 al final del capítulo lo conducen a través de varias de las rutas biosintéticas.

Figura 25.10 Una visión general de las rutas biosintéticas para los ocho monosacáridos esenciales.



Problema 25.24 Muestre cómo el ácido neuramínico puede originarse por una reacción aldólica de la *N*-acetilmanosamina con piruvato ($\text{CH}_3\text{COCO}_2^-$).



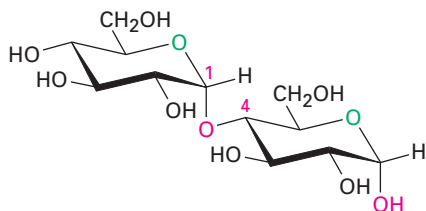
25.8 Disacáridos

En la sección 25.6 vimos que la reacción de un monosacárido con un alcohol produce un glicósido en el que el grupo $-\text{OH}$ anomérico es reemplazado por un sustituyente $-\text{OR}$. Si el alcohol es un azúcar, el producto glicosídico es un **disacárido**.

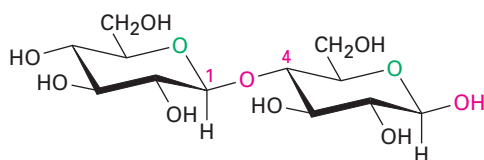
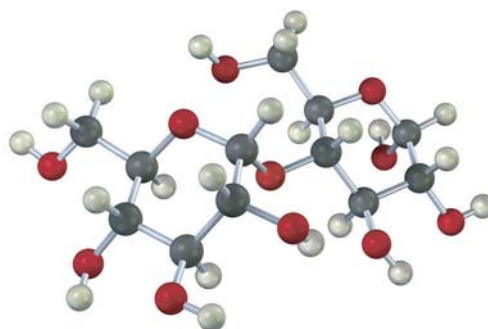
Celobiosa y maltosa

Los disacáridos contienen un enlace acetal glicosídico entre el carbono anomérico de un azúcar y un grupo $-\text{OH}$ en cualquier posición en el otro azúcar. Es particularmente común un enlace glicosídico entre el C1 del primer azúcar y el $-\text{OH}$ en C4 del segundo azúcar; tal enlace se llama *enlace 1*→4.

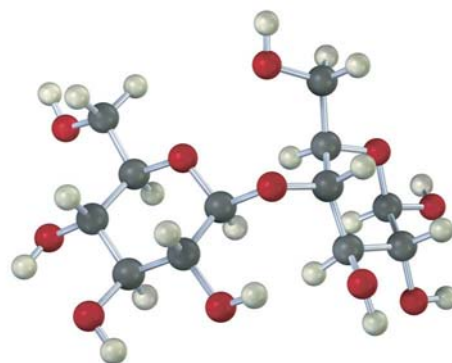
El enlace glicosídico a un carbono anomérico puede ser α o β . La maltosa, el disacárido obtenido por la hidrólisis del almidón catalizada por una enzima, consiste de dos unidades de α -D-glucopiranosas unidas por un enlace $1 \rightarrow 4$ - α -glicósido. La celobiosa, el disacárido obtenido por la hidrólisis parcial de la celulosa, consiste de dos unidades de β -D-glucopiranosas unidos por un enlace $1 \rightarrow 4$ - β -glicósido.



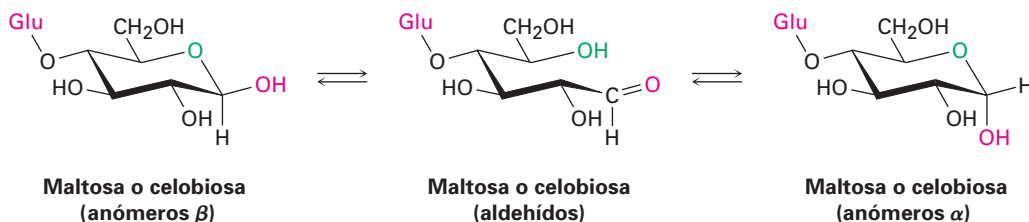
Maltosa, un $1 \rightarrow 4$ - α -glicósido
[4-O-(α -D-glucopiranosil)- α -D-glucopiranosas]



Celobiosa, un $1 \rightarrow 4$ - β -glicósido
[4-O-(β -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranosas]



La maltosa y la celobiosa son azúcares reductores debido a que los carbonos anoméricos de las unidades de glucopiranosas en el lado derecho tienen grupos hemiacetal y están en equilibrio con las formas aldehído; por una razón similar, la maltosa y la celobiosa exhiben mutarrotación de los anómeros α y β de la unidad de glucopiranosas a la derecha.

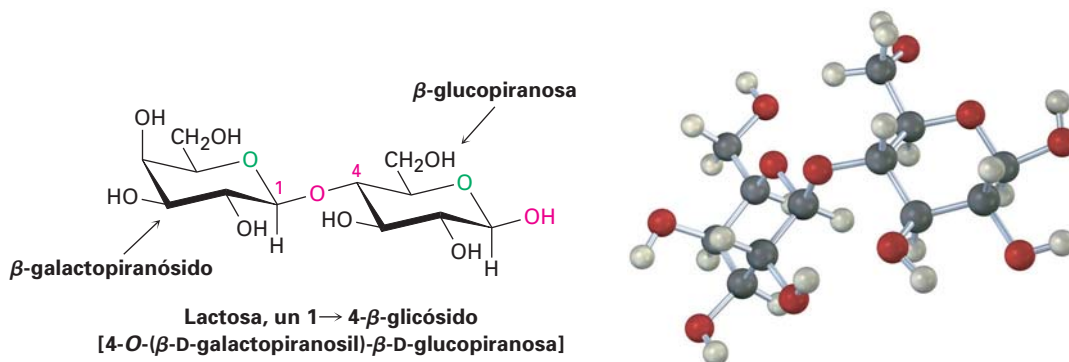


A pesar de la similitud de sus estructuras, la celobiosa y la maltosa tienen propiedades biológicas considerablemente distintas. La celobiosa no la pueden digerir los humanos y no puede fermentarse por la levadura, sin embargo, la maltosa se digiere sin dificultad y se fermenta fácilmente.

Problema 25.25 Muestre el producto que obtendría de la reacción de la celobiosa con los siguientes reactivos:
(a) NaBH_4 (b) $\text{Br}_2, \text{H}_2\text{O}$ (c) CH_3COCl , piridina

Lactosa

La lactosa es un disacárido que se encuentra de forma natural en la leche humana y de las vacas. Se utiliza ampliamente en la repostería y en las fórmulas lácteas comerciales para bebés. Al igual que la celobiosa y la maltosa, la lactosa es un azúcar reductor. Exhibe mutarrotación y es glicósido con una unión 1→4-β-enlazado; sin embargo, a diferencia de la celobiosa y la maltosa, la lactosa contiene dos monosacáridos diferentes —D-glucosa y D-galactosa— unidos por un enlace β-glicosídico entre el C1 de la galactosa y el C4 de la glucosa.

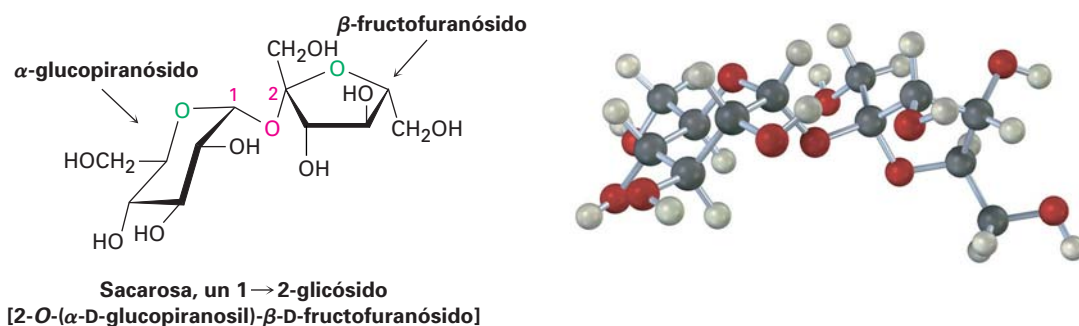


Sacarosa

La sacarosa, o el azúcar de mesa ordinario, está entre las sustancias químicas orgánicas puras más abundantes en el mundo y es la más ampliamente conocida por quienes no son químicos. Ya sea del azúcar de caña (20% en masa) o del azúcar de remolacha (15% en masa) y ya sea refinada o sin refinar, todo el azúcar de mesa es sacarosa.

La sacarosa es un disacárido que produce en la hidrólisis 1 equivalente de glucosa y 1 equivalente de fructosa. Con frecuencia esta mezcla 1:1 de glucosa y fructosa es referida como *azúcar invertido* debido a que se invierte, o se cambia, el signo de la rotación óptica durante la hidrólisis de la sacarosa ($[\alpha]_D = +66.5$) a una mezcla de glucosa/fructosa ($[\alpha]_D = -22.0$). Los insectos como las abejas tienen enzimas llamadas *invertasas* que catalizan la hidrólisis de la sacarosa a una mezcla de glucosa + fructosa. De hecho, la miel es principalmente una mezcla de glucosa, fructosa y sacarosa.

A diferencia de otros disacáridos, la sacarosa no es un azúcar reductor y no experimenta mutarrotación. Estas observaciones implican que la glucosa y la fructosa deben ser glicósidos, lo cual sólo puede suceder si los dos azúcares están unidos por un enlace glicosídico entre los carbonos anoméricos de ambos azúcares —el C1 de la glucosa y el C2 de la fructosa.

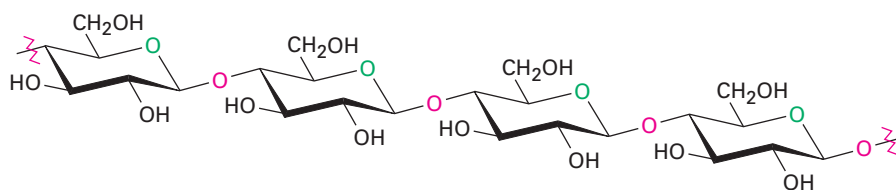


25.9 Polisacáridos y su síntesis

Los **polisacáridos** son carbohidratos complejos en los que decenas, cientos o aun miles de azúcares simples están unidos entre sí a través de enlaces glicosídicos. Debido a que sólo tienen un grupo -OH anomérico libre en el extremo de una cadena muy larga, los polisacáridos no son azúcares reductores y no muestran mutarrotación apreciable. La celulosa y el almidón son dos de los polisacáridos más ampliamente distribuidos.

Celulosa

La celulosa consiste en varios miles de unidades de D-glucosa unidas por enlaces $1\rightarrow4\text{-}\beta\text{-glicosídicos}$ iguales a los de la celobiosa. Diferentes moléculas de celulosa interactúan para formar una gran estructura agregada sostenidas entre sí por puentes de hidrógeno.

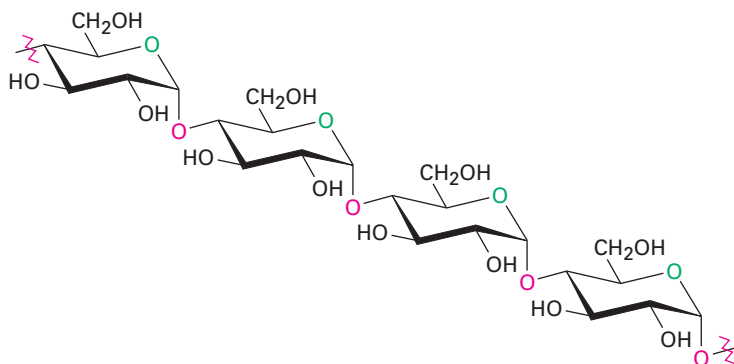


Celulosa, un polímero de $1\rightarrow4\text{-O-}\beta\text{-D-glucopiranosido}$

La naturaleza utiliza la celulosa principalmente como un material estructural para impartir fuerza y rigidez a las plantas. Por ejemplo, las hojas, los pastos y el algodón son principalmente celulosa; ésta también sirve como materia prima para la fabricación de acetato de celulosa, conocido comercialmente como acetato de rayón, y de nitrato de celulosa, conocido como algodón pólvora. El algodón pólvora es el componente principal de la pólvora sin humo, el propulsor explosivo utilizado en los revestimientos de artillería en las municiones de armas de fuego.

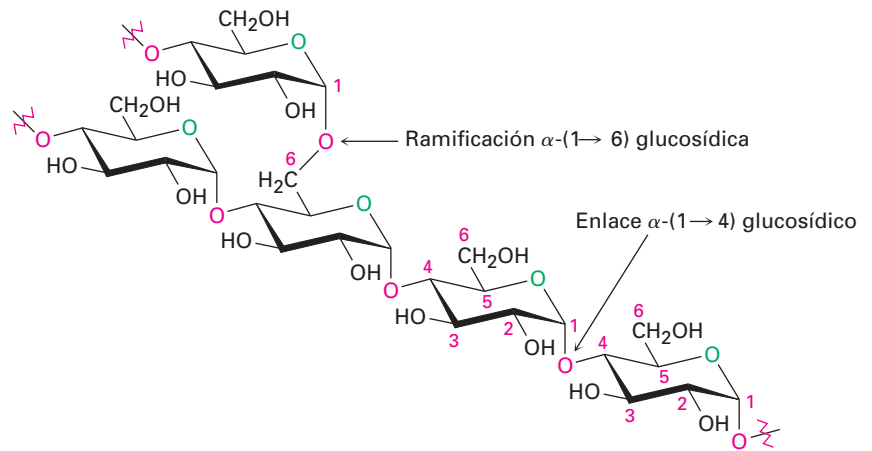
Almidón y glucógeno

Las papas, el maíz y los granos de cereal contienen grandes cantidades de *almidón*, un polímero de la glucosa en el que las unidades de monosacárido están unidos por enlaces $1\rightarrow4\text{-}\alpha\text{-glicosídicos}$ al igual que en la maltosa. El almidón puede separarse en dos fracciones: amilosa, la cual es insoluble el agua fría, y amilopectina, la cual es soluble en agua fría. La amilosa comprende casi 20% en masa del almidón y consiste de varios cientos de moléculas de glucosa unidas entre sí por enlaces $1\rightarrow4\text{-}\alpha\text{-glicosídicos}$.



Amilosa, un polímero de $1\rightarrow4\text{-O-}\alpha\text{-D-glucopiranosido}$

La amilopectina comprende 80% restante del almidón y es más compleja en estructura que la amilosa. A diferencia de la celulosa y la amilosa, los cuales son polímeros lineales, la amilopectina contiene ramificaciones 1→6- α -glicosídicas, aproximadamente cada 25 unidades de glucosa.

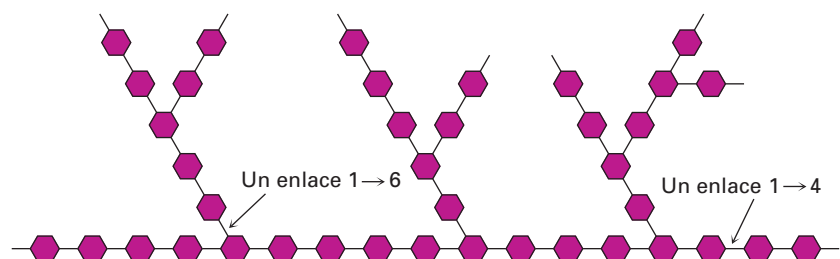


Amilopectina: enlaces α -(1→4) con ramificaciones α -(1→6)

El almidón se digiere en la boca y en el estómago por enzimas α -glicosidasas, las cuales catalizan la hidrólisis de los enlaces glicosídicos y liberan las moléculas individuales de la glucosa. Al igual que la mayor parte de las enzimas, las α -glicosidasas son altamente selectivas en su acción, sólo hidrolizan los enlaces α -glicosídicos en el almidón y dejan intactos los enlaces β -glicosídicos; por tanto, los humanos pueden digerir las papas y los granos pero no el pasto y hojas.

El *glucógeno* es un polisacárido que desempeña la misma función de almacenamiento de energía en los animales que el almidón desempeña en las plantas. Los carbohidratos ingeridos que no son necesarios como energía inmediata se convierten en el cuerpo a glucógeno para su almacenamiento a largo plazo. Al igual que la amilopectina encontrada en el almidón, el glucógeno contiene una estructura ramificada compleja con enlaces 1→4 y 1→6 (figura 25.11). Las moléculas de glucógeno son mayores que las de la amilopectina —hasta 100,000 unidades de glucosa— y contiene aún más ramificaciones.

Figura 25.11 Representación de la estructura del glucógeno. Los hexágonos representan unidades de glucosa unidas por enlaces 1→4 y 1→6 glicosídicos.

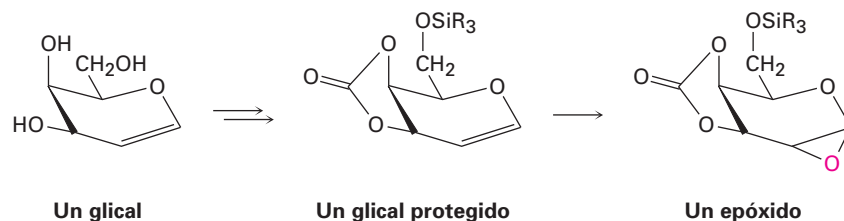


Síntesis de polisacáridos

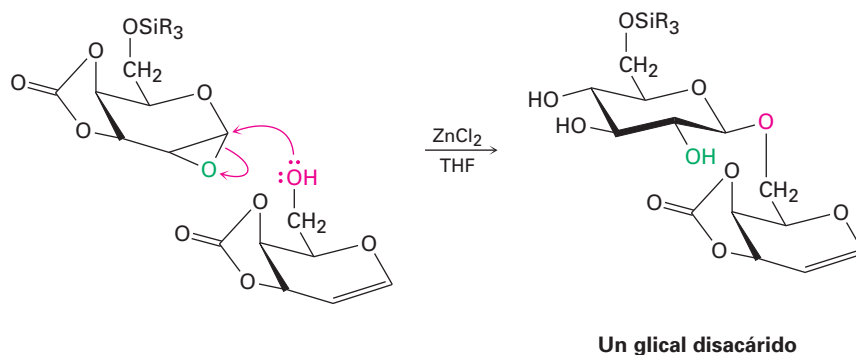
Los polisacáridos con numerosos grupos -OH de reactividad similar, son tan complejos estructuralmente que su síntesis en el laboratorio ha sido un problema particularmente difícil; sin embargo, se han diseñado recientemente varios métodos que han simplificado enormemente el problema. Entre estas nuevas

aproximaciones está el *método de ensamble de glical*, desarrollado por Samuel Danishefsky en la Universidad de Columbia.

De fácil preparación a partir del monosacárido apropiado, un *glical* es un azúcar insaturado con un enlace doble C1–C2. Para que esté listo para utilizarse en la síntesis de polisacáridos, el glical debe proteger primero su grupo –OH primario por la formación de un éster silílico (sección 17.8) y sus dos grupos –OH secundarios adyacentes por la formación de un éster carbonato cíclico. Después, se epoxida el glical protegido.



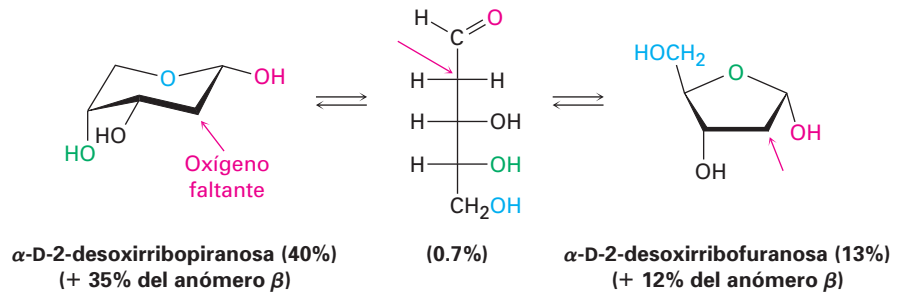
El tratamiento del epóxido del glical protegido en presencia de ZnCl_2 con un *segundo* glical que tiene un grupo –OH libre que ocasiona la apertura, catalizada por ácido, del anillo de epóxido por un ataque en el lado posterior (sección 18.6) y produce un disacárido. El disacárido es un glical, que puede epoxidarse y acoplarse de nuevo para producir un trisacárido, y así sucesivamente. Utilizando los azúcares apropiados en cada paso, puede prepararse una gran variedad de polisacáridos. Después que se unen los azúcares apropiados, se eliminan por hidrólisis los éteres silílicos y los carbonatos cíclicos que protegen a los grupos.



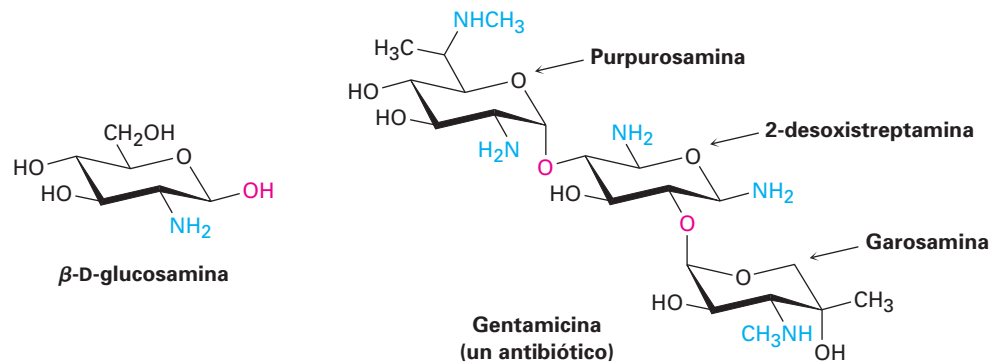
25.10 Algunos otros carbohidratos importantes

Además de los carbohidratos comunes mencionados en las secciones previas, existe una variedad de materiales importantes derivados de los carbohidratos. Es claro su parecido estructural a los azúcares, pero no son aldosas o cetosas simples.

Como vimos en la sección 25.7, los *azúcares desoxi* tienen estructuras con un átomo de oxígeno “faltante”. Esto es, se reemplaza un grupo –OH por un –H. El azúcar desoxi más común es la 2-desoxirribosa, un monosacárido encontrado en el ADN (ácido desoxirribonucleico). Nótese que la 2-desoxirribosa existe en disolución acuosa como una mezcla compleja en equilibrio de formas furanosa y piranosa.



Los *azúcares amino*, como la D-glucosamina, tienen un grupo $-\text{OH}$ reemplazado por un $-\text{NH}_2$. La N-acetil amida derivada de la D-glucosamina es la unidad del monosacárido por medio de la cual se prepara la *quitina*, el cascarón duro que protege a los insectos y a los crustáceos. Otros azúcares amino se encuentran en los antibióticos como la estreptomina y la gentamicina.



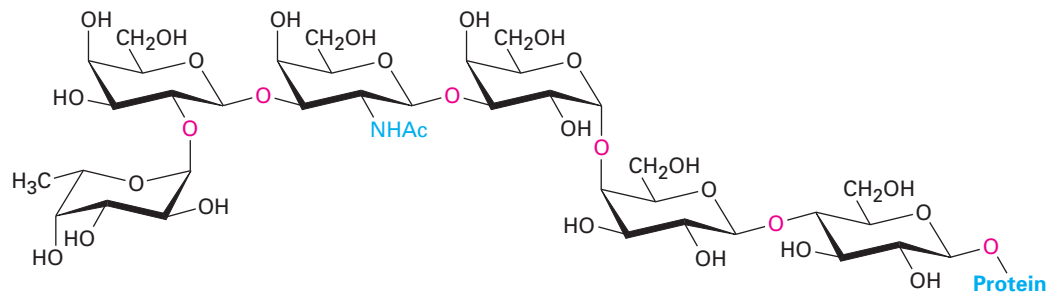
25.11 Carbohidratos de la superficie celular y vacunas de carbohidratos

Alguna vez se pensó que los carbohidratos sólo eran útiles en la naturaleza como materiales estructurales y fuentes de energía. Aunque de hecho los carbohidratos desempeñan estos propósitos, también tienen varias otras funciones bioquímicas importantes; por ejemplo, como notó en la sección 25.6, los gliconjugados están centralmente involucrados en el reconocimiento célula-célula, el proceso crítico por medio del cual un tipo de célula se distingue de otra. Las cadenas de polisacáridos pequeñas, unidas de modo covalente por enlaces glicosídico a grupos $-\text{OH}$ o $-\text{NH}_2$ en las proteínas, actúan como marcadores bioquímicos en las superficies celulares, como ilustran los antígenos de los grupos sanguíneos humanos.

Se ha conocido desde hace más de un siglo que la sangre humana puede clasificarse en cuatro tipos de grupos sanguíneos (A, B, AB y O) y que la sangre de un donador de un tipo no puede transferirse en un receptor con otro tipo al menos que los dos tipos sean compatibles (tabla 25.1). Si se realiza una mezcla incompatible, los glóbulos rojos del organismo se aglomeran, o *aglutinan*.

La aglutinación de los glóbulos rojos incompatibles, lo cual indica que el sistema inmunológico del organismo ha reconocido la presencia de células externas (o extrañas) en el organismo, y que ha formado anticuerpos contra ellas, resulta de la presencia de marcadores de polisacáridos en la superficie de las células. Cada uno de los glóbulos rojos de la sangre tipos A, B y O tienen sus

que reconocen y matan a las células tumorales. Las pruebas clínicas contra el cáncer de mama están en progreso.



Globo H hexasacárido

Enfocado a . . .



Dulzor



© Lawrence Worcester/Getty Images

El azúcar proviene de campos de caña como éste.

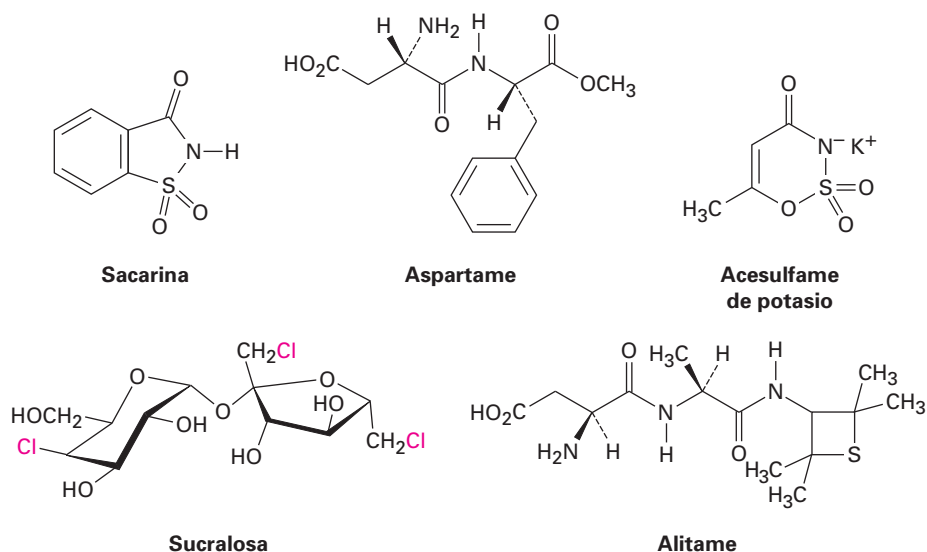
Diga la palabra *azúcar* y la mayoría de las personas pensarán inmediatamente en caramelos, postres y golosinas con sabor dulce. De hecho, la mayor parte de los carbohidratos simples *tienen* un sabor dulce, pero el grado de dulzor varía enormemente de un azúcar a otro. Con la sacarosa (azúcar de mesa) como punto de referencia, la fructosa es casi el doble de dulce, pero la lactosa sólo es una sexta parte de dulce. No obstante las comparaciones son difíciles debido a que el dulzor percibido varía dependiendo de la concentración de la disolución que se esté probando; sin embargo, por lo general se acepta el orden que se muestra en la tabla 25.2.

Tabla 25.2 | Dulzor de algunos azúcares y sustitutos del azúcar

Nombre	Tipo	Dulzor
Lactosa	Disacárido	0.16
Glucosa	Monosacárido	0.75
Sacarosa	Disacárido	1.00
Fructosa	Monosacárido	1.75
Aspartame	Sintético	180
Acesulfame-K	Sintético	200
Sacarina	Sintético	350
Sucralosa	Semisintético	600
Alitame	Semisintético	2000

(continúa)

El deseo de muchas personas de disminuir su ingesta calórica ha conducido al desarrollo de endulzantes sintéticos como la sacarina, el aspartame, el acesulfame y la sucralosa. Todos son mucho más dulces que los azúcares naturales, por lo que la elección de uno u otro depende del gusto personal, de las regulaciones gubernamentales y de la estabilidad al calor (para la repostería). La sacarina, el endulzante sintético más antiguo ha sido utilizado por más de un siglo, aunque deja un resabio metálico. Al principio de la década de 1970 surgieron dudas acerca de su seguridad y carcinogenicidad potencial, pero ahora ha quedado libre de esas sospechas. El acesulfame de potasio, uno de los endulzantes aprobados más recientemente, ha demostrado ser extremadamente popular en las bebidas carbónicas (refrescos), debido a que tiene poco resabio. La sucralosa, otro endulzante aprobado recientemente, es particularmente útil en la repostería debido a su estabilidad a temperaturas altas. ¡Se afirma que el alitame, aún no aprobado para su venta en Estados Unidos pero probablemente lo esté pronto, es más de 2000 veces más dulce que la sacarosa! De los cinco endulzantes sintéticos enlistados en la tabla 25.2, sólo la sucralosa tiene un claro parecido estructural a un carbohidrato, pero difiere de forma considerable en que contiene tres átomos de cloro.



RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

ácido aldárico, 993
 ácido aldónico, 992
 ácido urónico, 994
 alditol, 992
 aldosa, 975
 anómero α , anómero β , 984
 azúcar amino, 997
 azúcar D, 980

Los **carbohidratos** son aldehídos y cetonas polihidroxilados. Se clasifican de acuerdo con el número de átomos de carbonos y el tipo de grupo carbonilo que contienen; por ejemplo, la glucosa es una aldohexosa, un azúcar aldehído de seis carbonos. Los **monosacáridos** se clasifican adicionalmente como **azúcares D** o **azúcares L**, dependiendo de la estereoquímica del centro de quiralidad más alejado del grupo carbonilo. Con frecuencia la estereoquímica de los carbohidratos se representa utilizando **proyecciones de Fischer**, las cuales representan a un centro quiral como la intersección de dos líneas cruzadas.

Los monosacáridos existen por lo general como hemiacetales cíclicos en vez de aldehídos o cetonas de cadena abierta. El enlace hemiacetal resulta de la reac-

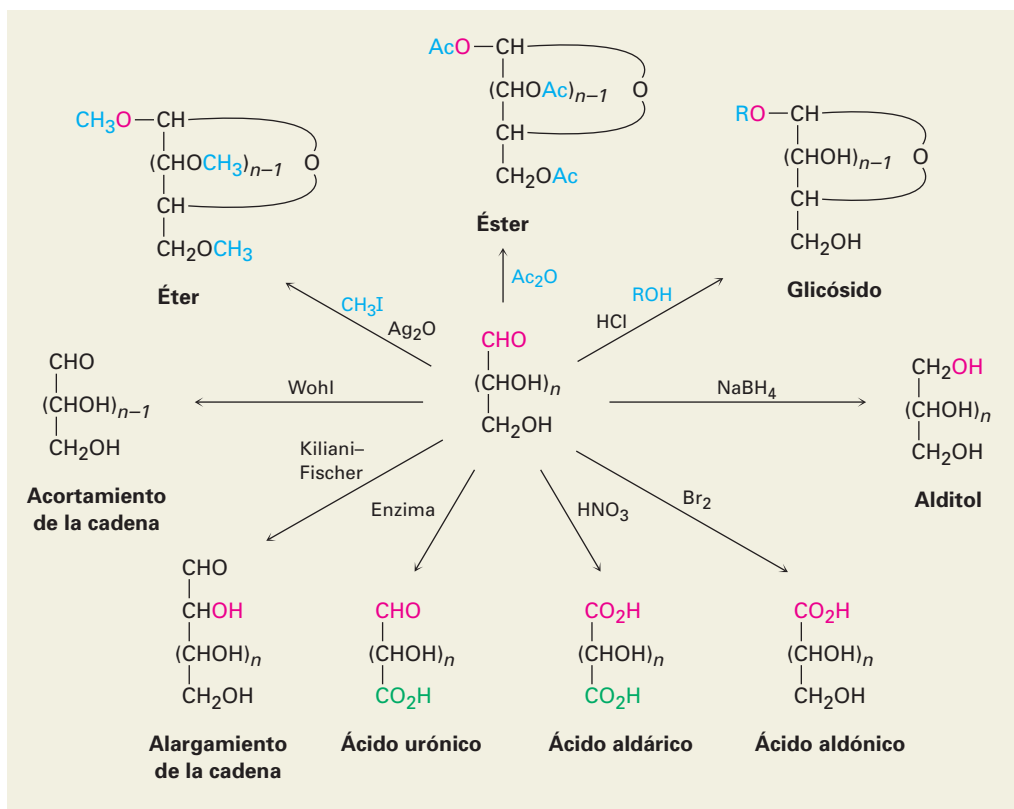
azúcar desoxi, 997
 azúcar L, 980
 azúcar reductor, 992
 azúcar simple 974
 carbohidrato, 973
 carbohidrato complejo, 974
 centro anomérico, 984
 cetosa, 975
 disacárido, 997
 furanosa, 985
 glicósido, 989
 monosacárido, 974
 mutarrotación, 985
 piranosa, 984
 polisacárido, 1000
 proyección de Fischer, 975

ción del grupo carbonilo con un grupo $-\text{OH}$ alejado a tres o cuatro átomos de carbono. Un hemiacetal cíclico de cinco miembros se llama **furanosa**, y un hemiacetal cíclico de seis miembros se llama **piranosa**. La ciclación conduce a la formación de un centro quiral nuevo y a la producción de dos hemiacetales diastereoméricos, llamados **anómeros** α y β .

La mayor parte de la química de los monosacáridos es familiar a la de los alcoholes y a la de los aldehídos/cetonas; por tanto, los grupos hidroxilo de los carbohidratos forman ésteres y éteres. El grupo carbonilo de un monosacárido puede reducirse con NaBH_4 para formar un **alditol**, oxidarse con Br_2 acuoso para formar un **ácido aldónico**, oxidarse con HNO_3 para formar un **ácido aldárico**, oxidarse enzimáticamente para formar un **ácido urónico** o tratarse con un alcohol en presencia de un ácido para formar un **glicósido**. Los monosacáridos también pueden alargar su cadena por la **síntesis de Kiliani-Fischer** multipasos y pueden acortarla por la **degradación de Wohl**.

Los **disacáridos** son carbohidratos complejos en los que azúcares simples están unidos por un enlace glicósido entre el **centro anomérico** de una unidad y un hidroxilo de la segunda unidad. Los azúcares pueden ser el mismo, como en la maltosa y en la celobiosa, o diferentes, como en la lactosa y la sacarosa. El enlace glicosídico puede ser α (maltosa) o β (celobiosa, lactosa) y puede involucrar cualquier hidroxilo del segundo azúcar. Es más común un enlace 1 \rightarrow 4 (celobiosa, maltosa), pero también se conocen otros como el 1 \rightarrow 2 (sacarosa). Los **polisacáridos**, como la celulosa, el almidón y el glucógeno, se utilizan en la naturaleza como materiales estructurales, como medios de almacenaje de energía a largo plazo y como marcadores en la superficie celular.

RESUMEN DE REACCIONES



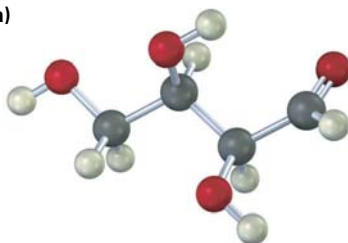
EJERCICIOS

VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

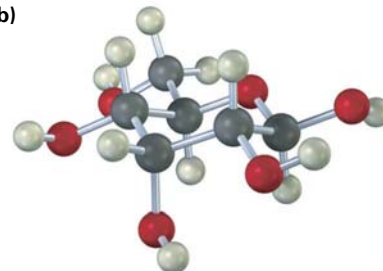
(Los problemas 25.1 a 25.25 aparecen dentro del capítulo.)

25.26 Identifique las siguientes aldosas y diga si cada una es un azúcar D o L.

(a)

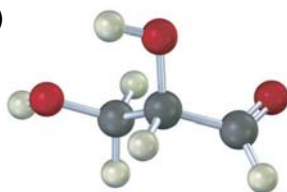


(b)

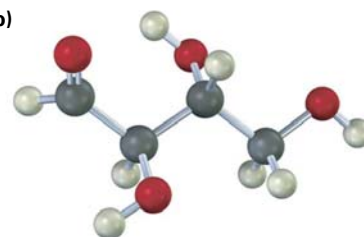


25.27 Dibuje las proyecciones de Fischer de las siguientes moléculas, colocando de la manera habitual el grupo carbonilo en la parte superior. Identifique cada una como azúcar D o L.

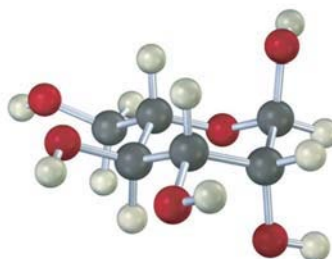
(a)



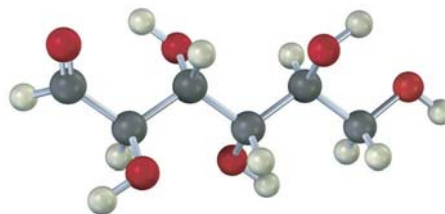
(b)



25.28 La siguiente estructura es la de una aldohexosa L en su forma piranosa. Identifíquela y diga si es un anómero α o β .



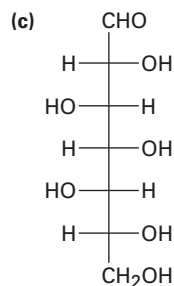
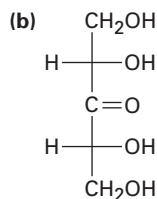
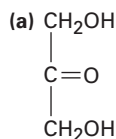
25.29 El modelo siguiente es de una aldohexosa:



- (a) Dibuje las proyecciones de Fischer del azúcar, su enantiómero y su diastereómero.
 (b) ¿Es un azúcar D o un azúcar L?
 (c) Dibuje el anómero β del azúcar en su forma furanosa.

PROBLEMAS ADICIONALES

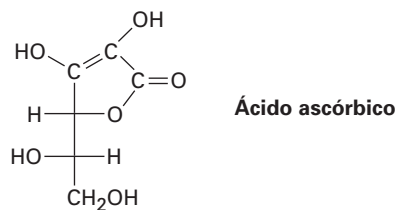
25.30 Clasifique cada uno de los siguientes azúcares. (Por ejemplo, la glucosa es una aldohexosa.)



25.31 Escriba estructuras de cadena abierta para los siguientes tipos de compuestos:

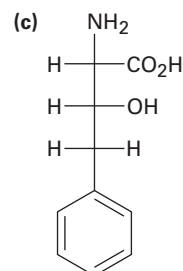
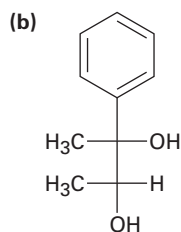
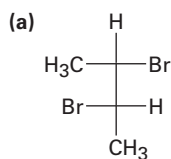
- (a) Una cetotetrosa (b) Una cetopentosa
 (c) Una desoxialdohexosa (d) Un azúcar amino de cinco carbonos

25.32 ¿El ácido ascórbico (vitamina C) tiene una configuración D o L?

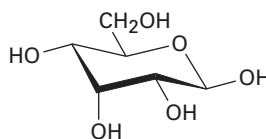


25.33 Dibuje la forma furanosa tridimensional del ácido ascórbico (problema 25.32), y asigne la estereoquímica R o S a cada centro quiral.

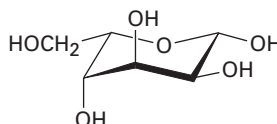
25.34 Asigne la configuración R o S a cada centro quiral en las siguientes moléculas:



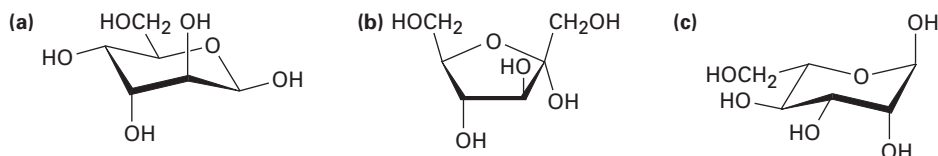
- 25.35** Dibuje proyecciones de Fischer de las siguientes moléculas:
- El enantiómero *S* del 2-bromobutano
 - El enantiómero *R* de la alanina, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
 - El enantiómero *R* del ácido 2-hidroxiipropoico
 - El enantiómero *S* del 3-metilhexano
- 25.36** Dibuje proyecciones de Fischer para las dos aldohexosas *D* cuya estereoquímica en C3, C4, C5 y C6 es la misma que la de la *D*-glucosa en C2, C3, C4 y C5.
- 25.37** La siguiente estructura cíclica corresponde a la alosa. ¿Es una forma furanosa o una piranosa? ¿Es un anómero α o β ? ¿Es un azúcar *D* o *L*?



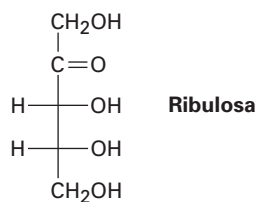
- 25.38** ¿Cuál es el nombre completo del siguiente azúcar?



- 25.39** Escriba los siguientes azúcares en sus formas de cadena abierta:

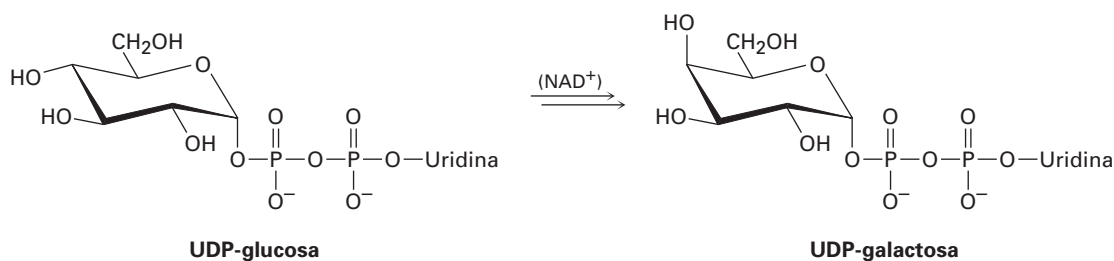


- 25.40** Dibuje la *D*-ribulosa en su forma de hemiacetal cíclico de cinco miembros.

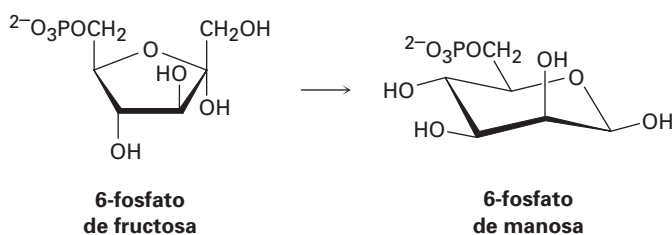


- 25.41** Consulte la estructura de la *D*-talosa en la figura 25.3 y dibuje el anómero β en su forma piranosa. Identifique como axiales o ecuatoriales los sustituyentes en el anillo.
- 25.42** Dibuje estructuras para los productos que esperaría obtener de la reacción de β -*D*-talopiranososa con cada uno de los siguientes reactivos:
- NaBH_4 en H_2O
 - HNO_3 diluido caliente
 - Br_2 , H_2O
 - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, HCl
 - CH_3I , Ag_2O
 - $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, piridina
- 25.43** ¿Cuál es la relación estereoquímica de la *D*-ribosa con la *L*-xilosa? ¿Qué generalizaciones puede hacer acerca de las siguientes propiedades de los dos azúcares siguientes?
- Punto de fusión
 - Solubilidad en agua
 - Rotación específica
 - Densidad

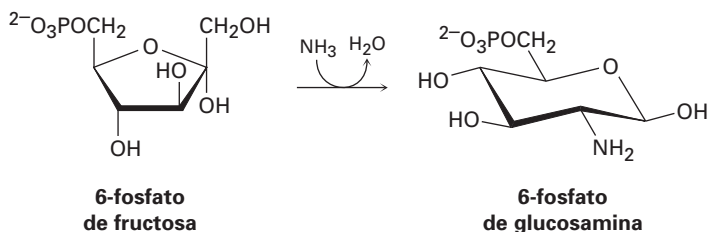
- 25.44** Todas las aldosas exhiben mutarrotación, por ejemplo, la α -D-galactopiranososa tiene una $[\alpha]_D = +150.7$, y la β -D-galactopiranososa tiene una $[\alpha]_D = +52.8$. Si se disuelve cualquier anómero en agua y se permite que alcance el equilibrio, la rotación específica de la disolución es de $+80.2$. ¿Cuáles son los porcentajes de cada anómero en equilibrio? Dibuje las formas piranosas de ambos anómeros.
- 25.45** ¿Cuántas D-2-cetohexosas son posibles? Dibújelas.
- 25.46** Una de las D-2-cetohexosas se llama *sorbosa*. En el tratamiento con NaBH_4 , la sorbosa produce una mezcla de gulitol e iditol. ¿Cuál es la estructura de la sorbosa?
- 25.47** Otra D-2-cetohexosa, la *psicosa*, produce una mezcla de alitol y altritol cuando se reduce con NaBH_4 . ¿Cuál es la estructura de la psicosa?
- 25.48** La L-gulosa puede prepararse a partir de la D-glucosa por una ruta que comienza con la oxidación del ácido D-glucárico, el cual se cicla para formar dos lactonas con anillo de seis miembros. El separar las lactonas y reducir las con una amalgama de sodio da D-glucosa y L-gulosa. ¿Cuáles son las estructuras de las dos lactonas y cuál se reduce a L-gulosa?
- 25.49** ¿Qué otra aldohexosa da el mismo alditol que la D-talosa?
- 25.50** ¿Cuáles de las ocho aldohexosas D dan los mismos ácidos aldáricos que sus enantiómeros L?
- 25.51** ¿Cuál de las otras tres aldopentosas D da el mismo ácido aldárico que la D-lixosa?
- 25.52** Dibuje la estructura de la L-galactosa y responda las siguientes preguntas:
 (a) ¿Cuáles otras aldohexosas dan el mismo ácido aldárico que la L-galactosa en la oxidación con HNO_3 caliente?
 (b) ¿La otra aldohexosa es un azúcar D o un azúcar L?
 (c) Dibuje esta otra aldohexosa en su conformación piranosica más estable.
- 25.53** La galactosa, uno de los ocho monosacáridos esenciales (sección 25.7), se biosintetiza a partir de la UDP-glucosa por medio de la enzima galactosa 4-epimerasa, donde UDP = difosfato de uridilo (un difosfato de ribonucleótido; sección 28.1). La enzima requiere NAD^+ para la actividad (sección 17.7), pero no es un reactivo estequiométrico, y el NADH no es el producto final de la reacción. Proponga un mecanismo.



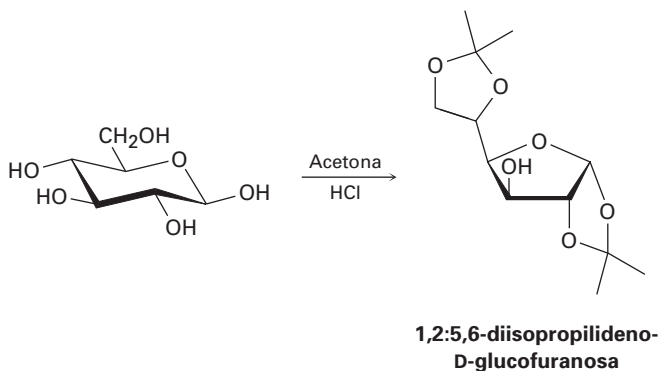
- 25.54** La manosa, uno de los ocho monosacáridos esenciales (sección 25.7), se biosintetiza como su derivado 6-fosfato a partir de la 6-fosfato de fructosa. No se requiere cofactor de la enzima. Proponga un mecanismo.



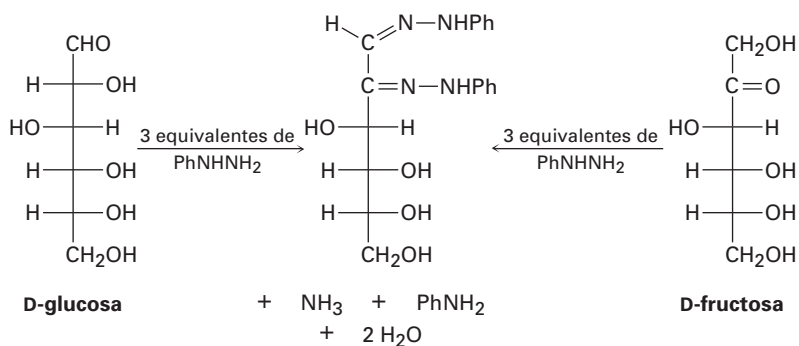
- 25.55** La glucosamina, uno de los ocho monosacáridos esenciales (sección 25.7), se biosintetiza como el derivado 6-fosfato a partir de la 6-fosfato de fructosa por la reacción con amoníaco. Proponga un mecanismo.



- 25.56** La gencibiosa, un disacárido raro que se encuentra en el azafrán y en la genciana, es un azúcar reductor y únicamente forma D-glucosa en la hidrólisis con un ácido acuoso. La reacción de la gencibiosa con yodometano y Ag_2O produce un derivado octametilado, el cual puede hidrolizarse con un ácido acuoso para dar 1 equivalente de 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucopiranososa y 1 equivalente de 2,3,4-tri-O-metil-D-glucopiranososa. Si la gencibiosa contiene un enlace β -glicósido, ¿cuál es su estructura?
- 25.57** La amigdalina, o laetrilo, es un glicósido cianogénico aislado en 1830 a partir de las semillas de almendra y de albaricoque. La hidrólisis ácida de la amigdalina libera HCN, junto con benzaldehído y 2 equivalentes de D-glucosa. Si la amigdalina es un β -glicósido de la cianohidrina del benzaldehído con gencibiosa (problema 21.56), ¿cuál es su estructura?
- 25.58** La trehalosa es un disacárido no reductor que es hidrolizado por un ácido acuoso para producir dos equivalentes de D-glucosa. La metilación seguida por la hidrólisis produce dos equivalentes de 2,3,4,6-tetra-O-metilglucosa. ¿Cuántas estructuras son posibles para la trehalosa?
- 25.59** La trehalosa (problema 25.58) se rompe por enzimas que hidrolizan α -glicósidos pero no por enzimas que hidrolizan β -glicósidos. ¿Cuál es la estructura y el nombre sistemático de la trehalosa?
- 25.60** La isotrehalosa y la neotrehalosa son similares químicamente a la trehalosa (problemas 25.58 y 25.59) excepto en que la neotrehalosa sólo se hidroliza por enzimas β -glicosidasas, mientras que la isotrehalosa se hidroliza por enzimas α y β -glicosidasas. ¿Cuáles son las estructuras de la isotrehalosa y de la neotrehalosa?
- 25.61** La D-glucosa reacciona con acetona en presencia de un ácido para producir la 1,2:5,6-diisopropilideno-D-glucofuranosa no reductora. Proponga un mecanismo.

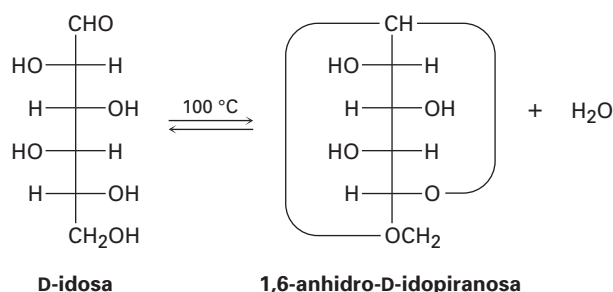


- 25.62** La D-manosa reacciona con acetona para dar un derivado de diisopropilideno (problema 25.61) que sigue siendo reductor hacia el reactivo de Tollens. Proponga una estructura probable para este derivado.
- 25.63** La glucosa y la manosa puede interconvertirse (en rendimiento bajo) por el tratamiento con NaOH acuoso diluido. Proponga un mecanismo.
- 25.64** Proponga un mecanismo que explique el hecho de que el ácido D-glucónico y el ácido D-manónico se interconvierten cuando se calientan en el disolvente piridina.
- 25.65** Los *ciclitoles* son un grupo de derivados de azúcares carboxílicos que tienen la formulación general 1,2,3,4,5,6-ciclohexanohexol. ¿Cuántos ciclitoles estereoisómeros son posibles? Dibuje sus conformaciones de silla.
- 25.66** El compuesto A es una D aldopentosa que puede oxidarse a un ácido aldárico ópticamente inactivo B. En la extensión de la cadena de Kiliani-Fischer, A se convierte en C y D; C puede oxidarse a un ácido aldárico ópticamente activo E, pero D se oxida a un ácido aldárico ópticamente inactivo F. ¿Cuáles son las estructuras de A-F?
- 25.67** Los azúcares simples experimentan una reacción con la fenilhidracina, PhNHNH_2 , para producir derivados cristalinos llamados *osazonas*; sin embargo, la reacción es un poco compleja como muestra el hecho de que la glucosa y la fructosa producen la misma osazona.



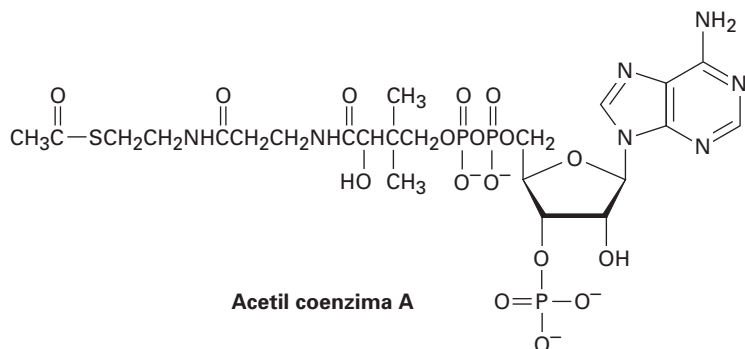
- (a) Dibuje la estructura del tercer azúcar que produce la misma osazona que la glucosa y la fructosa.
- (b) Utilizando la glucosa como ejemplo, el primer paso en la formación de osazonas es la reacción del azúcar con fenilhidracina para producir una imina llamada *fenilhidrazona*. Dibuje la estructura del producto.
- (c) El segundo y tercer pasos en la formación de osazonas son la tautomerización de la fenilhidrazona para dar un enol, seguida por la eliminación de la anilina para dar una ceto imina. Dibuje las estructuras del tautómero enol y de la ceto imina.
- (d) El paso final es la reacción de la ceto imina con dos equivalentes de la fenilhidracina para producir la osazona más amoniaco. Proponga un mecanismo para este paso.

25.68 Cuando se calienta a 100 °C, la D-idosa experimenta una pérdida reversible de agua y existe principalmente como 1,6-anhidro-D-idopiranosas.

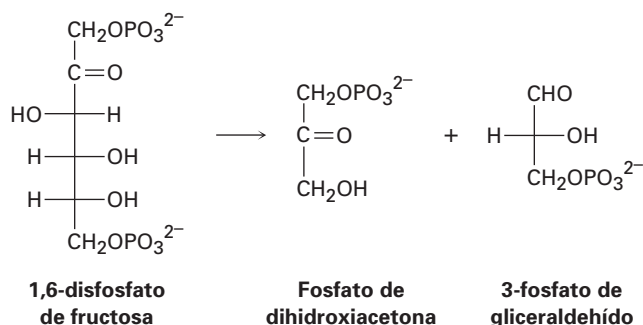


- (a) Dibuje la D-idosa en su forma piranosas, mostrando la conformación de silla más estable del anillo.
 (b) ¿Cuál es más estable, la α -D-idopiranosas o la β -D-idopiranosas? Explique.
 (c) Dibuje la 1,6-anhidro-D-idopiranosas en su conformación más estable.
 (d) Cuando se calienta a 100 °C, bajo las mismas condiciones que se utilizan para la D-idosa, la D-glucosa no pierde agua ni existe en una forma 1,6-anhidro. Explique.

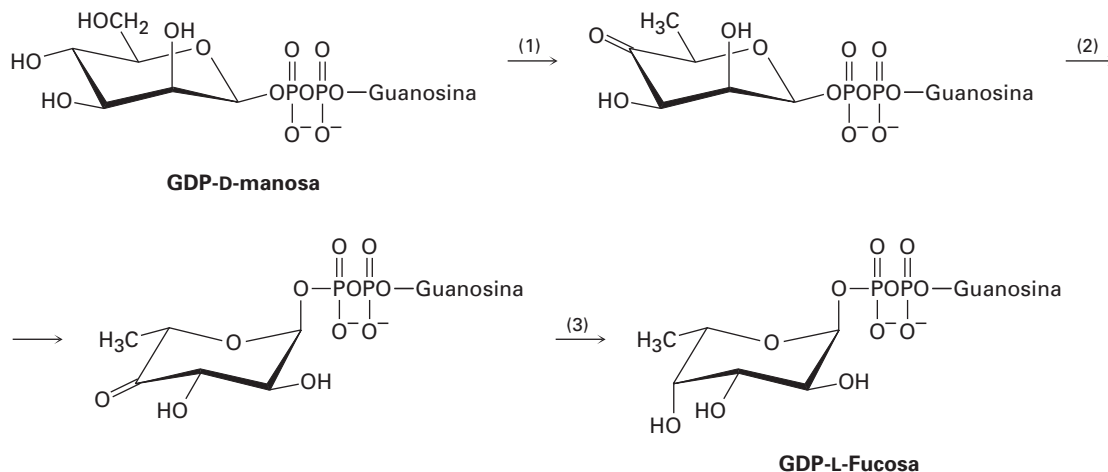
25.69 La acetil coenzima A (acetil CoA) es el intermediario clave en el metabolismo de los alimentos. ¿Qué azúcar está presente en la acetil CoA?



25.70 Uno de los pasos en la ruta biológica del metabolismo de los carbohidratos es la conversión de la 1,6-disfosfato de fructosa en fosfato de dihidroxiacetona y 3-fosfato de gliceraldehído. Proponga un mecanismo para la transformación.



25.71 La L-fucosa, uno de los ocho monosacáridos esenciales (sección 25.7), se biosintetiza a partir de la GDP-D-manosa por la secuencia de reacciones de tres pasos siguientes, donde GDP = difosfato de guanosina (un difosfato de ribonucleósido; sección 28.1):



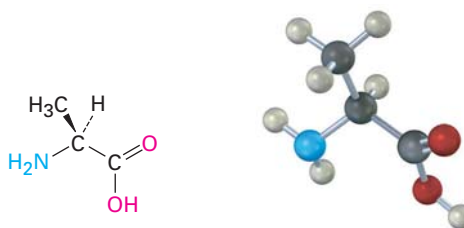
- (a) El paso 1 involucra una oxidación a una cetona, una deshidratación a una enona y una reducción conjugada. El paso requiere NADP^+ , pero no se forma NADPH como un producto final de la reacción. Proponga un mecanismo.
- (b) El paso 2 lleva a cabo dos epimerizaciones y utiliza sitios ácidos y básicos en la enzima, pero no requiere una coenzima. Proponga un mecanismo.
- (c) El paso 3 requiere NADPH como coenzima. Muestre el mecanismo.

26

Biomoléculas: aminoácidos, péptidos y proteínas

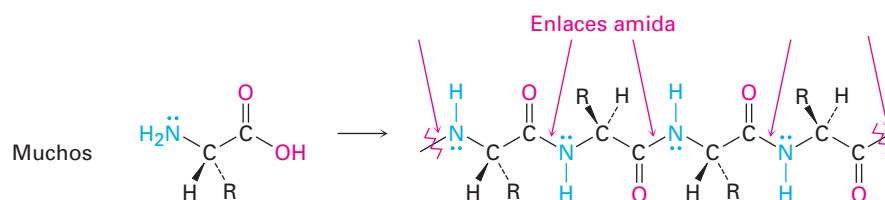
Las *proteínas* se encuentran en todos los organismos vivos, son de muchos tipos diferentes y desempeñan muchas funciones biológicas distintas. La queratina de la piel y uñas de los dedos, la fibroína de la seda y las telarañas, y el estimado de 50 000 a 70 000 enzimas que catalizan las reacciones biológicas en nuestros cuerpos son todas proteínas. Independientemente de su función, todas las proteínas están construidas de muchas unidades de *aminoácidos* unidos entre sí en una cadena larga.

Los aminoácidos, como su nombre lo implica, son bifuncionales. Contienen un grupo amino básico y un grupo carboxilo ácido.



Alanina, un aminoácido

Su valor como bloques de construcción para formar proteínas se deriva del hecho de que los aminoácidos pueden asociarse entre sí en cadenas largas formando enlaces amida entre el $-NH_2$ de un aminoácido y el $-CO_2H$ de otro. Para propósitos de clasificación, las cadenas con menos de 50 aminoácidos con frecuencia se llaman **péptidos**, mientras que el término **proteína** se utiliza para cadenas más grandes.

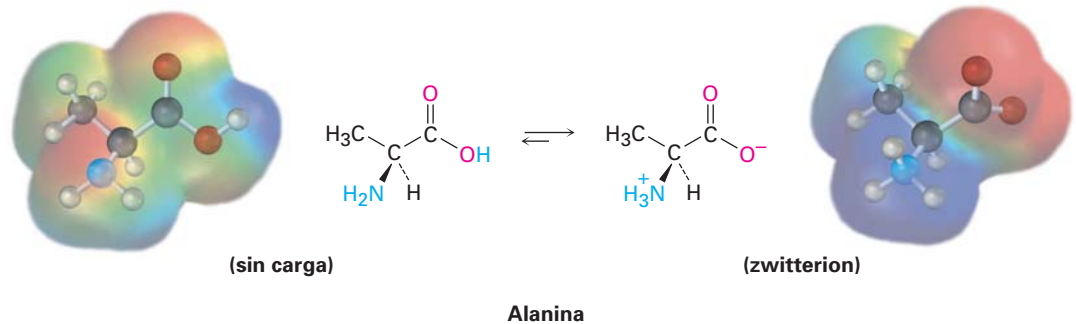


¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

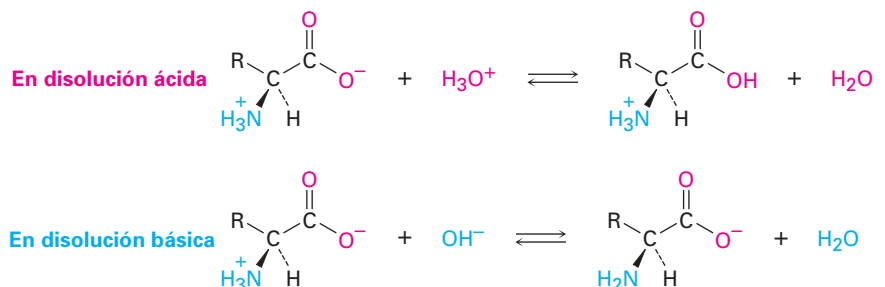
Continuando con nuestro estudio de las cuatro clases principales de biomoléculas, en este capítulo nos enfocaremos en los aminoácidos, los bloques de construcción fundamentales a partir de los cuales se forman en nuestros cuerpos aproximadamente 100 000 proteínas. Veremos cómo los aminoácidos se incorporan en proteínas y las estructuras de estas proteínas. Cualquier comprensión de la química biológica sería imposible sin este estudio.

26.1 Estructuras de los aminoácidos

En las secciones 20.3 y 24.5 vimos que un grupo carboxilo se desprotona y existe como el anión carboxilato a un pH fisiológico de 7.3, mientras que un grupo amino se protona y existe como el catión amonio. Por esta razón, los aminoácidos existen en disolución acuosa principalmente en la forma de un ion dipolar, o **zwitterion** (del alemán *zwitter*, que significa “híbrido”).

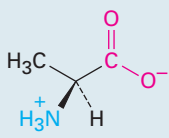
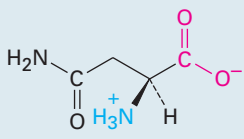
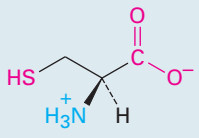
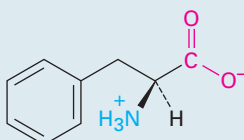
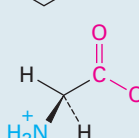
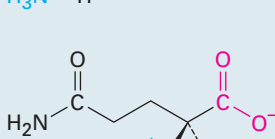
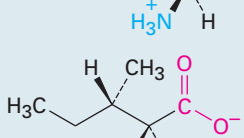
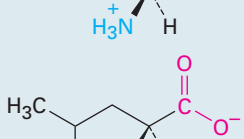
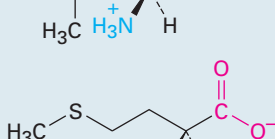
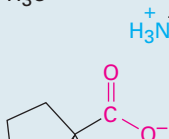


Los zwitteriones de los aminoácidos son sales internas y, por lo tanto, tienen muchas de las propiedades físicas asociadas con las sales. Tienen momentos dipolares grandes, son solubles en agua pero insolubles en hidrocarburos y son sustancias cristalinas con puntos de fusión relativamente altos. Además, los aminoácidos son *anfóteros*, ya que pueden reaccionar como ácidos o como bases, dependiendo de las circunstancias. En disolución ácida acuosa, un zwitterion de aminoácido es una base que *acepta* un protón para producir un catión; en disolución básica acuosa, el zwitterion es un ácido que *pierde* un protón para formar un anión. Nótese que es el carboxilato, $-\text{CO}_2^-$, el que actúa como el sitio básico y acepta un protón en la disolución ácida, y es el catión amonio, $-\text{NH}_3^+$, el que actúa como el sitio ácido y dona un protón en la disolución básica.



En la tabla 26.1 se muestran las estructuras, las abreviaturas (de tres y una letra) y los valores del pK_a de los 20 aminoácidos que se encuentran comúnmen-

Tabla 26.1 Los 20 aminoácidos comunes en las proteínas

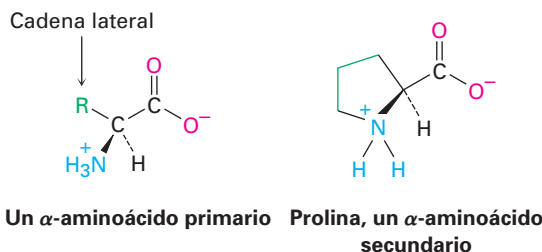
Nombre	Abreviaturas	MM	Estructura	pK_a α -CO ₂ H	pK_a α -NH ₃ ⁺	pK_a de la cadena lateral	pI	
Aminoácidos neutros								
Alanina	Ala	A	89		2.34	9.69	—	6.01
Asparagina	Asn	N	132		2.02	8.80	—	5.41
Cisteína	Cis	C	121		1.96	10.28	8.18	5.07
Fenilalanina	Fen	F	165		1.83	9.13	—	5.48
Glicina	Gli	G	75		2.34	9.60	—	5.97
Glutamina	Gln	Q	146		2.17	9.13	—	5.65
Isoleucina	Ile	I	131		2.36	9.60	—	6.02
Leucina	Leu	L	131		2.36	9.60	—	5.98
Metionina	Met	M	149		2.28	9.21	—	5.74
Prolina	Pro	P	115		1.99	10.60	—	6.30

(continuación)

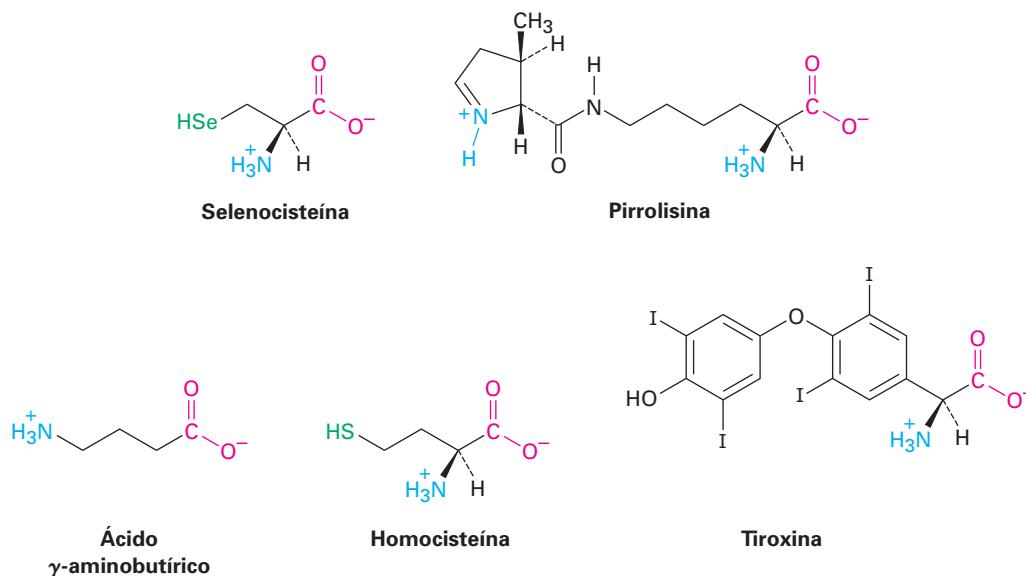
Tabla 26.1 Los 20 aminoácidos comunes en las proteínas (continuación)

Nombre	Abreviaturas	MM	Estructura	pK_a α -CO ₂ H	pK_a α -NH ₃ ⁺	pK_a de la cadena lateral	pI	
Aminoácidos neutros <i>continuación</i>								
Serina	Ser	S	105		2.21	9.15	—	5.68
Tirosina	Tir	Y	181		2.20	9.11	10.07	5.66
Treonina	Tre	T	119		2.09	9.10	—	5.60
Triptófano	Trp	W	204		2.83	9.39	—	5.89
Valina	Val	V	117		2.32	9.62	—	5.96
Aminoácidos ácidos								
Ácido aspártico	Asp	D	133		1.88	9.60	3.65	2.77
Ácido glutámico	Glu	E	147		2.19	9.67	4.25	3.22
Aminoácidos básicos								
Arginina	Arg	R	174		2.17	9.04	12.48	10.76
Histidina	His	H	155		1.82	9.17	6.00	7.59
Lisina	Lis	K	146		2.18	8.95	10.53	9.74

te en las proteínas. Todos son **α -aminoácidos**, lo que significa que el grupo amino en cada uno es un sustituyente en el átomo de carbono α , el siguiente al grupo carbonilo. Diecinueve de los 20 aminoácidos son aminas primarias, RNH_2 , y únicamente difieren en la naturaleza del sustituyente unido al carbono α , llamado **cadena lateral**. La prolina es una amina secundaria y el único aminoácido en el que los átomos de nitrógeno y de carbono α son parte de un anillo.

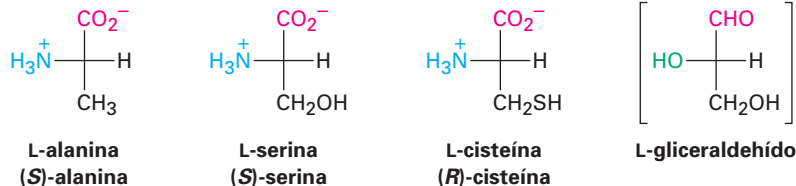


Además de los 20 aminoácidos que se encuentran comúnmente en las proteínas, otros dos —selenocisteína y pirrolisina— se encuentran en algunos organismos, y también se encuentran en la naturaleza más de 700 aminoácidos no proteínicos. Por ejemplo, el ácido γ -aminobutírico (GABA) se encuentra en el cerebro y actúa como un neurotransmisor; la homocisteína se encuentra en la sangre y se le asocia a las enfermedades cardíacas coronarias; y la tiroxina se encuentra en la glándula tiroide, donde actúa como una hormona.



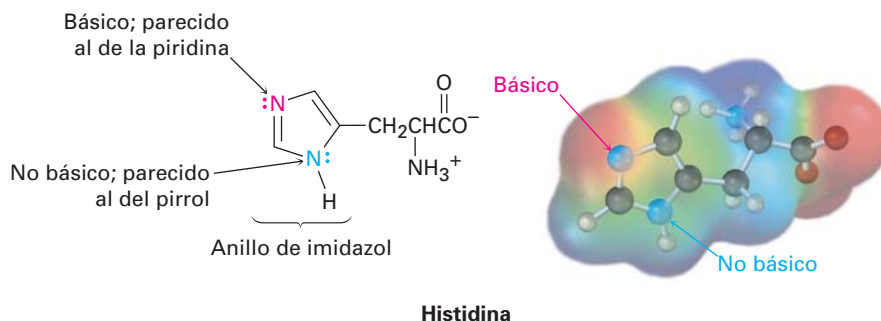
A excepción de la glicina, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, los carbonos α de los aminoácidos son centros quirales. Por lo tanto, son posibles dos enantiómeros de cada uno, pero la naturaleza sólo utiliza uno para construir proteínas. En las proyecciones de Fischer, el estado natural de los aminoácidos se representa al colocar el grupo $-\text{CO}_2^-$ en la parte superior y la cadena lateral abajo, como si se representara un carbohidrato (sección 25.2) y colocando el grupo $-\text{NH}_3^+$ a la izquierda. Debido a su similitud estereoquímica con los azúcares L (sección 25.3), con frecuencia

los α -aminoácidos que se encuentran en estado natural se refieren como aminoácidos L.



Además, los 20 aminoácidos comunes pueden clasificarse como neutros, ácidos o básicos, dependiendo de la estructura de sus cadenas laterales. Quince de los veinte tienen cadenas laterales neutras, dos (ácido aspártico y ácido glutámico) tienen una función extra de ácido carboxílico en sus cadenas laterales, y tres (lisina, arginina e histidina) tienen grupos amino básicos en sus cadenas laterales. Sin embargo, observe que la cisteína (un tiol) y la tirosina (un fenol), aunque es usual clasificarlos como aminoácidos neutros, tienen cadenas laterales débilmente ácidas que pueden desprotonarse en una disolución fuertemente básica.

A un pH fisiológico de 7.3 dentro de las células, se desprotonan los grupos carboxilo de la cadena lateral del ácido aspártico y del ácido glutámico y se protonan los nitrógenos básicos de la cadena lateral de la lisina y de la arginina. Sin embargo, la histidina, la cual contiene un anillo heterocíclico de imidazol en su cadena lateral, no es lo suficientemente básica como para protonarse a un pH de 7.3. Observe que sólo es básico el nitrógeno unido con un enlace doble parecido al de la piridina en la histidina. El nitrógeno unido con un enlace sencillo parecido al del pirrol no es básico debido a que su par de electrones no enlazado es parte de los seis electrones π del anillo aromático de imidazol (sección 24.9).



Los humanos son capaces de sintetizar sólo 11 de los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas, llamados *aminoácidos no esenciales*. Los otros nueve, llamados *aminoácidos esenciales*, sólo se biosintetizan en plantas y microorganismos y deben obtenerse en nuestra ingesta diaria. Sin embargo, la división entre aminoácidos esenciales y no esenciales no está bien definida, por ejemplo, algunas veces la tirosina se considera no esencial debido a que los humanos pueden producirla a partir de la fenilalanina, pero la fenilalanina es esencial y debe obtenerse en la ingesta diaria. La arginina puede biosintetizarse por los humanos, pero la mayor parte de la arginina que necesitamos proviene de nuestra ingesta diaria.

Problema 26.1 ¿Cuántos de los α -aminoácidos de los mostrados en la tabla 26.1 tienen anillos aromáticos? ¿Cuántos tienen azufre? ¿Cuántos tienen alcoholes? ¿Cuántos tienen cadenas laterales de hidrocarburo?

Problema 26.2 De los 19 aminoácidos L, 18 tienen la configuración *S* en el carbono α . La cisteína es el único aminoácido L que tiene una configuración *R*. Explique.

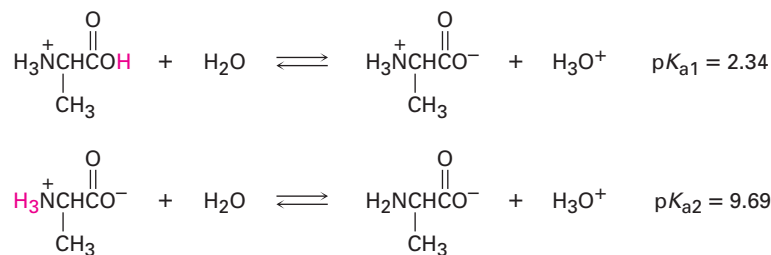
Problema 26.3 El aminoácido treonina, ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-butanoico, tiene dos centros quirales.
 (a) Dibuje una proyección de Fischer de la treonina.
 (b) Dibuje una proyección de Fischer de un diastereómero de la treonina, y marque sus centros quirales como *R* o *S*.

26.2 Aminoácidos, la ecuación de Henderson-Hasselbalch y los puntos isoeléctricos

De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch (secciones 20.3 y 24.5), si conocemos tanto el pH de una disolución como el pK_a de un ácido HA, podemos calcular la relación de $[A^-]$ a $[HA]$ en la disolución. Además, cuando $pH = pK_a$, las dos formas A^- y HA están presentes en cantidades iguales debido a que $\log 1 = 0$.

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{o} \quad \log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

Para aplicar la ecuación de Henderson-Hasselbalch a un aminoácido, encontremos qué especies están presentes en una disolución 1.00 M de la alanina a $pH = 9.00$. De acuerdo con la tabla 26.1, la alanina protonada $[^+H_3NCH(CH_3)CO_2H]$ tiene un $pK_{a1} = 2.34$, y la alanina como un ion dipolar neutro (zwitterion) $[^+H_3NCH(CH_3)CO_2^-]$ tiene un $pK_{a2} = 9.69$:



Dado que el pH de la disolución está mucho más cerca de pK_{a2} que de pK_{a1} , para el cálculo necesitamos utilizar pK_{a2} . A partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, tenemos:

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a = 9.00 - 9.69 = -0.69$$

así

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = \text{antilog}(-0.69) = 0.20 \quad \text{y} \quad [A^-] = 0.20 [HA]$$

Además, sabemos que

$$[A^-] + [HA] = 1.00 \text{ M}$$

Al resolver las dos ecuaciones simultáneas se obtiene que $[HA] = 0.83$ y $[A^-] = 0.17$. En otras palabras, a $\text{pH} = 9.00$, 83% de las moléculas de alanina en disolución 1.00 M son iones dipolares neutros (zwitteriones), y 17% están desprotonadas. Pueden realizarse cálculos similares a cualquier otro pH y en la figura 26.1 se muestran los resultados graficados para dar la *curva de titulación*.

Se calcula por separado cada etapa de la curva de titulación. La primera etapa, de pH de 1 a 6, corresponde a la disociación de la alanina protonada, H_2A^+ . La segunda etapa, de pH 6 a 11, corresponde a la disociación de la alanina como ion dipolar neutro (zwitterion), HA. Es como si comenzáramos con H_2A^+ a pH bajo y después tituláramos con NaOH. Cuando se adiciona 0.5 equivalente de NaOH, la desprotonación de H_2A^+ se ha realizado en un 50%; cuando se adiciona 1.0 equivalente de NaOH, la desprotonación de H_2A^+ es completa y predomina HA; cuando se adicionan 1.5 equivalentes de NaOH, la desprotonación de HA se ha realizado al 50%; y cuando se adicionan 2.0 equivalentes de NaOH, la desprotonación de HA es completa.

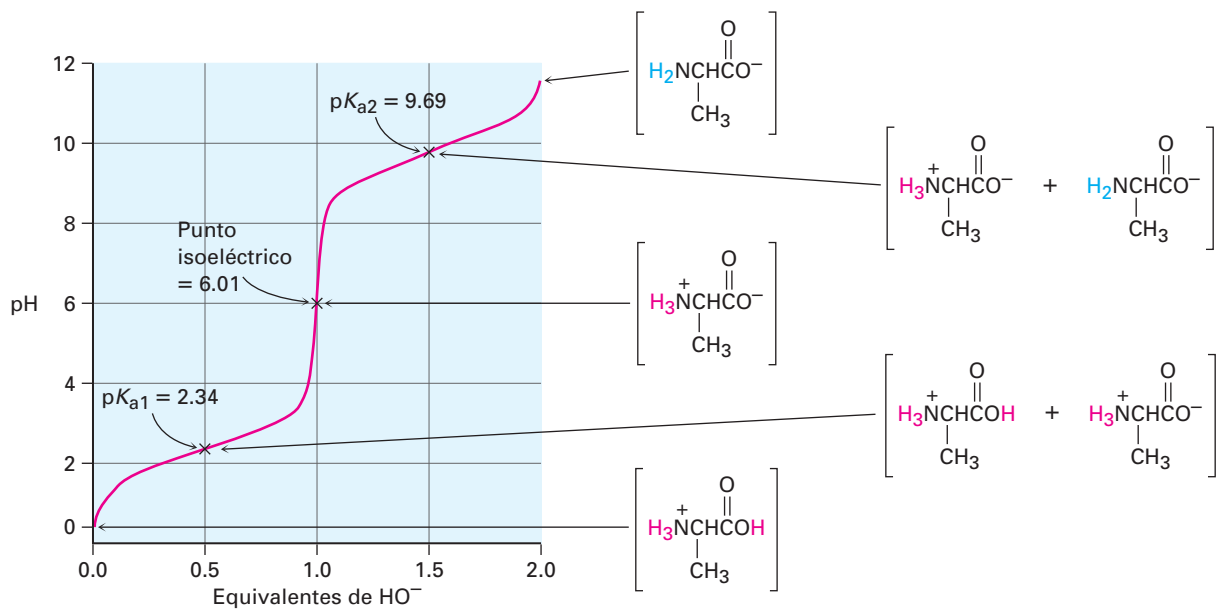
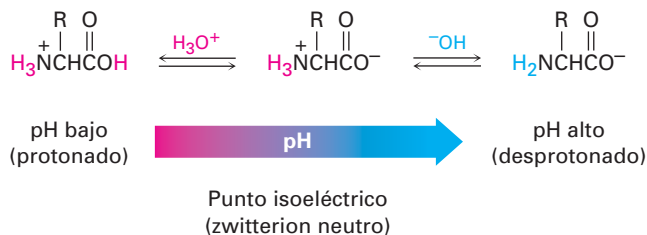


Figura 26.1 Curva de titulación para la alanina, graficada utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Cada una de las dos etapas está graficada por separado. A $\text{pH} < 1$, la alanina está completamente protonada; a $\text{pH} = 2.34$, la alanina es una mezcla 50:50 de formas protonada y neutra; a $\text{pH} = 6.01$, la alanina es completamente neutra; a $\text{pH} = 9.69$, la alanina es una mezcla 50:50 de formas neutra y desprotonada; a $\text{pH} > 11.5$, la alanina está completamente desprotonada.

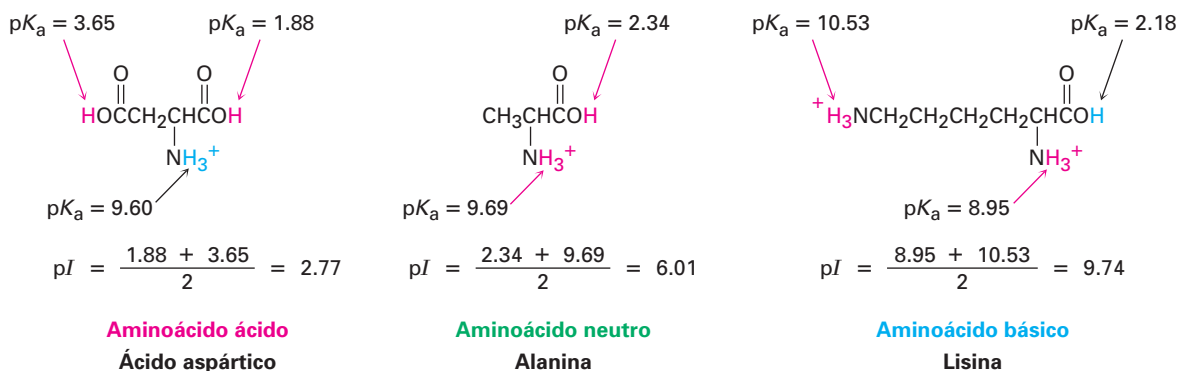
Observe cuidadosamente la curva de titulación en la figura 26.1. En disolución ácida, el aminoácido es protonado y existe principalmente como un catión. En disolución básica, el aminoácido es desprotonado y existe principalmente como un anión. Entre las dos está a un pH intermedio en el que el aminoácido está balanceado exactamente entre las formas aniónica y catiónica y existe prin-

principalmente como un ion dipolar neutro (zwitterion). Este pH se llama **punto isoelectrico (pI)** del aminoácido y tiene un valor de 6.01 para la alanina.



El punto isoelectrico de un aminoácido depende de su estructura, con valores para los 20 aminoácidos comunes dados en la tabla 26.1. Los 15 aminoácidos neutros tienen puntos isoelectricos cercanos a un pH neutro, en el intervalo de pH de 5.0 a 6.5. Los dos aminoácidos ácidos tienen puntos isoelectricos en pH más bajos por lo que la desprotonación del $-\text{CO}_2\text{H}$ de la cadena lateral no ocurre en su *pI*, y los tres aminoácidos básicos tienen puntos isoelectricos a pH más altos, por lo que la protonación del grupo amino de la cadena lateral no ocurre en su *pI*.

Más específicamente, el *pI* de cualquier aminoácido es el promedio de las dos constantes ácidas de disociación que involucran al ion dipolar neutro (zwitterion). Para los 13 aminoácidos con una cadena lateral neutra, el *pI* es el promedio de pK_{a1} y pK_{a2} . Para los cuatro aminoácidos con una cadena lateral fuertemente o débilmente ácida, el *pI* es el promedio de los dos valores *más bajos* de pK_a . Para los tres aminoácidos con una cadena lateral básica, el *pI* es el promedio de los valores *más altos* de pK_a .



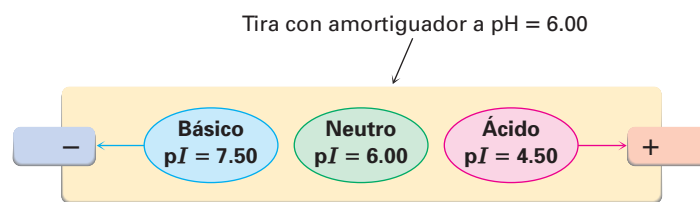
De igual manera que los aminoácidos individuales tienen puntos isoelectricos, las proteínas tienen un *pI* global debido a los aminoácidos ácidos o básicos que pueden contener. Por ejemplo, la enzima lisozima tiene una preponderancia de aminoácidos básicos y por lo tanto tiene un punto isoelectrico alto ($\text{pI} = 11.0$). Sin embargo, la pepsina tiene una preponderancia de aminoácidos ácidos y un punto isoelectrico bajo ($\text{pI} \sim 1.0$). No es sorprendente, que las solubilidades y las propiedades de las proteínas con *pI*'s diferentes son afectadas fuertemente por el pH del medio. La solubilidad es por lo general más baja en el punto isoelectrico, donde la proteína no tiene carga neta, y es mayor por arriba y por debajo del *pI*, donde la proteína está cargada.

Aprovechamos la ventaja de las diferencias en los puntos isoelectricos para separar una mezcla de proteínas en sus constituyentes puros. Si utilizamos una

técnica conocida como *electroforesis*, una mezcla de proteínas se coloca cerca del centro de una tira de papel o de un gel. El papel o el gel se humedece con un amortiguador acuoso (buffer) a un pH dado, y los electrodos se conectan a los extremos de la tira. Cuando se aplica un potencial eléctrico, las proteínas con cargas negativas (las que se desprotonan debido a que el pH del amortiguador está por encima de su punto isoelectrico) migran lentamente hacia el electrodo positivo. Al mismo tiempo, los aminoácidos con cargas positivas (los que se protonan debido a que el pH del amortiguador está por debajo de su punto isoelectrico) migran hacia el electrodo negativo.

Las proteínas diferentes migran a velocidades distintas, dependiendo de sus puntos isoelectricos y del pH del amortiguador acuoso, por lo que separan la mezcla en sus componentes puros. La figura 26.2 ilustra esta separación para una mezcla que contiene componentes básicos, neutros y ácidos.

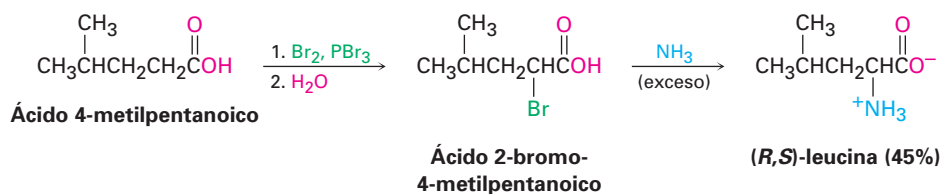
Figura 26.2 Separación de una mezcla de proteínas por electroforesis. A pH = 6.00, una proteína neutra no migra, se protona una proteína básica y migra hacia el electrodo negativo, y se desprotona una proteína ácida y migra hacia el electrodo positivo.



Problema 26.4 La hemoglobina tiene un pI = 6.8. ¿La hemoglobina tiene una carga negativa neta o una carga positiva neta a pH = 5.3? ¿A pH = 7.3?

26.3 Síntesis de aminoácidos

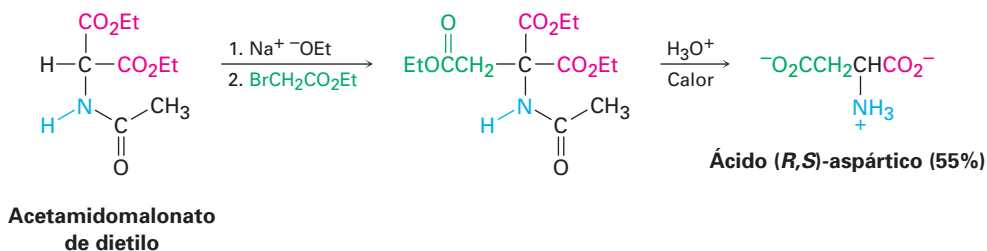
Los α -aminoácidos pueden sintetizarse en el laboratorio utilizando algunas de las reacciones estudiadas en los capítulos anteriores. Uno de los métodos más antiguos de síntesis de α -aminoácidos comienza con la bromación en α de un ácido carboxílico cuando se trata con Br_2 y PBr_3 (la reacción de Hell-Volhard-Zelinski; sección 22.4). La sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$ del α -bromo ácido con amoníaco produce un α -aminoácido.



Problema 26.5 Muestre cómo puede preparar los siguientes α -aminoácidos a partir de los ácidos carboxílicos apropiados:
 (a) Fenilalanina (b) Valina

Síntesis del amidomalonato

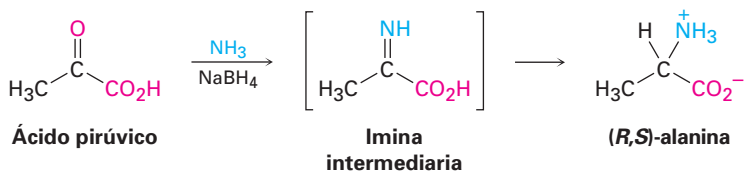
Un método más general para preparar α -aminoácidos es la *síntesis del amidomalonato*, una extensión directa de la síntesis del éster malónico (sección 22.7). La reacción comienza con la conversión del acetamidomalonato de dietilo en un ion enolato cuando se trata con una base, seguida por la alquilación S_N2 con un haluro de alquilo primario. La hidrólisis del grupo protector amida y de los ésteres ocurre cuando el producto alquilado se calienta con un ácido acuoso, y después ocurre la descarboxilación para producir un α -aminoácido. Por ejemplo, el ácido aspártico puede prepararse a partir del bromoacetato de etilo, $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$:



Problema 26.6 ¿Qué haluros de alquilo utilizaría para preparar los siguientes α -aminoácidos por el método del amidomalonato?
 (a) Leucina (b) Histidina (c) Triptófano (d) Metionina

Aminación reductiva de α -ceto ácidos

Un tercer método para la síntesis de α -aminoácidos es por la aminación reductiva de un α -ceto ácido con amoníaco y un agente reductor. Por ejemplo, la alanina se prepara cuando se trata del ácido pirúvico con amoníaco en presencia de NaBH_4 . Como se describió en la sección 24.6, la reacción procede a través de la formación de una imina intermedia que se reduce posteriormente.



Síntesis enantioselectiva

La síntesis de un α -aminoácido a partir de un precursor aquiral por cualquiera de los métodos descritos en la sección anterior produce una mezcla racémica, con cantidades iguales de enantiómeros *S* y *R*. Sin embargo, para utilizar un aminoácido en la síntesis en el laboratorio de una proteína de origen natural, debe obtenerse el enantiómero *S* puro.

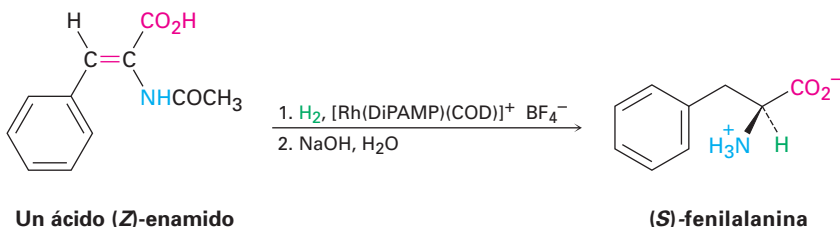
En la práctica se utilizan dos métodos para obtener aminoácidos enantioméricamente puros y una forma es resolver la mezcla racémica en sus enantiómeros puros (sección 9.8). Sin embargo, una aproximación más directa es utilizar una *síntesis enantioselectiva* para sólo preparar directamente el enantiómero *S* deseado. Como se explicó en el *Enfocado a...* del capítulo 19, la idea detrás de la síntesis enantioselectiva es encontrar un catalizador quiral de la reacción que sostendrá temporalmente una molécula del sustrato en un ambiente asimétrico. Mientras está en el ambiente quiral, el sustrato puede estar más abierto a la reac-

William S. Knowles

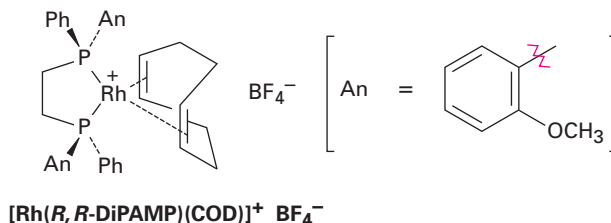
William S. Knowles (1917-) nació en Taunton, Massachusetts, y recibió su doctorado por la Universidad de Columbia en 1942. Después de sus estudios de licenciatura, comenzó a trabajar en la compañía Monsanto en San Luis, Missouri, donde permaneció hasta su retiro en 1986. Recibió el Premio Nobel de Química de 2001 por su trabajo en la síntesis enantioselectiva, uno de los pocos científicos no académicos en ser honrado con este premio.

ción en un lado que en el otro, lo que conduce a un exceso de un producto enantiomérico sobre el otro.

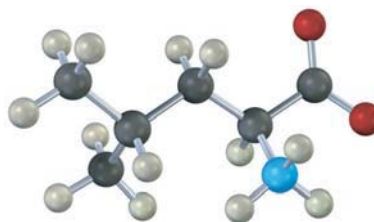
Hace algunos años en la compañía Monsanto, William Knowles descubrió que los α -aminoácidos pueden prepararse enantioselectivamente por hidrogenación de un ácido (*Z*)-enamido con un catalizador quiral de hidrogenación. Por ejemplo, la (*S*)-fenilalanina se prepara con 98.7% de pureza contaminada por sólo 1.3% del enantiómero (*R*) cuando se utiliza un catalizador quiral de rodio. Por su descubrimiento, Knowles compartió el Premio Nobel de Química de 2001.



Los catalizadores más efectivos para la síntesis enantioselectiva de aminoácidos son los complejos de coordinación de rodio (I) con 1,5-ciclooctadieno (COD) y una difosfina quiral como el (*R,R*)-1,2-bis(*o*-anisilfenilfosfino)etano, el llamado ligando DiPAMP. El complejo debe su quiralidad a la presencia de los átomos de fósforo trisustituidos (sección 9.12).



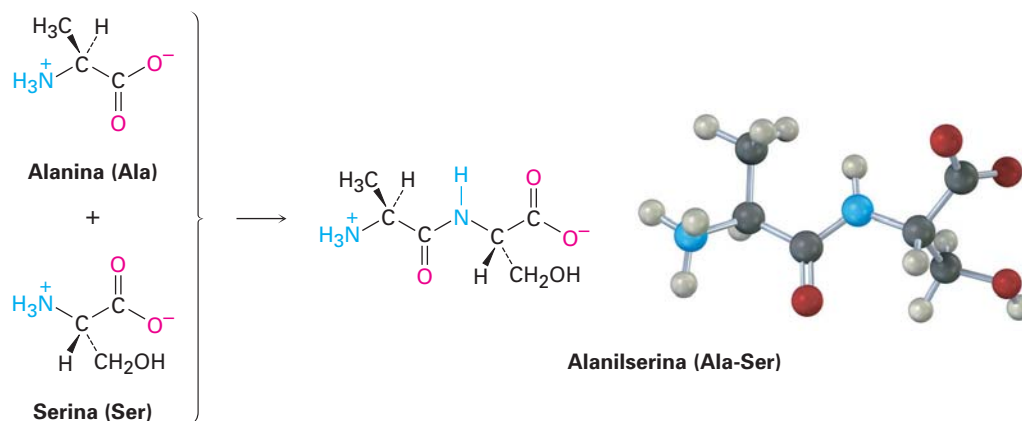
Problema 26.7 Muestre cómo se puede preparar el siguiente aminoácido enantioselectivamente:



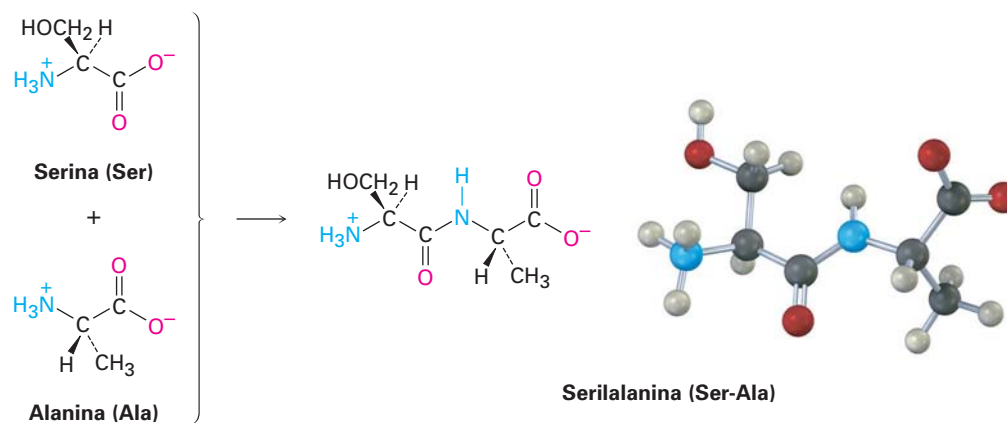
26.4 Péptidos y proteínas

Las proteínas y los péptidos son polímeros de aminoácidos en los que los aminoácidos individuales, llamados **residuos**, están unidos por enlaces amida, o *enlaces péptidos*. Un grupo amino de un residuo forma un enlace amida con el carboxilo de un segundo residuo; el grupo amino del segundo forma un enlace amida con el carboxilo de un tercero y así sucesivamente. Por ejemplo, la alanil-

serina es el dipéptido que resulta cuando se forma un enlace amida entre el carboxilo de la alanina y el grupo amino de la serina.



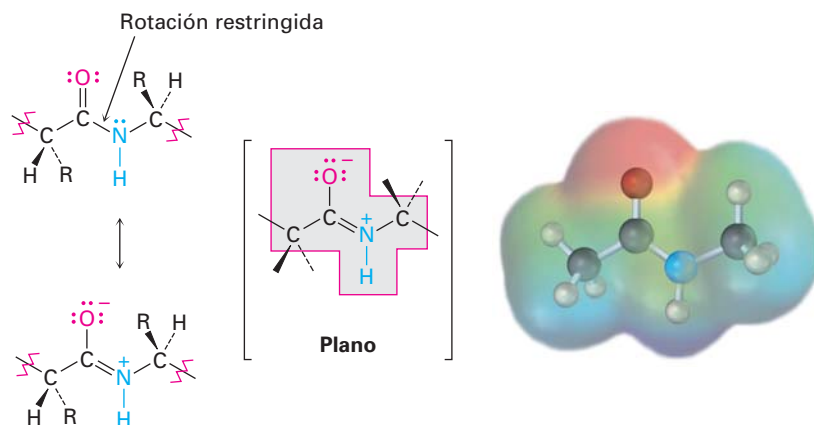
Nótese que pueden resultar dos dipéptidos de la reacción entre la alanina y la serina, dependiendo de cuál grupo carboxilo reacciona con cuál grupo amino. Si el grupo amino de la alanina reacciona con el carboxilo de la serina, resulta la serilalanina.



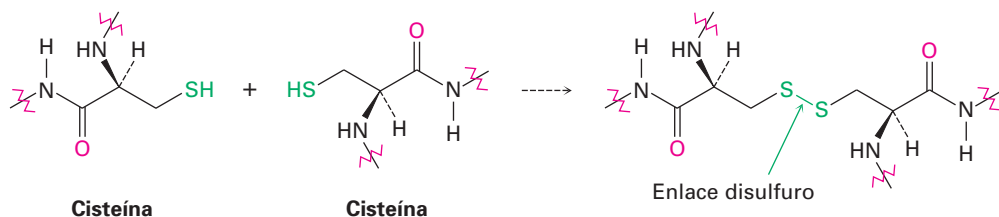
La secuencia repetitiva y extensa de átomos $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}-$ que forman una cadena continua se llama **esqueleto** de la proteína. Por convención, los péptidos se escriben con el **aminoácido terminal N** (el que tiene el grupo $-\text{NH}_3^+$ libre) a la izquierda y el **aminoácido terminal C** (el que tiene grupo $-\text{CO}_2^-$ libre) a la derecha. El nombre del péptido se indica utilizando las abreviaturas para cada aminoácido enlistadas en la tabla 26.1. Por lo tanto, la alanilserina se abrevia como Ala-Ser o A-S, y la serilalanina se abrevia como Ser-Ala o S-A. Es innecesario decir que las abreviaturas de una letra son más convenientes que las antiguas de tres letras.

El enlace amida que une aminoácidos diferentes en los péptidos no es diferente a cualquier otro enlace amida (sección 24.3). Los nitrógenos de la amida no son básicos debido a que su par de electrones no enlazado está deslocalizado por la interacción con el grupo carbonilo. Este traslape del orbital p del nitrógeno con los orbitales p del grupo carbonilo le imparte una cierta cantidad de ca-

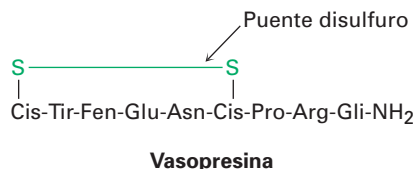
rácter de enlace doble al enlace C–N y restringe la rotación alrededor de él. Por lo tanto, el enlace amida es plano y el N–H está orientado a 180° del C=O.



Un segundo tipo de enlace covalente en los péptidos ocurre cuando se forma un enlace disulfuro, RS–SR, entre los dos residuos de cisteína. Como vimos en la sección 18.8, un disulfuro se forma por la oxidación suave de un tiol, RSH, y se rompe por la reducción suave.



Un enlace disulfuro entre los residuos de cisteína en diferentes cadenas de péptidos, conecta a las cadenas entre sí que de otra manera estarían separadas, mientras que un enlace disulfuro entre los residuos de cisteína dentro de la misma cadena forman un doblez. Por ejemplo, tal es el caso con la vasopresina, una hormona antidiurética que se encuentra en la glándula pituitaria. Nótese que el extremo terminal C de la vasopresina ocurre como una amida primaria, $-\text{CONH}_2$, en lugar del ácido libre.



Problema 26.8 Seis tripéptidos isoméricos contienen valina, tirosina y glicina. Nómbrelos utilizando abreviaturas de una y tres letras.

Problema 26.9 Dibuje la estructura del M-P-V-G, e indique los enlaces amida.

26.5 Análisis de los aminoácidos de los péptidos

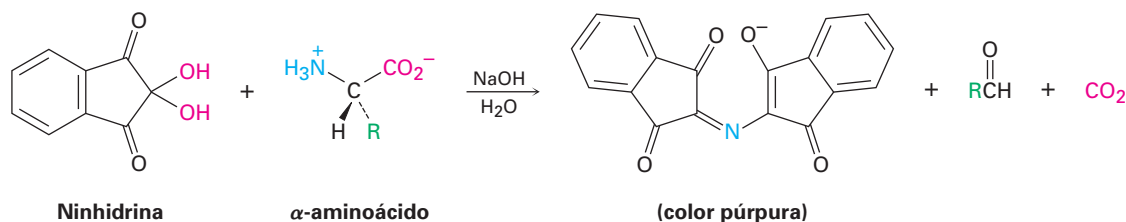
William Howard Stein

William Howard Stein (1911-1980) nació en la ciudad de Nueva York y recibió su doctorado en 1938 por el Colegio de Médicos y Cirujanos de Columbia. Ingresó inmediatamente como docente en el Instituto Rockefeller, donde permaneció hasta su muerte. En 1972, compartió el Premio Nobel de Química por sus trabajos junto con Stanford Moore, en el desarrollo de métodos de análisis de aminoácidos y por la determinación de la estructura de la ribonucleasa.

Para determinar la estructura de una proteína o de un péptido, necesitamos responder a tres preguntas: ¿Qué aminoácidos están presentes? ¿Cuántos de cada uno están presentes? ¿En qué secuencia se encuentran los aminoácidos en la cadena peptídica? Las respuestas a la primera y a la segunda preguntas las proporciona un instrumento automatizado llamado *analizador de aminoácidos*.

Un analizador de aminoácidos es un instrumento automatizado que se basa en técnicas analíticas desarrolladas en la década de 1950 por William Stein y Stanford Moore en el Instituto Rockefeller, ahora Universidad Rockefeller, en Nueva York. En la preparación para el análisis, el péptido se rompe en sus aminoácidos constituyentes reduciendo todos los enlaces disulfuro, restringiendo los grupos $-SH$ de los residuos de cisteína por la reacción S_N2 con ácido yodoacético, e hidrolizando los enlaces amida calentándolo con HCl 6 M acuoso a $110^\circ C$ por 24 horas. Se analiza la mezcla resultante de aminoácidos, por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) como se describió en el *Enfocado a...* del capítulo 12, o por una técnica relacionada llamada cromatografía de intercambio iónico.

En la técnica de intercambio iónico, los aminoácidos separados salen (*eluyen*) del extremo de la columna cromatográfica mezclados con una disolución de *ninhidrina* y experimentan una reacción rápida que produce un color púrpura intenso. El color es detectado por un espectrómetro, y se obtiene una gráfica de tiempo de elución contra la absorbancia en el espectrómetro.



Stanford Moore

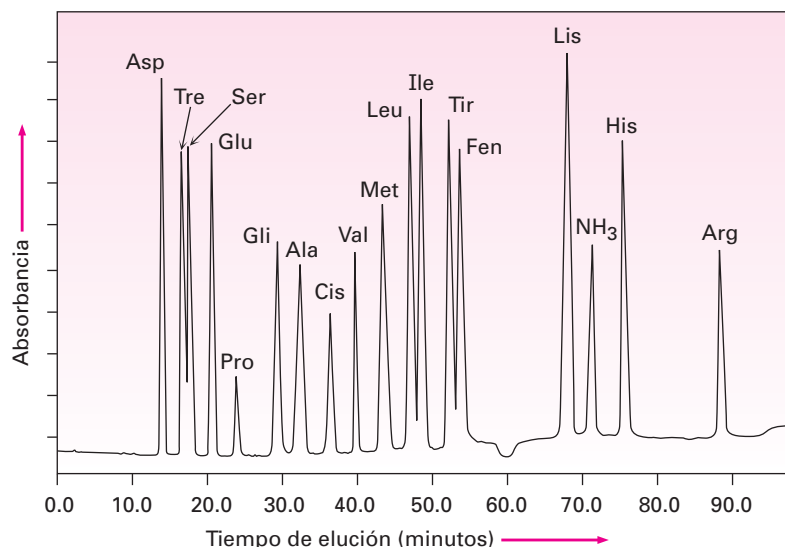
Stanford Moore (1913-1982) nació en Chicago, Illinois, y recibió su doctorado por la Universidad de Wisconsin en 1938. Fue profesor en el Instituto Rockefeller y compartió el Premio Nobel de Química de 1972 con su colega y colaborador, William Stein.

Debido a que es reproducible la cantidad de tiempo requerido para que un aminoácido dado eluya de una columna estándar, pueden determinarse las identidades de los aminoácidos en un péptido. La cantidad de cada aminoácido en la muestra se determina midiendo la intensidad del color púrpura que resulta de su reacción con ninhidrina. La figura 26.3 muestra los resultados del análisis de aminoácidos de una mezcla equimolar estándar de 17 α -aminoácidos. Típicamente, el análisis de aminoácidos requiere alrededor de 100 picomoles (2-3 μg) de muestra para una proteína que contiene alrededor de 200 residuos.

Problema 26.10 Muestre la estructura del producto que esperarías obtener por la reacción S_N2 de un residuo de cisteína con ácido yodoacético.

Problema 26.11 Muestre las estructuras de los productos obtenidos en la reacción de la valina con ninhidrina.

Figura 26.3 Análisis de aminoácidos de una mezcla equimolar de 17 aminoácidos.



26.6 Secuenciación de péptidos: degradación de Edman

Si ya se conocen la identidad y la cantidad de aminoácidos, se determina la *secuencia* del péptido para conocer en qué orden están unidos los aminoácidos. En la actualidad, la mayor parte de la secuenciación de péptidos se hace por medio de la espectrometría de masas, utilizando la ionización por electroaspersión (ESI) o ionización por desorción láser asistida por patrón (MALDI) unido a un analizador de masas de tiempo de recorrido (TOF), como se describió en la sección 12.4. También es de uso común un método químico de secuenciación de péptidos llamado *degradación de Edman*.

La idea general de la secuenciación de péptidos por la degradación de Edman es romper un aminoácido a la vez desde un extremo de la cadena peptídica. El aminoácido terminal se separa e identifica, y se repiten las reacciones de ruptura en el péptido de cadena acortada hasta que se conoce por completo la secuencia del péptido. Están disponibles secuenciadores de proteínas automatizados que permiten que se realicen hasta 50 ciclos repetitivos de secuenciación antes de que una acumulación de subproductos no deseados interfiera con los resultados. Son tan eficientes estos instrumentos que la información de la secuencia puede obtenerse a partir de muestras de sólo 1 a 5 picomoles—menos de 0.1 μg .

Como se muestra en la figura 26.4, la **degradación de Edman** involucra el tratar un péptido con fenilisotiocianato (PITC), $\text{C}_6\text{H}_5\text{—N=C=S}$, seguido por el tratamiento con ácido trifluoroacético. En la primera etapa se fija el PITC al grupo —NH_2 del aminoácido N-terminal, y en la segunda etapa se separa el residuo N-terminal de la cadena de péptido, produciendo un derivado de anilinoiazolona (ATZ) más el péptido de cadena acortada. El rearrreglo posterior catalizado por un ácido del derivado de ATZ con ácido acuoso lo convierte en una feniltiohidantoína (PTH), la cual se identifica por cromatografía al comparar su tiempo de elusión con los tiempos de elusión conocidos de los derivados de PTH de los 20 aminoácidos comunes. Los péptidos de cadena acortada se vuelven a someter de forma automática a otro ciclo de degradación de Edman.

No es práctica la secuenciación completa de proteínas largas por la degradación de Edman debido a la acumulación de subproductos no deseados. Para evitar este problema, primero una cadena grande de un péptido se rompe por hidrólisis parcial en un número de fragmentos más pequeños, luego se determina

Pehr Victor Edman

Pehr Victor Edman (1916-1977) nació en Estocolmo, Suecia, y recibió una maestría en 1946 por el Instituto Karolinska. Después de un año en Estados Unidos en el Instituto Rockefeller, regresó a Suecia como profesor en la Universidad de Lund. En 1957 se cambió a la Escuela de Investigación Médica San Vicente en Melbourne, Australia, donde desarrolló y automatizó el método de secuenciación de péptidos que lleva su nombre. Como fue un hombre solitario, nunca recibió los premios o el reconocimiento merecidos por la importancia de su trabajo.

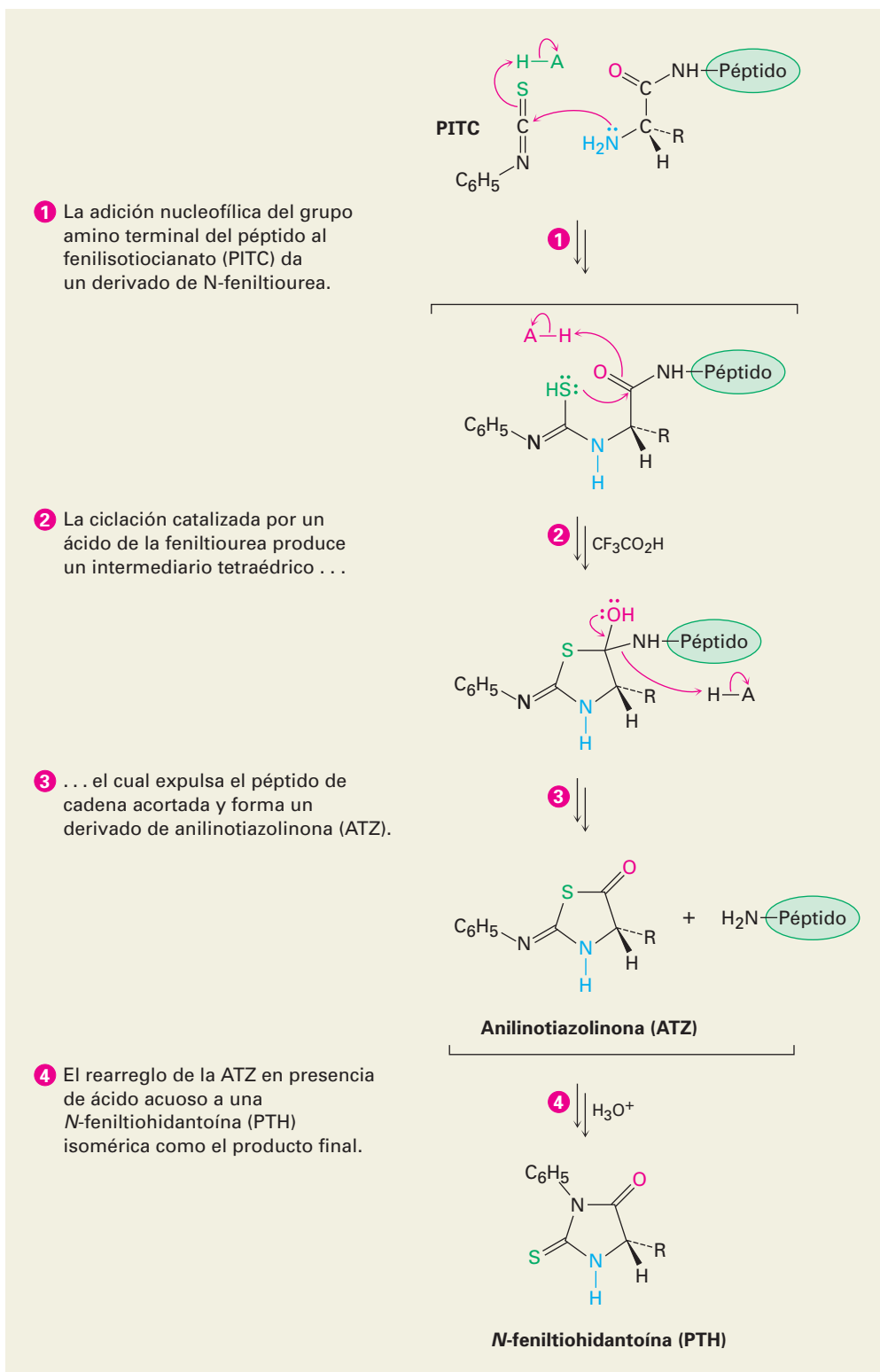
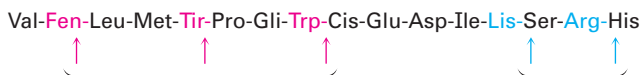


Figura 26.4 MECANISMO: Mecanismo de la degradación de Edman para el análisis del N-terminal de péptidos.

la secuencia de cada fragmento, y los fragmentos individuales se ajustan entre sí al emparejar los extremos que se traslapan. De esta forma, se han secuenciado cadenas de proteínas con más de 400 aminoácidos.

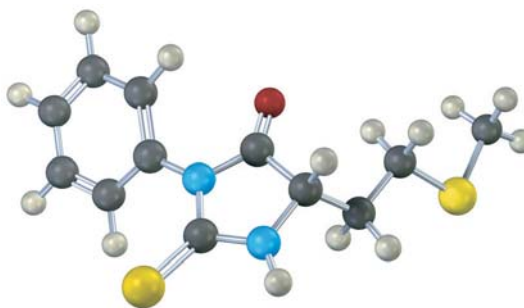
La hidrólisis parcial de un péptido puede realizarse enzimática o químicamente con ácido acuoso. La hidrólisis ácida no es selectiva y conduce a una mezcla más o menos aleatoria de fragmentos pequeños, pero la hidrólisis enzimática es absolutamente específica. Por ejemplo, la enzima tripsina sólo cataliza la hidrólisis de péptidos en el lado carboxilo de los aminoácidos básicos arginina y lisina; la quimotripsina sólo rompe en el lado carboxilo de los aminoácidos aril-sustituídos fenilalanina, tirosina y triptófano.



La quimotripsina rompe estos enlaces. La tripsina rompe estos enlaces.

Problema 26.12 El octapéptido angiotensina II tiene la secuencia Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen. ¿Qué fragmentos resultarían si se rompiera la angiotensina con tripsina? ¿Con quimotripsina?

Problema 26.13 ¿Cuál es el residuo N-terminal en un péptido que da el derivado de PTH siguiente en la degradación de Edman?



Problema 26.14 Dibuje la estructura del derivado de PTH que se formaría en la degradación de Edman de la angiotensina II (problema 26.12).

Problema 26.15 De la secuencia de aminoácidos de los hexapéptidos que producen los conjuntos de fragmentos siguientes en la hidrólisis parcial ácida:

(a) Arg, Gli, Ile, Leu, Pro, Val da Pro-Leu-Gli, Arg-Pro, Gli-Ile-Val

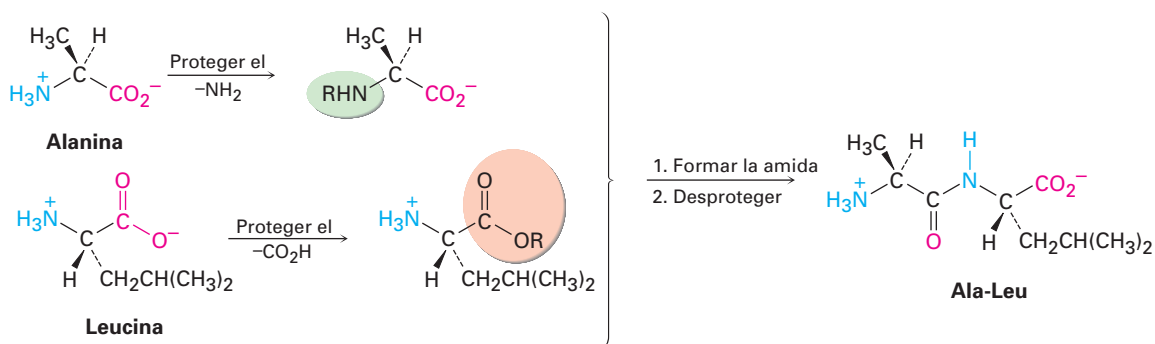
(b) N, L, M, W, V₂ da V-L, V-M-W, W-N-V

26.7 Síntesis de péptidos

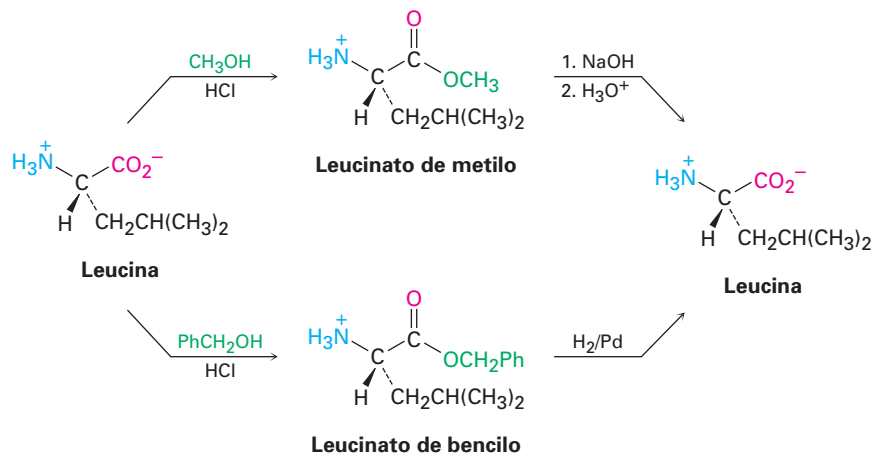
Al conocer su estructura, ya puede emprenderse la síntesis de un péptido, quizá para obtener una gran cantidad para una evaluación biológica. Una amida simple podría formarse al tratar una amina y un ácido carboxílico con dicitohexilcarbodiimida (DCC; sección 21.7), pero la síntesis de péptidos es un problema más difícil debido que deben formarse en un orden específico varios enlaces amida distintos en lugar de formarlos aleatoriamente.

La solución al problema de especificidad consiste en *proteger* aquellos grupos funcionales que queremos hacer no reactivos mientras dejamos expuestos sólo aquellos grupos funcionales que queremos que reaccionen. Por ejemplo, si quisiéramos acoplar alanina con leucina para sintetizar Ala-Leu, podemos proteger el

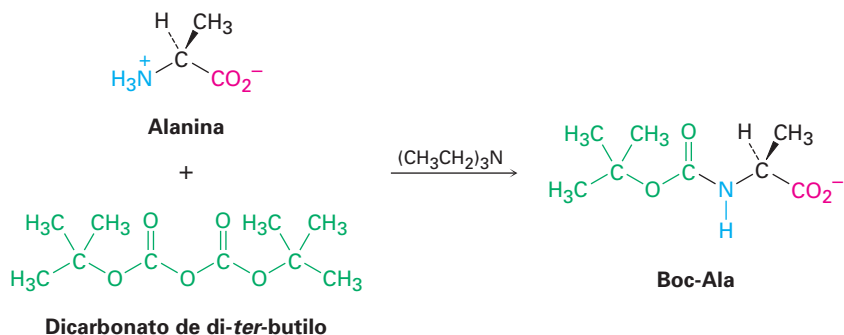
grupo $-\text{NH}_2$ de la alanina y el grupo $-\text{CO}_2\text{H}$ de la leucina para volverlos no reactivos, después formar el enlace amida deseado y eliminar posteriormente los grupos protectores.



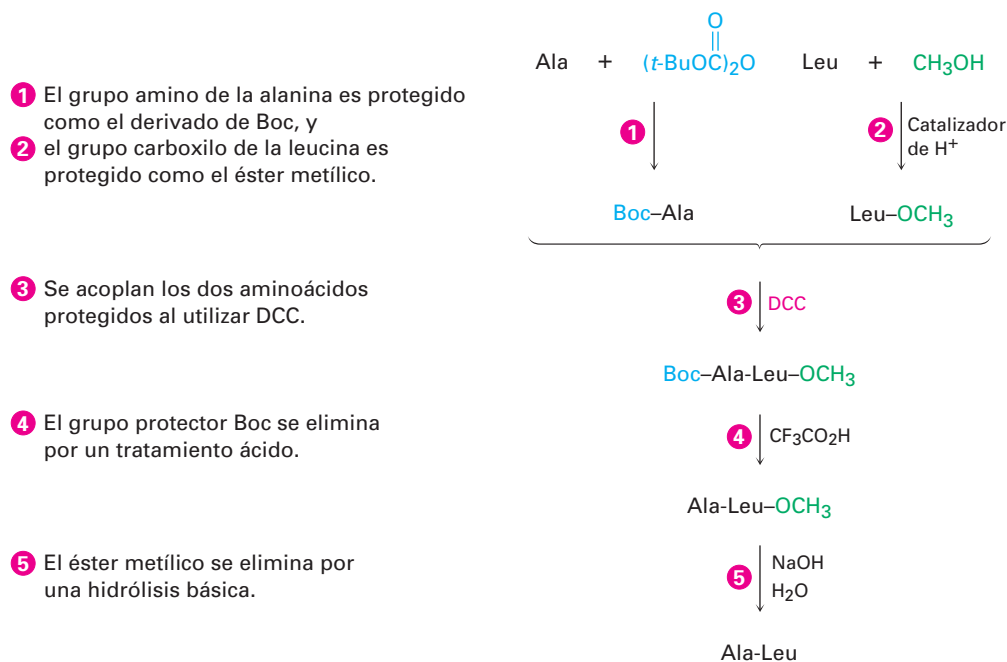
Se han diseñado varios grupos protectores de amino y carboxilo diferentes, pero sólo unos cuantos se utilizan ampliamente. Con frecuencia los grupos carboxilo se protegen sencillamente convirtiéndolos en ésteres metílicos o bencílicos. Ambos grupos son introducidos fácilmente por los métodos estándares de formación de ésteres (sección 21.6) y son eliminados con facilidad por la hidrólisis suave con NaOH acuoso. Los ésteres bencílicos también pueden romperse por una *hidrogenólisis* catalítica del enlace bencílico débil $\text{C}-\text{O}$ ($\text{RCO}_2-\text{CH}_2\text{Ph} + \text{H}_2 \rightarrow \text{RCO}_2\text{H} + \text{PhCH}_3$).



Los grupos amino con frecuencia se protegen como sus derivados *ter*-butoxi-carbonil amida, o Boc. Se introduce el grupo protector Boc por la reacción del aminoácido con dicarbonato de di-*ter*-butilo en una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo y se elimina por el tratamiento breve con un ácido orgánico fuerte como el ácido trifluoroacético, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.



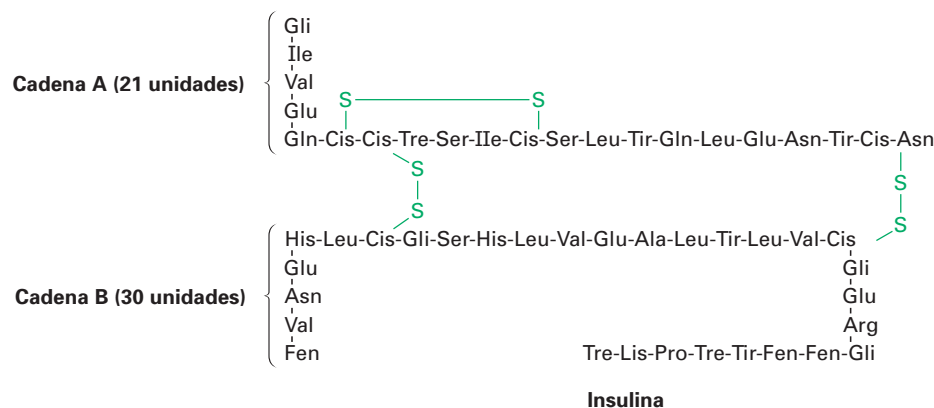
Por lo tanto, se necesitan cinco etapas para sintetizar un dipéptido como el Ala-Leu:



Frederick Sanger

Frederick Sanger (1918-) nació en Gloucestershire, Inglaterra, y recibió su doctorado por la Universidad de Cambridge en 1943. Después de 10 años como docente en Cambridge, ingresó al Consejo de Investigación Médica en 1951, donde ha permanecido hasta ahora. En 1958, fue galardonado con el Premio Nobel de Química por su determinación de la estructura de la insulina, y en 1980 se convirtió en la cuarta persona en recibir un segundo Premio Nobel, por su desarrollo de un método para determinar la secuencia de los nucleótidos en el ADN.

Estas etapas pueden repetirse para adicionar un aminoácido a la vez a fin de aumentar la cadena o unir dos cadenas de péptido. Se han reportado varios logros notables en la síntesis de péptidos, que incluyen una síntesis completa de la insulina humana. La insulina se compone de dos cadenas que suman un total de 51 aminoácidos unidos por puentes disulfuro. Su estructura fue determinada por Frederick Sanger, quién en 1958 recibió el Premio Nobel de Química por su trabajo.



Problema 26.16 Muestre el mecanismo para la formación de un derivado de Boc por la reacción de un aminoácido con dicarbonato de di-*ter*-butilo.

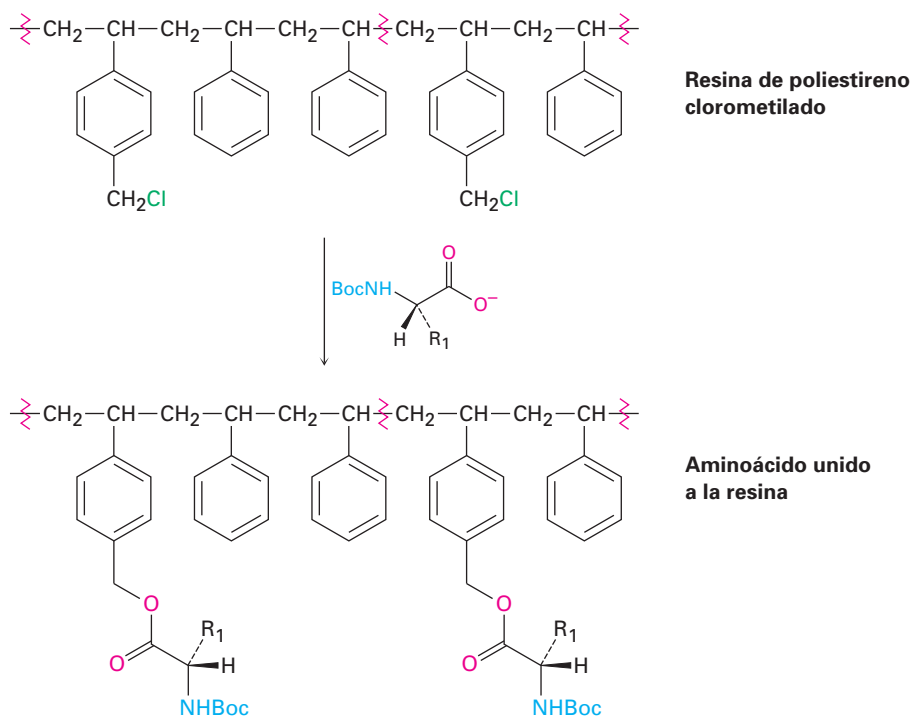
Problema 26.17 Escriba las cinco etapas requeridas para la síntesis de Leu-Ala a partir de alanina y leucina.

26.8 Síntesis automatizada de péptidos: el método en fase sólida de Merrifield

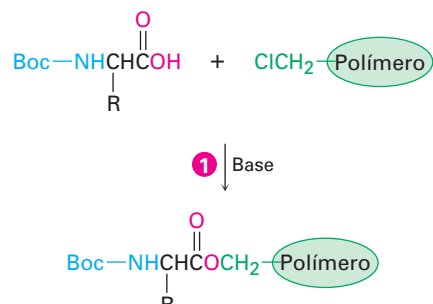
Robert Bruce Merrifield

Robert Bruce Merrifield (1921-2006) nació en Fort Worth, Texas, y recibió su doctorado por la Universidad de California, Los Ángeles, en 1949. Después ingresó como docente en el Instituto Rockefeller, donde permaneció hasta su muerte. En 1984, le fue conferido el Premio Nobel de Química por su desarrollo de métodos para la síntesis automatizada de péptidos.

La síntesis de cadenas de péptidos largas por la adición secuencial de un aminoácido a la vez es extensa y ardua, pero es posible una gran simplificación utilizando el método en *fase sólida* introducido por R. Bruce Merrifield de la Universidad Rockefeller. En el método de Merrifield, la síntesis de péptidos se realiza con la cadena en crecimiento de aminoácido unida covalentemente a cuentas pequeñas de una resina de polímero en lugar de en una disolución. En el procedimiento estándar de Merrifield, se utiliza la resina de poliestireno, y es preparada de tal manera que aproximadamente uno de cada 100 anillos de benceno contenga un grupo clorometilo ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), y el aminoácido C-terminal protegido por Boc se une a la resina a través de un enlace éster el cual es formado por una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$.



Con el primer aminoácido unido a la resina, se realiza una secuencia repetitiva de cuatro etapas para construir un péptido.



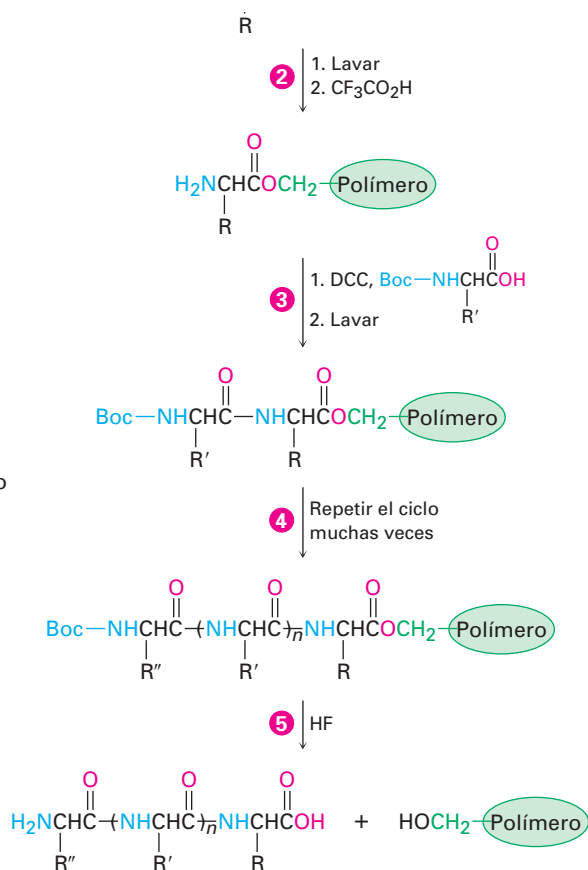
- 1 Un aminoácido protegido por Boc se une covalentemente al polímero de poliestireno por la formación de un enlace éster (reacción $\text{S}_{\text{N}}2$).

2 El aminoácido unido al polímero se lava para liberarlo del exceso del reactivo, y después se trata con ácido trifluoroacético para eliminar el grupo Boc.

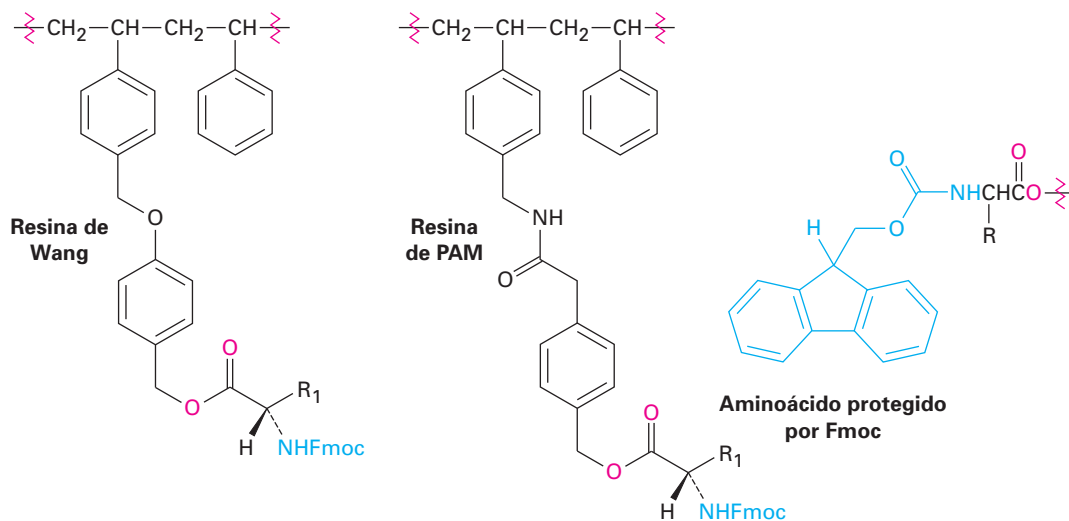
3 Un segundo aminoácido protegido por Boc se acopla al primero por la reacción con DCC. Se elimina el exceso de los reactivos lavándolos del polímero insoluble.

4 El ciclo de desprotección, acoplamiento y lavado se repite tantas veces como se desee para adicionar unidades de aminoácido a la cadena en crecimiento.

5 Después que se ha preparado el péptido deseado, el tratamiento con HF anhidro elimina el grupo Boc final y rompe el enlace éster con el polímero, produciendo el péptido libre.



A través de los años se han mejorado sustancialmente los detalles de la técnica en fase sólida, pero la idea fundamental sigue siendo la misma. Las resinas más comúnmente utilizadas actualmente son la resina de Wang o la resina de PAM (fenilacetamidometilo), y el grupo N-protector más comúnmente utilizado es el fluorenilmetiloxicarbonilo, o grupo Fmoc, en lugar de Boc.



Actualmente se utilizan sintetizadores de péptidos robóticos para repetir las etapas de acoplamiento, lavado y desprotección con aminoácidos diferentes. Cada etapa ocurre con rendimiento alto, de manera automática se minimiza la pérdida mecánica debido a que los péptidos intermediarios nunca se eliminan del polímero insoluble hasta la etapa final. Utilizando este procedimiento, pueden prepararse rutinariamente hasta 25 a 30 mg de un péptido con 20 aminoácidos.

26.9 Estructura de las proteínas

Las proteínas se clasifican usualmente como *fibrosas* o *globulares*, de acuerdo con su forma tridimensional. Las **proteínas fibrosas**, como el colágeno en los tendones y el tejido conectivo y la miosina en el tejido muscular, consisten en cadenas de polipéptidos arregladas lado a lado en filamentos largos. Debido a que estas proteínas son resistentes e insolubles en agua, se utilizan en la naturaleza para formar materiales estructurales. En cambio, las **proteínas globulares** usualmente se enrollan en formas compactas casi esféricas; por lo general, estas proteínas son solubles en agua y se mueven dentro de las células. La mayor parte de las aproximadamente 3 000 enzimas que se han caracterizado hasta la fecha son proteínas globulares.

Las proteínas son tan grandes que la palabra *estructura* toma un significado más amplio que el que tiene cuando se refiere a los compuestos orgánicos más simples. De hecho, los químicos hablan de cuatro niveles diferentes de estructuras cuando describen a las proteínas.

- La **estructura primaria** de una proteína simplemente es la secuencia de aminoácidos.
- La **estructura secundaria** de una proteína describe cómo los *segmentos* del esqueleto del péptido se orientan en un patrón regular.
- La **estructura terciaria** describe cómo *toda* la molécula de proteína se enrolla en una forma tridimensional global.
- La **estructura cuaternaria** describe cómo las moléculas de proteínas diferentes se integran para producir estructuras agregadas grandes.

La estructura primaria se determina, como hemos visto, secuenciando la proteína. Las estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias se determinan por cristalografía de rayos X (*Enfocado a...* del capítulo 22) debido a que aún no es posible predecir por computación cómo se pliega una secuencia de una proteína dada.

Las estructuras secundarias más comunes son la hélice α y la lámina β -plegada. Una **hélice α** es un enrollamiento a la derecha del esqueleto de la proteína, muy parecido al enrollamiento de un cordón telefónico (figura 26.5a). Cada vuelta de la hélice contiene 3.6 residuos de aminoácido, con una distancia entre vueltas de 540 pm, o 5.4 Å. La estructura se estabiliza por puentes de hidrógeno entre grupos amida N–H y grupos C=O a cuatro residuos de distancia, con una distancia N–H...O de 2.8 Å. La hélice α es una estructura secundaria extremadamente común, y casi todas las proteínas globulares contienen varios segmentos helicoidales. La mioglobina, una proteína globular pequeña que contiene 153 residuos de aminoácido en una sola cadena, es un ejemplo (figura 26.5b).

Una **lámina β -plegada** difiere de una hélice α en que se extiende la cadena de péptido en vez enrollarse y los puentes de hidrógeno ocurren entre los residuos de las cadenas adyacentes (figura 26.6a). Las cadenas vecinas pueden correr en la misma dirección (paralela) o en direcciones opuestas (antiparalela), aunque el arreglo antiparalelo es más común y un poco más favorecido desde el punto de vista energético. Por ejemplo, la concanavalina A consiste en dos cadenas idénticas de 237 residuos, cada una con regiones extensas de láminas β antiparalelas (figura 26.6b).

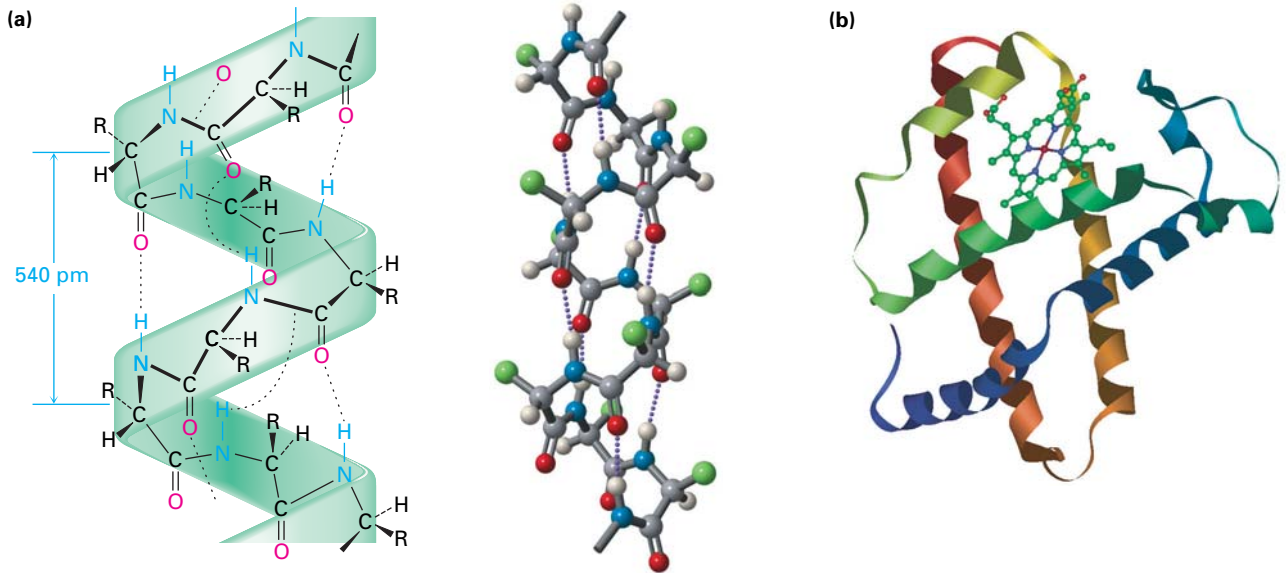


Figura 26.5 (a) La estructura secundaria helicoidal α de las proteínas es estabilizada por puentes de hidrógeno entre el grupo N-H de un residuo y el grupo C=O a cuatro residuos. (b) Estructura de la mioglobina, una proteína globular con regiones helicoidales extensas que se muestran en esta representación como listones enrollados.

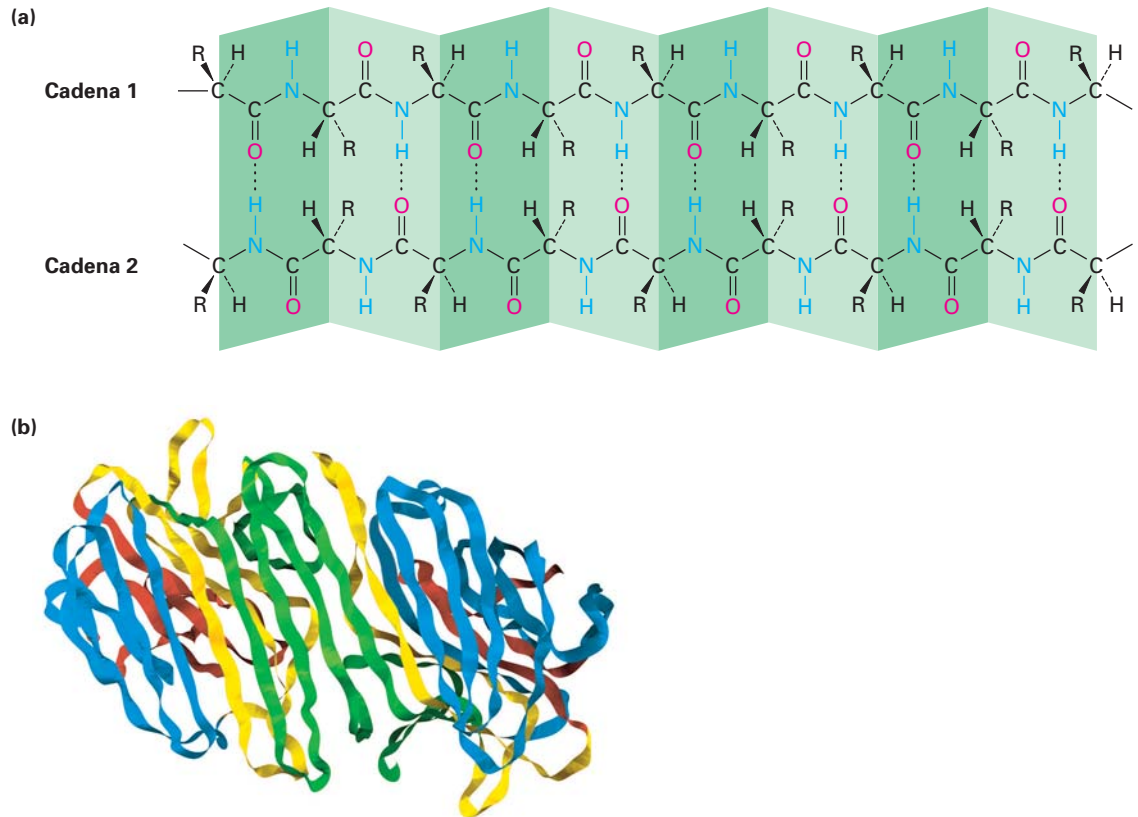


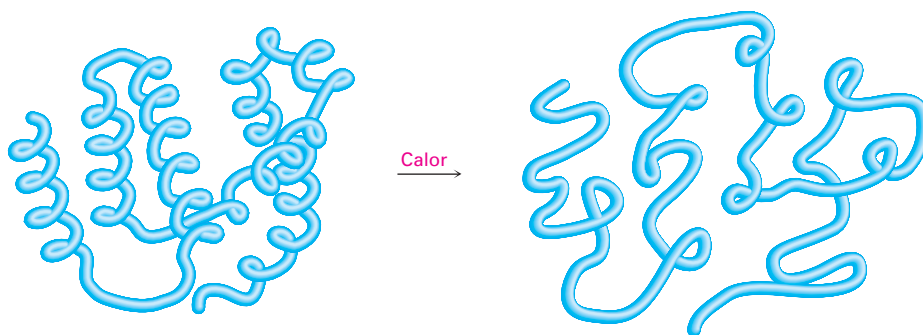
Figura 26.6 (a) La estructura secundaria de lámina β -plegada de las proteínas es estabilizada por los puentes de hidrógeno entre las cadenas paralelas y antiparalelas. (b) Estructura de la concanavalina A, una proteína con regiones extensas de láminas β , mostradas como listones aplanados.

¿Qué hay acerca de la estructura terciaria? ¿Por qué cualquier proteína adopta la forma que lo hace? Las fuerzas que determinan la estructura terciaria de una proteína son las mismas fuerzas que actúan en todas las moléculas, independientemente de su tamaño, para proveer la estabilidad máxima. Son particularmente importantes las interacciones hidrófilas (amantes del agua; sección 2.13) de las cadenas laterales polares en los aminoácidos básicos o ácidos. Aquellos aminoácidos básicos o ácidos con cadenas laterales cargadas tienden a congregarse en el exterior de la proteína, donde pueden ser solvatados por el agua. Aquellos aminoácidos con cadenas laterales no polares y neutras tienden a congregarse en el interior en forma parecida a los hidrocarburos de una molécula de proteína, alejados del medio acuoso.

También es importante para la estabilización de la estructura terciaria de las proteínas la formación de puentes disulfuro entre los residuos de cisteína, la formación de puentes de hidrógeno entre los residuos de aminoácido cercanos, y la presencia de atracciones iónicas, llamadas *puentes salinos*, entre los sitios cargados positiva y negativamente en las varias cadenas laterales de aminoácidos dentro de la proteína.

Debido a que la estructura terciaria de una proteína globular es sostenida delicadamente por atracciones intramoleculares débiles, con frecuencia es suficiente un cambio ligero en la temperatura o el pH para desestabilizar la estructura y ocasionar que la proteína se **desnaturalice**. La desnaturalización ocurre bajo condiciones tan suaves que la estructura primaria permanece intacta pero la estructura terciaria se desdobra de una forma globular específica a una cadena enrollada aleatoriamente (figura 26.7).

Figura 26.7 Representación de la desnaturalización de proteínas. Una proteína globular pierde su forma tridimensional específica y se convierte a una enrollada aleatoriamente.



La desnaturalización se acompaña por cambios en las propiedades físicas y biológicas. La solubilidad se disminuye drásticamente, como ocurre cuando se cocina la clara de huevo y las albúminas se desdobl原因 y coagulan. La mayor parte de las enzimas también pierden toda actividad catalítica cuando se desnaturalizan, dado que para su acción se requiere una estructura terciaria definida con precisión. Aunque la mayor parte de las desnaturalizaciones son irreversibles, se conocen algunos casos donde ocurre la *renaturalización* espontánea de una proteína desdoblada a su estructura terciaria estable. La renaturalización se acompaña por una recuperación total de la actividad biológica.

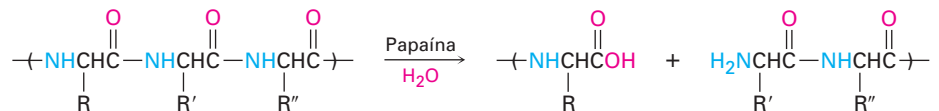
26.10 Enzimas y coenzimas

Una **enzima**, usualmente una proteína grande, es una sustancia que actúa como catalizador para una reacción biológica. Al igual que todos los catalizadores, una enzima no afecta la constante de equilibrio de una reacción y no puede ocasionar un cambio químico desfavorable; una enzima únicamente actúa para dismi-

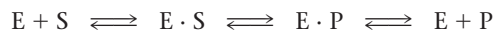
nir la energía de activación para una reacción, por lo que hace que la reacción suceda más rápidamente. De hecho, en algunas ocasiones la aceleración de la rapidez ocasionada por las enzimas es extraordinaria. Son comunes los aumentos de rapidez de millones de veces, y las enzimas glucosidasa que hidrolizan a los polisacáridos incrementan la rapidez de reacción por un factor de más de 10^{17} , lo que modifica el tiempo requerido para la reacción de millones de años a milisegundos.

A diferencia de muchos de los catalizadores que los químicos utilizan en el laboratorio, las enzimas usualmente son específicas en su acción. De hecho, con frecuencia una enzima únicamente catalizará una sola reacción de un único compuesto, llamado *sustrato* de la enzima. Por ejemplo, la enzima amilasa, que se encuentra en el tracto digestivo humano, sólo cataliza la hidrólisis del almidón para producir glucosa; la celulosa y otros polisacáridos no son afectados por la amilasa.

Enzimas diferentes tienen especificidades distintas. Algunas, como la amilasa, son específicas para un solo sustrato, pero otras operan en un intervalo de sustratos. Por ejemplo, la papaína, una proteína globular de 212 aminoácidos aislada a partir del fruto de la papaya, cataliza la hidrólisis de varios tipos de enlaces peptídicos. De hecho, es esta habilidad para hidrolizar enlaces de péptidos lo que hace que la papaína sea útil como un ablandador de carne y como un limpiador para los lentes de contacto.



Las enzimas funcionan a través de una vía que comprende la formación inicial de un complejo enzima-sustrato $E \cdot S$, una conversión química multietapa de la enzima unida al sustrato en la enzima unida al producto $E \cdot P$, y la liberación final del producto a partir del complejo.

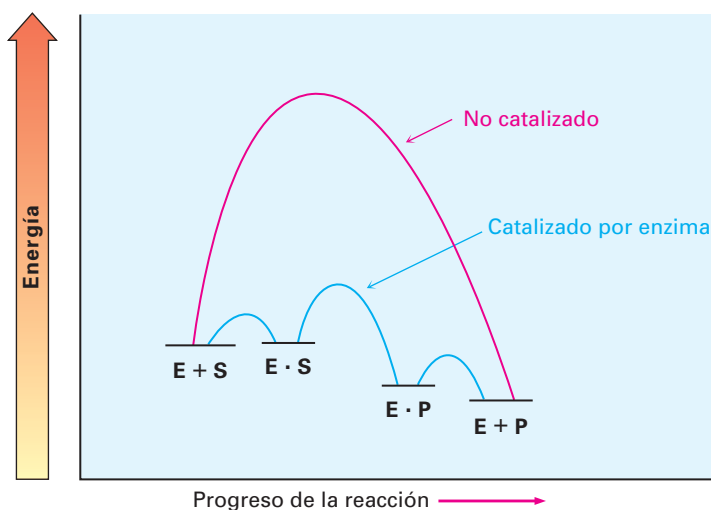


La constante de rapidez global para la conversión del complejo $E \cdot S$ a los productos $E + P$ se llama **número de recambio** debido a que representa el número de moléculas del sustrato que la enzima convierte en producto por unidad de tiempo, y es típico un valor de casi 10^3 por segundo.

La aceleración de la rapidez lograda por las enzimas se debe a varios factores, por lo que es particularmente importante la capacidad de la enzima para estabilizar y, por lo tanto, disminuir la energía del (de los) estado(s) de transición. Esto es, no es la capacidad de las enzimas para fijar el *sustrato* la que importa, sino su capacidad para fijar y, por lo tanto, estabilizar el *estado de transición*. De hecho, con frecuencia las enzimas fijan la estructura de transición tanto como 10^{12} veces más ajustadamente que lo que fijan el sustrato o los productos, y como resultado, se disminuye sustancialmente en energía el estado de transición. Un diagrama de energía para un proceso catalizado por una enzima podría verse como el de la figura 26.8.

Como se muestra en la tabla 26.2, las enzimas se clasifican en seis categorías dependiendo del tipo de reacción que catalizan. Las *oxidoreductasas* catalizan oxidaciones y reducciones; las *transferasas* catalizan la transferencia de un grupo de un sustrato a otro; las *hidrolasas* catalizan las reacciones de hidrólisis de ésteres, amidas y sustratos relacionados; las *liasas* catalizan la eliminación o la adición de una molécula pequeña como H_2O de o a un sustrato; las *isomerasas*

Figura 26.8 Diagramas de energía para procesos no catalizados (rojo) y catalizados por enzima (azul). La enzima hace posible una vía alterna con menor energía, y el aumento de rapidez se debe a la habilidad de la enzima para fijar el estado de transición para la formación del producto, por lo que disminuye su energía.



catalizan isomerizaciones; y las *ligasas* el enlace entre dos moléculas, frecuentemente acopladas con la hidrólisis de ATP. El nombre sistemático de una enzima tiene dos partes, terminando en *-asa*. La primera parte identifica el sustrato de la enzima, y la segunda parte identifica su clase. Por ejemplo, la hexosa quinasa es una transferasa que cataliza la transferencia de un grupo fosfato del ATP a una azúcar hexosa.

Tabla 26.2 Clasificación de enzimas

Clase	Algunas subclases	Función
Oxidoreductasas	Deshidrogenasas	Introducción de un enlace doble
	Oxidasas	Oxidación
	Reductasas	Reducción
Transferasas	Cinasas	Transferencia de un grupo fosfato
	Transaminasas	Transferencia de un grupo amino
Hidrolasas	Lipasas	Hidrólisis de ésteres
	Nucleasas	Hidrólisis de fosfatos
	Proteasas	Hidrólisis de amidas
Liasas	Descarboxilasas	Pérdida de CO ₂
	Dehidrasas	Pérdida de H ₂ O
Isomerasas	Epimerasas	Isomerización del centro quiral
Ligasas	Carboxilasas	Adición de CO ₂
	Sintetasas	Formación de un nuevo enlace

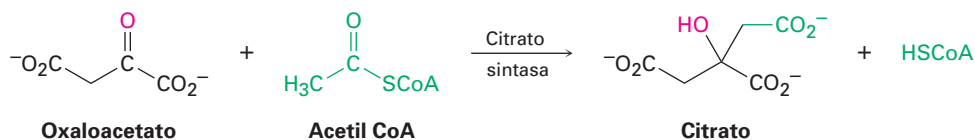
Además de su parte proteínica, la mayor parte de las enzimas también contienen una pequeña parte no proteínica llamada *cofactor*. Un **cofactor** puede ser un ion inorgánico, como Zn²⁺, o una molécula orgánica pequeña, llamada **coenzima**. Una coenzima no es un catalizador pero es un reactivo que experimenta un cambio químico durante la reacción y requiere una etapa adicional

para regresar a su estado inicial. Varias, aunque no todas, las coenzimas se derivan de las *vitaminas*, sustancias que un organismo requiere para crecer pero no es capaz de sintetizar y debe recibirlas en su ingesta diaria. Son ejemplos la coenzima A a partir del pantotenato (vitamina B₃), la NAD⁺ a partir de la niacina, la FAD a partir de la riboflavina (vitamina B₂), el tetrahidrofolato a partir del ácido fólico, el fosfato de piridoxal a partir de la piridoxina (vitamina B₆), y la difosfato de tiamina a partir de la tiamina (vitamina B₁) (tabla 26.3 en las páginas 1044-1045). Más adelante en el texto revisaremos en los puntos apropiados la química y los mecanismos de reacción de las coenzimas.

Problema 26.18 | ¿A qué clases pertenecen las siguientes enzimas?
 (a) Piruvato descarboxilasa (b) Quimotripsina (c) Alcohol deshidrogenasa

26.11 ¿Cómo actúan las enzimas? Citrato sintasa

Las enzimas actúan al hacer que se reúnan las moléculas de reactivos, las mantienen en la orientación necesaria para la reacción y proporcionan los sitios ácido o básico para catalizar pasos específicos. Como ejemplo, veamos la citrato sintasa, una enzima que cataliza la adición parecida a la aldólica de la acetil CoA a oxaloacetato para dar citrato. La reacción es el primer paso en el *ciclo del ácido cítrico*, en el que se metabolizan los grupos acetilo producidos por la degradación de las moléculas de los alimentos para producir CO₂ y H₂O. En la sección 29.7 veremos los detalles del ciclo del ácido cítrico.

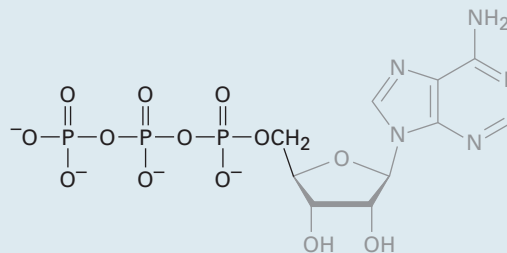


La citrato sintasa es una proteína globular de 433 aminoácidos con una hendidura profunda alineada por un arreglo de grupos funcionales que pueden unirse al oxaloacetato. Al unirse el oxaloacetato, se cierra la hendidura inicial y se abre otra para unir la acetil CoA. Esta segunda hendidura también es alineada por los grupos funcionales apropiados, que incluyen una histidina en la posición 274 y un ácido aspártico en la posición 375. Ahora los dos reactivos son sostenidos por la enzima en una proximidad estrecha y con una orientación adecuada para la reacción. La figura 26.9 en la página 1046 muestra la estructura de la citrato sintasa determinada por cristalografía de rayos X, junto con un acercamiento del sitio activo.

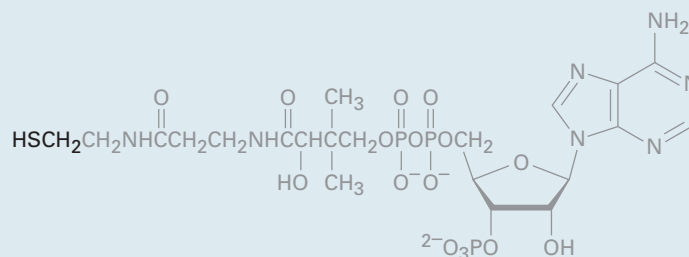
Como se muestra en la figura 26.10, en la página 1047, el primer paso en la reacción aldólica es la generación del enol de la acetil CoA. El carboxilo de la cadena lateral de un residuo de aspartato actúa como una base para sustraer un protón ácido de la posición α , mientras que al mismo tiempo el anillo de imidazol de la cadena lateral de una histidina dona un H⁺ al oxígeno del grupo carbonilo. El enol producido realiza una adición nucleofílica al grupo carbonilo de la cetona del oxaloacetato. La primera histidina actúa como una base para eliminar el hidrógeno del -OH del enol, mientras que un segundo residuo de histidina dona simultáneamente un protón al grupo carbonilo del oxaloacetato, dando citril CoA. El agua hidroliza el grupo éster del tiol en la citril CoA en una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, liberando como productos finales el citrato y la coenzima A.

Tabla 26.3 Estructuras de algunas coenzimas comunes

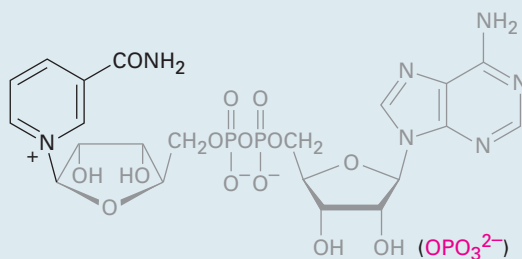
Trifosfato de adenosina-ATP (fosforilación)



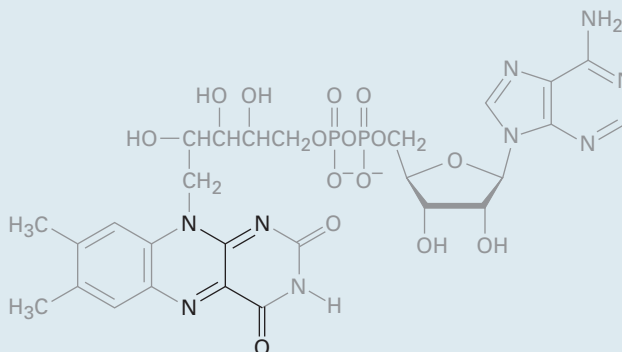
Coenzima A (transferencia del grupo acilo)



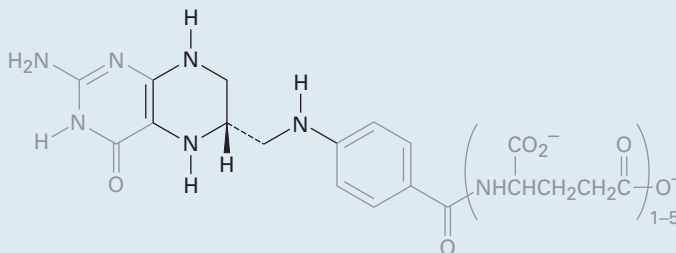
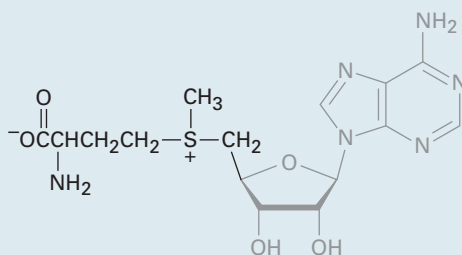
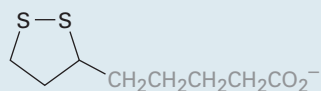
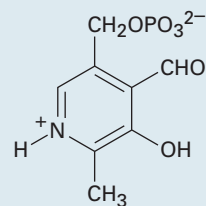
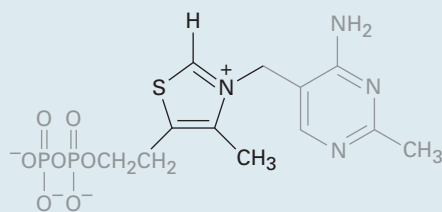
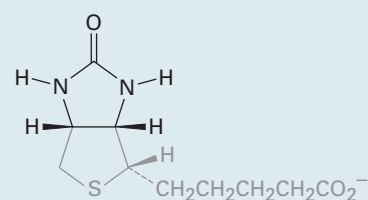
**Dinucleótido de nicotinamida adenina-NAD⁺ (oxidación/reducción)
(NADP⁺)**



Dinucleótido de flavina adenina-FAD (oxidación/reducción)



(continúa)

Tabla 26.3 Estructuras de algunas coenzimas comunes (continuación)**Tetrahidrofolato (transferencia de unidades de C₁)****S-adenosilmetionina (transferencia de un grupo metilo)****Ácido lipoico (transferencia de un grupo acilo)****Fosfato de piridoxal (metabolismo de aminoácidos)****Difosfato de tiamina (descarboxilación)****Biotina (carboxilación)**

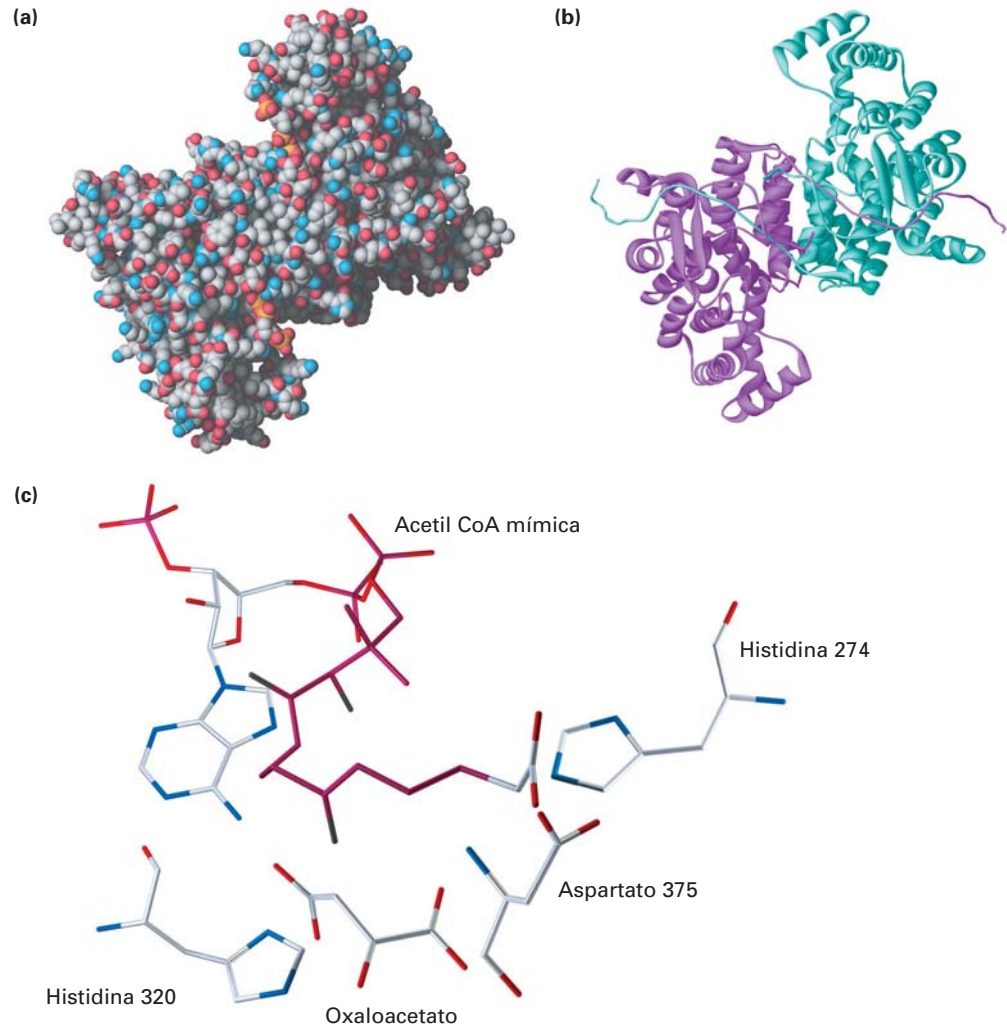


Figura 26.9 Estructura cristalina de rayos X de la citrato sintasa. La parte (a) es un modelo de llenado de espacio (o compacto) y la parte (b) es un modelo de listón, el cual destaca los segmentos helicoidales α de la cadena proteínica e indica que la enzima es dimérica; es decir, que consta de dos cadenas idénticas unidas por puentes de hidrógeno y por otras atracciones intermoleculares. La parte (c) es un acercamiento del sitio activo en el que están unidos el oxaloacetato y una acetil CoA no reactiva mímica.

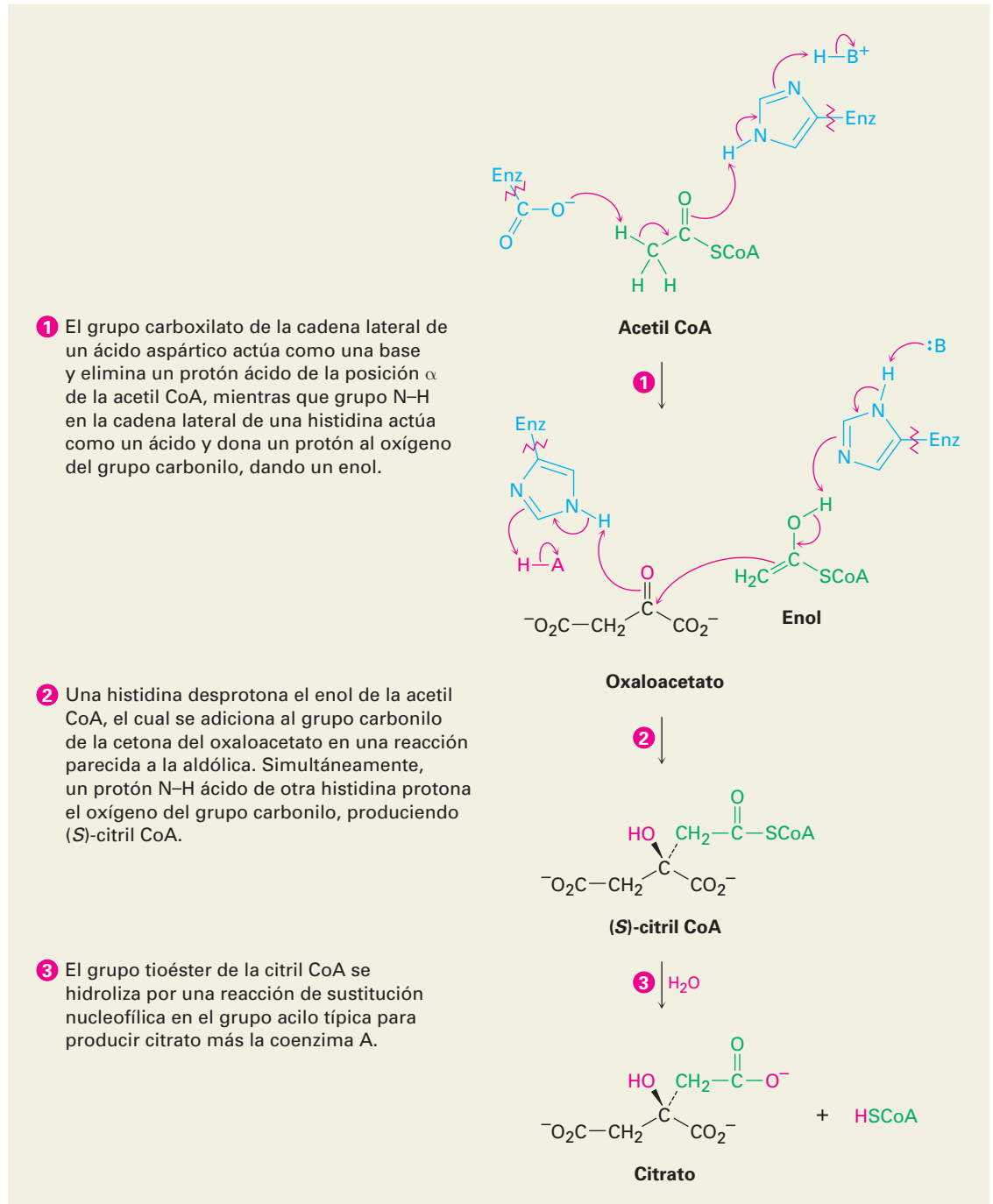


Figura 26.10 MECANISMO: Mecanismo de la adición de acetil CoA al oxaloacetato para dar (S)-citril CoA, catalizada por la enzima citrato sintasa.

Enfocado a . . .



Banco de datos de proteínas

Las enzimas son tan grandes, complejas estructuralmente y tan numerosas que el uso de bases de datos en computadora y los programas de visualización molecular se han convertido en una herramienta esencial para el estudio de la bioquímica. De las varias bases de datos disponibles en línea, la base de datos de la Enciclopedia de Kioto de Genes y Genomas (KEGG; <http://www.genome.ad.jp/kegg>), mantenida por el laboratorio Kanehisa del centro bioinformático de la Universidad de Kioto, es útil para obtener información de las rutas biosintéticas del tipo que describiremos en los siguientes capítulos. Para obtener información de una enzima específica, la base de datos BRENDA (<http://www.brenda.uni-koeln.de>), mantenida por el Instituto de bioquímica en la Universidad de Colonia, Alemania, es particularmente valiosa.

Quizás el Banco de datos de proteínas (PDB por sus siglas en inglés, Protein Data Bank) es la más útil de todas las bases de datos biológicas, operada por el Colaboratorio de Investigación para la Bioinformática Estructural (RCSB por sus siglas en inglés, Research Collaboratory for Structural Bioinformatics). El PDB es un depósito mundial de datos estructurales de rayos X y de RMN de las macromoléculas biológicas. A principio del 2007, estaban disponibles datos para más de 40 000 estructuras, y se están adicionando anualmente más de 6 000 nuevas estructuras. Para acceder al Banco de datos de proteínas, vaya a <http://www.rcsb.org/pdb/> y aparecerá una página principal parecida a la que se muestra en la Figura 26.11. Sin embargo, como la mayor parte de lo que está disponible en línea, el sitio del PDB está en constante cambio, por lo que puede que no sea exactamente la misma.

Figura 26.11 La página inicial del Banco de datos de proteínas.

The screenshot shows the RCSB PDB homepage. At the top, it says 'RCSB PDB PROTEIN DATA BANK' and 'An Information Portal to Biological Macromolecular Structures'. Below this, it states 'As of Tuesday Sep 05, 2006 there are 38620 Structures | PDB Statistics'. There is a search bar with 'PDB ID or keyword' and 'Author' options, and a search button. A navigation bar includes 'Contact Us | Help | Print Page'. The main content area has a 'Welcome to the RCSB PDB' heading and several paragraphs of text. A sidebar on the left has a 'Queries' menu with items like Home, Tutorial About This Site, Getting Started, Download Files, Deposit and Validate, Structural Genomics, Dictionaries & File Formats, Software Tools, Educational Resources, BioSync, General Information, and Acknowledgements. A 'NEWS' section on the right contains links for Complete News, Newsletter, and Discussion Forum, and a specific announcement about ADIT.

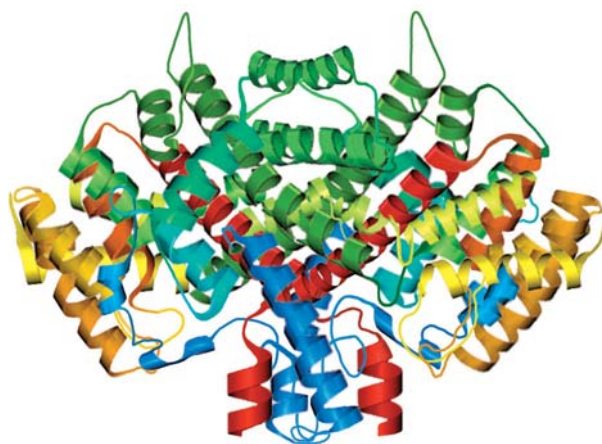
Para aprender cómo utilizar el PDB, comience reproduciendo el tutorial breve enlistado cerca de la parte superior de la barra lateral azul a la izquierda de la pantalla. Después de la introducción, comience a explorar. Digamos que desea ver la citrato sintasa, la enzima mostrada anteriormente en la figura 26.9 que cataliza la adición de la acetil CoA al oxaloacetato para dar citrato. Teclee

(continúa)

“citrate synthase” en el cuadro de texto de búsqueda en la línea superior, haga clic en “Search” y aparecerá una lista de aproximadamente 30 estructuras. Desplácese al final de la lista hasta que encuentre la entrada con un código PDB de 5CTS y con el título “Proposed Mechanism for the Condensation Reaction of Citrate Synthase: 1.9 Å Structure of the Ternary Complex with Oxaloacetate and Carboxymethyl Coenzyme A”. Por otro lado, si conoce el código de la enzima que desea, puede introducirlo directamente en el cuadro de texto de búsqueda. Haga clic en el código PDB de la entrada 5CTS, y se abrirá una nueva página que contiene la información referente a la enzima.

Si lo desea, puede descargar a su computadora el archivo de la estructura y abrirlo con cualquiera de los varios programas gráficos moleculares para ver una imagen parecida a la de la figura 26.12. La molécula biológicamente activa es un dímero de dos subunidades idénticas que consisten principalmente de regiones helicoidales α presentadas como listones enrollados. Por ahora, sólo dé clic en “Display Molecule,” seguido por “Image Gallery,” para ver algunas de las herramienta para visualizar y explorar posteriormente la enzima.

Figura 26.12 Una imagen de la citrato sintasa, descargada del Banco de datos de proteínas.



RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

α aminoácido, 1020
 aminoácido terminal C, 1028
 aminoácido terminal N, 1028
 cadena lateral, 1020
 coenzima, 1042
 cofactor, 1042
 degradación de Edman, 1031
 desnaturalizada, 1040
 enzima, 1040
 esqueleto, 1028
 estructura cuaternaria, 1038

Las proteínas son biomoléculas grandes formadas de **residuos de α -aminoácidos** unidos por enlaces amida o *peptídicos*. Con frecuencia las cadenas con menos de 50 aminoácidos se llaman **péptidos**, mientras que el término **proteína** se reserva para cadenas grandes. En las proteínas se encuentran comúnmente 20 aminoácidos; todos son α -aminoácidos, y todos excepto la glicina tienen una estereoquímica similar a la de los azúcares L. En disolución neutra, los aminoácidos existen como iones dipolares neutros (zwitteriones).

Los aminoácidos pueden sintetizarse en forma racémica por varios métodos, que incluyen la amonólisis de un α -bromo ácido, la alquilación de acetamidomalonato de dietilo y la aminación reductiva de un α -ceto ácido. Por otro lado, puede realizarse una síntesis enantioselectiva de aminoácidos utilizando un catalizador quiral de hidrogenación.

Para determinar la estructura de un péptido o de una proteína, primero se encuentra por un análisis de aminoácidos la identidad y la cantidad de cada ami-

estructura primaria, 1038
 estructura secundaria, 1038
 estructura terciaria, 1038
 hélice α , 1038
 lámina β -plegada, 1038
 número de recambio, 1041
 péptido, 1016
 proteína, 1016
 proteína fibrosa, 1038
 proteína globular, 1038
 punto isoelectrico, (pI), 1024
 residuo, 1027
 zwitterion, 1017

noácido presente. El péptido se hidroliza a sus α -aminoácidos constituyentes, los cuales se separan e identifican. Después, efectúa la secuenciación del péptido. La **degradación de Edman** por el tratamiento con fenilisotiocianato (PITC) rompe un residuo del N terminal del péptido y forma un derivado fácilmente identificable de la feniltiohidantoína (PTH) del **aminoácido N-terminal**. Una serie de degradaciones de Edman secuenciales permite determinar la secuenciación de una cadena de péptido superior a 50 residuos de longitud.

La síntesis de péptidos requiere el uso de grupos protectores selectivos. Un aminoácido N-protegido con un grupo carboxilo libre se acopla a un aminoácido O-protegido con un grupo amino libre en la presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC). Ocurre la formación de la amida, se eliminan los grupos protectores y se repite la secuencia. Por lo general, las aminas se protegen como sus derivados de *ter*-butoxicarbonilo (Boc), y los ácidos se protegen como ésteres. Con frecuencia esta secuencia sintética se realiza por el método de fase sólida de Merrifield, en el que el péptido se esterifica a un soporte polimérico insoluble.

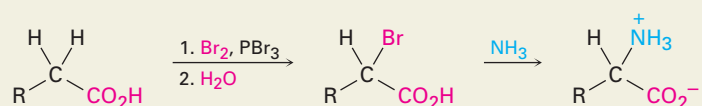
Las proteínas tienen cuatro niveles de estructura. La **estructura primaria** describe una secuencia de aminoácidos de la proteína; la **estructura secundaria** describe cómo los segmentos de la cadena proteínica se orientan en patrones regulares —**hélice α** y **lámina β -plegada**—; la **estructura terciaria** describe cómo toda la molécula de proteína se enrolla en una forma tridimensional general; y la **estructura cuaternaria** describe cómo las moléculas proteínicas individuales se agregan en estructuras grandes.

Las proteínas se clasifican como globulares o fibrosas. Las **proteínas fibrosas** como la α -queratina son resistentes, rígidas e insolubles en agua; las **proteínas globulares** como la mioglobina son solubles en agua y de forma casi esférica. Varias proteínas globulares son **enzimas**, sustancias que actúan como catalizadores para las reacciones biológicas. Las enzimas se agrupan en seis clases de acuerdo con el tipo de reacción que catalizan. Funcionan al reunir las moléculas reactivas, mantienen la orientación necesaria para la reacción y proveen cualquier sitio ácido o básico para catalizar los pasos específicos.

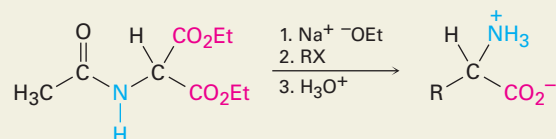
RESUMEN DE REACCIONES

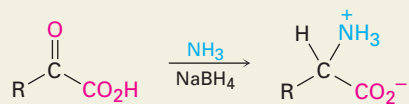
1. Síntesis de aminoácidos (sección 26.3)

(a) A partir de α -bromo ácidos

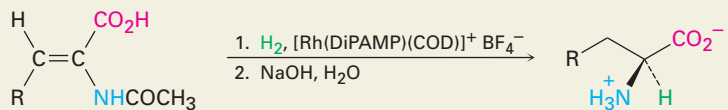


(b) Síntesis del acetamidomalonato de dietilo

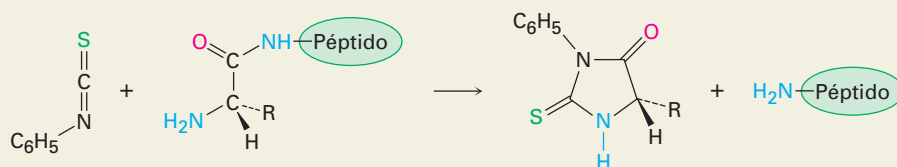


(c) Aminación reductiva de un α -ceto ácido

(d) Síntesis enantioselectiva

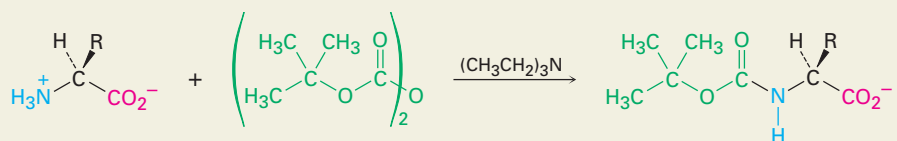
Un ácido enamido (*Z*)Un aminoácido (*S*)

2. Secuenciación de péptidos por la degradación de Edman (sección 26.6)



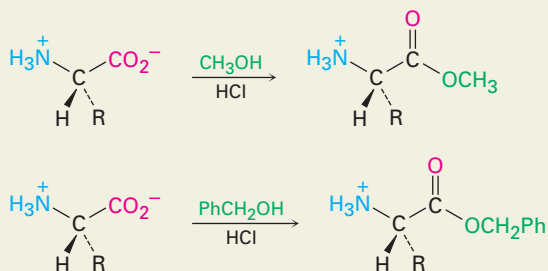
3. Síntesis de péptidos (sección 26.7)

(a) Protección de amina



Aminoácido protegido por Boc

(b) Protección de carboxilo

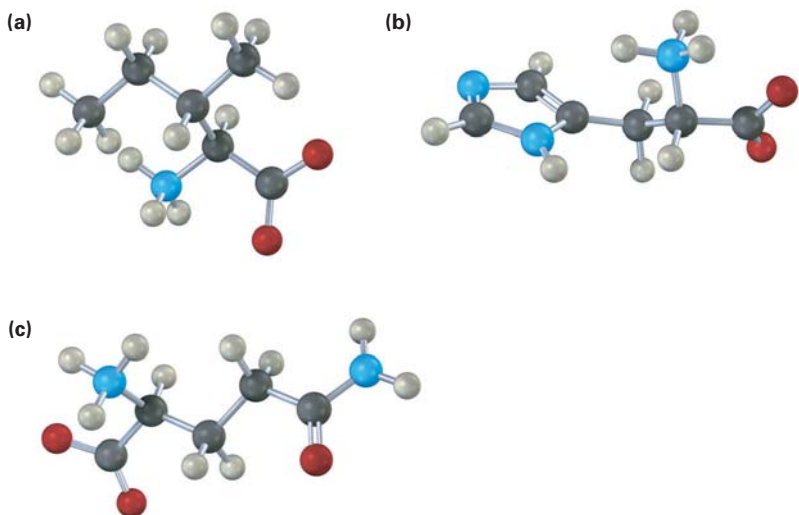


EJERCICIOS

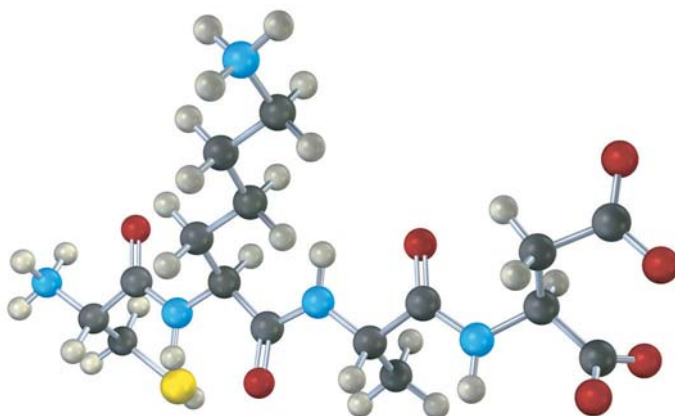
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 26.1 a 26.18 aparecen dentro del capítulo.)

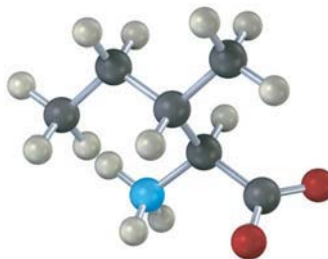
26.19 Identifique los siguientes aminoácidos:



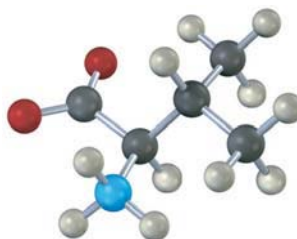
26.20 Dé la secuencia del siguiente tetrapéptido (amarillo = S):



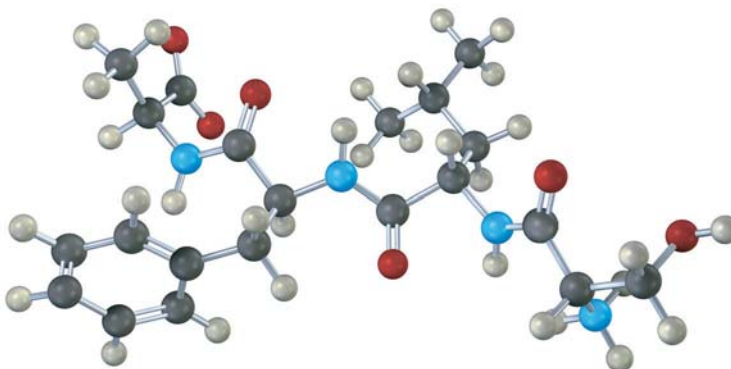
- 26.21** La isoleucina y la treonina (problema 26.3) son los únicos aminoácidos con dos centros quirales. Asigne configuración *R* o *S* al átomo de carbono de la isoleucina que comparte el metilo.



- 26.22** ¿La siguiente estructura es un aminoácido *D* o un aminoácido *L*? Identifíquelo.



- 26.23** Dé la secuencia del siguiente tetrapéptido:



PROBLEMAS ADICIONALES

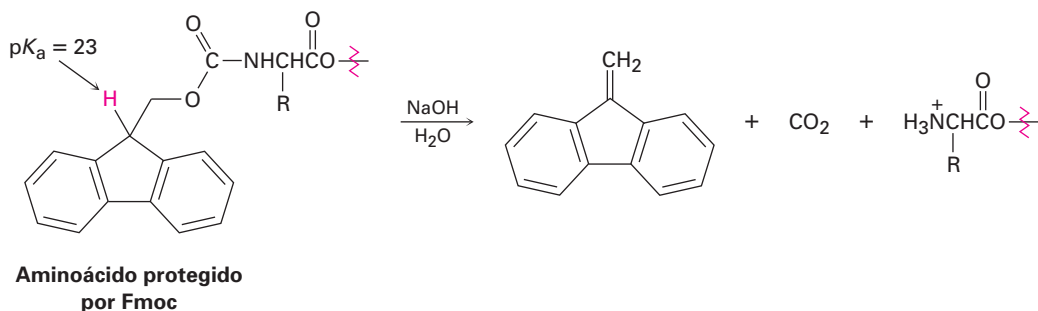
- 26.24** Con excepción de la cisteína, sólo se encuentran aminoácidos *S* en las proteínas. Sin embargo, también se encuentran en la naturaleza aminoácidos *R*. La (*R*)-serina se encuentra en las lombrices, y la (*R*)-alanina se encuentra en las larvas de los insectos. Dibuje proyecciones de Fischer de la (*R*)-serina y de la (*R*)-alanina. ¿Son éstos aminoácidos *D* o *L*?
- 26.25** La cisteína es el único aminoácido que tiene estereoquímica *L* pero una configuración *R*. Construya una estructura para otro aminoácido *L* de su propia creación que también tenga una configuración *R*.

- 26.26** Dibuje una proyección de Fischer de la (S)-prolina.
- 26.27** Muestre las estructuras de los siguientes aminoácidos en sus formas zwitteriónicas:
(a) Trp (b) Ile (c) Cis (d) His
- 26.28** La prolina tiene un $pK_{a1} = 1.99$ y un $pK_{a2} = 10.60$. Utilice la ecuación de Henderson-Hasselbalch para calcular la relación de las formas protonada y neutra a $pH = 2.50$. Calcule la relación de las formas desprotonada y neutra a $pH = 9.70$.
- 26.29** Utilizando códigos de una y tres letras para los aminoácidos, escriba las estructuras de todos los péptidos posibles que contengan los siguientes aminoácidos:
(a) Val, Ser, Leu (b) Ser, Leu₂, Pro
- 26.30** Prediga el producto de la reacción de la valina con los siguientes reactivos:
(a) CH_3CH_2OH , ácido (b) Dicarbonato de di-*ter*-butilo
(c) KOH , H_2O (d) CH_3COCl , piridina; después H_2O
- 26.31** Muestre cómo puede utilizar el método del acetamidomalonato para preparar los siguientes aminoácidos:
(a) Leucina (b) Triptófano
- 26.32** Muestre cómo puede preparar los siguientes aminoácidos utilizando una aminación reductiva:
(a) Metionina (b) Isoleucina
- 26.33** Muestre cómo puede preparar de forma enantioselectiva los siguientes aminoácidos:
(a) Pro (b) Val
- 26.34** La serina puede sintetizarse por una variación sencilla del método del amidomalonato utilizando formaldehído en lugar de un haluro de alquilo. ¿Cómo podría hacerse esto?
- 26.35** Escriba estructuras completas para los siguientes péptidos:
(a) C-H-E-M (b) P-E-P-T-I-D-E
- 26.36** Proponga dos estructuras para el tripéptido que da Leu, Ala, y Fen en la hidrólisis, pero no reacciona con isotiocianato de fenilo.
- 26.37** Muestre las etapas involucradas en una síntesis del Fen-Ala-Val utilizando el procedimiento de Merrifield.
- 26.38** Dibuje la estructura del producto derivado de PTH que obtendría por la degradación de Edman de los siguientes péptidos:
(a) I-L-P-F (b) D-T-S-G-A
- 26.39** Observe las cadenas laterales de los 20 aminoácidos en la tabla 26.1, y piense acerca de lo que *no* está presente. Por ejemplo, ninguno de los 20 contiene un aldehído o un grupo carbonilo de una cetona. ¿Esto es una de las omisiones de la naturaleza, o existe una razón química probable? ¿Qué complicaciones podría ocasionar un grupo carbonilo de un aldehído o una cetona?
- 26.40** Las partes helicoidales α de la mioglobina y de otras proteínas se detienen siempre que se encuentra un residuo de prolina en la cadena. ¿Por qué nunca se presenta la prolina en una hélice α de una proteína?
- 26.41** ¿Cuáles enlaces amida se rompen en el polipéptido siguiente por la tripsina?
¿Cuáles por la quimotripsina?
Fen-Leu-Met-Lis-Tir-Asp-Gli-Gli-Arg-Val-Ile-Pro-Tir
- 26.42** ¿Qué tipos de reacciones catalizan las clases de las siguientes enzimas?
(a) Hidrolasas (b) Liasas (c) Transferasas
- 26.43** ¿Cuáles de los siguientes aminoácidos son más probables que se encuentren en el exterior de una proteína globular, y cuáles en el interior? Explique.
(a) Valina (b) Ácido aspártico (c) Fenilalanina (d) Lisina

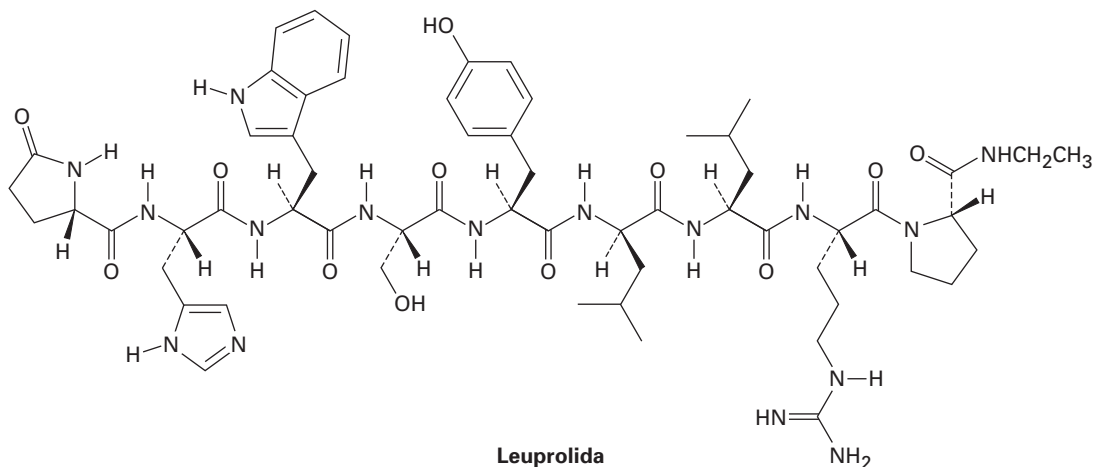
26.44 La resina de poliestireno clorometilado que se utiliza para la síntesis de péptidos en fase sólida de Merrifield se prepara cuando se trata el poliestireno con éter clorometil metílico y como catalizador un ácido de Lewis. Proponga un mecanismo para la reacción.



26.45 Un grupo protector Fmoc puede eliminarse de un aminoácido cuando se trata con la amina básica piperidina. Proponga un mecanismo.

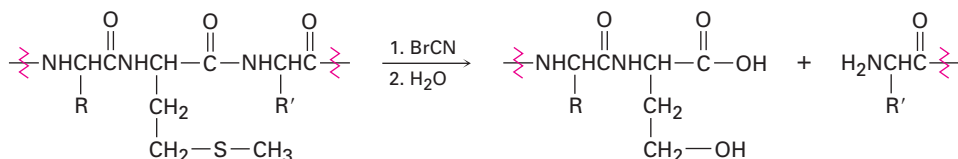


26.46 La leuprolida es un nonapéptido sintético utilizado para tratar la endometriosis en la mujer y el cáncer prostático en el hombre.



- Se han modificado en la leuprolida los aminoácidos C-terminal y N-terminal. Identifique las modificaciones.
- Uno de los nueve aminoácidos en la leuprolida tiene estereoquímica D en lugar de la L usual. ¿Cuál es?
- Escriba la estructura de la leuprolida utilizando abreviaturas de una y tres letras.
- ¿Qué carga esperaría que tenga la leuprolida a pH neutro?

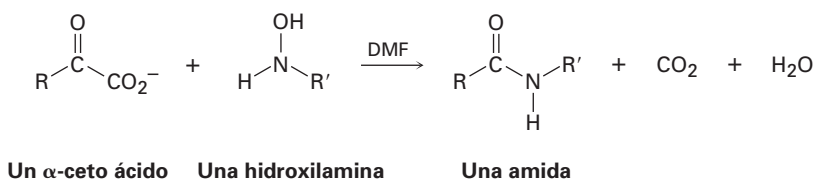
26.47 Las proteínas pueden romperse específicamente en el enlace amida en el lado carboxilo de los residuos de metionina por la reacción con bromuro de cianógeno, $\text{BrC}\equiv\text{N}$.



La reacción ocurre en varios pasos:

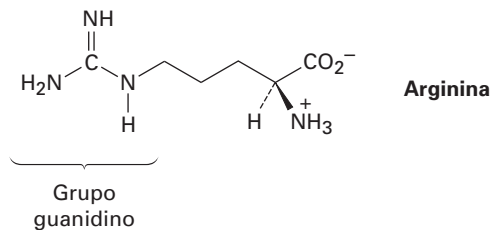
- El primer paso es una reacción de sustitución nucleofílica del azufre en la cadena lateral de la metionina con BrCN para dar un ion cianosulfonio, $[\text{R}_2\text{SCN}]^+$. Muestre la estructura del producto y proponga un mecanismo para la reacción.
- El segundo paso es una reacción $\text{S}_\text{N}2$ interna, con el oxígeno del grupo carbonilo del residuo de metionina desplazando el grupo saliente azufre cargado positivamente y formando un producto con anillo de cinco miembros. Muestre la estructura del producto y el mecanismo de su formación.
- El tercer paso es una reacción de hidrólisis para separar la cadena de péptido. El grupo carboxilo del antiguo residuo de metionina ahora es parte de un anillo de lactona (éster cíclico). Muestre la estructura de la lactona producida y el mecanismo de su formación.
- El paso final es una hidrólisis de la lactona para dar el producto mostrado. Muestre el mecanismo de la reacción.

26.48 Un nuevo método ingenioso para la síntesis de péptidos involucra la formación de un enlace amida por la reacción de un α -ceto ácido con una *N*-alquilhidroxilamina:

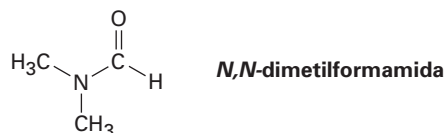


Se piensa que la reacción ocurre por la adición nucleofílica de la *N*-alquilhidroxilamina al ceto ácido como si se formara una oxima (sección 19.8), seguida por descarboxilación y eliminación del agua. Muestre el mecanismo.

26.49 La arginina, el más básico de los 20 aminoácidos comunes, contiene un grupo funcional *guanidino* en su cadena lateral. Explique, utilizando estructuras resonantes para mostrar cómo se estabiliza el grupo protonado guanidino.



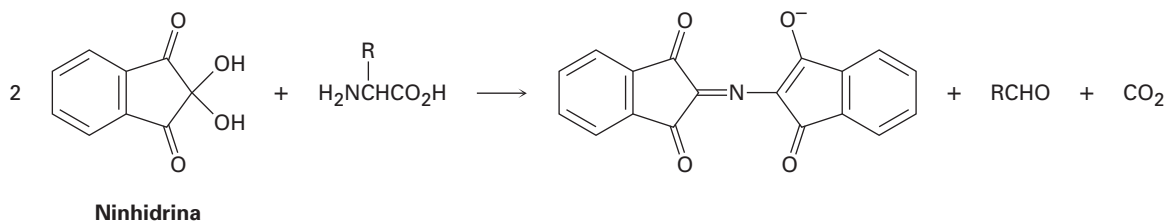
- 26.50** El citocromo *c* es una enzima que se encuentra en las células de todos los organismos aeróbicos. El análisis elemental del citocromo *c* muestra que contiene 0.43% de hierro. ¿Cuál es la masa molecular mínima de esta enzima?
- 26.51** La evidencia para la rotación restringida alrededor de los enlaces amida CO–N proviene de los estudios de RMN. A temperatura ambiente, el espectro de RMN-¹H de la *N,N*-dimetilformamida muestra tres señales: 2.9 ppm (singulete, 3H), 3.0 ppm (singulete, 3 H), 8.0 ppm (singulete, 1 H). Sin embargo, a medida que aumenta la temperatura los dos singuletes en 2.9 ppm y 3.0 ppm se combinan lentamente. A 180 °C, el espectro de RMN-¹H muestra sólo dos señales: 2.95 ppm (singulete, 6 H) y 8.0 ppm (singulete, 1 H). Explique este comportamiento dependiente de la temperatura.



- 26.52** Proponga una estructura para un octapéptido que muestra la composición Asp, Gli₂, Leu, Fen, Pro₂, Val en el análisis de aminoácidos. El análisis de Edman muestra un grupo N-terminal glicina, y la leucina es el grupo C-terminal. La hidrólisis ácida da los fragmentos siguientes:



- 26.53** La reacción de la ninhidrina con un α -aminoácido ocurre en varios pasos:
- El primer paso es la formación de una imina por la reacción del aminoácido con la ninhidrina. Muestre su estructura y el mecanismo de su formación.
 - El segundo paso es una descarboxilación. Muestre la estructura del producto y el mecanismo de la reacción de descarboxilación.
 - El tercer paso es la hidrólisis de una imina para producir una amina y un aldehído. Muestre las estructuras de ambos productos y el mecanismo de la reacción de hidrólisis.
 - El paso final es la formación del anión púrpura. Muestre el mecanismo de la reacción.



- 26.54** Dibuje formas resonantes para el anión púrpura obtenido por la reacción de la ninhidrina con un α -aminoácido (problema 26.53).
- 26.55** Observe la estructura de la insulina humana (sección 26.7), e indique dónde se rompe cada cadena en la molécula por la tripsina y por la quimotripsina.

26.56 ¿Cuál es la estructura de un nonapéptido que da los fragmentos siguientes cuando se rompe?

Ruptura por tripsina: Val-Val-Pro-Tir-Leu-Arg, Ser-Ile-Arg

Ruptura por quimotripsina: Leu-Arg, Ser-Ile-Arg-Val-Val-Pro-Tir

26.57 La oxitocina, una hormona nonapeptídica secretada por la glándula pituitaria, funciona estimulando la contracción uterina y la lactación durante el parto. Se determinó su secuencia a partir de la siguiente evidencia:

1. La oxitocina es un compuesto cíclico que contiene un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína.
2. Cuando se reduce el puente disulfuro, la oxitocina tiene la constitución Asn, Cis₂, Gln, Gli, Ile, Leu, Pro, Tir.
3. La hidrólisis parcial de la oxitocina reducida produce siete fragmentos: Asp-Cis, Ile-Glu, Cis-Tir, Leu-Gli, Tir-Ile-Glu, Glu-Asp-Cis, Cis-Pro-Leu.
4. La Gli es el grupo C-terminal.
5. Los aminoácidos Glu y Asp están presentes como sus amidas de cadena lateral (Gln y Asn) en lugar de como ácidos libres de cadena lateral.

¿Cuál es la secuencia de aminoácidos de la oxitocina reducida? ¿Cuál es la estructura de la oxitocina?

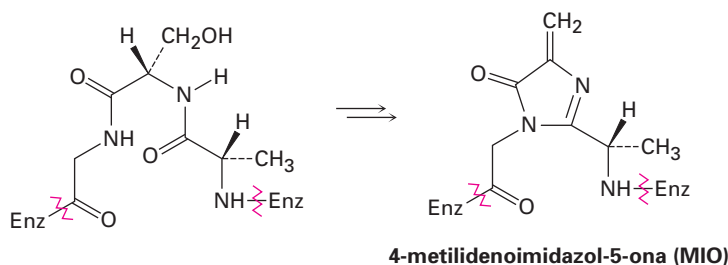
26.58 El *aspartame*, un endulzante no nutritivo vendido bajo el nombre comercial de NutraSweet (entre otros), es el éster metílico de un dipéptido simple, Asp-Fen-OCH₃.

- (a) Dibuje la estructura del aspartame
- (b) El punto isoeléctrico del aspartame es de 5.9. Dibuje la estructura principal presente en una disolución acuosa a este pH.
- (c) Dibuje la forma principal del aspartame presente al pH fisiológico = 7.3.

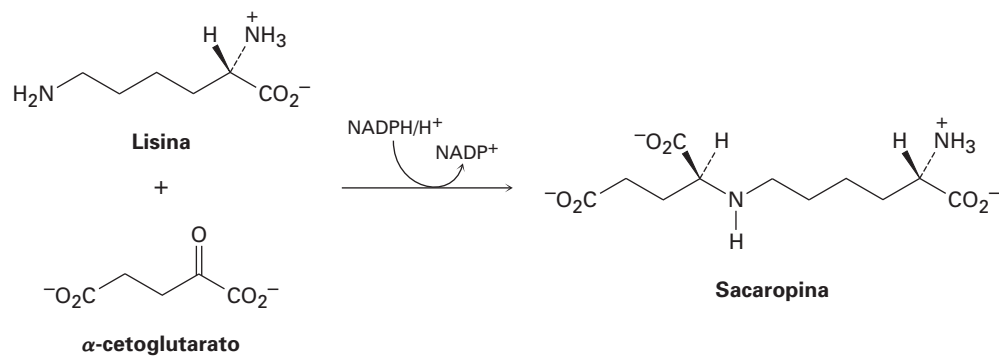
26.59 Remítase a la figura 26.2 y proponga un mecanismo para el paso final en la degradación de Edman —el rearreglo catalizado por un ácido del derivado de ATZ al derivado de PTH.

26.60 Los aminoácidos se metabolizan por una reacción de transaminación en la que el grupo -NH₂ del aminoácido cambia posiciones con el grupo ceto de un α -ceto ácido. Los productos son un nuevo aminoácido y un nuevo α -ceto ácido. Muestre el producto de la transaminación de la isoleucina.

26.61 El primer paso en la degradación biológica de la histidina es la formación de una 4-metilidenoimidazol-5-ona (MIO) por la ciclación de un segmento de la cadena peptídica en la enzima histidina amoniaco liasa. Proponga un mecanismo.



26.62 La primera etapa en la degradación biológica de la lisina es la aminación reductiva con α -cetoglutarato para dar sacaropina. El fosfato del dinucleótido nicotinamida adenina (NADPH), un relativo de la NADH, es el agente reductor. Muestre el mecanismo.



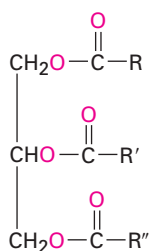


27

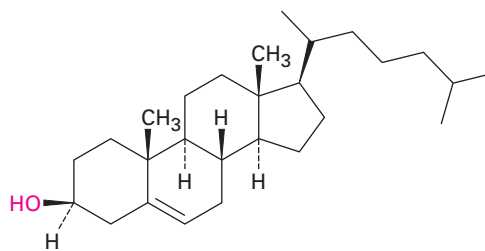
Biomoléculas: lípidos

Los **lípidos** son moléculas orgánicas que se encuentran en la naturaleza y que tienen una solubilidad limitada en agua, y que pueden aislarse a partir de organismos por extracción con disolventes orgánicos no polares. Son ejemplos las grasas, los aceites, las ceras, varias vitaminas y hormonas, y la mayor parte de los componentes no proteínicos de las membranas celulares. Obsérvese que esta definición difiere de la utilizada para los carbohidratos y proteínas, en la que los lípidos se definen por una propiedad física (solubilidad) más que por su estructura. De los muchos tipos de lípidos, se estudiarán en este capítulo sólo algunos de ellos: triacilgliceroles, eicosanoides, terpenoides y esteroides.

Los lípidos se clasifican en dos tipos generales: aquellos que son semejantes a las grasas y las ceras, los cuales contienen enlaces éster y pueden hidrolizarse, y aquellos semejantes al colesterol y otros esteroides, los cuales no tienen enlaces éster y no pueden hidrolizarse.



Grasa animal —un triéster
(R, R', R'' = cadenas C₁₁-C₁₉)



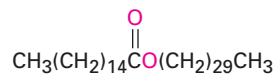
Colesterol

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Ya hemos cubierto dos de las cuatro clases principales de biomoléculas —proteínas y carbohidratos— y nos quedan dos. En este capítulo estudiaremos los lípidos, la clase más grande y más diversa de las biomoléculas, veremos su estructura, función y metabolismo.

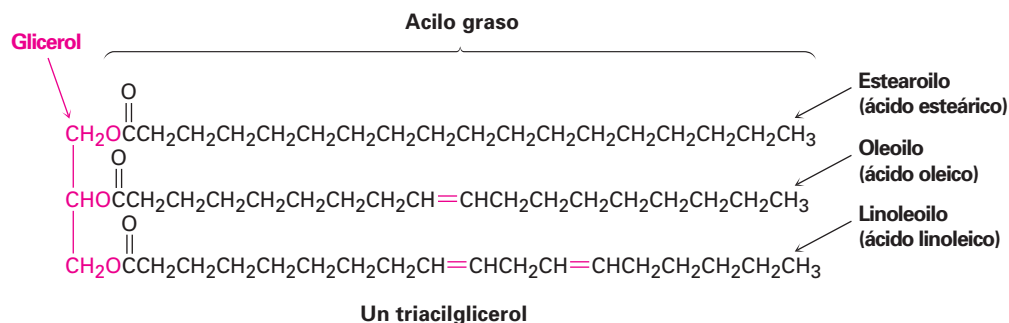
27.1 Ceras, grasas y aceites

Las **ceras** son mezclas de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga con alcoholes de cadena larga. Por lo general, el ácido carboxílico tiene un número par de carbonos de 16 a 36, mientras que los alcoholes tienen un número par de carbonos de 24 a 36. Por ejemplo, uno de los componentes principales de la cera de abeja es el hexadecanoato de triacontilo, el éster del alcohol triacontanol C_{30} y el ácido hexadecanoico C_{16} . Los recubrimientos protectores cerosos en la mayor parte de las frutas, bayas, hojas y pieles de los animales tienen estructuras similares.



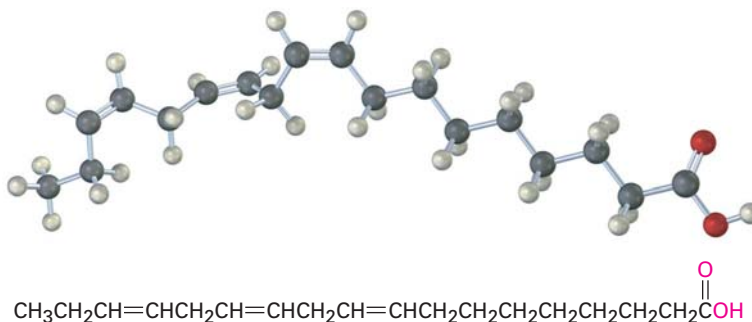
Hexadecanoato de triacontilo (de la cera de abeja)

Las **grasas** animales y los **aceites** vegetales son los lípidos que se encuentran distribuidos más ampliamente en la naturaleza. Aunque parecen diferentes —las grasas animales como la mantequilla y la manteca son sólidos, mientras que los aceites vegetales como el aceite de maíz y el de cacahuete son líquidos—, sus estructuras están estrechamente relacionadas. Químicamente, las grasas y los aceites son *triglicéridos*, o **triacilgliceroles** —triésteres de glicerol con tres ácidos carboxílicos de cadena larga llamados **ácido grasos**—. Los animales utilizan las grasas como almacenamiento de energía a largo plazo, debido a que están mucho menos oxidadas que los carbohidratos y proveen casi seis veces tanta energía que una masa equivalente del glucógeno hidratado almacenado.



La hidrólisis de una grasa o de un aceite con NaNOH acuoso produce glicerol y tres ácidos grasos. Por lo general, los ácidos grasos no están ramificados y contienen un número par de átomos de carbono entre 12 y 20. Si se presentan enlaces dobles, tienen principalmente, aunque no completamente, geometría *Z* o *cis*. Los tres ácidos grasos de una molécula de un triacilglicerol específico no son necesariamente los mismos, y es probable que la grasa o el aceite de una fuente dada sea una mezcla compleja de varios triacilgliceroles distintos. La tabla 27.1 enlista algunos de los ácidos grasos de ocurrencia más común, y la tabla 27.2 enlista la composición aproximada de los aceites y las grasas de distintas fuentes.

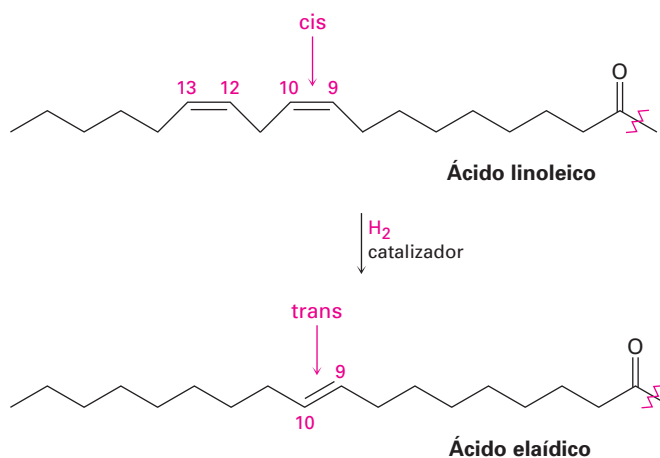
Se conocen más de 100 ácidos grasos diferentes, y casi 40 se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza. El ácido palmítico (C_{16}) y el ácido esteárico (C_{18}) son los ácidos grasos saturados más abundantes; los ácidos oleico y linoleico (ambos C_{18}) son los ácidos grasos insaturados que abundan más. El ácido oleico es *monoinsaturado* dado que sólo tiene un enlace doble, mientras que los ácidos linoleico, linolénico y araquidónico son **ácidos grasos poliinsatura-**



Ácido linolénico, un ácido graso poliinsaturado

La información en la tabla 27.1 muestra que los ácidos grasos insaturados tienen por lo general puntos de fusión menores que sus contrapartes saturados, una tendencia que también es cierta para los triacilgliceroles. Dado que los aceites vegetales tienen por lo general una proporción más alta de ácidos grasos insaturados que saturados, que las grasas animales (tabla 27.2), tienen puntos de fusión bajos. La diferencia es una consecuencia de la estructura. Las grasas saturadas tienen una forma uniforme que les permite ordenarse eficientemente en un retículo cristalino; sin embargo, en los aceites vegetales insaturados los enlaces C=C introducen doblamientos y deformaciones en las cadenas de hidrocarburo, lo que hace más difícil la formación cristalina. Mientras más dobles enlaces haya, es más difícil para las moléculas cristalizarse y es más bajo el punto de fusión del aceite.

Los enlaces C=C en los aceites vegetales pueden reducirse por una hidrogenación catalítica, realizada típicamente a temperatura alta utilizando un catalizador de níquel, para producir grasas saturadas sólidas o semisólidas. La margarina y algunas especies de manteca se producen hidrogenando aceite de soya, cacahuete o semilla de algodón hasta que se obtiene la consistencia apropiada. Desafortunadamente, la reacción de hidrogenación se acompaña por alguna isomerización cis-trans de los enlaces dobles restantes, lo que produce grasas con alrededor de 10% al 15% de ácidos grasos insaturados trans. La ingesta de ácidos grasos trans aumenta los niveles de colesterol en la sangre, por lo que incrementan el riesgo de problemas cardiacos. Un ejemplo es la conversión de ácido linoleico en ácido eláidico.

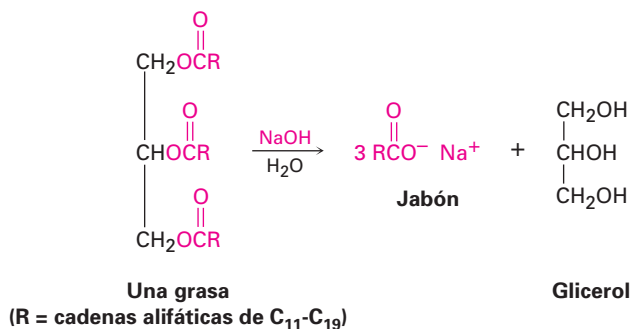


Problema 27.1 La cera de carnauba, utilizada en pulidores de pisos y muebles, contiene un éster de un alcohol C_{32} de cadena lineal con un ácido carboxílico C_{20} de cadena lineal. Dibuje su estructura.

Problema 27.2 Dibuje estructuras del tripalmitato de glicerilo y del trioleato de glicerilo. ¿Cuál esperaría que tenga un punto de fusión más alto?

27.2 Jabón

Se ha conocido el jabón desde al menos en el año 600 a.C., cuando los fenicios preparaban un material cuajado hirviendo grasa de cabra con extractos de ceniza de madera; sin embargo, las propiedades limpiadoras del jabón no se reconocían ampliamente y el uso del jabón no se hizo extenso hasta el siglo XVIII. Químicamente, el jabón es una mezcla de las sales de sodio o de potasio de los ácidos grasos de cadena larga producidas por la hidrólisis (*saponificación*) del ácido graso de origen animal con álcali. La ceniza de madera se utilizaba como una fuente de álcali hasta inicios del siglo XVIII, cuando se volvió asequible el desarrollo del proceso de LeBlanc para preparar Na_2CO_3 hirviendo sulfato de sodio con piedra caliza.



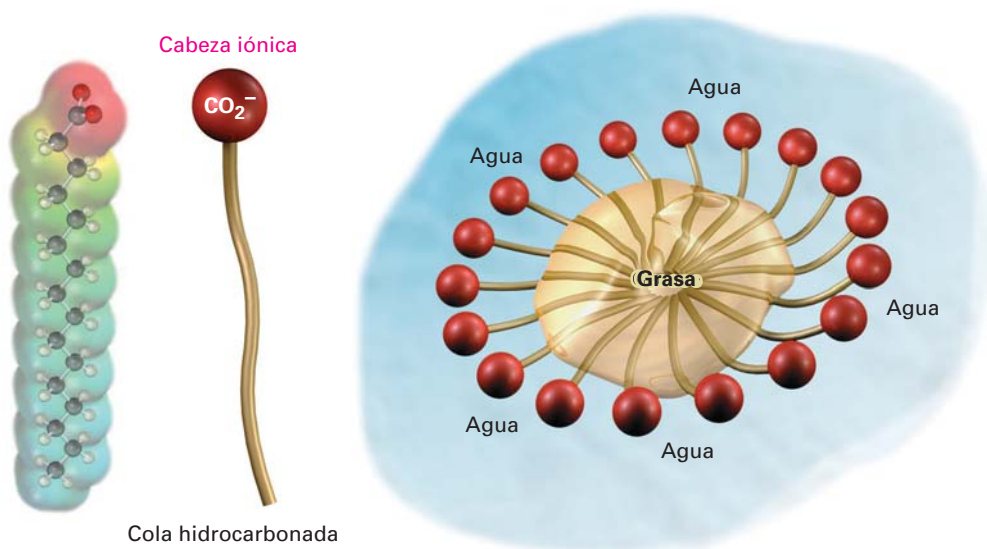
Los cuajados de jabón crudo contienen glicerol y álcali en exceso, al igual que el jabón, pero pueden purificarse hirviéndolos con agua y adicionando NaCl o KCl para precipitar las sales de carboxilato puras. El jabón refinado que se precipita se seca, perfuma y comprime en barras para el uso doméstico. Se adicionan colorantes para producir jabones de color, antisépticos para jabones medicinales, y piedra pómez para jabones que restrieguen, y se insufla aire para que floten. Sin embargo, a pesar de estos tratamientos extras e independientemente de su precio, todos los jabones son básicamente iguales.

Los jabones actúan como limpiadores debido a que los dos extremos de una molécula de jabón son muy diferentes. El extremo carboxilato de la molécula de cadena larga es iónico y, por tanto, hidrofílico (sección 21.3), es decir, atraído por el agua. Sin embargo, la porción larga hidrocarbonada de la molécula es no polar e hidrofóbica, por lo que evita el agua y, por tanto, más soluble en aceites. El efecto neto de estas dos tendencias opuestas es que los jabones son atraídos por los aceites y por el agua, por tanto, son útiles como limpiadores.

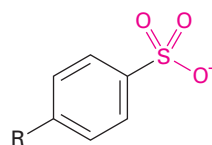
Cuando los jabones se dispersan en agua, las colas de las largas cadenas hidrocarbonadas se unen y agrupan en el interior de una esfera hidrofóbica enredada, mientras que las cabezas iónicas sobre la superficie se adhieren a la capa

de agua. En la figura 27.1 se muestran estos agrupamientos esféricos, llamados **micelas**. Las gotas de grasa y aceite se solubilizan en agua cuando son cubiertas por las colas no polares de las moléculas de jabón en el centro de las micelas; una vez solubilizadas, la grasa y la suciedad pueden enjuagarse.

Figura 27.1 Una micela de jabón solubilizando a una partícula de grasa en agua. Un mapa de potencial electrostático del ácido graso muestra cómo la carga negativa se localiza en el grupo de la cabeza.



Aunque los jabones son muy útiles, también tienen algunas desventajas. En agua dura, la cual contiene iones metálicos, los carboxilatos de sodio solubles se convierten en sales insolubles de magnesio y calcio, lo que deja el anillo familiar de suciedad alrededor de la tina de baño y el color grisáceo en la ropa blanca. Los químicos han superado estos problemas sintetizando una clase de detergentes basados en sales de ácidos alquilbencensulfónicos de cadena larga. El principio de los detergentes sintéticos es el mismo que el de los jabones: el extremo de alquilbenceno en la molécula lo es por la grasa, mientras que el extremo del sulfonato aniónico lo es por el agua. Sin embargo, a diferencia de los jabones, los detergentes preparados de sulfonato no forman sales metálicas insolubles en agua dura y no dejan una suciedad desagradable.



Un detergente sintético
(R = una mezcla de cadenas de C_{12})

Problema 27.3 Dibuje la estructura del oleato de magnesio, un componente de la suciedad en la tina de baño.

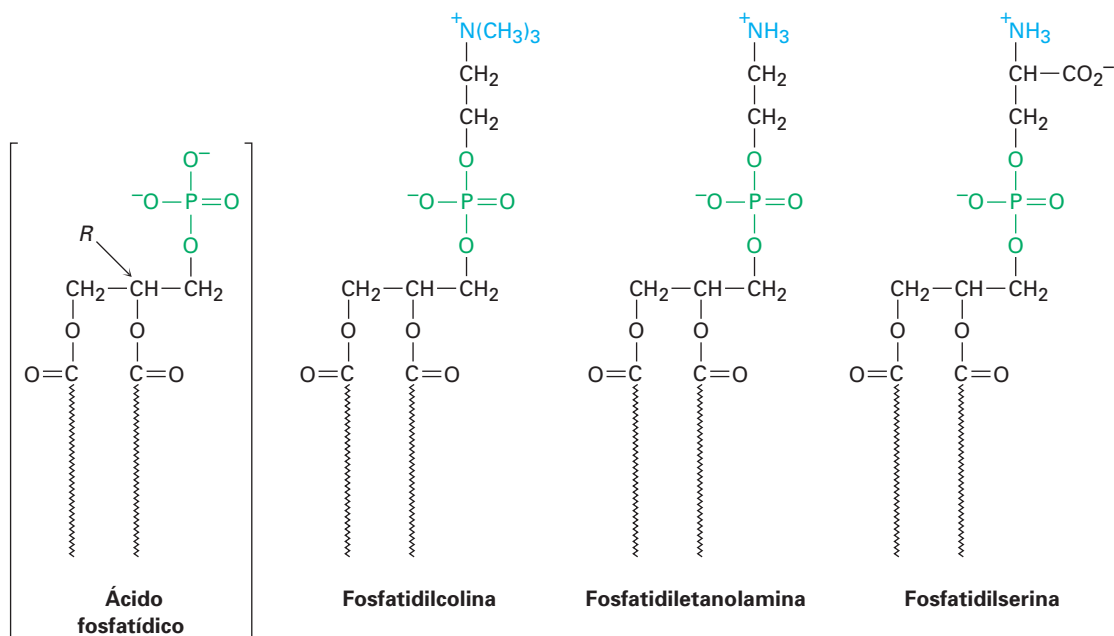
Problema 27.4 Escriba la reacción de saponificación del monopalmitato de gliceril dioleato con NaOH acuoso.

27.3 Fosfolípidos

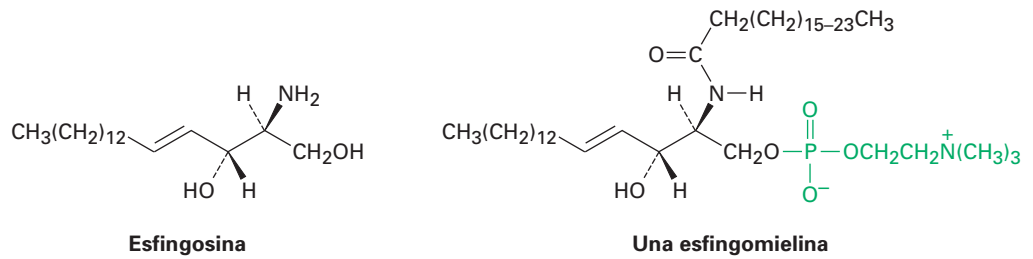
Al igual que las ceras, las grasas y los aceites son ésteres de ácidos carboxílicos, los **fosfolípidos** son diésteres del ácido fosfórico, H_3PO_4 .



Los fosfolípidos son de dos clases generales: *glicerofosfolípidos* y *esfingomielinas*. Los glicerofosfolípidos se basan en el ácido fosfatídico, el cual contiene un esqueleto de glicerol unido por enlaces éster a dos ácidos grasos y a un ácido fosfórico. Aunque los residuos de ácidos grasos pueden ser cualquiera de las unidades C_{12} - C_{20} comúnmente presentes en las grasas, el grupo acilo en el C1 por lo general es saturado y el que está en el C2 es insaturado. El grupo fosfato en el C3 también está unido a un amino alcohol como la colina $[HOCH_2CH_2N(CH_3)_3]^+$, la etanolamina $(HOCH_2CH_2NH_2)$, o la serina $[HOCH_2CH(NH_2)CO_2H]$. Los compuestos son quirales y tienen una configuración *L*, o *R*, en el C2.

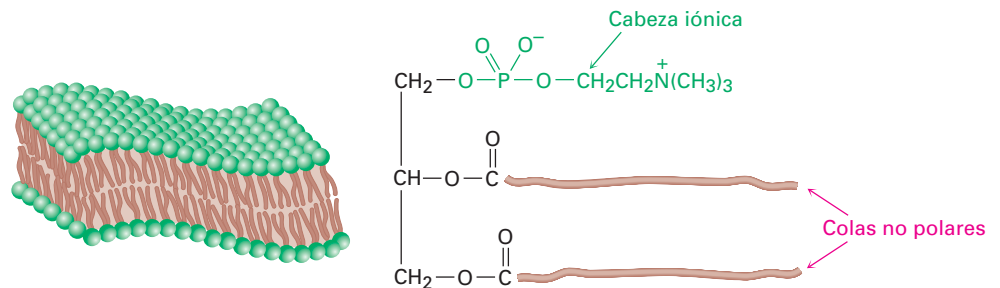


Las esfingomielinas son el segundo grupo principal de los fosfolípidos. Estos compuestos tienen esfingosina o una dihidroxiamina relacionada como su estructura y son particularmente abundantes en el cerebro y en el tejido nervioso, donde son el constituyente principal del recubrimiento alrededor de las fibras nerviosas.



Los fosfolípidos se encuentran ampliamente en los tejidos de plantas y animales y constituyen aproximadamente del 50 al 60% de las membranas celulares. Debido a que son semejantes a los jabones, tienen una cola larga hidrocarbonada no polar unida a una cabeza iónica polar, los fosfolípidos en la membrana celular se organizan en una **bicapa lipídica** de casi 5.0 nm (50 Å) de grosor. Como se muestra en la figura 27.2, las colas no polares se agregan en el centro de la bicapa casi de la misma manera en que las colas de los jabones se agregan en el centro de una micela. Esta bicapa sirve como una barrera eficaz para el paso de agua, iones y otros componentes hacia dentro y fuera de las células.

Figura 27.2 Agregación de glicerofosfolípidos en la bicapa lipídica que compone las membranas celulares.



27.4 Prostaglandinas y otros eicosanoides

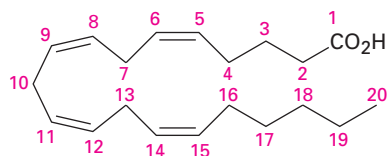
Las **prostaglandinas** son un grupo de lípidos de C_{20} que contienen un anillo de cinco miembros con dos cadenas laterales largas. Aisladas por primera vez en la década de 1930 por Ulf von Euler, en el Instituto Karolinska en Suecia, gran parte del trabajo estructural y químico en las prostaglandinas fue realizado por Sune Bergström y Bengt Samuelsson. El nombre *prostaglandina* se deriva del hecho de que los compuestos fueron aislados por primera vez a partir de las glándulas de la próstata de la oveja, pero posteriormente se ha demostrado que están presentes en cantidades pequeñas en todos los tejidos y fluidos del cuerpo.

Las varias docenas de prostaglandinas conocidas tienen un intervalo extraordinariamente amplio de efectos biológicos. Entre sus muchas propiedades, pueden disminuir la presión arterial, afectar la acumulación de plaquetas en la sangre durante la coagulación, disminuir las secreciones gástricas, controlar la inflamación, afectar el funcionamiento de los riñones, afectar los sistemas reproductivos y estimular las contracciones del útero durante el parto.

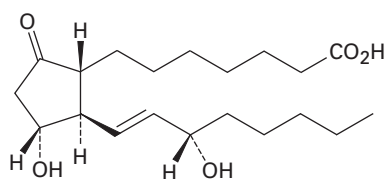
Las prostaglandinas, junto con los compuestos llamados tromboxanos y los leucotrienos, preparan una clase de compuestos llamados **eicosanoides** debido a que se derivan biológicamente a partir del ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico,

o ácido araquidónico (figura 27.3). Las prostaglandinas (PG) tienen un anillo de ciclopentano con dos cadenas laterales largas; los tromboxanos (TX) tienen un anillo con seis miembros que contiene oxígeno; y los leucotrienos (LT) son acíclicos.

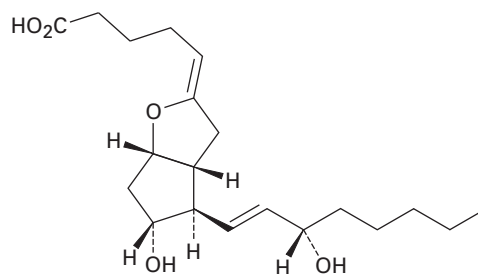
Figura 27.3 Estructuras de algunos eicosanoides representativos. Todos se derivan biológicamente a partir del ácido araquidónico.



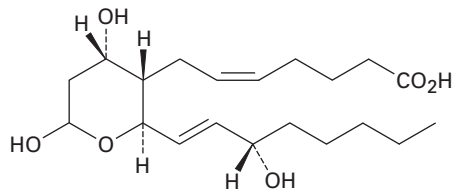
Ácido araquidónico



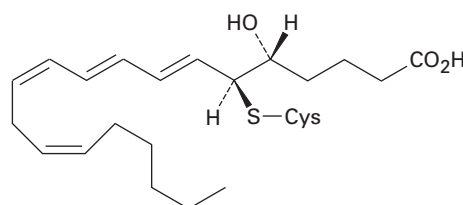
Prostaglandina E₁ (PGE₁)



Prostaglandina I₂ (PGI₂) (prostacilina)



Tromboxano B₂ (TXB₂)

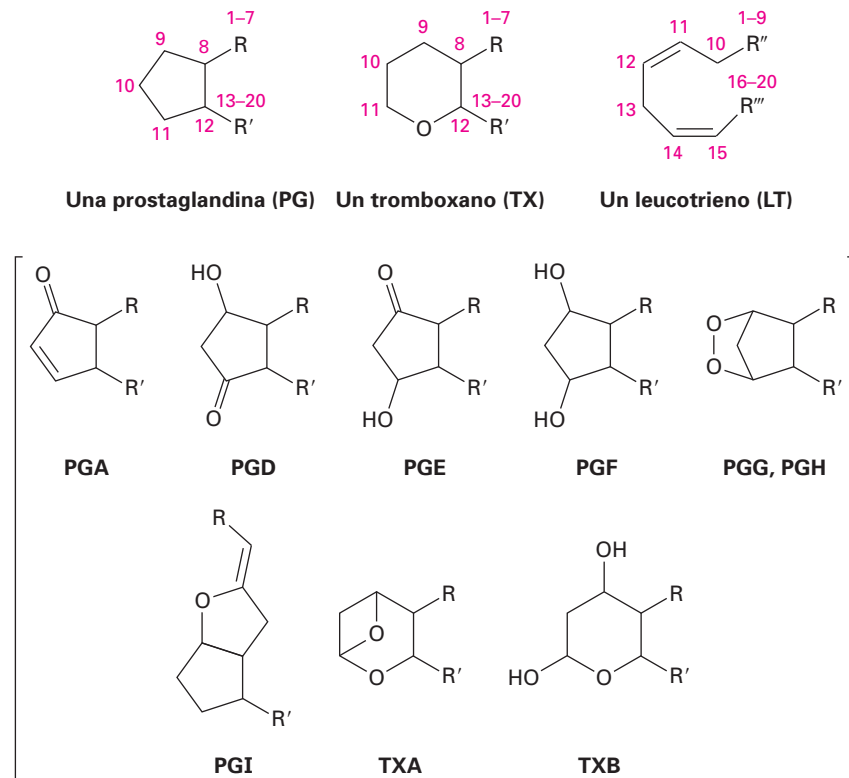


Leucotrieno E₄ (LTE₄)

Ulf Svante von Euler	Sune K. Bergström	Bengt Samuelsson
<p>Ulf Svante von Euler (1905-1983) nació en Estocolmo, Suecia, en una distinguida familia académica. Su padre, Hans von Euler-Chelpin, recibió en 1929 el Premio Nobel de Química; su padrino, Svante Arrhenius, recibió en 1903 el Premio Nobel de Química; y su madre tenía un doctorado en botánica. Von Euler recibió su título de Doctor en Medicina por el Instituto Karolinska en 1930, y permaneció ahí toda su carrera (1930-1971). Recibió en 1970 el Premio Nobel de Medicina por su trabajo sobre la transmisión química en los impulsos nerviosos.</p>	<p>Sune K. Bergström (1916-2004) nació en Estocolmo, Suecia, y recibió su título de Doctor en Medicina por el Instituto Karolinska en 1944. Fue profesor en la Universidad de Lund (1947-1958) antes de regresar al Instituto Karolinska en 1958. Compartió en 1982 el Premio Nobel de Medicina por su trabajo en la identificación y estudio de las prostaglandinas.</p>	<p>Bengt Samuelsson (1934-) nació en Halmstad, Suecia, y recibió dos grados, el de Doctor (1960) y el de Médico (1961), por el Instituto Karolinska, donde trabajó con Sune Bergström. Permaneció en el Instituto Karolinska como profesor y compartió en 1982 el Premio Nobel de Medicina con Bergström y John R. Vane.</p>

Los eicosanoides se nombran basándose en su sistema de anillo (PG, TX o LT), el patrón de sustitución, y el número de enlaces dobles. Los varios patrones de sustitución en el anillo se indican por una letra como en la figura 27.4, y el número de enlaces dobles se indica por el subíndice, por tanto, la PGE₁ es una prostaglandina con el patrón de sustitución "E" y un enlace doble. La numeración de los átomos en los varios eicosanoides es el mismo que en el ácido araquidónico, comenzando con el carbono del -CO₂H como C1, continuando alrededor del anillo y finalizando con el carbono del -CH₃ en el otro extremo de la cadena como C20.

Figura 27.4 El sistema de nomenclatura para los eicosanoides.



La biosíntesis de eicosanoides comienza con la conversión del ácido araquidónico a PGH₂, catalizada por la PGH sintasa (PGHS) multifuncional, también llamada ciclooxigenasa (COX). Existen dos enzimas distintas, PGHS-1 y PGHS-2 (o COX-1 y COX-2), las cuales llevan a cabo la misma reacción pero parecen funcionar independientemente. La COX-1 realiza la producción fisiológica normal de las prostaglandinas, y la COX-2 produce prostaglandina adicional en respuesta a la artritis u otras condiciones inflamatorias. El Vioxx, Celebrex, Bextra y varios otros fármacos inhiben de forma selectiva la enzima COX-2 pero también parecen ocasionar potencialmente serios problemas cardíacos en pacientes debilitados. (Véase el *Enfocado a...* del capítulo 15.)

La PGHS lleva a cabo dos transformaciones, una reacción inicial del ácido araquidónico con O₂ para producir PGG₂ y una reducción subsecuente del grupo hidroperóxido (-OOH) al alcohol PGH₂. La secuencia de pasos involucrados en estas transformaciones fue mostrada en la figura 7.9, página 244.

El procesamiento posterior de la PGH_2 conduce a otros eicosanoides; por ejemplo, la PGE_2 se origina por una isomerización de la PGH_2 catalizada por la PGE sintasa (PGES). La coenzima glutatona es necesaria para la actividad enzimática, aunque no cambia químicamente durante la isomerización y su función no se ha comprendido totalmente. Una posibilidad es que el anión tiolato de glutatona rompa el enlace $\text{O}-\text{O}$ en la PGH_2 por un ataque tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ en uno de los átomos de oxígeno, lo que da un tioperóxido como intermediario ($\text{R}-\text{S}-\text{O}-\text{R}'$) que elimina la glutatona para dar la cetona (figura 27.5).

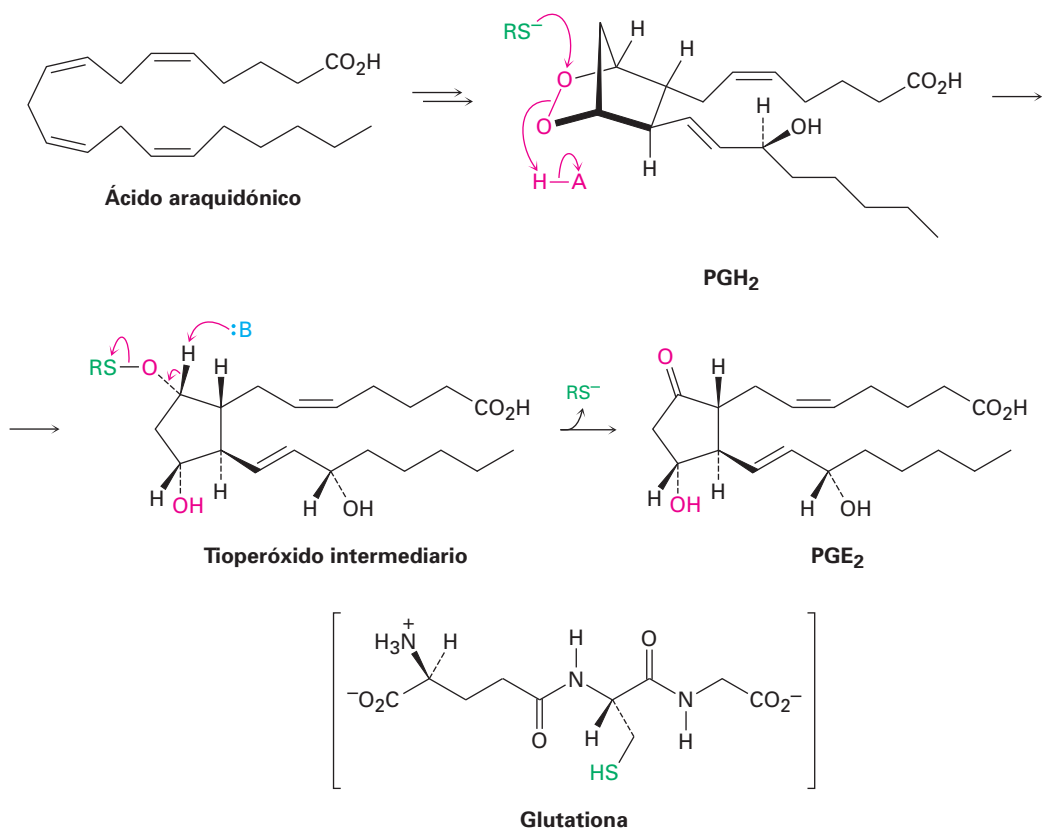


Figura 27.5 Mecanismo de la conversión de la PGH_2 en la PGE_2 .

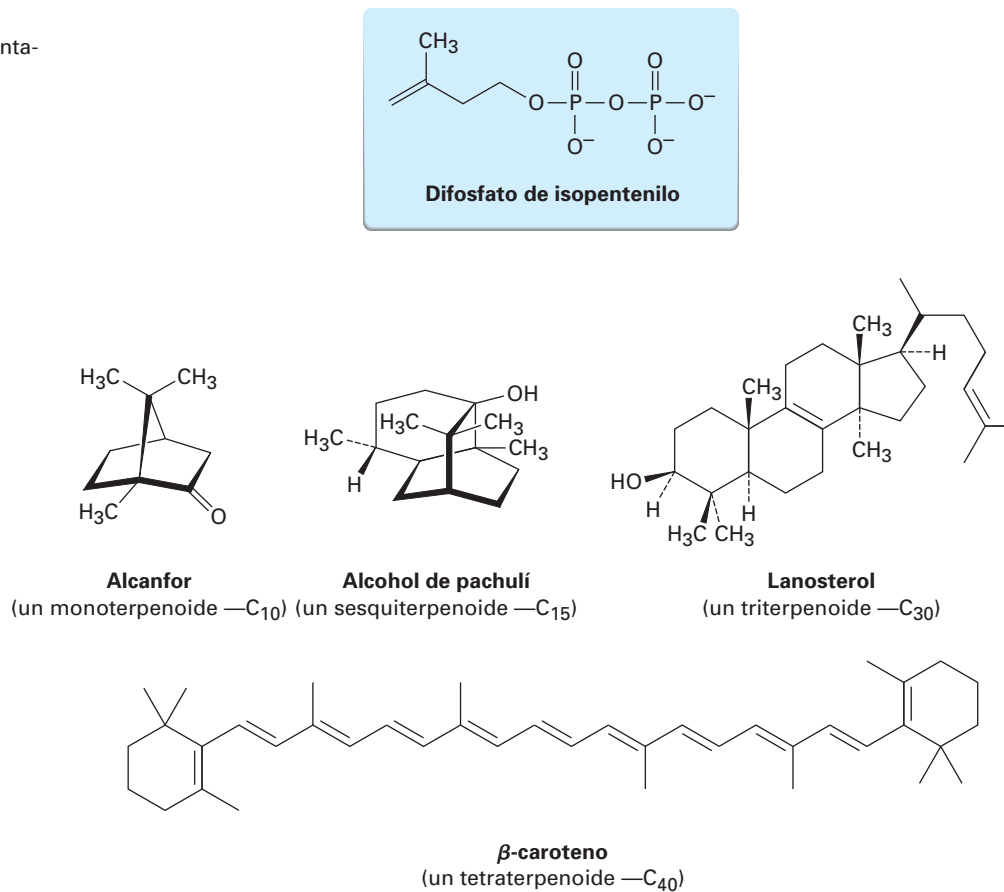
Problema 27.5 | Asigne la configuración R o S a cada centro quiral en la prostaglandina E_2 (figura 27.5), la más abundante y potente biológicamente de las prostaglandinas en los mamíferos.

27.5 Terpenoides

En el *Enfocado a...* del capítulo 6, “Terpenos: estado natural de los alquenos”, vimos brevemente los **terpenoides**, un grupo vasto y diverso de lípidos que se encuentra en todos los organismos vivos. A pesar de sus diferencias estructurales aparentes, todos los terpenoides están relacionados. Todos contienen un múltiplo de cinco carbonos y se derivan de forma biosintética a partir del precursor de cinco carbonos isopentil difosfato (figura 27.6). Nótese que formalmente, un

terpenoide contiene oxígeno, mientras que un *terpeno* es un hidrocarburo. Por simplicidad, utilizaremos el término *terpenoide* para referirse a ambos.

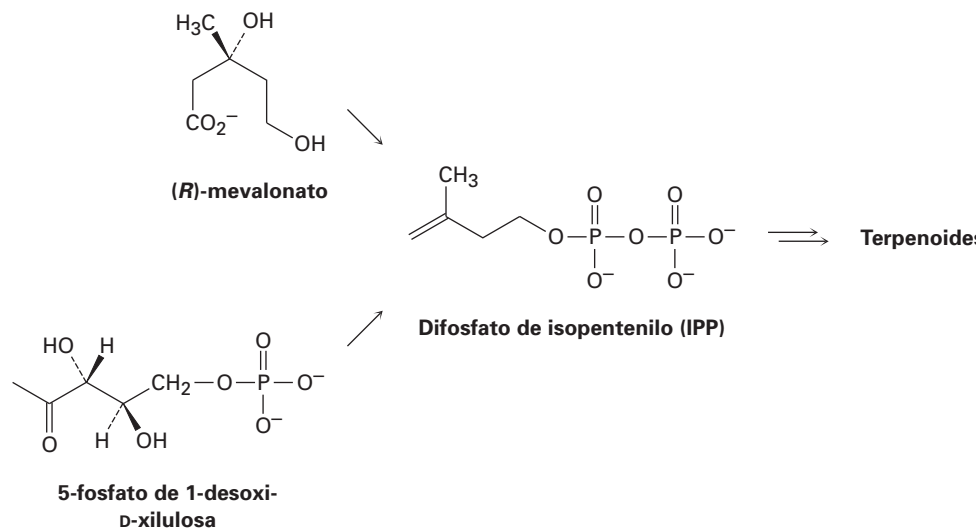
Figura 27.6 Estructuras de algunos terpenoides representativos.



Los terpenoides se clasifican de acuerdo con el número de los múltiplos de cinco carbonos que contienen; los *monoterpenoides* contienen 10 carbonos y se derivan a partir de dos difosfatos de isopentenilo; los *sesquiterpenoides* contienen 15 carbonos y se derivan a partir de tres difosfatos de isopentenilo; los *diterpenoides* contienen 20 carbonos y se derivan a partir de cuatro difosfatos de isopentenilo, y así sucesivamente, hasta llegar a los triterpenoides (C₃₀) y tetraterpenoides (C₄₀). Los monoterpeneos y los sesquiterpenoides se encuentran principalmente en plantas, bacterias y hongos, pero los terpenoides más grandes se encuentran en plantas y animales; por ejemplo, el triterpenoide lanosterol es el precursor a partir del cual se preparan las hormonas esteroides, y el tetraterpenoide β-caroteno es una fuente de vitamina A (figura 27.6).

El terpenoide precursor difosfato de isopentenilo, llamado formalmente pirofosfato de isopentenilo y cuya abreviatura es IPP, se biosintetiza por dos rutas diferentes que dependen del organismo y la estructura del producto final. En los animales y en las plantas superiores, los sesquiterpenoides y los triterpenoides surgen principalmente a partir de la ruta del *mevalonato*, mientras que los monoterpeneos, los diterpenoides y los tetraterpenoides se biosintetizan por la ruta del *5-fosfato de 1-desoxixilulosa (DXP)*. En las bacterias se utilizan ambas

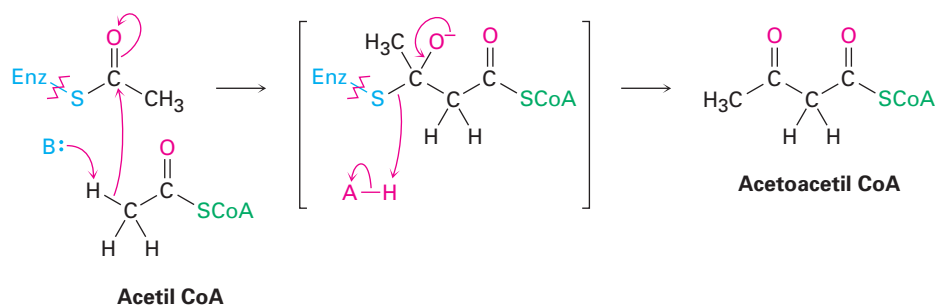
rutas, y sólo veremos la ruta del mevalonato, la cual es más común y que se comprende mejor en la actualidad.



La ruta del mevalonato a difosfato de isopentenilo

Como se resume en la figura 27.7, la ruta del mevalonato comienza con la conversión de acetato en acetil CoA, seguida por la condensación de Claisen para producir acetoacetyl CoA. Una segunda reacción de condensación carbonílica con una tercera molécula de acetyl CoA, un proceso tipo aldólico, produce el compuesto con seis carbonos 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA, el cual se reduce para dar mevalonato. La fosforilación, seguida por la pérdida de CO_2 y del ion fosfato, completa el proceso.

Paso 1 de la figura 27.7: condensación de Claisen El primer paso en la biosíntesis del mevalonato es una condensación de Claisen (sección 23.7) para producir acetoacetyl CoA, una reacción catalizada por la acetoacetyl CoA acetiltransferasa. Primero se une un grupo acetilo a la enzima por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo con un grupo $-\text{SH}$ de la cisteína. La formación de un ion enolato a partir de una segunda molécula de acetyl CoA, seguida por una condensación de Claisen, genera el producto.

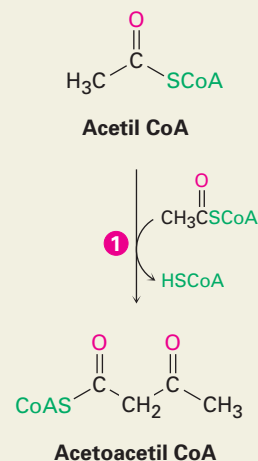


Paso 2 de la figura 27.7: condensación aldólica Después la acetoacetyl CoA experimenta una adición tipo aldólica (sección 23.1) de un ion enolato de la acetyl CoA en una reacción catalizada por la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa. La reacción ocurre de nuevo a partir de la formación inicial de un enlace tioéster

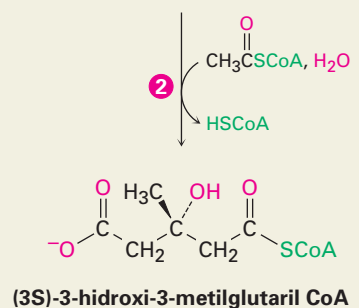
Figura 27.7 MECANISMO:

La ruta del mevalonato para la biosíntesis del difosfato de isopentenilo a partir de tres moléculas de acetil CoA. Los pasos individuales se explican en el texto.

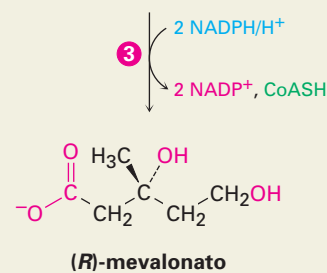
- 1 La condensación de Claisen de dos moléculas de acetil CoA da acetoacetil CoA.



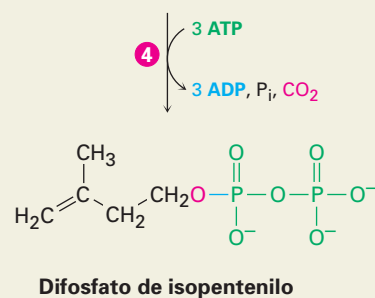
- 2 La condensación tipo aldólica de la acetoacetil CoA con una tercera molécula de acetil CoA, seguida por la hidrólisis, da (3S)-3-hidroxi-3-metilglutaril CoA.



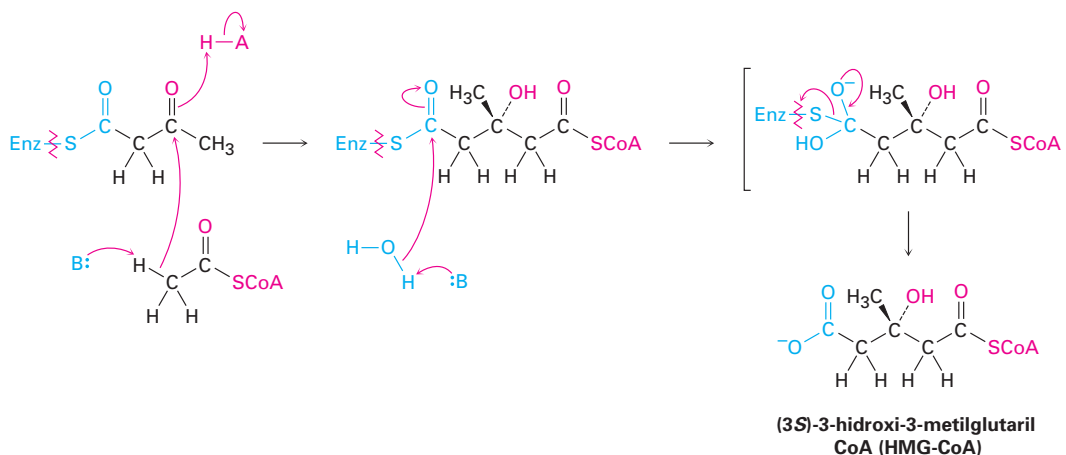
- 3 La reducción del grupo tioéster por 2 equivalentes de NADPH da (R)-mevalonato, un dihidroxi ácido.



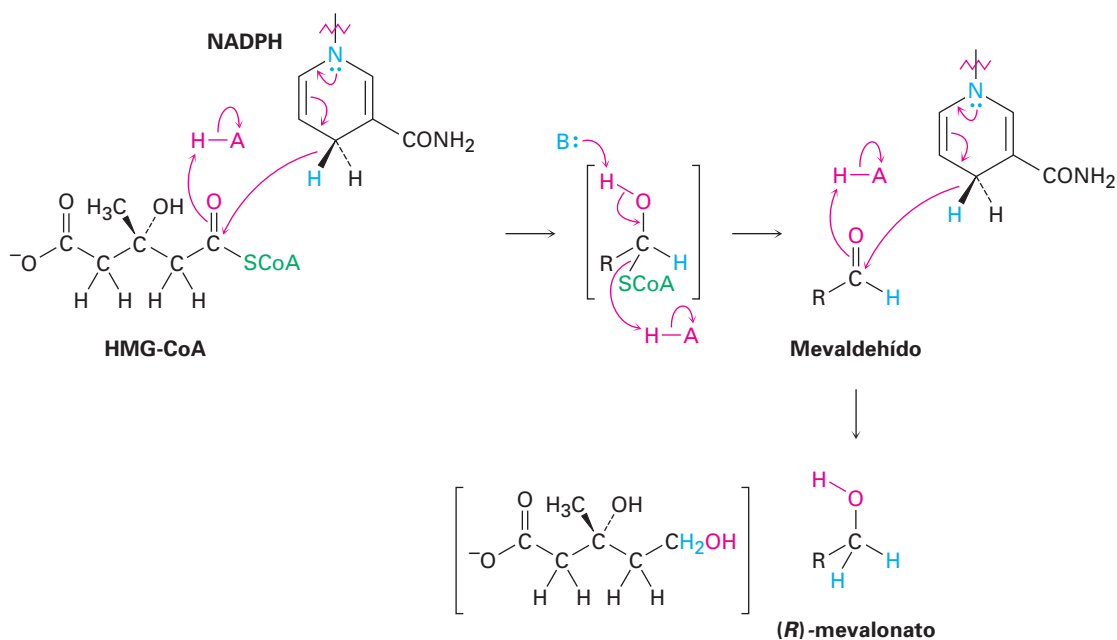
- 4 La fosforilación del hidroxilo terciario y la difosforilación del hidroxilo primario, seguida por la descarboxilación y la expulsión simultánea del fosfato, da difosfato de isopentenilo, el precursor de los terpenoides.



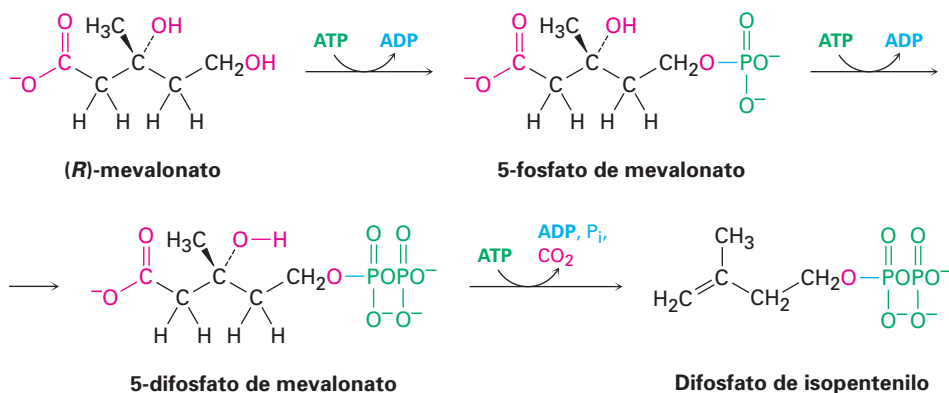
entre el sustrato y un grupo $-SH$ de la cisteína en la enzima, seguida por la adición del ion enolato y la hidrólisis posterior para dar (3*S*)-3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA).



Paso 3 de la figura 27.7: reducción La reducción de la HMG-CoA para dar (*R*)-mevalonato se cataliza por la 3-hidroxi-3-metilglutaril reductasa y requiere de dos equivalentes del fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina reducido (NADPH), un relativo cercano del NADH (sección 19.12). La reacción ocurre en varios pasos y procede a través de un aldehído intermediario. El primer paso es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo que involucra la transferencia del hidruro del NADPH al grupo carbonilo del tioéster de la HMG-CoA; seguida de la expulsión de la HSCoA como grupo saliente, el aldehído intermedio experimenta una segunda adición de hidruro para dar mevalonato.

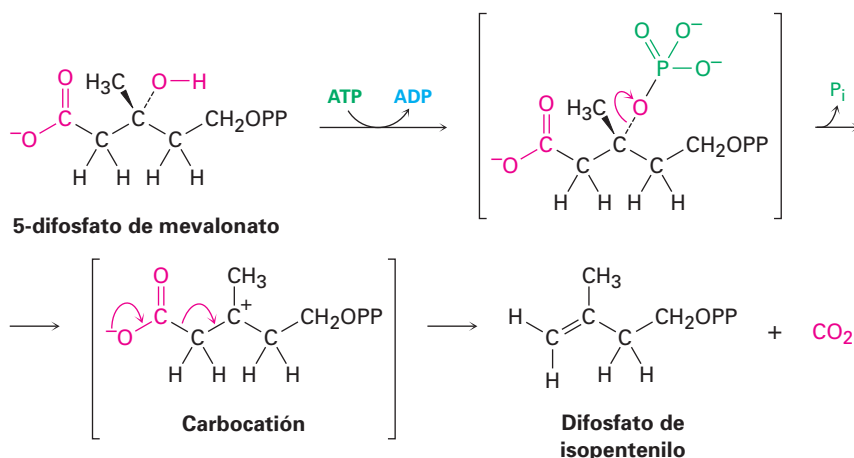


Paso 4 de la figura 27.7: fosforilación y descarboxilación Se necesitan tres reacciones adicionales para convertir el mevalonato en difosfato de isopentenilo. Las primeras dos son las fosforilaciones directas que ocurren por las reacciones de sustitución nucleofílica en el fósforo terminal del ATP. Primero se convierte el mevalonato a 5-fosfato de mevalonato (fosfomevalonato) por la reacción con ATP en un proceso catalizado por la mevalonato quinasa. El 5-fosfato de mevalonato reacciona con un segundo ATP para dar 5-difosfato de mevalonato (difosfomevalonato). La tercera reacción resulta en la fosforilación del grupo hidroxilo terciario, seguida por la descarboxilación y la pérdida del ion fosfato.

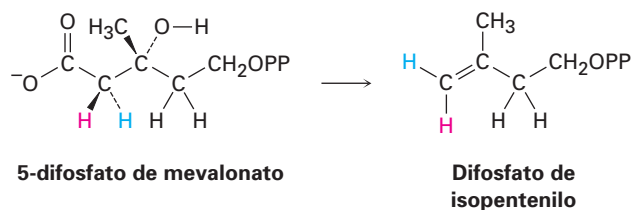


La descarboxilación final del 5-difosfato de mevalonato parece inusual debido a que las descarboxilaciones de los ácidos no ocurren típicamente excepto en los β -ceto ácidos y en los ácidos malónicos, en los que el grupo carboxilato está a dos átomos de un grupo carbonilo adicional (sección 27.7). La función de este segundo grupo carbonilo es actuar como receptor de electrones y estabilizar la carga que resulta de la pérdida de CO_2 . Aunque, de hecho, la descarboxilación de un β -ceto ácido y la descarboxilación del 5-difosfato de mevalonato están estrechamente relacionadas.

Catalizado por la 5-fosfato de mevalonato descarboxilasa, primero se fosforila el sustrato en el grupo -OH libre por la reacción con ATP para dar un fosfato terciario, el cual experimenta disociación espontánea para dar un carbocatión terciario. La carga positiva actúa como receptor de electrones para facilitar la descarboxilación exactamente de la misma manera en la que lo hace el grupo carbonilo β , lo que da difosfato de isopentenilo. (En las estructuras siguientes, el grupo difosfato se abrevia como OPP.)



Problema 27.6 Los estudios de la conversión del 5-fosfato de mevalonato en difosfato de isopentenilo han mostrado el siguiente resultado. ¿Cuál hidrógeno, *pro-R* o *pro-S*, resulta cis al grupo metilo, y cuál resulta trans?

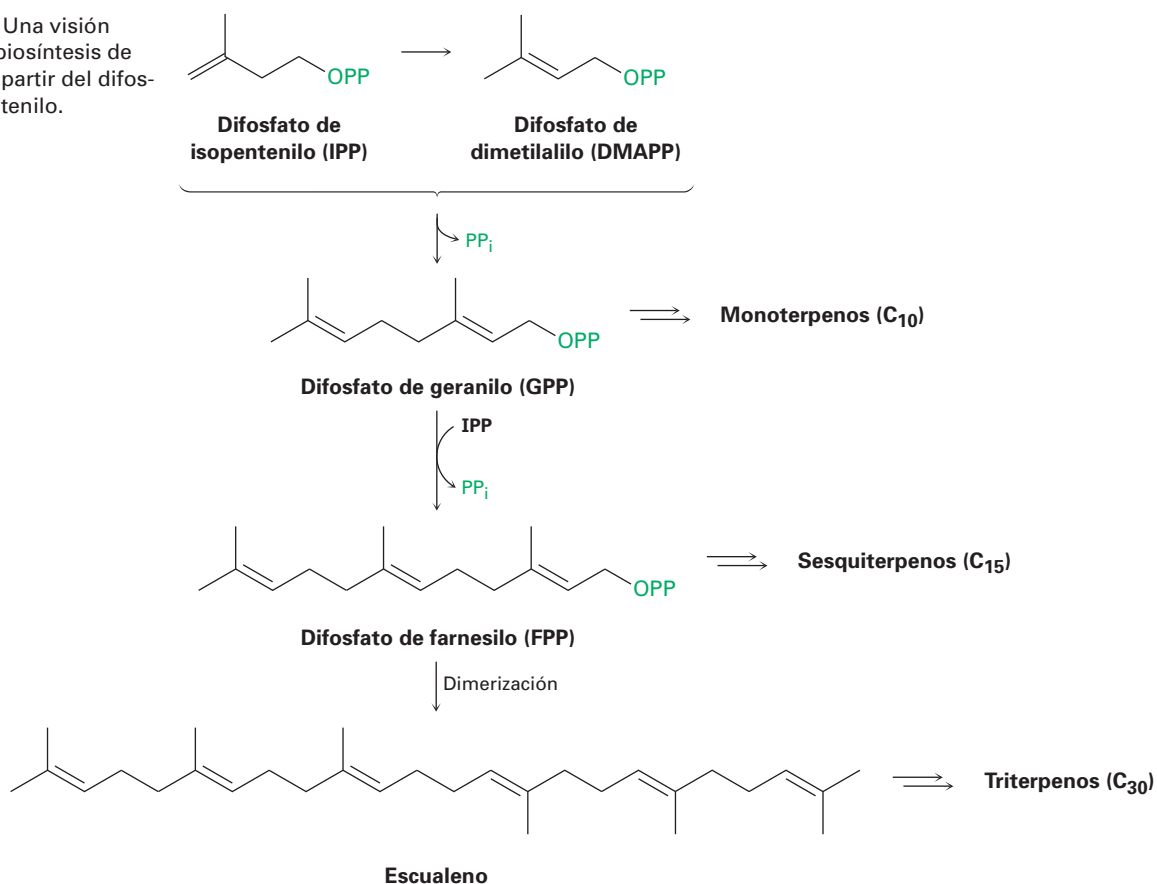


Conversión del difosfato de isopentenilo en terpenoides

La conversión del difosfato de isopentenilo (IPP) en terpenoides comienza con su isomerización en difosfato de dimetilalilo, abreviado como DMAPP y llamado formalmente pirofosfato de dimetilalilo. Se combinan estas dos estructuras de C_5 para dar la unidad C_{10} del difosfato de geranilo (GPP). El alcohol correspondiente, geraniol, es un terpenoide perfumado que se encuentra en el aceite de las rosas.

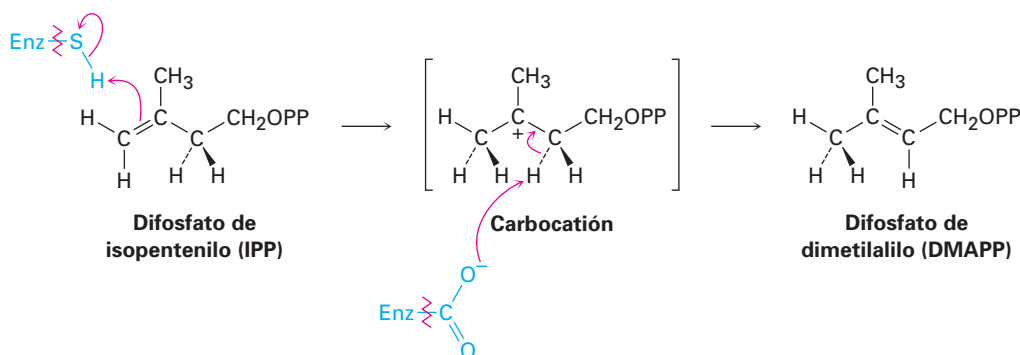
La combinación posterior del GPP con otro IPP da la unidad C_{15} del difosfato de farnesilo (FPP), y así sucesivamente hasta C_{25} . Los terpenoides con más de 25 carbonos, esto es, los triterpenoides (C_{30}) y los tetraterpenoides (C_{40}), se sintetizan por la dimerización de las unidades C_{15} y C_{20} , respectivamente (figu-

Figura 27.8 Una visión general de la biosíntesis de terpenoides a partir del difosfato de isopentenilo.



ra 27.8). En particular, los triterpenoides y los esteroides se originan a partir de la dimerización reductiva del difosfato de farnesilo para dar escualeno.

La isomerización del difosfato de isopentenilo en difosfato de dimetilalilo es catalizada por la IPP isomerasa y ocurre a través de un carbocatión. La protonación del enlace doble del IPP por un hidrógeno de un residuo de cisteína en la enzima da un carbocatión terciario intermediario, el cual es desprotonado por un residuo de glutamato que actúa como base para producir DMAPP. Los estudios estructurales de rayos X en la enzima muestran que mantiene al sustrato en una cavidad inusualmente profunda y bien protegida para resguardar al carbocatión altamente reactivo de la reacción con un disolvente u otras sustancias externas.



El acoplamiento inicial del DMAPP con IPP para dar difosfato de geranilo y el acoplamiento subsecuente del GPP con una segunda molécula de IPP para dar difosfato de farnesilo, son catalizados por la difosfato de farnesito sintasa. El proceso requiere del ion Mg^{2+} , y el paso clave es una reacción de sustitución nucleofílica en la que el enlace doble de la IPP se comporta como un nucleófilo en el desplazamiento del grupo saliente ion difosfato (PP_i). El mecanismo exacto del paso de sustitución nucleofílica, ya sea $\text{S}_{\text{N}}1$ o $\text{S}_{\text{N}}2$, es difícil de establecer de forma concluyente; sin embargo, la evidencia disponible sugiere que el sustrato desarrolla un carácter considerablemente catiónico y que quizá ocurra la disociación espontánea del ion difosfato alílico en una ruta tipo $\text{S}_{\text{N}}1$ (figura 27.9).

La conversión posterior del difosfato de geranilo en monoterpenoides típicamente involucra a los carbocationes intermediarios y las rutas de reacciones multipasos que son catalizadas por las terpeno ciclasas. Las monoterpeno ciclasas funcionan al isomerizar primero al difosfato de geranilo en su isómero alílico difosfato de linalilo (LPP), un proceso que ocurre por la disociación espontánea tipo $\text{S}_{\text{N}}1$ a un carbocatión alílico, seguida de una recombinación. El efecto de esta isomerización es convertir el enlace doble C2-C3 del GPP en un enlace sencillo, por lo que hace posible la ciclación y permite la isomerización E/Z del enlace doble. La disociación y la ciclación posteriores por la adición electrofílica del carbono catiónico al enlace doble terminal da un catión cíclico, el cual podría rearrreglarse, experimentar un desplazamiento de hidruro, ser capturado por un nucleófilo o ser desprotonado para dar cualquiera de los varios cientos de monoterpenoides conocidos. Como un ejemplo, el limoneno, un monoterpeno que se encuentra en varios aceites cítricos, se deriva de la ruta biosintética mostrada en la figura 27.10.

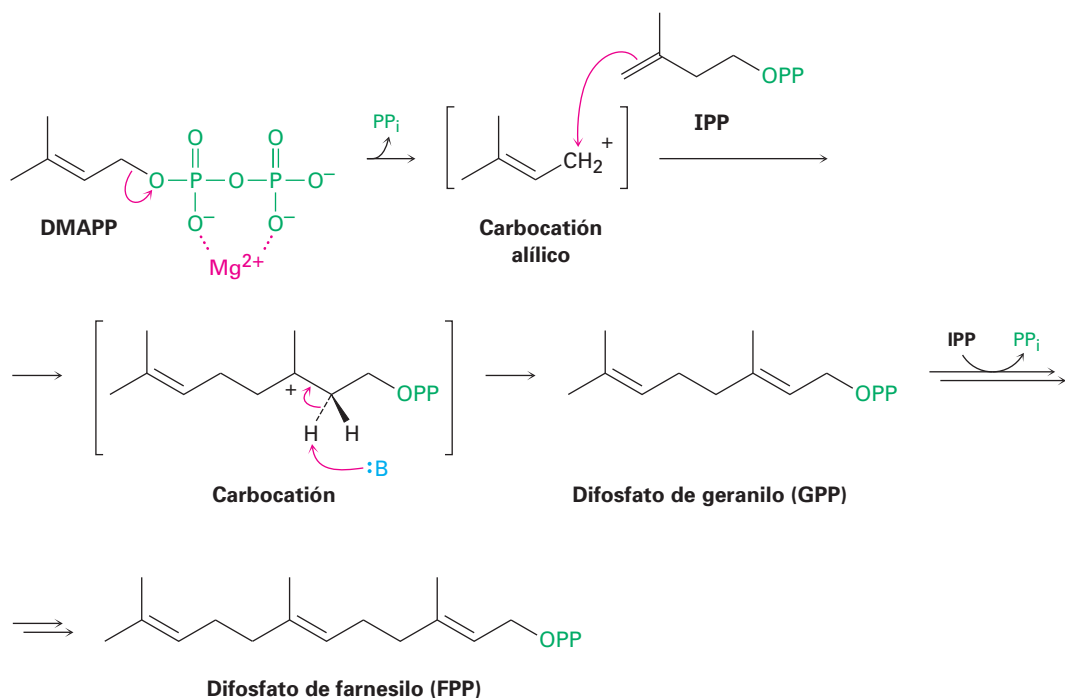


Figura 27.9 Mecanismo de la reacción de acoplamiento del difosfato de dimetilalilo (DMAPP) y del difosfato de isopentenilo (IPP), para dar difosfato de geranilo (GPP).

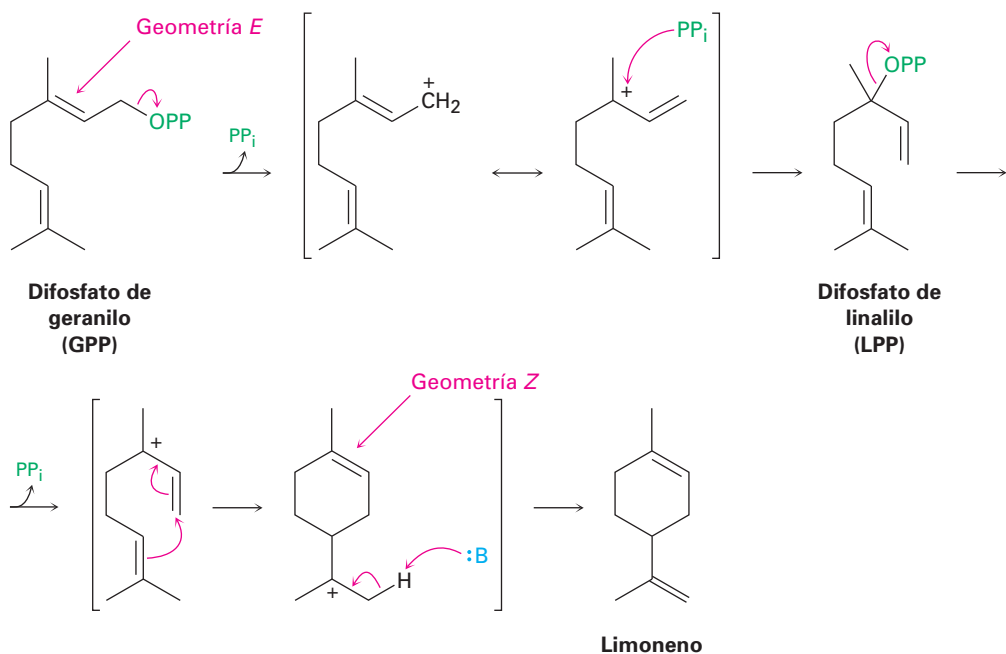
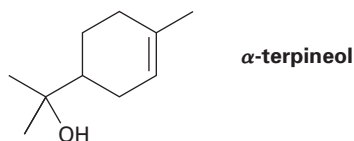


Figura 27.10 Mecanismo de la formación del monoterpene limoneno a partir del difosfato de geranilo.

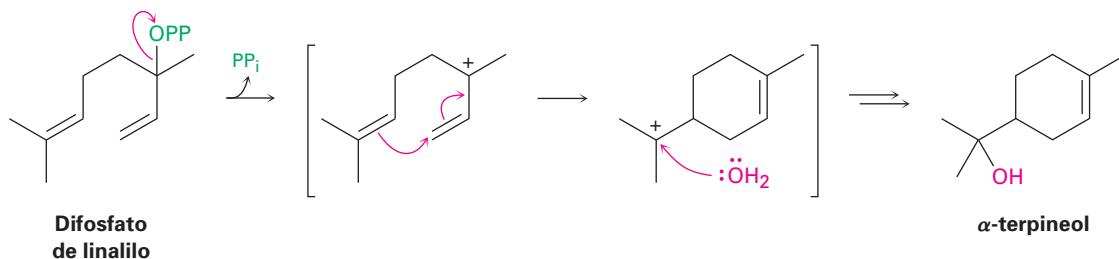
EJEMPLO RESUELTO 27.1

Proponer una ruta para la biosíntesis de terpenoides

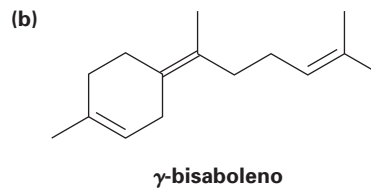
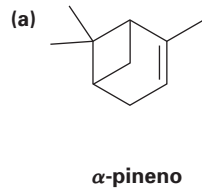
Proponga una ruta mecánica para la biosíntesis del α -terpineol a partir del difosfato de geranilo.



Estrategia El α -terpineol, un monoterpeneoide, debe derivarse biológicamente a partir del difosfato de geranilo a través de su isómero difosfato de linalilo. Dibuje el precursor en una conformación que se aproxime a la estructura de la molécula objetivo, y realice una ciclación catiónica, utilizando el enlace doble apropiado para desplazar el grupo saliente difosfato. Dado que el objetivo es un alcohol, el carbocatión que resulta de la ciclación debe reaccionar con agua.

Solución

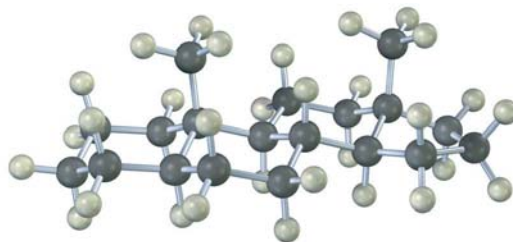
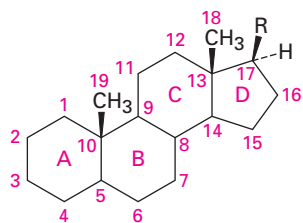
Problema 27.7 Proponga rutas mecánicas para la formación biosintética de los terpenos siguientes:



27.6 Esteroides

Además de las grasas, los fosfolípidos, los eicosanoides y los terpenoides, los extractos de lípidos de plantas y animales también contienen **esteroides**, o sea moléculas que se derivan del triterpeno lanosterol (figura 27.6) y cuyas estructuras se basan en un sistema de anillos tetracíclicos. Los cuatro anillos se designan A, B, C y D, comenzando por la parte inferior izquierda, y los átomos de carbono se numeran empezando en el anillo A. Los anillos de seis miembros (A, B y C) adoptan conformaciones de silla pero están impedidos, por su geometría rígi-

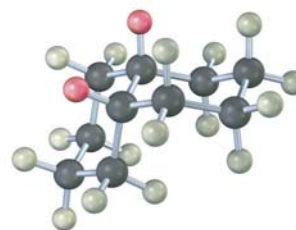
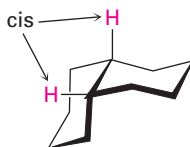
da, de experimentar la interconversión de anillo usual del ciclohexano (sección 4.6).



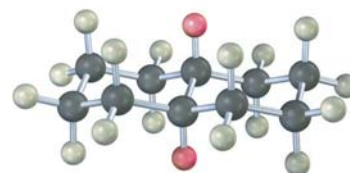
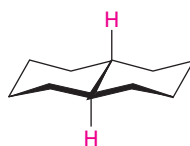
Un esteroide
(R = varias cadenas laterales)

Los dos anillos de ciclohexano pueden unirse en una manera *cis* o *trans*. Con la fusión *cis* para dar *cis*-decalina, ambos grupos en las posiciones de unión de los anillos (grupos *angulares*) están en el mismo lado de los dos anillos. Con la fusión *trans* para dar *trans*-decalina, los grupos en las uniones de los anillos están en lados opuestos.

cis-decalina



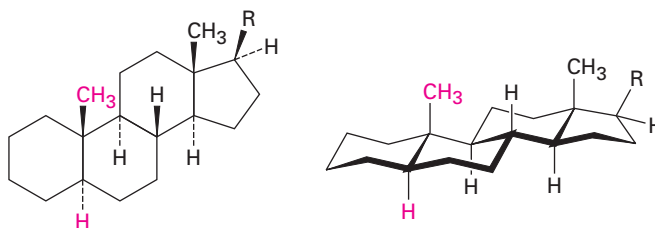
trans-decalina



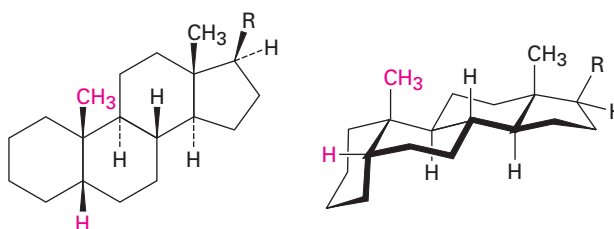
Como se muestra en la figura 27.11, los esteroides pueden tener una fusión *cis* o *trans* de los anillos A y B, pero por lo general las fusiones de los otros anillos (B–C y C–D) son *trans*. Un esteroide A–B *trans* tiene el grupo metilo angular en C19 arriba, denotado como β , y el átomo de hidrógeno en C5 abajo, denotado como α , en lados opuestos de la molécula. Por el contrario, un esteroide A–B *cis* tiene el grupo metilo angular en C19 y el átomo de hidrógeno en C5 en el mismo lado (β) de la molécula. Ambos tipos de esteroides son moléculas planas relativamente grandes que tienen sus dos grupos metilo (C18 y C19) sobresaliendo axialmente arriba del sistema de anillo. Los esteroides A-B *trans* son los más comunes, aunque los esteroides A-B *cis* se encuentran en la bilis hepática.

Figura 27.11 Conformaciones de esteroides. Los tres anillos de seis miembros tienen conformaciones de silla pero no tienen la capacidad de experimentar la interconversión del anillo. Los anillos A y B pueden estar fusionados *cis* o fusionados *trans*.

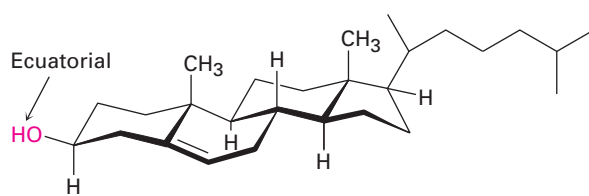
Un esteroide A-B *trans*



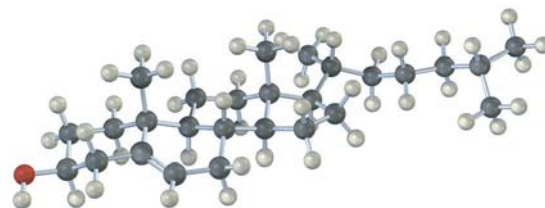
Un esteroide A-B *cis*



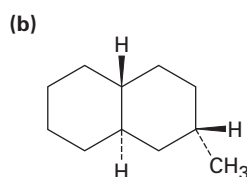
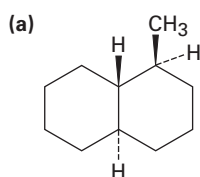
Los grupos sustituyentes en el sistema de anillos del esteroide pueden ser axiales o ecuatoriales. Como con los ciclohexanos sencillos (sección 4.7), por lo general la sustitución ecuatorial es más favorable que la sustitución axial por razones estéricas; por ejemplo, el grupo hidroxilo en el C3 del colesterol tiene la orientación ecuatorial más estable; sin embargo, a diferencia de lo que sucede con los ciclohexanos sencillos, los esteroides son moléculas rígidas cuya geometría previene de la interconversión del anillo del ciclohexano.



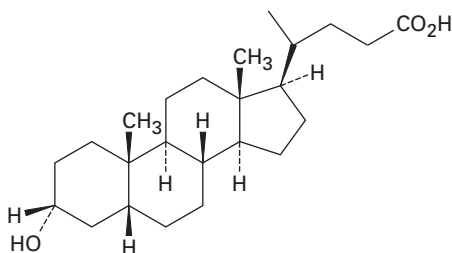
Colesterol



Problema 27.8 Dibuje las siguientes moléculas en conformaciones de silla, y diga si los sustituyentes son axiales o ecuatoriales:



Problema 27.9 El ácido litocólico es un esteroide A-B cis encontrado en la bilis humana. Dibuje el ácido litocólico mostrando conformaciones de silla como en la figura 27.11, y diga si el grupo hidroxilo en el C3 es axial o ecuatorial.

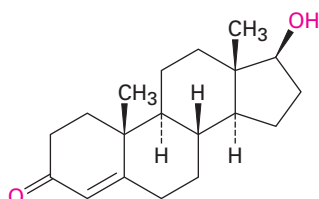


Ácido litocólico

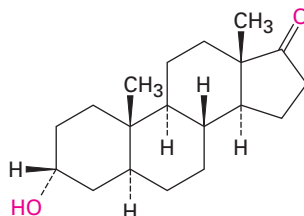
Hormonas esteroidales

En los humanos, la mayor parte de los esteroides funcionan como **hormonas**, los mensajeros químicos secretados por las glándulas endocrinas y llevados a través del torrente sanguíneo a los tejidos objetivo. Existen dos clases principales de hormonas esteroidales: las *hormonas sexuales*, las cuales controlan la maduración, el crecimiento de tejidos y la reproducción, y las *hormonas adrenocorticales*, las cuales regulan una variedad de procesos metabólicos.

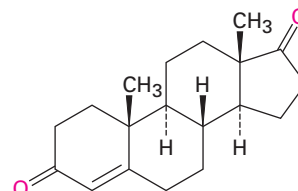
Hormonas sexuales La testosterona y la androsterona son las dos hormonas sexuales masculinas más importantes, o *andrógenos*. Los andrógenos son responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas durante la pubertad y de promover el crecimiento de los tejidos y los músculos. Ambas se sintetizan en los testículos a partir del colesterol. La androstenodiona es otra hormona menor que ha recibido atención particular debido a su uso por los atletas destacados.



Testosterona



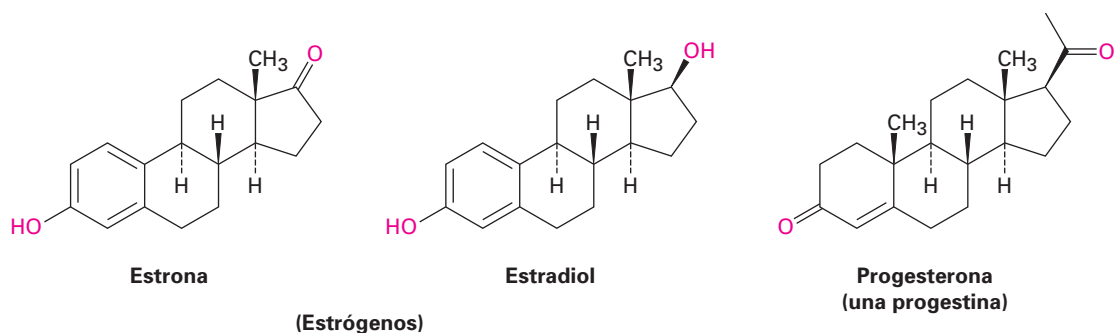
Androsterona



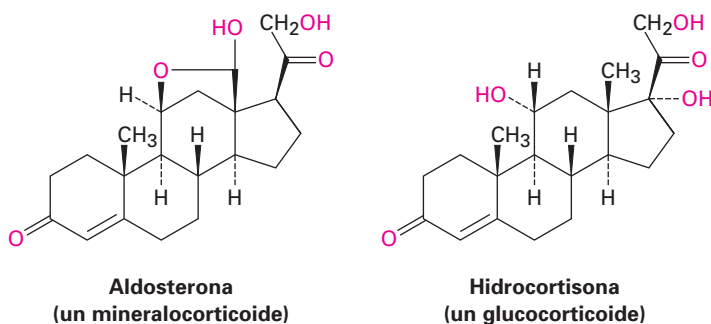
Androstenediona

(Andrógenos)

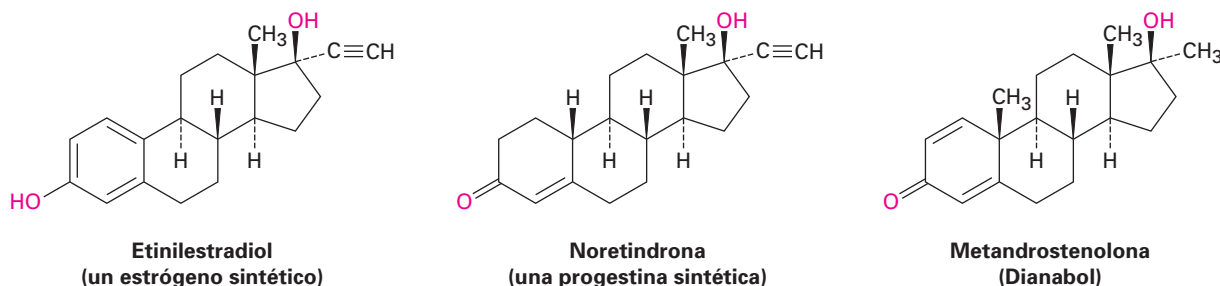
La estrona y el estradiol son las dos hormonas sexuales femeninas más importantes, o *estrógenos*; sintetizadas en los ovarios a partir de la testosterona, las hormonas estrogénicas son responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas y de la regulación del ciclo menstrual. Observe que ambas tienen un anillo aromático A como el del benceno. Además, otro tipo de hormona sexual llamada *progestina* es esencial para preparar el útero para la implantación del óvulo fecundado durante el embarazo. La progesterona es la progestina más importante.



Hormonas adrenocorticales Los esteroides adrenocorticales son secretados por las glándulas adrenales, que son pequeños órganos localizados cerca del extremo superior de cada riñón. Existen dos tipos de esteroides adrenocorticales, llamados *mineralocorticoides* y *glucocorticoides*. Los mineralocorticoides, como la aldosterona, controlan la inflamación de los tejidos regulando el balance salino celular entre Na^+ y K^+ . Los glucocorticoides, tales como la hidrocortisona, están implicados en la regulación del metabolismo de la glucosa y en el control de la inflamación. Los ungüentos con glucocorticoides se utilizan ampliamente para disminuir la inflamación por la exposición al zumaque venenoso o a la hiedra venenosa.

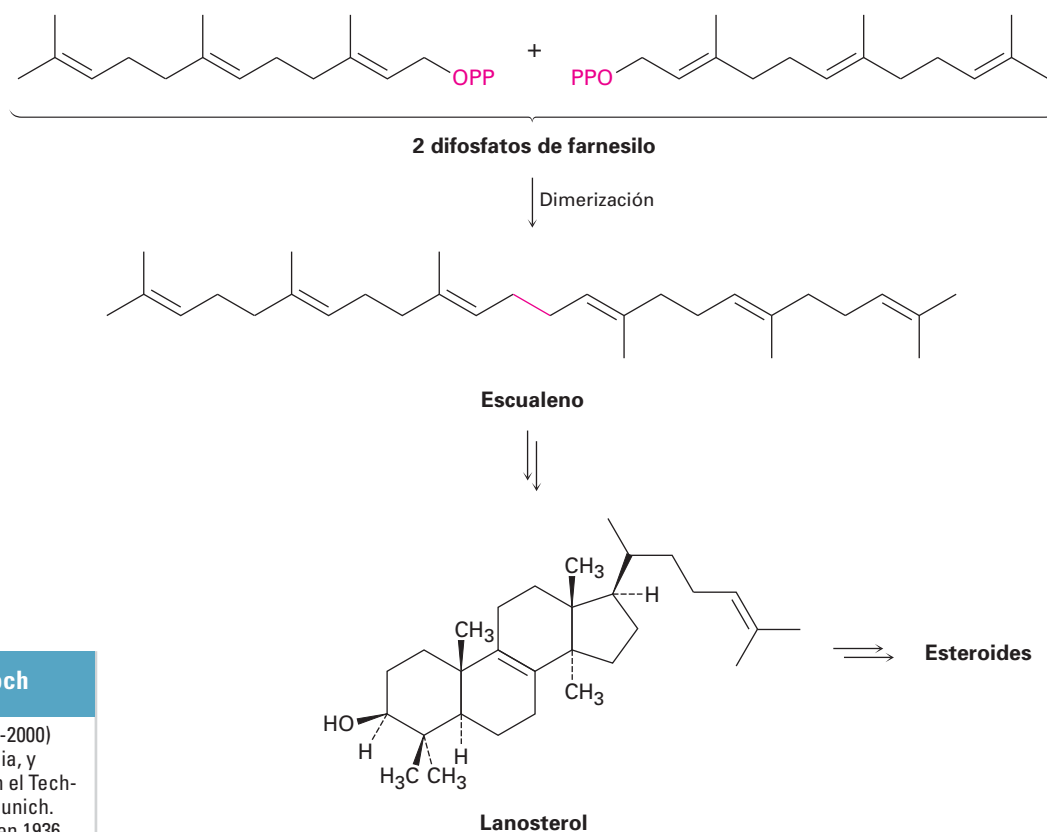


Esteroides sintéticos Además de los varios cientos de esteroides aislados a partir de las plantas y animales, se han sintetizado millares más en los laboratorios farmacéuticos, en búsqueda de nuevos fármacos. Entre los esteroides sintéticos más conocidos están los anticonceptivos orales y los agentes anabólicos. La mayor parte de las píldoras para el control natal son una mezcla de dos compuestos, un estrógeno sintético, como el etinilestradiol, y una progestina sintética, como la noretindrona. Los esteroides anabólicos, como la metandrostenolona (Dianabol), son andrógenos sintéticos que imitan los efectos de construcción de los tejidos de la testosterona natural.



27.7 Biosíntesis de esteroides

Los esteroides son triterpenoides sumamente modificados que se biosintetizan en los organismos vivos a partir del difosfato de farnesilo (C_{15}) por una dimerización reductiva al hidrocarburo acíclico escualeno (C_{30}), el cual se convierte en lanosterol (figura 27.12). Ocurren rearrreglos y degradaciones posteriores para producir varios esteroides. La conversión de escualeno a lanosterol está entre las más intensamente estudiadas de todas las transformaciones biosintéticas, con contribuciones destacables de Konrad Bloch y de J. W. Cornforth, quienes recibieron Premios Nobel por sus trabajos. Comenzando a partir de un polieno aciclico de cadena abierta, el proceso completo sólo requiere de dos enzimas y resulta en la formación de seis enlaces carbono-carbono, de cuatro anillos y de siete centros quirales.



Konrad Emil Bloch

Konrad Emil Bloch (1912-2000) nació en Neisse, Alemania, y comenzó sus estudios en el Technische Hochschule en Munich. Migró a Estados Unidos en 1936 y obtuvo su doctorado por el Colegio Universitario Columbia de Médicos y Cirujanos en 1938. Después de emplearse primero como profesor en la Universidad de Chicago, se mudó a la Universidad de Harvard en 1954. Es más conocido por su trabajo en la biosíntesis del colesterol, por el cual compartió en 1964 el Premio Nobel de Medicina.

Figura 27.12 Una vista general de la biosíntesis de esteroides a partir del difosfato de farnesilo.

La biosíntesis del lanosterol comienza con la conversión selectiva del escualeno a su epóxido, (3S)-2,3-oxidoescualeno, catalizada por la escualeno epoxidaasa. El O_2 molecular provee la fuente del átomo de oxígeno del epóxido, y se requiere NADPH, junto con una coenzima flavina. El mecanismo propuesto in-

Sir John Warcup Cornforth

Sir John Warcup Cornforth (1917-2004) nació en Sidney, Australia, y obtuvo su doctorado de la Universidad de Oxford en 1941, colaborando con Sir Robert Robinson. Formó parte del personal del Instituto Nacional para la Investigación Médica en Londres de 1946 a 1962, en la Shell Research Ltd. (1962-1975), y finalmente en la Universidad de Sussex (1975-1982). Carente del sentido del oído desde su adolescencia, trabajó en constante colaboración con su esposa, Rita Herradence. En 1975 recibió el Premio Nobel de Química.

volucra la reacción de FADH_2 con O_2 para producir un intermediario flavin hidroperóxido (ROOH), el cual transfiere un oxígeno al escualeno en una ruta iniciada por el ataque nucleofílico del enlace doble del escualeno en el oxígeno del hidroperóxido terminal (figura 27.13). El flavin alcohol formado como subproducto pierde H_2O para dar FAD, el cual es reducido de vuelta a FADH_2 por el NADPH. Como se mencionó en la sección 7.8, tal mecanismo de epoxidación es casi análogo al de los peroxiacidos (RCO_3H) que reaccionan con alquenos para dar epóxidos en el laboratorio.

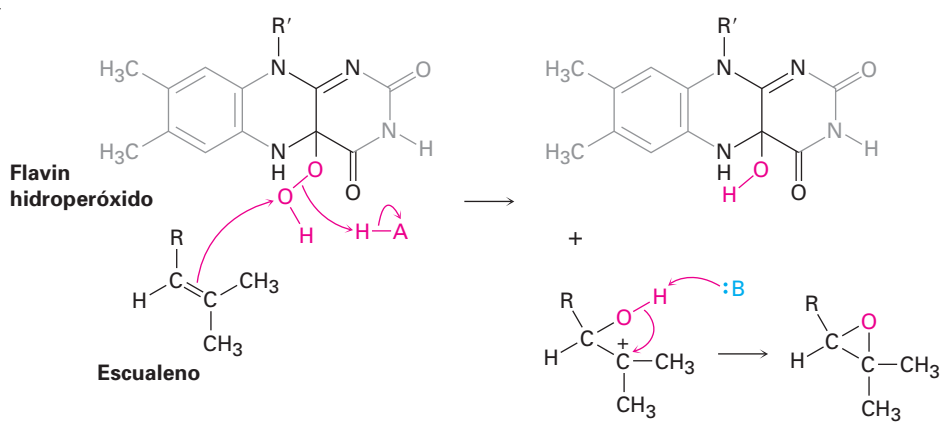
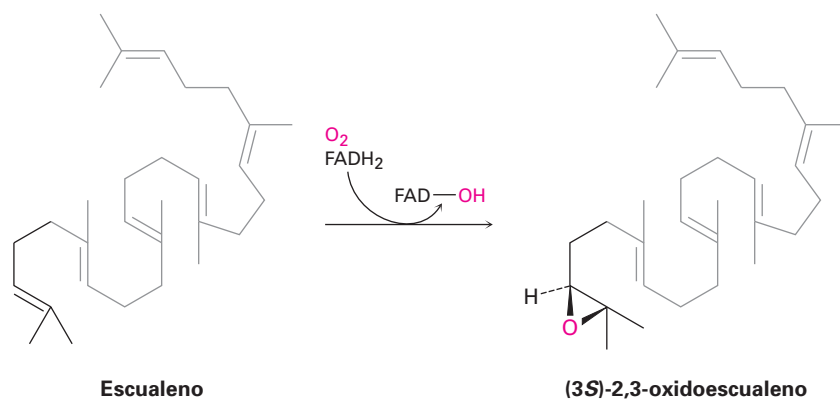


Figura 27.13 Mecanismo propuesto de la oxidación del escualeno por el flavin hidroperóxido.

La segunda parte de la biosíntesis de lanosterol es catalizada por el oxidosqualeno: lanosterol ciclasa y ocurre como se muestra en la figura 27.14. El escualeno es plegado por la enzima en una conformación que alinea a varios enlaces dobles para que experimente una cascada de adiciones electrofílicas intramoleculares sucesivas, seguida por una serie de migraciones de hidruro y de metilo. Excepto por la protonación del epóxido/ciclación inicial, el proceso probablemente es progresivo y parece involucrar carbocationes como intermediarios discretos que son estabilizados por las interacciones electrostáticas con los aminoácidos aromáticos ricos en electrones en la enzima.

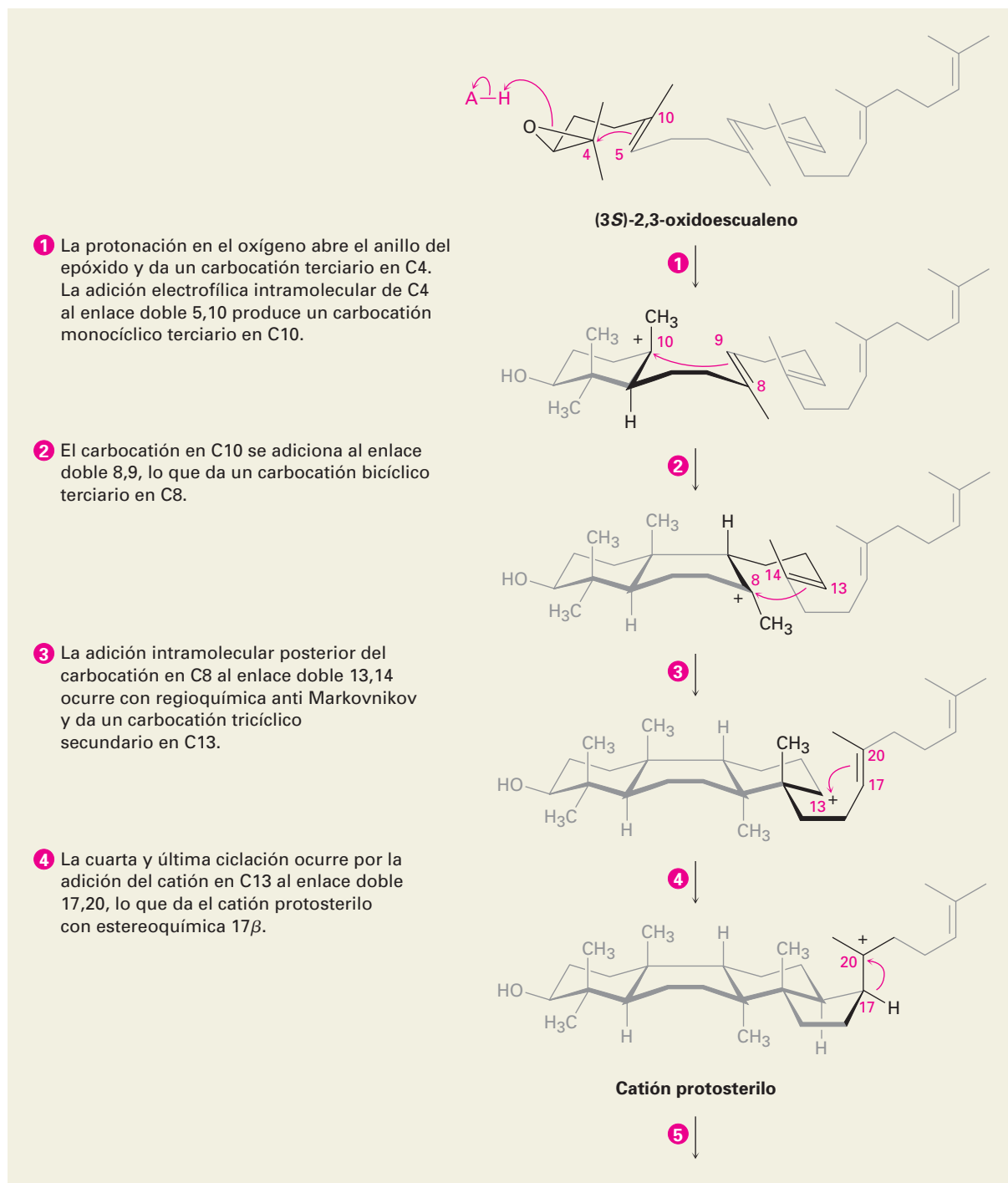


Figura 27.14 MECANISMO: Mecanismo de la conversión de 2,3-oxidosqualeno a lanosterol. Cuatro ciclaciones catiónicas son seguidas por cuatro rearreglos y una pérdida final del H⁺ del C9. El sistema de numeración de esteroides se utiliza para referirse a las posiciones específicas en los intermediarios (sección 27.6). Los pasos individuales se explican en el texto.

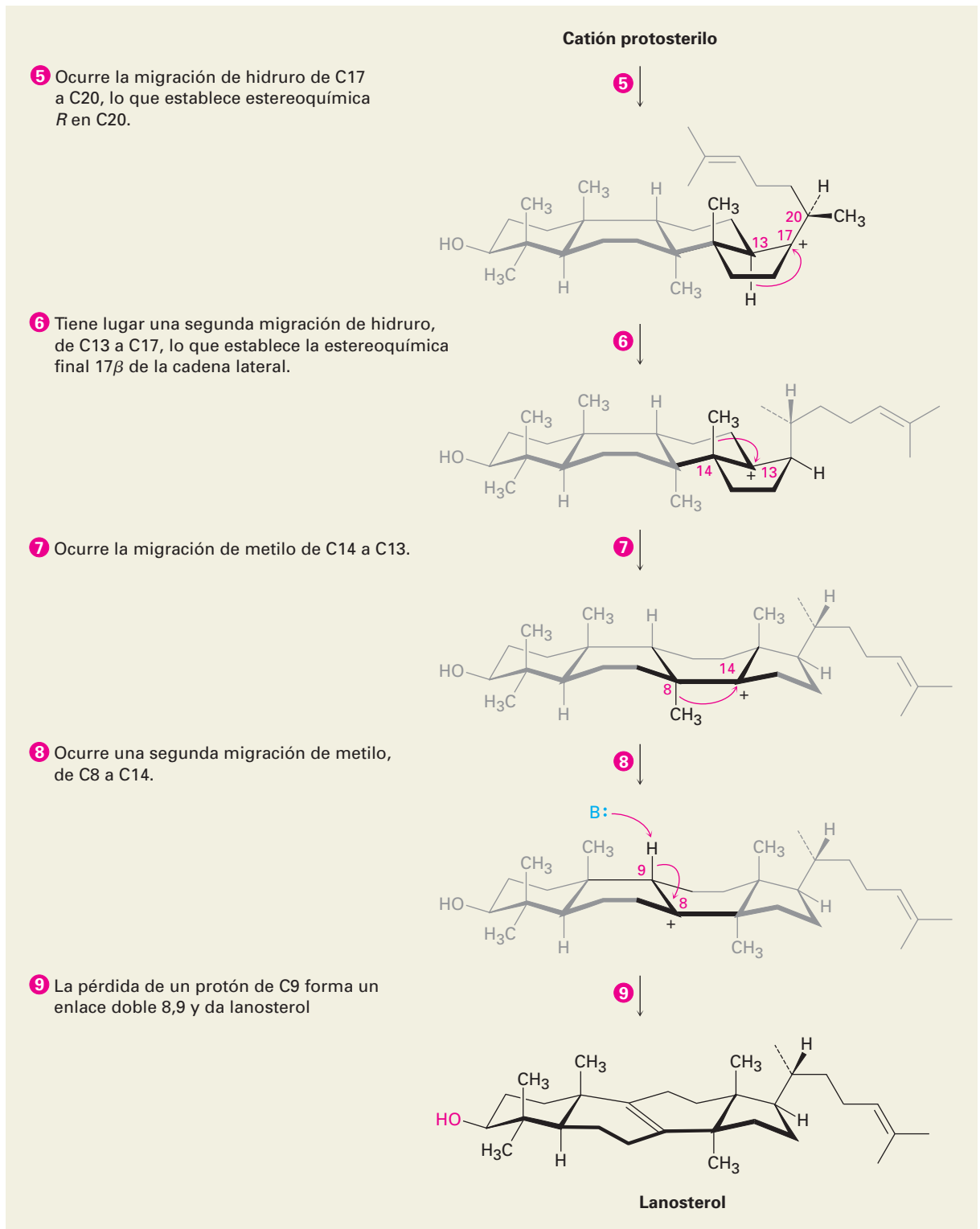
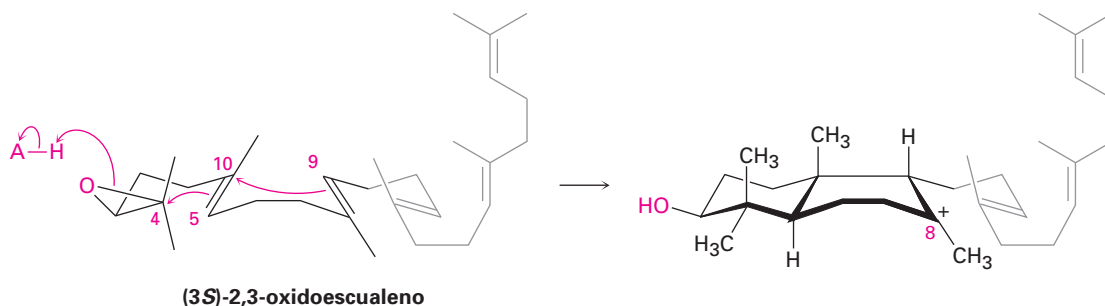
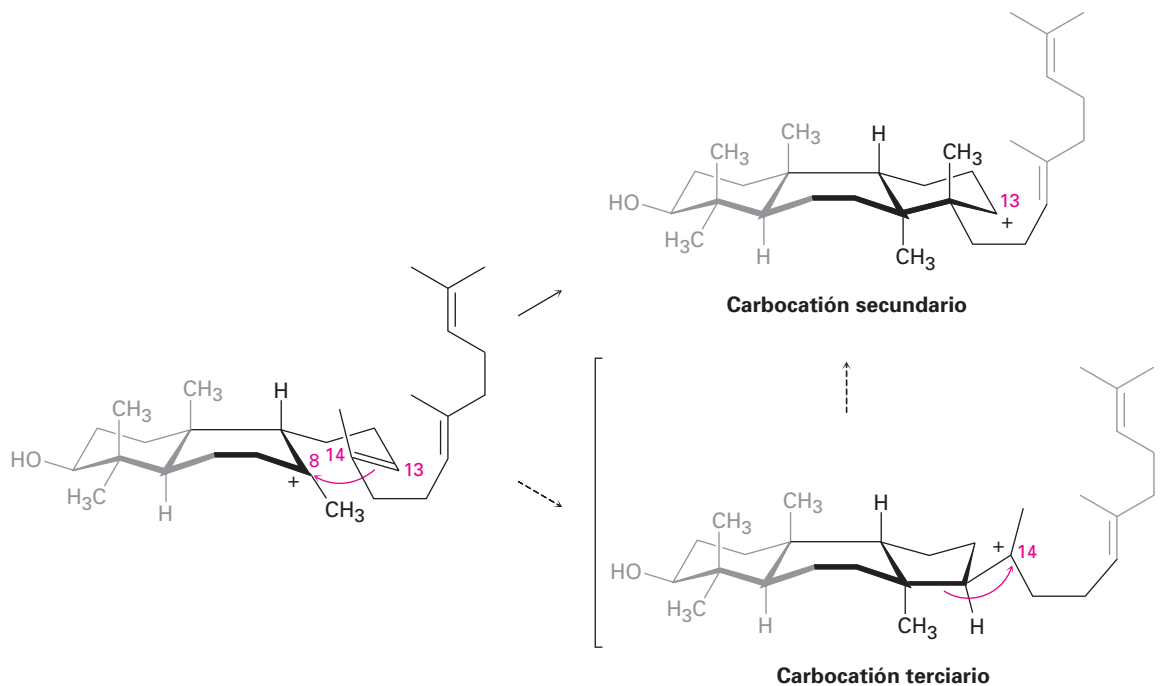


Figura 27.14 (continuación)

Pasos 1-2 de la figura 27.14: apertura del epóxido y las ciclaciones iniciales La ciclación es iniciada en el paso 1 por la protonación del anillo del epóxido por un residuo de ácido aspártico en la enzima. La apertura nucleofílica del epóxido protonado por el enlace doble 5,10 cercano (numeración de esteroides; sección 27.6) produce un carbocatión terciario en C10. La adición posterior de C10 al enlace doble 8,9 en el paso 2 da un catión bicíclico terciario en C8.

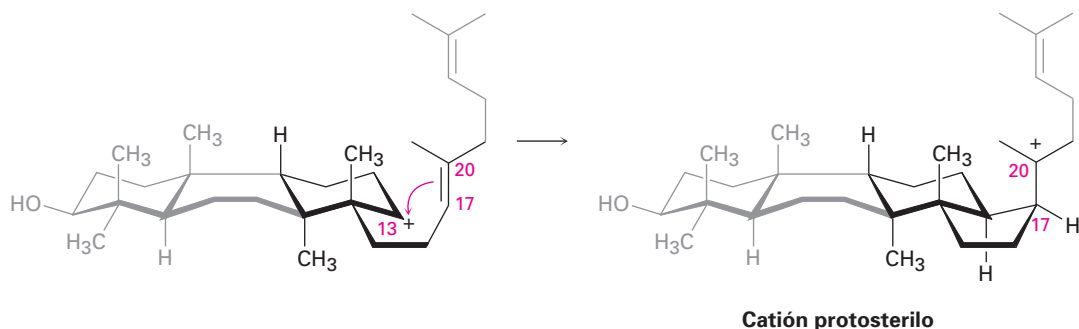


Paso 3 de la figura 27.4: tercera ciclación La tercera ciclación catiónica es un poco inusual debido a que ocurre con regioquímica anti Markovnikov y da un catión secundario en C13 en lugar del catión terciario alternativo en C14; sin embargo, existe evidencia creciente de que el carbocatión terciario puede de hecho formarse inicialmente y que el catión secundario se origina por el rearrreglo subsiguiente. Probablemente el catión secundario es estabilizado en la cavidad de la enzima por la proximidad de un anillo aromático rico en electrones.

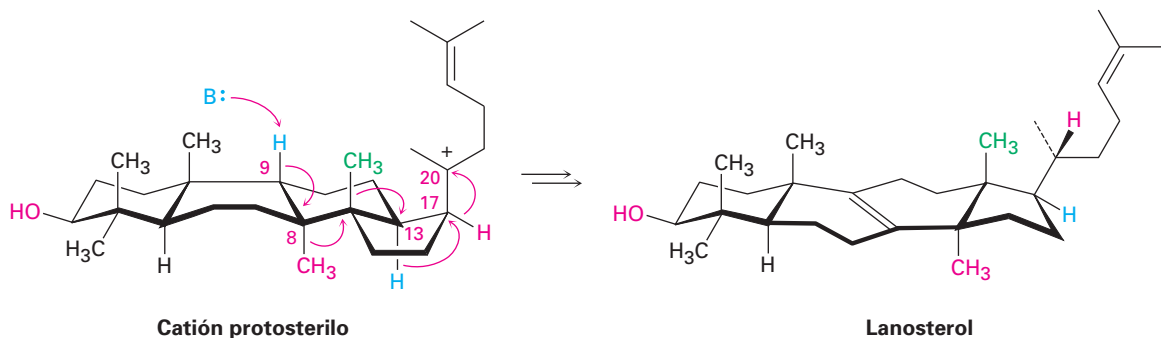


Paso 4 de la figura 27.14: ciclación final La cuarta y última ciclación ocurre en el paso 4 por la adición del centro catiónico en C13 al doble enlace 17,20, dando lo que se conoce como catión *protosterilo*. El grupo alquilo de la cadena late-

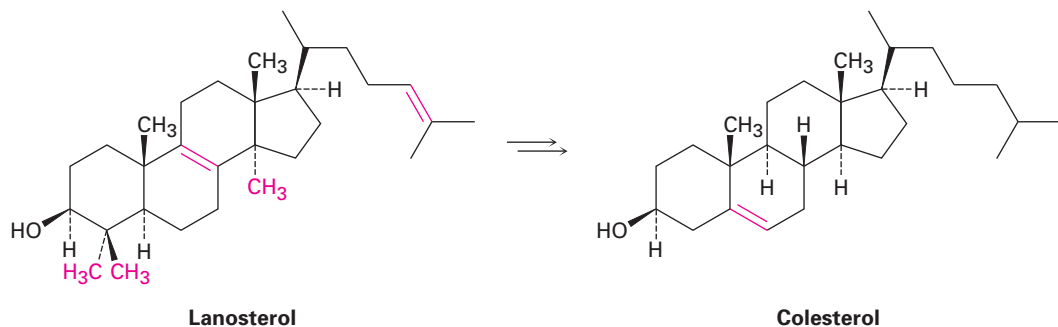
ral en C17 tiene una estereoquímica β (superior), aunque esta estereoquímica se pierde en el paso 5 y se restablece en el paso 6.



Pasos 5-9 de la figura 27.14: rearrreglos del carbocatión Una vez que se ha formado el esqueleto de carbonos tetracíclicos del lanosterol, ocurre una serie de rearrreglos del carbocatión (sección 6.11). El primer rearrreglo, la migración de hidruro de C17 a C20, ocurre en el paso 5 y resulta en el establecimiento de la estereoquímica *R* en la cadena lateral en C20. Ocurre una segunda migración de hidruro de C13 a C17 en la cara α (inferior) del anillo en el paso 6 y restablece la orientación 17β de la cadena lateral. Por último, las dos migraciones del grupo metilo, la primera de C14 a C13 en la cara superior (β) y la segunda de C8 a C14 en la cara inferior (α), colocan la carga positiva en C8. Un residuo de histidina básica en la enzima elimina el protón β vecino de C9 para dar lanosterol.



A partir del lanosterol, la ruta para la biosíntesis de esteroides continúa para producir colesterol, el cual se convierte en un punto de ramificación, que sirve como el precursor común a partir del cual se derivan todos los otros esteroides.



Problema 27.10 Compare las estructuras del lanosterol y del colesterol, y catalogue los cambios necesarios para la transformación.

Enfocado a . . .



Grasas saturadas, colesterol y enfermedades cardiacas



© Robt Friedlman

Es difícil resistirse, pero una ingestión elevada de grasas animales saturadas no ayuda en mucho a mantener un nivel bajo de colesterol.

Es demasiado lo que hemos escuchado acerca de la relación entre grasas saturadas, colesterol y enfermedades cardiacas. ¿Cuáles son los hechos? Está bien establecido que una dieta rica en grasas animales saturadas conduce con frecuencia a un incremento del colesterol en el suero de la sangre, particularmente en la gente sedentaria y con sobrepeso. Por el contrario, una dieta baja en grasas saturadas y alta en grasas poliinsaturadas conduce a un nivel menor de colesterol en el suero. Los estudios han mostrado que un nivel de colesterol en el suero mayor a 240 mg/dL (el valor deseado es <200 mg/dL) está correlacionado con un aumento en la incidencia de enfermedades en las arterias coronarias, en las que los depósitos de colesterol acumulados en las paredes internas de

las arterias coronarias bloquean el flujo sanguíneo a los músculos cardiacos.

Una mejor indicación del riesgo de una persona hacia las enfermedades cardiacas proviene de la medición de los niveles de lipoproteínas. Las *lipoproteínas* son moléculas complejas que contienen tanto partes de lípidos como de proteínas que transportan a los lípidos a través del cuerpo. Como se muestra en la tabla 27.3, pueden dividirse en tres tipos de acuerdo con la densidad. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs) actúan principalmente como transportadoras de los triglicéridos de los intestinos a los tejidos periféricos, mientras que las lipoproteínas de baja densidad (LDLs) y las lipoproteínas de muy alta densidad (HDLs) actúan como transportadoras del colesterol hacia y desde el hígado. La evidencia sugiere que las LDLs transportan al colesterol como su éster de ácido graso a los tejidos periféricos, mientras que las HDLs eliminan al colesterol como su éster de estearato desde las células muertas. Si las LDLs envían más colesterol de lo necesario, y si no están presentes las suficientes HDLs para eliminarlo, el exceso se deposita en las arterias. Por lo tanto, un nivel *bajo* de lipoproteínas de *baja* densidad es bueno debido a que significa que se está transportando menos colesterol, y un nivel *alto* de lipoproteínas de *alta* densidad es bueno porque significa que se está eliminando más colesterol. Además, las HDLs contienen una enzima que tiene propiedades antioxidantes, lo que ofrece protección adicional contra las enfermedades cardiacas.

Como una regla empírica, el riesgo de una persona baja alrededor de un 25% por cada aumento de 5 mg/dL en la concentración de las HDLs. Los valores normales son de alrededor de 45 mg/dL para los hombres y de 55 mg/dL para las mujeres, lo que quizás explica por qué parece que las mujeres premenopáusicas son un poco menos susceptibles a las enfermedades cardiacas que los hombres.

No es de sorprender que por lo general el factor más importante para obtener niveles altos de HDLs es un estilo de vida saludable. La obesidad, el fumar y la falta de ejercicio conducen a niveles bajos de HDLs, mientras que el ejercicio regular y una dieta variada conducen a niveles altos de HDLs. Los corredores de fondo y otros atletas de resistencia tienen niveles de HDLs casi

(continúa)

Tabla 27.3 Lipoproteínas en el suero

Nombre	Densidad (g/mL)	Porcentaje de lípidos	Porcentaje de proteínas	Óptimo (mg/dL)	Pobre (mg/dL)
VLDL	0.940–1.006	90	10	—	—
LDL	1.006–1.063	75	25	<100	>130
HDL	1.063–1.210	60	40	>60	<40

50% más altos que la población en general. Si eso no es posible (en su defecto), no todos quieren correr 80 km por semana, la dieta también es importante. Las dietas altas en pescado de agua fría como el salmón y el esturión blanco, aumentan las HDLs y disminuyen el colesterol en la sangre debido a que el pescado contiene casi por completo grasa poliinsaturada. La grasa animal de la carne roja y del aceite de cocina deben minimizarse debido a que las grasas saturadas y las grasas monosaturadas trans aumentan el colesterol en la sangre.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

aceite, 1061
 ácido graso, 1061
 ácido graso poliinsaturado, 1061
 bicapa lipídica, 1067
 cera, 1061
 eicosanoide, 1067
 esteroide, 1079
 fosfolípido, 1066
 grasa, 1061
 hormona, 1082
 lípido, 1060
 micela, 1065
 prostaglandina, 1067
 terpenoide, 1070
 triacilglicerol, 1061

Los **lípidos** son materiales de origen natural aislados a partir de plantas y animales por extracción con disolventes orgánicos no polares. Las **grasas animales** y los **aceites** vegetales son los lípidos más ampliamente distribuidos. Ambos son **triacilgliceroles** —tríesteres de glicerol con **ácidos grasos** de cadena larga—. Por lo general las grasas animales son saturadas, mientras que los aceites vegetales tienen residuos de ácidos grasos insaturados.

Los **fosfolípidos** son constituyentes importantes de las membranas celulares y son de dos tipos. Los *glicerofosfolípidos*, como la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina, están estrechamente relacionados con las grasas en que tienen un esqueleto de glicerol esterificado por dos ácidos grasos (uno saturado y uno insaturado) y a un éster de fosfato. Las *esfingomielinas* tienen por esqueleto una esfingosina de amino alcohol.

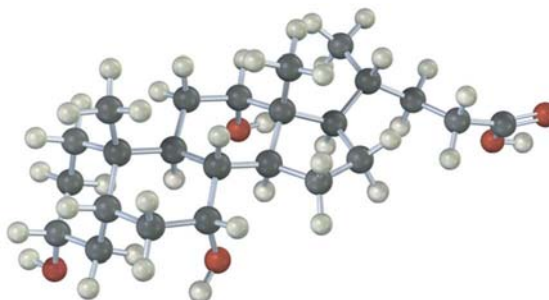
Los **eicosanoides** y los **terpenoides** son otras clases de lípidos. Los eicosanoides, de los cuales las prostaglandinas son el tipo más abundante, se derivan biosintéticamente del ácido araquidónico, y se encuentran en todos los tejidos del cuerpo y tienen un amplio intervalo de actividad fisiológica. Con frecuencia los terpenoides se aíslan de aceites esenciales de plantas, tienen una diversidad inmensa de estructuras y se producen biosintéticamente a partir del precursor de cinco carbonos difosfato de isopentilo (IPP). El difosfato de isopentilo se biosintetiza a partir de tres equivalentes de acetato en la ruta del mevalonato.

Los **esteroides** son lípidos de plantas y animales con un esqueleto de carbonos tetracíclicos característicos. Al igual que los eicosanoides, los esteroides se encuentran ampliamente en los tejidos del cuerpo y tienen una amplia variedad de actividades fisiológicas. Los esteroides están estrechamente relacionados con los terpenoides y se forman biosintéticamente a partir del triterpeno lanosterol. A su vez, el lanosterol se forma de la ciclación del hidrocarburo acíclico escualeno.

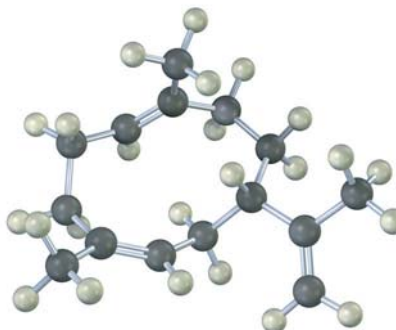
EJERCICIOS**VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA**

(Los problemas 27.1 a 27.10 aparecen dentro del capítulo.)

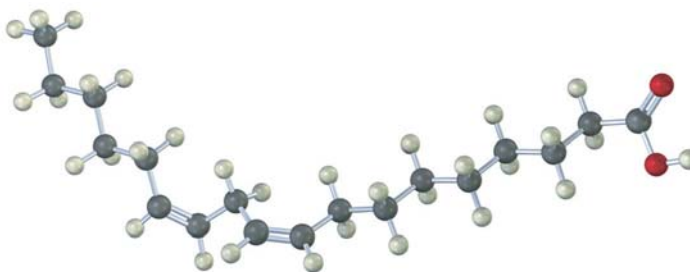
- 27.11** El siguiente modelo es el del ácido cólico, un constituyente de la bilis humana. Localice los tres grupos hidroxilo e identifique cada uno como axial o ecuatorial. ¿El ácido cólico es un esteroide A-B trans o un esteroide A-B cis?



- 27.12** Proponga una ruta biosintética para el sesquiterpeno helmintogermacreno a partir del difosfato de farnesilo.

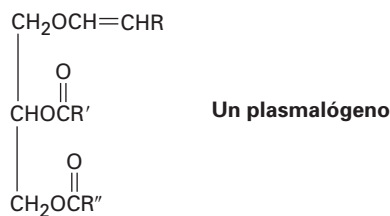


- 27.13 Identifique el siguiente ácido graso y diga si es más probable que se encuentre en el aceite del cacahuete o en la carne roja:

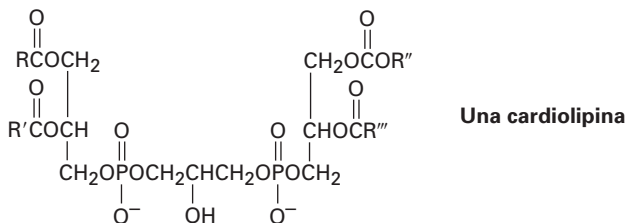


PROBLEMAS ADICIONALES

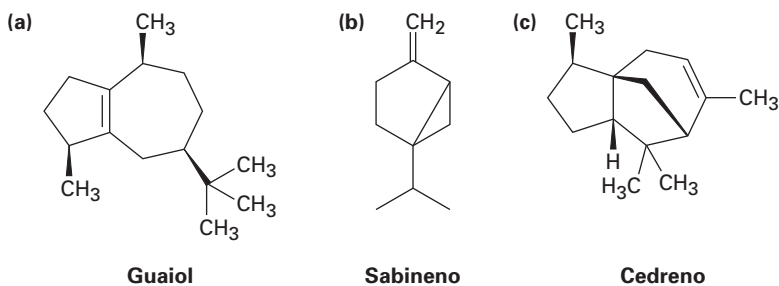
- 27.14 Las grasas pueden ser ópticamente activas o inactivas, dependiendo de su estructura. Dibuje la estructura de una grasa ópticamente activa que produzca en la hidrólisis 2 equivalentes de ácido esteárico y 1 equivalente de ácido oleico. Dibuje la estructura de una grasa ópticamente inactiva que produzca los mismos productos.
- 27.15 El espermaceti, una fragancia del esperma de las ballenas, era muy usado en los cosméticos hasta que fue prohibido en 1976 para proteger a las ballenas de la extinción. Químicamente, el espermaceti es palmitato de cetilo, el éster del alcohol cetílico ($n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{OH}$) con ácido palmítico. Dibuje su estructura.
- 27.16 Los *plasmalógenos* son un grupo de lípidos que se encuentran en las células nerviosas y musculares. ¿Cómo difieren los plasmalógenos de las grasas?



- 27.17 ¿Qué productos obtendría de la hidrólisis de un plasmalógeno (problema 27.16) con NaOH acuoso? ¿Con H_3O^+ ?
- 27.18 Las *cardiolipinas* son un grupo de lípidos que se encuentran en los músculos cardiacos. ¿Qué productos se formarían si todos los enlaces éster, incluyendo los fosfatos, fueran saponificados por un tratamiento con NaOH acuoso?

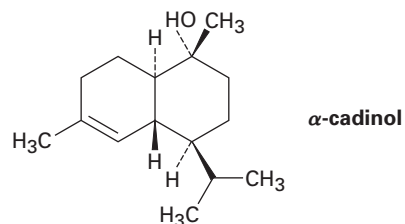


- 27.19** El ácido estearólico, $C_{18}H_{32}O_2$, produce ácido esteárico en la hidrogenación catalítica y experimenta una ruptura oxidativa con ozono para producir ácido nonanoico y ácido nonanodioico. ¿Cuál es la estructura del ácido estearólico?
- 27.20** ¿Cómo sintetizaría el ácido estearólico (problema 27.19) a partir de 1-decino y 1-cloro-7-yodoheptano?
- 27.21** Muestre los productos que esperaría obtener de la reacción de trioleato de glicerol con los siguientes reactivos:
- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| (a) Br_2 en exceso en CH_2Cl_2 | (b) H_2/Pd |
| (c) $NaOH/H_2O$ | (d) O_3 , después Zn/CH_3CO_2H |
| (e) $LiAlH_4$, después H_3O^+ | (f) CH_3MgBr , después H_3O^+ |
- 27.22** ¿Cómo convertiría el ácido oleico en las siguientes sustancias?
- | | |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|
| (a) Oleato de metilo | (b) Estearato de metilo |
| (c) Nonanal | (d) Ácido nonanodioico |
| (e) Ácido 9-octadecinoico (ácido estearólico) | (f) Ácido 2-bromoestearólico |
| (g) 18-pentatriacontanona, $CH_3(CH_2)_{16}CO(CH_2)_{16}CH_3$ | |
- 27.23** Los peces de agua fría como el salmón son ricos en ácidos grasos *omega* 3, los cuales tienen un enlace doble a tres carbonos del extremo no carboxílico de la cadena y han demostrado disminuir los niveles de colesterol en la sangre. Dibuje la estructura del ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, un ejemplo común (eicosano = $C_{20}H_{42}$).
- 27.24** Sin proponer una ruta biosintética completa, dibuje el precursor apropiado, difosfato de geranilo o difosfato de farnesilo, en una conformación que muestre una similitud a cada uno de los siguientes terpenoides:

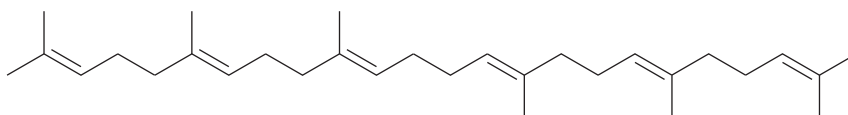


- 27.25** Indique con asteriscos los centros quirales presentes en cada uno de los terpenoides mostrados en el problema 27.24. ¿Cuál es el número máximo posible de estereoisómeros de cada uno?
- 27.26** Suponga que los tres terpenoides en el problema 27.24 se derivan biosintéticamente del difosfato de isopentenilo y del difosfato de dimetilalilo, cada uno de los cuales fue marcado isotópicamente en el átomo de carbono (C1) que comparte el difosfato. ¿En qué posiciones serían marcados isotópicamente los terpenoides?
- 27.27** Suponga que una acetil CoA que contiene una marca isotópica de ^{14}C en el átomo de carbono carboxílico se utiliza como materia prima para la biosíntesis del mevalonato, como se muestra en la figura 27.7. ¿En qué posiciones en el mevalonato aparecería la marca isotópica?

- 27.28 Suponga que una acetil CoA que contiene una marca isotópica de ^{14}C en el átomo de carbono carboxílico se utiliza como materia prima y que se sigue la ruta del mevalonato. Identifique las posiciones donde aparecería la marca en el α -cadinol.

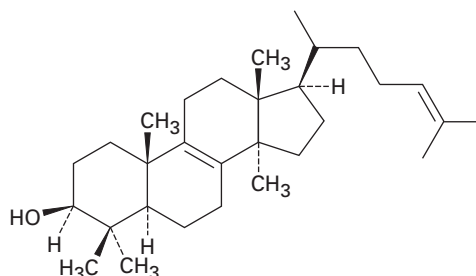


- 27.29 Suponga que una acetil CoA que contiene una marca isotópica de ^{14}C en el átomo de carbono carboxílico se utiliza como materia prima y que se sigue la ruta del mevalonato. Identifique las posiciones donde aparecería la marca en el escualeno.



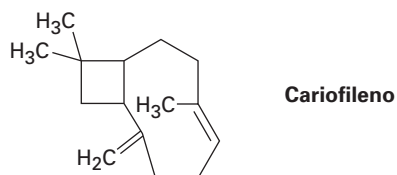
Escualeno

- 27.30 Suponga que una acetil CoA que contiene una marca isotópica de ^{14}C en el átomo de carbono carboxílico se utiliza como materia prima y que se sigue la ruta del mevalonato. Identifique las posiciones donde aparecería la marca en el lanosterol.

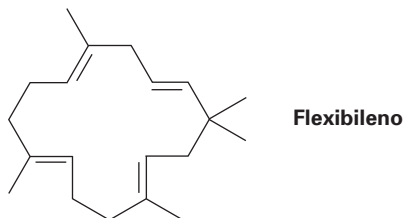


Lanosterol

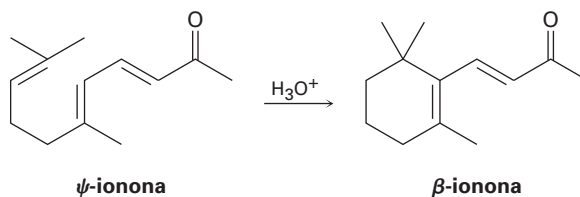
- 27.31 Proponga una ruta mecánica para la biosíntesis del cariofileno, una sustancia encontrada en el aceite de clavo.



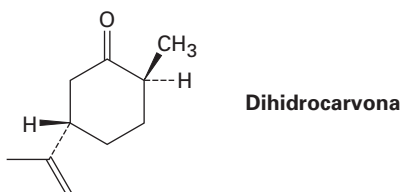
27.32 El flexibileno, un compuesto aislado del coral marino, es el único terpenoide que contiene un anillo de 15 miembros. ¿Cuál es la estructura del precursor biosintético acíclico del flexibileno? Muestre la ruta mecanística para la biosíntesis.



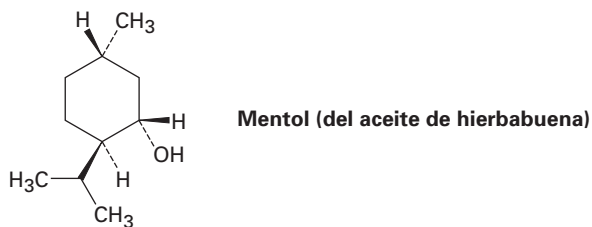
27.33 Sugiera un mecanismo por el cual la ψ -ionona se transforma en β -ionona en el tratamiento con ácido.



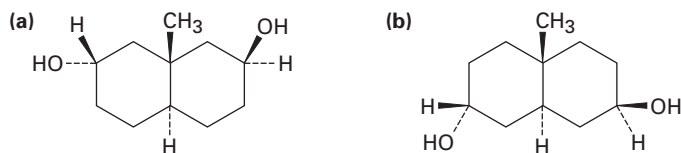
27.34 Dibuje la conformación de silla más estable de la dihidrocarvona.



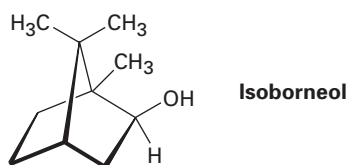
27.35 Dibuje la conformación de silla más estable del mentol, e identifique como axial o ecuatorial cada sustituyente.



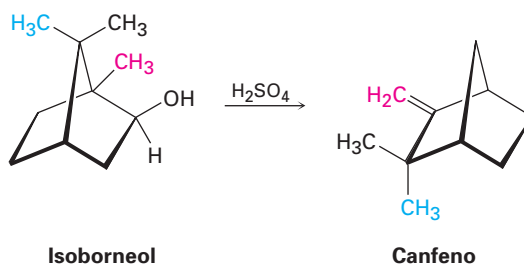
27.36 Como regla general, los alcoholes ecuatoriales se esterifican más fácilmente que los alcoholes axiales. ¿Qué productos esperaría obtener de la reacción de los siguientes compuestos con un equivalente de anhídrido acético?



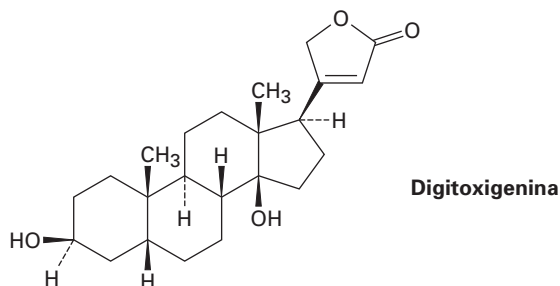
27.37 Proponga una ruta mecanística para la biosíntesis del isoborneol. En un punto en el esquema se necesita un rearrreglo de carbocatión.



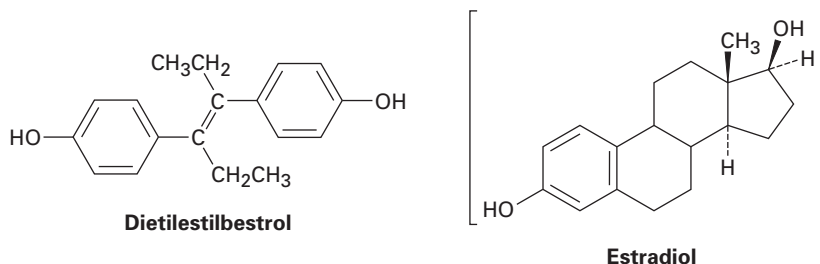
27.38 El isoborneol (problema 27.37) se convierte en canfeno en el tratamiento con ácido sulfúrico diluido. Proponga un mecanismo para la reacción, la cual involucra un rearrreglo de carbocatión.



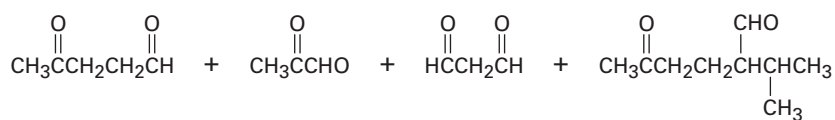
27.39 La digitoxigenina es un estimulante cardíaco obtenido de la dedalera púrpura *Digitalis purpurea* y utilizada en el tratamiento de enfermedades cardíacas. Dibuje la conformación tridimensional de la digitoxigenina e identifique como axial o ecuatorial los dos grupos -OH .



- 27.40** ¿Qué producto obtendría por la reducción de la digitoxigenina (problema 27.39) con LiAlH_4 ? ¿Por la oxidación con clorocromato de piridinio?
- 27.41** El ácido vaccénico, $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$, es un ácido graso poco común que da heptanal y ácido 11-oxoundecanoico $[\text{OHC}(\text{CH}_2)_9\text{CO}_2\text{H}]$ en la ozonólisis seguida por un tratamiento con zinc. Cuando se permite que reaccione con $\text{CH}_2\text{I}_2\text{Zn}(\text{Cu})$, el ácido vaccénico se convierte en ácido lactobacílico. ¿Cuáles son las estructuras de los ácidos vaccénico y lactobacílico?
- 27.42** El ácido eleosteárico, $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$, es un ácido graso poco común que se encuentra en el aceite de palo utilizado para el acabado de muebles. En la ozonólisis seguida por el tratamiento con zinc, el ácido eleosteárico provee una parte de pentanal, dos partes de glioxal ($\text{OHC}-\text{CHO}$), y una parte de ácido 9-oxononanoico $[\text{OHC}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}]$. ¿Cuál es la estructura del ácido eleosteárico?
- 27.43** Los diterpenoides se derivan biosintéticamente del difosfato de geranilgeranilo (GGPP), el cual se biosintetiza por la reacción del difosfato de farnesilo con difosfato de isopentenilo. Muestre la estructura del GGPP y proponga un mecanismo para su biosíntesis a partir de FPP e IPP.
- 27.44** El dietilestilbestrol (DES) tiene una actividad estrogénica aun cuando no está relacionado estructuralmente con los esteroides. Alguna vez utilizado como un aditivo en alimento para animales, el DES ha estado implicado como un agente causativo de varios tipos de cánceres. Muestre cómo puede dibujarse el DES de tal manera que sea similar estéricamente al estradiol.

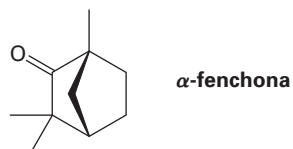


- 27.45** Proponga una síntesis del dietilestilbestrol (problema 27.44) a partir del fenol y cualquier otro compuesto orgánico que se requiera.
- 27.46** ¿Qué productos esperaría de la reacción del estradiol (problema 27.44) con los siguientes reactivos?
 (a) NaH , después CH_3I (b) CH_3COCl , piridina
 (c) Br_2 , FeBr_3 (d) Clorocromato de piridinio en CH_2Cl_2
- 27.47** El cembreno, $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$, es un hidrocarburo diterpénico aislado de la resina de pino. El cembreno tiene una absorción UV en 245 nm, pero el dihidrocembreno ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}$), el producto de la hidrogenación con un equivalente de H_2 , no tiene absorción UV. En la hidrogenación exhaustiva, reaccionan cuatro equivalentes de H_2 y se produce octahidrocembreno, $\text{C}_{20}\text{H}_{40}$. En la ozonólisis del cembreno, seguida por el tratamiento del ozónido con zinc, se obtienen productos que contienen grupos carbonilo:

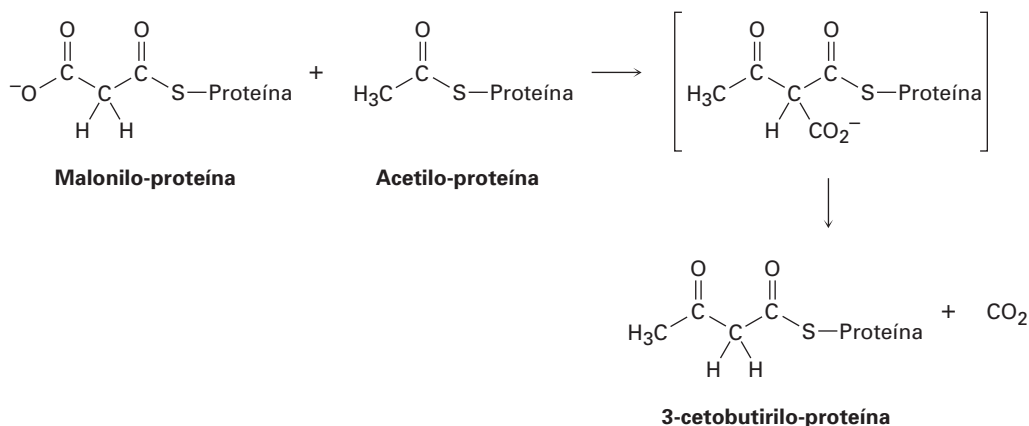


Proponga una estructura para el cembreno que sea consistente con su formación a partir del difosfato de geranilgeranilo.

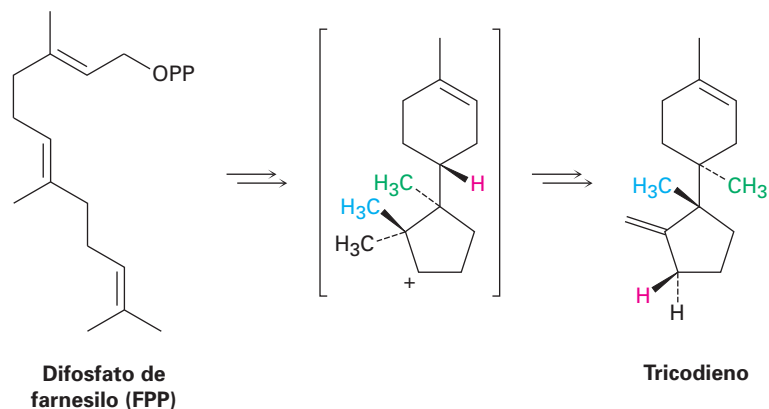
27.48 La α -fenchona es un terpenoide de aroma agradable aislado del aceite de lavanda. Proponga una ruta para la formación de la α -fenchona a partir del difosfato de geranilo. Se requiere el rearrreglo de carbocatión.



27.49 Los ácidos grasos se sintetizan por una ruta multipasos que inicia con acetato. El primer paso es una reacción entre el acetilo unido en la proteína y las unidades de malonilo para dar una unidad de 3-cetobutirilo unido a la proteína. Muestre el mecanismo y diga qué tipo de reacción está ocurriendo.



27.50 Proponga un mecanismo para la biosíntesis del sesquiterpeno tricodieno a partir del difosfato de farnesilo. El proceso involucra una ciclación para dar un carbocatión secundario como intermediario, seguida por varios rearrreglos de carbocatión.





28

Biomoléculas: ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos, **ácido desoxirribonucleico (ADN)** y **ácido ribonucleico (ARN)**, son los mensajeros químicos de la información genética de las células. En el ADN de las células está codificada la información que determina la naturaleza de la célula, controla el crecimiento y la división celular y dirige la biosíntesis de las enzimas y de otras proteínas requeridas para las funciones celulares.

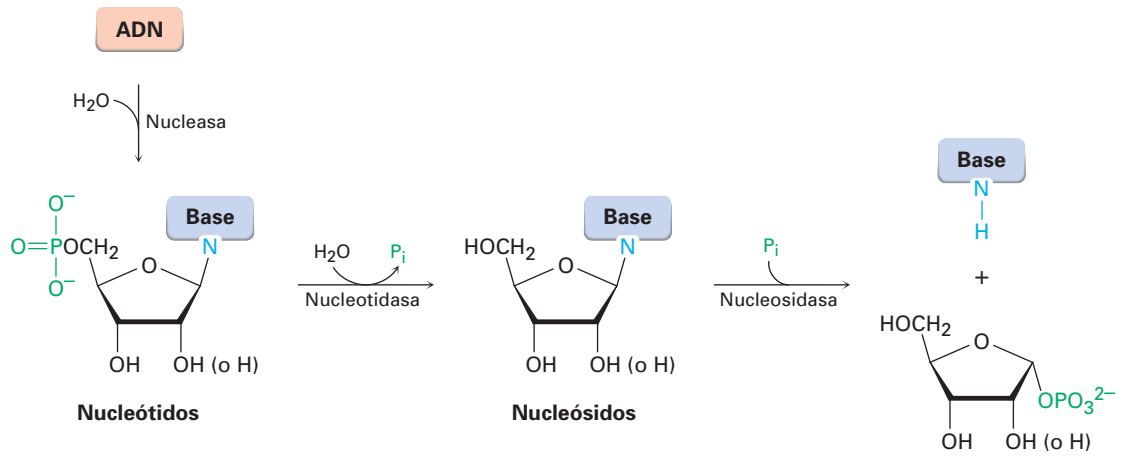
Además de los ácidos nucleicos, los derivados de ácidos nucleicos como el ATP están involucrados como agentes de fosforilación en muchas rutas bioquímicas, y varias coenzimas importantes, que incluyendo la NAD^+ , la FAD y la coenzima A, tienen componentes de ácidos nucleicos.

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

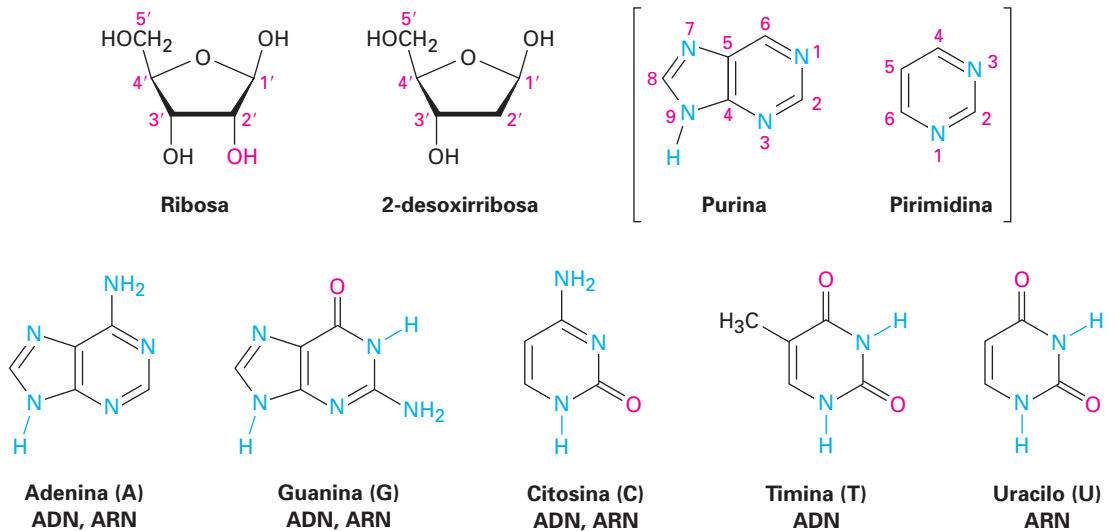
Los ácidos nucleicos son la última de las cuatro clases principales de biomoléculas que consideraremos. Se ha escrito y hablado demasiado acerca del ADN en los medios, que es probable que conozca las bases de la replicación y la transcripción del ADN. Por tanto, veremos brevemente los fundamentos y nos enfocaremos con más atención en los detalles químicos de la secuenciación y la síntesis del ADN.

28.1 Nucleótidos y ácidos nucleicos

Al igual que las proteínas son biopolímeros conformados de aminoácidos, los ácidos nucleicos son biopolímeros conformados de **nucleótidos** unidos entre sí formando una cadena larga. Cada nucleótido está compuesto de un **nucleósido** unido a un grupo fosfato, y cada nucleósido está compuesto de un azúcar aldopentosa unida a través de su carbono anomérico al átomo de nitrógeno de una base heterocíclica de purina o de pirimidina.



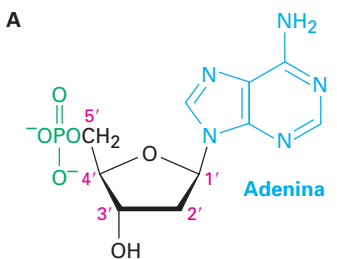
El componente azúcar en el ARN es la ribosa, y el azúcar en el ADN es la 2'-desoxirribosa. (El prefijo 2'-*desoxi* indica que falta el oxígeno de la posición 2' de la ribosa.) El ADN contiene cuatro amino bases distintas, dos purinas sustituidas (adenina y guanina) y dos pirimidinas sustituidas (citosina y timina). La adenina, la guanina y la citosina también se encuentran en el ARN, pero en el ARN se reemplaza la timina por una base pirimidina más estrechamente relacionada llamada uracilo.



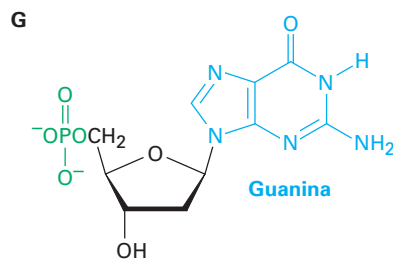
En la figura 28.1 se muestran las estructuras de los cuatro desoxirribonucleótidos y de los cuatro ribonucleótidos. Nótese que al nombrar y numerar los nucleótidos, a las posiciones en los azúcares se les da un superíndice prima para distinguirlas de las posiciones en la amino base. Por ejemplo, la posición 3 estaría en la base, mientras que la posición 3' estaría en el azúcar. Aunque son químicamente similares, el ADN y el ARN difieren de manera notable en su tamaño. Las moléculas de ADN son enormes, con masas moleculares de hasta varios miles de millones. Por el contrario, las moléculas de ARN son mucho más pequeñas, pues sólo contienen 60 nucleótidos y tienen masas moleculares tan bajas como 22 000.

Figura 28.1 Estructuras de los cuatro desoxirribonucleótidos y de los cuatro ribonucleótidos.

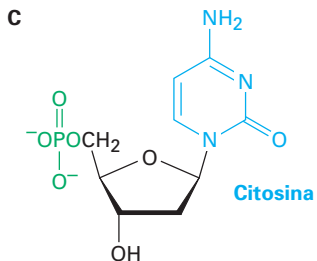
Desoxirribonucleótidos



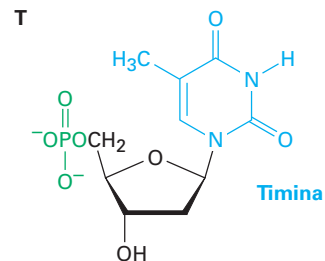
5'-fosfato de 2'-desoxiadenosina



5'-fosfato de 2'-desoxiguanosina

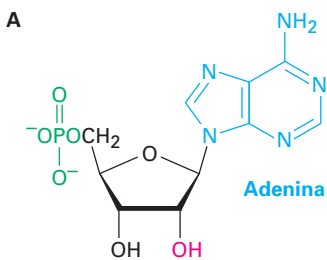


5'-fosfato de 2'-desoxicitidina

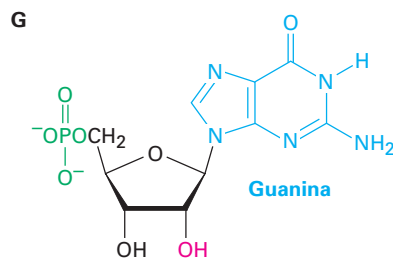


5'-fosfato de timidina

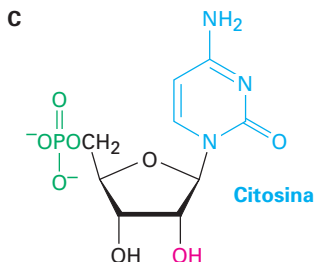
Ribonucleótidos



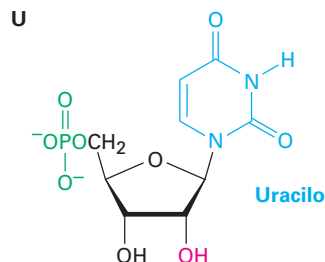
5'-fosfato de adenosina



5'-fosfato de guanosina



5'-fosfato de citidina

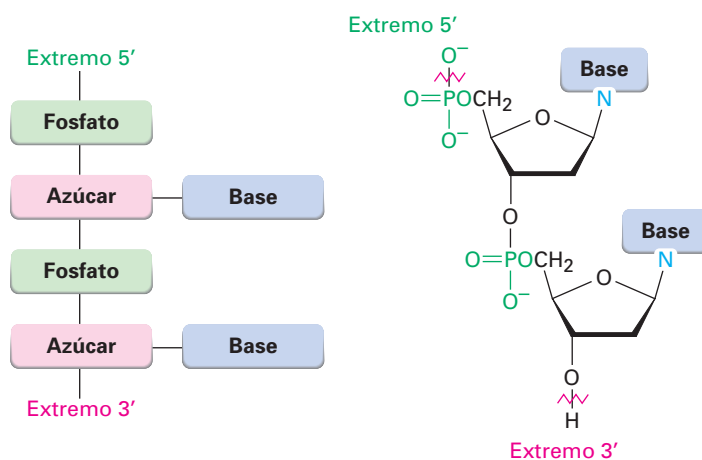


5'-fosfato de uridina

James Dewey Watson.

James Dewey Watson (1928-) nació en Chicago, Illinois, y se matriculó en la Universidad de Chicago a los 15 años de edad. Recibió su doctorado en 1950 en la Universidad de Indiana y trabajó en la Universidad de Cambridge en Inglaterra de 1951 a 1953, donde él y Francis Crick dedujeron la estructura del ADN. Después de más de 20 años como profesor en la Universidad de Harvard, se cambió en 1976 al Laboratorio de Biología Cuantitativa en Cold Spring Harbor, Long Island, Nueva York. Compartió en 1962 el Premio Nobel de Medicina por su trabajo sobre los ácidos nucleicos.

Los nucleótidos están unidos entre sí en el ADN y en el ARN por enlaces fosodiéster $[RO-(PO_2^-)-OR']$ entre el fosfato, el grupo 5' hidroxilo en el nucleósido y el grupo 3'-hidroxilo en el otro nucleósido. Un extremo del polímero de ácido nucleico tiene un hidroxilo libre en C3' (el **extremo 3'**) y el otro extremo tiene un fosfato en C5' (el **extremo 5'**). La secuencia de nucleótidos en una cadena se describe comenzando en el extremo 5' e identificando las bases en orden de ocurrencia, utilizando las abreviaciones G, C, A, T (o U para el ARN). Por lo tanto, una secuencia de ADN típica podría escribirse como TAGGCT.



Problema 28.1 Dibuje la estructura completa del dinucleótido AG del ADN.

Problema 28.2 Dibuje la estructura completa del dinucleótido UA del ARN.

28.2 Apareamiento de bases en el ADN: el modelo de Watson-Crick

Francis Harry Compton Crick

Francis Harry Compton Crick (1916-2004) nació en Northampton, Inglaterra, y comenzó su carrera científica como físico. Seguida de una interrupción en sus estudios ocasionada por la Segunda Guerra Mundial, se cambió a biología y recibió su doctorado en 1954 por la Universidad de Cambridge. Permaneció en esta universidad como profesor. Compartió en 1962 el Premio Nobel de Medicina.

Las muestras de ADN aisladas de tejidos diferentes de la misma especie tienen las mismas proporciones de bases heterocíclicas, pero con frecuencia las muestras de especies diferentes tienen proporciones de bases bastante distintas; por ejemplo, el ADN humano contiene casi 30% de adenina y de timina y casi 20% de guanina y de citosina. Sin embargo, la bacteria *Clostridium perfringens* contiene casi 37% de adenina y de timina y sólo 13% de guanina y de citosina. Nótese que en ambos ejemplos, las bases ocurren en pares. La adenina y la timina están presentes en cantidades iguales, como lo están la citosina y la guanina. ¿Por qué?

En 1953, James Watson y Francis Crick elaboraron su propuesta clásica para la estructura secundaria del ADN. De acuerdo con el modelo de Watson-Crick, el ADN bajo condiciones fisiológicas consiste en dos cadenas de polinucleótidos, que van en direcciones opuestas y que se enrollan entre sí en una **doble hélice** parecida a los pasamanos de una escalera de caracol. Las dos cadenas son complementarias en lugar de idénticas y se mantienen unidas por puente de hidró-

geno entre pares específicos de bases, A con T y C con G. Esto es, siempre que se encuentra una base A en una cadena, se encuentra una base opuesta T en la otra cadena; cuando se encuentra una base C en una, se encuentra una G en la otra (figura 28.2). Por lo tanto, este apareamiento de bases complementario explica por qué siempre se encuentran en cantidades iguales A y T, al igual que G y C.

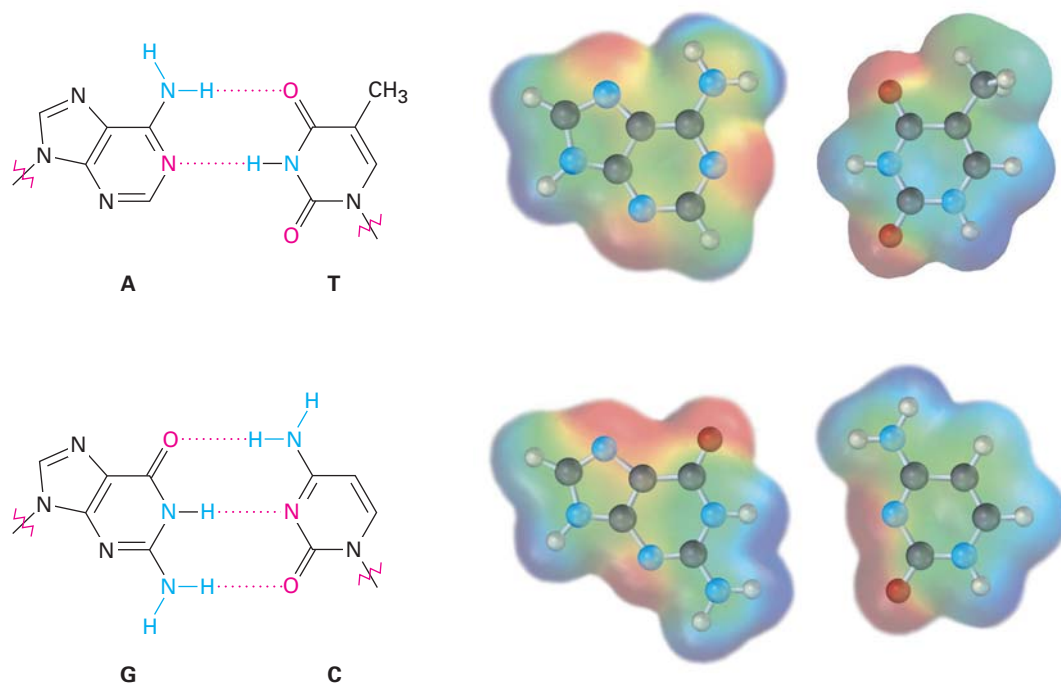


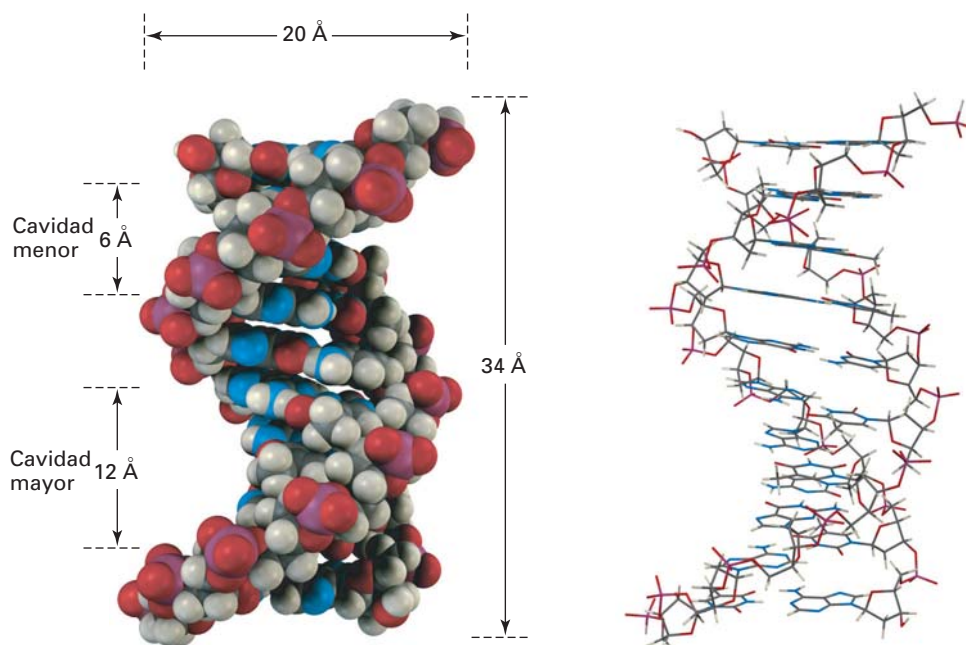
Figura 28.2 Puente de hidrógeno entre los pares de bases en la doble hélice del ADN. Los mapas de potencial electrostático muestran que las caras de las bases son relativamente neutras (verdes), mientras que los bordes tienen regiones positivas (azul) y negativas (rojo). El apareamiento de G con C y de A con T trae consigo regiones opuestamente cargadas.

En la figura 28.3 se muestra una vuelta completa de la doble hélice del ADN. La hélice es de 20 Å de ancho, hay 10 pares de bases por vuelta y cada vuelta es de 34 Å de longitud. En la figura 28.3 se puede ver que las dos cadenas de la doble hélice se enrollan de tal manera que resultan dos tipos de “cavidades”, una *cavidad mayor* de 12 Å de ancho y una *cavidad menor* de 6 Å de ancho. La cavidad mayor es ligeramente más profunda que la cavidad menor, y ambas son alineadas por donadores y receptores de puente de hidrógeno. Como resultado, una variedad de moléculas aromáticas policíclicas planas, son capaces de deslizarse lateralmente, o *intercalarse*, entre las bases apiladas. Varios agentes cancerígenos y preventivos del cáncer funcionan interactuando con el ADN de esta manera.

La información genética de un organismo se almacena como una secuencia de desoxirribonucleótidos concatenados entre sí en la cadena de ADN. Para conservar esta información y pasarla a las generaciones futuras, debe existir un mecanismo de copiado del ADN. Para usar la información, debe existir un mecanismo que descodifique el mensaje del ADN e implemente las instrucciones que contiene.

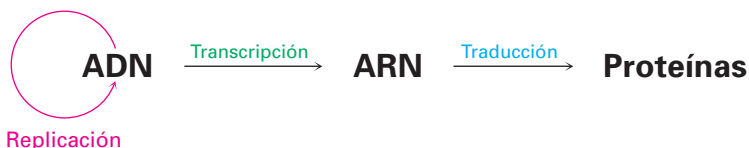
Lo que Crick llamó el “dogma central de la genética molecular” dice que la función del ADN es almacenar información y pasarla al ARN. A su vez, la fun-

Figura 28.3 Representación de una vuelta de la doble hélice en el ADN en modelos compactos y de marco de alambre. El esqueleto fosfato-azúcar va a lo largo del exterior de la hélice, y el puente de hidrógeno de las bases amino va de una a otra en el interior. Son visibles las cavidades mayor y menor.



ción del ARN es leer, descodificar y utilizar la información recibida del ADN para preparar proteínas, por lo tanto, tienen lugar tres procesos fundamentales.

- **Replicación** —proceso en el que se hacen copias idénticas del ADN de tal manera que la información puede conservarse y pasarse a la progenie
- **Transcripción** —el proceso por el que se leen y transportan los mensajes genéticos de los núcleos celulares a los ribosomas, donde ocurre la síntesis de proteínas
- **Traducción** —el proceso por el que se descodifican y utilizan los mensajes genéticos para sintetizar proteínas



EJEMPLO RESUELTO 28.1

Predicción de la secuencia de bases complementaria en el ADN de doble cadena

¿Qué secuencia de bases en una cadena de ADN es complementaria a la secuencia TATGCAT en la otra cadena?

Estrategia Recuerde que A y G forman pares complementarios con T y C, respectivamente, y que van a través de la secuencia de reemplazamiento A por T, G por C, T por A y C por G. También recuerde que el extremo 5' está a la izquierda de la cadena original y que el extremo 3' está a la derecha.

Solución Original: (5') TATGCAT (3')
 Complemento: (3') ATACGTA (5') o (5') ATGCATA (3')

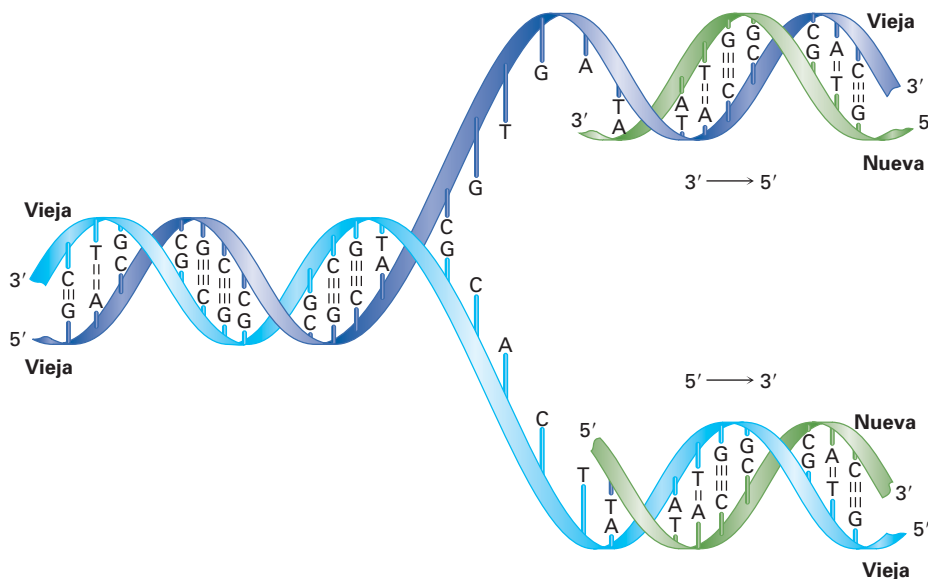
Problema 28.3 ¿Qué secuencia de bases en una cadena de ADN es complementaria a la secuencia siguiente en la otra cadena?

(5') GGCTAATCCGT (3')

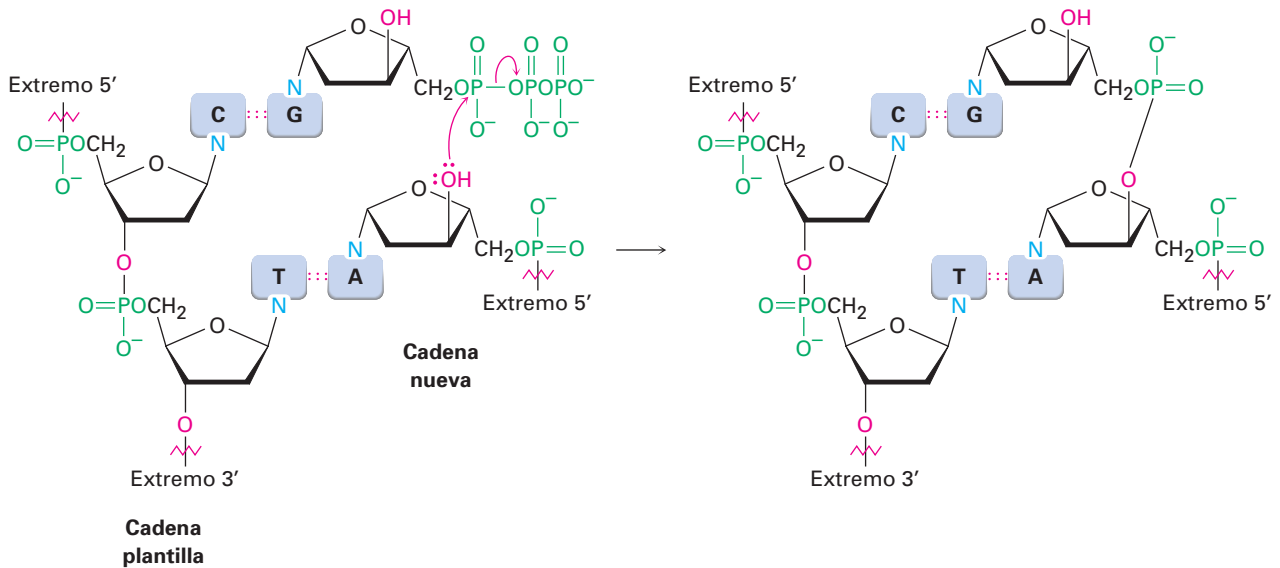
28.3 Replicación de ADN

La **replicación** del ADN es un proceso catalizado por enzimas que inicia con un desenrollamiento parcial de la doble hélice y el rompimiento de los puentes de hidrógeno entre las cadenas, causados por las enzimas llamadas *helicinas*. A medida que se separan las cadenas y se exponen las bases, se alinean nuevos nucleótidos en cada cadena de una manera complementaria, A a T y G a C, y empiezan a crecer dos cadenas nuevas. Cada cadena nueva es complementaria a su cadena plantilla antigua y se producen dos hélices de ADN idénticas (figura 28.4). Debido a que cada una de las moléculas de ADN nuevas contiene una cadena vieja y una cadena nueva, el proceso se describe como *replicación semiconservativa*.

Figura 28.4 Representación de la replicación semiconservativa de ADN. El ADN de la cadena doble original se desenrolla parcialmente, las bases quedan expuestas, los nucleótidos se alinean en cada cadena de una manera complementaria y empiezan a crecer dos cadenas nuevas. Ambas cadenas se sintetizan en la misma dirección $5' \rightarrow 3'$, una de manera continua y una en fragmentos.



La adición de nucleótidos a la cadena en crecimiento sucede en la dirección $5' \rightarrow 3'$ y es catalizada por la ADN polimerasa. El paso clave es la adición de un 5'-trifosfato de nucleósido al grupo 3'-hidroxilo libre de la cadena en crecimiento con la pérdida de un grupo saliente difosfato.



Debido a que las cadenas de ADN nuevas se sintetizan en la dirección $5' \rightarrow 3'$, no pueden construirse exactamente de la misma manera. Una cadena nueva debe tener su extremo 3' cercano a un punto de desenredo (la *horquilla de replicación*), mientras que la otra cadena nueva tiene su extremo 5' cercano a la horquilla de replicación. Lo que sucede es que el complemento de la cadena original $5' \rightarrow 3'$ se sintetiza de manera continua en una sola pieza para dar una copia recién sintetizada llamada *cadena conductora*, mientras que el complemento de la cadena original $3' \rightarrow 5'$ se sintetiza de manera discontinua en piezas pequeñas llamadas *fragmentos de Okazaki* que se unen subsecuentemente a las ligasas del ADN para formar la *cadena retardada*.

La magnitud del proceso de replicación es asombrosa. El núcleo de todas las células humanas contiene 46 cromosomas (23 pares), cada uno de los cuales consiste en una molécula de ADN muy grande. A su vez, cada cromosoma está constituido de cientos de segmentos de ADN llamados *genes*, y se estima que la suma de todos los genes en una célula humana (el *genoma* humano) es de 2.9 miles de millones de pares de bases. A pesar del tamaño de estas moléculas enormes, su secuencia de bases se copia fielmente durante la replicación. El proceso de copiado sólo toma minutos, y ocurre un error casi en una de cada 10 a 100 mil millones de bases.

28.4 Transcripción del ADN

Como notó antes, el ARN es similar estructuralmente al ADN pero contiene ribosa en lugar de desoxirribosa y uracilo en lugar de timina. Existen tres tipos principales de ARN, cada uno de los cuales desempeña una función específica. Los tres son moléculas mucho más pequeñas que el ADN, y todas conservan una sola cadena en lugar de cadenas dobles.

- **ARN mensajero (ARNm)** transporta los mensajes genéticos del ADN a los ribosomas, pequeñas partículas granulares en el citoplasma de una célula donde tiene lugar la síntesis de proteínas.

- **ARN ribosómico (ARNr)** es un complejo con proteínas que provee la estructura física de los ribosomas.
- **ARN de transferencia (ARNt)** transporta los aminoácidos a los ribosomas, donde se unen para preparar proteínas.

La conversión de la información en el ADN en proteínas comienza en el núcleo de las células con la síntesis del ARNm por la **transcripción** del ADN. En las bacterias, el proceso comienza cuando se reconoce la ARN polimerasa y se une a una *secuencia promotora* en el ADN, típicamente consiste de alrededor de 40 pares de bases localizados hacia arriba (5') del sitio inicial de la transcripción. Dentro del promotor están dos *secuencias consenso* hexaméricas, una localizada a 10 pares de bases hacia arriba del inicio y la segunda localizada a 35 pares de bases hacia arriba.

Después de la formación del complejo polimerasa-promotor, se desenrollan varias vueltas de la doble hélice del ADN, forman una “burbuja” y exponen aproximadamente 14 pares de bases de las dos cadenas. Se alinean los ribonucleótidos correspondientes a través de puentes de hidrógeno a sus bases complementarias en el ADN, la formación de enlaces ocurre en la dirección 5' → 3', la ARN polimerasa se mueve a lo largo de la cadena de ADN, y la molécula de ARN en crecimiento se desprende del ADN (figura 28.5). En cualquier momento, alrededor de 12 pares de bases en el ARN en crecimiento permanecen unidas con puentes de hidrógeno a la plantilla de ADN.

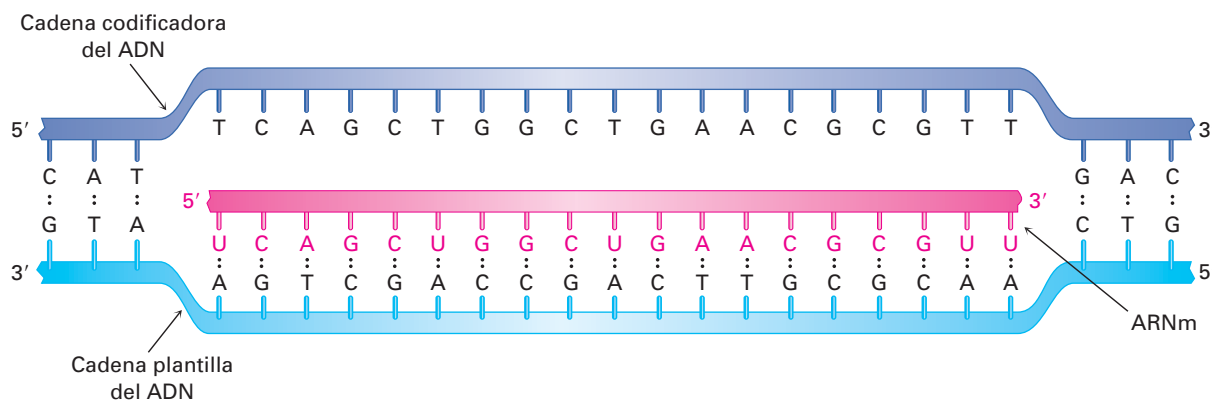


Figura 28.5 Biosíntesis del ARN utilizando un segmento del ADN como una plantilla.

A diferencia de lo que sucede en la replicación del ADN, donde se copian ambas cadenas, sólo una de las dos cadenas de ADN se transcribe en el ARNm. Con frecuencia a la cadena que contiene el gen se le llama **cadena codificadora**, o *cadena de sentido*, y a la cadena que transcribe se le llama **cadena plantilla**. Debido a que la cadena plantilla y la plantilla codificadora son complementarias, y a que la cadena plantilla y el ARN transcrito también son complementarios, *la molécula de ARN producida durante la transcripción es una copia de la cadena codificadora del ADN*. La única diferencia es que la molécula de ARN tiene una U donde la cadena codificadora del ADN tiene una T.

Otra parte de la representación en los vertebrados y en las plantas florales es que con frecuencia los genes no son segmentos continuos de la cadena de ADN. En lugar de eso, un gen comenzará en una sección pequeña del ADN llamada *exón*, después es interrumpida por una sección no codificadora llamada *intrón*, y

retomará de nuevo hacia abajo de la cadena en otro exón. La molécula final de ARNm resulta sólo después de que las secciones no codificadoras se cortan y se juntan las piezas restantes entre sí por medio de espliceosomas; por ejemplo, el gen para la fosfato triosa isomerasa en el maíz contiene nueve exones que son responsables de aproximadamente 80% de los pares de bases del ADN y ocho intrones que sólo son responsables de 20% de los pares de bases.

Problema 28.4 Muestre cómo el uracilo puede formar puentes de hidrógeno con la adenina.

Problema 28.5 ¿Que secuencia de bases del ARN es complementaria a la secuencia de bases del ADN siguiente?

(5') GATTACCGTA (3')

Problema 28.6 ¿A partir de qué secuencia de bases del ADN fue transcrita la secuencia de ARN siguiente?

(5') UUCGCAGAGU (3')

28.5 Traducción de ARN: biosíntesis de proteínas

La función celular principal del ARNm es dirigir la biosíntesis de los miles de diversos péptidos y proteínas requeridos por un organismo —quizá 100 000 en un ser humano—. El mecanismo de la biosíntesis de proteínas sucede en los ribosomas, pequeñas partículas granulares en el citoplasma de una célula que consisten de alrededor de 60% de ARN ribosómico y 40% de proteínas.

La secuencia de ribonucleótidos específica en el ARNm forma un mensaje que determina el orden en el que se unen los residuos de aminoácidos. Cada “palabra”, o **codón**, a lo largo de la cadena de ARNm consiste de una secuencia de tres ribonucleótidos que es específica para un aminoácido dado; por ejemplo, la serie UUC en el ARNm es un codón que dirige la incorporación del aminoácido fenilalanina en la proteína en crecimiento. De los $4^3 = 64$ tripletes posibles de las cuatro bases en el ARN, 61 codifican aminoácidos y 3 codifican la terminación de la cadena. La tabla 28.1 muestra el significado de cada codón.

El mensaje insertado en el ARNm es leído por el ARN de transferencia (ARNt) en un proceso llamado **traducción**. Existen 61 ARNt distintos, uno para cada uno de los 61 codones que determinan un aminoácido. Un ARNt típico es una sola cadena y tiene aproximadamente la forma de una hoja de trébol, como muestra la figura 28.6 en la página 1111. Consiste en alrededor de 70 a 100 ribonucleótidos y está unido a un aminoácido específico por un enlace éster a través del hidroxilo 3' en la ribosa en el extremo 3' del ARNt. También cada ARNt contiene a la mitad de su hoja un segmento llamado **anticodón**, una secuencia de tres ribonucleótidos complementaria a la secuencia del codón; por ejemplo, la secuencia del codón UUC presente en el ARNm es leída por un ARNt unido a una fenilalanina que tiene la secuencia de bases del anticodón complementario GAA. [Recuerde que la secuencia de nucleótidos se escribe en la dirección $5' \rightarrow 3'$, de tal manera que la secuencia en un anticodón debe ser la inversa, esto es, el complemento de (5')-UUC-(3') es (3')-AAG-(5'), el cual se escribe como (5')-GAA-(3').]

A medida que se lee cada codón sucesivo en el ARNm, diferentes ARNt traen los aminoácidos correctos a la posición para la transferencia mediada por enzi-

Tabla 28.1 Asignaciones de codones de tripletes de bases

Primera base (extremo 5')	Segunda base	Tercera base (extremo 3')			
		U	C	A	G
U	U	Fen	Fen	Leu	Leu
	C	Ser	Ser	Ser	Ser
	A	Tir	Tir	Paro	Paro
	G	Cis	Cis	Paro	Trp
C	U	Leu	Leu	Leu	Leu
	C	Pro	Pro	Pro	Pro
	A	His	His	Gln	Gln
	G	Arg	Arg	Arg	Arg
A	U	Ile	Ile	Ile	Met
	C	Tre	Tre	Tre	Tre
	A	Asn	Asn	Lis	Lis
	G	Ser	Ser	Arg	Arg
G	U	Val	Val	Val	Val
	C	Ala	Ala	Ala	Ala
	A	Asp	Asp	Glu	Glu
	G	Gli	Gli	Gli	Gli

ma al péptido en crecimiento. Cuando se completa la síntesis de la proteína apropiada, un codón de “paro” señala el fin y la proteína es liberada del ribosoma. El proceso se ilustra en la figura 28.7.

EJEMPLO RESUELTO 28.2**Predicción de la secuencia de aminoácidos transcrita del ADN**

¿Qué secuencia de aminoácidos se codifica por el siguiente segmento de una cadena codificadora de ADN?

(5') CTA-ACT-AGC-GGG-TCG-CCG (3')

Estrategia El ARNm producido durante la traducción es una copia de la cadena codificadora de ADN, con cada T reemplazada por U, por tanto, el ARNm tiene la secuencia

(5') CUA-ACU-AGC-GGG-UCG-CCG (3')

Cada conjunto de tres bases forma un codón, cuyo significado puede encontrarse en la tabla 28.1.

Solución Leu-Tre-Ser-Gli-Ser-Pro.

Figura 28.6 Estructura de una molécula de ARNt. El ARNt es una molécula con forma de hoja de trébol que contiene un triplete anticodón en una "hoja" y una unidad de aminoácido unida covalentemente a su extremo 3'. El ejemplo que se muestra es un ARNt de una levadura que codifica la fenilalanina. Los nucleótidos no identificados específicamente son análogos modificados químicamente de los cuatro nucleótidos comunes.

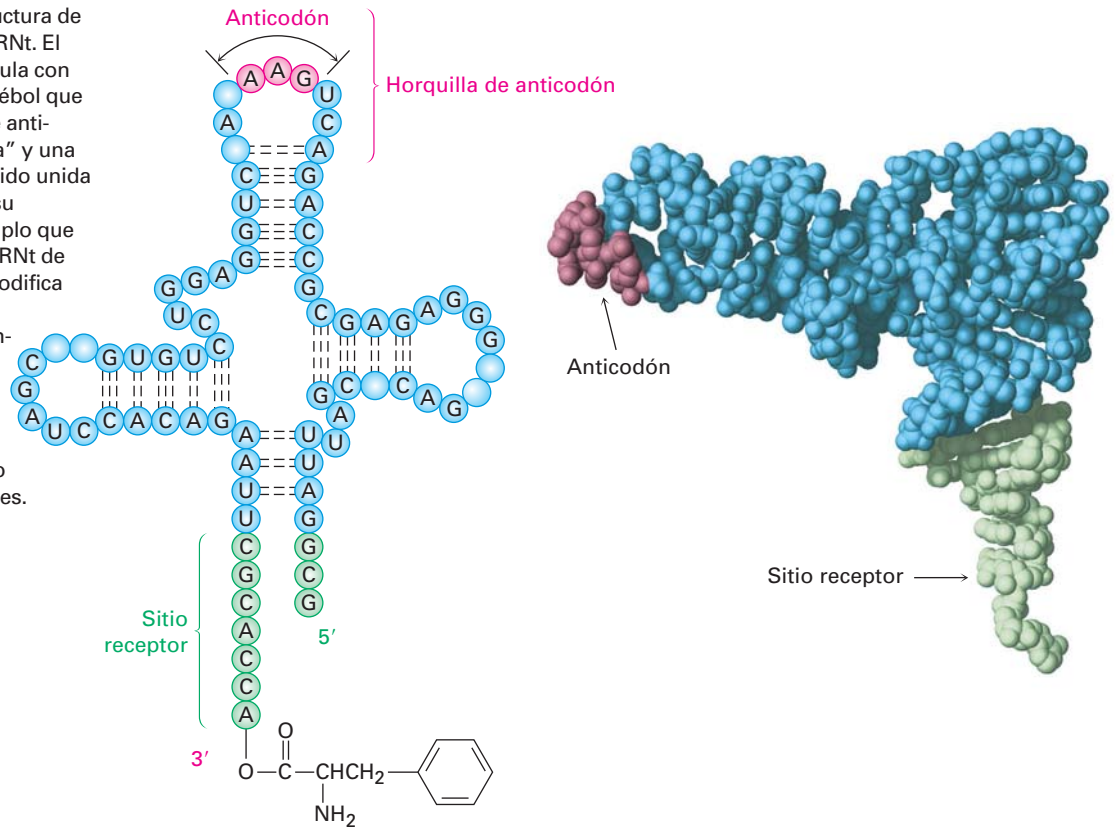
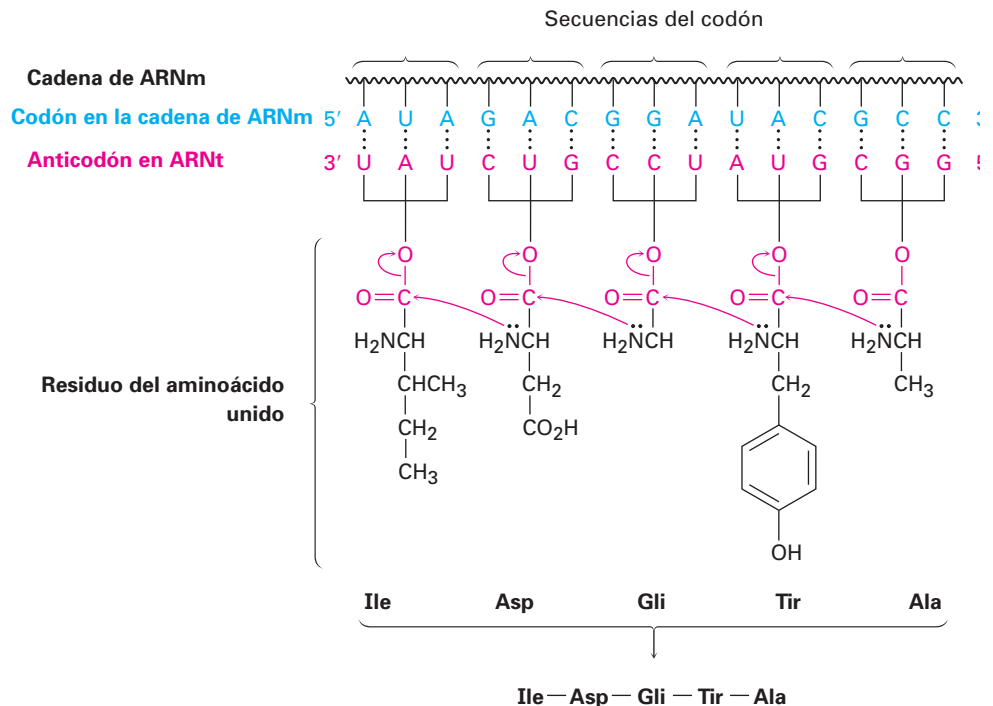


Figura 28.7 Representación de la biosíntesis de proteínas. Las secuencias de bases del codón en el ARNm son leídas por los ARNt que contienen las secuencias de bases del anticodón complementarias. Los ARN de transferencia ensamblan los aminoácidos apropiados en la posición para su incorporación en el péptido en crecimiento.



- Problema 28.7** Liste las secuencias del codón para los siguientes aminoácidos:
(a) Ala (b) Fen (c) Leu (d) Tir
- Problema 28.8** Liste las secuencias del anticodón en los ARNt que transportan los aminoácidos mostrados en el problema 28.7.
- Problema 28.9** ¿Qué secuencia de aminoácidos se codifica por la secuencia de bases del ARN, siguiente?

CUU-AUG-GCU-UGG-CCC-UAA
- Problema 28.10** ¿Cuál es la secuencia de bases en la cadena de ADN original de la que se hizo la secuencia del ARNm en el problema 28.9?

28.6 Secuenciación de ADN

Una de las revoluciones científicas más grandes de la historia está ahora en curso en la biología molecular, ya que los científicos están aprendiendo cómo manipular y modificar la maquinaria genética de los organismos; sin embargo, ninguno de los avances extraordinarios de las dos décadas pasadas habría sido posible si no fuera por el descubrimiento en 1977 de los métodos para la secuenciación de las inmensas cadenas de ADN.

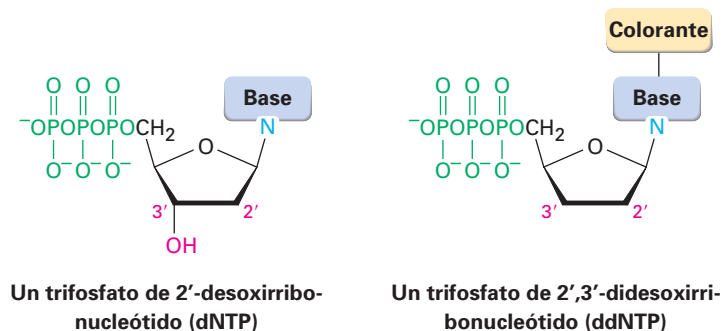
La primera etapa en la secuenciación de ADN es romper la cadena enorme en puntos conocidos para producir segmentos más pequeños y manejables, una tarea lograda por el uso de *endonucleasas de restricción*. Cada enzima de restricción diferente, de las que se conocen más de 3500 y aproximadamente 200 están disponibles comercialmente, rompe una molécula de ADN en un punto en la cadena donde ocurre una secuencia de bases específica; por ejemplo, la enzima de restricción *AluI* rompe entre G y C en la secuencia de cuatro bases AG-CT. Nótese que la secuencia es un *palíndromo*, lo que significa que la *secuencia* (5')-AGCT-(3') es la misma que su *complemento* (3')TCGA-(5') cuando ambas se leen en la misma dirección 5' → 3'. Lo mismo es verdadero para otras endonucleasas de restricción.

Si la molécula de ADN original se corta con otra enzima de restricción que tiene una especificidad diferente para la ruptura, se producen otros segmentos cuyas secuencias se traslapan parcialmente con aquellas producidas por la primera enzima. La secuenciación de todos los segmentos, seguida por la identificación de las regiones traslapadas, permite la secuenciación completa de ADN.

Están disponibles dos métodos de secuenciación de ADN. El *método Maxam-Gilbert* utiliza técnicas químicas, mientras que el **método didesoxi de Sanger** utiliza reacciones enzimáticas. El método de Sanger es el que más se utiliza de los dos y fue el responsable de la secuenciación del genoma humano entero de 2.9 miles de millones de pares de bases. En los instrumentos comerciales de secuenciación, el método didesoxi comienza con una mezcla de los siguientes:

- El fragmento de restricción a ser secuenciado
- Un pequeño segmento de ADN llamado cebador (o molde), cuya secuencia es complementaria a la del extremo 3' del fragmento de restricción
- Los cuatro trifosfatos de 2'-desoxirribonucleótidos (dNTPs)

- Cantidades muy pequeñas de los cuatro trifosfatos de 2',3'-didesoxirribonucleótidos (ddNTPs), cada uno de los cuales se marca con un colorante fluorescente de un color diferente (un trifosfato de 2',3'-didesoxirribonucleótido es aquel en el que faltan los grupos 2' y 3' -OH de la ribosa).



Se adiciona la ADN polimerasa a la mezcla, y una cadena de ADN complementaria al fragmento de restricción empieza a crecer del extremo del ADN cebador. La mayor parte del tiempo sólo se incorporan en la cadena de crecimiento desoxirribonucleótidos normales debido a su concentración mucho mayor en la mezcla, pero a menudo se incorpora un didesoxirribonucleótido. Cuando esto sucede, se detiene la síntesis de ADN debido a que el extremo de la cadena ya no tiene un grupo 3'-hidroxilo para que adicione más nucleótidos.

Cuando se completa la reacción, el producto consiste en una mezcla de fragmentos de ADN de todas las longitudes posibles, cada uno terminado por uno de los cuatro didesoxirribonucleótidos marcados con un colorante. Esta mezcla de productos se separa de acuerdo con el tamaño de las piezas por electroforesis en gel (sección 26.2), y la identidad del didesoxirribonucleótido en cada pieza y, por lo tanto, la secuencia del fragmento de restricción, se identifica simplemente notando el color con que fluoresce el colorante fijado. La figura 28.8 muestra un resultado típico.

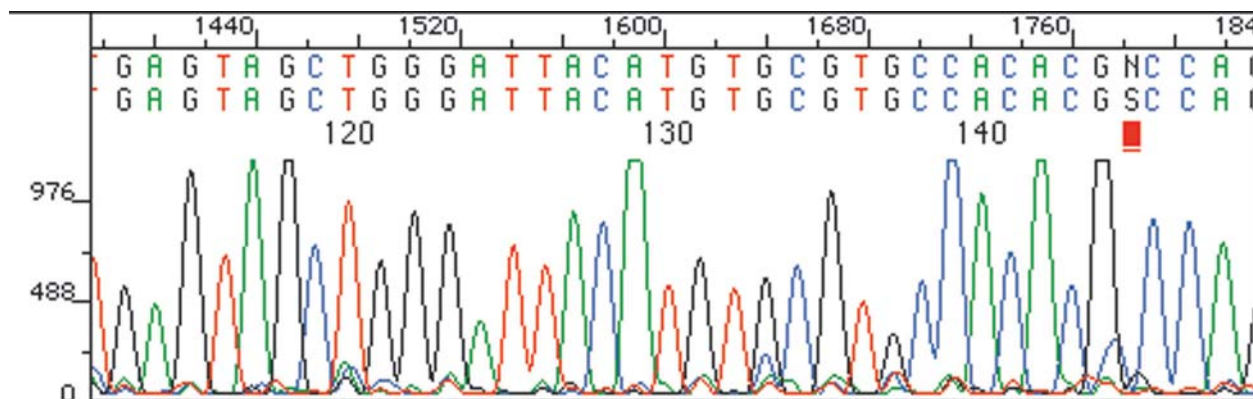


Figura 28.8 La secuencia de un fragmento de restricción determinada por el método didesoxi de Sanger puede leerse simplemente notando los colores del colorante fijado a cada uno de los varios nucleótidos terminales.

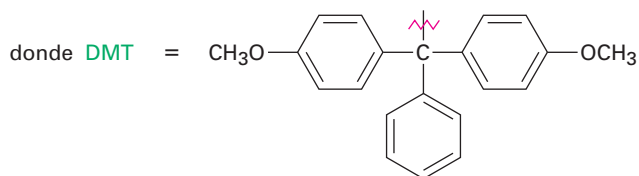
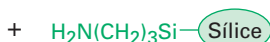
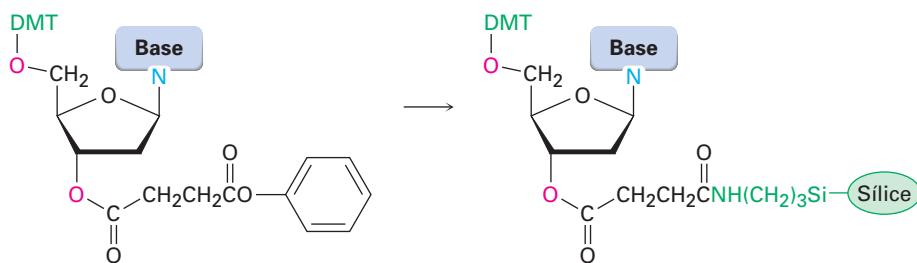
Es tan eficiente el método didesoxi automatizado que pueden secuenciarse con una exactitud de 98% secuencias de hasta 1100 nucleótidos de longitud, con un rendimiento de hasta 19 000 bases por hora. Después de una década de trabajo, se anunció en 2001 la información de la secuencia preliminar del genoma humano entero de 2.9 miles de millones de pares de bases. Extraordinariamente, nuestro genoma parece contener sólo alrededor de 30 000 genes, menos de un tercio del número predicho anteriormente y sólo el doble del número encontrado en el ascáride común.

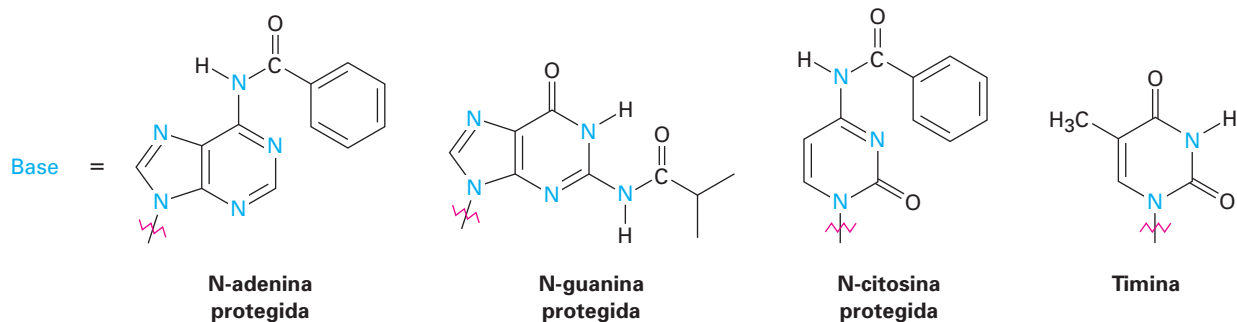
28.7 Síntesis de ADN

La revolución en curso en biología molecular ha traído consigo un incremento de la demanda de la síntesis química eficiente de segmentos cortos de ADN, llamados *oligonucleótidos*, o simplemente *oligos*. Los problemas de la síntesis de ADN son similares a los de la síntesis de proteínas (sección 26.7) pero son más difíciles debido a la complejidad de los monómeros nucleótidos. Cada nucleótido tiene múltiples sitios reactivos que deben protegerse y desprotegerse selectivamente en los tiempos apropiados, y el acoplamiento de los cuatro nucleótidos debe realizarse en la secuencia apropiada. Sin embargo, están disponibles sintetizadores de ADN automatizados que permiten la síntesis rápida y confiable de segmentos de ADN de hasta 200 nucleótidos de longitud.

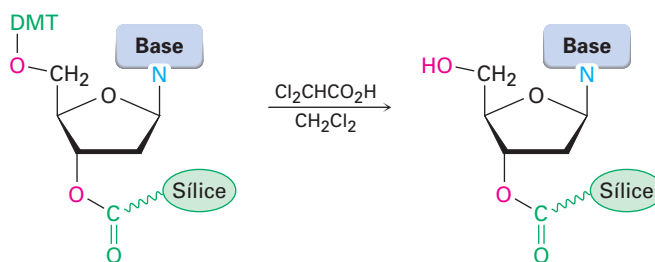
Los sintetizadores de ADN operan bajo un principio similar al del sintetizador en fase sólida de péptidos (sección 26.8). En esencia, un nucleótido protegido se une de modo covalente a un soporte sólido, y se adiciona de manera simultánea un nucleótido a la cadena en crecimiento por el uso de un reactivo de acoplamiento. Después de que se ha adicionado el nucleótido final, se eliminan todos los grupos protectores y se separa el ADN sintético del soporte sólido. Se necesitan cinco pasos:

Paso 1 El primer paso en la síntesis de ADN es fijar un desoxinucleósido protegido al soporte de sílice (SiO_2) por medio de un enlace éster al grupo $-\text{OH}$ en 3' del desoxinucleósido. Deben protegerse el grupo $-\text{OH}$ en 5' en el azúcar y los grupos $-\text{NH}_2$ libres en las bases heterocíclicas. Las bases adenina y citosina son protegidas por grupos benzoílo, la guanina es protegida por un grupo isobutirilo y la timina no requiere protección. El $-\text{OH}$ en 5' de la desoxirribosa se protege como su éter *p*-dimetoxitritílico (DMT).

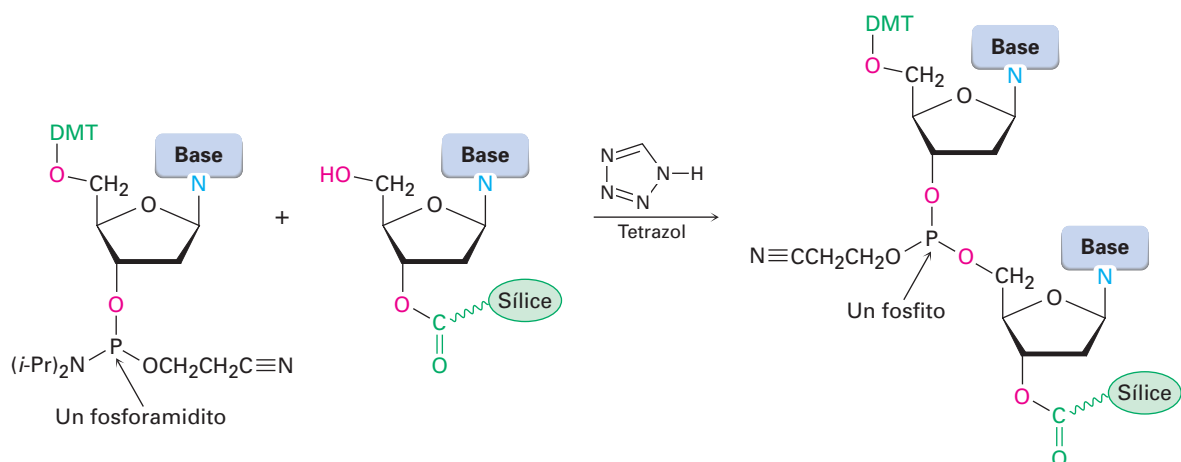




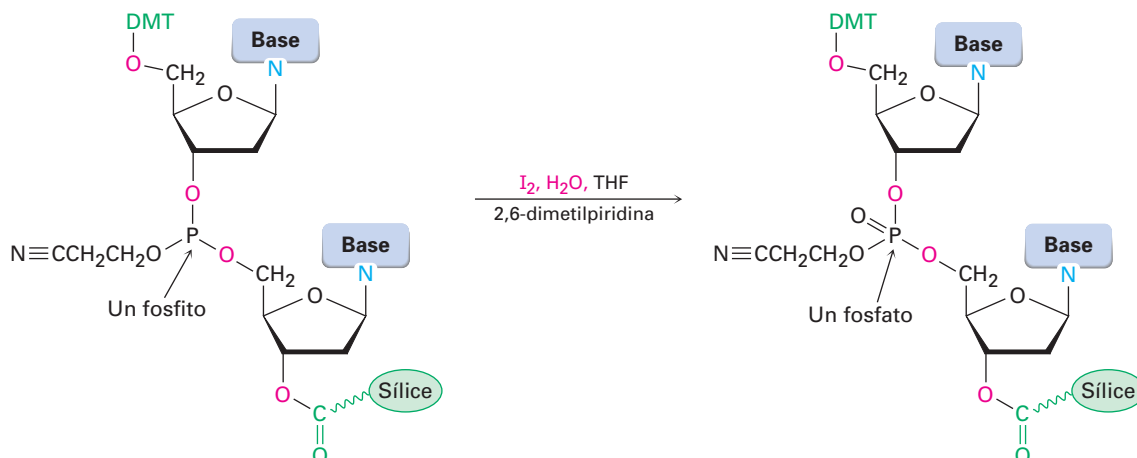
Paso 2 El segundo paso es la eliminación del grupo protector DMT por el tratamiento con ácido dicloroacético en CH_2Cl_2 . La reacción ocurre por un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ y procede rápidamente debido a la estabilidad del catión terciario dimetoxitritilo bencílico.



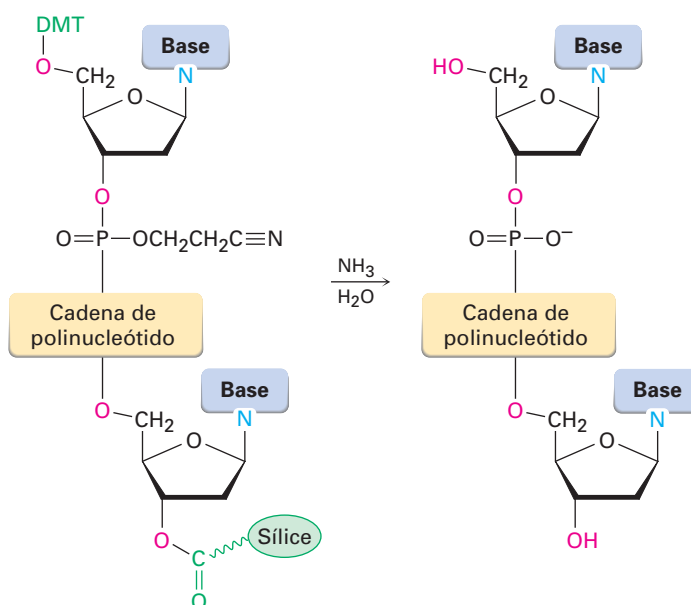
Paso 3 El tercer paso es el acoplamiento del desoxinucleósido unido al polímero con un desoxinucleósido protegido que contiene un grupo *fosforamidito* en su posición 3'. [Un fosforamidito tiene la estructura $\text{R}_2\text{NP}(\text{OR})_2$.] La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en acetonitrilo, un disolvente polar aprótico; ésta es catalizada por la amina heterocíclica tetrazol; y genera como producto un *fosfito*, $\text{P}(\text{OR})_3$. Observe que uno de los átomos de oxígeno del fósforo está protegido por un grupo β -cianoetilo, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$. El paso de acoplamiento tiene lugar con un rendimiento superior a 99%.



Paso 4 Con el acoplamiento realizado, se oxida el fosfito producido a un fosfato por el tratamiento con yodo en tetrahidrofurano acuoso en presencia de 2,6-dimetilpiridina. El ciclo (1) desprotección, (2) acoplamiento y (3) oxidación se repite hasta que se ha formado una cadena de oligonucleótido de la secuencia deseada.



Paso 5 El paso final es la eliminación de todos los grupos protectores y la ruptura del enlace éster que sostiene el ADN a la sílice. Todas estas reacciones se hacen al mismo tiempo por el tratamiento con NH₃ acuoso. La purificación por electroforesis produce el ADN sintético.



Problema 28.11 Los éteres *p*-dimetoxitritílicos (DMT) se rompen fácilmente por el tratamiento con un ácido suave. Muestre el mecanismo de la reacción de ruptura.

Problema 28.12 Proponga un mecanismo que explique la ruptura del grupo protector β -cianoetilo de los grupos fosfato en el tratamiento con amoníaco acuoso. (El acrilonitrilo, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCN}$, es un subproducto.) ¿Qué tipo de reacción está sucediendo?

28.8 La reacción en cadena de la polimerasa

Kary Banks Mullis

Kary Banks Mullis (1944-) nació en la zona rural de Lenoir, Carolina del Norte; hizo sus estudios universitarios en el Tecnológico de Georgia; y recibió su doctorado por la Universidad de California, Berkeley, en 1973. De 1979 a 1986 trabajó en la corporación Cetus, donde realizó su trabajo sobre el desarrollo de la RCP. Desde 1988 siguió su propio ritmo como consultor y escritor independiente. Recibió en 1993 el Premio Nobel de Química.

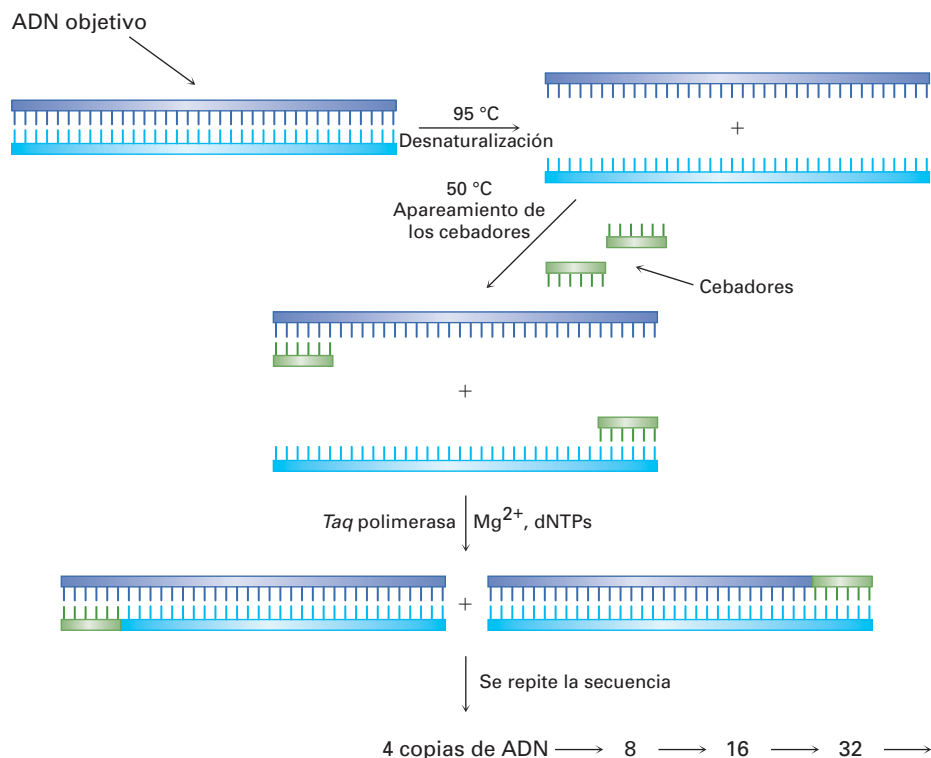
Con frecuencia sucede que sólo pueden obtenerse directamente a partir del ADN de un organismo pequeñas cantidades de una secuencia de genes, por lo que a veces se necesitan métodos que realicen la secuenciación para la obtención de cantidades mayores. La invención de la **reacción en cadena de la polimerasa (RCP)** por Kary Mullis en 1986 ha sido descrita que es a los genes lo que fue la invención de la imprenta de Gutenberg a la palabra escrita. Al igual que la imprenta produce múltiples copias de un libro, la RCP produce múltiples copias de una secuencia de ADN dada. Comenzado a partir de 1 *picogramo* de ADN con una longitud de cadena de 10,000 nucleótidos ($1 \text{ pg} = 10^{-12} \text{ g}$; alrededor de 100 000 moléculas), la RCP hace posible obtener varios microgramos ($1 \mu\text{g} = 10^{-6} \text{ g}$; alrededor de 10^{11} moléculas) en sólo unas cuantas horas.

La clave de la reacción en cadena de la polimerasa es la *Taq* ADN polimerasa, una enzima termoestable aislada de la bacteria termófila *Thermus aquaticus* que se encontró en un manantial de agua caliente en el Parque Nacional de Yellowstone. La *Taq* polimerasa es capaz de tomar una sola cadena de ADN que tiene un segmento cebador corto de la cadena complementaria en un extremo y terminar de construir toda la cadena complementaria. Como muestra de manera esquemática la figura 28.9, el proceso global sucede en tres pasos. [Más recientemente, han llegado a estar disponibles enzimas ADN polimerasas termoestables mejoradas, que incluyen la Vent polimerasa y la *Pfu* polimerasa, ambas aisladas de las bacterias que crecen cerca de los respiraderos (chimeneas) geotérmicos en el fondo del océano. El grado de error de ambas enzimas es sustancialmente menor que el de la *Taq*.]

- Paso 1** Se calienta el ADN de doble cadena a ser amplificado en presencia de la *Taq* polimerasa, ion Mg^{2+} , los cuatro monómeros de trifosfato de desoxinucleótido, (dNTPs) y un gran exceso de dos oligonucleótidos cebadores cortos de casi 20 bases cada uno. Cada cebador es complementario a la secuencia en el extremo de uno de los segmentos de ADN objetivos. A una temperatura de 95°C , el ADN de cadena doble se desnaturaliza y se rompe espontáneamente en dos cadenas simples separadas.
- Paso 2** Se disminuye la temperatura entre 37 y 50°C , lo que permite que los cebadores, debido a su concentración relativamente alta, se aparean formando nuevos puentes de hidrógeno con su secuencia complementaria en el extremo de cada cadena objetivo.
- Paso 3** Se eleva la temperatura a 72°C y la *Taq* polimerasa cataliza la adición de más nucleótidos a las dos cadenas de ADN cebadoras. Cuando se finaliza la replicación de cada cadena, existen *dos* copias del ADN original. La repetición del ciclo desnaturalización-apareamiento-síntesis una segunda vez produce cuatro copias de ADN, la repetición de una tercera vez produce ocho copias, y así sucesivamente, en una serie exponencial.

Se ha automatizado la RCP, y pueden realizarse en una hora aproximadamente 30 ciclos, lo que resulta en un factor de amplificación teórico de 2^{30} ($\sim 10^9$); sin embargo, en la práctica la eficiencia de cada ciclo es menor del 100% y habitualmente se logra una amplificación experimental de alrededor de 10^6 a 10^8 para 30 ciclos.

Figura 28.9 La reacción en cadena de la polimerasa. Los detalles se explican en el texto.



Enfocado a . . .



Identificación de ADN

La invención de la secuenciación de ADN ha afectado a la sociedad de varias maneras, algunas más dramáticas que las que se derivan del desarrollo de la *identificación de ADN*. La identificación de ADN surgió del descubrimiento en 1984 de que los genes humanos contienen secuencias repetitivas cortas de ADN no codificado, llamadas sitios de *repetición en tándem corto* (STR, por sus siglas en inglés). Además, los sitios STR son ligeramente distintos para cada individuo, excepto en gemelos idénticos. Por la secuenciación de estos sitios puede obtenerse un patrón único para cada persona.

Quizás el uso más común y mejor publicitado de la identificación de ADN es el realizado por los laboratorios de criminalística para vincular sospechosos a la evidencia biológica —sangre, folículos del cabello, piel o semen— encontrada en la escena del crimen. Miles de juicios se han decidido con base en la evidencia de ADN.

Para su uso en procesos criminales, los laboratorios forenses en Estados Unidos han convenido en 13 sitios de STR centrales que son los más exactos para la identificación de un individuo. Con base en estos 13 sitios, se ha establecido un Sistema de Índice Combinado de ADN (CODIS, por sus siglas en in-

(continúa)



Los historiadores se han preguntado por varios años si Thomas Jefferson procreó un hijo con Sally Hemings. La evidencia de la identificación de ADN obtenida en 1998 no es concluyente pero lo sugiere de manera firme.

glés) que ha servido como un registro de delincuentes convictos. Cuando se obtiene una muestra de ADN de una escena del crimen, se somete a una ruptura con endonucleasas de restricción para cortar fragmentos que contengan el sitio STR, se amplifican los fragmentos utilizando la reacción de cadena de la polimerasa y se determinan las secuencias de los fragmentos.

Si coinciden el perfil de las secuencias de un individuo conocido y el perfil del ADN obtenido en una escena del crimen, la probabilidad de que el ADN pertenezca al mismo individuo es de aproximadamente de 82 mil millones a 1. En casos de paternidad, donde el ADN del padre y de la progenie están relacionados pero no son totalmente idénticos, la identidad del padre puede establecerse con una probabilidad de 100,000 a 1. Aun después de que han pasado varias generaciones, puede implicarse la paternidad por el análisis de ADN del cromosoma Y de los descendientes directos de la línea masculina. El más y mejor conocido de tales casos es el de Thomas Jefferson, quien pudo haber procreado un hijo con su esclava Sally Hemings. Aunque Jefferson no tiene descendientes de

la línea masculina, los análisis de ADN de los descendientes de la línea masculina del tío paterno de Jefferson contuvo el mismo cromosoma Y que un descendiente de la línea masculina de Eston Hemings, el hijo más joven de Sally Hemings. Por tanto, es clara una mezcla de los dos genomas, aunque el responsable individual masculino para tal mezcla no puede identificarse de manera concluyente.

Entre sus varias otras aplicaciones, la identificación de ADN se utiliza ampliamente para el diagnóstico de los desórdenes genéticos, de manera prenatal y en los recién nacidos. La fibrosis cística, la hemofilia, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Tay-Sachs, la anemia de células falciformes y la talasemia, están entre las varias enfermedades que pueden detectarse, lo que permite el tratamiento temprano de un niño afectado. Además, al estudiar las identificaciones de ADN de los parientes con un historial de un desorden en particular, es posible identificar los patrones de ADN asociados con la enfermedad y quizás obtener indicios para la cura eventual. Además, el Departamento de Defensa de Estados Unidos solicita muestras de sangre y de saliva de todo el personal militar. Las muestras se almacenan y se extrae el ADN necesario para la identificación en caso de que surja una contingencia.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

ácido desoxirribonucleico (ADN), 1100
 ácido ribonucleico (ARN), 1100
 anticodón, 1109
 ARN de transferencia (ARNt), 1108
 ARN mensajero (ARNm), 1107
 ARN ribosómico (ARNr), 1108
 cadena codificadora, 1108
 cadena plantilla, 1108
 codón, 1109

Los ácidos nucleicos ADN (**ácido desoxirribonucleico**) y ARN (**ácido ribonucleico**) son polímeros biológicos que actúan como transportadores químicos de la información genética de un organismo. La hidrólisis catalizada por enzimas de los ácidos nucleicos produce **nucleótidos**, las unidades monoméricas a partir de las cuales se construyen el ARN y el ADN. La posterior hidrólisis catalizada por enzimas produce **nucleósidos** más fosfato. A su vez, los nucleósidos consisten de una base purina o pirimidina unida al C1 de un azúcar aldopentosa-ribosa en el ARN y 2-desoxirribosa en el ADN. Los nucleótidos se unen por enlaces fosfato entre el fosfato 5' de un nucleótido y el hidroxilo 3' en el azúcar de otro nucleótido.

Las moléculas de ADN consisten en dos cadenas de polinucleótidos complementarias unidas por puentes de hidrógeno entre las bases heterocíclicas en las diferentes cadenas y enrolladas en una **doble hélice**. La adenina y la timina

doble hélice, 1103
 extremo 3', 1103
 extremo 5', 1103
 método didesoxi de Sanger, 1112
 nucleósido, 1100
 nucleótido, 1100
 reacción en cadena de la polimerasa (RCP), 1117
 replicación, 1106
 traducción, 1109
 transcripción, 1108

forman puentes de hidrógeno entre sí, al igual que lo hacen la citosina y la guanina.

Tienen lugar tres procesos en el desciframiento de la información genética del ADN:

- La **replicación** de ADN es el proceso por el cual se hacen copias idénticas de ADN. Se desenrolla la doble hélice del ADN, se alinean en orden los desoxirribonucleótidos complementarios y se producen dos moléculas de ADN nuevas.
- La **transcripción** es el proceso por el cual se produce el ARN para transportar la información genética del núcleo a los ribosomas. Se desarrolla un segmento corto de la doble hélice del ADN, y se alinean los ribonucleótidos complementarios para producir el **ARN mensajero (ARNm)**.
- La **traducción** es el proceso por el cual el ARNm dirige la síntesis de proteínas. Cada ARNm se divide en **codones**, los tripletes de ribonucleótidos que son reconocidos por moléculas pequeñas de aminoácidos transportadoras de **ARN de transferencia (ARNt)**, las cuales liberan los aminoácidos apropiados necesarios para la síntesis de proteínas.

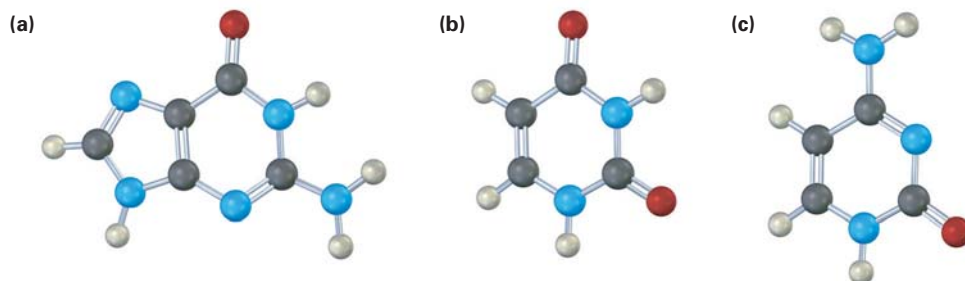
La secuenciación de ADN se realiza por el **método didesoxi de Sanger**, y pueden sintetizarse en el laboratorio pequeños segmentos de ADN por medio de instrumentos automatizados. Pueden amplificarse pequeñas cantidades de ADN por factores de 10^6 utilizando la **reacción en cadena de la polimerasa (RCP)**.

EJERCICIOS

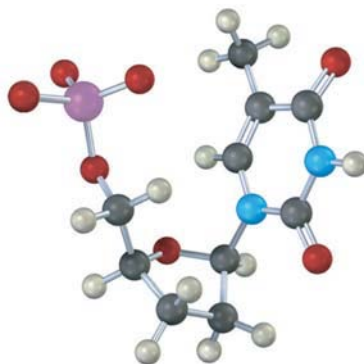
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 28.1 a 28.12 aparecen dentro del capítulo.)

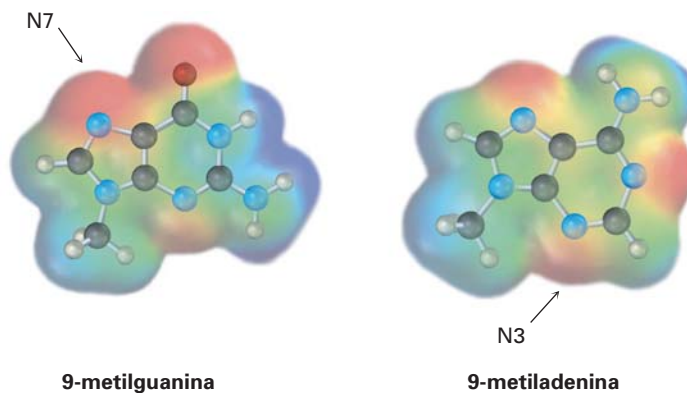
28.13 Identifique las siguientes bases y diga si cada una se encuentra en el ADN, en el ARN o en ambos.



28.14 Identifique el nucleótido siguiente y diga cómo se utiliza:



28.15 Las amino bases en los ácidos nucleicos pueden reaccionar con agentes de alquilación en reacciones S_N2 típicas. Analice los mapas de potencial electrostático siguientes y diga cuál es el mejor nucleófilo, la guanina o la adenina. En cada uno se indican las posiciones reactivas.



PROBLEMAS ADICIONALES

- 28.16 El péptido natriurético en el cerebro humano (BNP) es un péptido pequeño de 32 aminoácidos utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva. ¿Cuántas bases de nitrógeno están presentes en el ADN que codifica el BNP?
- 28.17 La insulina humana y la equina tienen dos cadenas de polipéptidos, con una cadena que contiene 21 aminoácidos y la otra que contiene 30 aminoácidos. Difieren en su estructura primaria en dos lugares. En la posición 9 en una cadena, la insulina humana tiene Ser y la insulina equina tiene Gli; en la posición 30 en la otra cadena, la insulina humana tiene Tre y la insulina equina tiene Ala. ¿Cómo deben diferir los ADN para las dos insulinas?

- 28.18** El ADN del erizo marino contiene alrededor de 32% de A. ¿Qué porcentajes de las otras tres bases esperarías en el ADN del erizo marino? Explique.
- 28.19** El codón UAA detiene la síntesis de proteínas. ¿Por qué la secuencia UAA en el siguiente tramo de ARNm no ocasiona ningún problema?

-GCA-UUC-GAG-GUA-ACG-CCC-

- 28.20** ¿Cuál de las secuencias de las bases siguientes probablemente sería la más reconocida por una endonucleasa de restricción? Explique.
(a) GAATTC (b) GATTACA (c) CTCGAG
- 28.21** ¿Para qué aminoácidos codifican los tripletes de ribonucleótidos siguientes?
(a) AAU (b) GAG (c) UCC (d) CAU
- 28.22** ¿A partir de qué secuencias de ADN fueron transcritos cada uno de los codones de ARNm en el problema 28.21?
- 28.23** ¿Qué secuencias de anticodón de ARNt se codifican por los codones en el problema 28.21?
- 28.24** Dibuje la estructura completa del codón de ribonucleótidos UAC. ¿Para qué aminoácido codifica esta secuencia?
- 28.25** Dibuje la estructura completa de la secuencia de desoxirribonucleótidos a partir de la cual fue transcrito el codón de ARNm en el problema 28.24.
- 28.26** Dé una secuencia de ARNm que codificará la síntesis de la metencefalina.

Tir-Gli-Gli-Fen-Met

- 28.27** Dé una secuencia de ARNm que codificará la síntesis de la angiotensina II.

Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen

- 28.28** ¿Qué secuencia de aminoácidos se codifica por la cadena codificadora de ADN siguiente?

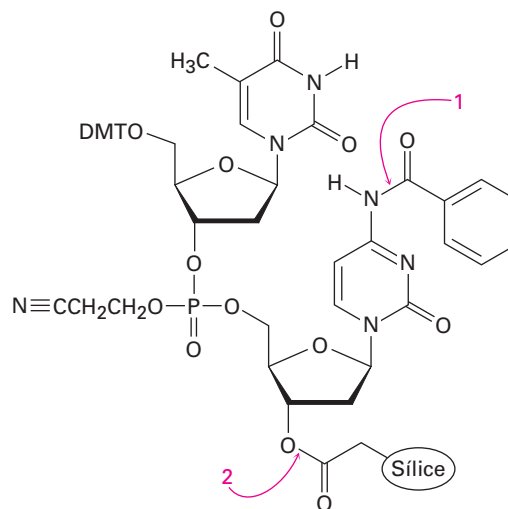
(5') CTT-CGA-CCA-GAC-AGC-TTT (3')

- 28.29** ¿Qué secuencia de aminoácidos se codifica por la secuencia de bases de ARNm siguiente?

(5') CUA-GAC-CGU-UCC-AAG-UGA (3')

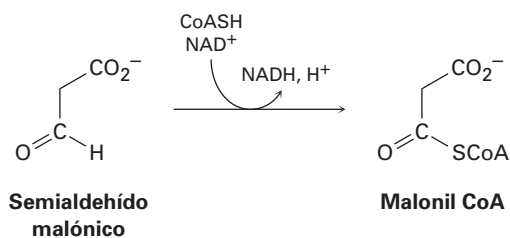
- 28.30** Si la secuencia codificadora de ADN -CAA-CCG-GAT- se copiara mal durante la replicación y se convirtiera en -CGA-CCG-GAT-, ¿qué efecto habría en la secuencia de la proteína producida?
- 28.31** Muestre los pasos involucrados en una síntesis en el laboratorio del fragmento de ADN con la secuencia CTAG.

28.32 El paso final en la síntesis de ADN es la desprotección por el tratamiento con amoníaco acuoso. Muestre los mecanismos por los que ocurre la desprotección en los puntos indicados en la siguiente estructura:

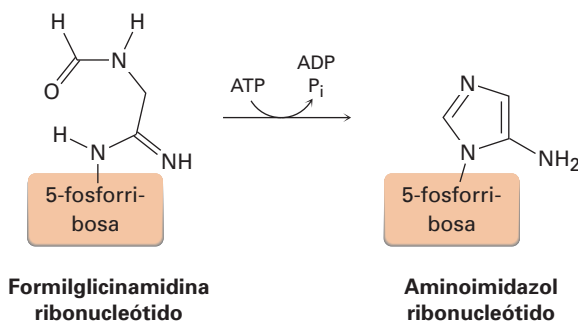


28.33 Dibuje la estructura del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), un mensajero involucrado en la regulación de la producción de glucosa en el organismo. El AMP cíclico tiene un anillo de fosfato conectando los grupos hidroxilo 3' y 5' en la adenosina.

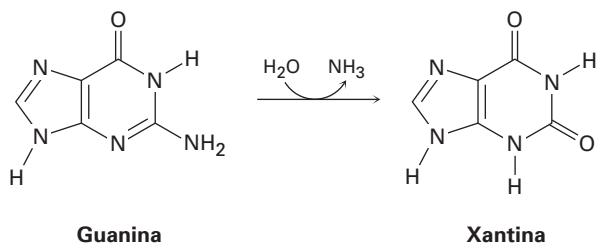
28.34 El paso final en la degradación metabólica del uracilo es la oxidación del semialdehído malónico para dar malonil CoA. Proponga un mecanismo.



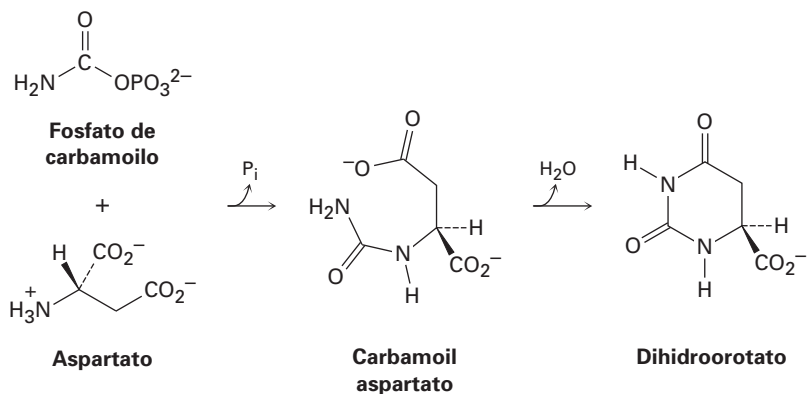
28.35 Uno de los pasos en la biosíntesis de un nucleótido llamado monofosfato de inosina es la formación del aminoimidazol ribonucleótido a partir de la formilglicinamidina ribonucleótido. Proponga un mecanismo.



28.36 Uno de los pasos en la degradación metabólica de la guanina es una hidrólisis para dar xantina. Proponga un mecanismo.



28.37 Uno de los pasos en la biosíntesis del monofosfato de uridina es la reacción de aspartato con fosfato de carbamoilo para dar carbamoil aspartato seguida por una ciclación para formar dihidroorotato. Proponga mecanismos para ambos pasos.





29

La química orgánica de las rutas metabólicas

Cualquier persona que desee comprender o contribuir a la revolución que tiene lugar en estos momentos en las ciencias biológicas debe comprender primero los procesos de la vida a nivel molecular. A su vez, esta comprensión debe tener como base un conocimiento detallado de las reacciones químicas y de las rutas metabólicas utilizadas por los organismos vivos. No es suficiente sólo saber *qué* ocurre, sino también es necesario comprender *cómo* y *por qué* los organismos utilizan la química.

Las reacciones bioquímicas nos son misteriosas. Es verdad que muchas de las reacciones biológicas que ocurren incluso en el organismo vivo más sencillo son más complejas que aquéllas realizadas en cualquier laboratorio; pero a pesar de eso siguen las mismas reglas de reactividad que las reacciones en el laboratorio y suceden por los mismos mecanismos. En los capítulos anteriores vimos como ejemplos muchas reacciones biológicas, pero ahora es tiempo de enfocarnos específicamente en las reacciones biológicas, con particular atención en algunas rutas metabólicas típicas que los organismos utilizan para sintetizar y degradar las biomoléculas.

Una advertencia: con frecuencia las moléculas biológicas son más grandes y más complejas que las sustancias que hemos visto hasta el momento. No obstante, como siempre, manténgase enfocado en los grupos funcionales en aquellas partes de las moléculas donde ocurren los cambios. Las reacciones son del mismo tipo: adiciones, eliminaciones, sustituciones, condensaciones sobre el grupo carbonilo, y así sucesivamente, que hemos tratado a lo largo del texto. Al final de este capítulo debe esclarecerse una conclusión fundamental que debe ser clara: la química de los organismos vivos *es* la química orgánica.

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

En este capítulo veremos algunas de las rutas por las cuales los organismos realizan su química, enfocándonos principalmente en cómo metabolizan las grasas y los carbohidratos. El tratamiento estará lejos de estar completo, pero debe darle una idea de los tipos de procesos que ocurren.

29.1 Resumen de metabolismo y energía bioquímica

A las diversas reacciones que se efectúan en las células de los organismos vivos se les llama en conjunto **metabolismo**. Las rutas que degradan a las moléculas grandes en más pequeñas se llaman **catabolismo** y las rutas que sintetizan biomoléculas grandes a partir de las más pequeñas se conocen como **anabolismo**. Por lo general las rutas de reacción catabólicas son exergónicas, liberan energía, mientras que con frecuencia las rutas anabólicas son endergónicas, absorben energía. El catabolismo puede dividirse en los cuatro pasos que se muestran en la figura 29.1

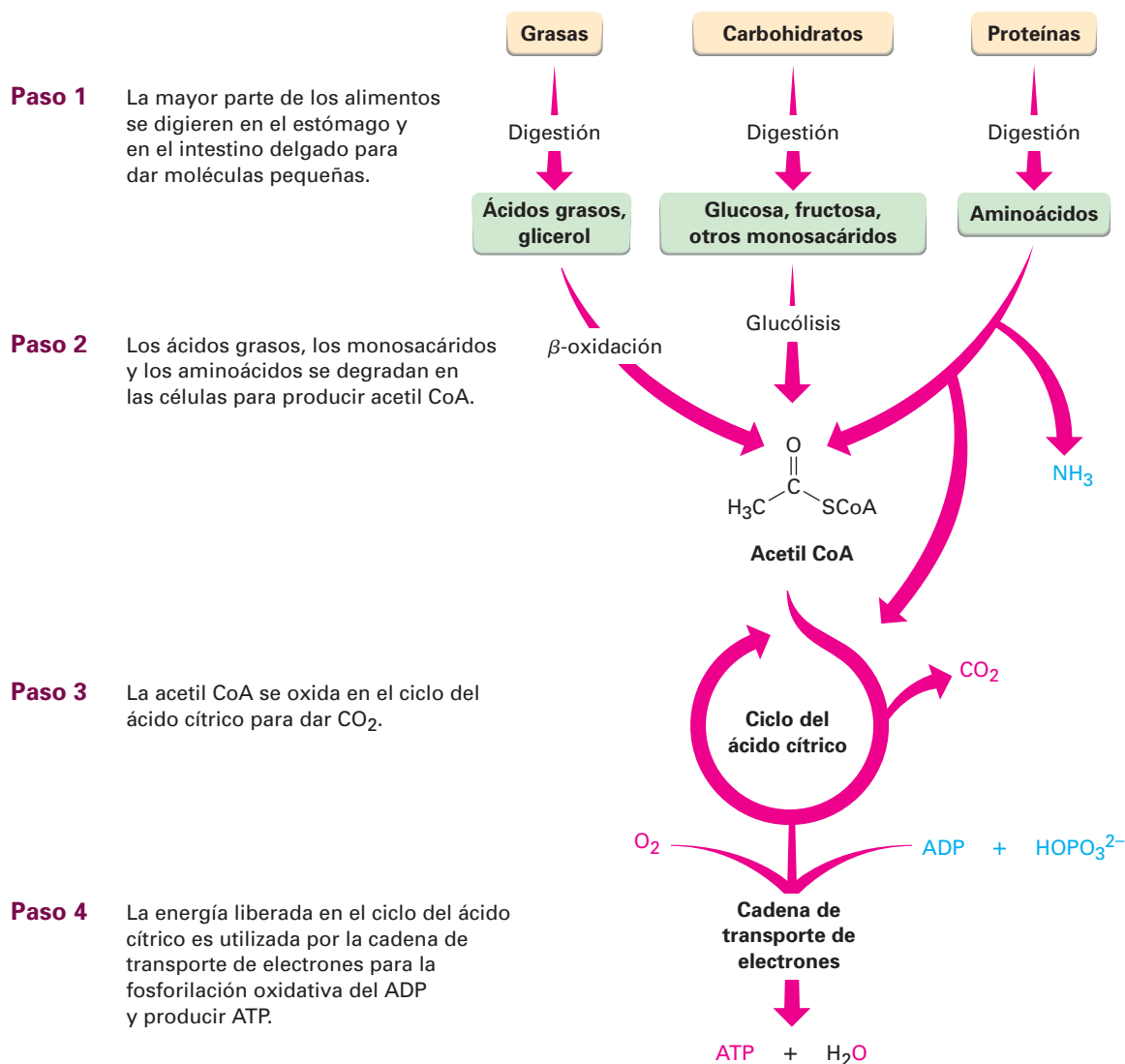
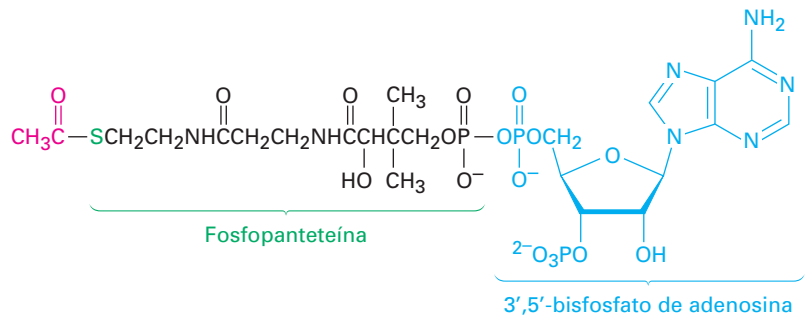


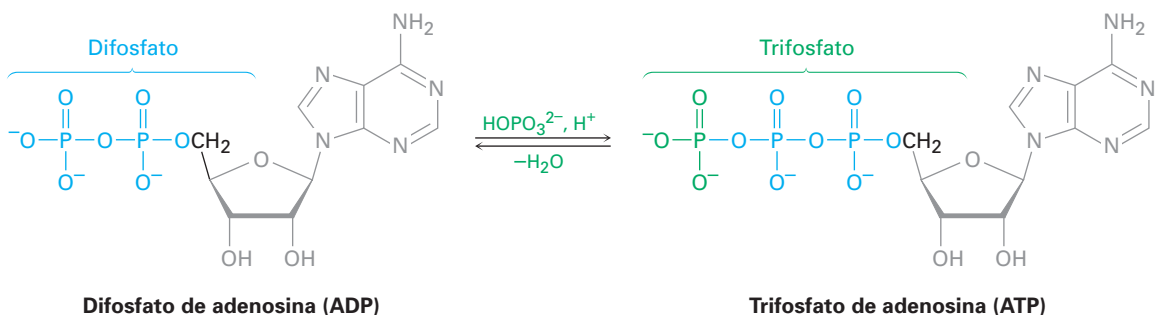
Figura 29.1 Resumen de las rutas catabólicas para la degradación de los alimentos y la producción de energía bioquímica. Los productos finales del catabolismo de los alimentos son CO_2 y H_2O , la energía liberada en el ciclo del ácido cítrico es utilizada para llevar a cabo la síntesis endergónica del trifosfato de adenosina (ATP) a partir del difosfato de adenosina (ADP) más ion fosfato, HOPO_3^{2-} .

En la *digestión*, la primera etapa catabólica, los alimentos se degradan en la boca, en el estómago y en el intestino delgado por la hidrólisis de los enlaces éster, glicósido (acetal) y péptido (amida) para producir principalmente ácidos grasos, glicerol, azúcares simples y aminoácidos. Estas moléculas más pequeñas se degradan posteriormente en el citoplasma celular en la segunda etapa del catabolismo para producir grupos acetilo, unidos por un enlace tioéster a la molécula transportadora grande coenzima A. El compuesto resultante, acetil coenzima A (acetil CoA), es una sustancia clave en el metabolismo de las moléculas de los alimentos y en otras rutas biológicas diferentes. Como se observó en la sección 21.8, el grupo acetilo en la acetil CoA está unido al átomo de azufre de la fosfopanteteína, la cual está unida al 3',5'-bisfosfato de adenosina.



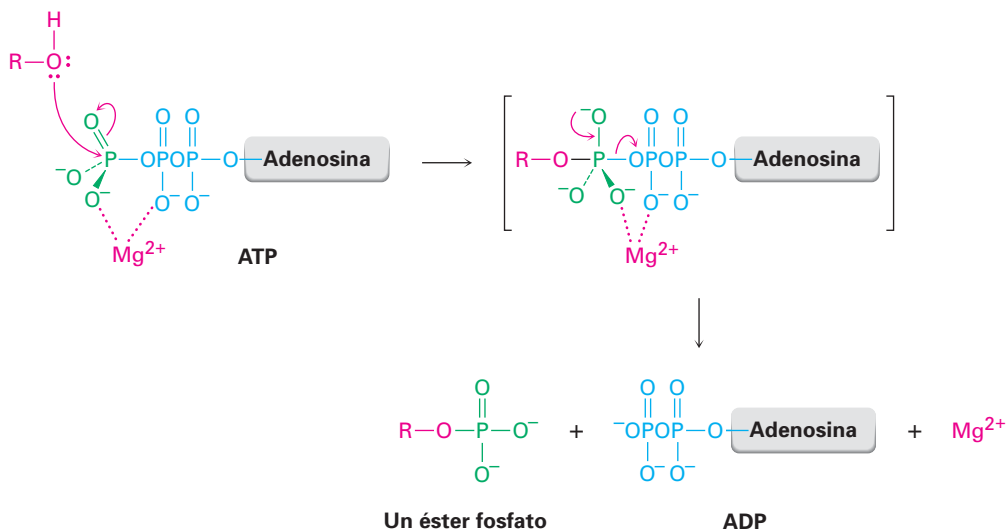
Acetil CoA—un tioéster

Los grupos acetilo se oxidan dentro de la mitocondria celular en la tercera etapa del catabolismo, el *ciclo del ácido cítrico*, para producir CO_2 . (En la sección 29.7 veremos los detalles del proceso.) Al igual que varias oxidaciones, esta etapa libera una gran cantidad de energía, la cual se utiliza en la cuarta etapa, la *cadena de transporte de electrones*, para lograr la fosforilación endérgica del ADP con el ion fosfato ácido o hidrógeno fosfato (HOPO_3^{2-} , abreviado como P_i) para dar ATP. Al resultado final del catabolismo de los alimentos, ATP, se le ha llamado la “moneda de la energía” de la célula. Las reacciones catabólicas “pagan” en ATP sintetizándolo a partir del ADP más ion fosfato, y las reacciones anabólicas “gastan” ATP transfiriendo un grupo fosfato a otra molécula, por lo que regeneran el ADP. Por lo tanto, la producción y el uso de energía en los organismos vivos giran en torno a la interconversión de $\text{ATP} \rightleftharpoons \text{ADP}$.



El ADP y el ATP son anhídridos de ácido fosfórico, los cuales contienen enlaces $\text{—P(=O)(O}^-\text{)—O—P(=O)(O}^-\text{)—}$ análogos al enlace —C(=O)—O—C(=O)— en los anhídridos de ácido carboxílico. Al igual que los anhídridos carboxílicos reaccionan con alcoholes al

romper un enlace C–O y formar un éster carboxílico (sección 21.5), los anhídridos fosfóricos reaccionan con alcoholes al romper un enlace P–O y formar un éster fosfato, ROPO_3^{2-} . Observe que las reacciones de fosforilación con ATP requieren por lo general la presencia de un catión metálico divalente en la enzima, usualmente Mg^{2+} , para formar un complejo ácido/base de Lewis con los átomos de oxígeno del fosfato y neutralizar alguna carga negativa.



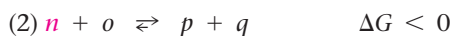
¿Cómo utiliza el cuerpo el ATP? Recuerde que en la sección 5.7 se revisó que el cambio de energía libre ΔG debe ser negativo y que debe liberarse energía para que una reacción ocurra espontáneamente. Si ΔG es positivo, se desfavorece la reacción y el proceso no puede ocurrir en forma espontánea.

Es algo típico que para que ocurra una reacción energéticamente desfavorable, es que ésta se “acople” a una reacción energéticamente favorable de tal manera que el cambio de energía libre total sea favorable para las dos reacciones. Para comprender qué significa acoplarse para las reacciones, imagine que la reacción 1 no ocurre en un grado razonable debido a que tiene una constante de equilibrio pequeña y es energéticamente desfavorable, esto es, la reacción tiene un $\Delta G > 0$.



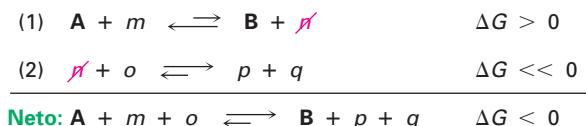
donde **A** y **B** son las sustancias bioquímicamente “interesantes” que experimentan la transformación, mientras que m y n son cofactores de la enzima, H_2O u otras sustancias diferentes.

También imagine que el producto n puede reaccionar con la sustancia o para producir p y q en una segunda reacción muy favorable que tiene una constante de equilibrio grande y un $\Delta G \ll 0$.

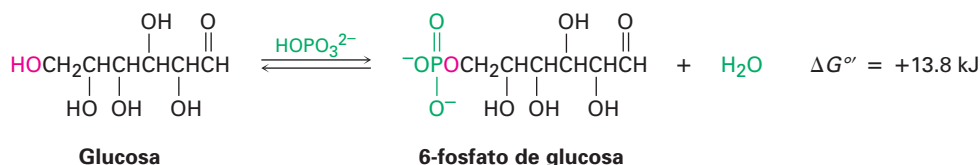


Considerando conjuntamente a las dos reacciones, ellas comparten, o se acoplan a través del intermediario común n , el cual es un producto en la primera reacción y un reactivo en la segunda. Aún cuando se forma una cantidad mínima de n en la reacción 1, experimenta en esencia una conversión comple-

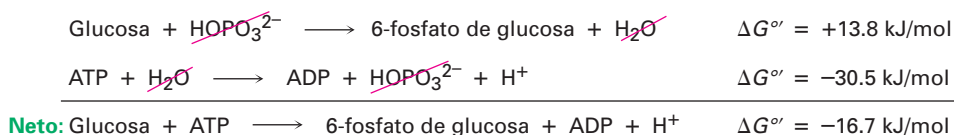
ta en la reacción 2, por lo que la elimina del primer equilibrio y fuerza a que la reacción 1 vuelva a formar en forma continua a n hasta que desaparezca el reactivo A. Esto es, cuando se suman las dos reacciones éstas tienen un $\Delta G < 0$ favorable, y decimos que la reacción favorable 2 “conduce” a la reacción desfavorable 1. Debido a que las dos reacciones se acoplan a través de n , resulta posible la transformación de A a B.



Como un ejemplo de dos reacciones que se acoplan, observe la reacción de fosforilación de la glucosa para producir 6-fosfato de glucosa más agua, una etapa importante en la degradación de los carbohidratos consumidos en la ingesta diaria. La reacción de la glucosa con HOPO_3^{2-} no ocurre de manera espontánea debido a que es energéticamente desfavorable, con un $\Delta G^\circ = +13.8 \text{ kJ/mol}$. (El cambio de energía libre estándar para una reacción biológica se denota como ΔG° y se refiere al proceso en el que los reactivos y los productos tienen una concentración 1.0 M en una disolución con $\text{pH} = 7$.)



Sin embargo, con el ATP la glucosa experimenta una reacción energéticamente favorable para producir 6-fosfato de glucosa más ADP. El efecto global es como si el HOPO_3^{2-} hubiera reaccionado con glucosa y ATP y después reaccionado con el subproducto agua, lo que hace al proceso acoplado favorable por alrededor de 16.7 kJ/mol (4.0 kcal/mol). Esto es, el ATP conduce a la reacción de fosforilación de la glucosa.



Esta capacidad para conducir reacciones de fosforilación que de otra manera serían desfavorables es lo que hace tan útil al ATP. Los fosfatos resultantes son mucho más reactivos como grupos salientes en las sustituciones y eliminaciones nucleofílicas que los alcoholes correspondientes de los que se derivan y, por lo tanto, es más probable que sean químicamente útiles.

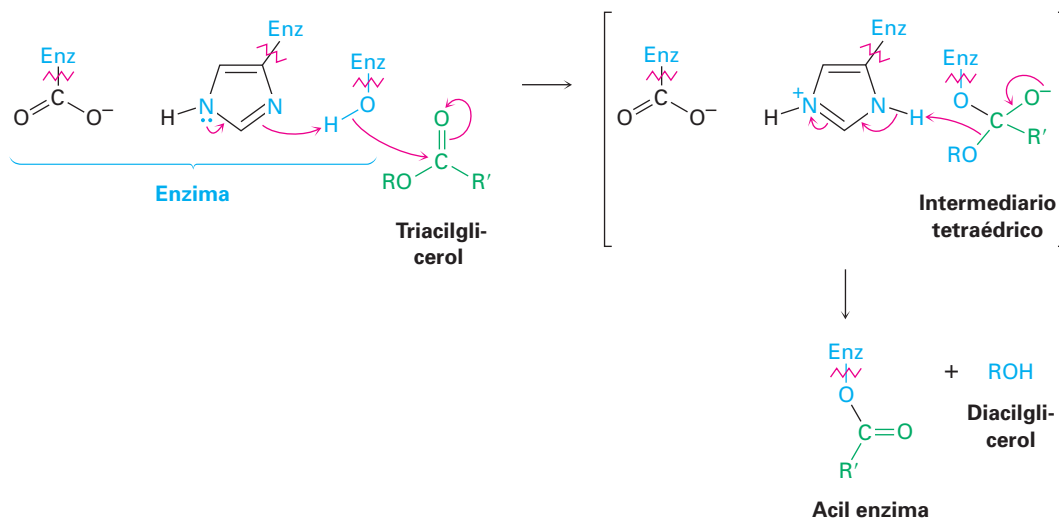
Problema 29.1 Una de las etapas en el metabolismo de las grasas es la reacción del glicerol (1,2,3-propanotriol) con ATP para producir 1-fosfato de glicerol. Escriba la reacción y dibuje la estructura del 1-fosfato de glicerol.

29.2 Catabolismo de triacilgliceroles: el destino del glicerol

La degradación metabólica de los triacilgliceroles comienza con su hidrólisis para producir glicerol más ácidos grasos. La reacción es catalizada por una lipasa, cuyo mecanismo de acción se muestra en la figura 29.2. El sitio activo de la enzima contiene una tríada catalítica de ácido aspártico, histidina y residuos de serina, los cuales actúan en cooperación para proveer las catálisis ácidas y básicas necesarias para las etapas individuales. La hidrólisis se logra por dos reacciones de sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo en secuencia, una en la que se une covalentemente un grupo acilo al $-\text{OH}$ de la cadena lateral de un residuo de serina en la enzima y una segunda que libera el ácido graso de la enzima.

Pasos 1-2 de la figura 29.2: formación de la acil enzima En el paso de la primera sustitución nucleofílica en el grupo acilo —la reacción del triacilglicerol con la serina en el sitio activo para dar una acil enzima— comienza con la desprotonación del alcohol serina por la histidina para formar el ion alcóxido fuertemente nucleofílico. Esta transferencia de protón la facilita un anión carboxilato en la cadena lateral cercana del ácido aspártico, el cual hace más básica a la histidina y estabiliza al catión histidina resultante a través de interacciones electrostáticas. La serina desprotonada se adiciona al grupo carbonilo de un triacilglicerol para dar un intermediario tetraédrico.

El intermediario tetraédrico expulsa como grupo saliente un diacilglicerol y produce una acil enzima. El paso es catalizado por una transferencia de protón de la histidina para hacer al grupo saliente un alcohol neutro.



Pasos 3-4 de la figura 29.2: hidrólisis En el paso de la segunda sustitución nucleofílica en el grupo acilo se hidroliza la acil enzima y se obtiene el ácido graso libre por un mecanismo análogo al de los primeros dos pasos. El agua es desprotonada por la histidina para dar un ion hidróxido, el cual se adiciona al grupo acilo de la enzima unida a dicho grupo. El intermediario tetraédrico expulsa co-

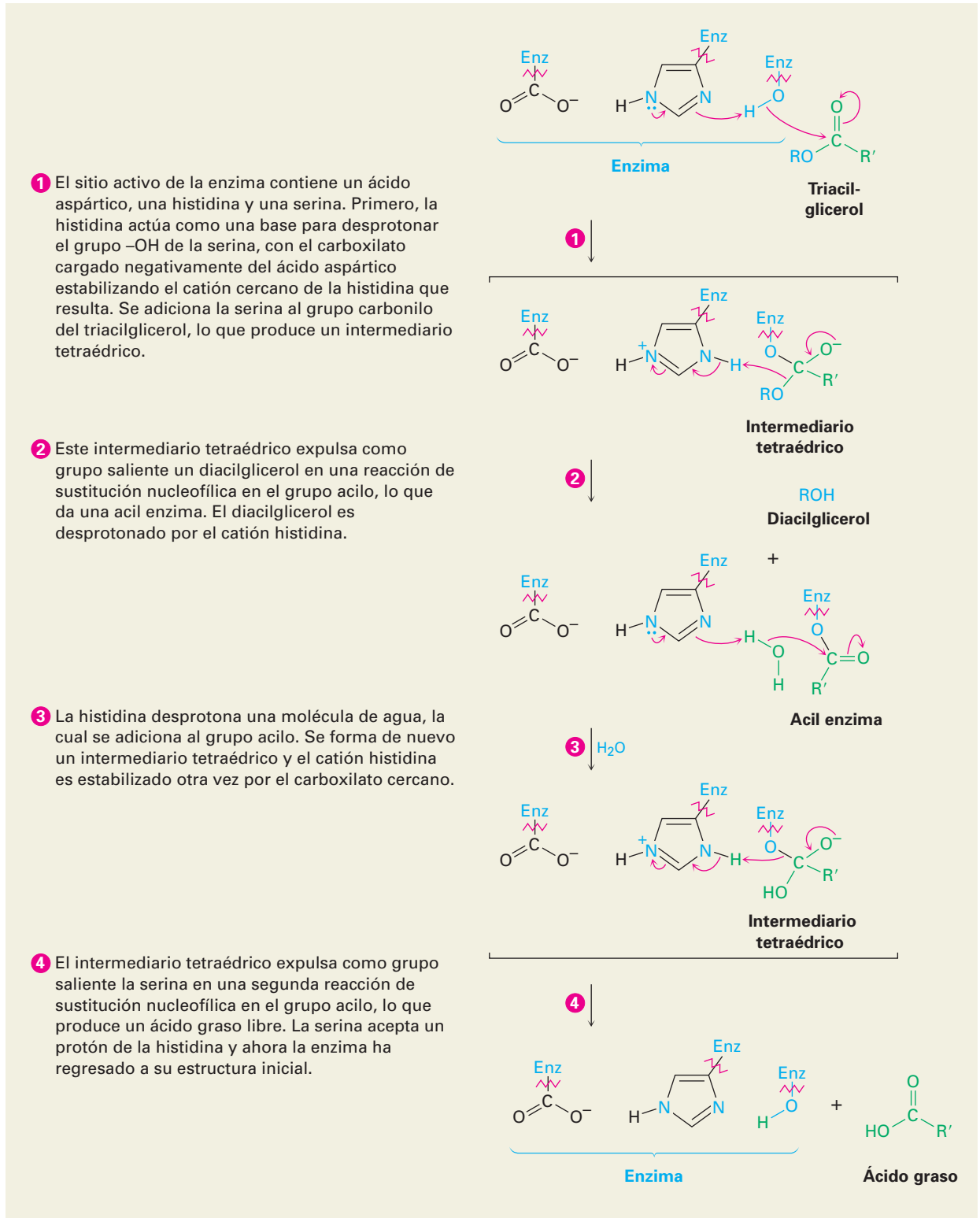
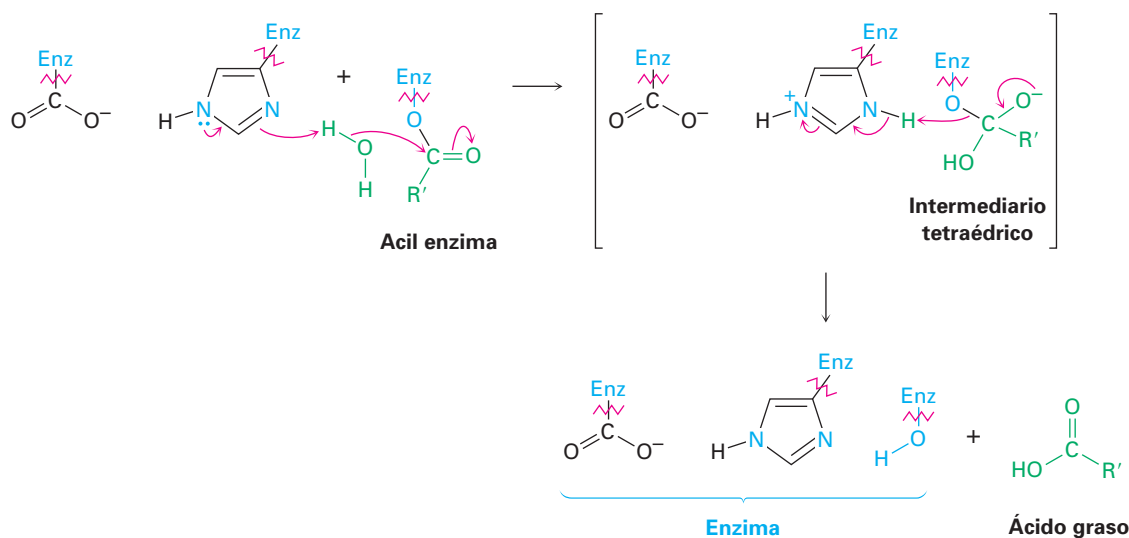
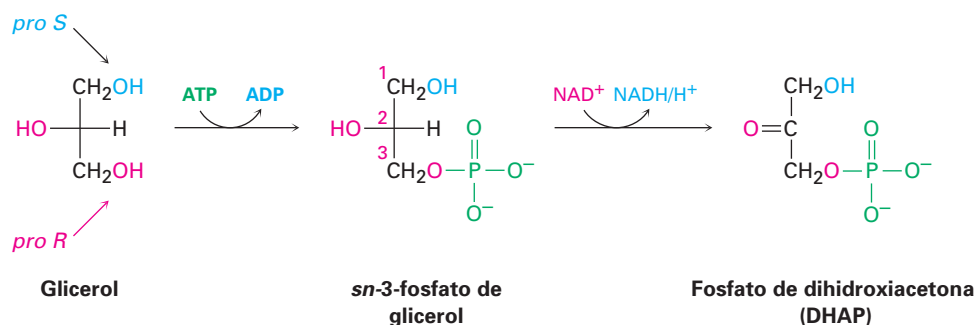


Figura 29.2 MECANISMO: Mecanismo de acción de la lipasa. El sitio activo de la enzima contiene una tríada catalítica de ácido aspártico, histidina y serina, los cuales reaccionan cooperativamente para realizar dos reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Los pasos individuales se explican en el texto.

mo grupo saliente el residuo neutro de serina, lo que libera al ácido graso y regresa a la enzima a su forma activa.

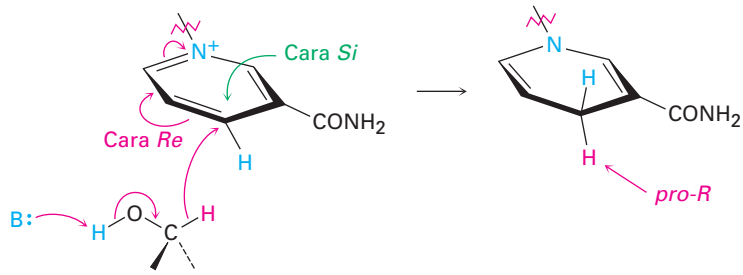


Los ácidos grasos liberados en la hidrólisis del triacilglicerol se transportan a la mitocondria y se degradan a acetil CoA, mientras que el glicerol se lleva al hígado para un metabolismo posterior. En el hígado, primero se fosforiliza el glicerol por la reacción con ATP. La oxidación por NAD^+ produce fosfato de dihidroxiacetona (DHAP), la cual entra en la ruta metabólica de los carbohidratos. En la sección 29.5 discutiremos con más detalle esta ruta de carbohidratos.



Usted podría notar que el C2 del glicerol es un centro proquiral (sección 9.13) con dos "ramas" idénticas. Como es típico para las reacciones catalizadas por una enzima, la fosforilación del glicerol es selectiva. Únicamente la rama *pro-R* experimenta la reacción, aunque esto no puede predecirse con anticipación. También observe que el producto de fosforilación se nombra *sn* 3-fosfato de glicerol, donde el prefijo *sn*- significa "numeración estereoespecífica". En esta convención, la molécula se dibuja en una proyección de Fischer con el grupo $-\text{OH}$ en C2 hacia la izquierda y los átomos de carbono del glicerol se numeran comenzando por la parte superior.

La oxidación del *sn*-3-fosfato de glicerol para dar fosfato de dihidroxiacetona es catalizada por la deshidrogenasa del *sn*-3 fosfato de glicerol con NAD^+ como cofactor. La reacción es estereoespecífica, que ocurre exclusivamente en la cara *Re* del anillo de la nicotinamida y adiciona un hidrógeno con estereoquímica *pro-R*. Todas las enzimas alcohol deshidrogenasas son estereoespecíficas, aunque su especificidad difiere dependiendo de la enzima.



29.3 Catabolismo de triacilglicérol: β -oxidación

Los ácidos grasos que resultan de la hidrólisis del triacilglicérol se catabolizan por una secuencia repetitiva de cuatro pasos de reacciones catalizadas por enzimas llamada **ruta de β -oxidación**, mostrada en la figura 29.3 en la página 1134. Cada vuelta a lo largo de la ruta resulta en la ruptura de un grupo acetilo del final de la cadena de un ácido graso, hasta que finalmente se degrada la molécula completa. Como veremos en la sección 29.7, a medida que se produce cada grupo acetilo, éste entra al ciclo del ácido cítrico y se degrada posteriormente.

Paso 1 de la figura 29.3: introducción de un enlace doble La ruta de β -oxidación comienza cuando un ácido graso forma un tioéster con la coenzima A para dar una acil CoA grasa. Dos átomos de hidrógeno se eliminan de C2 y C3 de la acil CoA grasa por una enzima de la familia de acil CoA deshidrogenasas para producir una acil CoA α,β -insaturada. Este tipo de oxidación, la introducción de un enlace doble conjugado en un compuesto carbonílico, ocurre frecuentemente en las rutas bioquímicas y por lo general involucra a la coenzima dinucleótido de flavina adenina (FAD). El subproducto es FADH₂ reducida.

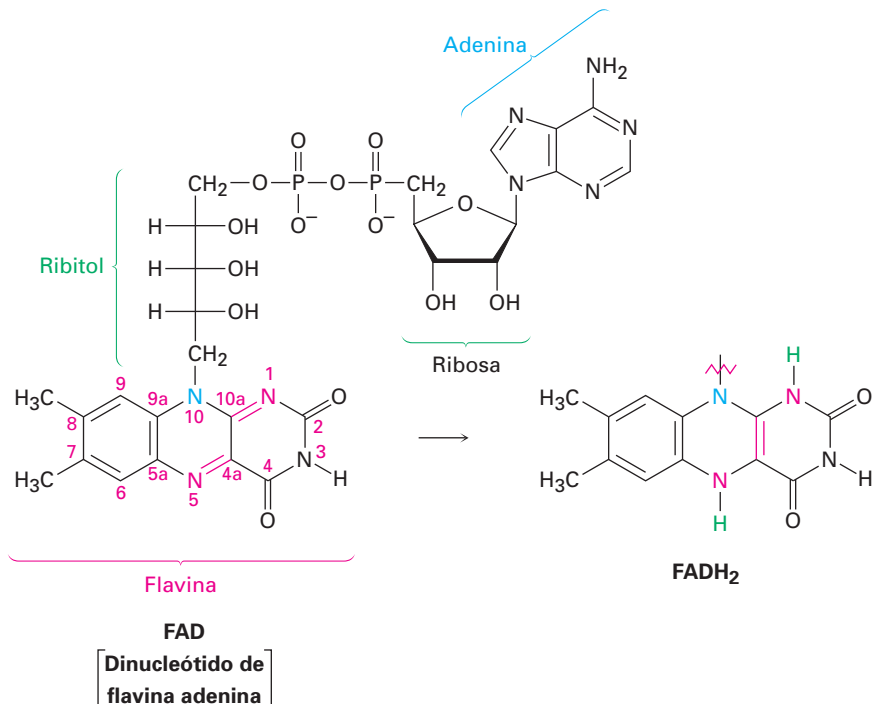


Figura 29.3 MECANISMO:

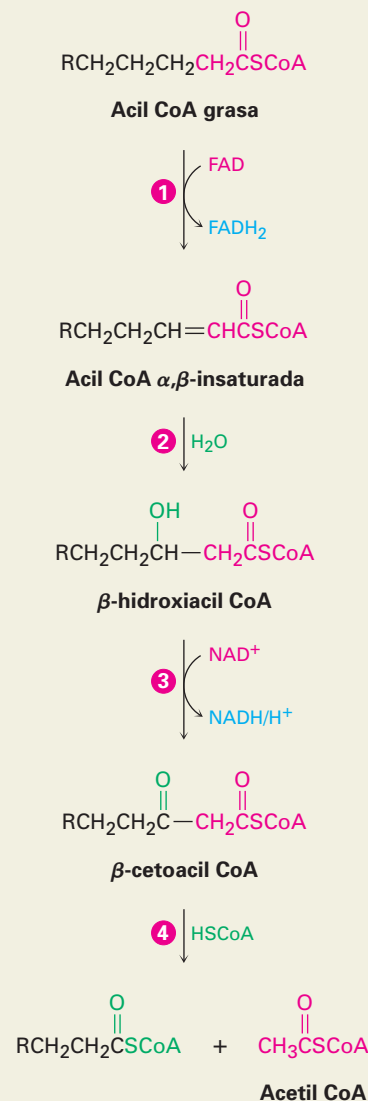
Los cuatro pasos de la ruta de β -oxidación, que resulta en la ruptura de un grupo acetilo del final de la cadena de un ácido graso. El paso clave del acortamiento de la cadena es una reacción retro-Claisen de un β -ceto éster. Los pasos individuales se explican en el texto.

1 Se forma un enlace doble conjugado por la eliminación de los hidrógenos de C2 y C3 por la coenzima dinucleótido de flavina adenina (FAD).

2 La adición nucleofílica conjugada de agua al enlace doble da una β -hidroxiacil CoA.

3 El alcohol se oxida por NAD^+ para dar un β -ceto éster.

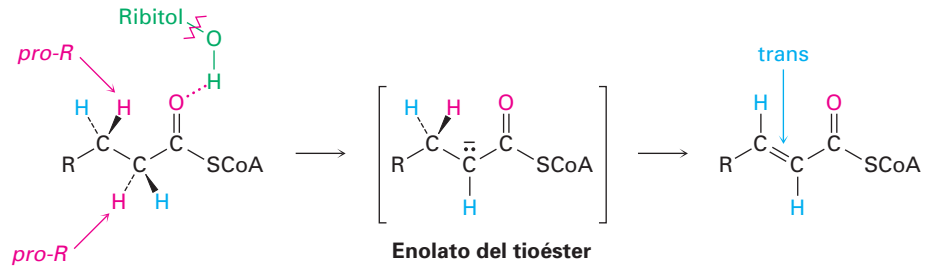
4 Ocurre la adición nucleofílica de la coenzima A al grupo ceto, seguida por una reacción retro-Claisen. Los productos son acetil CoA y una acil CoA de cadena más corta.



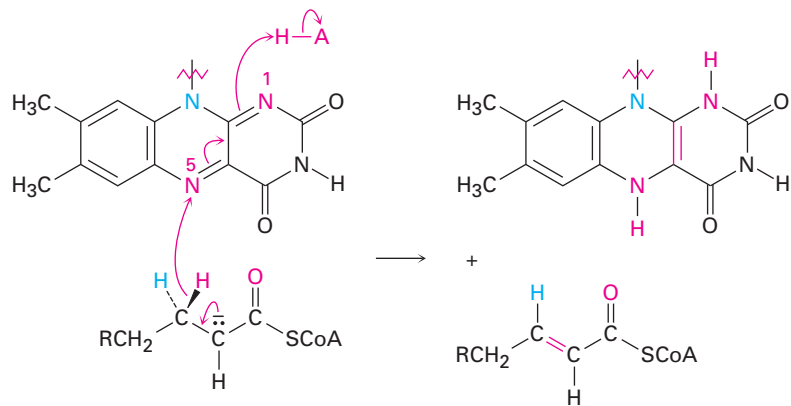
© John McMurry

Con frecuencia, los mecanismos de las reacciones catalizadas por FAD son difíciles de establecer debido a que las coenzimas flavina pueden operar por rutas de dos electrones (polar) y de un electrón (radical). Como resultado, los estudios extensivos de la familia de las acil CoA deshidrogenasas no han proveído una imagen clara de cómo funcionan estas enzimas. Lo que se conoce es que: (1) el primer paso es la sustracción del hidrógeno ácido *pro-R* de la posición α de la acil CoA para dar un ion enolato del tioéster. Los puentes de hidrógeno entre el grupo carbonilo del grupo acilo y los grupos hidroxilos del ribitol de la FAD au-

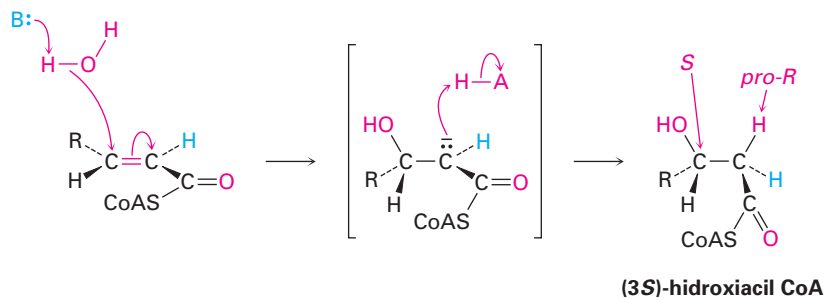
mentan la acidez del grupo acilo. (2) El hidrógeno *pro-R* en la posición β es transferido a la FAD. (3) La acil CoA α,β -insaturada que resulta tiene un enlace doble *trans*.



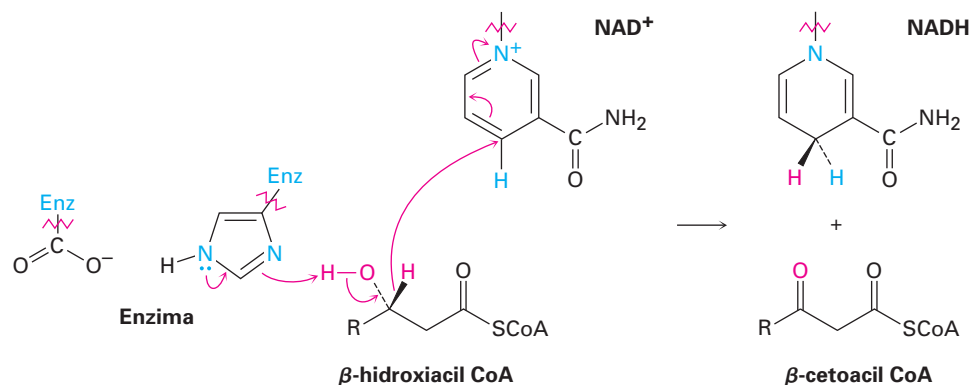
Un mecanismo propuesto es que la reacción puede suceder por un mecanismo conjugado de transferencia de hidruro, análogo a lo que ocurre durante las oxidaciones de alcoholes con NAD^+ . Los electrones en el ion enolato podrían expulsar un ion hidruro β , el cual podría adicionarse al nitrógeno N5 con el enlace doble. La protonación del intermediario en N1 daría el producto.



Paso 2 de la figura 29.3: adición conjugada de agua La acil CoA α,β -insaturada producida en el paso 1 reacciona con agua por una ruta de adición conjugada (sección 19.13) para producir una β -hidroxiacil CoA en un proceso catalizado por enoil CoA hidratasa. Se adiciona agua como nucleófilo al carbono β del enlace doble, lo que produce un ion enolato intermediario que es protonado en la posición α .



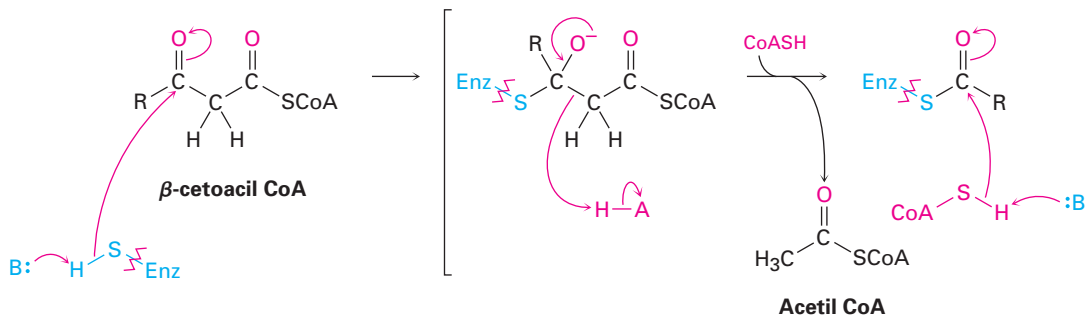
Paso 3 de la figura 29.3: oxidación del alcohol La β -hidroxiacil CoA del paso 2 se oxida a una β -cetoacil CoA en una reacción catalizada por una enzima de la familia de L-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasas, la cual difiere en la especificidad del sustrato de acuerdo con la longitud de la cadena del grupo acilo. Como en la oxidación del *sn*-3 fosfato de glicerol al fosfato de dihidroxiacetona mencionada al final de la sección 29.2, esta oxidación del alcohol requiere NAD^+ como coenzima y genera como subproducto NADH/H^+ reducida. La desprotonación del grupo hidroxilo se lleva a cabo por un residuo de histidina en el sitio activo.

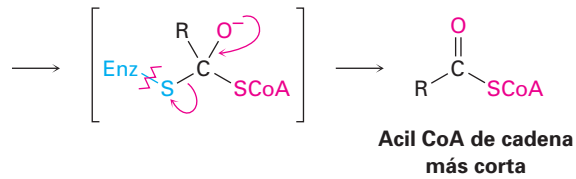


Paso 4 de la figura 29.3: ruptura de la cadena La acetil CoA se separa de la cadena en el paso final de la β -oxidación, dejando una acil CoA que es dos átomos de carbono más corta que la original. La reacción es catalizada por la β -cetoacil CoA tiosolasa y es mecanísticamente la inversa de una reacción de condensación de Claisen (sección 23.7). En la dirección *directa* (*formación de productos*), una condensación de Claisen une dos ésteres para formar un β -ceto éster como producto. En la dirección *inversa* (*formación de reactivos*), una reacción retro-Claisen separa un β -ceto éster (o β -ceto tioéster) para formar dos ésteres (o dos tioésteres).



La reacción retro-Claisen ocurre por la adición nucleofílica inicial de un grupo $-\text{SH}$ de la cisteína en la enzima al grupo ceto de la β -cetoacil CoA para producir un ion alcóxido como intermediario. Sigue la ruptura del enlace C2-C3, con la expulsión de un ion enolato de la acetil CoA. La protonación del ion enolato da acetil CoA y el grupo acilo unido a la enzima experimenta una sustitución nucleofílica en el grupo acilo por la reacción con una molécula de la coenzima A. La acil CoA de cadena más corta que resulta entra a otro ciclo de la ruta de β -oxidación para una degradación posterior.





Observe el catabolismo del ácido mirístico mostrado en la figura 29.4 para ver los resultados globales de la ruta de β -oxidación. La primera vuelta convierte la miristoil CoA de 14 carbonos en la lauroil CoA de 12 carbonos más acetil CoA, la segunda vuelta convierte la lauroil CoA en la caproil CoA de 10 carbonos más acetil CoA, la tercera vuelta convierte la caproil CoA en la capriolil CoA de 8 carbonos, y así sucesivamente. Nótese que la última vuelta produce *dos* moléculas de acetil CoA debido a que el precursor tiene cuatro carbonos.

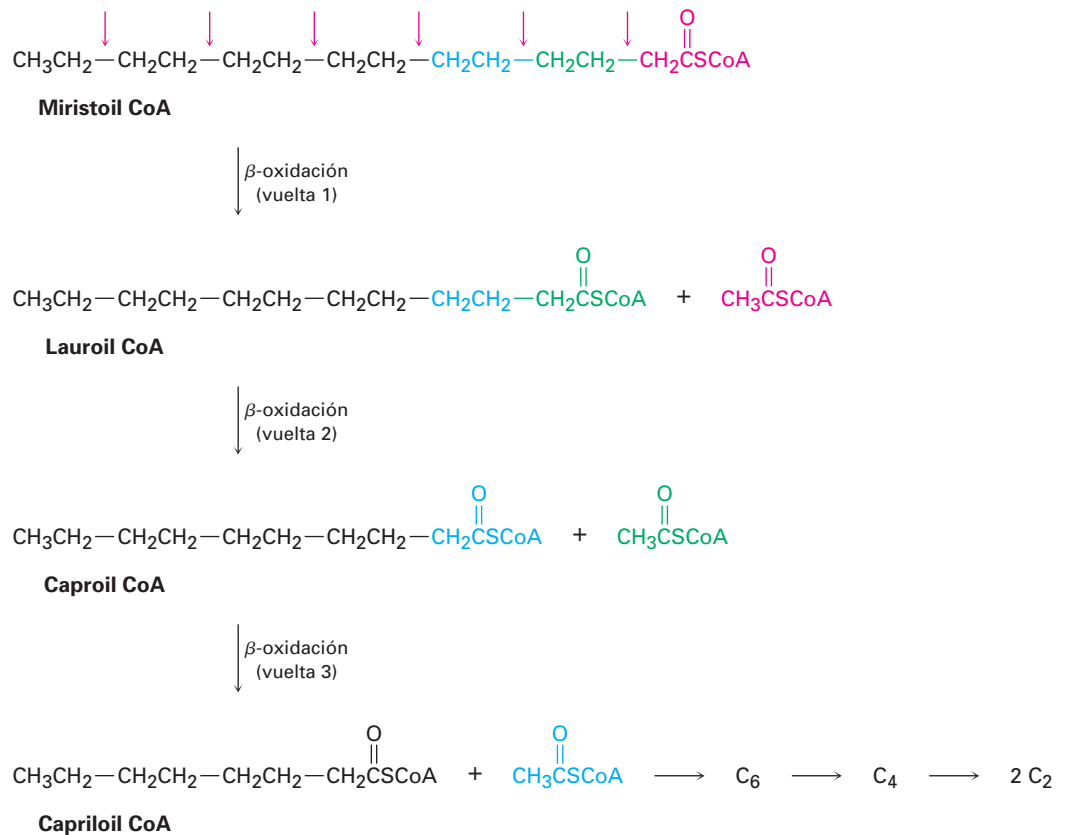


Figura 29.4 El catabolismo del ácido mirístico de 14 carbonos por la ruta de β -oxidación produce siete moléculas de acetil CoA después de seis vueltas.

La mayor parte de los ácidos grasos tienen un número par de átomos de carbono, por lo que no se queda ninguno después de la β -oxidación. Aquellos ácidos grasos con un número impar de átomos de carbono producen la propionil CoA de tres carbonos al final de la β -oxidación. La propionil CoA se convierte a succinato por una ruta por radicales de varios pasos y el succinato entra al ciclo del ácido cítrico (sección 29.7). Note que el grupo propionil de tres carbonos debe llamarse correctamente como *propanoilo*, pero por lo general los bioquímicos utilizan el nombre no sistemático.

Problema 29.2 Escriba la ecuación para las vueltas restantes de la ruta de β -oxidación que siguen a las mostradas en la figura 29.4.

Problema 29.3 ¿Cuántas moléculas de acetil CoA se producen por el catabolismo de los ácidos grasos siguientes y cuántas vueltas de la ruta de β -oxidación se necesitan?

(a) Ácido palmítico, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$

(b) Ácido araquídico, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}_2\text{H}$

29.4 Biosíntesis de ácidos grasos

Una de las características más sobresalientes de los ácidos grasos comunes es que tienen un número par de átomos de carbono (tabla 27.1). Este número par resulta debido a que todos los ácidos grasos se derivan biosintéticamente de la acetil CoA por la adición secuencial de unidades de dos carbonos a la cadena en crecimiento. A su vez, la acetil CoA se origina principalmente de la degradación metabólica de carbohidratos en la ruta de la glucólisis que veremos en la sección 29.5. Por lo tanto, los carbohidratos de la ingesta diaria que son consumidos en exceso a las necesidades inmediatas de energía se convierten en grasas para su almacenamiento.

Como regla, la ruta anabólica por la que una sustancia se sintetiza no es la inversa de la ruta catabólica por la que la misma sustancia se degrada. Las dos rutas *deben* diferir en algunos aspectos pero ambas están energéticamente favorecidas; por lo tanto, la ruta de β -oxidación para convertir ácidos grasos *en* acetil CoA y la biosíntesis de ácidos grasos *a partir de* la acetil CoA están relacionadas, pero no son opuestos exactos. La diferencia incluye la identidad del transportador del grupo acilo, la estereoquímica del β -hidroxiacil intermediario de la reacción y la identidad de la coenzima redox. La FAD se utiliza para introducir un enlace doble en la β -oxidación, mientras que se utiliza NADPH para reducir el enlace doble en la biosíntesis de ácidos grasos.

En las bacterias, cada paso en la síntesis de ácidos grasos es catalizada por enzimas separadas. Sin embargo, en los vertebrados la síntesis de ácidos grasos es catalizada por un complejo multienzimático grande llamado *sintasa* que contiene dos subunidades idénticas de 2505 aminoácidos cada una y cataliza todos los pasos en la ruta. En la figura 29.5 se muestra un resumen de la biosíntesis de ácidos grasos.

Pasos 1-2 de la figura 29.5: transferencia del grupo acilo El material inicial para la síntesis de ácidos grasos es la acetil CoA del tioéster, el producto final de la degradación de carbohidratos, como veremos en la sección 29.6. La ruta de síntesis comienza con varias *reacciones fundamentales*, las cuales transportan la acetil CoA y la convierten en una especie más reactiva. La primera reacción fundamental es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo que convierte la acetil CoA en acetil ACP (proteína transportadora del grupo acilo). La reacción es catalizada por la ACP transacilasa.

Nótese que el mecanismo del paso de sustitución nucleofílica en el acilo puede darse en una forma abreviada que ahorra espacio no mostrando explícitamente el intermediario tetraédrico de la reacción. En lugar de eso, se muestra el movimiento electrónico como un camino en forma de corazón alrededor del oxígeno del grupo carbonilo para denotar el mecanismo completo. Por lo co-

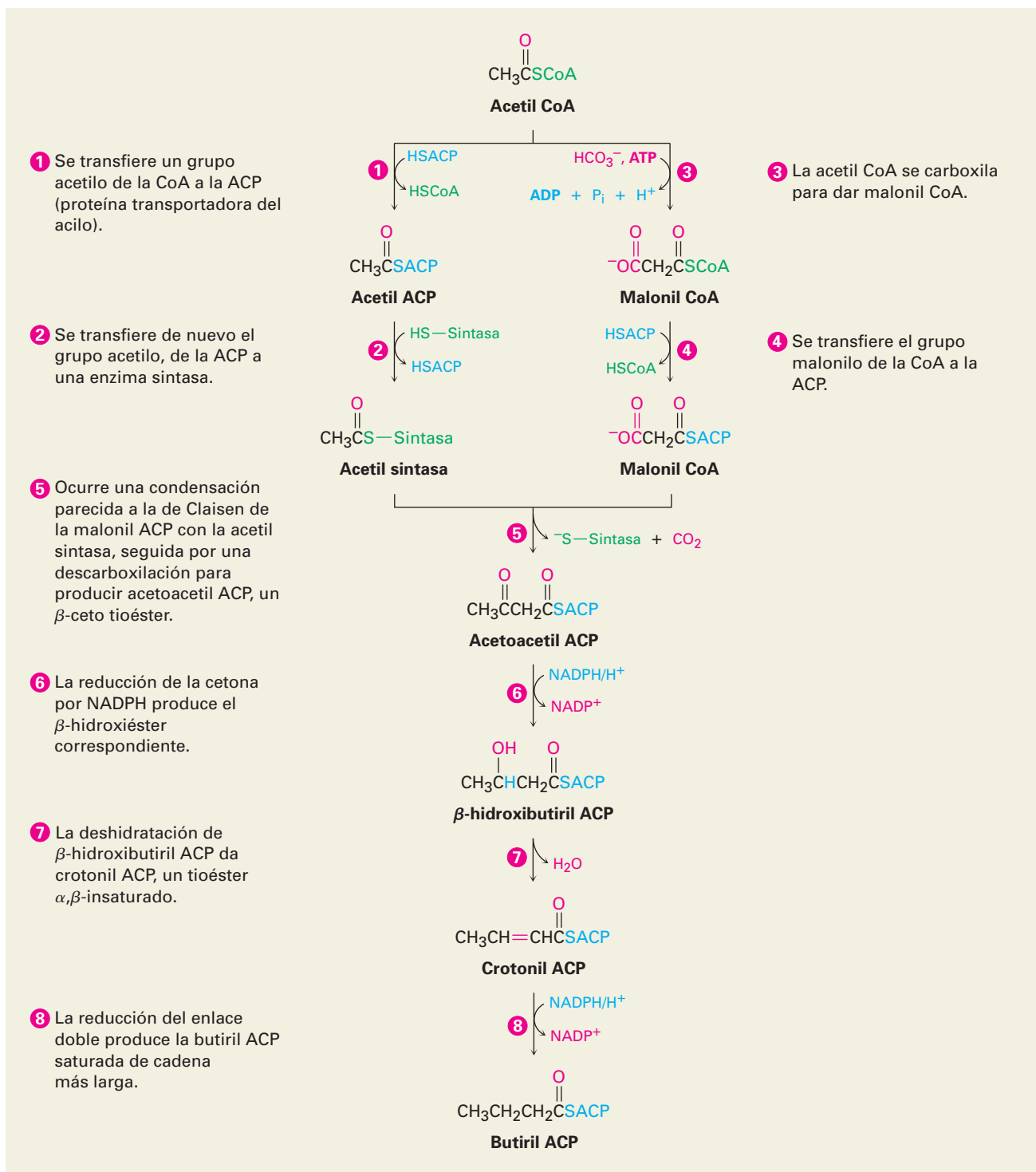
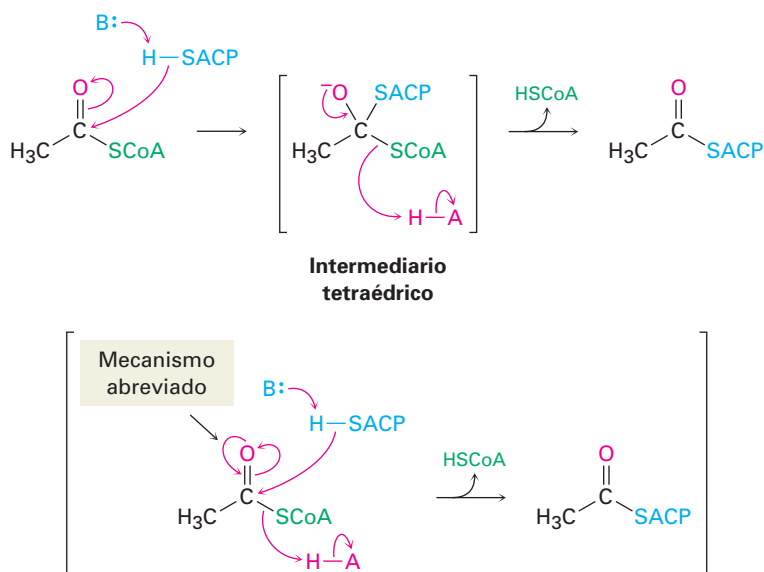
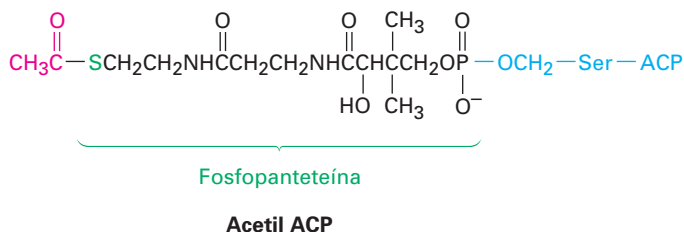


Figura 29.5 MECANISMO: La ruta para la biosíntesis de ácidos grasos a partir de la acetil CoA precursora de dos carbonos. Los pasos individuales se explican en el texto.

mún los bioquímicos utilizan este tipo de formato y también lo utilizaremos ocasionalmente en lo que resta del capítulo.



En las bacterias, la ACP es una proteína pequeña de 77 residuos que transporta un grupo acilo de enzima a enzima. Sin embargo, en los vertebrados la ACP parece ser un brazo largo en un complejo multienzimático sintasa, cuya función aparente es conducir un grupo acilo de un sitio a otro dentro del complejo. Como en la acetil CoA, el grupo acilo en la acetil ACP está unido por un enlace tioéster al átomo de azufre de la fosfopanteteína. A su vez, la fosfopanteteína está unida a la ACP a través del grupo $-\text{OH}$ de la cadena lateral de un residuo de serina en la enzima.



El paso 2, otra reacción fundamental, involucra otro intercambio de enlaces tioéster por otra sustitución nucleofílica en el grupo acilo y resulta en la formación de un enlace covalente del grupo acetilo a un residuo de cisteína en el complejo sintasa que catalizará el próximo paso de condensación.

Pasos 3-4 de la figura 29.5: carboxilación y transferencia del grupo acilo El tercer paso es una reacción *de carga* en la que la acetil CoA se descarboxila por la reacción con HCO_3^- y ATP para producir malonil CoA más ADP. Este paso requiere la coenzima biotina, la cual se une al residuo de lisina de la acetil CoA carboxilasa y actúa como un transportador de CO_2 . La biotina primero reacciona con el ion bicarbonato para dar *N*-carboxibiotina, la cual reacciona con el ion enolato de la acetil CoA y transfiere el grupo CO_2 . Por lo tanto, la biotina actúa como un transportador del CO_2 , confinándolo en un paso y liberándolo en la otra.

Se piensa que el mecanismo de la reacción de transferencia del CO_2 con acetil CoA para dar malonil CoA involucra al CO_2 como la especie reactiva. Una propuesta es que se favorece la pérdida de CO_2 por la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo carbonilo de la *N*-carboxibiotina y un sitio ácido cercano en la enzima. La desprotonación simultánea de la acetil CoA por un sitio básico en la enzima da un ion enolato de tioéster que puede reaccionar con el CO_2 conforme éste se forma (figura 29.6).

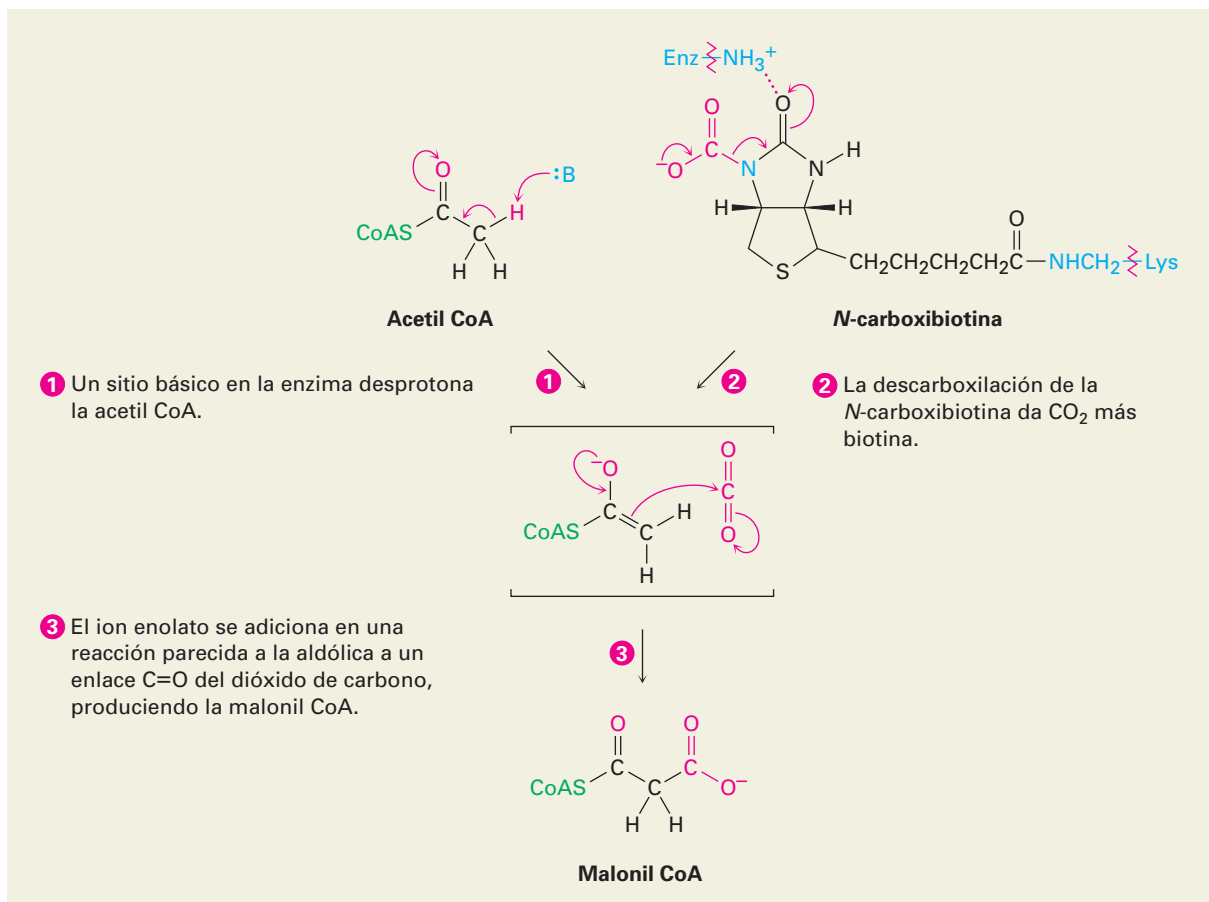
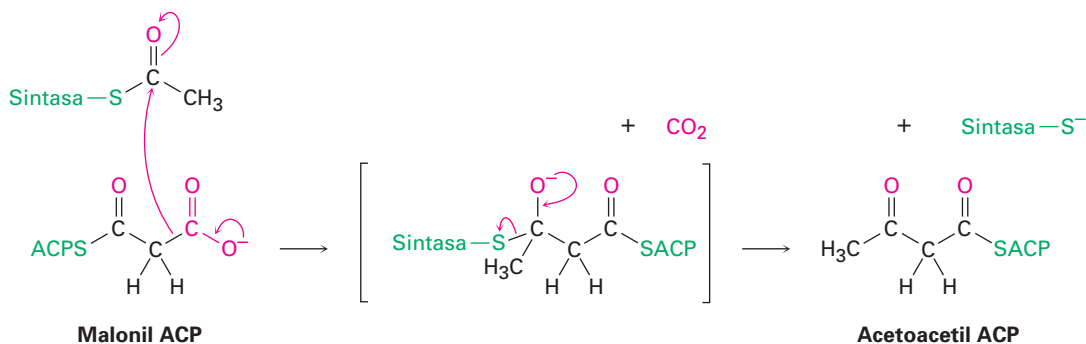


Figura 29.6 MECANISMO: Mecanismo del paso 3 en la figura 29.5, la carboxilación dependiente de la biotina de la acetil CoA para producir malonil CoA.

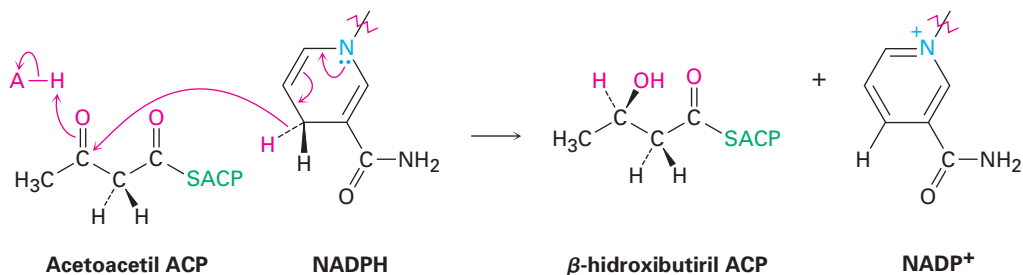
Después de la formación de la malonil CoA, en el paso 4 ocurre otra reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo para formar una malonil ACP más reactiva, por lo que se confina el grupo malonil a una rama ACP de la sintasa multienzimática. En este punto, los grupos acetilo y malonilo están unidos a la enzima y está todo dispuesto para su condensación.

Paso 5 de la figura 29.5: condensación La reacción clave en la formación de un enlace carbono-carbono que construye la cadena de ácidos grasos ocurre en el paso 5. Este paso es simplemente una condensación de Claisen entre la acetil sintasa como el receptor electrofílico y la malonil ACP como el donador nucleofílico. Se piensa que el mecanismo de la condensación involucra la descarboxilación de la malonil ACP para dar un ion enolato, seguida por la adición inmediata del ion enolato al grupo carbonilo de la acetil sintasa. La degradación

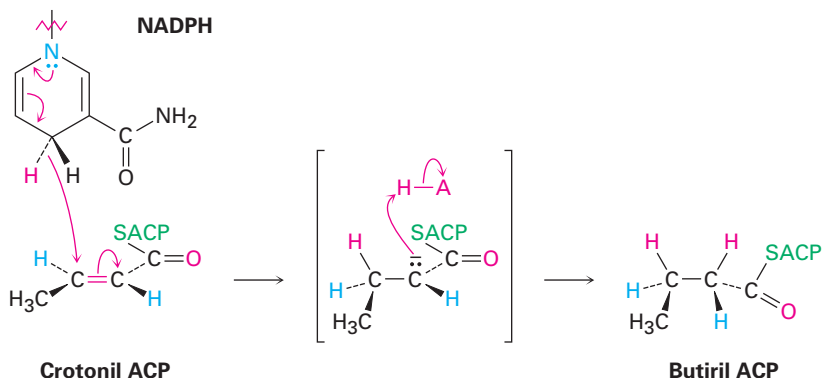
del intermediario tetraédrico da el producto de condensación de cuatro carbonos acetoacetyl ACP y libera el sitio de unión de la sintasa para unirse al grupo acilo de la cadena más larga al final de la secuencia.



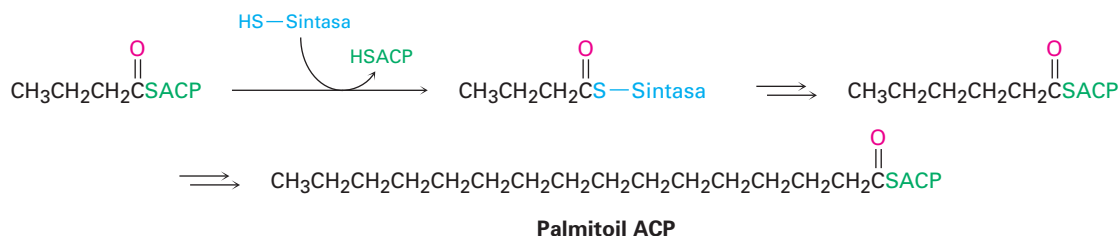
Pasos 6-8 de la figura 29.5: reducción y deshidratación El grupo carbonilo de la cetona en la acetoacetyl ACP se reduce al alcohol β -hidroxibutiril ACP por la β -ceto tioéster reductasa y NADPH, una coenzima reductora estrechamente relacionada a NADH. La estereoquímica *R* es la que se presenta en el centro quiral recién formado en el β -hidroxi tioéster producido. (Nótese que el nombre sistemático del grupo butirilo es *butanoilo*.)



La posterior deshidratación del β -hidroxibutiril ACP por una reacción E1Bc en el paso 7 produce *trans*-crotonil ACP; y el enlace doble carbono-carbono de la crotonil ACP se reduce por NADPH en el paso 8 para producir butiril ACP. La reducción del enlace doble ocurre por la adición conjugada de un ion hidruro del NADPH al carbono β del *trans*-crotonil ACP. En los vertebrados, la reducción ocurre por una adición sin global, pero otros organismos realizan una química similar con una estereoquímica diferente.



El efecto neto de los ocho pasos en la ruta de la biosíntesis de ácidos grasos es tomar dos grupos acetilo de dos carbonos y combinarlos en un grupo butirilo de cuatro carbonos. Otra condensación del grupo butirilo con otro malonil ACP produce una unidad de seis carbonos y otras repeticiones de la ruta añaden dos átomos de carbono más a la cadena cada vez hasta que se alcanza la palmitoil ACP de 16 carbonos.

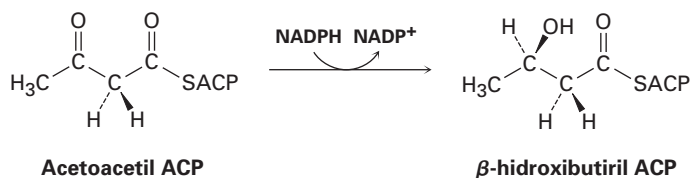


Otra cadena más larga del ácido palmítico se forma por reacciones similares a las recién descritas, pero la CoA es el grupo transportador en lugar de la ACP y se necesitan enzimas separadas para cada paso en lugar de un complejo multienzimático sintasa.

Problema 29.4 Escriba un mecanismo para la reacción de deshidratación de la β -hidroxibutiril ACP para producir crotonil ACP en el paso 7 de la síntesis de ácidos grasos.

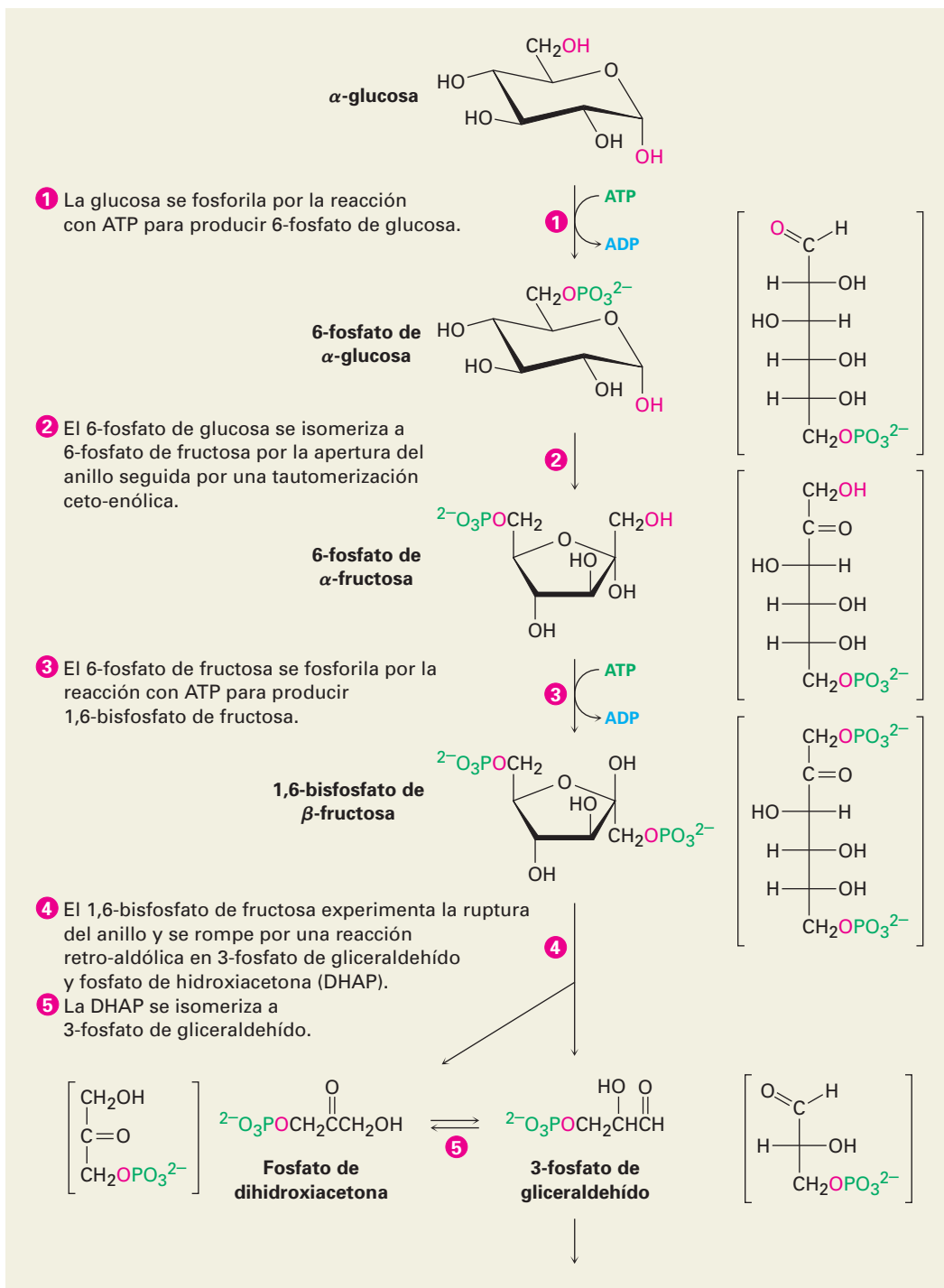
Problema 29.5 La evidencia para la función del acetato en la biosíntesis de ácidos grasos proviene de los experimentos de marcado isotópico. Si un acetato marcado con ^{13}C en el grupo metilo ($^{13}\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) fuera incorporado en los ácidos grasos, ¿en qué posiciones en la cadena de ácido graso esperaría que aparezca la marca ^{13}C ?

Problema 29.6 ¿La reducción de la acetoacetil ACP en el paso 6 ocurre en la cara *Re* o en la cara *Si* de la molécula?



29.5 Catabolismo de carbohidratos: glucólisis

La glucosa es la principal fuente de energía del organismo a corto plazo. Su catabolismo comienza con la **glucólisis**, una serie de 10 reacciones catalizadas por enzimas que degradan la glucosa en dos equivalentes de piruvato, $\text{CH}_3\text{COCO}_2^-$. En la figura 29.7 se resumen los pasos de la glucólisis, también llamada *ruta de Embden-Meyerhoff* en honor a sus descubridores.



© John McMurry

Figura 29.7 MECANISMO: La ruta de 10 pasos de la glucólisis para catabolizar la glucosa a dos moléculas de piruvato. Los pasos individuales se describen en el texto.

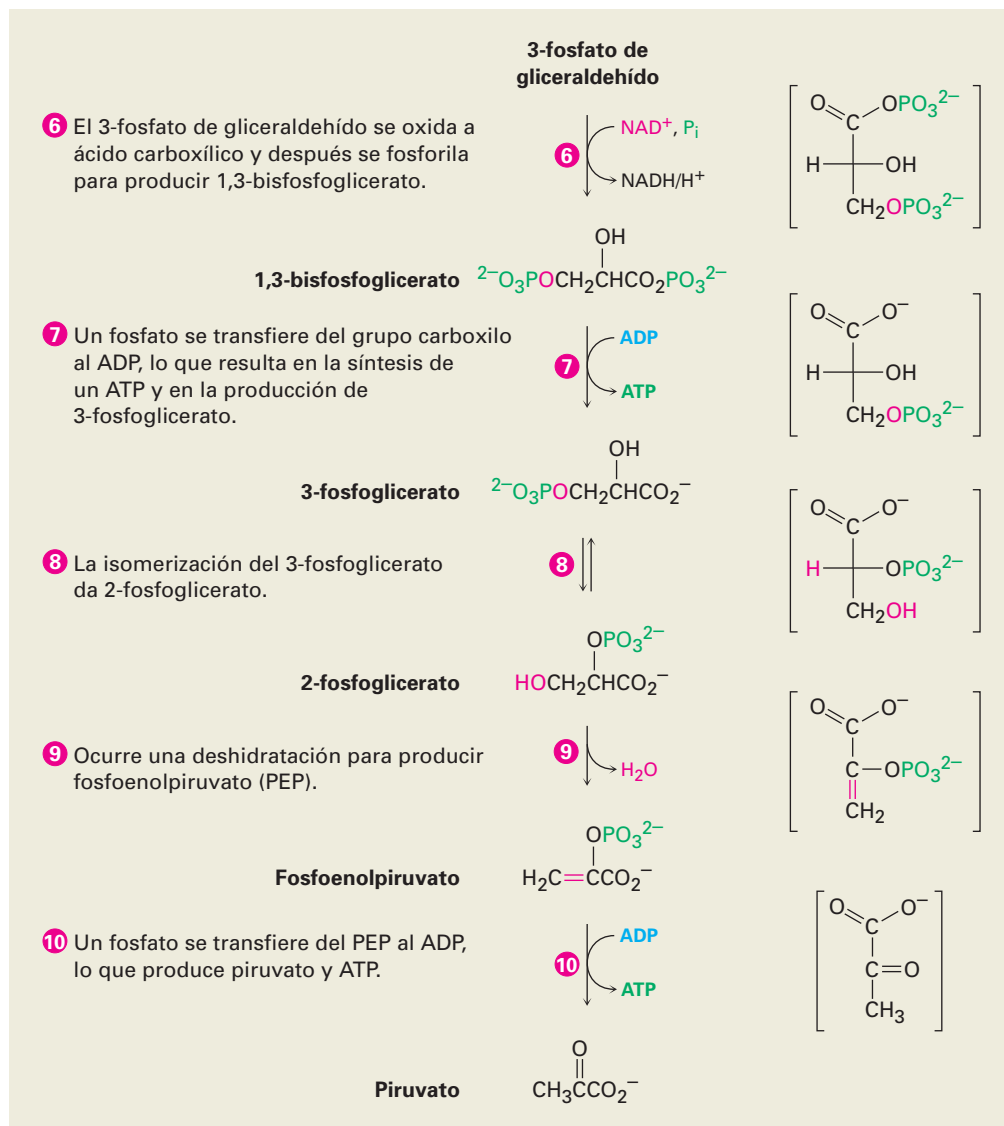


Figura 29.7 (continuación)

Pasos 1-2 de la figura 29.7: fosforilación e isomerización La glucosa, producida por la digestión de los carbohidratos de la ingesta, primero se fosforila en el grupo hidroxilo en C6 por la reacción con ATP en un proceso catalizado por hexoquinasa. Como notó en la sección 29.1, la reacción requiere Mg^{2+} como un cofactor al complejo con los oxígenos del fosfato cargados negativamente. El 6-fosfato de glucosa que resulta se isomeriza en el paso 2 por la 6-fosfato de glucosa isomerasa para producir 6-fosfato de fructosa. La isomerización tiene lugar por la apertura inicial del anillo de hemiacetal de la glucosa a la forma de cadena abierta, seguida por una tautomeria cetona-enólica a cis enediol, $\text{HO}-\text{C}=\text{C}-\text{OH}$. Pero debido a que la glucosa y la fructosa comparten un enediol co-

mún, la tautomerización posterior a una forma ceto distinta produce fructosa de cadena abierta y la ciclación completa el proceso (figura 29.8)

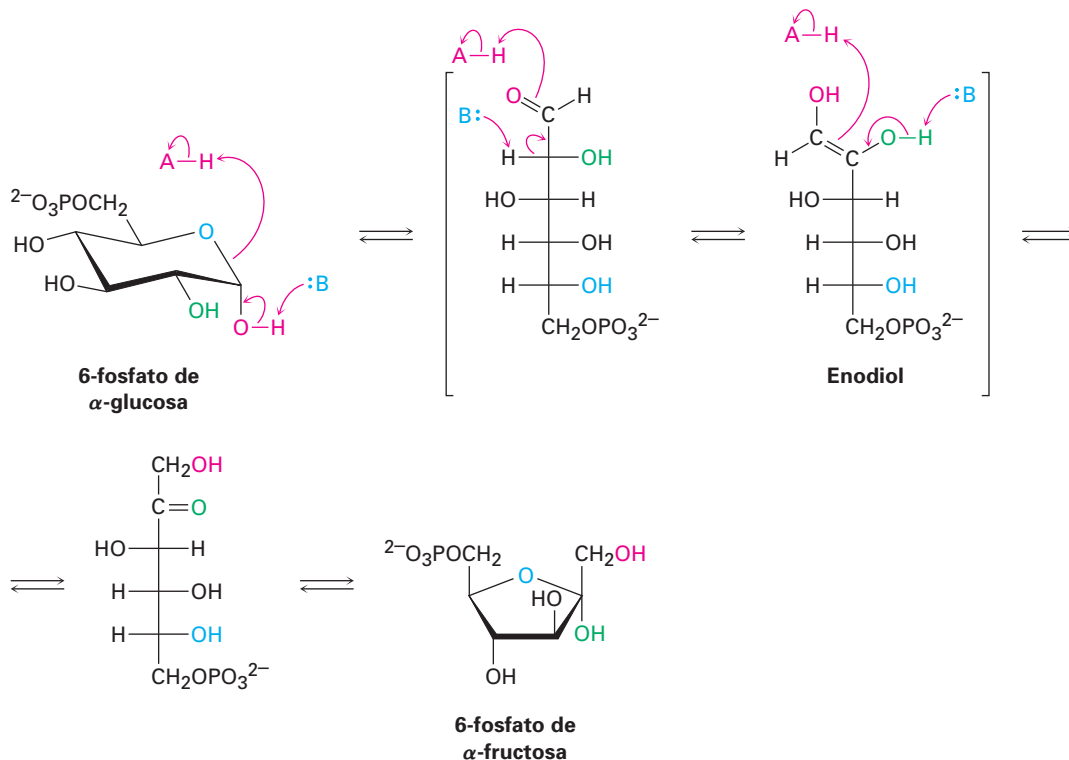
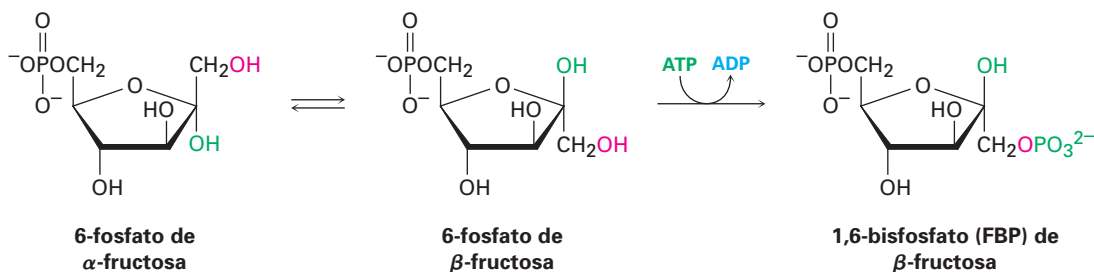


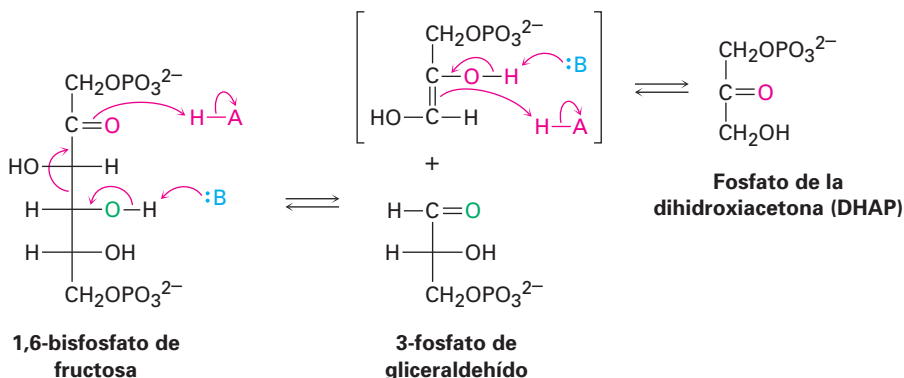
Figura 29.8 Mecanismo del paso 2 en la glucólisis, la isomerización de la 6-fosfato de glucosa a la 6-fosfato de fructosa .

Paso 3 de la figura 29.7: fosforilación En el paso 3 el 6-fosfato de fructosa se convierte a 1,6-bisfosfato de fructosa (FBP) por una reacción catalizada por fosfofructocinasa con ATP (recuerde que el prefijo *bis-* significa dos). El mecanismo es similar al del paso 1, con el ion Mg^{2+} requerido de nuevo como cofactor. Curiosamente, el producto del paso 2 es un anómero β del 6-fosfato de fructosa, pero es el anómero β el que se fosforila en el paso 3, lo que implica que los dos anómeros se equilibran rápidamente a través de la forma de cadena abierta. El resultado del paso 3 es una molécula lista para separarse en los dos intermediarios de tres carbonos que al final se convertirán en las dos moléculas de piruvato.



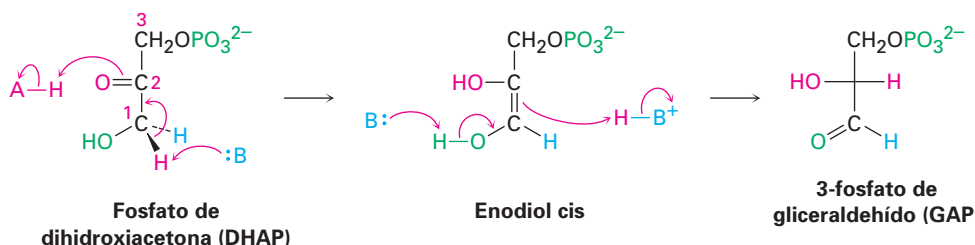
Paso 4 de la figura 29.7: ruptura En el paso 4 el 1,6-bisfosfato de fructosa se rompe en dos sustancias de tres carbonos, fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) y 3-fosfato de gliceraldehído (GAP). Se rompe el enlace entre C3 y C4 del 1,6-bis-

fosfato de fructosa y se forma un grupo C=O en C4. Mecánicamente, la ruptura es la inversa de una reacción aldólica (sección 23.1) y es catalizada por una aldolasa. Una reacción aldólica directa (formación de productos) une dos aldehídos o cetonas para dar un compuesto β -hidroxi carbonílico, mientras una reacción retro-aldólica como la que ocurre aquí rompe un compuesto β -hidroxi carbonílico en dos aldehídos o cetonas.



Los organismos utilizan dos clases de aldolasas para la catálisis de la reacción retro-aldólica. En los hongos, algas y algunas bacterias la reacción retro-aldólica es catalizada por aldolasas de clase II, las cuales funcionan por la coordinación del grupo carbonilo de la fructosa con Zn^{2+} como ácido de Lewis. Sin embargo, en las plantas y los animales la reacción es catalizada por aldolasas clase I y no ocurre en la cetona libre. En lugar de eso, el 1,6-bisfosfato de fructosa experimenta una reacción con el grupo $-\text{NH}_2$ de la cadena lateral de un residuo de lisina en la aldolasa para producir una imina protonada unida a la enzima (sección 19.8), con frecuencia llamada **base de Schiff** en bioquímica. Debido a su carga positiva, el ion iminio es un mejor receptor de electrones que un grupo carbonilo de una cetona. Se efectúa una reacción retro-aldólica, lo que da el 3-fosfato de gliceraldehído y una enamina, la cual se protona para dar otro ion iminio que se hidroliza para producir fosfato de dihidroxiacetona (figura 29.9 en la página 1148).

Paso 5 de la figura 29.7: isomerización En el paso 5 el fosfato de dihidroxiacetona es isomerizado por la fosfato triosa isomerasa para formar un segundo equivalente de 3-fosfato de gliceraldehído. Como en la conversión de 6-fosfato de glucosa a 6-fosfato de fructosa en el paso 2, la isomerización ocurre por una tautomería ceto-enólica a través de un intermediario común enediol. Una base desprotona el C1 y vuelve a protonar el C2 utilizando el mismo hidrógeno. El resultado neto de los pasos 4 y 5 es la producción de dos moléculas de 3-fosfato de gliceraldehído las cuales pasan hacia el resto de la ruta; por lo tanto, cada uno de los cinco pasos restantes de la glucólisis suceden dos veces por cada molécula de glucosa que entre en el paso 1.



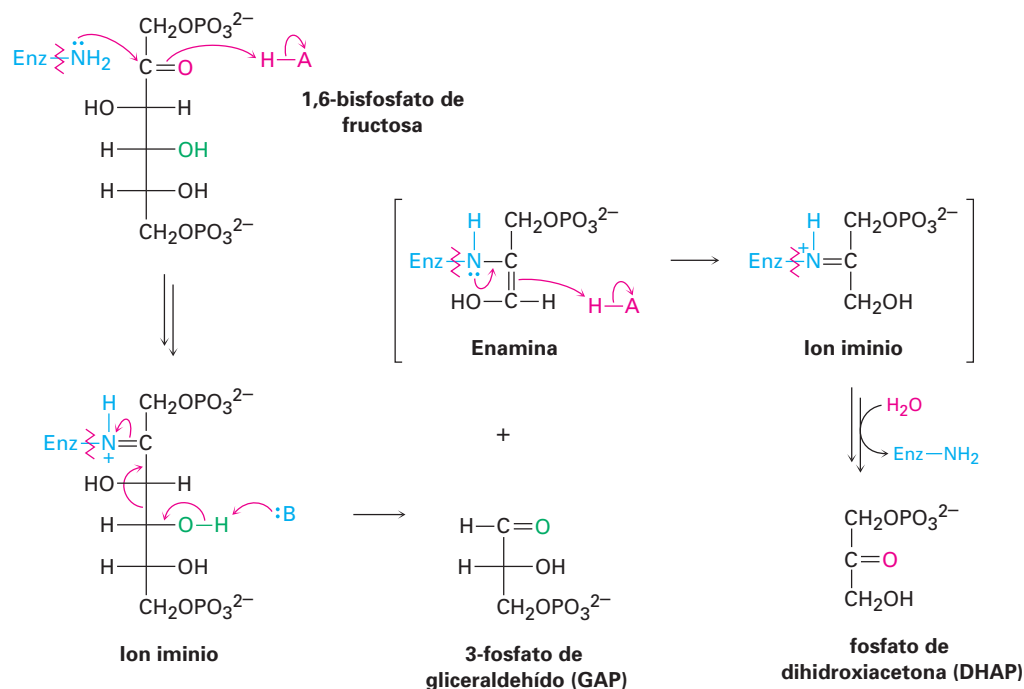
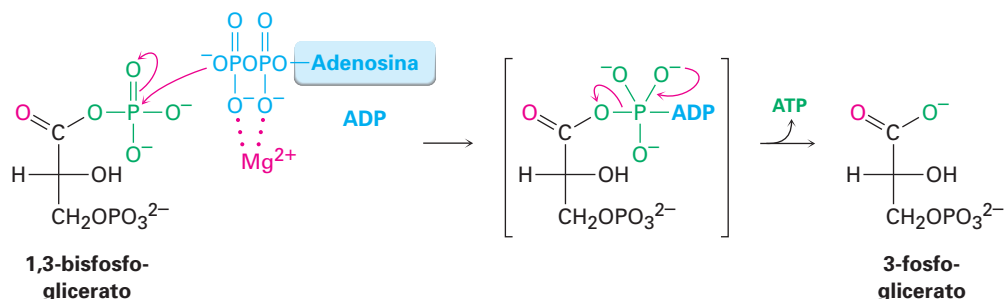


Figura 29.9 Mecanismo del paso 4 en la figura 29.7, la ruptura del 1,6-bisfosfato de fructosa para producir 3-fosfato de gliceraldehído y fosfato de dihidroxiacetona.

Pasos 6-7 de la figura 29.7: oxidación, fosforilación y desfosforilación En el paso 6 el 3-fosfato de gliceraldehído se oxida y fosforila para dar 1,3-bisfosfoglicerato (figura 29.10). La reacción es catalizada por 3-fosfato de gliceraldehído deshidrogenasa y comienza por la adición nucleofílica del grupo $-SH$ de un residuo de cisteína en la enzima al grupo carbonilo del aldehído para producir un *hemitioacetal*, el análogo de azufre de un hemiacetal. La oxidación del grupo $-OH$ del hemitioacetal por NAD^+ produce un tioéster, el cual reacciona con ion fosfato en una etapa de sustitución nucleofílica en el grupo acilo para producir 1,3-bisfosfoglicerato, un anhídrido mixto entre un ácido carboxílico y un ácido fosfórico.

Como todos los anhídridos (sección 21.5), el anhídrido mixto carboxílico-fosfórico es un sustrato reactivo en las reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo (o fosforilo). En el paso 7 ocurre la reacción del 1,3-bisfosfoglicerato con ADP por sustitución en el fósforo, lo que resulta en la transferencia de un grupo fosfato al ADP y dando ATP más 3-fosfoglicerato. El proceso es catalizado por fosfoglicerato cinasa y requiere Mg^{2+} como cofactor. Juntos, los pasos 6 y 7 logran la oxidación de un aldehído a un ácido carboxílico.



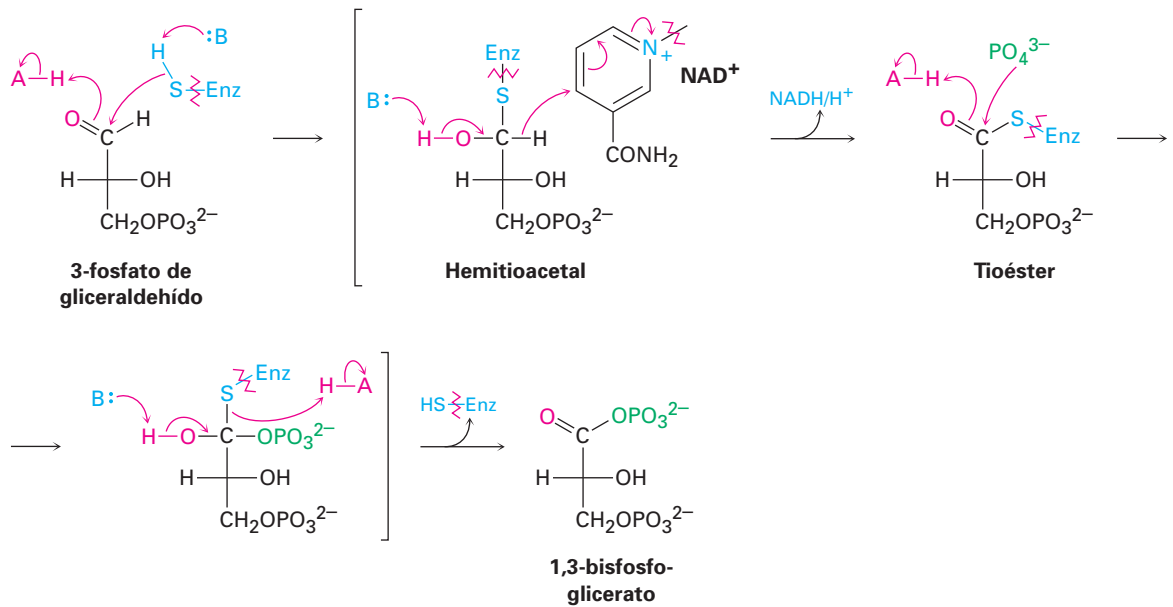
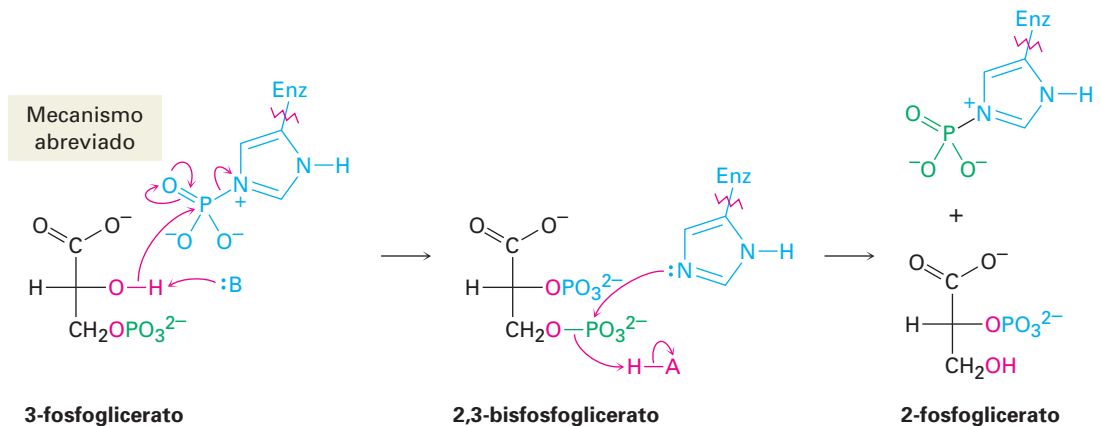


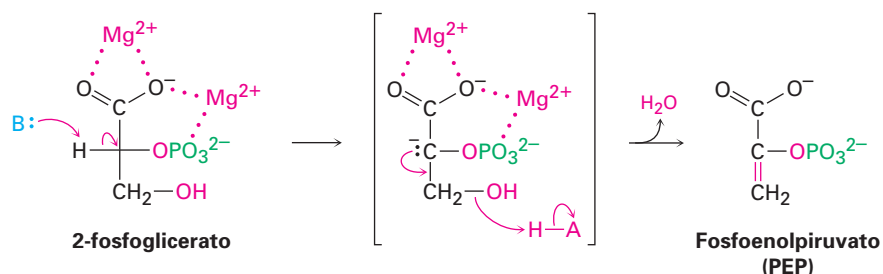
Figura 29.10 Mecanismo del paso 6 en la figura 29.7, la oxidación y la fosforilación del 3-fosfato de gliceraldehído para dar 1,3-bisfosfoglicerato.

Paso 8 de la figura 29.7: isomerización El 3-fosfoglicerato se isomeriza a 2-fosfoglicerato en un paso catalizado por fosfoglicerato mutasa. En las plantas, el 3-fosfoglicerato transfiere su grupo fosforilo de su oxígeno en C3 a un residuo de histidina en la enzima en un paso y acepta de vuelta el mismo grupo fosforilo en el oxígeno en C2 en un segundo paso. Sin embargo, en los animales y en las levaduras la enzima contiene una histidina fosforilada, la cual transfiere su grupo fosforilo al oxígeno en C2 del 3-fosfoglicerato y forma 2,3-bisfosfoglicerato como intermediario. La misma histidina acepta un grupo fosforilo del oxígeno en C3 para producir el producto isomerizado más la enzima regenerada.

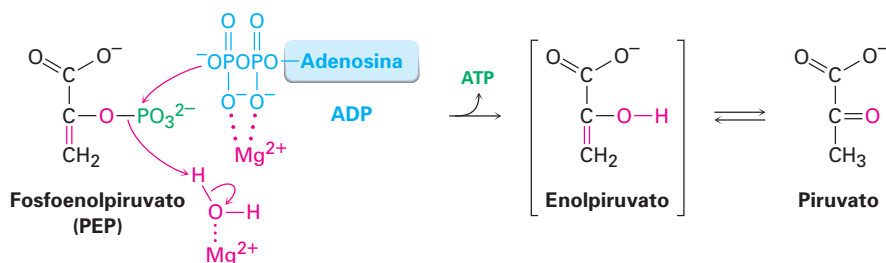


Pasos 9-10 de la figura 29.7: deshidratación y desfosforilación Al igual que la mayor parte de los compuestos β -hidroxi carbonílicos producidos en las reacciones aldólicas, el 2-fosfoglicerato experimenta en el paso 9 una deshidratación rápida por un mecanismo E1Bc (sección 23.3). El proceso es catalizado por una

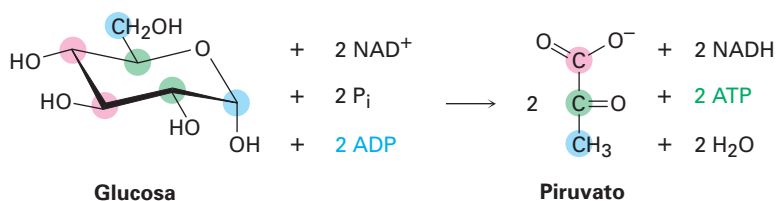
enolasa y el producto es fosfoenolpiruvato, abreviado como PEP. Se asocian dos Mg^{2+} con el 2-fosfoglicerato para neutralizar las cargas negativas.



En el paso 10 la transferencia del grupo fosforilo al ADP genera ATP y da enolpiruvato, el cual experimenta una tautomería a piruvato. La reacción es catalizada por piruvato cinasa y requiere que también esté presente una molécula de 1,6-bisfosfato de fructosa, al igual que dos equivalentes de Mg^{2+} . Un ion Mg^{2+} coordina el ADP y el otro aumenta la acidez de una molécula de agua necesaria para la protonación del ion enolato.



El resultado global de la glucólisis puede resumirse por la siguiente ecuación:



Problema 29.7 Identifique los dos pasos en la glucólisis en los que se produce ATP.

Problema 29.8 Observe la ruta de la glucólisis completa y haga una lista de los tipos de reacciones orgánicas que ocurren, sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo, reacciones aldólicas, reacciones E1Bc, y así sucesivamente.

29.6 Conversión de piruvato en acetil CoA

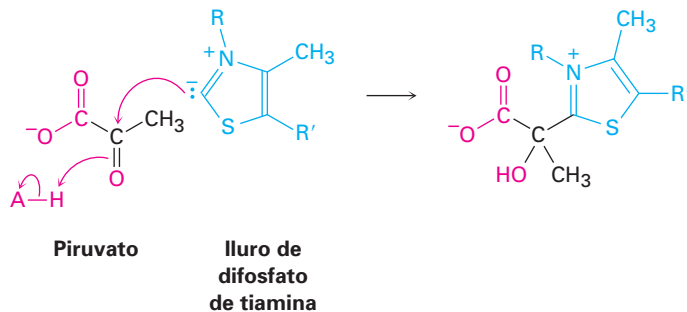
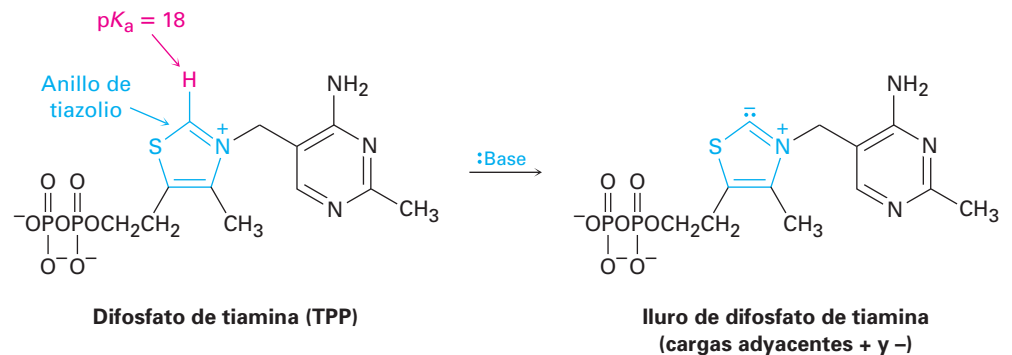
El piruvato, producido por el catabolismo de la glucosa (y por la degradación de varios aminoácidos), puede experimentar varias transformaciones dependiendo de las condiciones y del organismo. En la ausencia de oxígeno, el piruvato puede reducirse por NADH para producir lactato $[CH_3CH(OH)CO_2^-]$ o, en la levadura, fermentarse para dar etanol. Sin embargo, bajo condiciones aeróbicas típicas en

los mamíferos, el piruvato se convierte por un proceso llamado *descarboxilación oxidativa* para dar acetil CoA más CO_2 . (*Oxidativa* debido a que el estado de oxidación del carbono del grupo carbonilo aumenta del de una cetona al de un tioéster.)

La conversión ocurre a través de una secuencia de varios pasos de reacciones catalizadas por un complejo de enzimas y cofactores llamado *complejo piruvato deshidrogenasa*. Como se esquematiza en la figura 29.11 en la página 1152, el proceso ocurre en tres pasos, cada uno catalizado por una de las enzimas en el complejo. La acetil CoA, el producto final, actúa como combustible para el paso final del catabolismo, el ciclo del ácido cítrico, y todos los pasos tienen analogías en el laboratorio.

Paso 1 de la figura 29.11: adición del difosfato de tiamina La conversión de piruvato a acetil CoA comienza por la reacción de piruvato con difosfato de tiamina, un derivado de la vitamina B₁. Formalmente llamado *pirofosfato* de tiamina, por lo general el difosfato de tiamina se abrevia como TPP. La palabra *tiamina* también es correcta y se utiliza con frecuencia.

La característica estructural clave en el difosfato de tiamina es la presencia de un anillo de tiazolio —un heterociclo insaturado de cinco miembros que contiene un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno con carga positiva—. El anillo de tiazolio es débilmente ácido, con un pK_a de aproximadamente 18 para el hidrógeno del anillo entre N y S. Por lo tanto, las bases pueden desprotonar el difosfato de tiamina, lo que conduce a la formación de un iluro nucleofílico muy parecido a los iluros de fosfonio utilizados en las reacciones de Wittig (sección 19.11). Como en la reacción de Wittig, el iluro de TPP es un nucleófilo y se adiciona al grupo carbonilo de la cetona del piruvato para generar un alcohol como producto de adición.



Paso 2 de la figura 29.11: descarboxilación El producto de adición de TPP, el cual contiene un ion iminio β al anión carboxilato, experimenta una descarboxilación de manera muy similar a la de los β -ceto ácidos en la síntesis del éster

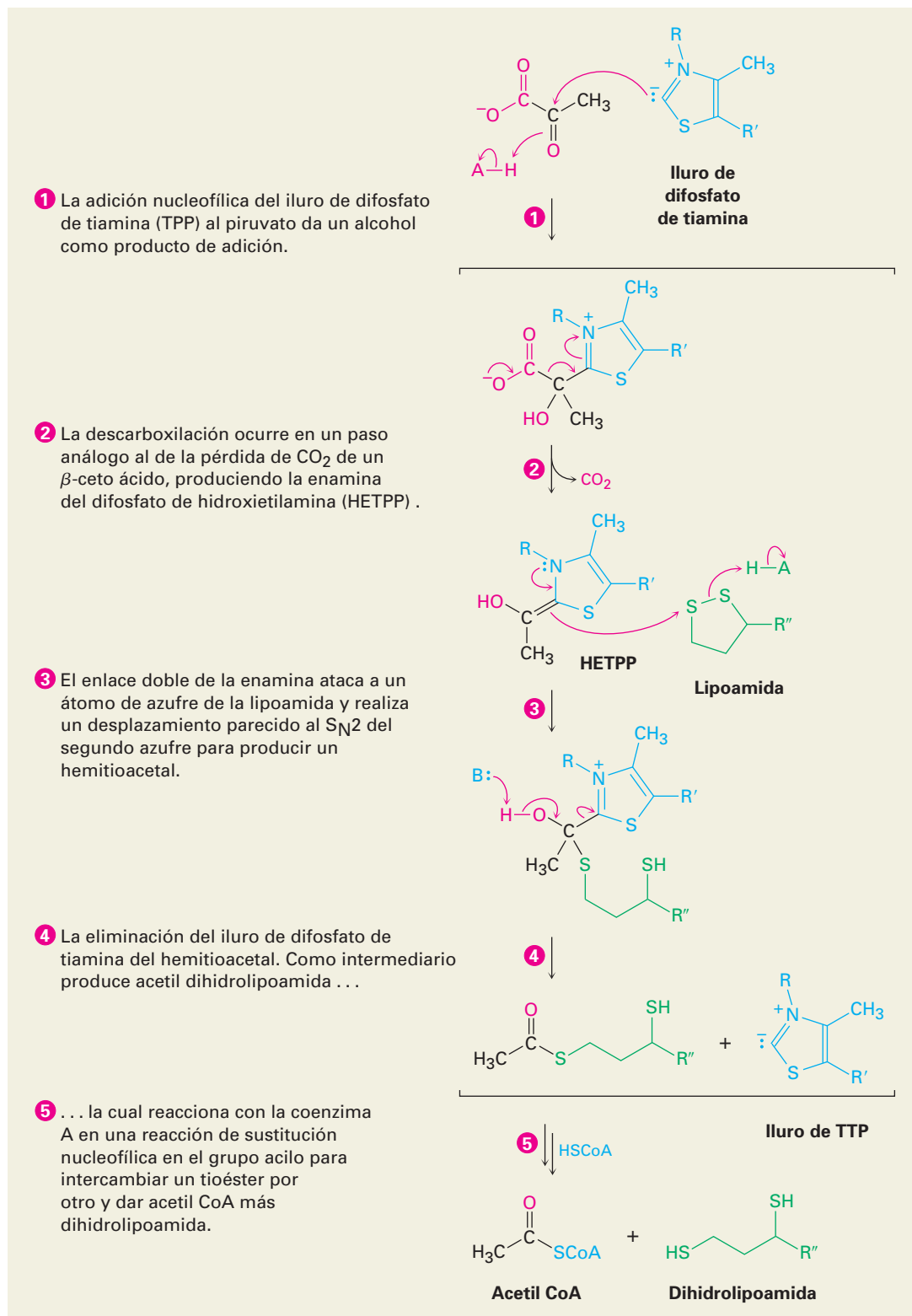
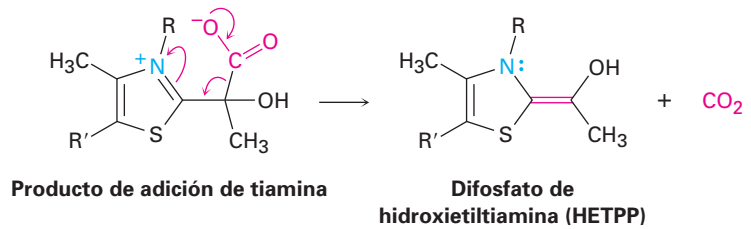
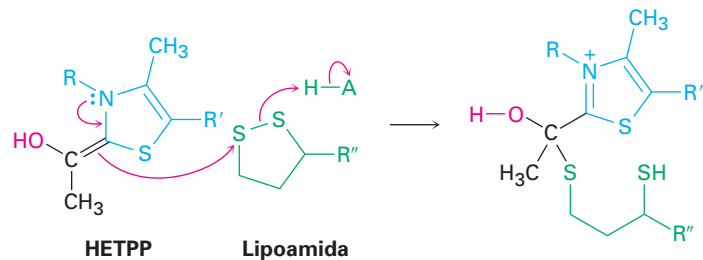
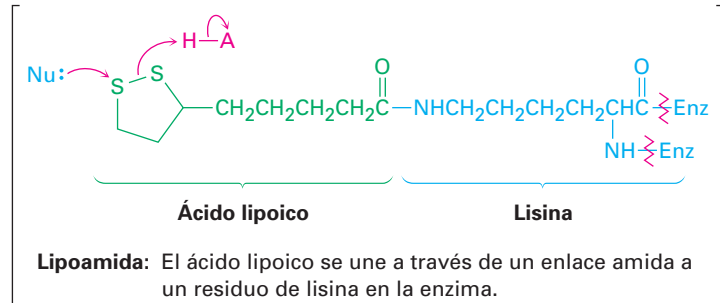


Figura 29.11 MECANISMO: Mecanismo de la conversión de piruvato a acetil CoA a través de una secuencia de varios pasos de reacciones que requiere tres enzimas diferentes y cuatro coenzimas distintas. Los pasos individuales se explican en el texto.

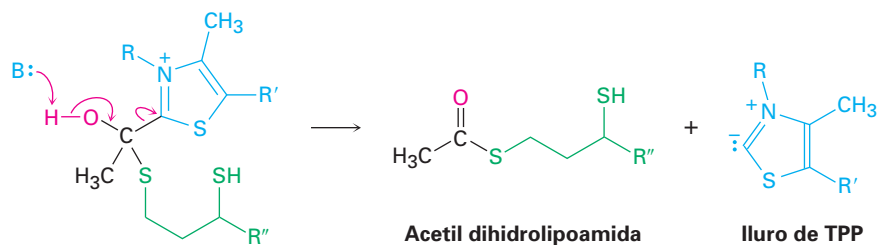
acetoacético (sección 22.7). El enlace $C=N^+$ del producto de la adición de piruvato actúa como el enlace $C=O$ de un β -ceto ácido al aceptar electrones a medida que el CO_2 sale, lo que da el difosfato de hidroxietiltiamina (HETPP).



Paso 3 de la figura 29.11: reacción con lipoamida El difosfato de hidroxietiltiamina es una enamina ($R_2N-C=C$), la cual tiene carácter nucleofílico como todas las enaminas (sección 23.11). Por lo tanto, reacciona con la lipoamida del disulfuro unido a la enzima por el ataque nucleofílico en un átomo de azufre, lo que desplaza el segundo azufre en un proceso parecido a una S_N2 .

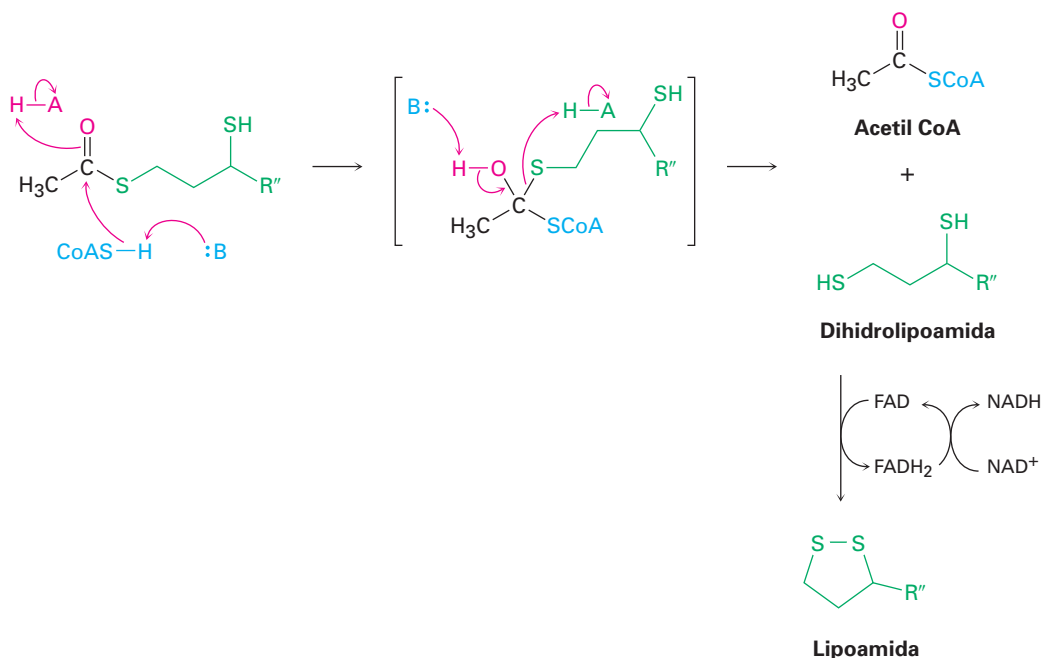


Paso 4 de la figura 29.11: eliminación del difosfato de tiamina El producto de la reacción de HETTP con lipoamida es un hemitioacetal, el cual elimina el grupo de difosfato de tiamina. Esta eliminación es la reacción inversa de la adición a la cetona en el paso 1 y genera acetil dihidrolipoamida.



Paso 5 de la figura 29.11: transferencia del grupo acilo La acetil dihidrolipoamida, un tioéster, experimenta una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo

acilo con la coenzima A para producir acetil CoA más dihidrolipoamida. La dihidrolipoamida vuelve a oxidarse a lipoamida por la FAD (sección 29.3), y la FADH₂ que resulta a su vez vuelve a oxidarse a FAD por NAD⁺, lo que completa el ciclo catalítico.



Problema 29.9 | ¿Cuáles átomos de carbono en la glucosa terminan como carbonos de -CH₃ en la acetil CoA? ¿Cuáles carbonos terminan como CO₂?

29.7 El ciclo del ácido cítrico

Sir Hans Adolf Krebs

Sir Hans Adolf Krebs (1900-1981) nació en Hildesheim, Alemania, y recibió su doctorado en 1925 por la Universidad de Hamburgo. En 1933, el gobierno de Alemania dio por terminado su cargo, por lo que se mudó a Inglaterra, primero a la Universidad de Cambridge, después a la Universidad de Sheffield (1935-1954), y finalmente a la Universidad de Oxford (1954-1967). En 1953 recibió el Premio Nobel de Medicina por su trabajo sobre la elucidación de las rutas de los intermediarios metabólicos.

Los pasos iniciales del catabolismo resultan en la conversión de grasas y carbohidratos en grupos acetilo que se unen a la coenzima A a través de un enlace tioéster. La acetil CoA entra al siguiente paso del catabolismo —el **ciclo del ácido cítrico**, también llamado *ciclo de los ácidos tricarbóxicos (CAT)*, o *ciclo de Krebs*, en honor a Hans Krebs, quien elucidó su complejidad en 1937—. El resultado global del ciclo es la conversión de un grupo acetilo en dos moléculas de CO₂ más coenzimas reducidas por la secuencia de reacciones de ocho pasos mostrados en la figura 29.12.

Como su nombre lo sugiere, el *ciclo* del ácido cítrico es una repetición cerrada de reacciones en la que el producto final de el paso final (oxaloacetato) es un reactivo en el primer paso. Los reactivos se regeneran constantemente y fluyen en forma continua a lo largo del ciclo, el cual funciona mientras estén disponibles las coenzimas oxidantes NAD⁺ y FAD. Para satisfacer esta condición, las coenzimas reducidas NADH y FADH₂ deben volverse a oxidar mediante la cadena de transporte de electrones, la cual a su vez depende del oxígeno como el receptor final de los electrones. Por lo tanto, el ciclo depende de la disponibilidad de oxígeno y de la operación de la cadena de transporte de electrones.

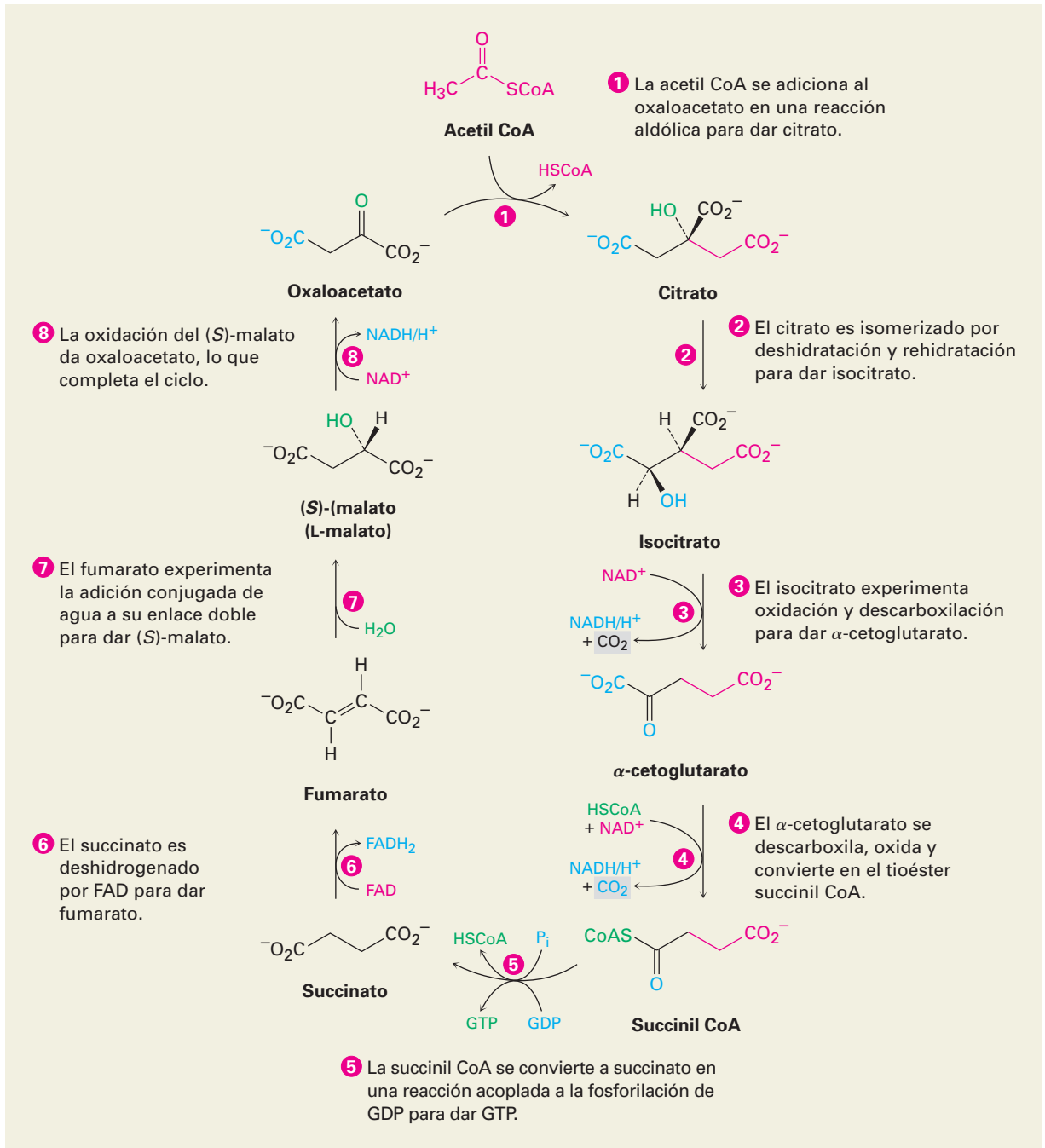
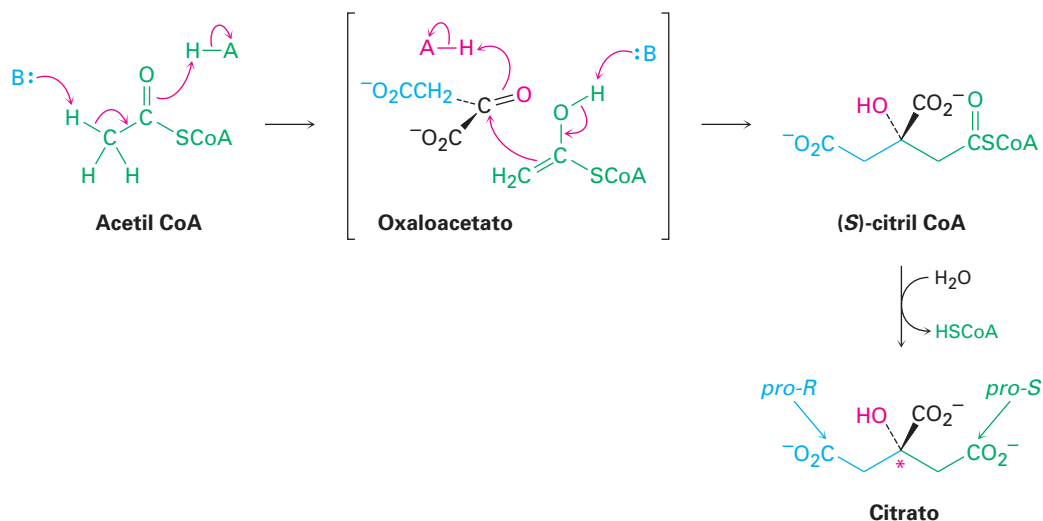


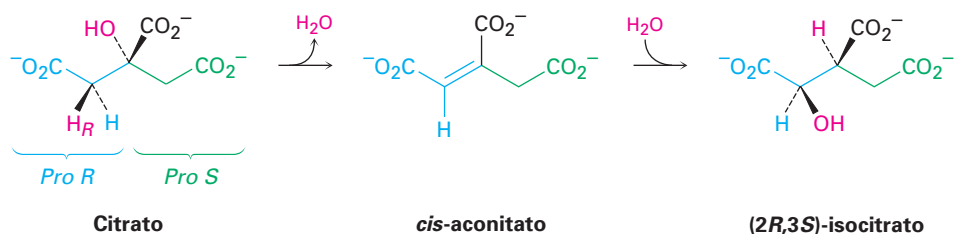
Figura 29.12 MECANISMO: El ciclo del ácido cítrico es una serie de reacciones de ocho pasos que resulta en la conversión del grupo acetilo en dos moléculas de CO_2 más coenzimas reducidas. Los pasos individuales se explican en el texto.

Paso 1 de la figura 29.12: Adición al oxaloacetato La acetil CoA entra al ciclo del ácido cítrico en el paso 1 por la adición nucleofílica al grupo carbonilo del oxaloacetato para dar (*S*)-citril CoA. La adición es una reacción aldólica y es catalizada por la citrato sintasa, como se explicó en la sección 26.11. La (*S*)-citril CoA se hidroliza a citrato por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo típica, catalizada por la misma enzima citrato sintasa.

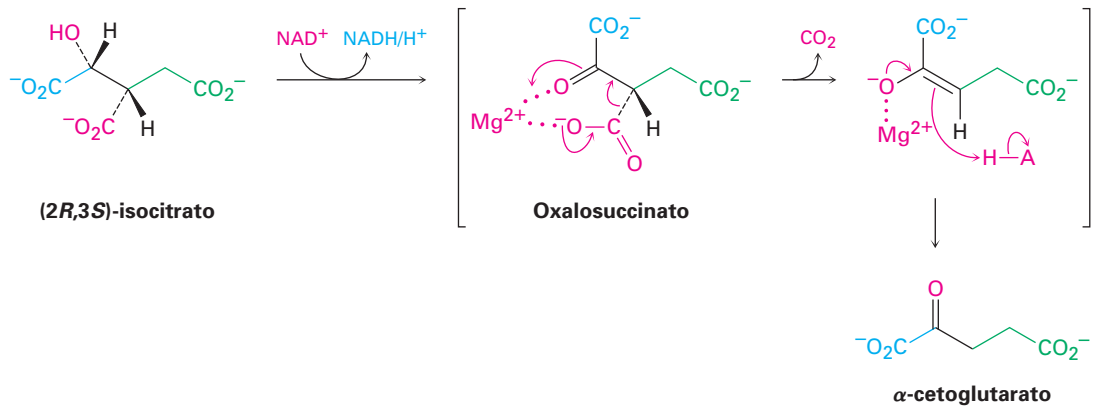
Observe que el carbono que comparte el hidroxilo del citrato es un centro quiral y contiene dos “ramas” idénticas. Debido a que la reacción aldólica inicial de la acetil CoA al oxaloacetato ocurre específicamente desde la cara *Si* del grupo carbonilo de la cetona, la rama *pro-S* del citrato se deriva de la acetil CoA y la rama *pro-R* se deriva del oxaloacetato.



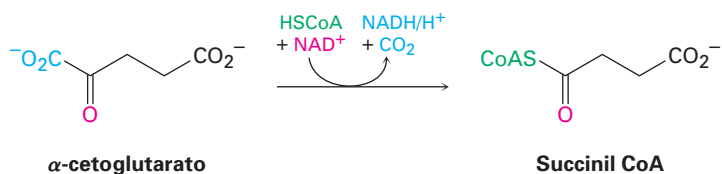
Paso 2 de la figura 29.12: isomerización Después, el citrato, un alcohol terciario proquiral, se convierte en su isómero, (*2R,3S*)-isocitrato, un alcohol secundario quiral. La isomerización ocurre en dos pasos, las cuales son catalizados por la misma enzima aconitasa. El paso inicial es una deshidratación E1Bc de un β -hidroxiácido para dar *cis*-aconitato, el mismo tipo de reacción que ocurre en el paso 9 de la glucólisis (figura 29.7). El segundo paso es una adición nucleofílica conjugada de agua al enlace $\text{C}=\text{C}$ (sección 19.13). La deshidratación del citrato sucede específicamente en la rama *pro-R* —el derivado del oxaloacetato— en lugar de en la rama *pro-S* derivado de la acetil CoA.



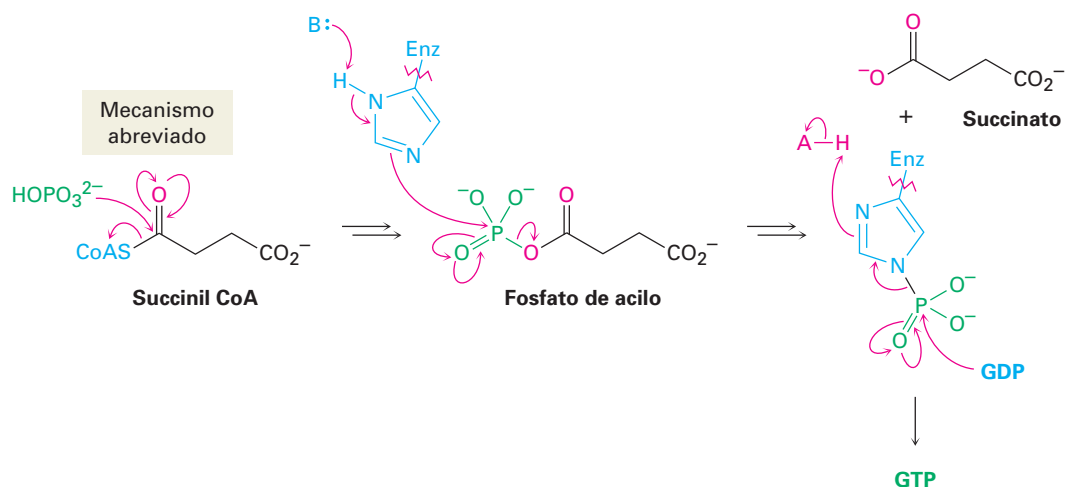
Paso 3 de la figura 29.12: oxidación y descarboxilación En el paso 3 el (2*R*,3*S*)-isocitrato, un alcohol secundario, es oxidado por NAD^+ para dar la cetona oxalosuccinato, la cual pierde CO_2 para dar α -cetoglutarato. Catalizada por la isocitrato deshidrogenasa, la descarboxilación es una reacción típica de un β -ceto ácido, al igual que la de la síntesis del éster acetoacético (sección 22.7). La enzima requiere un catión divalente como cofactor, probablemente para polarizar el grupo carbonilo de la cetona.



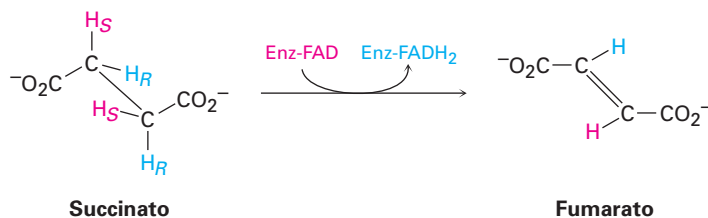
Paso 4 de la figura 29.12: descarboxilación oxidativa La transformación del α -cetoglutarato a succinil CoA en el paso 4 es un proceso en varios pasos tal como la transformación de piruvato a acetil CoA que vimos en la figura 29.11. En ambos casos, un α -ceto ácido pierde CO_2 y se oxida a un tioéster en una serie de pasos catalizados por un complejo multienzimático deshidrogenasa. Como en la conversión de piruvato a acetil CoA, la reacción involucra una reacción de adición nucleofílica inicial al α -cetoglutarato por el iluro de difosfato de tiamina, seguida por la descarboxilación, la reacción con lipoamida, la eliminación del iluro de TPP y finalmente una transesterificación del tioéster dihidrolipoamida con la coenzima A.



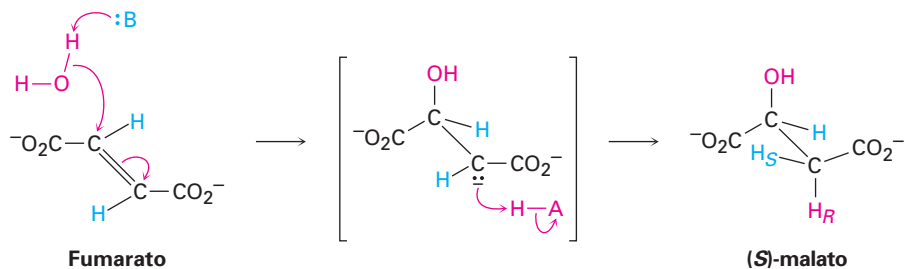
Paso 5 de la figura 29.12: ruptura de la acil CoA En el paso 5 la succinil Coa se convierte en succinato. La reacción es catalizada por la succinil CoA sintetasa y está acoplada con la fosforilación del difosfato de guanosina (GDP) para dar trifosfato de guanosina (GTP). La transformación global es similar a la de los pasos 6 a 8 en la glucólisis (figura 29.7), en la que un tioéster se convierte en un fosfato de acilo y se transfiere un grupo fosfato al ADP. El resultado global es una “hidrólisis” del grupo tioéster sin intervención de agua.



Paso 6 de la figura 29.12: deshidrogenación En el paso 6 el succinato es deshidrogenado por la succinato dehidrogenasa dependiente de FAD para dar fumarato. El proceso es análogo al que ocurre durante la ruta de β -oxidación del catabolismo de ácidos grasos (sección 29.3). La reacción es estereoespecífica, por lo que elimina el hidrógeno *pro-S* de un carbono y el hidrógeno *pro-R* del otro.

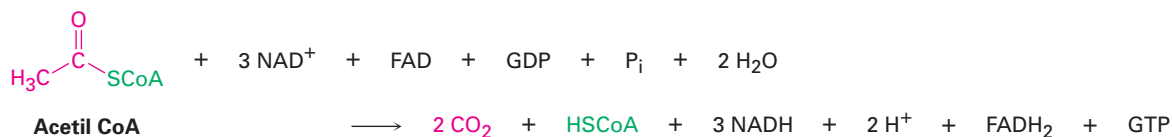


Pasos 7-8 de la figura 29.12: hidratación y oxidación Los dos pasos finales en el ciclo del ácido cítrico son la adición nucleofílica conjugada de agua al fumarato para producir (*S*)-malato (*L*-malato) y la oxidación del (*S*)-malato por NAD⁺ para dar oxaloacetato. La adición es catalizada por la fumarasa y es mecanísticamente similar a la adición de agua al *cis*-aconitato en el paso 2. La reacción ocurre a través de un ion enolato como intermediario, el cual es protonado en el lado opuesto al OH, lo que conduce a una adición anti neta.



El paso final es la oxidación del (*S*)-malato por NAD⁺ para dar oxaloacetato, una reacción catalizada por la malato deshidrogenasa. Ahora el ciclo del ácido

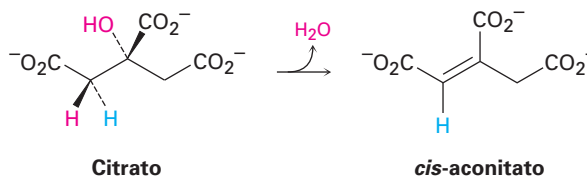
cítrico ha regresado a su punto inicial, listo para comenzar de nuevo. El resultado global del ciclo es:



Problema 29.10 ¿Cuáles de las sustancias en el ciclo del ácido cítrico son ácidos tricarbónicos, por lo que le dan al ciclo su nombre alternativo?

Problema 29.11 Escriba mecanismos para el paso 2 del ciclo del ácido cítrico, la deshidratación del citrato y la adición de agua al aconitato.

Problema 29.12 ¿Es *pro-R* o *pro-S* el hidrógeno eliminado del citrato durante la deshidratación en el paso 2 del ciclo del ácido cítrico? ¿La reacción de eliminación ocurre con geometría *syn* o *anti*?



29.8 Biosíntesis de carbohidratos: gluconeogénesis

La glucosa es el combustible principal del organismo cuando el alimento es abundante, pero cuando se realiza ejercicio rápido o prolongado, pueden agotarse las reservas de glucosa. La mayor parte de los tejidos comienzan a metabolizar las grasas como su fuente principal de acetil CoA, pero el cerebro es diferente, porque depende casi por completo de la glucosa como combustible y necesita recibir un suministro continuo en la sangre. Cuando falla el suministro de glucosa aun por un periodo breve, puede ocurrir un daño irreversible. Por lo tanto, se necesita una ruta para la síntesis de glucosa a partir de precursores sencillos.

Los organismos superiores no son capaces de sintetizar glucosa a partir de acetil CoA pero en lugar de eso deben utilizar uno de los precursores de tres carbonos lactato, glicerol o alanina, los cuales se convierten fácilmente en piruvato.

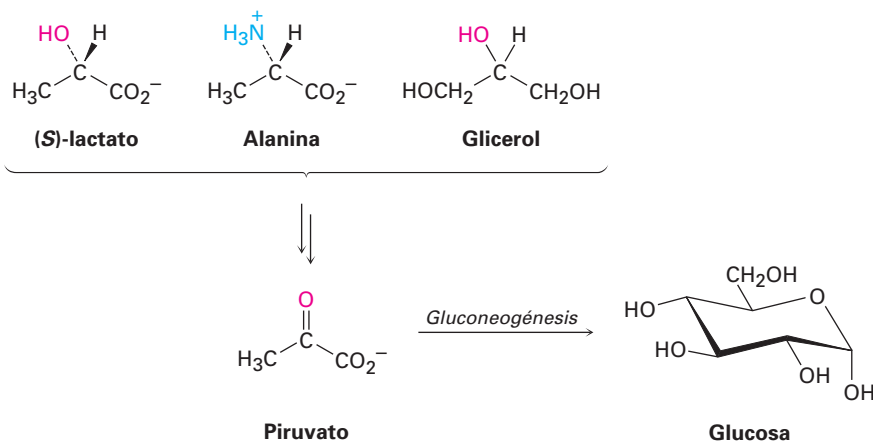
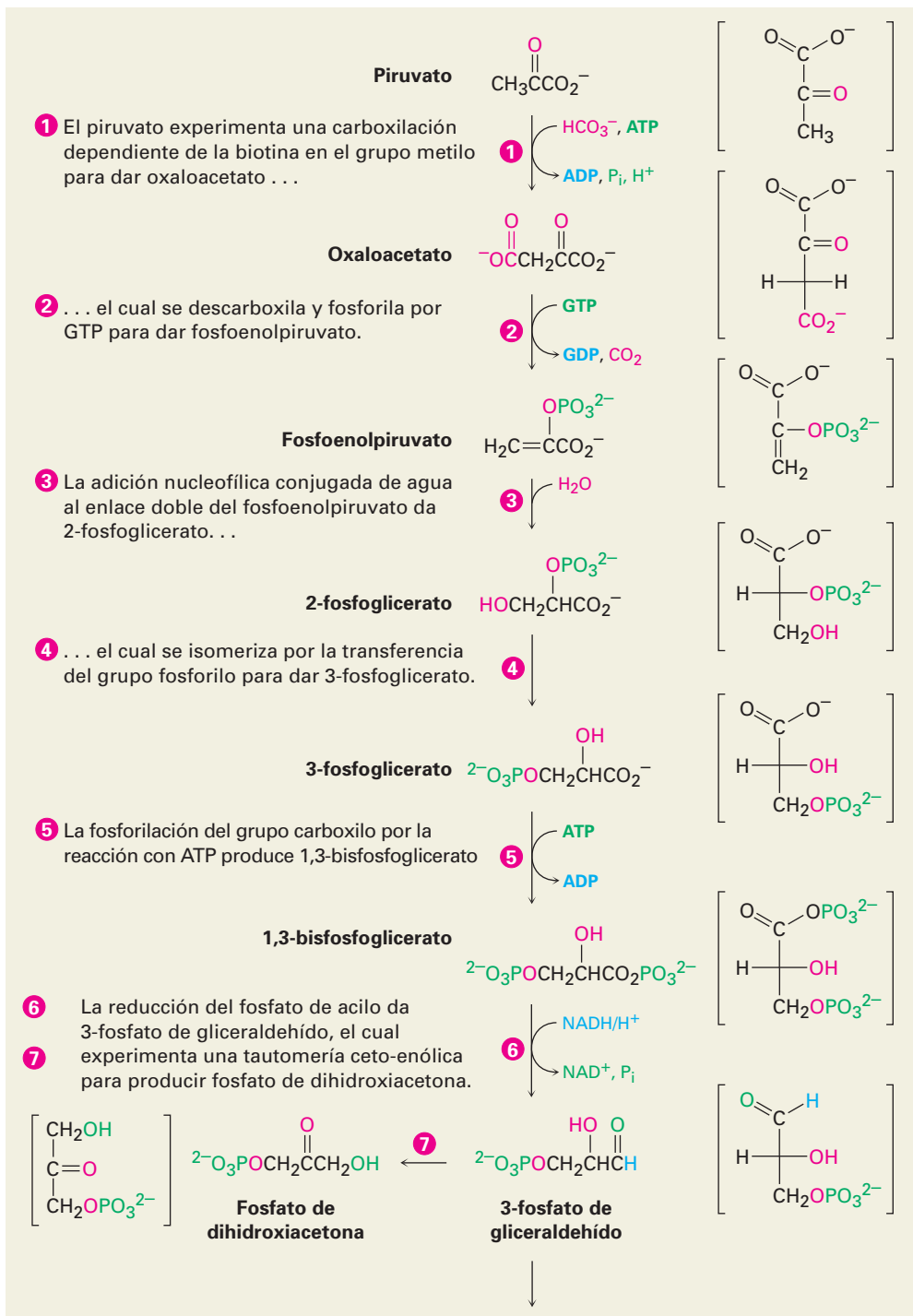


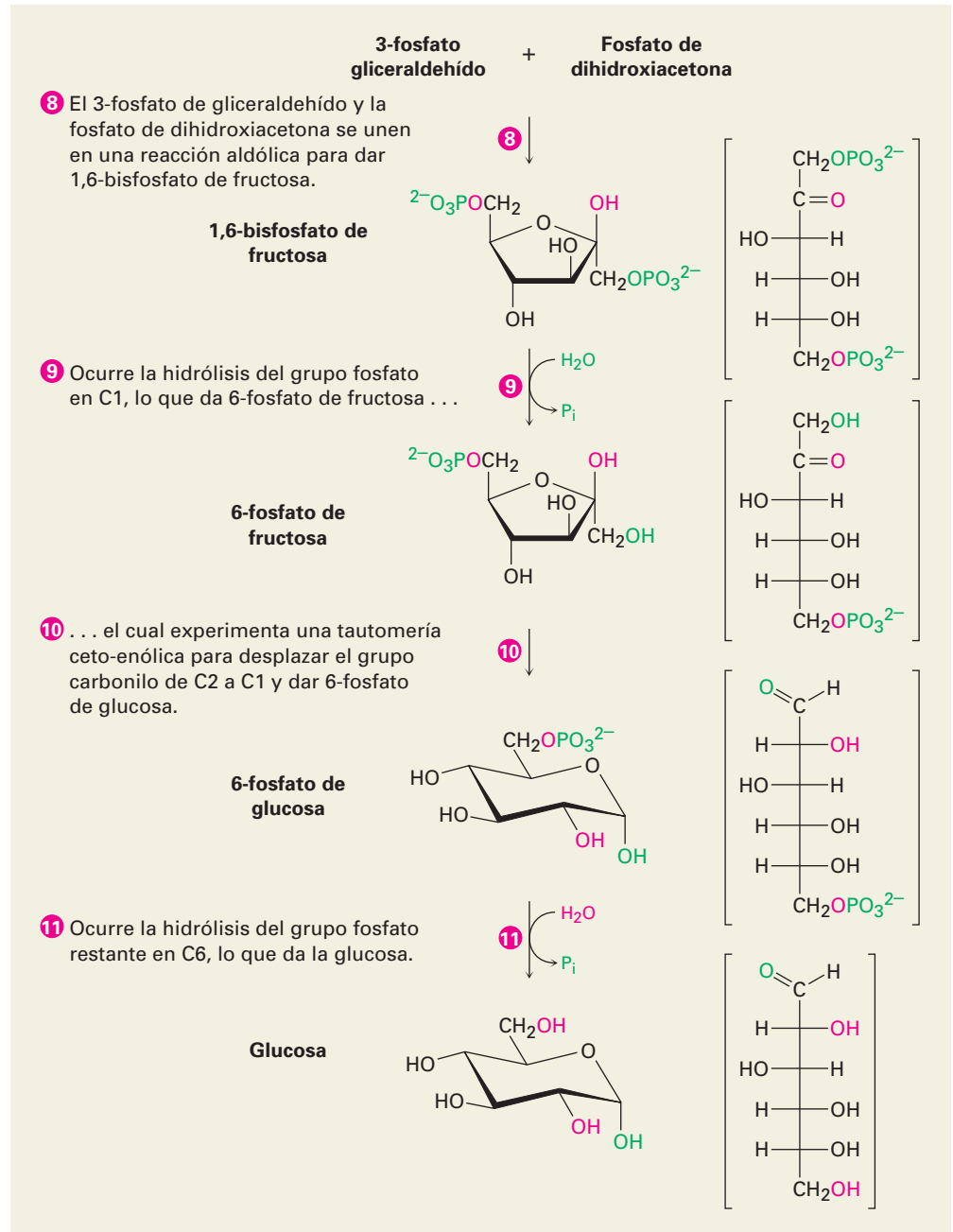
Figura 29.13

MECANISMO: La ruta de la gluconeogénesis para la biosíntesis de glucosa a partir de piruvato. Los pasos individuales se explican en el texto.

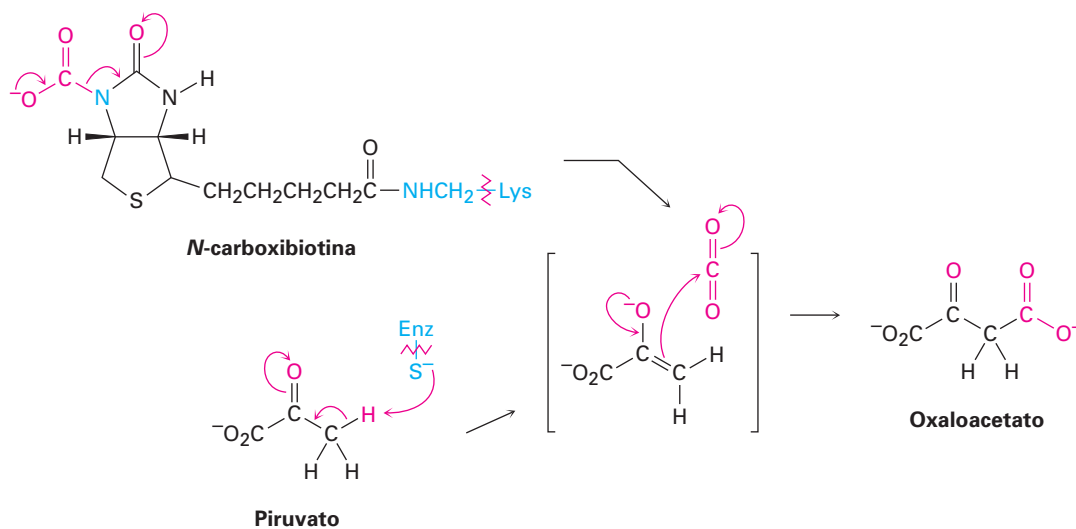


El piruvato se vuelve el punto de partida de la **gluconeogénesis**, la ruta biosintética por la cual los organismos preparan glucosa (figura 29.13). Sin embargo, la ruta de la gluconeogénesis por la cual se prepara glucosa no es la inversa de la ruta de la glucólisis por la cual se degrada. Como con las rutas catabólica y anabólica para los ácidos grasos (secciones 29.3 y 29.4), las rutas catabólica y anabólica de los carbohidratos difieren en algunos detalles para que ambas sean energéticamente favorables.

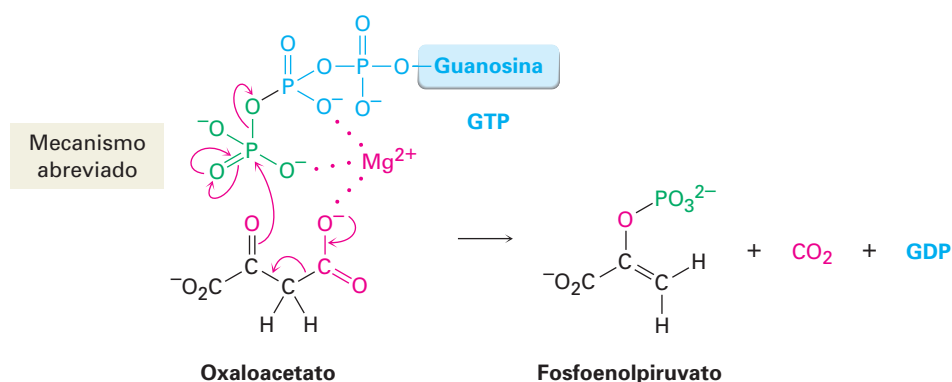
Figura 29.13
(continuación)



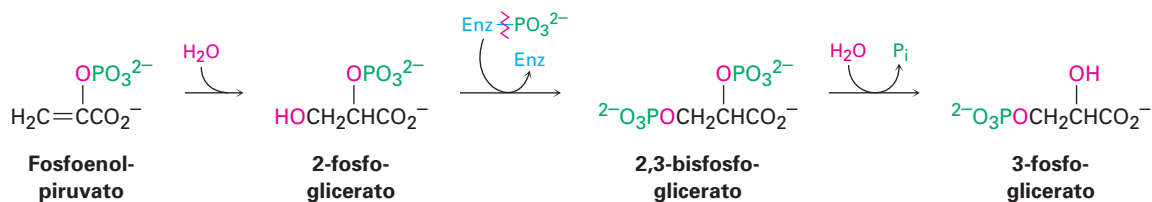
Paso 1 de la figura 29.13: carboxilación La gluconeogénesis comienza con la carboxilación del piruvato para producir oxaloacetato. La reacción es catalizada por la piruvato carboxilasa y requiere de ATP, de ion bicarbonato y de la coenzima biotina, la cual actúa como un portador para transportar el CO_2 al sitio activo de la enzima. El mecanismo es análogo al paso 3 en la biosíntesis de ácidos grasos (figura 29.6), en el que la acetil CoA se descarboxila para producir malonil CoA.



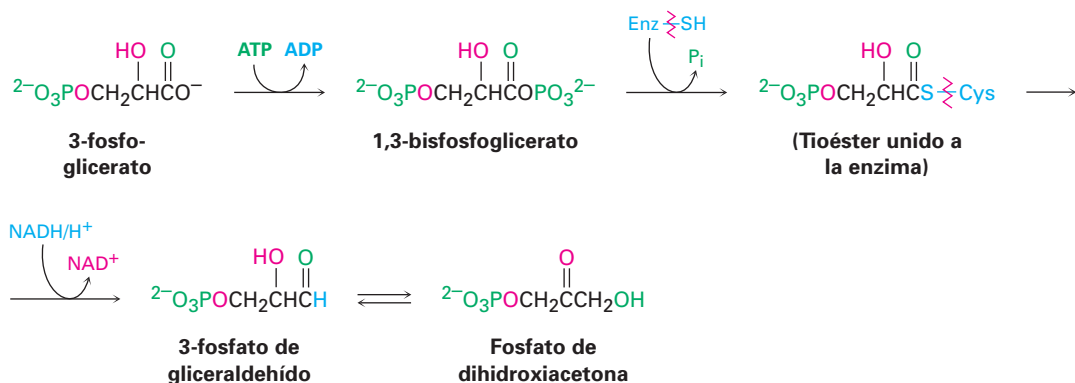
Paso 2 de la figura 29.13: descarboxilación y fosforilación La descarboxilación del oxaloacetato, un β -ceto ácido, ocurre por un mecanismo retro-aldólico típico parecido al del paso 3 en el ciclo del ácido cítrico (figura 29.12), y la fosforilación del ion enolato del piruvato resultante por GTP ocurre para dar fosfoenlpiruvato. La reacción es catalizada por la fosfoenlpiruvato carboxicinas.



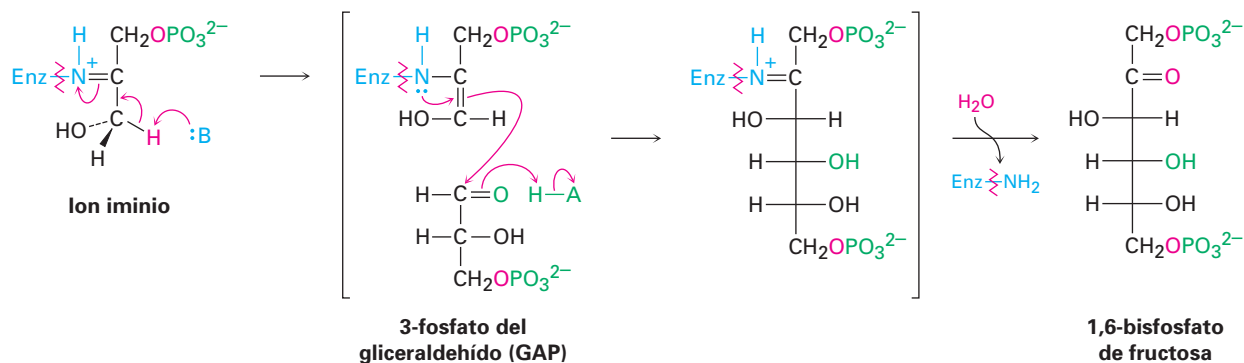
Pasos 3-4 de la figura 29.13: hidratación e isomerización La adición nucleofílica conjugada de agua al enlace doble del fosfoenlpiruvato da 2-fosfoglicerato por un proceso similar al del paso 7 en el ciclo del ácido cítrico (figura 29.12). La fosforilación de C3 y la desfosforilación de C2 produce 3-fosfoglicerato. Mecanísticamente, estos pasos son los inversos de los pasos 9 y 8 en la glucólisis (figura 29.7), los cuales tienen constantes de equilibrio cercanas a 1, por lo que están presentes cantidades sustanciales de reactivos y productos.



Pasos 5-7 de la figura 29.13: fosforilación, reducción y tautomería La reacción del 3-fosfoglicerato con ATP genera el fosfato de acilo correspondiente, 1,3-bisfosfoglicerato, el cual se une a la 3-fosfato de gliceraldehído deshidrogenasa por un enlace tioéster a un residuo de cisteína. La reducción por NADH/H⁺ produce el aldehído y la tautomería ceto-enólica del aldehído da el fosfato de dihidroxiacetona. Los tres pasos son mecanísticamente el inverso de los respectivos pasos 7, 6 y 5 de la glucólisis y tienen constantes de equilibrio cercanas a 1.

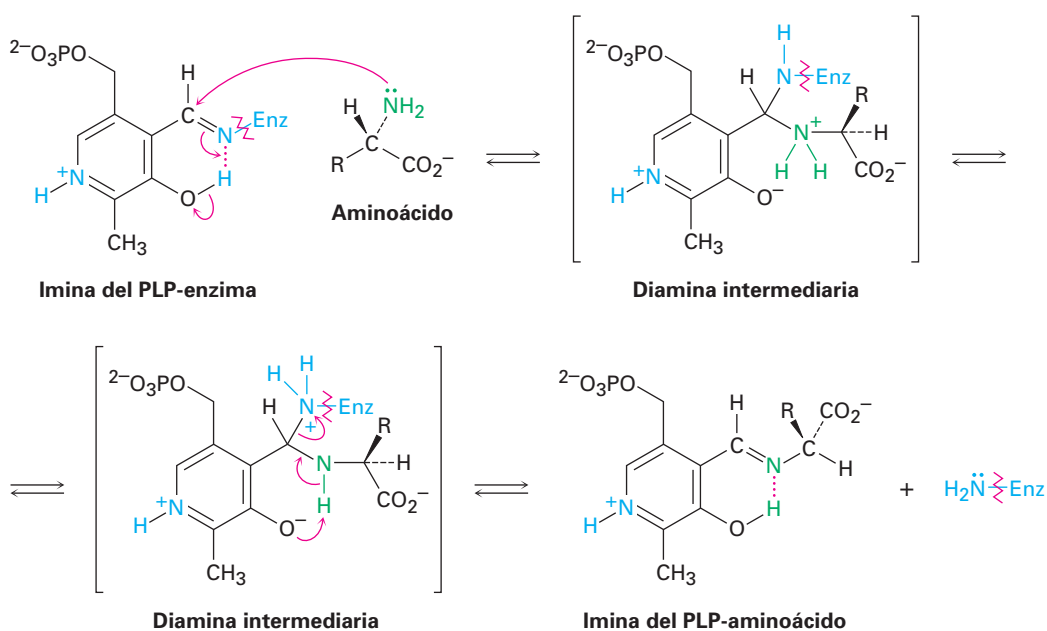


Paso 8 de la figura 19.13: reacción aldólica El fosfato de dihidroxiacetona y el 3-fosfato de gliceraldehído, las dos unidades de 3 carbonos producidas en el paso 7, se unen por una reacción aldólica para dar 1,6-bisfosfato de fructosa, el inverso del paso 4 en la glucólisis. Como en la glucólisis (figura 29.9), la reacción es catalizada en las plantas y animales por una aldolasa de clase I y tiene lugar en un ion iminio formado por la reacción del fosfato de dihidroxiacetona con un grupo -NH₂ de la lisina de la cadena lateral en la enzima. La pérdida de un protón del carbono vecino genera una enamina, ocurre una reacción parecida a la aldólica y se hidroliza el producto.



En la figura 29.14 se muestra el mecanismo de la primera parte de la transaminación. El proceso comienza con la reacción entre el α -aminoácido y el fosfato de piridoxal, el cual se une covalentemente a la aminotransferasa por un enlace imina entre el grupo $-\text{NH}_2$ de la cadena lateral de un residuo de lisina y el grupo aldehído del PLP. La desprotonación/reprotonación de la imina del PLP-aminoácido en los pasos 2 y 3 efectúa la tautomería en el enlace $\text{C}=\text{N}$ de la imina y la hidrólisis de la imina tautomerizada en el paso 4 da un α -ceto ácido más fosfato de piridoxamina (PMP).

Paso 1 de la figura 29.14: transaminación El primer paso en la transaminación es la transaminación —la reacción de la imina del PLP— enzima con un α -aminoácido para dar una imina del PLP-aminoácido más la enzima expulsada como el grupo saliente. La reacción ocurre por la adición nucleofílica del grupo $-\text{NH}_2$ del aminoácido al enlace $\text{C}=\text{N}$ de la imina del PLP, muy parecido a como una amina se adiciona al grupo $\text{C}=\text{O}$ de una cetona o de un aldehído en la reacción de adición nucleofílica (sección 19.8). La diamina protonada intermediaria experimenta una transferencia de un protón y expulsa el grupo amino de la lisina en la enzima para completar el paso.



Pasos 2-4 de la figura 29.14: tautomería e hidrólisis Después de la formación de la imina del PLP-aminoácido en el paso 1, ocurre en el paso 2 una tautomería del enlace $\text{C}=\text{N}$. El residuo de lisina básico en la enzima que fue expulsado como grupo saliente durante la transaminación desprotona a la posición α ácido del aminoácido, con el anillo de piridina protonado del PLP actuando como el receptor de electrones como se muestra en el paso 2 de la figura 29.2. Ocurre una reprotonación en el átomo de carbono al lado del anillo (paso 3), lo que genera un producto tautomérico que es la imina de un α -ceto ácido con fosfato de piridoxamina (PMP) (figura 29.15).

La hidrólisis de esta imina del PMP- α -ceto ácido en el paso 4 completa la primera parte de la reacción de transaminación. La hidrólisis consiste en el mecanismo inverso de la formación de la imina y ocurre por la adición nucleofílica de agua a la

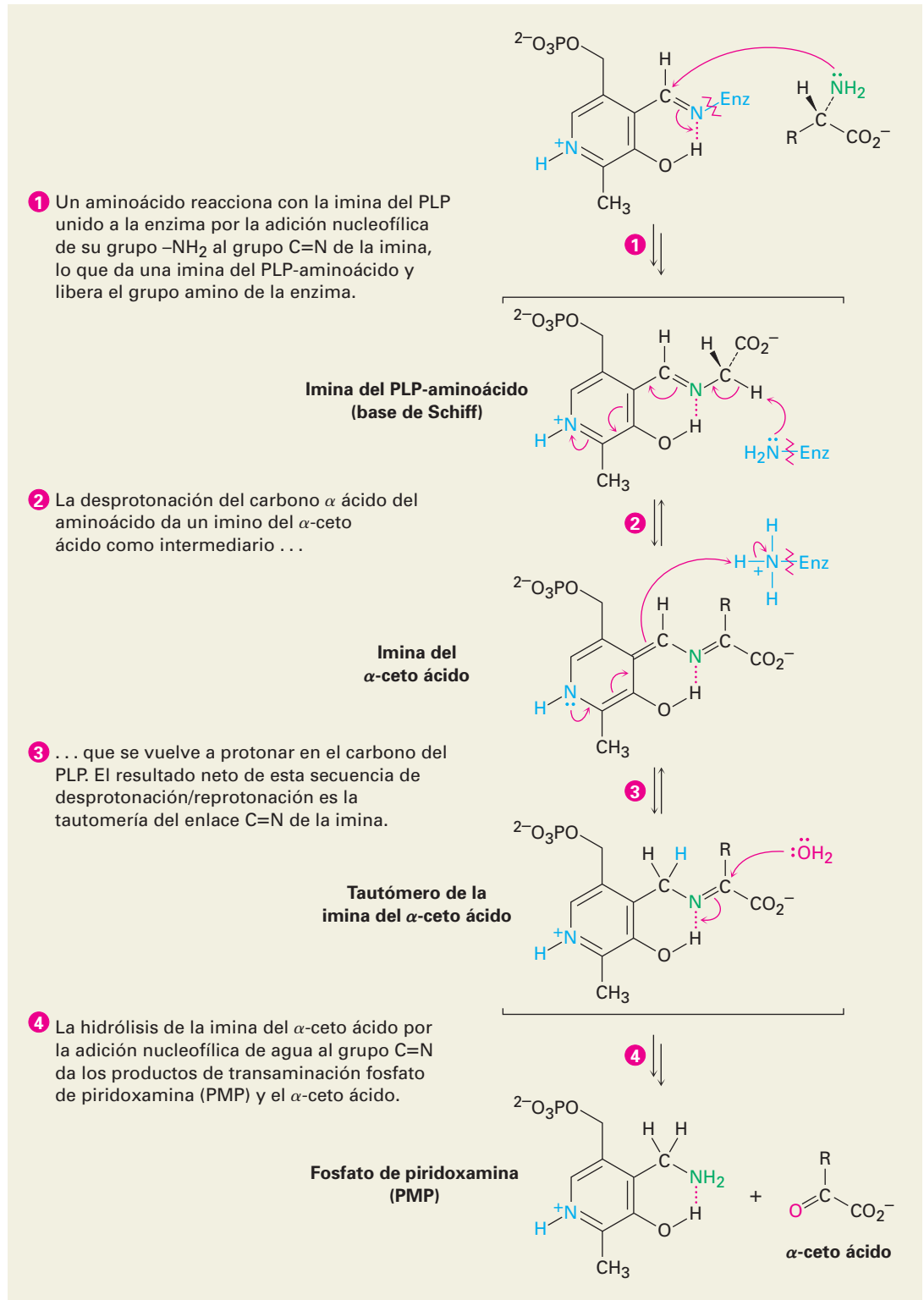


Figura 29.14 MECANISMO: Mecanismo de la transaminación catalizada por enzimas y dependiente de PLP de un α -aminoácido para dar un α -ceto ácido. Los pasos individuales se explican en el texto.

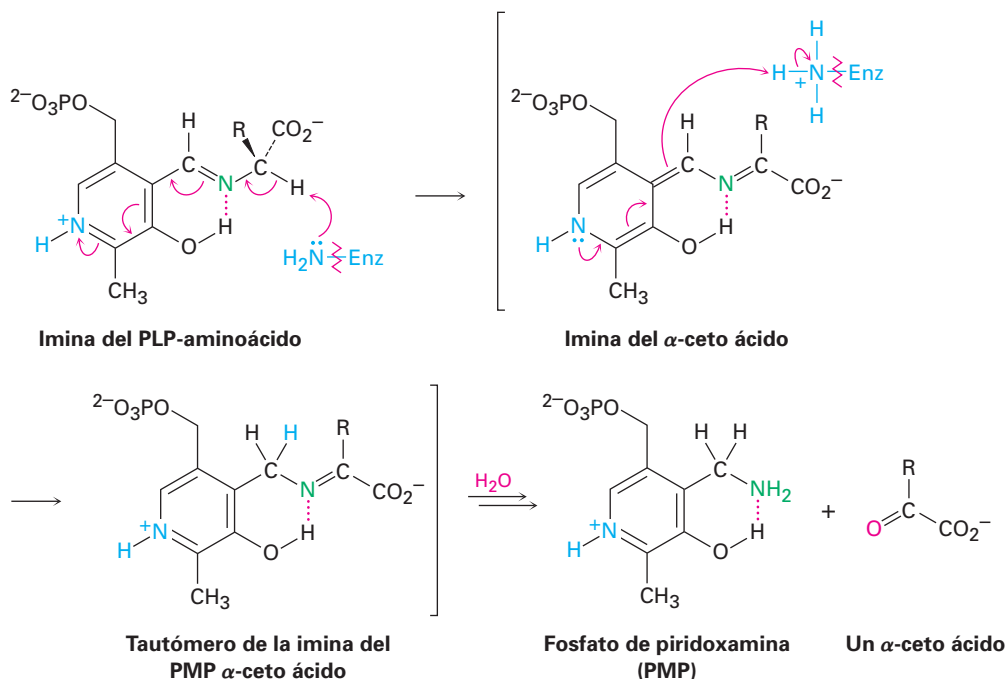
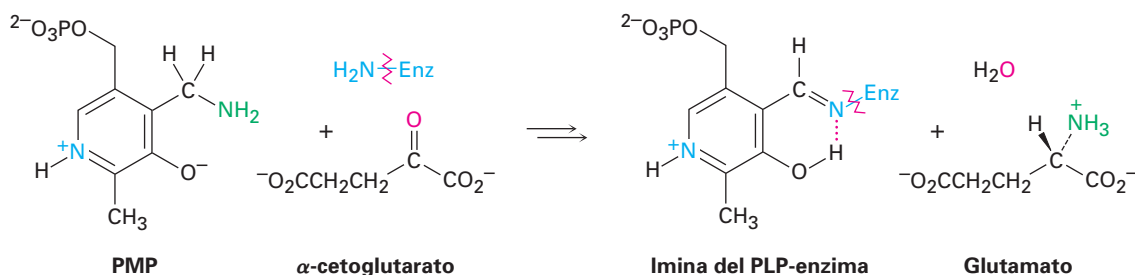


Figura 29.15 Mecanismo de los pasos 2-4 de la transaminación de aminoácidos, la conversión de una imina del PLP-aminoácido a PMP y un α -ceto ácido.

imina, seguida por la transferencia de un protón y la expulsión del PMP como grupo saliente.

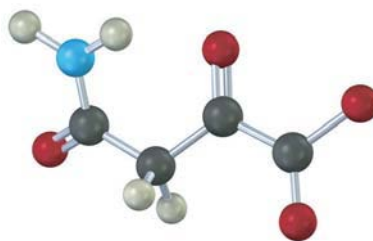
Ahora con el PLP más el α -aminoácido convertidos en PMP más un α -ceto ácido, el PMP debe transformarse de vuelta en PLP para completar el ciclo catalítico. La conversión ocurre por otra reacción de transaminación, entre el PMP y un α -ceto ácido, por lo regular α -cetoglutarato. Los productos son PLP más glutamato y el mecanismo del proceso es el inverso del que se muestra en la figura 29.14. Esto es, el PMP y el α -cetoglutarato dan una imina; la imina del PMP-cetoglutarato experimenta la tautomería del grupo C=N para dar una imina del PLP-glutamato; y la imina PLP-glutamato reacciona con un residuo de lisina en la enzima en un proceso de transaminación para producir la imina de PLP-enzima más glutamato.



Problema 29.14 Escriba todos los pasos en la reacción de transaminación del PMP con α -cetoglutarato más un residuo de lisina en la enzima para dar la imina del PLP-enzima más glutamato.

Problema 29.15 ¿Qué α -ceto ácido se forma en la transaminación de la leucina?

Problema 29.16 ¿A partir de qué aminoácido se deriva el siguiente α -ceto ácido?



29.10 Algunas conclusiones acerca de la química biológica

Como se prometió en la introducción del capítulo, las secciones anteriores han sido un vistazo rápido de un gran número de reacciones. El seguimiento de todas requiere sin duda de mucho trabajo y de varias vueltas de página para ver las secciones anteriores.

Después de examinar las diversas rutas metabólicas, quizá la conclusión principal acerca de la química biológica es la similitud notable entre los mecanismos de las reacciones biológicas y los mecanismos de las reacciones en el laboratorio. En todas las rutas descritas en este capítulo, aparecen constantemente términos como *formación de una imina*, *reacción aldólica*, *reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo*, *reacción E1Bc* y *reacción de Claisen*. Las reacciones biológicas no son misteriosas —la teoría vitalista descrita en la página 1 sucumbió hace mucho tiempo—. Existen razones claras y comprensibles para las reacciones realizadas dentro de los organismos vivos. La química biológica es la química orgánica.

Enfocado a...



Metabolismo fundamental

La cantidad mínima de energía por unidad de tiempo que un organismo debe consumir para permanecer vivo se llama *rapidez o nivel metabólico fundamental (NMF)* del organismo. Esta rapidez se mide al monitorear la respiración y encontrar la rapidez de consumo de oxígeno, lo cual es proporcional a la cantidad de energía usada. Suponiendo una ingesta mixta promedio de grasa, carbohidratos y proteínas, se requieren aproximadamente 4.82 kcal por cada litro de oxígeno consumido.

El nivel metabólico fundamental promedio para los humanos es de casi 65 kcal/h, o 1600 kcal/día. Obviamente, el nivel varía para distintas personas dependiendo del sexo, edad, masa y condición física. Como regla, el NMF es más bajo para personas mayores que para los jóvenes; es menor para las mujeres que para los hombres, y es más bajo para personas con buena condición física que para aquellas fuera de forma y con mucha masa. Un NMF sustancialmente por debajo del valor esperado indica un metabolismo inusualmente rápido, quizás ocasionado por una fiebre o alguna anomalía bioquímica.

(continúa)



© Warren Mergant/Corbis

Los corredores de pruebas de resistencia pueden consumir hasta 10 000 kcal para alimentar su energía prodigiosa necesaria para recorrer más de 160 kilómetros.

El número total de calorías que necesita una persona por día es la suma del requerimiento fundamental más la energía consumida en actividades físicas, como muestra la tabla 29.1. Una persona relativamente activa necesita alrededor de 30% más del requerimiento fundamental por día, y una persona muy activa como un atleta o un trabajador de la construcción puede necesitar 100% más del requerimiento fundamental. Algunos atletas de resistencia en los eventos de grandes distancias pueden utilizar hasta 10 000 kcal/día por arriba del estado fundamental. Cada día que la ingesta calórica es mayor de lo que consume, se almacena grasa en el cuerpo y aumenta de masa, y cada día que la ingesta calórica es menor que lo que consume, se metaboliza la grasa del cuerpo y baja de masa.

Tabla 29.1 Costo de energía de varias actividades^a

Actividad	kcal/min
Dormir	1.2
Sentarse, leer	1.6
Estar de pie	1-8
Caminar	3-6
Tenis	7-9
Básquetbol	9-10
Subir escaleras	10-18
Correr	9-22

^aPara un hombre de 70 kg.

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

anabolismo, 1126
 base de Schiff, 1147
 catabolismo, 1126
 ciclo del ácido cítrico, 1154
 glucólisis, 1143
 gluconeogénesis, 1161
 metabolismo, 1126
 ruta de β -oxidación, 1133
 transaminación, 1165

El **metabolismo** es la suma de todas las reacciones químicas en el organismo. Las reacciones que degradan a las moléculas grandes en fragmentos más pequeños se llaman **catabolismo**; las reacciones que sintetizan moléculas grandes a partir de moléculas pequeñas se llaman **anabolismo**. Aunque en algunas ocasiones los detalles de las rutas bioquímicas específicas son complejos, todas las reacciones que suceden siguen las mismas reglas de reactividad de la química orgánica.

El catabolismo de las grasas comienza con la digestión, en la que los enlaces éster se hidrolizan para dar glicerol y ácidos grasos. Los ácidos grasos son degradados en la **ruta de β -oxidación** de cuatro pasos por la eliminación de dos carbonos a la vez, lo que produce una acetil CoA. El catabolismo de los carbohidratos comienza con la hidrólisis de los enlaces glucósido para dar glucosa, la cual es degradada en la ruta de diez pasos de la **glucólisis**. El piruvato, el producto inicial de la glucólisis es convertido en acetil CoA. Después la acetil CoA entra al **ciclo del ácido cítrico** de ocho pasos, donde posteriormente es degradada en CO₂. El ciclo es una repetición cerrada de reacciones en la que el producto del paso final (oxaloacetato) es un reactivo en el primer paso. Los intermediarios son regenerados constantemente y fluyen en forma continua a lo largo del ciclo, el cual opera mientras estén disponibles las coenzimas oxidantes NAD⁺ y FAD.

El catabolismo de las proteínas es más complejo que el de las grasas o de los carbohidratos debido a que cada uno de los 20 aminoácidos diferentes son degradados por su ruta propia y única. No obstante, en general, se eliminan los átomos de nitrógeno del amino y las sustancias que quedan son convertidas en compuestos que entran al ciclo del ácido cítrico. La mayor parte de los aminoácidos pierden su átomo de nitrógeno por **transaminación**, una reacción en la que el grupo -NH_2 del aminoácido intercambia posiciones con el grupo ceto de un α -ceto ácido como el α -cetoglutarato. Los productos son un nuevo α -ceto ácido y glutamato.

La energía liberada en las rutas metabólicas se utiliza en la *cadena transportadora de electrones* para formar moléculas de trifosfato de adenosina, ATP. El ATP, el resultado final del catabolismo de los alimentos, se acopla y conduce varias reacciones que de otra manera estarían desfavorecidas.

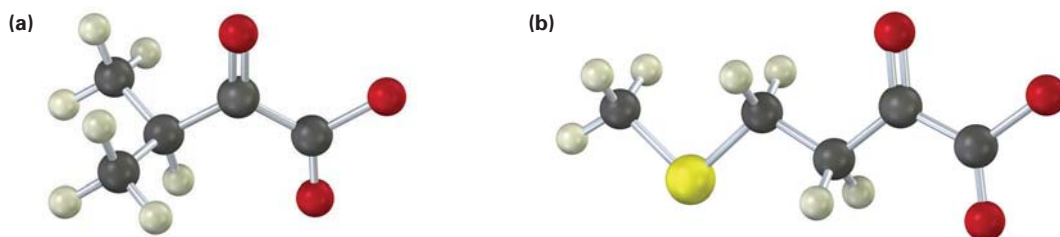
Las biomoléculas así como se sintetizan se degradan, pero las rutas para el anabolismo y el catabolismo no son inversas exactas una de otra. Los ácidos grasos se biosintetizan a partir de acetato por una ruta de ocho pasos y los carbohidratos se preparan a partir del piruvato por la ruta de 11 pasos de la **gluconeogénesis**.

EJERCICIOS

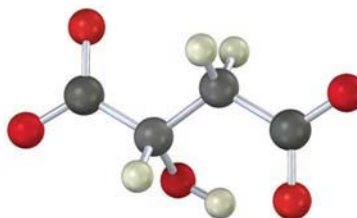
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 29.1 a 29.16 aparecen dentro del capítulo.)

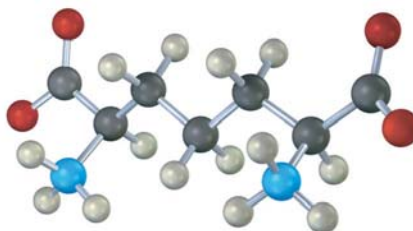
29.17 Identifique el aminoácido que es el precursor catabólico de cada uno de los siguientes α -ceto ácidos:



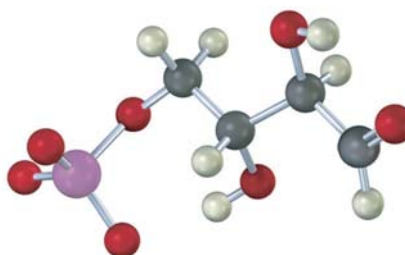
29.18 Identifique el siguiente intermediario en el ciclo del ácido cítrico y diga si tiene estereoquímica *R* o *S*:



- 29.19** El siguiente compuesto es un intermediario en la biosíntesis de uno de los veinte α -aminoácidos comunes. ¿Cuál es probable que sea y qué tipo de cambio químico tiene que suceder para completar la biosíntesis?



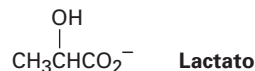
- 29.20** El compuesto siguiente es un intermediario en la ruta del fosfato de pentosa, una ruta alterna para el metabolismo de la glucosa. Identifique el azúcar del que se deriva.



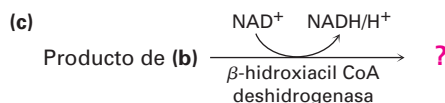
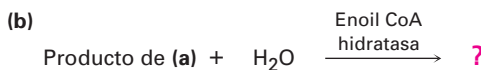
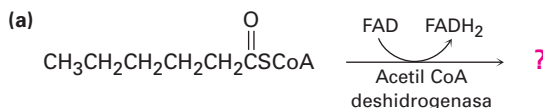
PROBLEMAS ADICIONALES

- 29.21** ¿Qué sucesos químicos ocurren durante la digestión de los alimentos?
- 29.22** ¿Cuál es la diferencia entre digestión y metabolismo?
- 29.23** ¿Cuál es la diferencia entre anabolismo y catabolismo?
- 29.24** Dibuje la estructura del 5'-monofosfato de adenosina (AMP), un intermediario en algunas rutas biológicas.
- 29.25** El monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico), un modulador de la acción de las hormonas, está relacionada con la AMP (problema 29.24) pero tiene su grupo fosfato unido a *dos* grupos hidroxilo en C3' y C5' del azúcar. Dibuje la estructura del AMP cíclico.
- 29.26** ¿Qué tipo de reacción general realiza el ATP?
- 29.27** ¿Qué tipo de reacción general realiza el NAD⁺?
- 29.28** ¿Qué tipo de reacción general realiza el FAD?
- 29.29** ¿Por qué las rutas de la glucólisis y la gluconeogénesis no son el inverso exacto una de la otra?

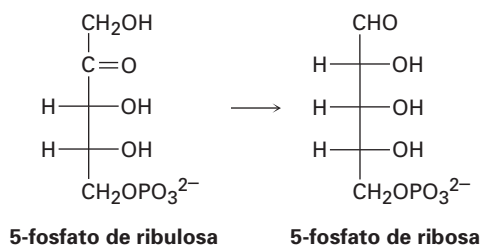
- 29.30** El lactato, un producto del catabolismo de la glucosa en los músculos privados de oxígeno, puede convertirse en piruvato por oxidación. ¿Qué coenzima piensa que se necesita? Escriba la ecuación en el formato bioquímico normal utilizando flechas curvas.



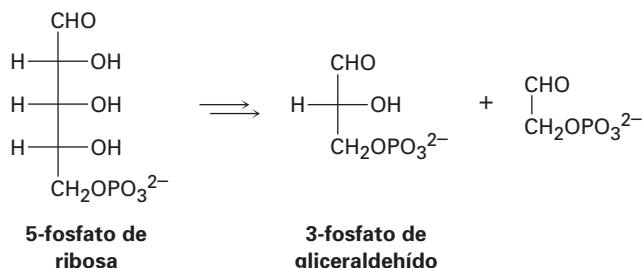
- 29.31** ¿Cuántos moles de acetil CoA se producen por el catabolismo de las sustancias siguientes?
 (a) 1.0 mol de glucosa (b) 1.0 mol de ácido palmítico (c) 1.0 mol de maltosa
- 29.32** ¿Cuántos gramos de acetil CoA (MM = 809.6 uma) se producen por el catabolismo de las siguientes sustancias? ¿Cuál sustancia es el precursor más eficiente de la acetil CoA con base en la masa?
 (a) 100.0 g de glucosa (b) 100.0 g de ácido palmítico (c) 100.0 g de maltosa
- 29.33** Escriba la ecuación para el paso final en la ruta de β -oxidación de cualquier ácido graso con un número par de átomos de carbono.
- 29.34** Muestre los productos de cada una de las reacciones siguientes:



- 29.35** ¿Cuál es la estructura del α -ceto ácido formado por la transaminación de cada uno de los aminoácidos siguientes?
 (a) Treonina (b) Fenilalanina (c) Asparagina
- 29.36** ¿Qué cofactor de enzima está asociado con cada uno de los tipos de siguientes reacciones?
 (a) Transaminación (b) Carboxilación de una cetona
 (c) Descarboxilación de un α -ceto ácido
- 29.37** La ruta de la glucólisis mostrada en la figura 29.7 tiene un número de intermediarios que contienen grupos fosfatos. ¿Por qué el fosfato 3-fosfo-glicerilo y el fosfoenolpiruvato pueden transferir un grupo fosfato al ADP mientras que la 6-fosfato de glucosa no puede?
- 29.38** En la ruta del *fosfato de pentosa* para la degradación de azúcares, el 5-fosfato de ribulosa se convierte a 5-fosfato de ribosa. Proponga un mecanismo para la isomerización.

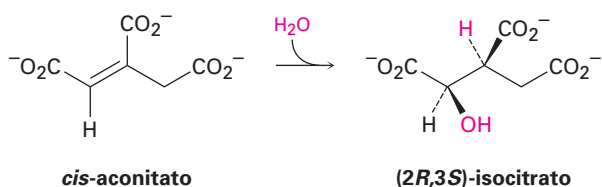


29.39 Otro paso en la ruta del fosfato de pentosa para la degradación de azúcares (véase el problema 29.38) es la conversión de 5-fosfato de ribosa a 3-fosfato de gliceraldehído. ¿Qué tipo de proceso orgánico está ocurriendo? Proponga un mecanismo para la conversión.

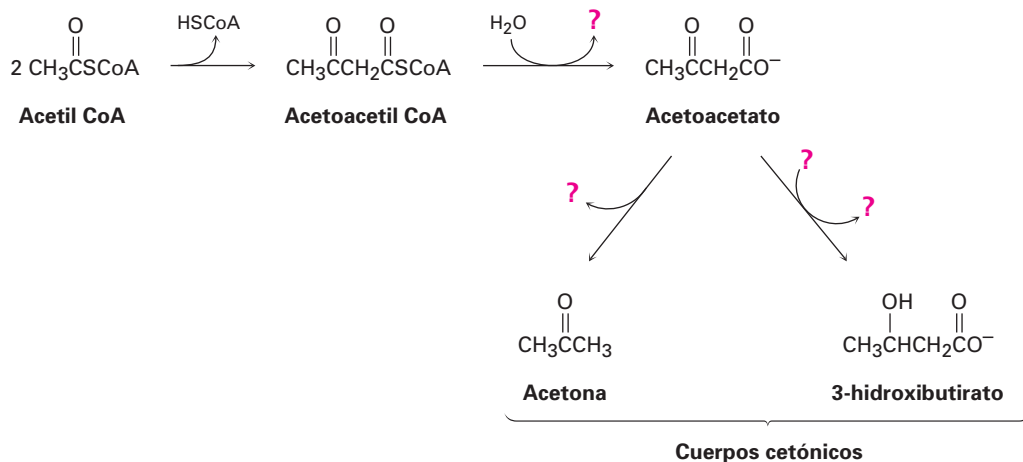


29.40 Escriba un mecanismo para la conversión de α -cetoglutarato a succinil CoA en el paso 4 del ciclo del ácido cítrico (figura 29.12).

29.41 En el paso 2 del ciclo del ácido cítrico (figura 29.12), el *cis*-aconitato reacciona con agua para dar (2*R*,3*S*)-isocitrato. ¿El -OH se adiciona de la cara *Re* del enlace doble o de la cara *Si*? ¿Qué hay acerca del -H? ¿La adición de agua ocurre con estereoquímica *sin* o *anti*?

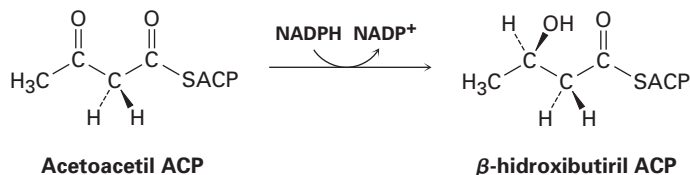


29.42 El destino principal de la acetil CoA bajo condiciones metabólicas es su degradación en el ciclo del ácido cítrico para producir CO_2 . Sin embargo, cuando el organismo está estresado por una inanición prolongada, la acetil CoA se convierte en compuestos llamados *cuerpos cetónicos*, los cuales pueden ser utilizados por el cerebro como un combustible temporal. Llene la información faltante indicada por los cuatro signos de interrogación en la ruta bioquímica siguiente para la síntesis de cuerpos cetónicos a partir de acetil CoA:

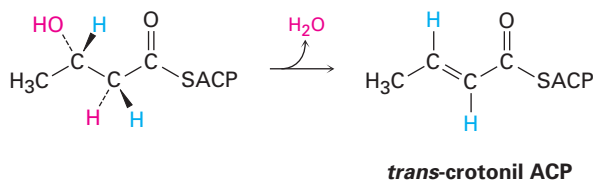


29.43 La reacción inicial en el problema 29.42, la conversión de dos moléculas de acetil CoA a una molécula de acetoacetil CoA, es una reacción de Claisen. Suponga que está presente una base, muestre el mecanismo de la reacción.

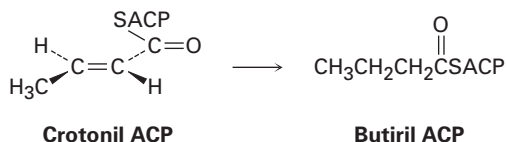
- 29.44** En el paso 6 de la biosíntesis de ácidos grasos (figura 29.5), la acetoacetil ACP es reducida de manera estereoespecífica por NADPH para producir un alcohol. ¿El ion hidruro se adiciona a la cara *Si* o a la cara *Re* de la acetoacetil ACP?



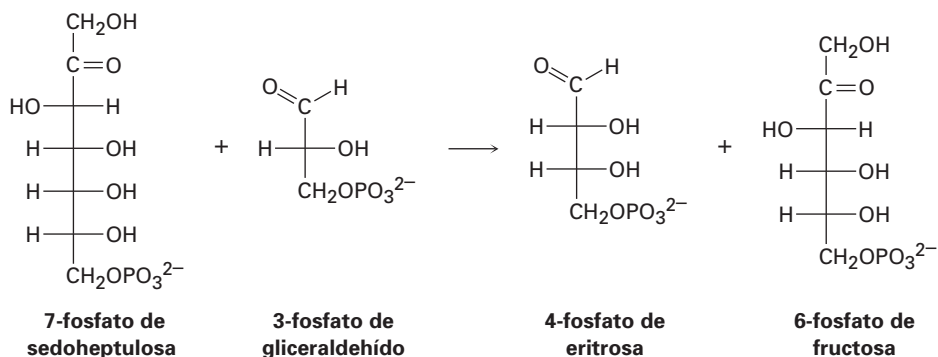
- 29.45** En el paso 7 de la biosíntesis de ácidos grasos (figura 29.5), ocurre la deshidratación de un β -hidroxi tioéster para dar *trans*-crotonil ACP. ¿La deshidratación es una eliminación sin o una eliminación anti?



- 29.46** En el paso 8 de la biosíntesis de ácidos grasos (figura 29.5), la reducción de la *trans*-crotonil ACP da butiril ACP. Se adiciona un hidruro del NADPH al C3 del grupo crotonilo desde la cara *Re*, y la protonación en C2 ocurre en la cara *Si*. ¿La reducción es una adición sin o una adición anti?

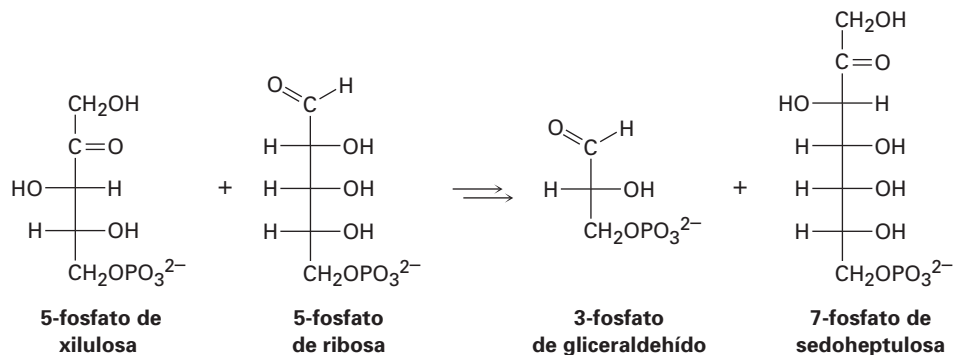


- 29.47** Uno de los pasos en la ruta del fosfato de pentosa para el catabolismo de glucosa es la reacción del 7-fosfato de sedoheptulosa con 3-fosfato de gliceraldehído en presencia de una transaldolasa para producir 4-fosfato de eritrosa y 6-fosfato de fructosa.



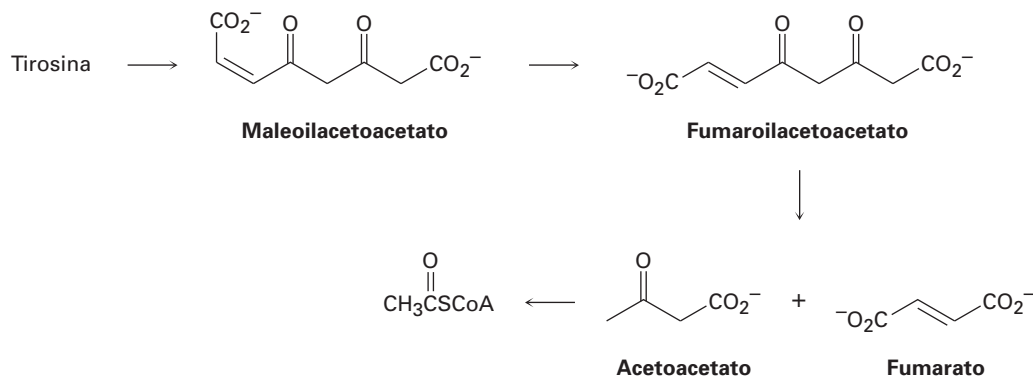
- (a) La primera parte de la reacción es la formación de una base de Schiff protonada de la 7-fosfato de sedoheptulosa con un residuo de lisina en la enzima seguida por una ruptura retro-aldólica para dar una enamina más 4-fosfato de eritrosa. Muestre la estructura de la enamina y el mecanismo por el cual se forma.
- (b) La segunda parte de la reacción es la adición nucleofílica de la enamina al 3-fosfato de gliceraldehído seguida por la hidrólisis de la base de Schiff para dar 6-fosfato de fructosa. Muestre el mecanismo.

29.48 Uno de los pasos en la ruta del fosfato de pentosa para el catabolismo de la glucosa es la reacción de la 5-fosfato de xilulosa con 5-fosfato de ribosa en presencia de una transcetolosa para dar 3-fosfato de gliceraldehído y 7-fosfato de sedoheptulosa.



- (a) La primera parte de la reacción es la adición nucleofílica del iluro difosfato de tiamina (TPP) a la 5-fosfato de xilulosa, seguida por una ruptura retro-aldólica para dar 3-fosfato de gliceraldehído y una enamina que contiene TPP. Muestre la estructura de la enamina y el mecanismo por el cual se forma.
- (b) La segunda parte de la reacción es la adición de la enamina a la 5-fosfato de ribosa seguida por la pérdida del iluro del TPP para dar 7-fosfato de sedoheptulosa. Muestre el mecanismo.

29.49 El aminoácido tirosina es degradado biológicamente por una serie de pasos que incluyen las transformaciones siguientes:

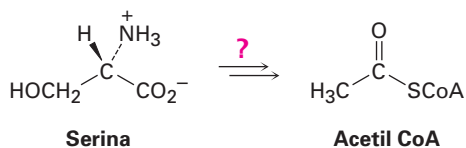


La isomerización del enlace doble del acetoacetato de maleoilo a acetoacetato de fumaroilo es catalizada por prácticamente cualquier nucleófilo, :Nu⁻. Proponga un mecanismo.

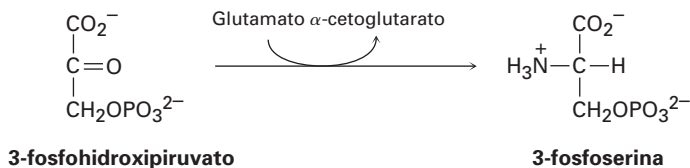
29.50 Proponga un mecanismo para la conversión del acetoacetato de fumaroilo a fumarato más acetoacetato (problema 29.49).

29.51 Proponga un mecanismo para la conversión de acetoacetato a acetil CoA (problema 29.49).

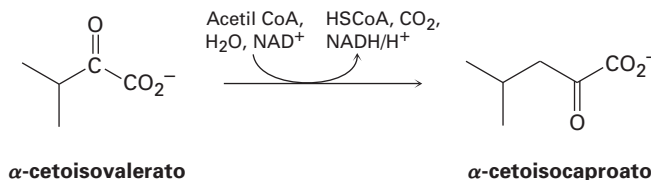
- 29.52** Diseñe su propia ruta de degradación. Conoce las reglas (mecanismos orgánicos), y ha visto los tipos de reacciones que ocurren en la degradación biológica de grasas y carbohidratos en acetil CoA. Si usted fuera la madre naturaleza, ¿qué serie de pasos utilizaría para degradar el aminoácido serina en acetil CoA?



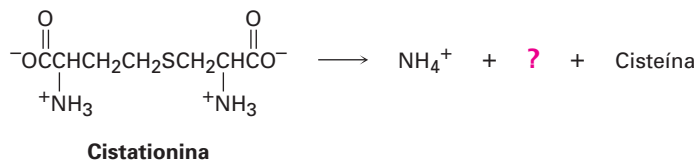
- 29.53** El aminoácido serina es biosintetizado por una ruta que involucra la reacción del 3-fosfohidroxipiruvato con glutamato. Proponga un mecanismo.



- 29.54** El aminoácido leucina se biosintetiza a partir del α -cetoisocaproato, el cual se prepara a partir del α -cetoisovalerato por una ruta de varios pasos que involucra (1) la reacción con acetil CoA, (2) hidrólisis, (3) deshidratación, (4) hidratación, (5) oxidación y (6) descarboxilación. Muestre los pasos en la transformación y proponga un mecanismo para cada uno.



- 29.55** El aminoácido cisteína, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$, se biosintetiza a partir de una sustancia llamada cistationina por una ruta varios pasos.



- (a) El primer paso es una transaminación. ¿Cuál es el producto?
 (b) El segundo paso es una reacción E1Bc. Muestre los productos y el mecanismo de la reacción.
 (c) El paso final es una reducción del enlace doble. ¿Qué cofactor orgánico se requiere para esta reacción y cuál es el producto representado por el signo de interrogación en la ecuación?



30

Orbitales y química orgánica: reacciones pericíclicas

La mayor parte de las reacciones orgánicas tienen lugar por medio de mecanismos polares, en los que un nucleófilo dona dos electrones a un electrófilo formando así un nuevo enlace. Otras reacciones ocurren por mecanismos de formación de radicales, en los que cada uno de los dos reactivos dona un electrón formando un nuevo enlace. Ambos tipos de reacciones se efectúan con frecuencia en el laboratorio y en los organismos vivos; sin embargo, la tercera clase principal de los mecanismos de reacción orgánica, *reacciones pericíclicas*, es menos común.

Una **reacción pericíclica** es aquella que ocurre por un proceso concertado a través de un estado de transición cíclico. La palabra *concertado* significa que todos los cambios de enlace tienen lugar al mismo tiempo, en un solo paso, y no se involucran intermediarios. En lugar de tratar de expandir esta definición ahora, comenzaremos por repasar brevemente algunas ideas de la teoría del orbital molecular introducidas en los capítulos 1 y 14, y después veremos individualmente las tres clases principales de reacciones pericíclicas: *electrocíclicas*, *cicloadiciones* y *rearrreglos sigmatrópicos*.

¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Las descripciones generales de las reacciones polares y de formación de radicales se han conocido durante casi un siglo, pero nuestra comprensión de las reacciones pericíclicas es muy reciente. De hecho, antes de mediados de la década de 1960, en ocasiones se describían todavía como “reacciones sin mecanismos”, las cuales se efectúan ampliamente en el laboratorio en lugar de en los procesos biológicos, pero es necesario el conocimiento acerca de ellas, tanto para completar el estudio de química orgánica como para comprender las rutas biológicas donde ocurren.

30.1 Orbitales moleculares y reacciones pericíclicas de los sistemas Pi conjugados

Un polieno conjugado, como vimos en la sección 14.1, es aquel que presenta enlaces dobles y sencillos alternados. De acuerdo con la teoría del orbital molecu-

lar (OM), los orbitales p en los carbonos con hibridación sp^2 de un polieno conjugado interactúan para formar un conjunto de orbitales moleculares π cuyas energías dependen del número de nodos que tienen entre los núcleos. Los orbitales moleculares con menos nodos son menores en cuanto a la energía que los orbitales atómicos p aislados y son *OM de enlace*; aquellos orbitales moleculares con más nodos son mayores en energía que los orbitales p aislados y son *OM de antienlace*. En la figura 30.1 se muestran los orbitales moleculares π del etileno y del 1,3-butadieno.

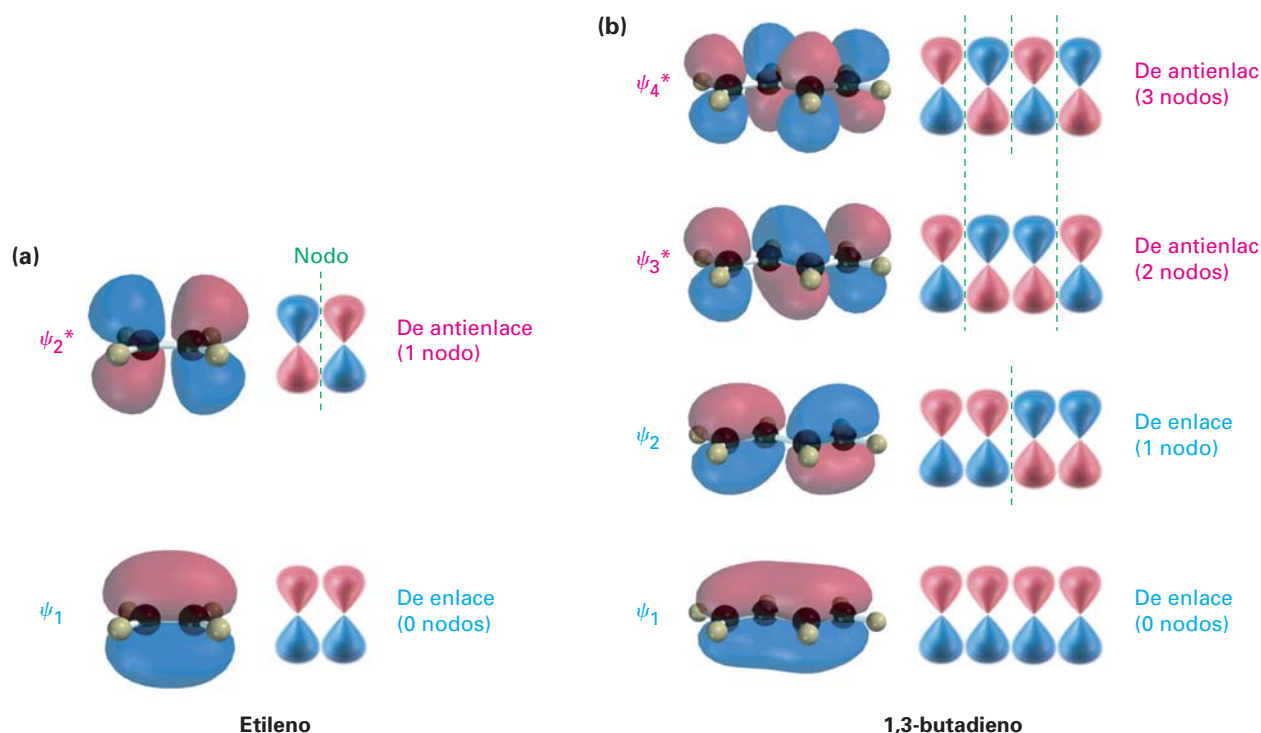


Figura 30.1 Orbitales moleculares π del (a) etileno y del (b) 1,3-butadieno.

Puede derivarse un tipo similar de descripción del orbital molecular para cualquier sistema de electrones π conjugado; por ejemplo, el 1,3,5-hexatrieno tiene tres enlaces dobles y seis OM π , como se muestra en la figura 30.2. En el estado basal, sólo tres orbitales de enlace, ψ_1 , ψ_2 y ψ_3 , están llenos; sin embargo, al irradiarlos con luz ultravioleta se promueve un electrón del orbital lleno de mayor energía (ψ_3) al orbital vacío de menor energía (ψ_4^*) para dar un estado excitado (sección 14.7), en el que ψ_3 y ψ_4^* están semillenos. (Un asterisco denota un orbital molecular de antienlace.)

¿Qué tienen que ver los orbitales moleculares y sus nodos con las reacciones pericíclicas? La respuesta es, *todo*. De acuerdo con una serie de reglas formuladas por R. B. Woodward y Ronald Hoffmann a mediados de la década de 1960, una reacción pericíclica puede suceder sólo si las simetrías de los OM de los reactivos son las mismas simetrías que los OM del producto. En otras palabras, *los lóbulos de los OM de los reactivos deben ser del signo algebraico correcto para que ocurra el enlace en el estado de transición que lleva al producto*.

Si concuerdan o correlacionan las simetrías de los orbitales de los reactivos y del producto, se dice que la reacción es **simétricamente permitida**. Si no se correlacionan las simetrías de los orbitales de los reactivos y del producto, la

Robert Burns Woodward	Roald Hoffmann	Kenichi Fukui
<p>Robert Burns Woodward (1917-1979) nació en Boston, Massachusetts. Ingresó al Instituto Tecnológico de Massachusetts a la edad de 16; fue expulsado, reingresó, obtuvo una licenciatura a los 19, y recibió un doctorado a los 20. Se mudó a la Universidad de Harvard, donde ingresó como docente en 1940 a la edad de 23, donde se desempeñó como profesor hasta su muerte. Sus vastas aportaciones científicas incluyen la determinación de la estructura de la penicilina; fue pionero en el uso de las herramientas espectroscópicas para la elucidación estructural, y cambió el campo de la química orgánica sintética en una forma de arte. En 1965 recibió el Premio Nobel por su trabajo en síntesis orgánica.</p>	<p>Roald Hoffmann (1937-) nació en Zloczow, Polonia, a principios de la Segunda Guerra Mundial. De niño, sobrevivió al holocausto escondiéndose en el ático de la escuela de una villa. En 1949, emigró a Estados Unidos, donde recibió una licenciatura en la Universidad de Columbia, y un doctorado en la Universidad de Harvard en 1962. Durante su estancia de tres años en Harvard, como Junior Fellow, comenzó una colaboración con R. B. Woodward que resultó en el desarrollo de las reglas de Woodward-Hoffmann para las reacciones pericíclicas. En 1965, se mudó a la Universidad de Cornell, donde permaneció en calidad de profesor. En 1981 recibió el Premio Nobel de Química.</p>	<p>Kenichi Fukui (1918-1998) nació en la Prefectura de Nara, Japón, y recibió un doctorado en 1948 por la Universidad Imperial de Kioto. Permaneció en la Universidad de Kioto como profesor de química hasta 1982, y se desempeñó como presidente de esa institución de 1982 a 1988. En 1981 recibió el Premio Nobel de Química.</p>

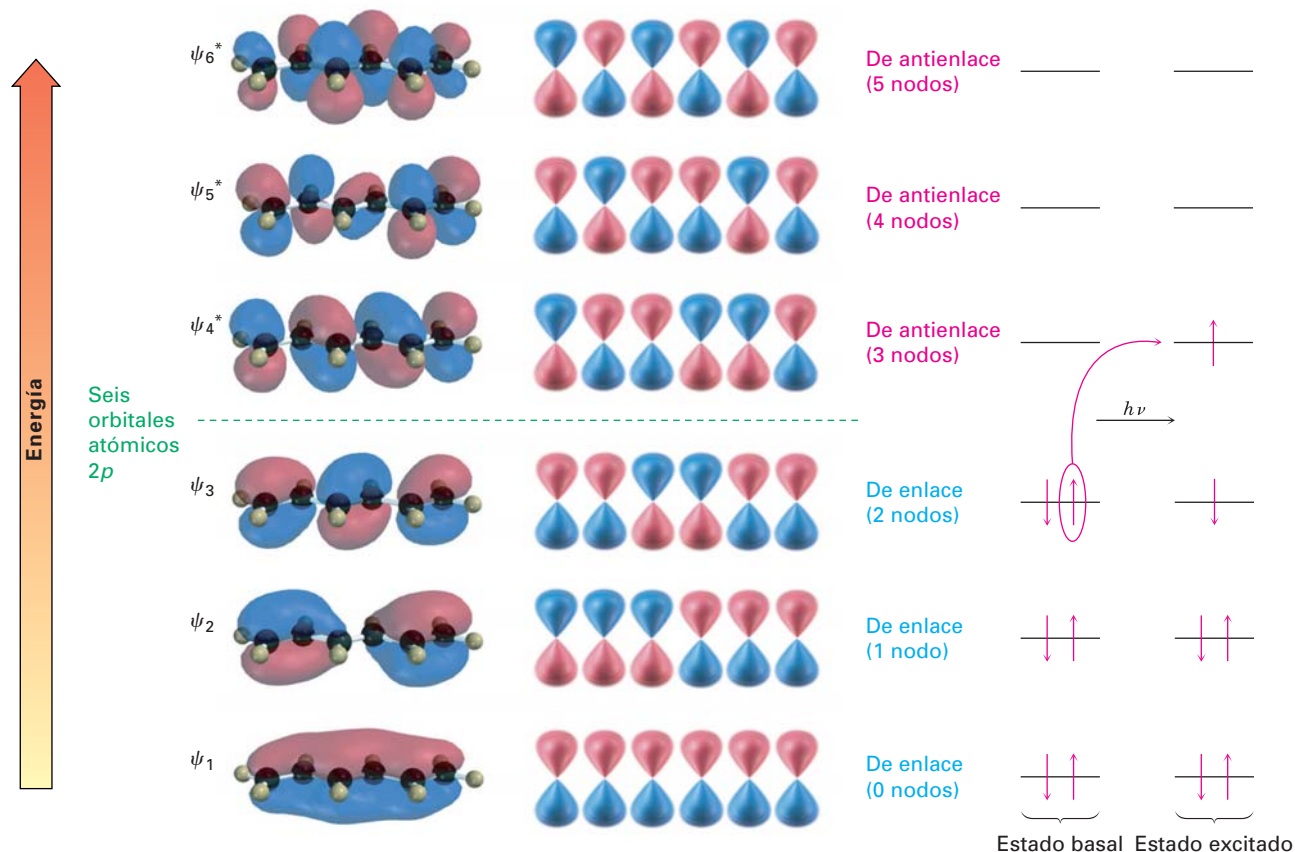


Figura 30.2 Los seis orbitales moleculares π del 1,3,5-hexatrieno. En el estado basal, los tres OM de enlace están llenos. En el estado excitado, ψ_3 y ψ_4^* tienen un electrón.

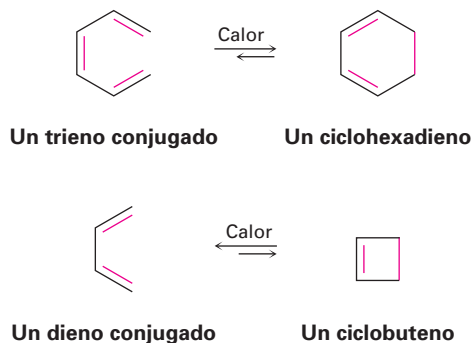
reacción es **simétricamente no permitida**. Con frecuencia las reacciones permitidas por simetría ocurren bajo condiciones relativamente suaves, pero las reacciones no permitidas por simetría no pueden ocurrir por rutas concertadas, y tienen lugar por rutas no concertadas de mayor energía o no tienen lugar.

Las reglas de Woodward-Hoffmann para las reacciones pericíclicas, requieren del análisis de todos los orbitales moleculares, de los reactivos y del producto; Kenichi Fukui en la Universidad Imperial de Kioto en Japón introdujo una versión simplificada. De acuerdo con Fukui, sólo necesitamos considerar dos orbitales moleculares, llamados **orbitales frontera**. Estos orbitales frontera son el **orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO, por sus siglas en inglés)** y el **orbital molecular menor energía desocupado (LUMO, por sus siglas en inglés)**. Por ejemplo, en el estado basal, el 1,3,5-hexatrieno ψ_3 es el HOMO y ψ_4^* es el LUMO (figura 30.2); sin embargo, en el estado excitado del 1,3,5-hexatrieno ψ_4^* es el HOMO y ψ_5^* es el LUMO.

Problema 30.1 | Observe la figura 30.1 y diga cuál orbital molecular es el HOMO y cuál es el LUMO para los estados basal y excitado del etileno y del 1,3-butadieno.

30.2 Reacciones electrocíclicas

La mejor manera de comprender cómo afecta la simetría de los orbitales a las reacciones pericíclicas es observar algunos ejemplos. Primero, observe un grupo de rearrreglos de un polieno llamados *reacciones electrocíclicas*. Una **reacción electrocíclica** es un proceso pericíclico que involucra la ciclación de un polieno conjugado. Se rompe un enlace π , los otros enlaces π cambian de posición, se forma un nuevo enlace σ y resulta un compuesto cíclico; por ejemplo, un trieno conjugado puede convertirse en un ciclohexadieno y un dieno conjugado puede convertirse en un ciclobuteno.

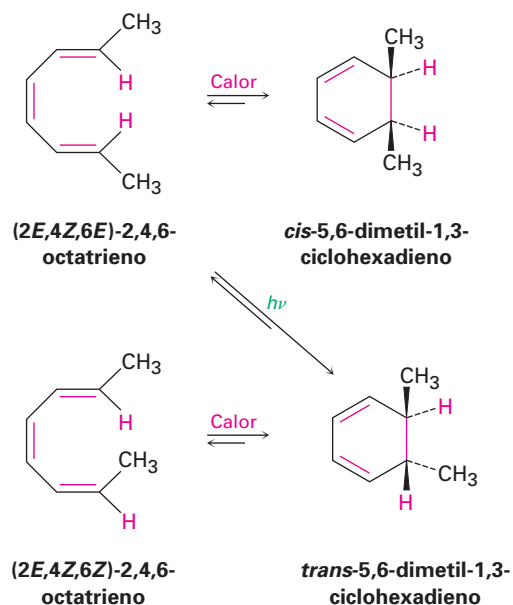


Ambas reacciones son reversibles y la posición del equilibrio depende del caso específico. En general, el equilibrio del trieno \rightleftharpoons ciclohexadieno favorece el producto cíclico, mientras que el equilibrio del dieno \rightleftharpoons ciclobuteno favorece el producto de cadena abierta sin tensión.

La característica más notable de las reacciones electrocíclicas es su estereoquímica; por ejemplo, el (2*E*,4*Z*,6*E*)-2,4,6-octatrieno sólo produce *cis*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno cuando se calienta y el (2*E*,4*Z*,6*Z*)-2,4,6-octatrieno sólo produce *trans*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno; sin embargo, de forma extraordinaria el resultado estereoquímico cambia completamente cuando las reacciones se realizan bajo lo que se conoce como condiciones **fotoquímicas**, en lugar de

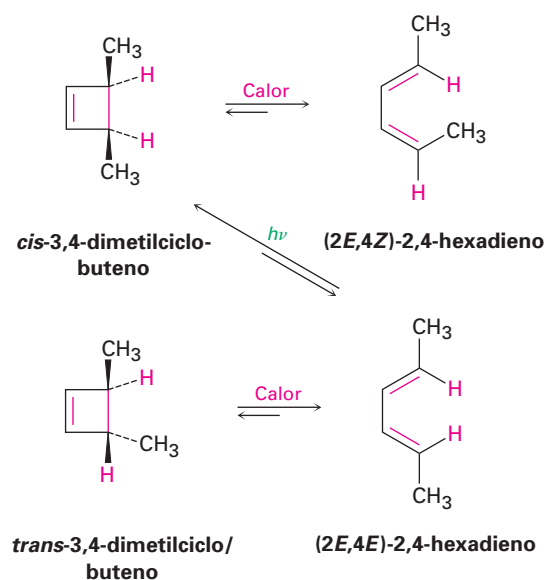
térmicas. La irradiación, o *fotólisis*, del (2*E*,4*Z*,6*E*)-2,4,6-octatrieno con luz ultravioleta produce *trans*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno (figura 30.3).

Figura 30.3 Interconversiones electrocíclicas de los isómeros del 2,4,6-octatrieno y los isómeros del 5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno.

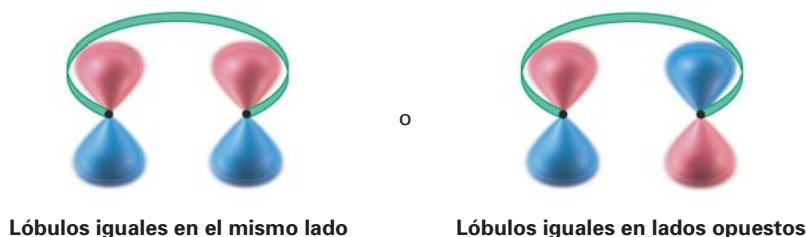


Se obtiene un resultado similar para la apertura térmica del anillo electrocíclico del 3,4-dimetilciclobuteno. El isómero *trans* sólo produce (2*E*,4*E*)-2,4-hexadieno cuando se calienta, y el isómero *cis* sólo produce (2*E*,4*Z*)-2,4-hexadieno; sin embargo, en la irradiación UV los resultados son opuestos. La ciclación del isómero 2*E*,4*E* bajo condiciones fotoquímicas genera el producto *cis* (figura 30.4).

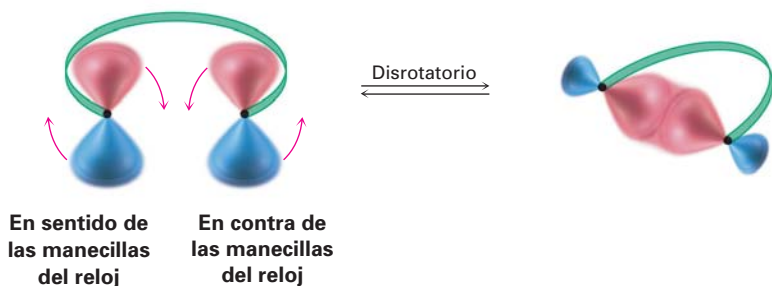
Figura 30.4 Interconversiones electrocíclicas de los isómeros del 2,4-hexadieno y de los isómeros del 3,4-dimetilciclobuteno.



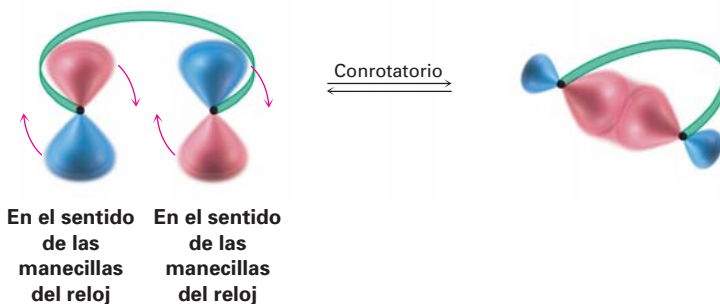
Para explicar estos resultados, necesitamos observar los dos lóbulos exteriores de los OM del polieno, los lóbulos que interactúan cuando ocurre el enlace. Existen dos posibilidades: los lóbulos del mismo signo pueden estar en el mismo lado o en lados opuestos de la molécula.



Para formar un enlace, los lóbulos π exteriores deben rotar de tal manera que se alcance la interacción de enlace favorable —un lóbulo positivo con un lóbulo positivo o un lóbulo negativo con un lóbulo negativo—. Si dos lóbulos del mismo signo están en el *mismo* lado de la molécula, los dos orbitales deben rotar en direcciones *opuestas*, uno en sentido de las manecillas del reloj y uno en contra de las manecillas del reloj. A este tipo de movimiento se le llama **disrotatorio**.



Por el contrario, si los lóbulos del mismo signo están en lados *opuestos* de la molécula, ambos orbitales deben rotar en la *misma* dirección, ambos en el sentido de las manecillas del reloj o ambos en contra de las manecillas del reloj. A este tipo de movimiento se le llama **conrotatorio**.



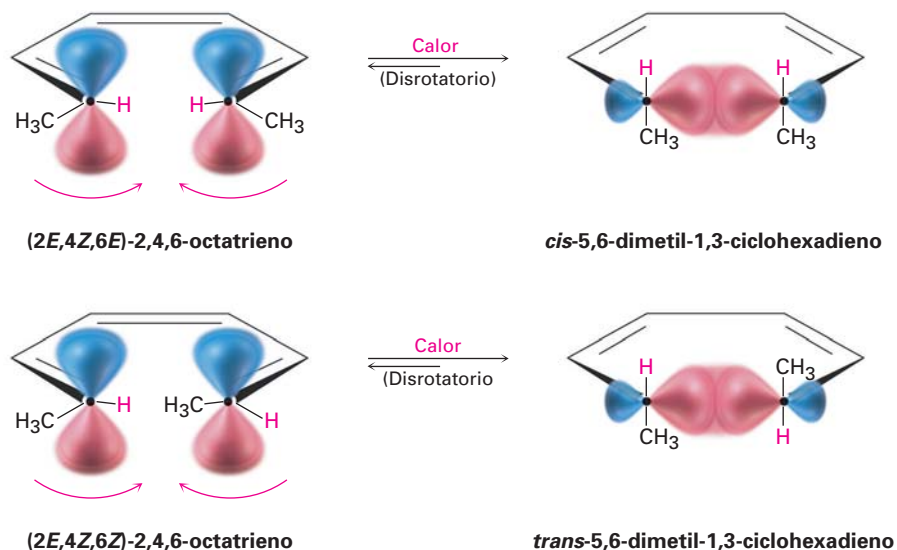
30.3 Estereoquímica de las reacciones electrocíclicas térmicas

¿Cómo podemos predecir si ocurrirá un movimiento conrotatorio o disrotatorio en un caso dado? De acuerdo con la teoría de los orbitales de frontera, *la estereoquímica de una reacción electrocíclica está determinada por la simetría del HOMO del polieno*. Los electrones en el HOMO son los electrones más débilmente retenidos y de mayor energía y, por lo tanto, se mueven más fácilmente duran-

te la reacción. Para las reacciones térmicas, se utiliza la configuración electrónica del estado basal para identificar el HOMO; para las reacciones fotoquímicas se utiliza la configuración electrónica del estado excitado.

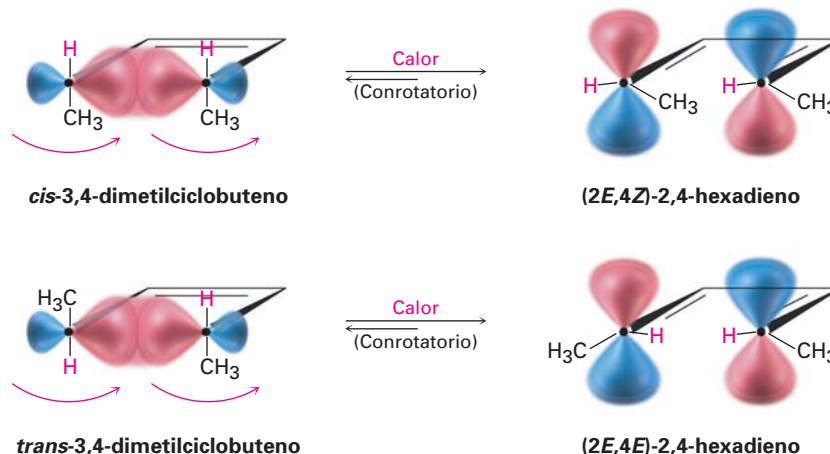
Obsérvese de nuevo el cierre térmico del anillo de los trienos conjugados; de acuerdo con la figura 30.2, el HOMO de un trieno conjugado en su estado basal tiene lóbulos del mismo signo en el mismo lado de la molécula, una simetría que predice el cierre disrotatorio del anillo. Esta ciclación disrotatoria es exactamente la que se observa en la ciclación térmica del 2,4,6-octatrieno. El isómero *2E,4Z,6E* genera el producto *cis*; el isómero *2E,4Z,6Z* genera el producto *trans* (figura 30.5).

Figura 30.5 Las ciclaciones térmicas del 2,4,6-octatrieno ocurren por cierres disrotatorios del anillo.

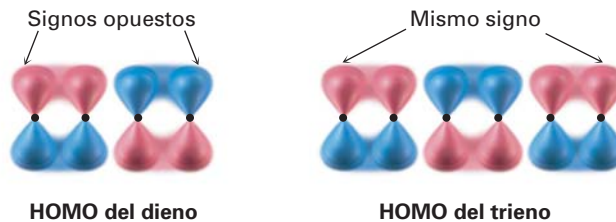


De la misma manera, el estado basal del HOMO de un dieno conjugado (figura 30.1) tiene una simetría que predice el cierre conrotatorio del anillo; sin embargo, en la práctica la reacción del dieno conjugado sólo puede observarse en la dirección inversa (ciclobuteno \rightarrow dieno) debido a la posición del equilibrio; por lo que encontramos que el anillo del 3,4-dimetilciclobuteno se abre en un modo conrotatorio. El *cis*-3,4-dimetilciclobuteno produce (*2E,4Z*)-2,4-hexadieno y el *trans*-3,4-dimetilciclobuteno produce (*2E,4E*)-2,4-hexadieno por apertura conrotatoria (figura 30.6).

Figura 30.6 Las aperturas térmicas del anillo del *cis*- y *trans*-dimetilciclobuteno ocurren por rutas conrotatorias.



Nótese que un dieno conjugado y un trieno conjugado reaccionan con estereoquímica opuesta. El dieno abre y cierra por una ruta conrotatoria, mientras que el trieno abre y cierra por una ruta disrotatoria. La diferencia se debe a las simetrías diferentes de los HOMO del dieno y el trieno.



Resulta que existe una relación alternativa entre el número de pares de electrones (enlaces dobles) que experimentan la reorganización del enlace y la estereoquímica de apertura o cierre del anillo. Los polienos con un número par de pares de electrones experimentan reacciones electrocíclicas térmicas en sentido conrotatorio, mientras que los polienos con un número impar de pares de electrones experimentan las mismas reacciones en un sentido disrotatorio.

- Problema 30.2** Dibuje los productos que esperaría de las ciclaciones conrotatoria y disrotatoria del $(2Z,4Z,6Z)$ -2,4,6-octatrieno. ¿Cuál de las dos rutas esperaría que siga la reacción térmica?
- Problema 30.3** El *trans*-3,4-dimetilciclobuteno puede abrirse por dos rutas conrotatorias para dar $(2E,4E)$ -2,4-hexadieno o $(2Z,4Z)$ -2,4-hexadieno. Explique por qué ambos productos son simétricamente permitidos y explique el hecho de que sólo se obtiene en la práctica el isómero $2E,4E$.

30.4 Reacciones electrocíclicas fotoquímicas

Anteriormente mencionamos que las reacciones electrocíclicas fotoquímicas toman un curso estereoquímico distinto al de sus contrapartes térmicas y ahora podemos explicar esta diferencia. La irradiación ultravioleta de un polieno ocasiona la excitación de un electrón del HOMO en estado basal al LUMO en estado basal, por lo tanto, cambia sus simetrías. Pero, debido a que la excitación electrónica cambia las simetrías del HOMO y del LUMO, también cambia la estereoquímica de la reacción; por ejemplo, el $(2E,4E)$ -2,4-hexadieno experimenta una ciclación fotoquímica por una ruta disrotatoria, mientras que la reacción térmica es conrotatoria. De manera similar, el $(2E,4Z,6E)$ -2,4,6-octatrieno experimenta una ciclación fotoquímica por una ruta conrotatoria, mientras que la reacción térmica es disrotatoria (figura 30.7).

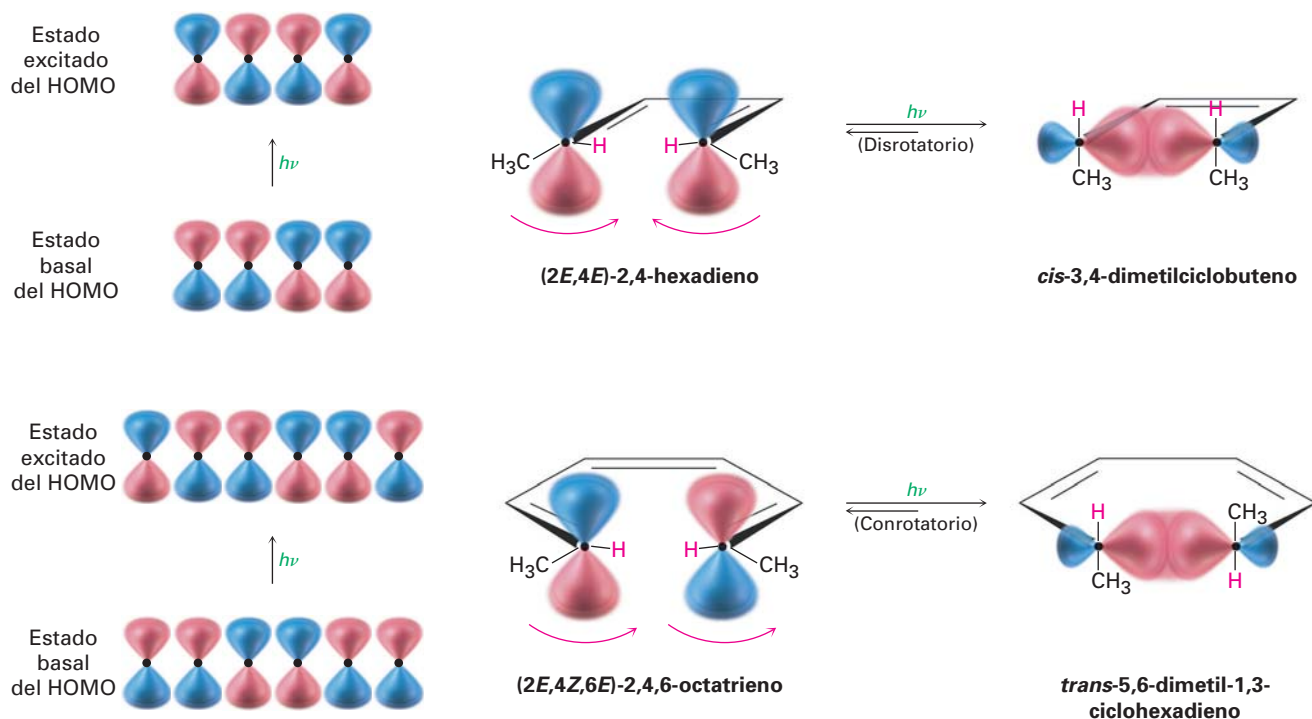


Figura 30.7 Ciclaciones fotoquímicas de dienos y trienos conjugados. Los dos procesos ocurren con estereoquímica diferente debido a sus simetrías distintas de sus orbitales.

Las reacciones electrocíclicas térmicas y fotoquímicas *siempre* tienen lugar con estereoquímica opuesta debido a que las simetrías de los orbitales frontera siempre son distintas. La tabla 30.1 da algunas reglas sencillas que hacen posible predecir la estereoquímica de las reacciones electrocíclicas.

Tabla 30.1 Reglas estereoquímicas para las reacciones electrocíclicas

Pares de electrones (enlaces dobles)	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
Número par	Conrotatorio	Disrotatorio
Número impar	Disrotatorio	Conrotatorio

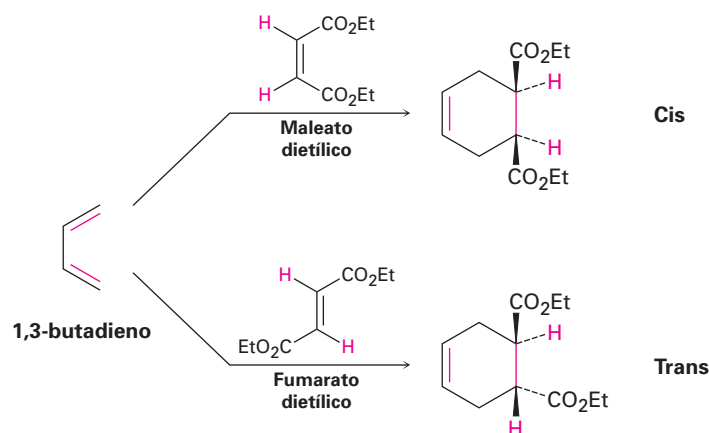
Problema 30.4 ¿Qué producto esperarías obtener de la ciclación fotoquímica del **(2E,4Z,6E)-2,4,6-octatrieno**? ¿Del **(2E,4Z,6Z)-2,4,6-octatrieno**?

30.5 Reacciones de cicloadición

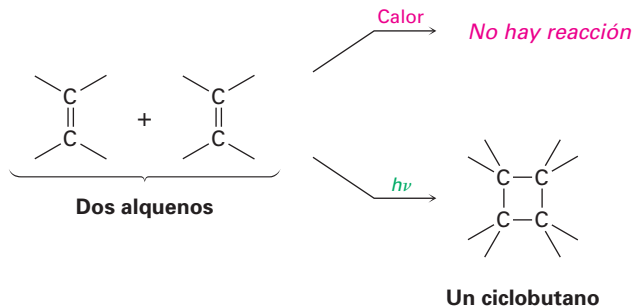
Una **reacción de cicloadición** es aquella en la cual dos moléculas insaturadas se adicionan entre sí, produciendo un producto cíclico. Al igual que con las reacciones electrocíclicas, las cicloadiciones se controlan por la simetría de los

orbitales de los reactivos. Con frecuencia los procesos simétricamente permitidos ocurren con facilidad, pero los procesos simétricamente no permitidos difícilmente suceden y sólo por rutas no concertadas. Observe los dos ejemplos para ver cómo difieren.

La reacción de cicloadición de Diels-Alder (sección 14.4) es un proceso pericíclico que tiene lugar entre un dieno (cuatro electrones π) y un dienófilo (2 electrones π) para generar como producto un ciclohexeno. Se conocen varios miles de ejemplos de reacciones de Diels-Alder. Con frecuencia suceden fácilmente a temperatura ambiente o ligeramente por arriba de ésta, y son estereoespecíficos respecto a los sustituyentes; por ejemplo, la reacción a temperatura ambiente entre el 1,3-butadieno y el maleato dietílico (*cis*) genera exclusivamente como producto el ciclohexeno *cis*-disustituido. Una reacción similar entre el 1,3-butadieno y el fumarato dietílico (*trans*) genera exclusivamente el producto *trans*-disustituido.

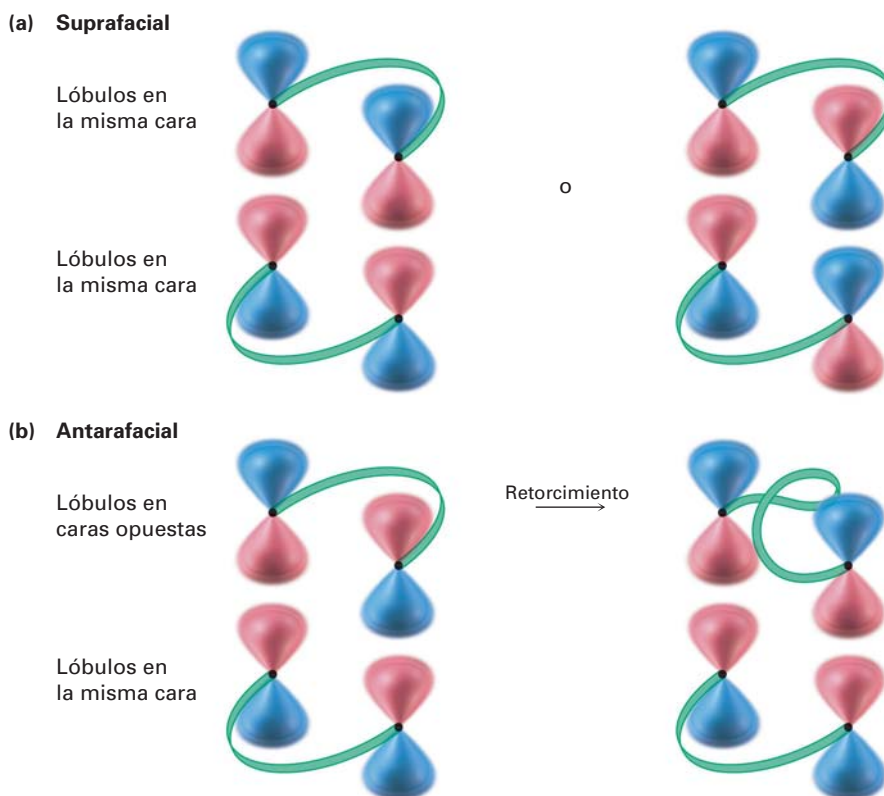


En contraste con la reacción de Diels-Alder de [4 + 2] electrones π , la cicloadición térmica [2 + 2] entre dos alquenos no ocurre, sólo tiene lugar la cicloadición fotoquímica [2 + 2] para generar productos del ciclobutano.



Para que tenga éxito una cicloadición, los lóbulos terminales π de los dos reactivos deben tener la simetría correcta para que ocurra la formación del enlace. Esto puede suceder en cualquiera de las dos formas, llamadas *suprafacial* y *antarafacial*. Las cicloadiciones **suprafaciales** tienen lugar cuando ocurre una interacción de enlace entre los lóbulos en la misma cara de un reactivo y los lóbulos en la misma cara del otro reactivo. Las cicloadiciones **antarafaciales** tienen lugar cuando ocurre una interacción de enlace entre los lóbulos en la misma cara de un reactivo y los lóbulos en las caras *opuestas* del otro reactivo (figura 30.8).

Figura 30.8 (a) La cicloadición suprafacial ocurre cuando hay interacción de enlace entre los lóbulos en la misma cara de un reactivo y los lóbulos en la misma cara del otro reactivo. (b) La cicloadición antarafacial ocurre cuando hay interacción de enlace entre los lóbulos en la misma cara de un reactivo y los lóbulos en las caras opuestas del otro, lo que requiere un retorcimiento en un sistema π .



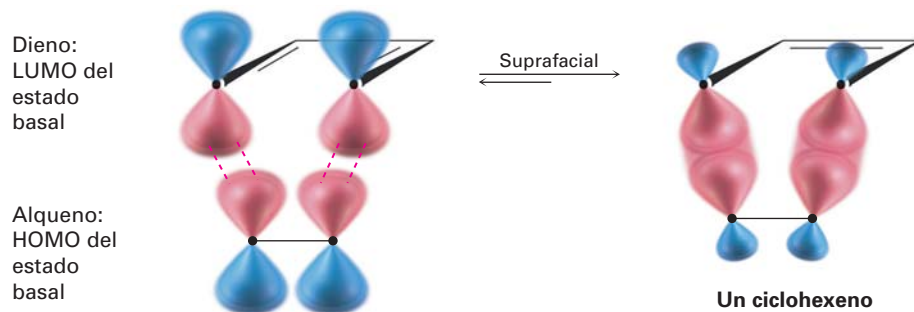
Nótese que las cicloadiciones suprafacial y antarafacial son simétricamente permitidas; sin embargo, con frecuencia las restricciones geométricas dificultan las reacciones antarafaciales debido a que deben tener un retorcimiento del sistema de orbitales π en uno de los reactivos; por lo tanto, las cicloadiciones suprafaciales son las más comunes para los sistemas π pequeños.

30.6 Estereoquímica de las cicloadiciones

¿Cómo podemos predecir si una reacción de cicloadición dada ocurrirá con geometría suprafacial o antarafacial? De acuerdo con la teoría de los orbitales frontera, una reacción de cicloadición tiene lugar cuando ocurre una interacción de enlace entre el HOMO de un reactivo y el LUMO del otro. Una explicación intuitiva de esta regla es imaginar que un reactivo dona electrones al otro. Al igual que con las reacciones electrocíclicas, los electrones en el HOMO del primer reactivo son los que están menos retenidos (sujetados) y probablemente los que más se donan. Pero cuando el segundo reactivo acepta estos electrones, deben ir a un orbital *vacante*, el LUMO.

Para una cicloadición de $[4 + 2]$ electrones π (reacción de Diels-Alder), seleccione arbitrariamente el LUMO del dieno y el HOMO del alqueno. Las simetrías de los dos orbitales de estado basal son tales que el enlace de los lóbulos terminales puede ocurrir con geometría suprafacial (figura 30.9), por lo que la reacción de Diels-Alder sucede fácilmente bajo condiciones térmicas. Nótese que, al igual que con las reacciones electrocíclicas, sólo necesitamos preocuparnos por los lóbulos *terminales*. Para propósitos de predicción, no es necesario considerar las interacciones entre los lóbulos interiores.

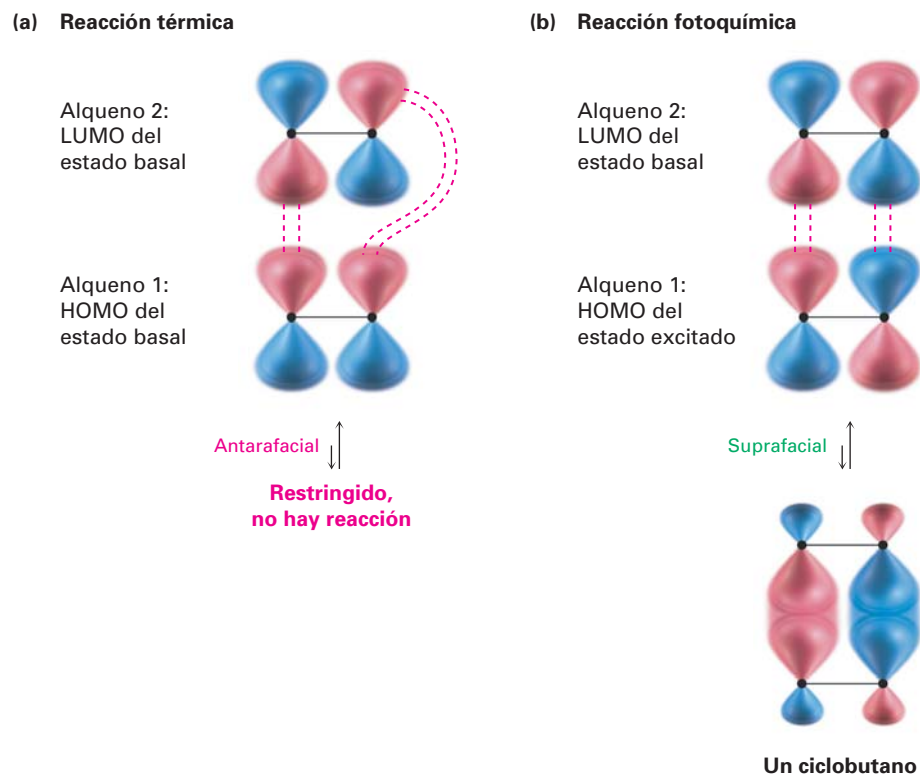
Figura 30.9 Interacción del LUMO de un dieno y el HOMO de un alqueno en una reacción de cicloadición suprafacial [4 + 2] (reacción de Diels-Alder).



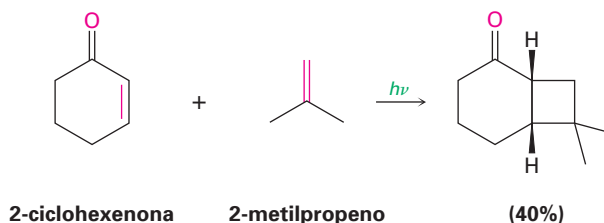
En contraste con la reacción de Diels-Alder térmica [4 + 2], la cicloadición [2 + 2] de dos alquenos para producir un ciclobutano sólo puede observarse fotoquímicamente. La explicación viene de los argumentos de simetría de los orbitales. Observando el HOMO del estado basal de un alqueno y el LUMO del segundo alqueno, es evidente que una cicloadición térmica [2 + 2] debe suceder por una ruta antarafacial (figura 30.10a); sin embargo, las restricciones geométricas dificultan el estado de transición antarafacial por lo que no se observan cicloadiciones térmicas [2 + 2] concertadas.

En contraste con los procesos térmicos, se observan las cicloadiciones fotoquímicas [2 + 2]. La irradiación de un alqueno con luz UV excita un electrón de ψ_1 , el HOMO del estado basal, a ψ_2^* , el cual se vuelve el HOMO del estado excitado. La interacción entre el HOMO del estado excitado de un alqueno y el LUMO del segundo alqueno permite que ocurra una reacción de cicloadición fotoquímica [2 + 2] por una ruta suprafacial (figura 30.10b).

Figura 30.10 (a) La interacción de un HOMO del estado basal y un LUMO del estado basal en una posible cicloadición [2 + 2] potencial no ocurre térmicamente debido a que la geometría antarafacial está muy restringida. (b) Sin embargo, la interacción de un HOMO del estado excitado y un LUMO del estado basal en una cicloadición fotoquímica [2 + 2] está menos restringida y ocurre con geometría suprafacial.



La reacción de cicloadición fotoquímica [2 + 2] ocurre sin complicaciones y representa uno de los mejores métodos conocidos para la síntesis de anillos de ciclobutano. Por ejemplo:



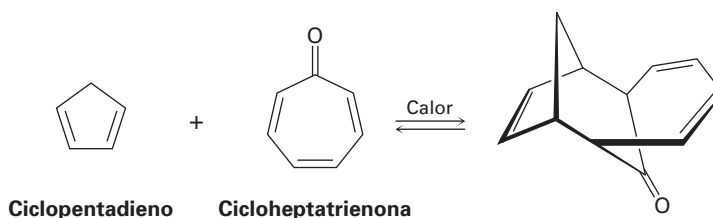
Las reacciones de cicloadición térmicas y fotoquímicas siempre tienen lugar con estereoquímica opuesta. Al igual que con las reacciones electrocíclicas, podemos categorizar las cicloadiciones de acuerdo con el número total de pares de electrones (enlaces dobles) involucrados en el rearrreglo; por lo tanto, una reacción de Diels-Alder térmica [4 + 2] entre un dieno y un dienófilo involucra un número impar (tres) de pares de electrones y tiene lugar por una ruta suprafacial. Una reacción térmica [2 + 2] entre dos alquenos involucra un número par (dos) de pares de electrones y debe suceder por una ruta antarafacial. Para las ciclaciones fotoquímicas, se invierten estas selectividades. En la tabla 30.2 se dan las reglas generales.

Tabla 30.2 Reglas estereoquímicas para las reacciones de cicloadición

Pares de electrones (enlaces dobles)	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
Número par	Antarafacial	Suprafacial
Número impar	Suprafacial	Antarafacial

Problema 30.5 ¿Qué estereoquímica esperaría para el producto de la reacción de Diels-Alder entre (2*E*,4*E*)-2,4-hexadieno y etileno? ¿Qué estereoquímica esperaría si en su lugar se utilizara (2*E*,4*Z*)-2,4-hexadieno?

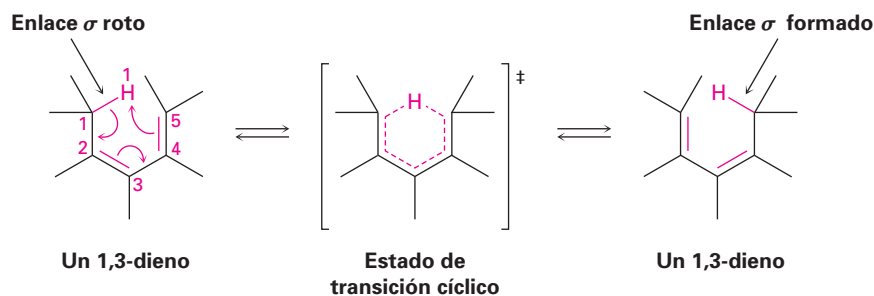
Problema 30.6 El 1,3-ciclopentadieno reacciona con cicloheptatrienona para dar el producto que se muestra. Diga qué tipo de reacción está involucrada y explique el resultado observado. ¿La reacción es suprafacial o antarafacial?



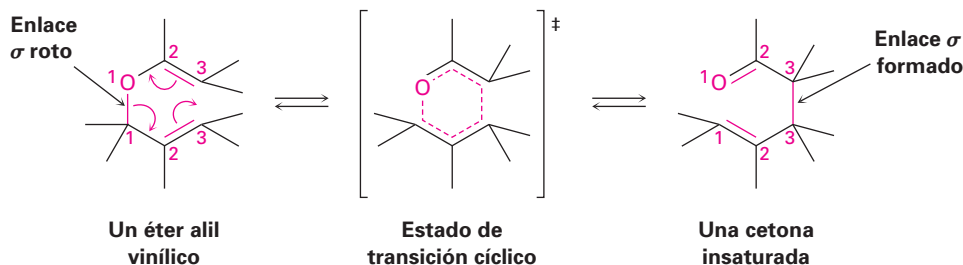
30.7 Rearreglos sigmatrópicos

Un **rearreglo sigmatrópico**, el tercer tipo general de reacción pericíclica, es un proceso en el que un átomo o un grupo sustituyente unido mediante un enlace σ , migra a través de un sistema electrónico π de una posición a otra. Se rompe un enlace σ en la reacción, se mueven los enlaces π y en el producto se forma un nuevo enlace σ . El grupo unido por un enlace σ puede estar en el extremo o en medio del sistema π , como ilustran los siguientes rearrreglos [1,5] y [3,3].

Un rearreglo sigmatrópico [1,5]



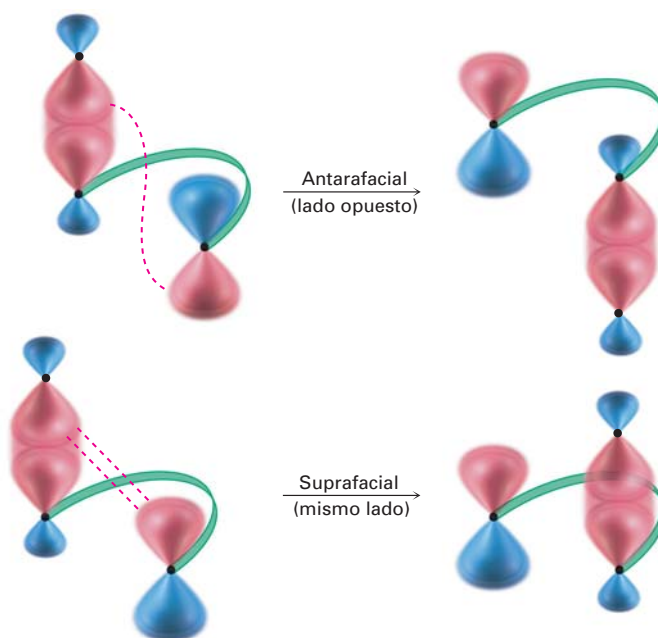
Un rearreglo sigmatrópico [3,3]



Las notaciones [1,5] y [3,3] describen el tipo de rearreglo que está ocurriendo. Los números se refieren a los dos grupos conectados por el enlace σ y designan las posiciones en aquellos grupos a los que ocurre la migración; por ejemplo, en el rearreglo sigmatrópico [1,5] de un dieno, los dos grupos conectados por el enlace σ son un átomo de hidrógeno y un grupo pentadienilo. La migración ocurre a la posición 1 del grupo H (la única posibilidad) y a la posición 5 del grupo pentadienilo. En el rearreglo de Claisen [3,3] (sección 18.4), los dos grupos conectados por el enlace σ son un grupo alílico y un grupo éter vinílico. La migración ocurre a la posición 3 del grupo alílico y también a la posición 3 del éster vinílico.

Los rearrreglos sigmatrópicos, al igual que las reacciones electrocíclicas y las cicloadiciones, son controlados por las simetrías de los orbitales. Existen dos modos posibles de reacción: a la migración de un grupo a través de la misma cara del sistema π se le llama un rearreglo *suprafacial* y a la migración de un grupo de una cara del sistema π a la otra cara se le llama rearreglo *antarafacial* (figura 30.11).

Figura 30.11 Rearreglos sigmatrópicos antarafacial y suprafacial.

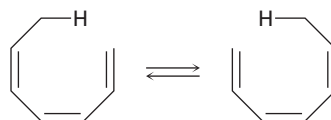


Los rearrreglos sigmatrópicos suprafacial y antarafacial son simétricamente permitidos, pero con frecuencia los rearrreglos suprafaciales son más fáciles por razones geométricas. Las reglas para los rearrreglos sigmatrópicos son idénticas a las de las reacciones de cicloadición (tabla 30.3).

Tabla 30.3 Reglas estereoquímicas para los rearrreglos sigmatrópicos

Pares de electrones (enlaces dobles)	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
Número par	Antarafacial	Suprafacial
Número impar	Suprafacial	Antarafacial

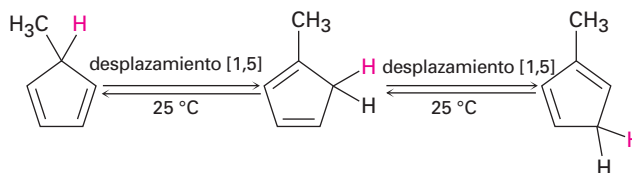
Problema 30.7 Clasifique la reacción sigmatrópica siguiente por orden $[x,y]$ y diga si procederá con estereoquímica suprafacial o antarafacial:



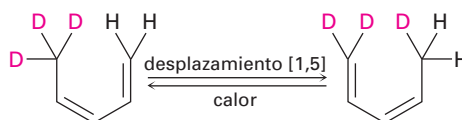
30.8 Algunos ejemplos de rearrreglos sigmatrópicos

Debido a que los rearrreglos sigmatrópicos $[1,5]$ involucran tres pares de electrones (dos enlaces π y un enlace σ), las reglas de simetría de los orbitales en la tabla 30.3 predicen una reacción suprafacial. De hecho, el desplazamiento suprafacial

[1,5] de un 3tomo de hidr3geno a trav3s de dos enlaces dobles de un sistema π es uno de los rearruglos sigmatr3picos que m3s se observan com3nmente; por ejemplo, el 5-metil-1,3-ciclopentadieno se rearruga f3cilmente a temperatura ambiente para generar una mezcla de productos 1-metil-, 2-metil- y 5-metil-sustituídos.



Como otro ejemplo, el calentamiento del 5,5,5-trideuterio-(1,3Z)-1,3-pentadieno ocasiona la distribuci3n del deuterio entre las posiciones 1 y 5.



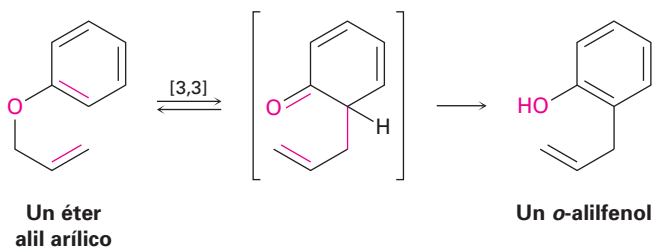
Estos desplazamientos [1,5] de hidr3geno ocurren por un rearrugo suprafacial sim3tricamente permitido, como se ilustra en la figura 30.12; sin embargo, a diferencia de estos desplazamientos del hidr3geno t3rmicos sigmatr3picos [1,5], se desconocen los desplazamientos del hidr3geno t3rmicos [1,3]. Donde puedan ocurrir, tendrían que proceder por una ruta de reacci3n antarafacial restringida.

Figura 30.12 Una vista del orbital de un desplazamiento del hidr3geno suprafacial [1,5].

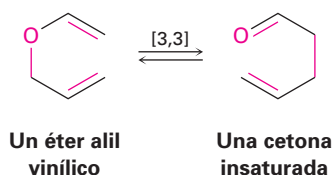


Otras dos reacciones sigmatr3picas importantes son el rearrugo de Claisen de un 3ter alil 3rlico estudiado en la secci3n 18.4 y el **rearrugo de Cope** de un 1,5-hexadieno. Estos dos, junto con la reacci3n de Diels-Alder, son las reacciones peric3clicas m3s 3tiles para la s3ntesis org3nica; se conocen varios miles de ejemplos de estas tres reacciones. N3tese que el rearrugo de Claisen ocurre con 3teres alil *3rlicos* y con 3teres alil *vinlicos*.

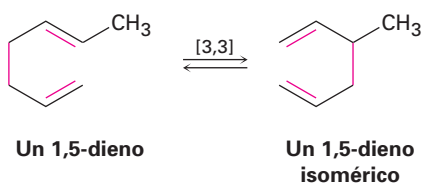
Rearrugo de Claisen



Rearreglo de Claisen



Rearreglo de Cope



Los rearrreglos de Cope y de Claisen involucran la reorganización de un número impar de pares de electrones (dos enlaces π y un enlace σ), y reaccionan por medio de rutas suprafaciales (figura 30.13).

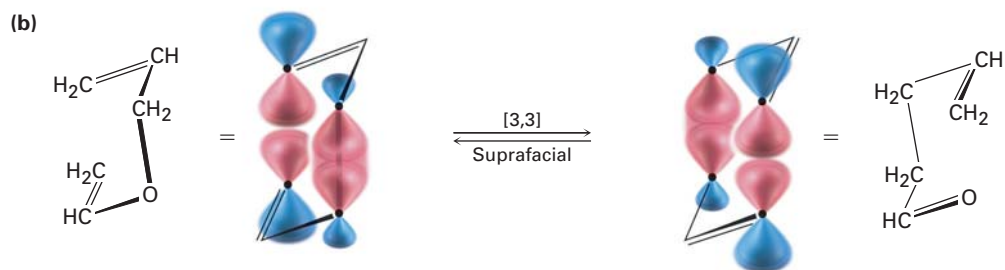
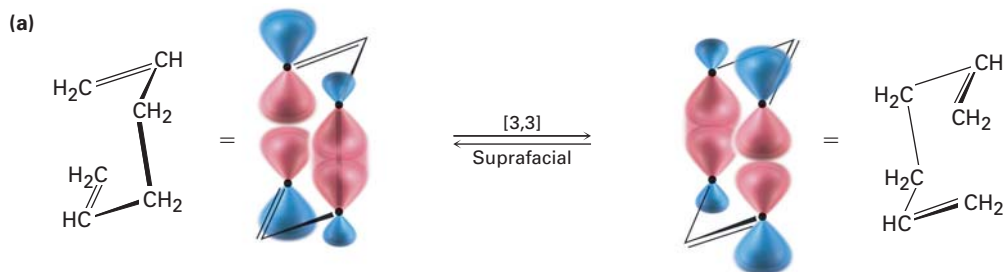


Figura 30.13 Rearreglos suprafaciales [3,3] de (a) Cope y de (b) Claisen.

Los ejemplos biológicos de reacciones pericíclicas son relativamente raros, aunque un ejemplo muy estudiado ocurre durante la biosíntesis en bacteria del aminoácido esencial fenilalanina. La fenilalanina se origina a partir del precursor corismato, a través de un rearrreglo de Claisen a pifenato, seguido por la

descarboxilación a fenilpiruvato y una aminación reductiva (figura 30.14). Podría notar que la aminación reductiva del fenilpiruvato es la inversa exacta del proceso de transaminación explicado en la sección 29.9, por el cual se desaminan los aminoácidos. Además, la aminación reductiva de cetonas es un método estándar para la preparación de aminas en el laboratorio, como vimos en la sección 24.6.

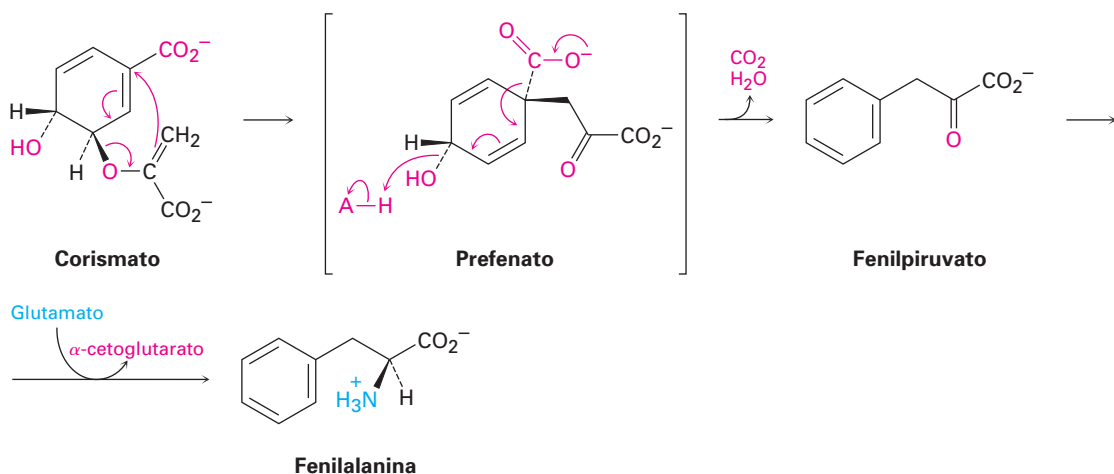
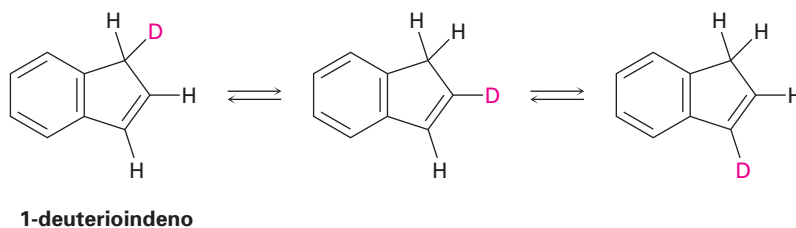
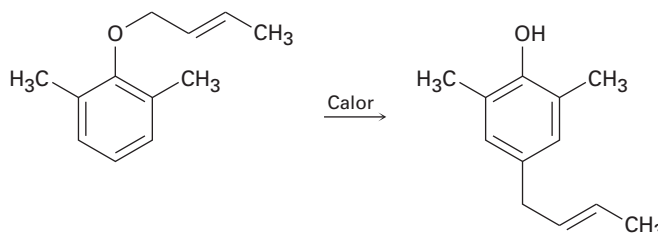


Figura 30.14 Ruta para la biosíntesis bacteriana de la fenilalanina a partir de corismato, que involucra un rearrreglo de Claisen.

Problema 30.8 Proponga un mecanismo para explicar el hecho de que el calentamiento del 1-deuterioindeno distribuye la marca del isótopo a las tres posiciones en el anillo de cinco miembros.



Problema 30.9 Cuando se calienta un éter alil fenílico 2,6-disustituido en un intento de rearrreglo de Claisen, ocurre una migración para dar el producto *p*-alílico como resultado de dos reacciones pericíclicas secuenciales. Explique.



30.9 Un resumen de las reglas para las reacciones pericíclicas

¿Cómo puede recordar las reglas de las reacciones pericíclicas? El resumen de la información de las tablas 30.1 a 30.3 se puede condensar en una frase nemotécnica que proporciona una forma fácil de predecir los resultados estereoquímicos de cualquier reacción pericíclica:

TPCA

Las reacciones *T*érmicas con un número *P*ar de pares de electrones son *C*onrotatorias o *A*ntarafaciales.

Un cambio de térmica a fotoquímica o de un número par a uno impar de pares de electrones cambia el resultado de conrotatorio/antarafacial a disrotatorio/suprafacial. Un cambio de térmica y par a fotoquímica e impar no ocasiona ninguna modificación debido a que dos negativos hacen un positivo.

En la tabla 30.4 se resumen las reglas de selección, lo que le proporciona la habilidad de predecir la estereoquímica de literalmente miles de reacciones pericíclicas.

Tabla 30.4 Reglas estereoquímicas para las reacciones pericíclicas

Estado electrónico	Pares de electrones	Estereoquímica
Estado basal (térmica)	Número par	Antara-con
	Número impar	Supra-dis
Estado excitado (fotoquímica)	Número par	Supra-dis
	Número impar	Antara-con

- Problema 30.10** Prediga la estereoquímica de las siguientes reacciones pericíclicas:
- La ciclación térmica de un tetraeno conjugado
 - La ciclación fotoquímica de un tetraeno conjugado
 - Una cicloadición fotoquímica [4 + 4]
 - Una cicloadición térmica [2 + 6]
 - Un rearrreglo sigmatrópico fotoquímico [3,5]

Vitamina D, la vitamina de los rayos solares

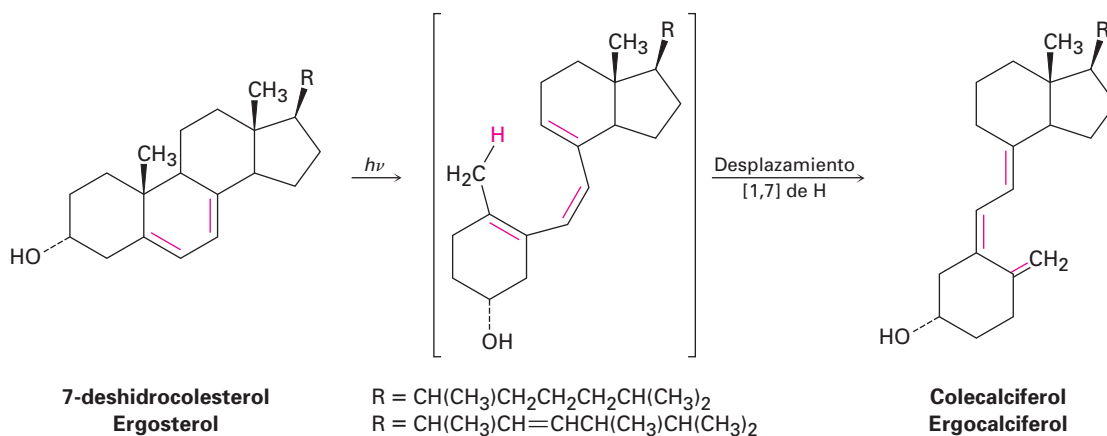


© Owen Franklin/Corbis

La síntesis de la vitamina D requiere dedicación y trabajo duro.

La vitamina D, descubierta en 1918, es el nombre general para dos compuestos relacionados, *colecalfiferol* (vitamina D₃) y *ergocalciferol* (vitamina D₂). Ambos son esteroides (sección 27.6) y únicamente difieren en la naturaleza de la cadena lateral hidrocarbonada unida al anillo de cinco miembros. El colecalfiferol proviene de los productos derivados de la leche y del pescado; el ergocalciferol proviene de algunos vegetales. Su función en el organismo es controlar la calcificación de los huesos al incrementar la absorción intestinal del calcio. Cuando está presente suficiente vitamina D, se absorbe aproximadamente 30% del calcio ingerido, pero en ausencia de vitamina D, la absorción de calcio desciende a alrededor del 10%; por lo tanto, una deficiencia de vitamina D conduce a un crecimiento óseo deficiente y a la enfermedad infantil conocida como *raquitismo*.

En realidad, ni la vitamina D₂ o D₃ están presentes en los alimentos. Más bien, los alimentos contienen las moléculas precursoras 7-deshidrocolesterol y ergosterol; sin embargo, en presencia de la luz solar ambos precursores se convierten bajo la piel en vitaminas activas, de ahí el seudónimo para la vitamina D, “vitamina de los rayos solares”.



Las reacciones pericíclicas son inusuales en los organismos vivos y la síntesis fotoquímica de la vitamina D es uno de los pocos ejemplos que han sido bien estudiados. La reacción sucede en dos pasos, una apertura electrocíclica del anillo de un ciclohexadieno para producir un hexatrieno, seguida por un desplazamiento sigmatrópico [1,7] del H para producir un hexatrieno isomérico. Un procesamiento metabólico posterior en el hígado y en los riñones introduce varios grupos –OH para dar la forma activa de la vitamina.

antarafacial, 1187
 conrotatorio, 1183
 disrotatorio, 1183
 orbital frontera, 1181
 orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO), 1181
 orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO), 1181
 reacción de cicloadición, 1186
 reacción electrocíclica, 1181
 reacción fotoquímica, 1181
 reacción pericíclica, 1178
 rearrreglo de Cope, 1193
 rearrreglo sigmatrópico, 1191
 suprafacial, 1187
 simétricamente no permitida, 1181
 simétricamente permitida, 1179

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Una **reacción pericíclica** es la que tiene lugar en un solo paso a través de un estado de transición cíclico sin intermediarios. Existen tres clases principales de procesos pericíclicos: reacciones electrocíclicas, reacciones de cicloadición y rearrreglos sigmatrópicos. La estereoquímica de estas reacciones está controlada por la simetría de los orbitales involucrados en la reorganización de los enlaces.

Las **reacciones electrocíclicas** involucran la ciclación de polienos conjugados, por ejemplo, el 1,3,5-hexatrieno se cicla a 1,3-ciclohexadieno al calentarse. Las reacciones electrocíclicas pueden ocurrir por rutas **conrotatoria** o **disrotatoria**, dependiendo de la simetría de los lóbulos del sistema π . La ciclación conrotatoria requiere que ambos lóbulos roten en la misma dirección, mientras que la ciclación disrotatoria requiere que los lóbulos roten en direcciones opuestas. El curso de la reacción en un caso específico puede encontrarse observando la simetría del **orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO)**.

Las **reacciones de cicloadición** son aquellas en las que dos moléculas insaturadas se adicionan entre sí para generar un producto cíclico; por ejemplo, la reacción de Diels-Alder entre un dieno (cuatro electrones π) y un dienófilo (dos electrones π) produce un ciclohexeno. Las cicloadiciones pueden tener lugar por rutas **suprafacial** o **antarafacial**. La cicloadición suprafacial involucra la interacción entre los lóbulos en la misma cara de un componente y en la misma cara del segundo componente. La cicloadición antarafacial involucra la interacción entre los lóbulos en la misma cara de un componente y en las caras opuestas del otro componente. El curso de la reacción en un caso específico puede encontrarse observando la simetría del HOMO de un componente y el **orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO)** del otro componente.

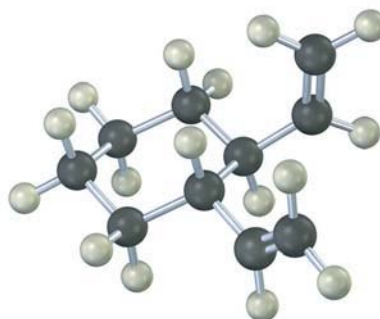
Los **rearrreglos sigmatrópicos** involucran la migración de un grupo unido por un enlace σ a través de un sistema electrónico π ; por ejemplo, el rearrreglo de Claisen de un éter alil vinílico produce un compuesto carbonílico insaturado y el **rearrreglo de Cope** de un 1,5-hexadieno produce un 1,5-hexadieno isomérico. Los rearrreglos sigmatrópicos pueden ocurrir con estereoquímica suprafacial o antarafacial; las reglas de selección para un caso dado son las mismas que para las reacciones de cicloadición.

La estereoquímica de cualquier reacción pericíclica puede predecirse contando el número total de pares de electrones (enlaces) involucrado en la reorganización de los enlaces y siguiendo las reglas nemotécnicas antes presentadas. Esto es, las reacciones **térmicas** (estado basal) que involucran un número par de pares de electrones ocurren con estereoquímica conrotatoria o antarafacial. Las reglas exactamente opuestas se aplican a las **reacciones fotoquímicas** (estado excitado).

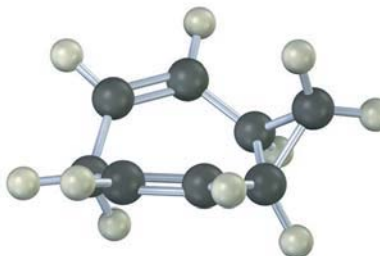
EJERCICIOS**VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA**

(Los problemas 30.1 a 30.10 aparecen dentro del capítulo.)

30.11 Prediga el producto obtenido cuando se calienta la siguiente sustancia:

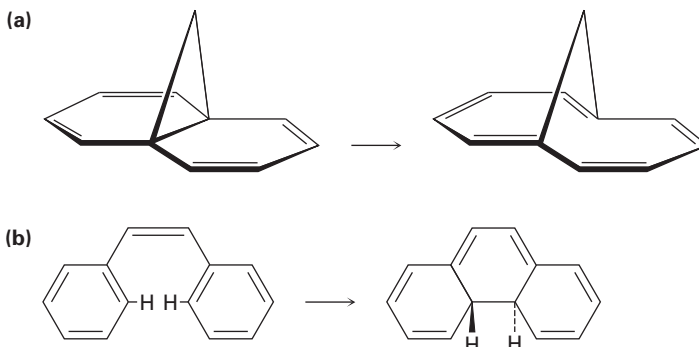


30.12 El espectro de RMN- ^{13}C del homotropilideno tomado a temperatura ambiente sólo muestra tres señales. Explique.



PROBLEMAS ADICIONALES

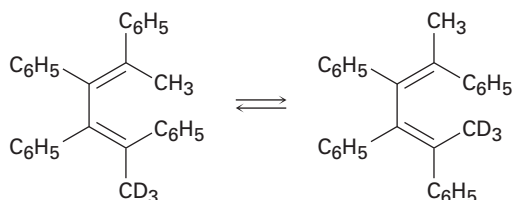
30.13 ¿Las siguientes reacciones tuvieron lugar de una forma conrotatoria o disrotatoria? ¿Bajo qué condiciones, térmicas o fotoquímicas, realizaría cada una de las reacciones?



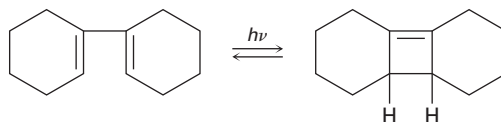
30.14 ¿Qué estereoquímica —antarafacial o suprafacial— esperaría observar en las siguientes reacciones?

- (a) Un rearrreglo sigmatrópico fotoquímico [1,5]
 (b) Una cicloadición térmica [4 + 6]
 (c) Un rearrreglo sigmatrópico térmico [1,7]
 (d) Una cicloadición fotoquímica [2 + 6]

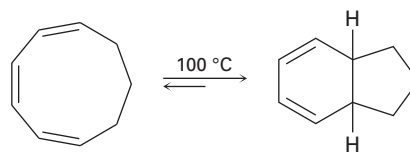
30.15 La siguiente isomerización térmica ocurre bajo condiciones relativamente suaves. Identifique la reacción pericíclica involucrada y muestre cómo ocurre el rearrreglo.



30.16 ¿Esperaría que la siguiente reacción proceda de una forma conrotatoria o disrotatoria? Muestre la estereoquímica del producto ciclobuteno y explique su respuesta.

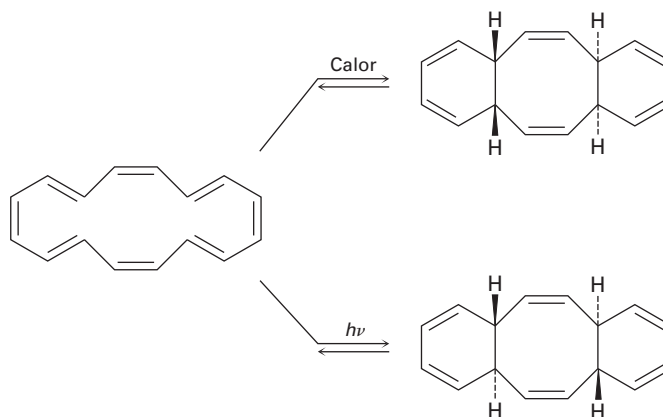


30.17 El calentamiento del (1Z,3Z,5Z)-1,3,5-ciclononatrieno a 100 °C ocasiona una ciclación y la formación de un producto bicíclico. ¿La reacción es conrotatoria o disrotatoria? ¿Cuál es la relación estereoquímica de los dos hidrógenos en las uniones del anillo, cis o trans?

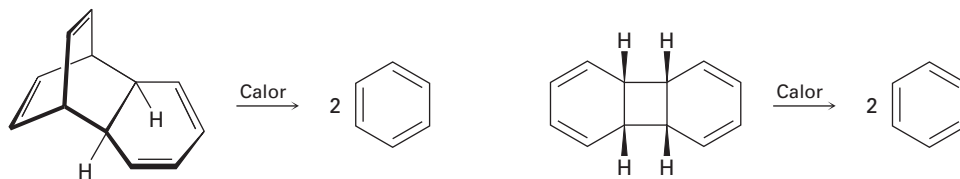


(1Z,3Z,5Z)-1,3,5-ciclononatrieno

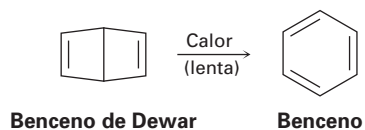
- 30.18** Se ha ciclado el (2*E*,4*Z*,6*Z*,8*E*)-2,4,6,8-decatetraeno para dar 7,8-dimetil-1,3,5-ciclooctatrieno. Prediga la forma del cierre del anillo —conrotatoria o disrotatoria— para las reacciones térmica y fotoquímica y prediga la estereoquímica del producto en cada caso.
- 30.19** Resuelva el problema 30.18 para las ciclaciones térmica y fotoquímica del (2*E*,4*Z*,6*Z*,8*Z*)-2,4,6,8-decatetraeno.
- 30.20** El ciclohexadecaoctaeno que se muestra isomeriza a dos isómeros diferentes, dependiendo de las condiciones de reacción. Explique los resultados obtenidos e indique si cada reacción es conrotatoria o disrotatoria.



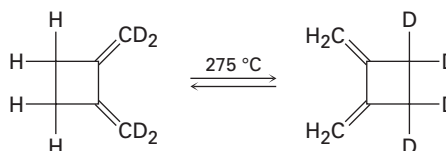
- 30.21** ¿Cuál de las siguientes reacciones es más probable que ocurra? Explique.



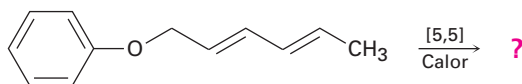
- 30.22** El biciclohexadieno, mejor conocido como *benceno de Dewar*, es extremadamente estable a pesar del hecho de que su rearrreglo a benceno es favorecido energéticamente. Explique por qué el rearrreglo es tan lento.



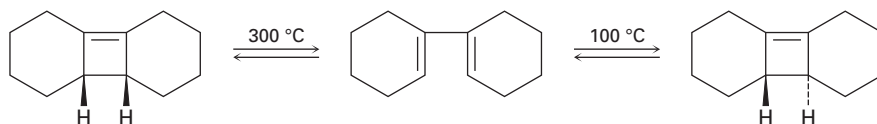
- 30.23** El siguiente rearrreglo térmico involucra dos reacciones pericíclicas en secuencia. Identifíquelas y proponga un mecanismo que explique el resultado obtenido.



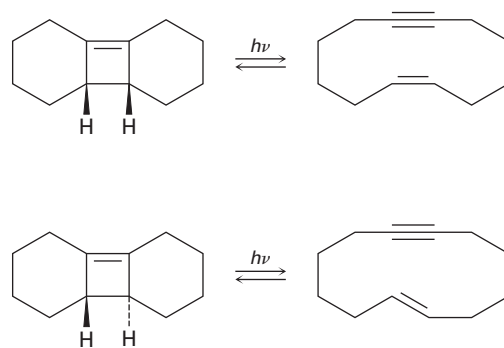
- 30.24** Prediga el producto de la siguiente reacción pericíclica. ¿Este desplazamiento [5,5] es un proceso suprafacial o antarafacial?



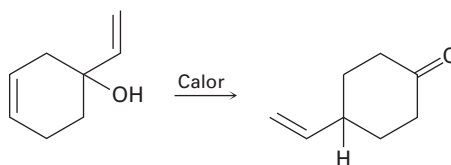
- 30.25** La apertura del anillo del isómero *trans*-ciclobuteno que se muestra sucede a una temperatura mucho más baja que la apertura del anillo similar del isómero *cis*-ciclobuteno. Explique el efecto de la temperatura, e identifique la estereoquímica de cada reacción como conrotatoria o disrotatoria.



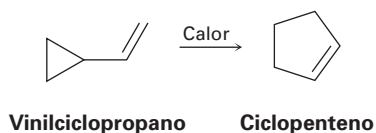
- 30.26** La fotólisis del isómero *cis*-ciclobuteno en el problema 30.25 produce *cis*-ciclododecaeno-7-ino, pero la fotólisis del isómero *trans* produce *trans*-ciclododecaeno-7-ino. Explique estos resultados e identifique el tipo y la estereoquímica de la reacción pericíclica.



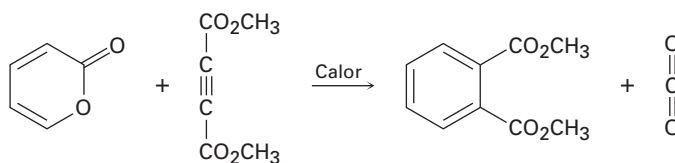
- 30.27** Proponga un mecanismo pericíclico para explicar la siguiente transformación:



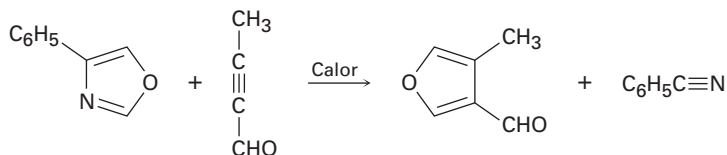
- 30.28** Los ciclopropanos sustituidos con un grupo vinilo experimentan un rearrreglo térmico para producir ciclopentenos. Proponga un mecanismo para la reacción e identifique el proceso pericíclico involucrado.



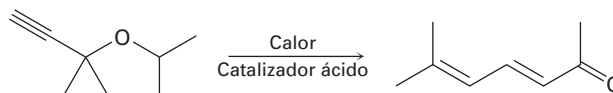
- 30.29** La siguiente reacción sucede en dos pasos, uno de los cuales es una cicloadición y el otro es una cicloadición *inversa*. Identifique las dos reacciones pericíclicas y muestre cómo ocurren.



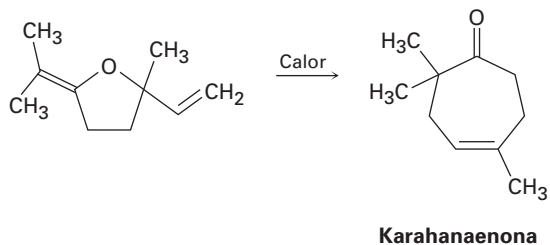
- 30.30** Dos reacciones pericíclicas secuenciales están involucradas en la síntesis del siguiente furano. Identifíquelas y proponga un mecanismo para la transformación.



- 30.31** La siguiente síntesis de dienonas ocurre rápidamente. Proponga un mecanismo que explique los resultados e identifique el tipo de reacción pericíclica involucrada.



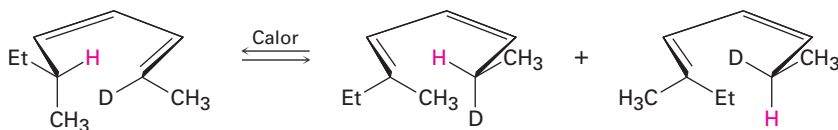
- 30.32** La karahanaenona, un terpenoide aislado a partir del aceite de lúpulo, ha sido sintetizada por la reacción térmica que se muestra. Identifique el tipo de reacción pericíclica y explique cómo se forma la karahanaenona.



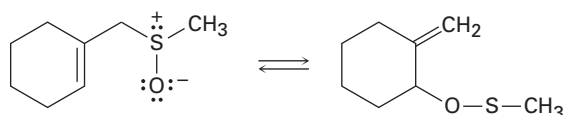
- 30.33** El espectro de RMN-¹H del bulvaleno a 100 °C sólo consiste de una única señal en 4.22 ppm. Explique.



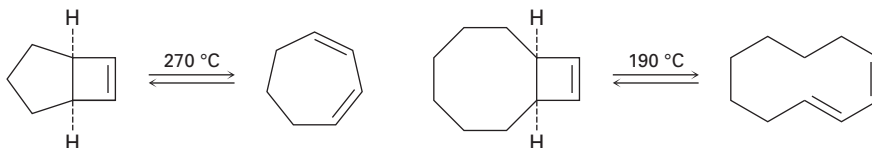
- 30.34** El siguiente rearrreglo fue diseñado y realizado para probar la estereoquímica de los desplazamientos de hidrógeno sigmatrópicos [1,5]. Explique cómo el resultado observado confirma las predicciones de la simetría de los orbitales.



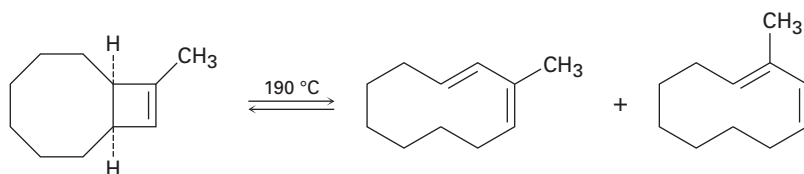
- 30.35** La siguiente reacción es un ejemplo de un rearrreglo sigmatrópico [2,3]. ¿Esperaría que la reacción sea suprafacial o antarafacial? Explique.



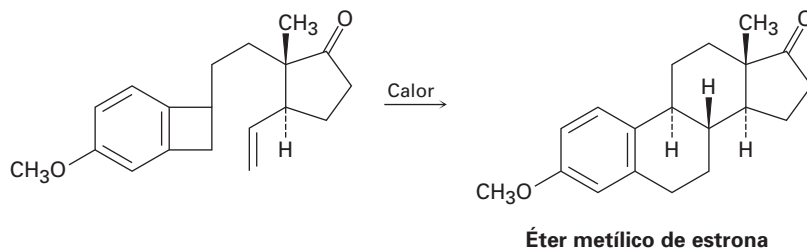
- 30.36** Cuando se calienta el compuesto que tiene un ciclobuteno fusionado a un anillo de cinco miembros, se forma el (1*Z*,3*Z*)-1,3-cicloheptadieno. Sin embargo, cuando se calienta el compuesto relacionado que tiene un ciclobuteno fusionado a un anillo de ocho miembros, se forma el (1*E*,3*Z*)-1,3-ciclododecadieno. Explique estos resultados y sugiera una razón de por qué la apertura del anillo de ocho miembros ocurre a temperatura más baja.



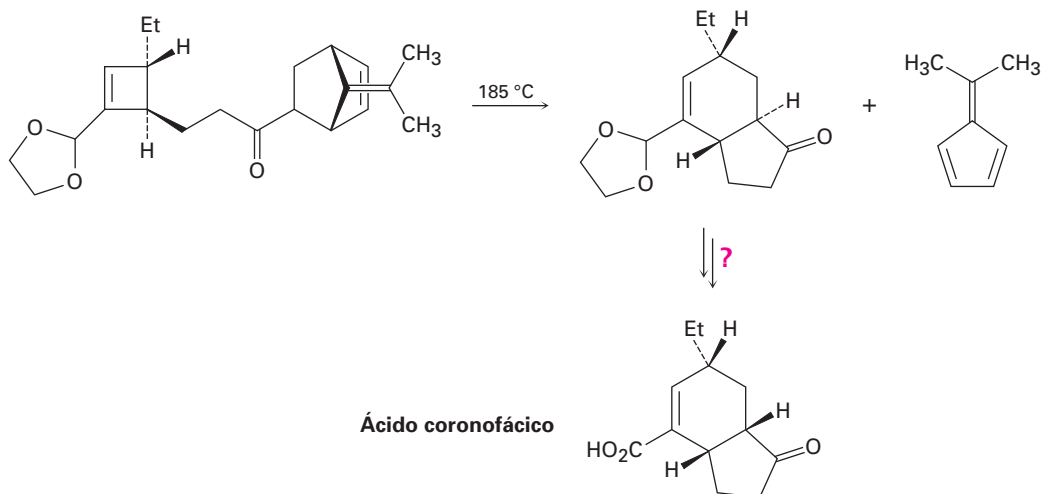
- 30.37** De acuerdo con su respuesta al problema 30.36, explique por qué se forma una mezcla de productos en la reacción siguiente:



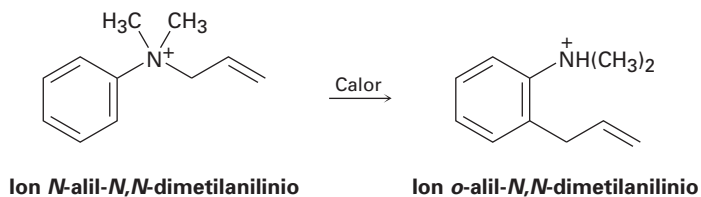
- 30.38** La hormona sexual estrona ha sido sintetizada por una ruta que involucra el siguiente paso. Identifique las reacciones pericíclicas relacionadas y proponga un mecanismo.



30.39 El ácido coronofácico, una toxina bacteriana, fue sintetizado utilizando un paso clave que involucra tres reacciones pericíclicas secuenciales. Identifíquelas y proponga un mecanismo para la transformación global. ¿Cómo completaría la síntesis?



30.40 Se ha observado el siguiente rearrreglo del ion *N*-alil-*N,N*-dimetilanilinio. Proponga un mecanismo.



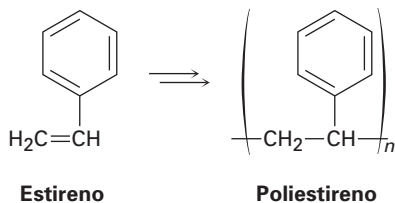


31

Polímeros sintéticos

Los polímeros son una parte fundamental del mundo moderno, que se utilizan en todo, desde tazas de café hasta automóviles y en la ropa. Asimismo, en medicina su importancia va en aumento para propósitos tan diversos como marcapasos y válvulas cardíacas artificiales y suturas biodegradables.

Hemos visto en varias ocasiones en los capítulos anteriores que un polímero, ya sea sintético o biológico, es una molécula grande constituida por varias unidades más pequeñas, o monómeros, unidos repetitivamente entre sí; por ejemplo, el polietileno es un polímero sintético preparado a partir del etileno (sección 7.10), el nylon es una poliamida sintética preparada a partir de un diácido y una diamina (sección 21.9), y las proteínas son poliamidas biológicas preparadas a partir de aminoácidos. Nótese que con frecuencia los polímeros se representan indicando sus unidades que se repiten entre paréntesis, por ejemplo, la unidad repetida en el poliestireno proviene del monómero estireno.



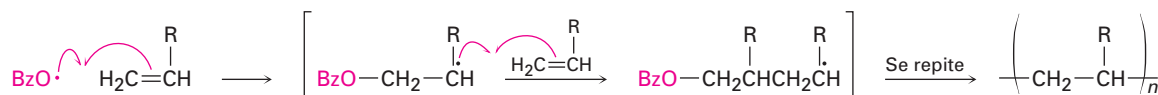
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Nuestro tratamiento de los polímeros hasta el momento se ha dispersado en varios capítulos, pero ahora es tiempo de tomar una vista más comprensiva. En el capítulo presente, veremos con más detalle cómo se preparan los polímeros y veremos cómo se correlaciona la estructura de los polímeros con sus propiedades físicas. Ningún curso de química orgánica está completo sin estudiar los polímeros.

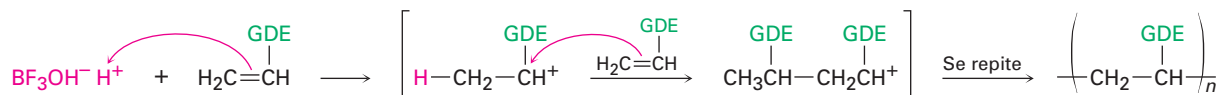
31.1 Polímeros de crecimiento en cadena

Los polímeros sintéticos se clasifican por su método de síntesis como de *crecimiento en cadena* o de *crecimiento por pasos*. Las categorías son un poco imprecisas pero de todas maneras proveen una distinción útil. Los **polímeros de crecimiento en cadena** se producen por la polimerización de una reacción en cadena en la que se adiciona un iniciador a un enlace doble carbono-carbono de un sustrato insaturado (un *monómero de vinilo*) para producir un intermediario reactivo. Este intermediario reacciona con una segunda molécula de monómero para producir un intermediario nuevo, el cual reacciona con una tercera unidad de monómero, y así sucesivamente.

El iniciador puede ser un radical libre, un ácido o una base. Históricamente, como vimos en la sección 7.10, la polimerización por radicales fue el método más común debido a que puede realizarse prácticamente con cualquier monómero de vinilo. Por el contrario, la polimerización catalizada por un ácido (catiónica) sólo es eficiente con monómeros de vinilo que contienen un grupo donador de electrones (GDE) capaz de estabilizar el carbocatión intermediario en la cadena portadora; por lo tanto, el isobutileno (2-metilpropeno) se polimeriza rápidamente bajo condiciones catiónicas, pero no lo hacen el etileno, el cloruro de vinilo ni el acrilonitrilo. La polimerización del isobutileno se realiza comercialmente a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando BF_3 y una pequeña cantidad de agua para generar el catalizador $\text{BF}_3\text{OH}^- \text{H}^+$. El producto se utiliza en la manufactura de las cámaras de llantas de camiones y bicicletas.

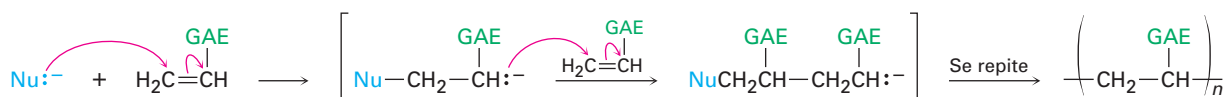


donde $\text{BzO}\cdot =$ Benzoiloxi, $\text{PhCO}_2\cdot$



donde **GDE** = un grupo donador de electrones

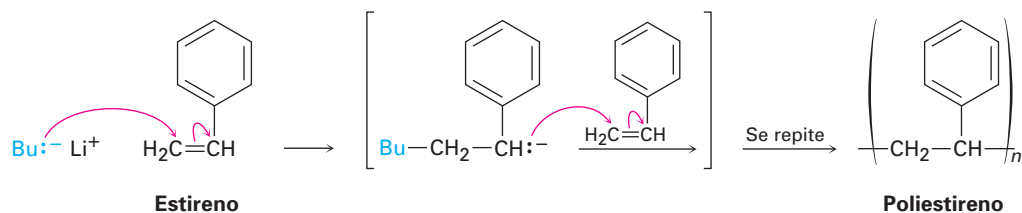
Los monómeros de vinilo con sustituyentes atractores de electrones (GAE) pueden ser polimerizados por catalizadores básicos (aniónicos). El paso de la cadena portadora es la adición nucleofílica conjugada de un anión al monómero insaturado (sección 19.13).



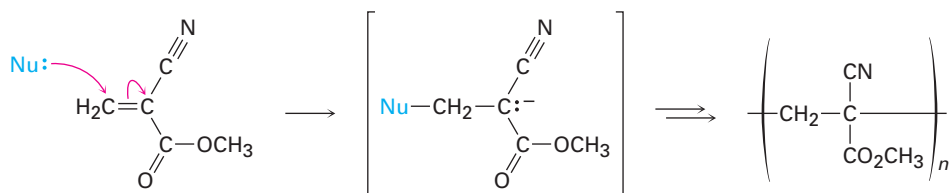
donde **GAE** = un grupo atractor de electrones

El acrilonitrilo ($\text{H}_2\text{C}=\text{CHCN}$), el metacrilato de metilo [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$] y el estireno ($\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_5$) pueden polimerizarse aniómicamente;

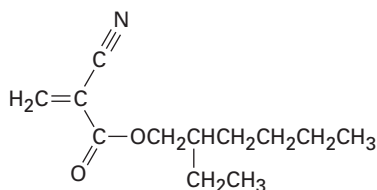
por ejemplo, el poliestireno de las tazas térmicas de café se prepara por la polimerización aniónica del estireno que utiliza butil-litio como catalizador.



Un ejemplo interesante de la polimerización aniónica explica las propiedades notables del “súper pegamento”, una gota del cual puede soportar hasta 2 000 lb. El súper pegamento es simplemente una disolución de α -cianoacrilato de metilo puro, la cual tiene dos grupos atractores de electrones que hacen particularmente fácil la adición aniónica. Son suficientes pequeñas cantidades de agua o de bases en la superficie de un objeto para iniciar la polimerización del cianoacrilato y unir los artículos entre sí. La piel es una buena fuente de los iniciadores básicos necesarios; en muchos casos los usuarios han comprobado que sus dedos quedan pegados entre sí después de tocar inadvertidamente el súper pegamento. Es tan bueno el súper pegamento para unir entre sí los tejidos, que los ésteres de cianoacrilato relacionados como el *Dermabond* se utilizan en los hospitales para cerrar heridas en lugar de suturarlas.

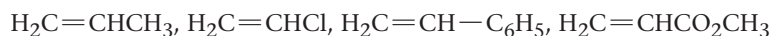


α -cianoacrilato de metilo



Dermabond
(2-cianoacrilato de 2-etilhexilo)

Problema 31.1 Ordene los siguientes monómeros según su reactividad esperada hacia la polimerización catiónica y explique su respuesta:



Problema 31.2 Ordene los siguientes monómeros según su reactividad esperada hacia la polimerización aniónica y explique su respuesta:

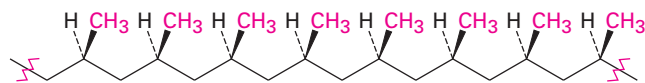


Problema 31.3 El poliestireno se produce comercialmente por la reacción del estireno con butil-litio como iniciador aniónico. Utilizando estructuras resonantes, explique cómo se estabiliza el intermediario de la cadena portadora.

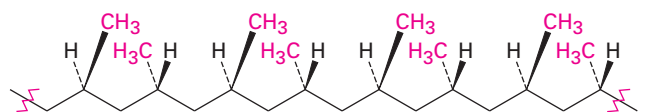
31.2 Estereoquímica de la polimerización: catalizadores de Ziegler-Natta

Aunque no lo hemos señalado anteriormente, la polimerización de un monómero de vinilo sustituido puede conducir a un polímero con numerosos centros quirales en su cadena; por ejemplo, el propileno podría polimerizarse con cualquiera de los tres resultados estereoquímicos que se muestran en la figura 31.1. El polímero que tiene todos los grupos metilo en el mismo lado del esqueleto en zigzag se llama **isotáctico**; el que tiene los grupos metilo alternados de manera regular en lados opuestos del esqueleto se conoce como **sindiotáctico**, y el que tiene los grupos metilo orientados aleatoriamente es **atáctico**.

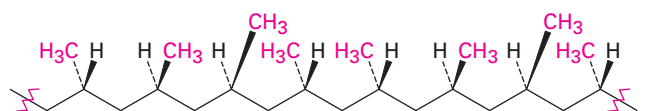
Figura 31.1 Formas isotáctica, sindiotáctica y atáctica del polipropileno.



Isotáctico (mismo lado)



Sindiotáctico (lados alternados)



Atáctico (aleatorio)

Karl Ziegler

Karl Ziegler (1889-1973) nació en Helsa, cerca de Kassel, Alemania. Después de haber recibido su doctorado por la Universidad de Marburg en 1923, impartió cátedras en varias universidades, incluyendo la de Heidelberg (1927-1936), hasta que fue nombrado director del Instituto Kaiser Wilhelm, para la investigación del carbón, en Mülheim-an-der-Ruhr, Alemania. Fue el primero en demostrar la utilidad de los reactivos de organolitio y descubrió el llamado proceso de Ziegler-Natta para la preparación de polietileno. En 1963 recibió el Premio Nobel de Química por su trabajo sobre las reacciones de polimerización.

Giulio Natta

Giulio Natta (1903-1979) nació en Imperia, cerca de Génova, Italia, y recibió su doctorado en ingeniería química por el Politécnico de Milán en 1924. Después de desempeñar varios puestos en las universidades de Pavia, Roma y Turín, regresó a Milán en 1938 como profesor de química industrial. Por su trabajo sobre el desarrollo de métodos para la síntesis de polímeros, compartió en 1963 el Premio Nobel de Química con Karl Ziegler.

Las tres formas estereoquímicas distintas del polipropileno proporcionan propiedades diferentes y pueden prepararse al utilizar el catalizador correcto para la polimerización. La polimerización del propileno al utilizar iniciadores radicales libres no funciona bien, pero la polimerización al emplear *catalizadores de Ziegler-Natta* permite la preparación de polipropileno isotáctico, sindiotáctico y atáctico.

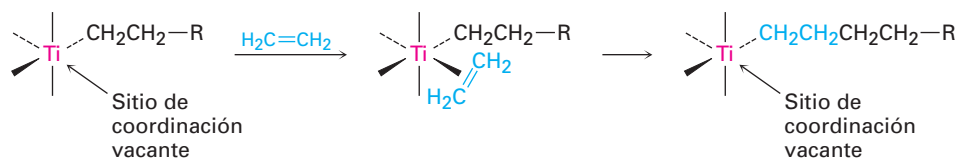
Los **catalizadores de Ziegler-Natta** existen en varias formulaciones diferentes y son complejos organometálicos de metales de transición preparados por el tratamiento de un alquilaluminio con un compuesto de titanio. El trietilaluminio y el tetracloruro de titanio forman una preparación típica.



Después de su introducción en 1953, los catalizadores de Ziegler-Natta revolucionaron el campo de la química de los polímeros debido a dos ventajas: los polímeros resultantes son lineales, con prácticamente ninguna ramificación en la cadena y son estereoquímicamente controlables. Pueden producirse las formas isotáctica, sindiotáctica y atáctica, dependiendo del sistema de catalizador utilizado.

La forma activa de un catalizador de Ziegler-Natta es un alquiltitanio intermedio con un sitio de coordinación vacante en el metal. Ocurre la coordinación de un monómero de alqueno al titanio y el alqueno coordinado se inserta

en el enlace carbono-titanio para extender la cadena del alquilo. Un nuevo sitio de coordinación se abre durante el paso de inserción, por lo que el proceso se repite indefinidamente.



El polietileno lineal producido por el proceso de Ziegler-Natta, llamado *polietileno de alta densidad*, es un polímero altamente cristalino con 4 000 a 7 000 unidades de etileno por cadena y masas moleculares en el intervalo de 100 000 a 200 000 uma. El polietileno de alta densidad tiene mayor fuerza y resistencia al calor que el producto ramificado de la polimerización inducida por radicales, llamado *polietileno de baja densidad*, y se utiliza para producir botellas de plástico exprimibles y utensilios de cocina moldeados.

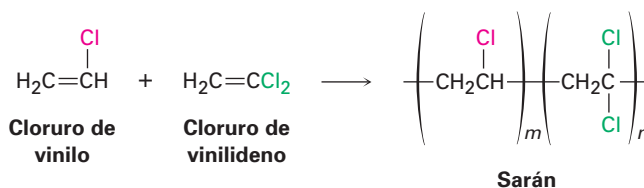
Se producen polietilenos de masas moleculares aún más grandes para aplicaciones especiales. El llamado polietileno de elevada masa molecular (EMM) contiene de 10 000 a 18 000 unidades de monómero por cadena (MM = 300 000-500 000 uma) y se utiliza para tuberías y contenedores grandes. El polietileno de masa molecular ultra elevado (MMUE) contiene más de 100 000 unidades de monómero por cadena y tiene masas moleculares en el intervalo de 3 000 000 a 6 000 000 uma. Se utiliza en rodamientos, bandas transportadoras y chalecos antibalas entre otras aplicaciones que requieren una resistencia al desgaste inusual.

Problema 31.4 El cloruro de vinilideno, $\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$, no se polimeriza en formas isotáctica, sindiotáctica y atáctica. Explique.

Problema 31.5 Los polímeros como el polipropileno contienen un gran número de centros quirales; por lo tanto, ¿esperaría que las muestras del polipropileno isotáctico, sindiotáctico o atáctico roten el plano de la luz polarizada? Explique.

31.3 Copolímeros

Hasta este punto sólo hemos estudiado los **homopolímeros**, polímeros que se constituyen de unidades repetidas idénticas; sin embargo, en la práctica son más importantes los **copolímeros**. Los **copolímeros** se obtienen cuando dos o más monómeros diferentes se dejan polimerizar conjuntamente; por ejemplo, la copolimerización del cloruro de vinilo con cloruro de vinilideno (1,1-dicloroetileno) en una relación 1:4 conduce al polímero Sarán.



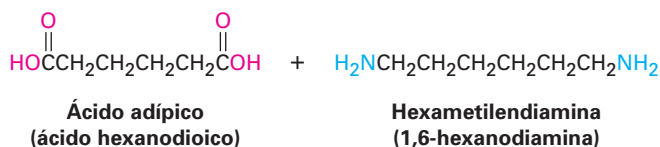
La copolimerización de mezclas de monómeros con frecuencia conducen a materiales con propiedades muy diferentes a los de sus homopolímeros correspondientes, lo que da al químico especializado en polímeros gran flexibilidad para diseñar nuevos materiales. La tabla 31.1 enlista algunos copolímeros comunes y sus aplicaciones comerciales.

Tabla 31.1 Algunos copolímeros comunes y sus usos

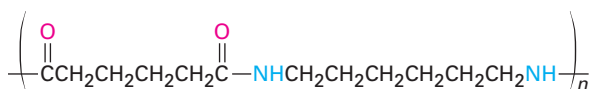
Monómeros	Estructuras	Nombre comercial	Usos
Cloruro de vinilo Cloruro de vinilideno	$\begin{array}{c} \text{H} & \text{Cl} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & \end{array} + \begin{array}{c} \text{H} & \text{Cl} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & \end{array}$	Sarán	Fibras, empaques de alimentos
Estireno 1,3-butadieno	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{C}_6\text{H}_5 \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & \end{array} + \begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & & \text{H} \end{array}$	CEB (caucho de estireno-butadieno)	Neumáticos, artículos de hule
Hexafluoropropeno Fluoruro de vinilideno	$\begin{array}{c} \text{F} & & \text{CF}_3 \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{F} & & \text{F} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H} & & \text{F} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & & \text{F} \end{array}$	Viton	Juntas, sellos
Acilonitrilo 1,3-butadieno	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{CN} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & & \end{array} + \begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & & \text{H} \end{array}$	Caucho de nitrilo	Adhesivos, mangueras
Isobutileno Isopreno	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{CH}_3 \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & & \text{CH}_3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} & & \text{H} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & & \text{H} \end{array}$	Caucho de butilo	Tubos interiores
Acilonitrilo 1,3-butadieno Estireno	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{CN} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & & \end{array} + \begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & & \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H} & & \text{C}_6\text{H}_5 \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & & \end{array}$	ABS (iniciales, en inglés, de los monómeros)	Tuberías, aplicaciones de impacto

Pueden definirse varios tipos de copolímeros distintos, dependiendo de la distribución de las unidades de monómero en la cadena; por ejemplo, si el monómero A se copolimeriza con el monómero B, el producto resultante tiene una

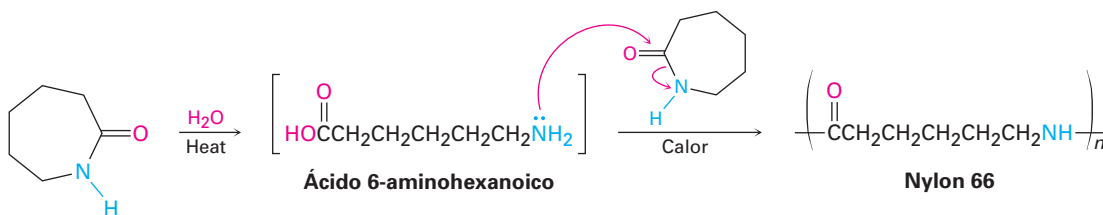
otros. Al igual que las poliamidas (nylons) y los poliésteres que vimos en la sección 21.9, la mayor parte de los polímeros de crecimiento por pasos se producen por la reacción entre dos reactivos bifuncionales; por ejemplo, el nylon 66 se prepara por la reacción del ácido adípico de seis carbonos con la hexametildiamina de seis carbonos (1,6-hexanodiamina). De manera alterna, puede polimerizarse un solo reactivo con dos grupos funcionales distintos. El nylon 6 se prepara por la polimerización de la caprolactama de seis carbonos. La reacción se inicia por la adición de una pequeña cantidad de agua, la cual hidroliza un poco de la caprolactama al ácido 6-aminohexanoico. La adición nucleofílica del grupo amino a la caprolactama propaga la polimerización.



↓ Calor



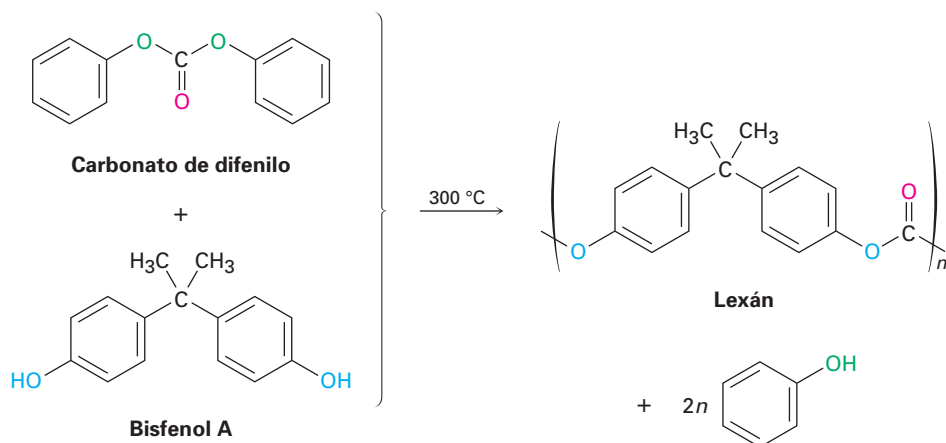
Nylon 66



Caprolactama

Policarbonatos

Los **policarbonatos** son parecidos a los poliésteres, pero su grupo carbonilo está unido a dos grupos $-\text{OR}$, $[\text{O}=\text{C}(\text{OR})_2]$; por ejemplo, el lexán es un policarbonato preparado a partir del carbonato de difenilo y un difenol llamado bisfenol A. El lexán tiene una resistencia al impacto extraordinariamente alta, lo que lo hace valioso para utilizarse en cubiertas protectoras para maquinaria, teléfonos, cascos de seguridad para montar bicicletas y vidrio antibalas.

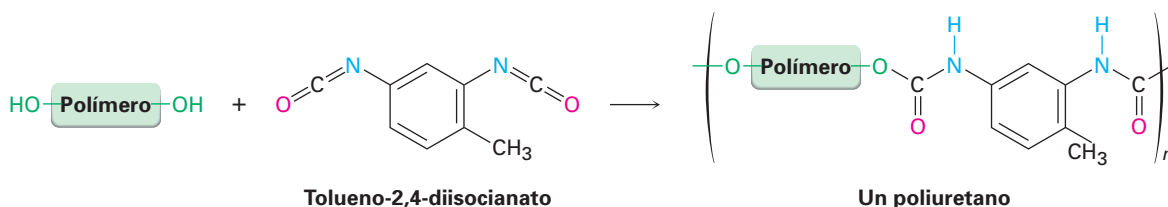


Poliuretanos

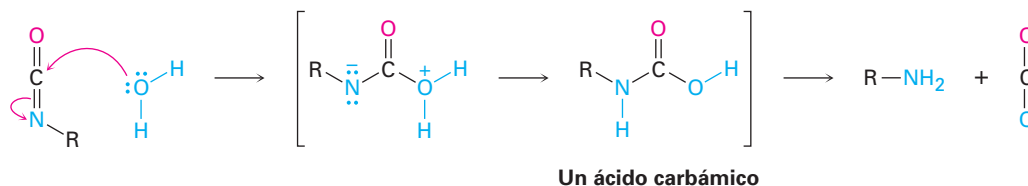
Un *uretano* es un grupo funcional que contiene un carbonilo en el que el carbono carbonílico está unido a un grupo $-\text{OR}$ y a un grupo $-\text{NR}_2$. Como tal, un uretano tiene una estructura intermedia entre un carbonato y una urea.



Un uretano se prepara típicamente por la reacción de adición nucleofílica entre un alcohol y un isocianato ($\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$), por lo que un **poliuretano** se obtiene por la reacción entre un diol y un diisocianato. Por lo general el diol es un polímero de baja masa molecular ($\text{MM} \approx 1000$ uma) con grupos hidroxilo en los extremos; con frecuencia el diisocianato es tolueno-2,4-diisocianato.



Se producen varios tipos diferentes de poliuretanos, dependiendo de la naturaleza del alcohol polimérico utilizado. Un uso principal del poliuretano está en las fibras elásticas de spandex utilizadas para trajes de baño y ropa deportiva. Estos poliuretanos tienen un grado bastante bajo de entrecruzamiento, por lo que el polímero resultante es suave y elástico. Un segundo uso principal de los poliuretanos está en las espumas utilizadas para el aislamiento. El tipo espumoso resulta cuando se adiciona una pequeña cantidad de agua durante la polimerización, lo que da un ácido carbámico intermediario que pierde espontáneamente burbujas de CO_2 .



Por lo general, las espumas de poliuretano se preparan utilizando un *polialcohol* en lugar de un diol como el monómero, por lo que el polímero tiene una gran cantidad de entrecruzamientos tridimensionales. El resultado es una espuma rígida pero ligera adecuada para su uso como aislante térmico en la construcción de edificios y en neveras portátiles.

Problema 31.8 El poli(tereftalato de etileno), o PET (por sus siglas en inglés), es un poliéster utilizado para fabricar botellas de refresco. Se prepara por la reacción de etilenglicol con ácido 1,4-bencenodicarboxílico (ácido tereftálico). Dibuje la estructura del PET.

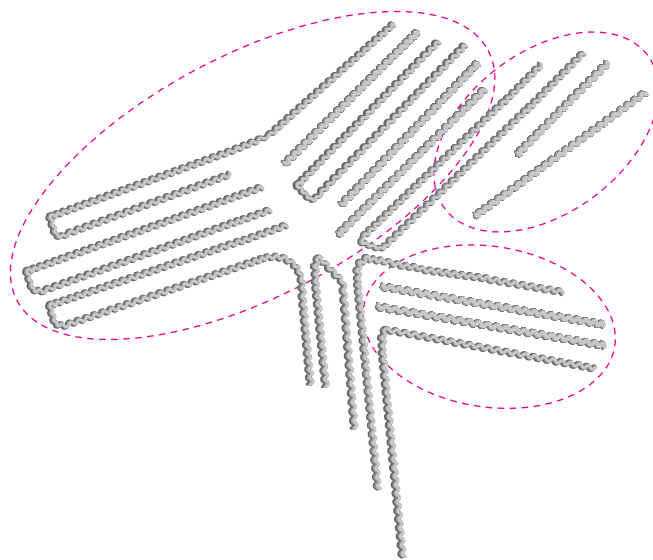
Problema 31.9 Muestre el mecanismo de la reacción de adición nucleofílica de un alcohol con un isocianato para producir un uretano.

31.5 Estructura y propiedades físicas de los polímeros

Los polímeros realmente no son tan diferentes de otras moléculas orgánicas; por supuesto, son mucho más grandes, pero su química es similar a la de las moléculas pequeñas análogas. Por lo tanto, las cadenas de alqueno del polietileno experimentan una halogenación iniciada por radicales, los anillos aromáticos del poliestireno experimentan reacciones típicas de sustitución electrofílica aromática y los enlaces amida de un nylon se hidrolizan por una base acuosa.

La diferencia principal entre las moléculas orgánicas pequeñas y grandes está en sus propiedades físicas; por ejemplo, su gran tamaño significa que los polímeros experimentan fuerzas de van der Waals sustancialmente mayores que las que experimentan las moléculas pequeñas (sección 2.13), pero debido a que las fuerzas de van der Waals sólo operan a distancias pequeñas, son más fuertes en los polímeros parecidos al polietileno de alta densidad, en el que las cadenas pueden empaquetarse de una forma regular. De hecho, muchos polímeros tienen regiones que son esencialmente cristalinas. Estas regiones, llamadas **cristalitos**, consisten en porciones altamente ordenadas en las que las cadenas de polímero en zigzag se mantienen unidas por la fuerza de van der Waals (figura 31.2).

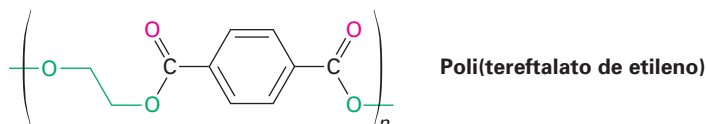
Figura 31.2 Cristalitos en el polietileno lineal. Las cadenas largas de polímero se arreglan en líneas paralelas en las regiones de los cristalitos.



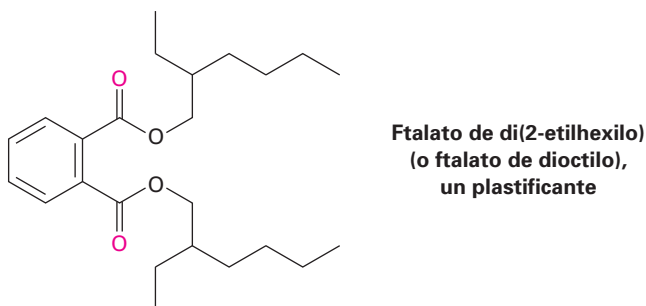
Como podría esperarse, la cristalinidad del polímero se ve fuertemente afectada por los requerimientos estéricos de los grupos sustituyentes en las cadenas. El polietileno lineal es altamente cristalino, pero el poli(metacrilato de metilo) no es cristalino debido a que las cadenas no pueden empaquetarse estrechamente de una forma regular. Los polímeros con un grado elevado de cristalinidad son por lo general duros y durables. Cuando se calientan, las regiones cristalinas se fusionan a la **temperatura de transición de fusión, T_f** , para dar un material amorfo.

Los polímeros no cristalinos amorfos como el poli(metacrilato de metilo), se venden bajo el nombre comercial de Plexiglás, tienen poco o ningún ordenamiento de intervalo largo entre las cadenas y no obstante pueden ser muy duros a la temperatura ambiente. Cuando se calientan, el polímero amorfo duro se convierte en suave y flexible hasta un punto llamado **temperatura de transición vítrea, T_v** . La mayor parte de la síntesis de los polímeros se basa en encontrar métodos para controlar el grado de cristalinidad y la temperatura de transición vítrea, por consiguiente, esto le imparte propiedades útiles al polímero.

En general, los polímeros pueden dividirse en cuatro categorías principales, dependiendo de su comportamiento físico: *termoplásticos*, *fibras*, *elastómeros* y *resinas termoendurecibles*. Los **termoplásticos** son los polímeros en los que la gente piensa cuando se menciona la palabra *plástico*. Estos polímeros tienen una T_V alta y, por lo tanto, son duros a la temperatura ambiente pero se vuelven suaves y viscosos cuando se calientan; como resultado, pueden moldearse en juguetes, cuentas, cubiertas para teléfono o cualquiera de los miles de otros artículos. Debido a que los termoplásticos tienen poco o ningún entrecruzamiento, las cadenas individuales pueden deslizarse una sobre otra en la fundición. Algunos polímeros termoplásticos, como el poli(metacrilato de metilo) y el poliestireno, son amorfos y no cristalinos; otros, como el polietileno y el nylon, son parcialmente cristalinos. Entre los termoplásticos mejor conocidos está el poli(tereftalato de etileno), o PET, utilizado para fabricar botellas de refresco.



Los **plastificantes**, moléculas orgánicas pequeñas que actúan como lubricantes entre las cadenas, se adicionan con frecuencia a los termoplásticos para prevenir que se vuelvan quebradizos a temperatura ambiente. Un ejemplo es el poli(cloruro de vinilo), el cual se quiebra cuando es puro, pero se vuelve flexible y plegable cuando se le adiciona un plastificante. De hecho, la mayor parte de las bolsas de goteo utilizadas en los hospitales para suministrar por vía intravenosa disoluciones salinas, están hechas de poli(cloruro de vinilo), aunque ahora están fabricando otros materiales. Los ftalatos de dialquilo como el ftalato de di(2-etilhexilo) (generalmente llamado ftalato de dioctilo) se utilizan comúnmente como plastificantes, aunque han surgido dudas acerca de su seguridad. La Administración de Fármacos y Alimentos de E.U. (FDA, por sus siglas en inglés) ha aconsejado el uso de materiales alternos con determinados pacientes e infantes pero no ha encontrado evidencia de toxicidad para la mayor parte de los pacientes.

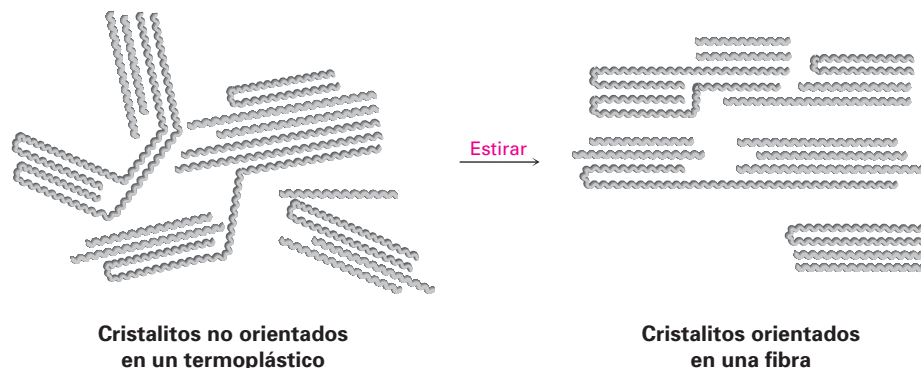


Las **fibras** son hilos delgados que se producen por extrucción de un polímero fundido a través de orificios pequeños en un molde, o hilador. Las fibras se enfrían y estiran, lo cual orienta las regiones de cristalito a lo largo del eje de la fibra e imparte una resistencia a la tensión considerable (figura 31.3). El nylon, el dacrón y el polietileno tienen la estructura semicristalina necesaria para derivarse en fibras orientadas.

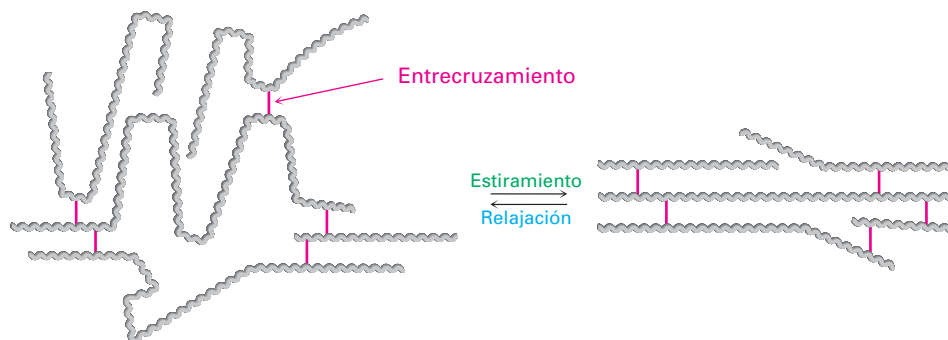
Los **elastómeros** son polímeros amorfos que presentan la capacidad de estirarse y recuperar sus formas originales. Estos polímeros deben tener valores de T_V bajos y una pequeña cantidad de entrecruzamiento para evitar que las cade-

Figura 31.3

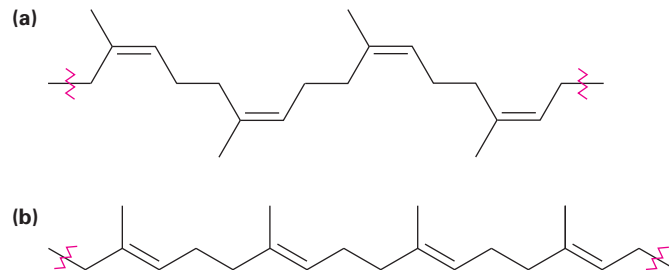
Regiones de cristalito orientadas en una fibra de polímero.



nas se deslicen unas sobre otras. Además, las cadenas deben tener una forma irregular para evitar la formación de cristalitas. Cuando se estiran, las cadenas enrolladas al azar se extienden y orientan a lo largo de la dirección de las que fueron jaladas; sin embargo, las fuerzas de van der Waals son tan débiles y escasas como para mantener esta orientación, por lo que el elastómero vuelve a su estado de enrollamiento aleatorio cuando se libera de la fuerza de estiramiento (figura 31.4).

Figura 31.4 Formas no estirada y estirada de un elastómero.

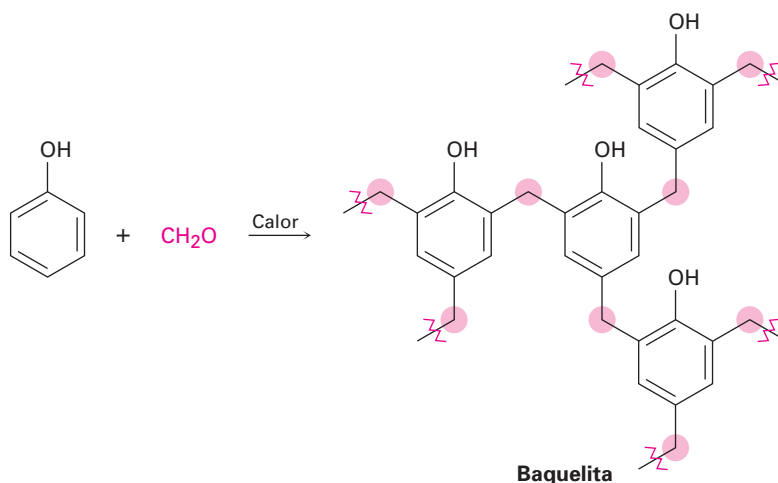
El caucho natural (*Enfocado a...* del capítulo 7) es el ejemplo más común de un elastómero. El caucho tiene cadenas largas y el entrecruzamiento ocasional necesario para la elasticidad, pero su geometría irregular evita el empaquetamiento estrecho de las cadenas en cristalitas; por el contrario, la gutapercha es altamente cristalina y no es un elastómero (figura 31.5).

Figura 31.5 (a) El caucho natural es elástico y no cristalino debido a la geometría cis del enlace doble, pero (b) la gutapercha no es elástica y es cristalina debido a que su geometría permite un mejor empaquetamiento de las cadenas.

Las **resinas termoendurecibles** son polímeros que se vuelven altamente entrecruzados y se solidifican en una masa dura e insoluble, cuando se calientan. La *baquelita*, una resina termoendurecible producida por primera vez en 1907, ha estado en uso comercial por más tiempo que cualquier otro polímero

sintético. Se utiliza ampliamente en partes moldeadas, adhesivos, recubrimientos e incluso en aplicaciones a elevada temperatura como los conos de nariz de los misiles.

Químicamente, la baquelita es una *resina fenólica*, producida por la reacción de fenol y formaldehído. Al calentarse, se elimina el agua, se forman muchos entrecruzamientos y el polímero se endurece en una masa parecida a la de una roca. El entrecruzamiento en la baquelita y en otras resinas termoendurecibles es tridimensional y es tan extenso que no podemos realmente hablar de “cadenas” de polímero. Una pieza de baquelita es esencialmente una molécula grande.



Problema 31.10 ¿Qué producto esperarías obtener de la hidrogenación catalítica del caucho natural? ¿El producto sería sindiotáctico, atáctico o isotáctico?

Problema 31.11 Proponga un mecanismo para explicar la formación de baquelita a partir de la polimerización catalizada por un ácido de fenol y formaldehído.

Enfocado a . . .



Polímeros biodegradables

La elevada estabilidad química de muchos polímeros es tanto una bendición como una maldición. La resistencia al calor y al desgaste, así como la durabilidad, son características muy apreciadas en las fibras textiles, en los cascos para montar bicicleta, las tuberías subterráneas, las envolturas para alimentos y en muchos otros artículos. Pero cuando estos artículos dejan de ser útiles, su eliminación se convierte en un problema.

La mejor solución a esto es el reciclaje de los polímeros indeseables, y por ello seis tipos de plásticos de uso común se marcan con frecuencia con códigos identificadores asignados por la Sociedad de la Industria de los Plásticos

(continúa)



© Joy Fera

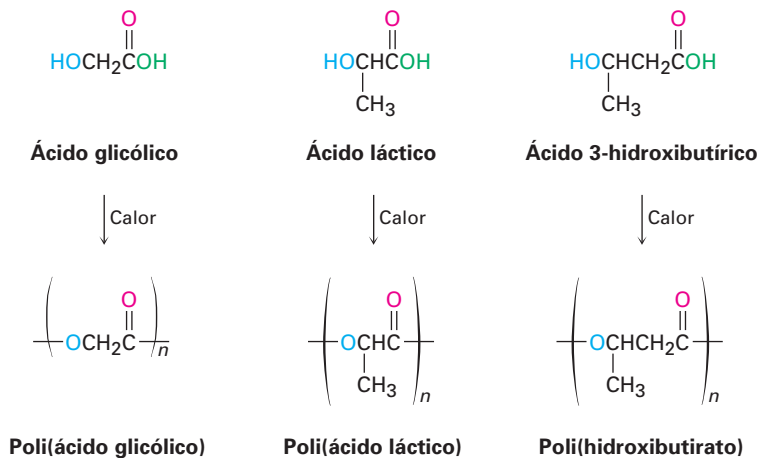
¿Qué les pasa a los plásticos que terminan aquí?

(tabla 31.2). Después de ser clasificados por tipo, los artículos por reciclarse se convierten en pequeños pedazos, se lavan, secan y funden para volver a utilizarse. Por ejemplo, las botellas de refresco se preparan a partir del poli(tereftalato de etileno) reciclado, las bolsas de basura se fabrican a partir del polietileno de baja densidad reciclado, y los muebles para jardín se construyen a partir del polipropileno y plásticos mezclados reciclados.

Tabla 31.2 Plásticos reciclables

Polímero	Código de reciclaje	Uso
Poli(tereftalato de etileno)	1—PET	Botellas de refresco
Polietileno de alta densidad	2—HDPE	Botellas
Poli(cloruro de vinilo)	3—V	Tapetes
Polietileno de baja densidad	4—DPE	Bolsas para abarrotos
Polipropileno	5—PP	Mobiliario
Poliestireno	6—PS	Artículos moldeados
Plásticos mezclados	7	Bancas, tablas de plástico

Sin embargo, con frecuencia los plásticos simplemente se tiran en lugar de reciclarse, por lo tanto, se ha realizado mucho trabajo en el desarrollo de los polímeros *biodegradables*, los cuales pueden ser desintegrados rápidamente por los microorganismos del suelo. Entre los polímeros biodegradables más comunes están el ácido poliglicólico (PGA, por sus siglas en inglés), el ácido poliláctico (PLA, por sus siglas en inglés) y el polihidroxibutirato (PHB). Todos son poliésteres y, por lo tanto, susceptibles a la hidrólisis de sus enlaces éster. Se han encontrado una cantidad particularmente amplia de usos para los copolímeros de PGA con PLA; por ejemplo, un copolímero 90/10 de ácido poliglicólico con ácido poliláctico, se utiliza para fabricar suturas absorbibles, las cuales son degradadas y absorbidas completamente por el organismo en un plazo de 90 días después de la cirugía.



atáctico, 1209
 catalizador de Ziegler-Natta, 1209
 copolímero, 1210
 copolímero en bloque, 1212
 copolímero injertado, 1212
 cristalito, 1215
 elastómero, 1216
 fibra, 1216
 homopolímero, 1210
 isotáctico, 1209
 plastificante, 1216
 policarbonato, 1213
 polímero de crecimiento en cadena, 1207
 polímero de crecimiento por pasos, 1212
 poliuretano, 1214
 resina termoendurecible, 1217
 sindiotáctico, 1209
 temperatura de transición de fusión (T_f), 1215
 temperatura de transición vítrea (T_v), 1215
 termoplástico, 1216

RESUMEN Y TÉRMINOS CLAVE

Los polímeros sintéticos pueden clasificarse como polímeros de crecimiento en cadena o polímeros de crecimiento por pasos. Los **polímeros de crecimiento en cadena** se preparan por la polimerización de reacción en cadena de *monómeros de vinilo* en presencia de un radical, un anión o un catión iniciador. En algunas ocasiones se utiliza la polimerización por radicales, pero los alquenos como el 2-metilpropeno que tienen sustituyentes donadores de electrones en el enlace doble se polimerizan fácilmente por una ruta catiónica a través de carbocationes intermediarios. De manera similar, los monómeros como el α -cianoacrilato de metilo que tienen sustituyentes atractores de electrones en el enlace doble se polimerizan por una ruta aniónica de adición conjugada.

La copolimerización de dos monómeros da un producto con propiedades distintas a las de los homopolímeros: los **copolímeros injertados** y los **copolímeros en bloque** son dos ejemplos.

La polimerización de alquenos puede realizarse de una manera controlada utilizando un **catalizador de Ziegler-Natta**. La polimerización de Ziegler-Natta minimiza la cantidad de ramificaciones de la cadena en el polímero y conduce a cadenas estereorregulares-**isotácticas** (sustituyentes en el mismo lado de la cadena) o **sindiotácticas** (sustituyentes en lados alternados de la cadena), en lugar de **atácticas** (sustituyentes dispuestos aleatoriamente).

Los **polímeros de crecimiento por pasos**, la segunda clase principal de polímeros, se preparan por las reacciones entre moléculas bifuncionales, con los enlaces individuales en el polímero formado independientemente uno del otro. Los **policarbonatos** se forman a partir de un diéster y un diol y los **poliuretanos** se forman a partir de un diisocianato y un diol.

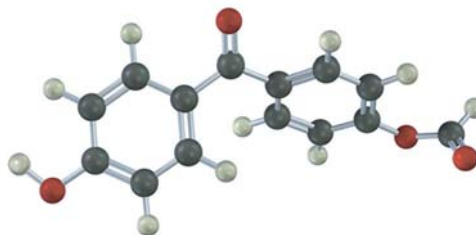
La química de los polímeros sintéticos es similar a la química de las moléculas pequeñas con los mismos grupos funcionales, pero las propiedades físicas de los polímeros son afectadas enormemente por su tamaño. Los polímeros pueden clasificarse por sus propiedades físicas en cuatro grupos: **termoplásticos**, **fibras**, **elastómeros** y **termoendurecibles**. Las propiedades de cada grupo pueden explicarse por la estructura, el grado de cristalinidad y la cantidad de entrecruzamiento que contienen.

EJERCICIOS

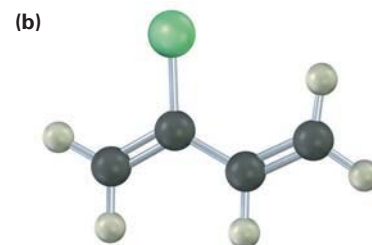
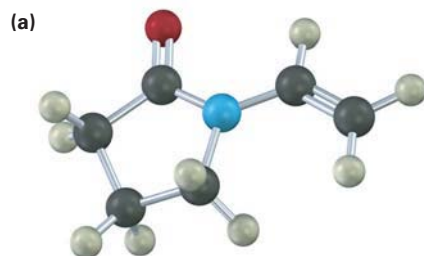
VISUALIZACIÓN DE LA QUÍMICA

(Los problemas 31.1 a 31.11 aparecen dentro del capítulo.)

31.12 Identifique la clase estructural a la cual pertenece el polímero siguiente y muestre la estructura de las unidades de monómero utilizados para prepararlo:

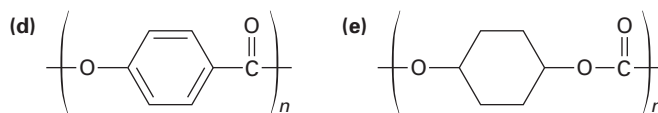
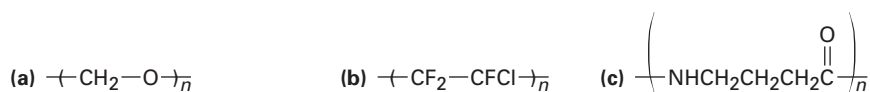


31.13 Muestre las estructuras de los polímeros que pueden prepararse a partir de los siguientes monómeros (amarillo-verde = Cl):



PROBLEMAS ADICIONALES

31.14 Identifique las unidades de monómero a partir de las cuales se preparó cada uno de los siguientes polímeros y diga si cada uno es un polímero de crecimiento en cadena o de crecimiento por pasos.



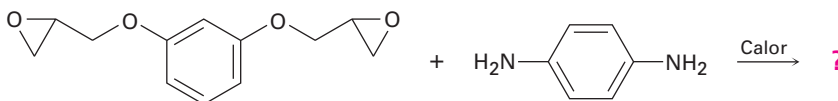
31.15 Dibuje una representación tridimensional de los segmentos de los siguientes polímeros:

- (a) Poli(acrilonitrilo) *sindiotáctico* (b) poli(metacrilato de metilo) *atáctico*
 (c) Poli(cloruro de vinilo) *isotáctico*

31.16 Dibuje la estructura del Kodel, un poliéster preparado por el calentamiento del 1,4-bencendicarboxilato de dimetilo con 1,4-bis(hidroximetil)ciclohexano



31.17 Dibuje la estructura del polímero que resulta del calentamiento del epóxido y la diamina siguientes:



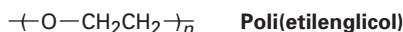
31.18 El Nomex, una poliamida utilizada en aplicaciones como en la ropa retardadora del fuego, se prepara por la reacción de 1,3-bencendiamina con cloruro de 1,3-bencendicarbonilo. Muestre la estructura del Nomex.

31.19 El nylon 10,10 es un polímero extremadamente duro y fuerte utilizado para reforzar varillas para concreto. Dibuje un segmento del nylon 10,10 y muestre sus unidades de monómero.

31.20 El 1,3-ciclopentadieno experimenta una polimerización térmica para producir un polímero que no tiene enlaces dobles en la cadena. Al calentarse intensamente, el polímero se descompone para regenerar el ciclopentadieno. Proponga una estructura para el polímero.

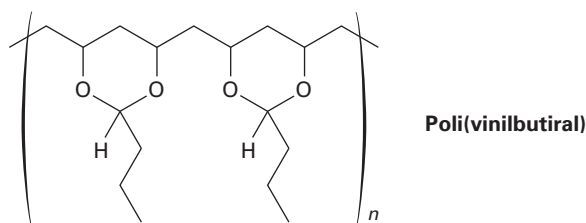
31.21 Cuando el estireno, $C_6H_5CH=CH_2$, se copolimeriza en presencia de un porcentaje bajo de *p*-divinilbenceno, se obtiene un polímero duro, insoluble y entrecruzado. Muestre cómo ocurre este entrecruzamiento de las cadenas del poliestireno.

31.22 El poli(etilenglicol), o Carbowax, se prepara por la polimerización aniónica del óxido de etileno utilizando NaOH como catalizador. Proponga un mecanismo.

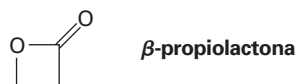


31.23 El nitroetileno, $H_2C=CHNO_2$, es un compuesto sensible que debe prepararse con mucho cuidado. El intento de purificación del nitroetileno por destilación resulta con frecuencia en una baja recuperación del producto y una cubierta blanca en las paredes interiores del aparato de destilación. Explique.

31.24 El poli(vinilbutiral) se utiliza como laminado plástico en la preparación de cristales de seguridad para los parabrisas de automóvil. ¿Cómo sintetizaría este polímero?

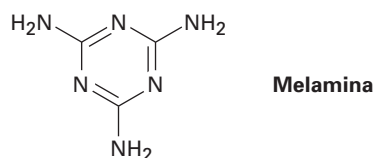


- 31.25 ¿Cuál es la estructura del polímero producido por la polimerización aniónica de la β -propiolactona utilizando NaOH como catalizador?

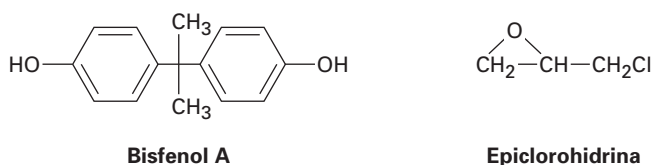


- 31.26 El gliptal es una resina termoendurecible altamente entrecruzada producida por el calentamiento de glicerol y anhídrido ftálico (anhídrido del ácido 1,2-bencendicarboxílico). Muestre la estructura de un segmento representativo del gliptal.

- 31.27 El Melmac, una resina termoendurecible utilizada con frecuencia para fabricar platos de plástico, se prepara calentando melamina con formaldehído. Observe la estructura de la baquelita que se muestra en la sección 31.5 y proponga una estructura para el Melmac.

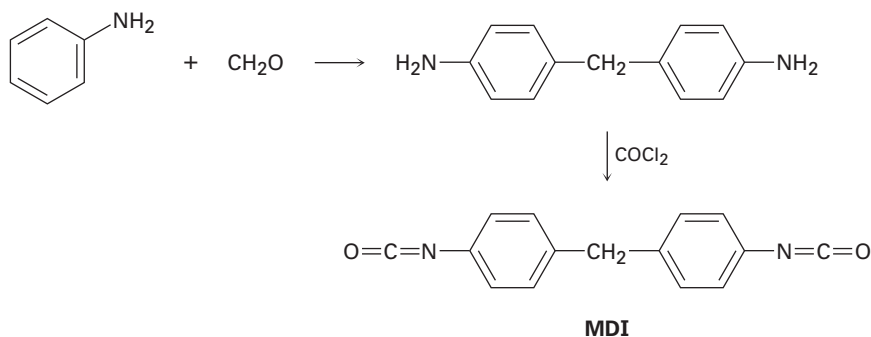


- 31.28 Los adhesivos epóxicos son resinas entrecruzadas preparadas en dos pasos. El primer paso involucra la reacción S_N2 de la sal disódica del bisfenol A con epíclorohidrina para formar un prepolímero de baja masa molecular. Este prepolímero se "cura" en una resina entrecruzada por el tratamiento con una triamina como $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$.



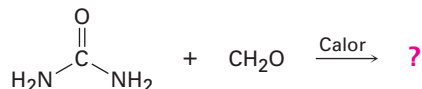
- (a) ¿Cuál es la estructura del prepolímero?
 (b) ¿Cómo la adición de la triamina al prepolímero resulta en el entrecruzamiento?

- 31.29 La espuma de poliuretano utilizada para el asilamiento doméstico utiliza metanodifenildiisocianato (MDI) como monómero. El MDI se prepara por la reacción catalizada por un ácido de anilina con formaldehído, seguida por el tratamiento con fosgeno, $COCl_2$. Proponga un mecanismo para ambos pasos.

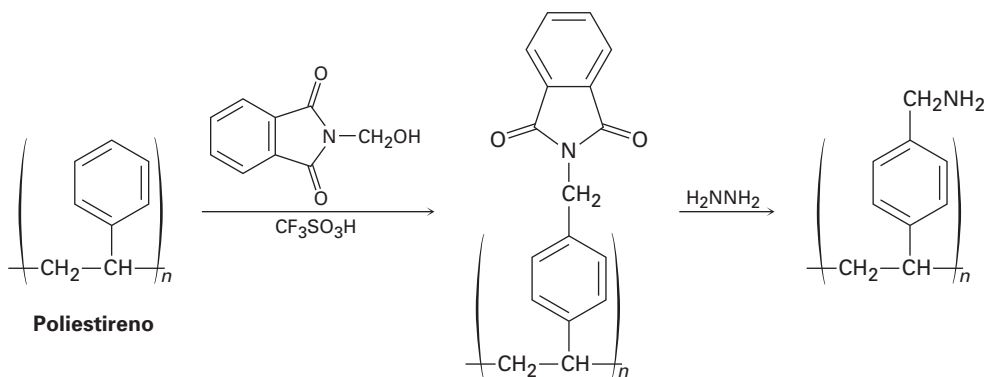


31.30 Escriba la estructura de un segmento representativo del poliuretano preparado por la reacción de etilenglicol con MDI (problema 31.29).

31.31 Las salas para fumar del Hindenburg y de otros dirigibles que utilizaban hidrógeno en la década de 1930 estaban aisladas con espumas del polímero de urea-formaldehído. La estructura del polímero es altamente entrecruzada, parecida a la de la baquelita (sección 31.5). Proponga una estructura



31.32 La resina polimérica utilizada para la síntesis en fase sólida de péptidos de Merrifield (sección 26.8) se prepara tratando el poliestireno con *N*-(hidroximetil)ftalimida y ácido trifluorometanosulfónico, seguido por la reacción con hidracina. Proponga un mecanismo para ambos pasos.



31.33 El 2-etil-1-hexanol, utilizado en la síntesis del plastificante ftalato de di(2-etilhexilo), se prepara comercialmente a partir del butanal. Muestre la ruta de síntesis probable.

Nomenclatura de los compuestos orgánicos polifuncionales

Con más de 30 millones de compuestos orgánicos conocidos hasta ahora y miles más que se crean a diario, nombrarlos es un verdadero problema. Parte del problema se debe a la gran complejidad de las estructuras orgánicas, pero parte se debe al hecho de que los nombres químicos tienen más de un propósito. Para el Servicio de Resumen Químico (CAS, por sus siglas en inglés), el cual cataloga e indexa la literatura química mundial, cada compuesto tiene sólo un nombre correcto. Sería un caos si la mitad de las entradas para el CH_3Br fueran indexadas bajo la "M" para bromuro de metilo y bajo la "B" para el bromometano. Además, un nombre para el CAS debe ser estrictamente sistemático de tal manera que puede ser asignado e interpretado por las computadoras; no se permiten los nombres comunes.

Sin embargo, las personas tienen requerimientos diferentes a los de las computadoras. Para las personas, es decir, los químicos en su lenguaje y en sus comunicaciones escritas, es mejor que un nombre químico pueda pronunciarse y que sea lo más sencillo de asignar e interpretar. Además, es conveniente que los nombres sigan precedentes históricos, incluso si ello significa que un compuesto bastante conocido en particular podría tener más de un nombre. Las personas pueden comprender fácilmente que el bromometano y el bromuro de metilo ambos se refieren al CH_3Br .

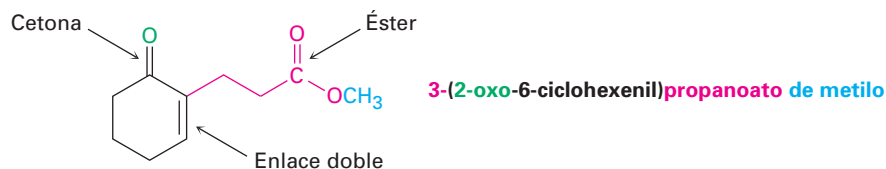
Como notó en el libro, los químicos utilizan de forma predominante el sistema de nomenclatura diseñado y mantenido por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (o IUPAC, por sus siglas en inglés). Las reglas para la nomenclatura de los compuestos monofuncionales fueron presentadas en el li-

Tabla A.1 Reglas de nomenclatura para los grupos funcionales

Grupo funcional	Sección del libro	Grupo funcional	Sección del libro
Ácidos carboxílicos	20.1	Compuestos aromáticos	15.1
Alcanos	3.4	Ésteres	21.1
Alcoholes	17.1	Éteres	18.1
Aldehídos	19.1	Fenoles	17.1
Alquenos	6.3	Fosfatos de acilo	21.1
Alquinos	8.1	Haluros de ácido	21.1
Amidas	21.1	Haluros de alquilo	10.1
Aminas	24.1	Nitrilos	20.1
Anhídridos de ácido	21.1	Sulfuros	18.8
Cetonas	19.1	Tioésteres	21.1
Cicloalcanos	4.1	Tioles	18.8

bro a medida que se introdujo un nuevo grupo funcional, y en la tabla A.1 se da una lista donde pueden encontrarse estas reglas.

La nomenclatura de un compuesto monofuncional es razonablemente directa, pero con frecuencia aun los químicos experimentados encuentran problemas cuando se enfrentan con la nomenclatura de un compuesto polifuncional complejo. Por ejemplo, considere el compuesto siguiente. Tiene tres grupos funcionales, éster, cetona y C=C, ¿pero cómo se nombraría? ¿Cómo un éster con una terminación *-oato*, cómo una cetona con una terminación *-ona*, o cómo un alqueno con una terminación *-eno*? Su nombre real es 3-(2-oxo-6-ciclohexenil)propanoato de metilo.



El nombre de una molécula orgánica polifuncional tiene cuatro partes, sufijo, nombre base, prefijos y localizador, los cuales pueden identificarse y expresarse en el orden y el formato apropiados. Veamos cada una de las cuatro.

Parte 1 del nombre. El sufijo: precedencia del grupo funcional

Aunque una molécula orgánica polifuncional podría contener varios grupos funcionales distintos, sólo debemos elegir un sufijo para propósitos de la nomenclatura. No es correcto utilizar dos sufijos, por lo tanto, el cetoéster **1** debe nombrarse como una cetona con un sufijo *-ona* o como un éster con sufijo *-oato* pero no puede nombrarse como un *-onoato*. De manera similar, el amino alcohol **2** debe nombrarse como un alcohol (*-ol*) o como una amina (*-amina*) pero no puede nombrarse como una *-olamina* o un *-aminol*.



La única excepción a la regla del requerimiento de un solo sufijo es cuando se nombran compuestos que tienen dobles enlaces o triples; por tanto, el ácido insaturado $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ es ácido 3-butenoico y el alcohol acetilénico $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ es 4-pentin-1-ol.

¿Cómo elegimos qué sufijo utilizar? Los grupos funcionales se dividen en dos clases, **grupos principales** y **grupos subordinados**, como se muestra en la tabla A.2. Los grupos principales pueden citarse como prefijos o como sufijos, mientras que los grupos subordinados sólo se citan como prefijos. Dentro de los grupos principales, se ha establecido un orden de prioridad, con el sufijo apropiado para un compuesto dado determinado por la elección del grupo principal con la prioridad más alta. Por ejemplo en la tabla A.2 se indica que el cetoéster **1** se nombraría como un éster en lugar de una cetona debido a que un grupo funcional éster tiene una mayor prioridad que una cetona. De manera similar, el amino alcohol **2** se nombraría como un alcohol en lugar de una ami-

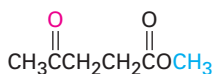


Tabla A.2 | Clasificación de los grupos funcionales^a

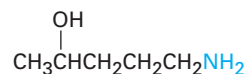
Grupo funcional	Nombre como sufijo	Nombre como prefijo
Grupos principales		
Ácidos carboxílicos	ácido -oico ácido -carboxílico	carboxi
Anhídridos de ácido	anhídrido -oico anhídrido -carboxílico	—
Ésteres	-oato -carboxilato	alcoxicarbonilo
Tioésteres	-tioato -carbatioato	alquiltiocarbonilo
Haluros de ácido	haluro de -oilo haluro de -carbonilo	halocarbonilo
Amidas	-amida -carboxamida	carbamoilo
Nitrilos	-nitriilo -carbonitriilo	ciano
Aldehídos	-al -carbaldehído	oxo
Cetonas	-ona	oxo
Alcoholes	-ol	hidroxi
Fenoles	-ol	hidroxi
Tioles	-tiol	mercapto
Aminas	-amina	amino
Iminas	-imina	imino
Éteres	éter	alcoxi
Sulfuros	sulfuro	alquiltio
Disulfuros	disulfuro	—
Alquenos	-eno	—
Alquinos	-ino	—
Alcanos	-ano	—
Grupos subordinados		
Azidas	—	azido
Haluros	—	halo
Compuestos nitro	—	nitro

^aLos grupos principales se enlistan en orden de prioridad decreciente; los grupos subordinados no tienen orden de prioridad.

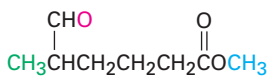
na. Por lo tanto, el nombre de **1** es 4-oxopentanoato de metilo y el nombre de **2** es 5-amino-2-pentanol. Se muestran otros ejemplos:



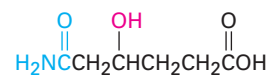
1. 4-oxopentanoato de metilo
(un éster con un grupo ceto)



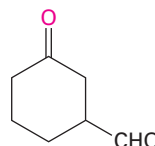
2. 5-amino-2-pentanol
(un alcohol con un grupo amina)



3. 5-metil-6-oxohexanoato de metilo
(un éster con un grupo aldehído)



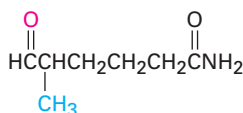
4. Ácido 5-carbamoilo-4-hidroxipentanoico
(un ácido carboxílico con grupos amida y alcohol)



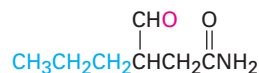
5. 3-oxociclohexanocarbaldehído
(un aldehído con un grupo cetona)

Parte 2 del nombre. El nombre base: selección de la cadena o anillo principal

Por lo regular es fácil identificar la cadena principal o nombre base de un compuesto orgánico polifuncional. Si el grupo principal con la prioridad más alta es parte de una cadena abierta, el nombre base es el de la cadena más larga que contiene el número mayor de grupos principales. Por ejemplo, los compuestos **6** y **7** son amidas aldehído isoméricas, las cuales deben nombrarse como amidas en lugar de como aldehídos de acuerdo con la tabla A.2. La cadena más larga en el compuesto **6** tiene seis carbonos y, por lo tanto, la sustancia se nombra como 5-metil-6-oxohexanamida. El compuesto **7** también tiene una cadena de seis carbonos, pero la cadena más larga que contiene los grupos funcionales principales sólo tiene cuatro carbonos. El nombre correcto de **7** es 4-oxo-3-propilbutanamida.



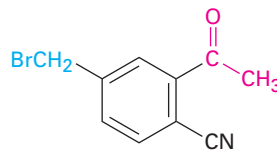
6. 5-metil-6-oxohexanamida



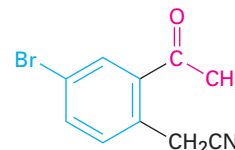
7. 4-oxo-3-propilbutanamida

Si el grupo principal con la prioridad más alta está unido a un anillo, el nombre base es el del sistema de anillo. Por ejemplo, los compuestos **8** y **9** son nitrilos ceto isoméricos y deben nombrarse como nitrilos de acuerdo con la tabla A.2. La sustancia **8** se nombra como benzonitrilo debido a que el grupo funcional $-\text{CN}$ es un sustituyente en el anillo aromático, pero la sustancia **9** se nombra como acetnitrilo debido a que el grupo funcional $-\text{CN}$ está en una cadena abierta. Los nombres correctos son 2-acetil-4-(bromometil)benzonitrilo (**8**) y (2-acetil-4-bromofenil)acetnitrilo (**9**).

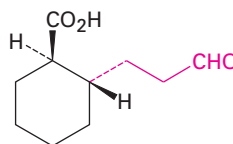
Como otros ejemplos, los compuestos **10** y **11** son ceto ácidos y deben nombrarse como ácidos, pero el nombre base en **10** es el del sistema de anillo (ácido ciclohexanocarboxílico) y el nombre base en **11** es el de una cadena abierta (ácido propanoico). Los nombres completos son ácido *trans*-2-(3-oxopropil)ciclohexanocarboxílico (**10**) y ácido 3-(2-oxociclohexil)-propanoico (**11**).



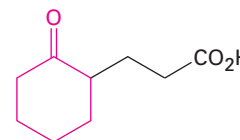
8. 2-acetil-4-(bromometil)benzonitrilo



9. (2-acetil-4-bromofenil)acetone nitrilo



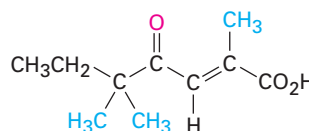
10. Ácido *trans*-2-(3-oxopropil) ciclohexanocarboxílico



11. Ácido 3-(2-oxociclohexil)propanoico

Partes 3 y 4 del nombre. Los prefijos y los localizadores

Ya establecidos el nombre base y el sufijo, el siguiente paso es identificar y dar número, o *localizadores*, a todos los sustituyentes en la cadena o anillo principal (o base). Estos sustituyentes incluyen todos los grupos alquilo y todos los grupos funcionales aparte del citado en el sufijo. Por ejemplo, el compuesto **12** contiene tres grupos funcionales diferentes (carboxilo, ceto y enlace doble). Debido a que el grupo carboxilo es el de prioridad más alta y a que la cadena más larga que contiene los grupos funcionales tiene siete carbonos, el compuesto **12** es un ácido heptanoico. Además, la cadena principal tiene un sustituyente ceto (oxo) y tres grupos metilo. Al numerar desde el extremo más cercano al grupo funcional con la prioridad más alta, el compuesto **12** se nombra ácido (*E*)-2,5,5-trimetil-4-oxo-2-heptenoico. Vuelva a observar algunos de los otros compuestos que hemos nombrado para ver otros ejemplos de cómo se asignan los prefijos y los localizadores.



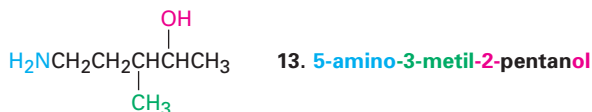
12. Ácido (*E*)-2,5,5-trimetil-4-oxo-2-heptenoico

Cómo se escribe el nombre

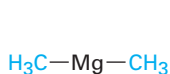
Con las partes del nombre ya establecidas, se escribe el nombre completo. Se aplican varias reglas adicionales:

- Orden de los prefijos.** Cuando se han identificado los sustituyentes, se ha numerado la cadena principal y se han asignado los multiplicadores apropiados como *di-* y *tri-*, se escribe el nombre con los sustituyentes enlistados en

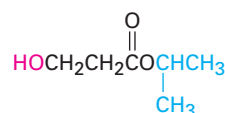
orden alfabético en lugar de numérico. Con frecuencia los multiplicadores como *di-* y *tri-* no se utilizan para propósitos de alfabetización, pero sí se utiliza el prefijo *iso-*.



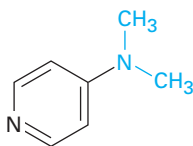
2. **Uso de guiones, nombres de una o múltiples palabras.** La regla general es determinar si el nombre base es por sí mismo un elemento o un compuesto. De ser así, el nombre se escribe como una sola palabra; si no, el nombre se escribe como múltiples palabras. Por ejemplo, el metilbenceno se escribe como una sola palabra debido a que el nombre base (benceno) es por sí mismo un compuesto. Sin embargo, el éter dietílico se escribe como dos palabras debido a que la palabra —éter— es el nombre de una clase en lugar del nombre de un compuesto. A continuación algunos otros ejemplos:



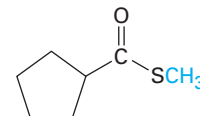
14. **Dimetilmagnesio**
(una palabra, debido a que el magnesio es un elemento)



15. **3-hidroxipropanoato de isopropilo**
(dos palabras, debido a que el "propanoato" no es un compuesto)

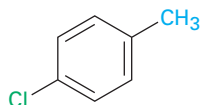


16. **4-(dimetilamino)piridina**
(una palabra, debido a que la piridina es un compuesto)

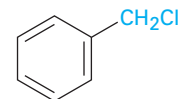


17. **Ciclopentanocarboxiato de metilo**
(dos palabras, debido a que el "ciclopentanocarboxiato" no es un compuesto)

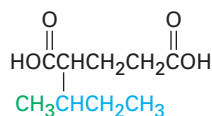
3. **Paréntesis.** Los paréntesis se utilizan para denotar sustituyentes complejos cuando de otra manera surgiría una ambigüedad. Por ejemplo, el clorometilbenceno tiene dos sustituyentes en un anillo de benceno, pero el (clorometil) benceno sólo tiene un sustituyente complejo. Nótese que la expresión entre paréntesis no se separa por guiones del resto del nombre.



18. **p-clorometilbenceno**



19. **(Clorometil)benceno**



20. **Ácido 2-(1-metilpropil)pentanodioico**



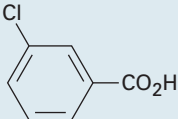
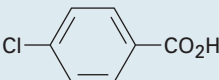
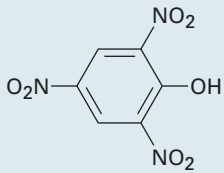
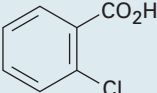
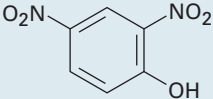
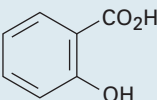

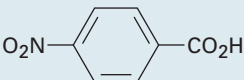
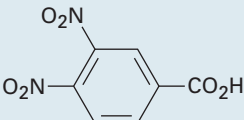
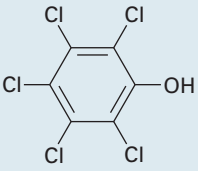
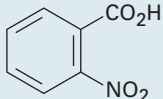
Bibliografía adicional


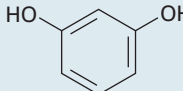
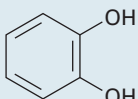
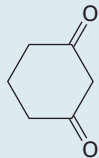
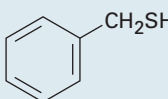
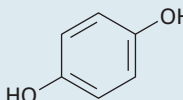
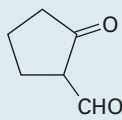
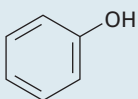
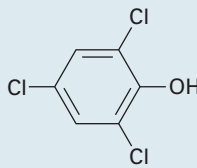
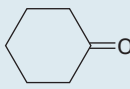
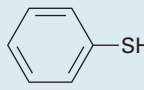
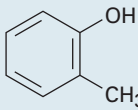
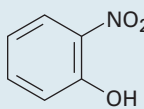
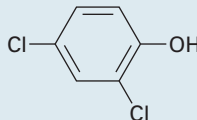
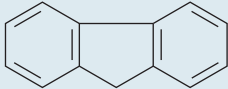
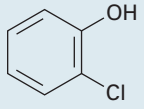
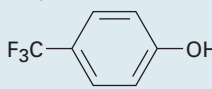

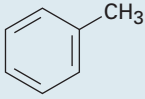

Pueden encontrarse otras explicaciones de las reglas de la nomenclatura en química orgánica en <http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature/> y en las siguientes referencias:

1. "A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds", CRC Press, Boca Raton, FL, 1993.
2. "Nomenclature of Organic Chemistry, sections A, B, C, D, E, F y H", International Union of Pure and Applied Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1979.

B

Constantes de acidez para algunos compuestos orgánicos

Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
CH_3SO_3H	-1.8	CH_2ClCO_2H	2.8		3.8
$CH(NO_2)_3$	0.1	$HO_2CCH_2CO_2H$	2.8; 5.6		4.0
	0.3	CH_2BrCO_2H	2.9	$CH_2BrCH_2CO_2H$	4.0
CCl_3CO_2H	0.5		3.0		4.1
CF_3CO_2H	0.5		3.0		4.2
CBr_3CO_2H	0.7	$CH_2I_2CO_2H$	3.2	$H_2C=CHCO_2H$	4.2
$HO_2C\equiv CCO_2H$	1.2; 2.5	$CHOCO_2H$	3.2	$HO_2CCH_2CH_2CO_2H$	4.2; 5.7
HO_2CCO_2H	1.2; 3.7		3.4	$HO_2CCH_2CH_2CH_2CO_2H$	4.3; 5.4
$CHCl_2CO_2H$	1.3		3.5		4.5
$CH_2(NO_2)CO_2H$	1.3	$HSCH_2CO_2H$	3.5; 10.2	$H_2C=C(CH_3)CO_2H$	4.7
$HC\equiv CCO_2H$	1.9	$CH_2(NO_2)_2$	3.6	CH_3CO_2H	4.8
$ZHO_2CCH=CHCO_2H$	1.9; 6.3	$CH_3OCH_2CO_2H$	3.6		
	2.4	$CH_3COCH_2CO_2H$	3.6		
CH_3COCO_2H	2.4	$HOCH_2CO_2H$	3.7		
$NCCH_2CO_2H$	2.5	HCO_2H	3.7		
$CH_3C\equiv CCO_2H$	2.6				
CH_2FCO_2H	2.7				

Compuesto	pK _a	Compuesto	pK _a	Compuesto	pK _a
CH ₃ CH ₂ CO ₂ H	4.8	CH ₃ COCH ₂ COCH ₃	9.0		15.4
(CH ₃) ₃ CCO ₂ H	5.0		9.3; 11.1	CH ₃ OH	15.5
CH ₃ COCH ₂ NO ₂	5.1		9.3; 12.6	H ₂ C=CHCH ₂ OH	15.5
	5.3		9.4	CH ₃ CH ₂ OH	16.0
O ₂ NCH ₂ CO ₂ CH ₃	5.8		9.9; 11.5	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	16.1
	5.8		9.9	CH ₃ COCH ₂ Br	16.1
	6.2	CH ₃ COCH ₂ SOCH ₃	10.0		16.7
	6.6		10.3	CH ₃ CHO	17
HCO ₃ H	7.1	CH ₃ NO ₂	10.3	(CH ₃) ₂ CHCHO	17
	7.2	CH ₃ SH	10.3	(CH ₃) ₂ CHOH	17.1
(CH ₃) ₂ CHNO ₂	7.7	CH ₃ COCH ₂ CO ₂ CH ₃	10.6	(CH ₃) ₃ COH	18.0
	7.8	CH ₃ COCHO	11.0	CH ₃ COCH ₃	19.3
CH ₃ CO ₃ H	8.2	CH ₂ (CN) ₂	11.2		23
	8.5	CCl ₃ CH ₂ OH	12.2	CH ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	25
CH ₃ CH ₂ NO ₂	8.5	Glucosa	12.3	HC≡CH	25
	8.7	(CH ₃) ₂ C=NOH	12.4	CH ₃ CN	25
		CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂	12.9	CH ₃ SO ₂ CH ₃	28
		CHCl ₂ CH ₂ OH	12.9	(C ₆ H ₅) ₃ CH	32
		CH ₂ (OH) ₂	13.3	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	34
		HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	14.1	CH ₃ SOCH ₃	35
		CH ₂ ClCH ₂ OH	14.3	NH ₃	36
			15.0	CH ₃ CH ₂ NH ₂	36
				(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	40
					41
					43
				H ₂ C=CH ₂	44
				CH ₄	~60

Se ha publicado una lista de acidez que cubre a más de 5000 compuestos orgánicos: E.P. Serjeant y B. Dempsey (eds.), "Ionization Constants of Organic Acids in Aqueous Solution", IUPAC Chemical Data Series No. 23, Pergamon Press, Oxford, 1979.

Absorbancia (sección 14.7): En la espectroscopia óptica, el logaritmo de la intensidad de la luz incidente dividida entre la intensidad de la luz transmitida a través de una muestra; $A = \log I_0/I$.

Absortividad molar (sección 14.7): Una medida cuantitativa de la cantidad de luz UV absorbida por una muestra.

Aceite esencial (*Enfocado a...* del capítulo 6): El aceite volátil obtenido por la destilación por arrastre con vapor de un extracto de una planta.

Acetal (sección 19.10): Un grupo funcional que consiste en dos grupos $-OR$ unidos al mismo carbono, $R_2C(OR)_2$. Con frecuencia los acetales se utilizan como grupos protectores de las cetonas y los aldehídos.

Ácido aldárico (sección 25.6): El ácido dicarboxílico que resulta de la oxidación de una aldosa.

Ácido aldónico (sección 25.6): El ácido monocarboxílico que resulta de la oxidación suave del grupo $-CHO$ de una aldosa.

Ácido carboxílico (Introducción del capítulo 20): Un compuesto que contiene el grupo funcional $-CO_2H$.

Ácido conjugado (sección 2.7): El producto que resulta de la protonación de una base de Brønsted-Lowry.

Ácido de Brønsted-Lowry (sección 2.7): Una sustancia que dona un ion hidrógeno (protón; H^+) a una base.

Ácido de Lewis (sección 2.11): Una sustancia con un orbital de baja energía vacío que puede aceptar un par de electrones de una base. Todos los electrófilos son ácidos de Lewis.

Ácido desoxirribonucleico ADN (sección 28.1): Es el biopolímero que consiste en unidades de desoxirribonucleótidos unidos a través de enlaces fosfato-azúcar. Se encuentra en el núcleo de las células; el ADN contiene la información genética del organismo.

Ácido graso (sección 27.1): Un ácido carboxílico con una cadena lineal grande encontrado en grasas y aceites.

Ácido graso poliinsaturado (sección 27.1): Un ácido graso que contiene más de un enlace doble.

Ácido ribonucleico (ARN) (sección 28.1): El biopolímero que se encuentra en las células que funciona para transcribir la información genética que se encuentra en el ADN y que utiliza esa información para dirigir la síntesis de proteínas.

Ácido siálico (sección 25.7): Un grupo de más de 300 carbohidratos basado en el ácido acetilneurámico.

Ácido urónico (sección 25.6): El ácido monocarboxílico que resulta de la oxidación enzimática del grupo $-CH_2OH$ de una aldosa.

Acilación (secciones 16.3, 21.4): La introducción de un grupo acilo, $-COR$, dentro de una molécula. Por ejemplo, la acilación de un alcohol produce un éster; la acilación de una amina produce una amida, y la acilación de un anillo aromático produce una alquil aril cetona.

Adición 1,2 (secciones 14.2, 19.13): La adición de un reactivo a los dos extremos de un enlace doble.

Adición 1,4 (secciones 14.2, 19.13): La adición de un reactivo a los extremos de un sistema conjugado π . Los dienos conjugados producen aductos 1,4 cuando se tratan con electrófilos como el HCl. Las enonas conjugadas producen aductos 1,4 cuando se tratan con nucleófilos como el ion cianuro.

Adición conjugada (sección 19.13): La adición de un nucleófilo al átomo de carbono β de un compuesto carbonílico α,β -insaturado.

ADN (*Véase* Ácido desoxirribonucleico; sección 28.1)

Alcaloide (*Enfocado a . . .* del capítulo 2): Una base orgánica de procedencia natural, como la morfina.

Alcano (sección 3.2). Un compuesto de carbono e hidrógeno que sólo contiene enlaces sencillos.

Alcano de cadena lineal (sección 3.2): Un alcano cuyos átomos de carbono están conectados sin ramificación alguna.

Alcano de cadena ramificada (sección 3.2): Un alcano que contiene una conexión de ramificación de carbonos como lo opuesto a un alcano de cadena recta.

Alcano normal (sección 3.2): Un alcano de cadena lineal, como opuesto a un alcano ramificado. Los alcanos normales se denotan con el sufijo n , como en $n-C_4H_{10}$ (n -butano).

Alcohol (Introducción del capítulo 17): Un compuesto con un grupo $-OH$ unido a un carbono saturado parecido al de un alcano, ROH.

Alcohol de madera (Introducción del capítulo 17): Un nombre antiguo para el metanol.

Aldehído (Introducción del capítulo 19): Un compuesto que contiene el grupo funcional $-CHO$.



Alditol (sección 25.6): El polialcohol que resulta de la reducción del grupo carbonilo de un azúcar.

Aldosa (sección 25.1): Un carbohidrato con un grupo funcional aldehído.

α -aminoácido (sección 26.1): Un compuesto bifuncional con un grupo amino en el átomo de carbono vecino a un grupo carboxilo, $RCH(NH_2)CO_2H$.

Alicíclico (sección 4.1): Un hidrocarburo alifático cíclico como un cicloalcano o un cicloalqueno.

Alifático (sección 3.2): Un hidrocarburo no aromático como un alcano, un alqueno o un alquino sencillo.

Alílica (sección 10.5): La posición vecina de un enlace doble. Por ejemplo, el $H_2C=CHCH_2Br$ es un bromuro alílico.

Alqueno (Introducción del capítulo 6): Un hidrocarburo que contiene un enlace doble carbono-carbono, $R_2C=CR_2$.

Alquilación (secciones 8.8, 16.3, 18.2, 22.7): La introducción de un grupo alquilo en una molécula. Por ejemplo, los anillos aromáticos pueden alquilarse para producir arenos y los aniones enolato pueden alquilarse para producir compuestos carbonílicos α sustituidos.

Alquilamina (sección 24.1): Un alcano sustituido con un grupo amino.

Alquino (Introducción del capítulo 8): Un hidrocarburo que contiene un enlace triple carbono-carbono, $RC\equiv CR$.

Ambiente quiral (sección 9.14): El entorno o las condiciones quirales en las que se encuentra una molécula.

Amida (Introducción del capítulo 21): Un compuesto que contiene el grupo funcional $-CONR_2$.

Amina (Introducción del capítulo 24): Un compuesto que contiene uno o más sustituyentes orgánicos unidos a un átomo de nitrógeno, RNH_2 , R_2NH o R_3N .

Aminación reductiva (secciones 24.6, 26.3): Un método para preparar una amina por la reacción de un aldehído o una cetona con amoníaco y un agente reductor.

Amino azúcar (sección 25.7): Un azúcar con uno de sus grupos $-OH$ reemplazado por un grupo $-NH_2$.

Aminoácido (Véase α -aminoácido; sección 26.1).

Aminoácido N-terminal (sección 26.4): El aminoácido con un grupo $-NH_2$ libre en el extremo de una cadena de proteína.

Aminoácido C-terminal (sección 26.4): El aminoácido con un grupo $-CO_2H$ libre en el extremo de una cadena de proteína.

Amplitud (sección 12.5): La altura de una onda medida desde el punto medio al punto máximo. La intensidad de la energía radiante es proporcional al cuadrado de la amplitud de la onda.

Anabolismo (sección 29.1): El grupo de las rutas metabólicas que construye moléculas más grandes a partir de moléculas más pequeñas.

Análisis conformacional (sección 4.8): Un método de evaluación de la energía de un cicloalcano sustituido sumando las interacciones estéricas presentes en la molécula.

Andrógeno (sección 27.6): Una hormona esteroideal sexual masculina.

Anfótero (sección 26.1): Capaz de actuar como un ácido o una base. Los aminoácidos son anfóteros.

Ángulo de enlace (sección 1.6): El ángulo formado entre dos enlaces adyacentes.

Anhídrido de ácido (sección 21.1): Un grupo funcional con dos grupos acilo unidos a un átomo de oxígeno común, RCO_2COR' .

Anhídrido de ácido fosfórico (sección 29.1): Una sustancia que contiene un enlace PO_2PO , análogo al enlace CO_2CO en los anhídridos de ácido carboxílico.

Anillación (sección 23.12): La construcción de un anillo nuevo en una molécula existente.

Anión acetiluro (sección 8.7): El anión formado por la eliminación de un protón de un alquino terminal.

Anómero α (sección 25.5): La forma del hemiacetal cíclico de un azúcar que tiene el grupo $-OH$ del hemiacetal en el lado opuesto al $-CH_2OH$ terminal en el anillo.

Anómero β (sección 25.5): La forma de hemiacetalcíclico de un azúcar que tiene al grupo $-OH$ del hemiacetal en el mismo lado del anillo que el grupo terminal $-CH_2OH$.

Anómeros (sección 25.5): Los estereoisómeros cíclicos de los azúcares que sólo difieren en su configuración en el carbono del hemiacetal (anomérico).

Antarafacial (sección 30.6): Una reacción pericíclica que tiene lugar en las caras opuestas de los dos extremos de un sistema de electrones π .

Antiaromática (sección 15.3): Se refiere a una molécula plana conjugada con $4n$ electrones π . La deslocalización de los electrones π conduce a un aumento en la energía.

Anticodón (sección 28.5): Una secuencia de tres bases en el ARNt que lee los codones en el ARNm, y lleva a los aminoácidos correctos a la posición para la síntesis de proteínas.


Antiperiplanar (sección 11.8): Que describe una relación estereoquímica mediante la cual dos enlaces en los carbonos adyacentes se encuentran en el mismo plano a un ángulo de 180° .

Aquiral (sección 9.2): Que tiene una falta de preferencia por el lado derecho o el izquierdo. Una molécula es aquiral si tiene un plano de simetría y por lo tanto sobreponible con su imagen especular.

Areno (sección 15.1): Un benceno sustituido con un grupo alquilo.

Arilamina (sección 24.1): Un compuesto aromático sustituido con un grupo amino, $Ar-NH_2$.

ARN (Véase Ácido ribonucleico; sección 28.1)



ARN de transferencia (sección 28.4): Un tipo de ARN que transporta los aminoácidos a los ribosomas, donde se unen entre sí para generar proteínas.

ARN mensajero (sección 28.4): Un tipo de ARN formado por la transcripción de ADN y utilizado para transportar los mensajes genéticos del ADN a los ribosomas.

ARN ribosómico (sección 28.4): Un tipo de ARN utilizado en la estructura física de los ribosomas.

Aromaticidad (Introducción del capítulo 15): Las características especiales de las moléculas conjugadas cíclicas. Estas características incluyen una estabilidad inusual, la presencia de una corriente anular en el espectro de RMN-¹H y una tendencia a experimentar reacciones de sustitución en lugar de reacciones de adición cuando se tratan con electrófilos. Las moléculas aromáticas son una especie conjugada plana y cíclica que tienen $4n + 2$ electrones π .

Atáctico (sección 31.2): Un polímero de crecimiento en cadena en el que los sustituyentes se orientan de manera aleatoria a lo largo del esqueleto.

Átomo cabeza de puente (sección 4.9): Un átomo que es compartido por más de un anillo en una molécula policíclica.

Azúcar D (sección 25.3): Un azúcar cuyo grupo hidroxilo en el centro quiral más alejado del grupo carbonilo apunta a la derecha cuando se representa en una proyección de Fischer.

Azúcar desoxi (sección 25.7): Un azúcar con uno de sus grupos -OH reemplazado por un -H.

Azúcar L (sección 25.3): Un azúcar cuyo grupo hidroxilo en el centro quiral más alejado del grupo carbonilo apunta a la izquierda cuando se dibuja en una proyección de Fischer.

Azúcar reductor (sección 25.6): Un azúcar que reduce el ion plata en la prueba de Tollens o el ion cúprico en las pruebas de Fehling o de Benedict.

Azúcar simple (sección 25.1): Un carbohidrato que no puede degradarse en azúcares más pequeños por hidrólisis.

Base conjugada (sección 2.7): El producto que resulta de la desprotonación de un ácido de una base de Brønsted-Lowry.

Base de Brønsted-Lowry (sección 2.7): Una sustancia que acepta un H⁺ de un ácido.

Base de Lewis (sección 2.11): Una sustancia que dona un par de electrones no enlazado a un ácido. Todos los nucleófilos son bases de Lewis.

Base de Schiff (secciones 19.8, 29.5): Un nombre alternativo para una imina, R₂C=NR', utilizado principalmente en bioquímica.

Bencílica (sección 11.5): La posición vecina a un anillo aromático.

Bencino (sección 16.8): Un compuesto inestable que tiene un enlace triple en un anillo de benceno.

β -ceto éster (sección 22.5): Un 3-oxoéster.

β -dicetona (sección 22.5): Una 1,3-dicetona.

Betaína (sección 19.11): Una molécula dipolar neutra con cargas positiva y negativa no adyacentes. Por ejemplo, una betaína es el aducto de un reactivo de Wittig con un compuesto carbonílico.

Bicapa lipídica (sección 27.3): La estructura lipídica ordenada que forma una membrana celular.

Bicicloalcano (sección 4.9): Un cicloalcano que contiene dos anillos.

Bromohidrina (sección 7.3): Un bromo alcohol 1,2-disustituido; obtenido por la adición de HOBr a un alqueno.

Cadena codificadora (sección 28.4): La cadena de ADN de doble hélice que contiene los genes.

Cadena de transporte de electrones (sección 29.1): El paso final del catabolismo en la que se produce el ATP.

Calor de hidrogenación (sección 6.6): La cantidad de calor liberado cuando se hidrogena un enlace doble carbono-carbono.

Cadena lateral (sección 26.1): El sustituyente unido al carbono α de un aminoácido.

Cadena plantilla (sección 28.4): La cadena de la doble hélice del ADN que no contiene el gen.

Calor de reacción (sección 5.7): Un nombre alternativo para el cambio de entalpía en una reacción, ΔH .

Cambio de energía libre de Gibbs, ΔG (sección 5.7): Es el cambio en la energía libre que ocurre durante una reacción, dado por la ecuación $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. Una reacción con un cambio de energía libre negativo es espontánea y una reacción con un cambio de energía libre positivo no es espontánea.

Cambio de entalpía, ΔH (sección 5.7): Es el calor de reacción. El cambio de entalpía que ocurre durante una reacción es la medida de la diferencia de la energía de enlace total entre los reactivos y los productos.

Cambio de entropía, ΔS (sección 5.7): El cambio en el grado de desorden de una molécula. El cambio de entropía que ocurre durante una reacción es una medida de la diferencia de orden o desorden entre los reactivos y los productos.

Campo alto (sección 13.3): La porción a la derecha del gráfico de RMN.

Campo bajo (sección 13.3): Se refiere a la porción a la izquierda del gráfico de RMN.

Capa (electrón) (sección 1.2): Un grupo de los electrones de un átomo con el mismo número cuántico principal.

Capa de valencia (sección 1.4): La capa de electrones más externa de un átomo.



Cara Re (sección 9.13): Una de las dos caras de un átomo plano con hibridación sp^2 .

Cara Si (sección 9.13): Una de las dos caras de un átomo plano con hibridación sp^2 .

Carbanión (sección 19.7): Un anión carbono, o una sustancia que contiene un átomo de carbono trivalente cargado negativamente (R_3C^-). Los carbaniones tienen hibridación sp^3 y ocho electrones en la capa externa del carbono cargado negativamente.

Carbeno (sección 7.6): Una sustancia neutra que contiene un átomo de carbono divalente que sólo tiene seis electrones en su capa externa ($R_2C:$).

Carbinolamina (sección 19.8): Una molécula que contiene el grupo funcional $R_2C(OH)NH_2$. Las carbinolaminas se producen como intermediarios durante la adición nucleofílica de aminas a compuestos carbonílicos.

Carbocación (secciones 5.5 y 6.9): Un catión carbono, o una sustancia que contiene un átomo de carbono trivalente cargado positivamente que tiene seis electrones en su capa externa (R_3C^+).

Carbohidrato (sección 25.1): Un polihidroxi aldehído o cetona. Los carbohidratos pueden ser azúcares simples, como la glucosa, o azúcares complejos, como la celulosa.

Carbohidrato complejo (sección 25.1): Un carbohidrato que está constituido por dos o más azúcares simples unidos entre sí.

Carboxilación (sección 20.5): La adición de CO_2 a una molécula.

Carga formal (sección 2.3): La diferencia en el número de electrones que posee un átomo dentro de una molécula y que posee el mismo átomo en su estado elemental.

Catabolismo (sección 29.1): El grupo de las rutas metabólicas que degradan a las moléculas grandes en moléculas pequeñas.

Catalizador de Adams (sección 7.7): El catalizador de PtO_2 utilizado para las hidrogenaciones.

Catalizador de Lindlar (sección 8.5): Un catalizador de hidrogenación utilizado para convertir alquinos a alquenos cis.

Catalizador de Ziegler-Natta (sección 31.2): Un catalizador de un alquilaluminio y un compuesto de titanio utilizado para preparar polímeros de alquenos.

Centro proquiral (sección 9.13): Un átomo en un compuesto que puede convertirse en un centro quiral uno de sus sustituyentes unidos a él.

Centro quiral (sección 9.2): Un átomo (por lo regular carbono) que está unido a cuatro grupos diferentes.

Cera (sección 27.1): Una mezcla de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga con alcoholes de cadena larga.

Cetona (Introducción del capítulo 19): Un compuesto con dos sustituyentes orgánicos unidos a un grupo carbonilo, $R_2C=O$.

Cetosa (sección 25.1): Un carbohidrato con un grupo funcional cetona.

Cianohidrina (sección 19.6): Un compuesto con un grupo $-OH$ y un grupo $-CN$ unidos al mismo átomo de carbono; formado por la adición de HCN a un aldehído o a una cetona.

Ciclo de Krebs (sección 29.7): Un nombre alterno para el ciclo del ácido cítrico, por el cual se degrada la acetil CoA a CO_2 .

Ciclo del ácido cítrico (sección 29.7): La ruta metabólica por la cual se degrada la acetil CoA a CO_2 .

Ciclo del ácido tricarbóxico (sección 29.7): Un nombre alterno para el ciclo del ácido cítrico por el cual se degrada la acetil CoA a CO_2 .

Cicloalcano (sección 4.1): Un alcano que contiene un anillo de carbonos.

Ciclohexano de bote (sección 4.5): Una conformación tridimensional del ciclohexano que comparte una ligera semejanza a un bote. El ciclohexano de bote no tiene tensión angular pero tiene un gran número de interacciones eclipsantes que lo hacen menos estable que el ciclohexano de silla.

Ciclohexano de silla (sección 4.5): Una conformación tridimensional del ciclohexano que se asemeja a la forma de una silla. La forma de silla del ciclohexano es la conformación de menor energía de la molécula.

Cinética (sección 11.2): Se refiere a la rapidez de reacción. Las mediciones cinéticas son útiles para ayudar a determinar los mecanismos de las reacciones.

Clorhidrina (sección 7.3): Un cloro alcohol 1,2-disustituido; obtenido por la adición de $HOCl$ a un alqueno.

Codón (sección 28.5): Una secuencia de tres bases en una cadena de ARN mensajero que codifica la información genética necesaria para causar que un aminoácido específico se incorpore en una proteína. Los codones en el ARNm son leídos por los anticodones complementarios en el ARNt.


Coenzima (sección 26.10): Una molécula orgánica pequeña que actúa como un cofactor.

Cofactor (sección 26.10): Una parte pequeña no proteica de una enzima que es necesaria para la actividad biológica.

Complejo de Meisenheimer (sección 16.7): Un intermediario formado por la adición de un nucleófilo a un anillo aromático halo sustituido.

Compuesto aromático policíclico (sección 15.7): Un compuesto con dos o más anillos aromáticos parecidos al de benceno fusionados entre sí.

Compuesto azo (sección 24.8): Un compuesto con la estructura general $R-N=N-R'$.



Compuesto meso (sección 9.7): Un compuesto que contiene centros quirales pero a pesar de esto es aquiral por tener un plano de simetría.

Concertada (sección 30.1): Una reacción que tiene lugar en un solo paso sin intermediarios. Por ejemplo, la reacción de cicloadición de Diels-Alder es un proceso concertado.

Configuración (sección 9.5): El arreglo tridimensional de los átomos unidos a un centro quiral.

Configuración absoluta (sección 9.5): La estructura tridimensional exacta de una molécula quiral. La configuración absoluta se especifica por la convención *R,S* de Cahn-Ingold-Prelog y se representa en papel por las proyecciones de Fischer.

Configuración electrónica (sección 1.3): Una lista de los orbitales ocupados por los electrones en un átomo.

Conformación (sección 3.6): La forma tridimensional de una molécula en un instante dado, asumiendo que la rotación alrededor de los enlaces sencillos está congelada.

Conformación alternada (sección 3.4): El arreglo tridimensional de los átomos alrededor de un enlace sencillo carbono-carbono en el que los enlaces en un carbono dividen a la mitad los ángulos de enlace en el segundo carbono cuando se ve de frente.

Conformación anti (sección 3.7): El arreglo geométrico alrededor de un enlace sencillo carbono-carbono en el que los dos sustituyentes más grandes están separados 180° como se ve en una proyección de Newman.

Conformación de bote torcido (sección 4.5): Una conformación del ciclohexano que es un poco más estable que una conformación de bote pura.

Conformación eclipsada (sección 3.6): El arreglo geométrico alrededor de un enlace sencillo carbono-carbono, en el cual los enlaces a los sustituyentes en un carbono son paralelos con los enlaces a los sustituyentes en el carbono vecino, como se observa en una proyección de Newman.

Conformación Gauche (sección 3.7): La conformación del butano en la que los dos grupos metilos están separados a 60° como se ve en una proyección de Newman. Esta conformación tiene 3.8 kJ/mol de tensión estérica.

Conformación s-cis (sección 14.5): La conformación de un dieno conjugado parecida a cis alrededor del enlace sencillo.

Confórmero (sección 3.6): Un isómero conformacional.

Conjugación (Introducción del capítulo 14): Una serie de traslapes de orbitales *p*, por lo general en enlaces sencillos y múltiples alternados. Por ejemplo, el 1,3-butadieno es un dieno conjugado, la 3-buten-2-ona es una enona conjugada y el benceno es un trieno cíclico conjugado.

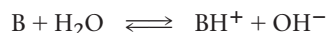
Conrotatorio (sección 30.2): Un término utilizado para indicar que los orbitales *p* deben rotar en la misma dirección durante la apertura o cierre electrocíclicos de un anillo.

Constante de acidez, K_a (sección 2.8): Una medida de la fuerza de un ácido. Para cualquier ácido HA, la constante de acidez está dada por la expresión

$$K_a = K_{eq} [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Constante de acoplamiento, J (sección 13.11): La magnitud (expresada en hertzios) de la interacción entre los núcleos cuyos espines están acoplados.

Constante de basicidad, K_b (sección 24.3): Una medida de la fuerza de una base. Para cualquier base B, la constante de basicidad está dada por la expresión



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

Constante de rapidez (sección 11.2): La constante *k* en una ecuación de rapidez.

Control cinético (sección 14.3): Se dice que una reacción que sigue la ruta de la energía de activación más baja está cinéticamente controlada. El producto es el que se forma más rápido pero no es necesariamente el más estable.

Control termodinámico (sección 14.3): Se dice que una reacción de equilibrio que genera el producto de menor energía y más estable, está controlada termodinámicamente.

Convención *R,S* (sección 9.5): Un método para definir la configuración absoluta en los centros quirales utilizando las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog.

Copolímero (sección 31.3): Un polímero que se obtiene cuando se permite que dos o más monómeros diferentes se polimericen entre sí.

Copolímero en bloque (sección 31.3): Un polímero en el que los bloques distintos de unidades de monómero idénticas alternan uno con otro.

Copolímero injertado (sección 31.3): Un copolímero en el que las ramas de un homopolímero de una unidad de monómero están "injertadas" en una cadena del homopolímero de otra unidad de monómero.

Corriente anular (sección 15.8): La circulación de electrones π inducida en los anillos aromáticos por un campo magnético externo. Este efecto explica el desplazamiento hacia el campo bajo de los protones de un anillo aromático en el espectro de RMN-¹H.

Craqueo (Cracking) (*Enfocado a . . .* del capítulo 3): Un proceso utilizado en la refinación del petróleo en el que los alcanos grandes se rompen térmicamente en fragmentos más pequeños.

Cristalito (sección 31.5): Una región altamente ordenada parecida a un cristal dentro de una cadena de polímero larga.

Cromatografía (*Enfocado a . . .* del capítulo 12, sección 26.7): Una técnica para separar una mezcla de compuestos



en sus componentes puros. Los compuestos diferentes se adsorben en una base de soporte estacionaria y se transportan a lo largo de ésta a velocidades diferentes por una fase móvil.

Cuarteto (sección 13.11): Un conjunto de cuatro picos en un espectro de RMN, ocasionado por el desdoblamiento espín-espín de una señal por tres espines nucleares adyacentes.

Cuaternario (Véase Primario)

Debye, D (sección 2.2): Una unidad para medir los momentos dipolares; $1 D = 3.336 \times 10^{-30}$ coulomb metro ($C \cdot m$).

Degradación de Edman (sección 26.6): Un método para la secuenciación N-terminal de las cadenas de péptido por el tratamiento con *N*-fenilisotiocianato.

Degradación de Wohl (sección 25.6): Un método para acortar la cadena de un azúcar aldosa.

DEPT-RMN (sección 13.6): Un método de RMN para distinguir entre las señales que se deben por CH_3 , CH_2 , CH y carbonos cuaternarios. Esto es, puede determinarse el número de hidrógenos unidos a cada carbono.

Derivado ATZ (sección 26.6): Una anilinoiazolinona formada a partir de un aminoácido durante la degradación de Edman de un péptido.

Derivado Boc (sección 26.7): Un aminoácido protegido como una *ter*-butiloxicarbonil amida.

Derivado de ácido carboxílico (Introducción del capítulo 21): Un compuesto en el que un grupo acilo está unido a un átomo electronegativo o a un sustituyente Y que actúa como un grupo saliente en una reacción de sustitución, RCOY.

Derivado Fmoc (sección 26.7): Un aminoácido protegido como una fluoroenilmetiloxicarbonil amida.

Descarboxilación (sección 22.7): La pérdida de un dióxido de carbono de una molécula. Los β -ceto ácidos se descarboxilan rápidamente al calentarse.

Desdoblamiento espín-espín (sección 13.11): El desdoblamiento de una señal de RMN en un multiplete debido a una interacción entre los núcleos magnéticos cercanos cuyos espines están acoplados. La magnitud del desdoblamiento espín-espín está dada por la constante de acoplamiento, *J*.

Deshidratación (secciones 7.1, 11.10, 17.6): La pérdida de agua de un alcohol. Los alcoholes pueden deshidratarse para producir alquenos.

Deshidrohalogenación (secciones 7.11, 11.8): La pérdida de HX de un haluro de alquilo. Los haluros de alquilo experimentan la deshidrohalogenación para producir alquenos cuando se tratan con una base fuerte.

Deslocalización (sección 10.5): Una dispersión de la densidad electrónica sobre un sistema electrónico π . Por ejemplo, los cationes alílicos y los aniones alílicos están deslocalizados

debido a que sus cargas están dispersas sobre todo el sistema electrónico π .

Desnaturalización (sección 26.9): Los cambios físicos que ocurren en una proteína cuando se desestabilizan las estructuras secundarias y terciarias.

Desplazamiento de hidruro (sección 6.11): El desplazamiento de un átomo de hidrógeno y su par de electrones a un centro catiónico cercano.

Desplazamiento químico (sección 13.3): La posición en la gráfica de RMN donde absorbe el núcleo. Por convención, el desplazamiento químico del tetrametilsilano (TMS) se fija en cero y por lo regular las otras absorciones ocurren hacia campo bajo (a la izquierda de la gráfica). Los desplazamientos químicos se expresan en unidades delta, δ , donde 1δ es igual a 1 ppm de la frecuencia de operación del espectrómetro.

Desprotección (sección 13.2): Un efecto observado en la RMN que ocasiona que un núcleo absorba hacia campo bajo (a la izquierda) del tetrametilsilano (TMS) estándar. La desprotección es ocasionada por la eliminación de la densidad electrónica del núcleo.

Dextrorrotatorio (sección 9.3): Una palabra utilizada para describir una sustancia ópticamente activa que rota el plano de polarización de la luz polarizada en una dirección hacia la derecha (a favor de las manecillas del reloj).

Diagrama de desdoblamiento (sección 13.12): Un diagrama utilizado en la RMN para resolver o predecir los patrones de desdoblamiento complicados que pueden surgir de los acoplamientos múltiples.

Diagrama de energía (sección 5.9): Una representación del curso de una reacción, en la que se grafica la energía libre como una función del progreso de la reacción. Se representan los reactivos, estados de transición, intermediarios y productos, y se indican sus niveles de energía apropiados.


Diastereómeros (sección 9.6): Estereoisómeros que no son imágenes especulares; los diastereómeros tienen la misma configuración en uno o más centros quirales pero difieren en los otros centros quirales.

Diastereotópico (sección 13.8): Dos hidrógenos en una molécula cuyo reemplazo por algún otro grupo conduce a diastereómeros diferentes.

Diazoación (sección 24.8): La conversión de una amina primaria, RNH_2 , en un ion diazonio, RN_2^+ , cuando se trata con ácido nitroso.

Dienófilo (sección 14.5): Un compuesto que contiene un enlace doble o triple que puede tomar parte en la reacción de cicloadición de Diels-Alder. Los dienófilos más reactivos son aquellos que tienen grupos atractores de electrones en su enlace doble o triple.

Digestión (sección 29.1): El primer paso del catabolismo, en el que los alimentos se degradan por la hidrólisis de enlaces éster, glicósido (acetal) y péptido (amida) para producir ácidos grasos, azúcares simples y aminoácidos.



Disacárido (sección 25.8): Un carbohidrato que se forma al unir dos azúcares simples a través de un enlace acetal.

Disolvente aprótico polar (sección 11.3): Un disolvente polar que no puede funcionar como un donador de ion hidrógeno. Los disolventes apróticos polares como el sulfóxido de dimetilo (DMSO) y la dimetilformamida (DMF) son particularmente útiles en las reacciones S_N2 debido a su capacidad para solvatar cationes.

Disolvente prótico (sección 11.3): Un disolvente como el agua o un alcohol que puede actuar como un donador de protones.

Disrotatorio (sección 30.2): Un término utilizado para indicar que los orbitales p rotan en direcciones opuestas durante la apertura o cierre electrocíclicos de un anillo.

Disulfuro (sección 18.8): Un compuesto con la estructura general $RSSR'$.

Doble hélice (sección 28.2): La estructura de ADN en la que dos cadenas de polinucleótido se enrollan entre sí.

Doblete (sección 13.11): Una doble línea de absorción de RMN ocasionada por el desdoblamiento espín-espín cuando el espín del núcleo bajo observación se acopla con el espín de un núcleo magnético vecino.

Ecuación de Henderson-Hasselbalch (secciones 20.3, 24.5, 26.2): Es una ecuación para determinar el grado de desprotonación de un ácido débil a varios valores de pH.

Ecuación de onda (sección 1.2): Es una expresión matemática que define el comportamiento de un electrón en un átomo.

Ecuación de rapidez (sección 11.2): Es una ecuación que expresa la dependencia de la rapidez de una reacción en la concentración de los reactivos.

Efecto de resonancia (sección 16.4): La donación o atracción de electrones a través del traslape orbital con los enlaces π vecinos. Por ejemplo un sustituyente con un oxígeno o un nitrógeno dona electrones a un anillo aromático por el traslape del orbital O o N con los orbitales p del anillo aromático.

Efecto isotópico de deuterio (sección 11.8): Una herramienta utilizada en las investigaciones mecanísticas para establecer si se rompe un enlace C-H en el paso limitante de rapidez de una reacción.

Efecto inductivo (secciones 2.1, 6.9, 16.4): El efecto atractor o donador de electrones transmitido a través de los enlaces σ . Los elementos electronegativos tienen un efecto inductivo atractor de electrones.

Eicosanoide (sección 27.4): Un lípido derivado biológicamente del ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico o ácido araquidónico. Son ejemplos las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos.

Elastómero (sección 31.5): Un polímero amorfo que tiene la habilidad de estirarse y recuperar su forma original.

Electrófilo (sección 5.4): Un "amante de electrones", o una sustancia que acepta un par de electrones de un nucleófilo en una reacción en la que se forma un enlace.

Electroforesis (sección 26.2): Una técnica utilizada para separar moléculas orgánicas cargadas, particularmente proteínas y aminoácidos. La mezcla por separarse se coloca sobre un gel o una hoja de una sustancia amortiguadora y se aplica un potencial eléctrico a través de los extremos del aparato. Las moléculas cargadas negativamente migran hacia el electrodo positivo y las moléculas cargadas positivamente migran hacia el electrodo negativo.

Electronegatividad (sección 2.1): La capacidad de un átomo para atraer electrones en un enlace covalente. La electronegatividad aumenta a lo largo de la tabla periódica de derecha a izquierda y de abajo hacia arriba.

Electrones de no enlace (sección 1.4): Electrones de valencia que no se utilizan en la formación de enlaces covalentes.

Eliminación de Hofmann (sección 24.7): La reacción de eliminación de una amina para producir un alqueno por la reacción con yodometano, seguida por el calentamiento con Ag_2O .

Elución (*Enfocado a . . .* del capítulo 12): La separación de una sustancia de una columna cromatográfica.

Enamina (sección 19.8): Un compuesto con el grupo funcional $R_2N-CR=CR_2$.

Enantiómeros (sección 9.1): Estereoisómeros de una sustancia quiral que tiene una relación de imagen especular. Los enantiómeros deben tener configuraciones opuestas en todos los centros quirales.

Enantiotópico (sección 13.8): Dos hidrógenos en una molécula cuyo reemplazo por algún otro grupo conduce a enantiómeros diferentes.

Endergónica (sección 5.7): Una reacción que tiene un cambio de energía libre positivo y, por lo tanto, no es espontánea. En un diagrama de energía de una reacción, el producto de una reacción endergónica tiene un nivel de energía mayor que los reactivos.

Endo (sección 7.6): Un término que indica la estereoquímica de un sustituyente en un bicicloalcano con puentes. Un sustituyente endo es sin al más grande de los dos puentes.

Endonucleasa de restricción (sección 28.6): Una enzima que es capaz de romper una molécula de ADN en puntos de la cadena donde se encuentra una secuencia de bases específicas.

Endotérmica (sección 5.7): Una reacción que absorbe calor y, por tanto, tiene un cambio de entalpía positivo.

Energía de activación (sección 5.9): La diferencia de energía entre el estado basal y el estado de transición en una reacción. La cantidad de energía de activación determina la rapidez a la cual procede la reacción. La mayor parte



de las reacciones orgánicas tienen energías de activación de 40-100 kJ/mol.

Energía de disociación de enlace, D (sección 5.8): La cantidad de energía necesaria para romper un enlace homolíticamente y producir dos fragmentos radicales.

Enlace 1→4 (sección 25.8): Un enlace acetal entre el grupo $-OH$ en C1 de un azúcar y el grupo $-OH$ en C4 de otro azúcar.

Enlace axial (sección 4.6): Un enlace de un ciclohexano en la conformación de silla que se encuentra a lo largo del eje perpendicular del anillo al plano plegado del anillo.

Enlace covalente (sección 1.15): Un enlace formado cuando se comporten equitativamente los electrones entre átomos.

Enlace covalente polar (sección 2.1): Un enlace covalente en el que la distribución electrónica entre los átomos es asimétrica.

Enlace ecuatorial (sección 4.6): Un enlace de un ciclohexano que se encuentra a lo largo del ecuador del anillo.

Enlace peptídico (sección 26.4): Un enlace amida en una cadena de péptido.

Enlace pi (π) (sección 1.8): El enlace covalente formado por el traslape lateral de los orbitales atómicos. Por ejemplo, los enlaces dobles carbono-carbono contienen un enlace π formado por el traslape lateral de dos orbitales p .

Enlace por puente de hidrógeno (sección 2.13): Una atracción débil entre un átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo y a un par de electrones no enlazado en el otro átomo electronegativo.

Enlace sigma (σ) (sección 1.6): Un enlace covalente formado por el traslape frontal de los orbitales atómicos.

Enlaces doblados (sección 4.4): Los enlaces en los anillos pequeños como el ciclopropano que se doblan fuera de la línea intranuclear y se traslapan en un ángulo leve, en lugar de uno frontal. Los enlaces doblados están muy tensionados y son demasiado reactivos.

Enol (secciones 8.4, 22.1): Un alcohol vinílico que está en equilibrio con un compuesto carbonílico.

Enzima (sección 26.10): Un catalizador biológico. Las enzimas son proteínas grandes que catalizan reacciones bioquímicas específicas.

Epóxido (sección 7.8): Un grupo funcional éter formando un anillo de tres miembros.

Escala delta (sección 13.3): Una escala arbitraria utilizada para calibrar las gráficas de RMN. Una unidad delta (δ) es igual a 1 parte por millón (ppm) de la frecuencia de operación del espectrómetro.

Esfingomielina (sección 27.3): Un fosfolípido que tiene esfingosina como su esqueleto.

ESI (sección 12.4): Ionización de electroaspersión, un método suave para ionizar una molécula de tal manera que se

minimice la fragmentación durante la espectrometría de masas.

Espectro de absorción (sección 12.5): Una gráfica de la cantidad de luz absorbida en función de la longitud de onda de la luz incidente. Las moléculas orgánicas muestran espectros de absorción en las regiones infrarroja y ultravioleta del espectro electromagnético.

Espectro electromagnético (sección 12.5): El intervalo de energía electromagnética que incluye las radiaciones infrarroja, ultravioleta y visible.

Espectrometría de masas (sección 1.1): Una técnica para medir la masa y por tanto la masa molecular (MM) de los iones.

Espectroscopia de infrarrojo (IR) (sección 12.6): Un tipo de espectroscopia óptica que utiliza energía infrarroja. La espectroscopia de IR es particularmente útil en química orgánica para determinar los tipos de grupos funcionales presentes en las moléculas.

Espectroscopia de ultravioleta (UV) (sección 14.7): Una espectroscopia óptica que emplea la irradiación ultravioleta. La espectroscopia en el UV provee información estructural acerca del grado de conjugación de los electrones π en las moléculas orgánicas.

Esqueleto (sección 26.4): La cadena continua de átomos que recorre la longitud de un polímero.

Estado basal (sección 1.3): La configuración electrónica más estable y de menor energía de una molécula o un átomo.

Estado de transición (sección 5.9): Un complejo activado entre los reactivos que representa el punto de mayor energía en una curva de la reacción. Los estados de transición son complejos inestables que no pueden aislarse.

Éster (Introducción del capítulo 21): Un compuesto que contiene el grupo funcional $-CO_2R$.

Estereoespecífica (sección 7.6): Un término que indica que únicamente se produce un solo estereoisómero en una reacción dada en lugar de una mezcla.

Estereoisómeros (sección 4.2): Isómeros que tienen sus átomos conectados en el mismo orden pero tienen arreglos tridimensionales distintos. El término *estereoisómero* incluye tanto a los enantiómeros como a los diastereómeros.

Estereoquímica (capítulo 3, 4, 9): Rama de la química que trata del arreglo tridimensional de los átomos en las moléculas.

Estereoquímica anti (sección 7.2): Lo opuesto de *sin*. Una reacción de adición anti es aquella en la que dos extremos del enlace doble son atacados desde lados distintos. Una reacción de eliminación anti es aquella en la que los grupos salen desde lados opuestos de la molécula.

Estereoquímica sin (sección 7.5): Lo opuesto de *anti*. Una reacción de adición sin es en la que los dos extremos del enlace doble reaccionan desde el mismo lado. Una elimina-



ción sin es en la que los dos grupos salen desde el mismo lado de la molécula.

Esteroides (sección 27.6): Un lípido cuya estructura está basada en un esqueleto de carbono tetracíclico con tres anillos de seis miembros y uno de cinco miembros. Los esteroides se encuentran en plantas y animales y tienen una gran variedad de funciones hormonales importantes.

Estrógeno (sección 27.6): Una hormona esterooidal sexual femenina.

Estructura condensada (sección 1.12): Una forma abreviada de escribir estructuras en las que se sobreentienden los enlaces carbono-hidrógeno y carbono-carbono en lugar de mostrarse explícitamente. Por ejemplo, el propano tiene la estructura condensada $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Estructura cuaternaria (sección 26.9): El nivel más alto de la estructura de las proteínas, que involucra una agregación específica de proteínas individuales en un racimo mayor.

Estructura de caballete (sección 3.6): Una forma de representar la estereoquímica que utiliza una representación de líneas y da una vista en perspectiva de la conformación alrededor del enlace sencillo.

Estructura de enlace-línea (sección 1.5): Una representación de una molécula que muestra los enlaces covalentes como líneas entre los átomos.

Estructura de esqueleto (sección 1.12): Una forma simplificada de escribir las estructuras en la que se asume que los átomos de carbono están en cada intersección de dos líneas (enlaces) y en el extremo de cada línea.

Estructura de Kekulé (sección 1.4): Un método de representación de moléculas en el que una línea entre los átomos indica un enlace.

Estructura de Lewis (sección 1.5): Una representación de una molécula que muestra los electrones de valencia como puntos.

Estructura electrón-punto (sección 1.4): Una representación de una molécula que muestra a los electrones de valencia como si fueran puntos.

Estructura primaria (sección 26.9): La secuencia de aminoácidos en una proteína.

Estructura secundaria (sección 26.9): El nivel de la subestructura de las proteínas que involucra la organización de secciones de la cadena en arreglos ordenados como las láminas β -plegadas o las hélices α .

Estructura terciaria (sección 26.9): El nivel de la estructura de las proteínas que involucra la forma en que la cadena de proteína entera se dobla en un arreglo tridimensional específico.

Éter (Introducción del capítulo 18): Un compuesto que tiene dos sustituyentes orgánicos unidos al mismo átomo de oxígeno, ROR' .

Éter corona (sección 18.7): Un poliéter con un anillo grande; utilizado como un catalizador de transferencia de fase.

Exergónica (sección 5.7): Una reacción que tiene un cambio de energía libre negativo y por lo tanto es espontánea. En un diagrama de energía de una reacción, el producto de una reacción exergónica tiene un nivel de energía menor que el de los reactivos.

Exo (sección 14.5): Un término que indica la estereoquímica de un sustituyente en un bicicloalcano con puentes; un sustituyente exo es anti al mayor de los dos puentes.

Exón (sección 28.4): Un sección del ADN que contiene la información genética.

Exotérmica (sección 5.7): Una reacción que libera calor y por lo tanto tiene un cambio de entalpía negativo.

Extremo 3' (sección 28.1): El extremo de una cadena de ácido nucleico con un grupo hidroxilo libre en $\text{C}3'$.

Extremo 5' (sección 28.1): El extremo de una cadena de ácido nucleico con un grupo hidroxilo libre en $\text{C}5'$.

Fenilo (sección 15.1): El nombre para la unidad $-\text{C}_6\text{H}_5$ cuando se considera como un sustituyente el anillo de benceno. Un grupo fenilo se abrevia como $-\text{Ph}$.

Fenol (Introducción del capítulo 17): Un compuesto con un grupo $-\text{OH}$ unido directamente a un anillo aromático, ArOH .

Fibra (sección 31.5): Un hilo delgado producido por extrusión de un polímero fundido a través de orificios pequeños en un molde.

Forma *d,l* (sección 9.8): La modificación racémica de un compuesto.

Forma resonante (sección 2.4): Una estructura de Lewis individual de un híbrido de resonancia.

Fosfato de acilo (sección 21.8): un grupo funcional con un grupo acilo unido a un fosfato, $\text{RCO}_2\text{PO}_3^{2-}$ o $\text{RCO}_2\text{PO}_3\text{R}'^-$.

Fosfolípido (sección 27.3): Un lípido que contiene un residuo de fosfato. Por ejemplo, los glicerofosfolípidos contienen un esqueleto de glicerol unido a dos ácidos grasos y a un ácido fosfórico.

Frecuencia (sección 12.5): El número de ciclos de una onda electromagnéticos que viajan a través de un punto fijo en una unidad de tiempo dada. Las frecuencias se expresan en unidades de ciclos por segundo o hertz.

FT-RMN (sección 13.4): RMN con transformada de Fourier; una técnica rápida para registrar los espectros de RMN en la cual todos los núcleos magnéticos absorben al mismo tiempo.

Fuerza de dispersión (sección 2.13): Una interacción no covalente entre moléculas que se origina debido a los cambios constantes de las distribuciones electrónicas dentro de las moléculas.

Fuerza de enlace (sección 1.5): Un nombre alterno para la energía de disociación de enlace.



Fuerza dipolo-dipolo (sección 2.13): Una interacción electrostática no covalente entre moléculas dipolares.

Fuerzas de van der Waals (sección 2.13): Las fuerzas intermoleculares responsables de mantener unidas a las moléculas en los estados líquido y sólido.

Función de onda (sección 1.2): Una solución a la ecuación de onda para definir el comportamiento de un electrón en un átomo. El cuadrado de la función de onda define la forma de un orbital.

Furanosa (sección 25.5): La forma de un anillo de cinco miembros de un azúcar simple.

Geminal (sección 19.5): Se refiere a dos grupos unidos al mismo átomo de carbono. Por ejemplo, el 1,1-dibromopropano es un dibromuro geminal.

Geometría E (sección 6.5): Un término utilizado para describir la estereoquímica de un enlace doble carbono-carbono. Se asignan prioridades a los dos grupos en cada carbono de acuerdo con las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog y se comparan los dos carbonos. Si los grupos con prioridad alta en cada carbono están en lados opuestos del enlace doble, el enlace tiene una geometría E.

Geometría Z (sección 6.5): Un término utilizado para describir la estereoquímica de un enlace doble carbono-carbono. Se asignan prioridades a los dos grupos en cada carbono de acuerdo con las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog y se comparan los dos carbonos. Si los grupos con prioridad alta en cada carbono están en el mismo lado del enlace doble, el enlace tiene geometría Z.

Glicerofosfolípido (sección 27.3): Un lípido que contiene un esqueleto de glicerol unido a dos ácidos grasos y a un ácido fosfórico.

Glicoconjugada (sección 25.6): Una molécula biológica en la que un carbohidrato está unido a un lípido o a una proteína a través de un enlace glicosídico.

Glicol (sección 7.8): Un diol, como el etilenglicol, HOCH₂CH₂OH.

Glicolípido (sección 25.6): Una molécula biológica en la que un carbohidrato está unido a un lípido a través de un enlace glicosídico.

Glicoproteína (sección 25.6): Una molécula biológica en la que un carbohidrato está unido a una proteína a través de un enlace glicosídico.

Glicósido (sección 25.6): Una acetal cíclico formado por la reacción de un azúcar con otro alcohol.

Glucólisis (sección 29.5): Una serie de diez reacciones catalizadas por enzimas que degradan la glucosa en dos equivalentes de piruvato, CH₃COCO₂⁻.

Gluconeogénesis (sección 29.8): La ruta anabólica por la cual los organismos producen glucosa a partir de precursores simples.

Grado de insaturación (sección 6.2): El número de anillos y/o enlaces múltiples en una molécula.

Grasa (sección 27.1): Un triacilglicerol sólido derivado de una fuente animal.

Grupo acetilo (sección 19.1): El grupo CH₃CO-.

Grupo acilo (secciones 16.3, 19.1): Un grupo -COR.

Grupo activante (sección 16.4): Un grupo donador de electrones como el hidroxilo (-OH) o el amino (-NH₂) que aumenta la reactividad de un anillo aromático hacia una sustitución electrofílica aromática.

Grupo alilo (sección 6.3): Un sustituyente H₂C=CHCH₂-.

Grupo alquilo (sección 3.3): La estructura parcial que queda cuando se elimina un átomo de hidrógeno de un alcano.

Grupo bencilo (sección 15.1): El grupo C₆H₅CH₂-.

Grupo benzoilo (sección 19.1): El grupo C₆H₅CO-.

Grupo carbonilo (sección 2.1): El grupo funcional C=O.

Grupo carboxilo (sección 20.1): El grupo funcional -CO₂H.

Grupo desactivante (sección 16.4): Un sustituyente atractor de electrones que disminuye la reactividad de un anillo aromático hacia una sustitución electrofílica aromática.

Grupo formilo (sección 19.1): Un grupo -CHO.

Grupo funcional (sección 3.1): Un átomo o grupo de átomos que forman parte de una molécula más grande y que tiene una reactividad química característica.

Grupo mercapto (sección 18.8): Un nombre alterno para el grupo tiol, -SH.

Grupo metileno (sección 6.3): Un grupo -CH₂- o =CH₂.

Grupo protector (secciones 17.8, 19.10, 26.7): Un grupo que se introduce para proteger un grupo funcional sensible hacia una reacción en otra parte de la molécula. Después de desempeñar su función protectora, se elimina el grupo.

Grupo R (sección 3.3): Una abreviación generalizada para una estructura orgánica parcial.

Grupo saliente (sección 11.2): El grupo que se reemplaza en una reacción de sustitución.

Grupo vinilo (sección 6.3): Un sustituyente H₂C=CH-.


Haluro de ácido (sección 21.1): Un grupo funcional con un grupo acilo unido a un átomo de halógeno, RCOX.

Halohidrina (sección 7.3): Un halo alcohol 1,2-disustituido, como el obtenido en la adición de HOBr a un alqueno.

Hélice α (sección 26.9): La estructura enrollada secundaria de una proteína.

Hemiacetal (sección 19.10): Un grupo funcional que consiste en un grupo -OR y uno -OH unidos al mismo carbono.

Heterociclo (secciones 15.5, 24.9): Una molécula cíclica cuyo anillo contiene más de un tipo de átomo. Por ejemplo,



la piridina es un heterociclo que contiene cinco átomos de carbono y un átomo de nitrógeno en su anillo.

Híbrido de resonancia (sección 2.4): Una molécula, como el benceno, que no puede representarse adecuadamente por una sola estructura de Kekulé, pero en cambio debe considerarse como un promedio de dos o más estructuras resonantes. Las estructuras resonantes sólo difieren en las posiciones de sus electrones, no en sus núcleos.

Hidratación (sección 7.4): La adición de agua a una molécula, como la que ocurre cuando se tratan los alquenos con ácido sulfúrico acuoso para dar alcoholes.

Hidrobtoración (sección 7.5): La adición de borano (BH_3) o un alquilborano a un alqueno. Los productos trialquilborano resultantes son intermediarios sintéticos útiles que pueden oxidarse para producir alcoholes.

Hidrocarburo (sección 3.2): Un compuesto que sólo contiene carbono e hidrógeno.

Hidrofílico (sección 2.13): Afinidad por el agua; atraído por el agua.

Hidrofóbico (sección 2.13): Repulsión por el agua; repelido por el agua.

Hidrogenación (sección 7.7): La adición de hidrógeno a un enlace doble o triple para producir un producto saturado.

Hidrogenólisis (sección 26.7): Ruptura de un enlace por la reacción con hidrógeno. Por ejemplo, los éteres y ésteres bencílicos se rompen por hidrogenólisis.

Hidroquinona (sección 17.10): Un 1,4-dihidroxibenceno.

Hidroxilación (sección 7.8): La adición de dos grupos $-\text{OH}$ a un enlace doble.

Hiperconjugación (secciones 6.6, 6.9): Una interacción que resulta del traslape de un orbital p vacío en un átomo con un enlace σ $\text{C}-\text{H}$ vecino. La hiperconjugación es importante en la estabilización de carbocationes y en la estabilización de alquenos sustituidos.

HOMO (secciones 14.7, 30.2): Un acrónimo para el orbital molecular de mayor energía ocupado. Las simetrías del HOMO y del LUMO son importantes en las reacciones pericíclicas.

Homopolímero (sección 31.3): Un polímero constituido por unidades idénticas que se repiten.

Homotópico (sección 13.8): Hidrógenos que dan la estructura idéntica en el reemplazo por X y por lo tanto muestran absorciones de RMN idénticas.

Hormona (sección 27.6): Un mensajero químico que es secretado por una glándula endócrina y transportado a través del flujo sanguíneo al tejido objetivo.

Hormona adrenocortical (sección 27.6): Una hormona esterooidal secretada por las glándulas adrenales. Existen dos tipos de hormonas adrenocorticales: mineralocorticoides y glucocorticoides.

A-20

Horquilla de replicación (28.3): El punto en el que se desenrolla una cadena de ADN donde ocurre la replicación.

Iluro (sección 19.11): Una molécula dipolar neutra con cargas positiva y negativa adyacentes. Los fosforanos utilizados en las reacciones de Wittig son iluros.

Imagen por resonancia magnética, MRI (*Enfocado a . . . del capítulo 13*): Una técnica de diagnóstico médico basada en la resonancia magnética nuclear.

Imida (sección 24.6): Un compuesto con el grupo funcional $-\text{CONHCO}-$.

Imina (sección 19.8): Un compuesto con el grupo funcional $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$.

Iniciador (sección 5.3): Una sustancia con un enlace que se rompe fácilmente y que se utiliza para iniciar una reacción en cadena por radicales libres. Por ejemplo, la cloración por radicales de alcanos se inicia cuando una energía ligera rompe el enlace débil $\text{Cl}-\text{Cl}$ para formar radicales $\text{Cl}\cdot$.

Insaturada (sección 6.2): Una molécula que tiene uno o más enlaces múltiples.

Integración (sección 13.10): Una técnica para medir el área bajo una señal de RMN para determinar el número relativo de cada tipo de protón en una molécula. Las áreas de las señales integradas se superponen sobre el espectro como una línea de "etapas escalonadas", con la altura de cada etapa proporcional al área debajo de la señal.

Interacción 1,3-diaxial (sección 4.8): La energía de tensión ocasionada por una interacción estérica entre los grupos axiales a tres átomos de carbono de distancia en la conformación de silla de un ciclohexano.

Interacción no covalente (sección 2.13): Una interacción entre moléculas, comúnmente llamada fuerzas intermoleculares o fuerzas de van der Waals. Son ejemplos los enlaces por puente de hidrógeno, las fuerzas dipolo-dipolo y las fuerzas de dispersión.

Interconversión del anillo (sección 4.6): Un movimiento molecular que convierte una conformación de silla del ciclohexano en otra conformación de silla. El efecto de un doblado del anillo es convertir un sustituyente axial en un sustituyente ecuatorial.

Intermediario (sección 5.10): Una especie que se forma durante el curso de una reacción de varios pasos pero que no es el producto final. Los intermediarios son más estables que los estados de transición pero pueden o no ser lo suficientemente estables como para aislarse.

Intramolecular, intermolecular (sección 23.6): Una reacción que ocurre dentro de la misma molécula es intramolecular; una reacción que ocurre entre dos moléculas es intermolecular.

Intrón (sección 28.4): Una sección de ADN que no contiene información genética.



Inversión de Walden (sección 11.1): La inversión de la configuración en un centro quiral que acompaña una reacción S_N2 .

Inversión piramidal (sección 24.2): La inversión estereoquímica rápida de un compuesto con un nitrógeno trivalente.

Ion acilo (sección 16.3): Un carbocatión estabilizado por resonancia en el que la carga positiva se localiza en un carbono del grupo carbonilo, $R-\overset{+}{C}=O \leftrightarrow R-C \equiv O^+$. Los iones acilo son fuertemente electrofílicos y están involucrados como intermediarios en las reacciones de acilación de Friedel-Crafts.

Ion alcóxido (sección 17.2): El anión RO^- formado por la desprotonación de un alcohol.

Ion bromonio (sección 7.2): Una especie con un bromo divalente cargado positivamente, R_2Br^+ .

Ion enolato (sección 22.1): El anión de un enol.

Ion halonio (sección 7.2): Una especie que contiene un halógeno divalente cargado positivamente. Los iones bromonio con un anillo de tres miembros están involucrados como intermediarios en la adición electrofílica de Br_2 a alquenos.

Ion molecular (sección 12.1): El catión producido en el espectrómetro de masas por la pérdida de un electrón de la molécula precursora. La masa del ion molecular corresponde a la masa molecular de la muestra.

Ion sulfonio (sección 18.8): Una especie que contiene un átomo de azufre trivalente cargado positivamente, R_3S^+ .

Ion tiolato (sección 18.8): El anión de un tiol, RS^- .

Isómeros (secciones 3.2, 9.9): Compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero estructuras diferentes.

Isómeros cis-trans (secciones 4.2, 6.4): Estereoisómeros que difieren en su estereoquímica con respecto a un enlace doble o a un anillo.

Isómeros constitucionales (secciones 3.2, 9.9): Los isómeros que tienen sus átomos conectados en un orden distinto. Por ejemplo, el buteno y el 2-metilpropano son isómeros constitucionales.

Isómeros ópticos (sección 9.4): Un nombre alterno para los enantiómeros. Los isómeros ópticos son isómeros que tienen una relación de imagen especular.

Isotáctico (sección 31.2): Un polímero de crecimiento en cadena en el que los sustituyentes se orientan de manera regular en el mismo lado del esqueleto.

Isótopos (sección 1.1): Átomos del mismo elemento que tienen números de masas diferentes.

Lactama (sección 21.7): Una amida cíclica.

Lactona (sección 21.6): Un éster cíclico.

Lámina β -plegada (sección 26.9): Un tipo de estructura secundaria de una proteína.

Levorrotatoria (sección 9.3): Una sustancia ópticamente activa que rota el plano de polarización de la luz polarizada en una dirección a la izquierda (en contra de las manecillas del reloj).

Lípido (sección 27.1). Una sustancia de procedencia natural aislada de células y tejidos por la extracción con un disolvente no polar. Los lípidos pertenecen a varias clases estructurales distintas, que incluyen grasas, terpenos, prostaglandinas y esteroides.

Lipoproteína (*Enfocado a...* del capítulo 27): Una molécula compleja con partes de lípido y de proteína que transporta lípidos a través del cuerpo.

Longitud de enlace (sección 1.5): La distancia de equilibrio entre los núcleos de dos átomos que están unidos entre sí.

Longitud de onda, λ (sección 12.5): La longitud de una onda de pico a pico. La longitud de onda de la radiación electromagnética es inversamente proporcional a la frecuencia e inversamente proporcional a la energía.

LUMO (secciones 14.4, 30.2): Un acrónimo para el orbital molecular de menor energía desocupado. Las simetrías del LUMO y del HOMO son importantes en la determinación de la estereoquímica de las reacciones pericíclicas.

Luz polarizada en un plano (sección 9.3): Luz ordinaria que tiene sus ondas electromagnéticas oscilando en un solo plano en lugar de en planos aleatorios. El plano de polarización se rota cuando la luz se pasa a través de una disolución de una sustancia quiral.

MALDI (sección 12.4): Ionización por desorción con láser asistida por matriz; un método suave para ionizar una molécula de tal manera que se minimice la fragmentación durante la espectrometría de masas.


Mapa de potencial electrostático (sección 2.1): Una representación molecular que utiliza colores para indicar la distribución de la carga en la molécula derivada de los cálculos de la mecánica cuántica.

Masa atómica (sección 1.1): La masa promedio medida de los isótopos en el estado natural de un elemento.

Mecánica molecular (*Enfocado a...* del capítulo 4). Un método basado en computadora para calcular la conformación de energía mínima de una molécula.

Mecanismo (sección 5.2): Una descripción completa de cómo ocurre una reacción. Un mecanismo debe dar cuenta de todas las materias primas y todos los productos y debe describir los detalles de cada paso individual en el proceso de la reacción global.

meta- (sección 15.1): Un prefijo de nomenclatura utilizado para los bencenos 1,3-disustituídos.



Metabolismo (sección 29.1): Un nombre colectivo para las muchas reacciones que ocurren en las células de los organismos vivos.

Método de ensamble de glicial (sección 25.11): Un método para unir monosacáridos para sintetizar polisacáridos.

Método didesoxi de Sanger (sección 2.6): El método más comúnmente utilizado para determinar la secuenciación del ADN.

Mezcla racémica (sección 9.8): Una mezcla que consiste en partes iguales de enantiómeros (+) y (-) de una sustancia quiral.

Micela (sección 27.2): Racimos esféricos de moléculas parecidas a las del jabón que se agregan en una disolución acuosa. Las cabezas iónicas de las moléculas se encuentran en el exterior, donde son solvatadas por agua y las colas orgánicas se agrupan en el interior de la micela.

Molécula (sección 1.5): Una colección neutra de átomos mantenida por enlaces covalentes.

Molozonido (sección 7.9): El producto de adición inicial de ozono con un alqueno.

Momento dipolo, μ (sección 2.2): Una medida de la polaridad neta de una molécula. Un momento dipolo aumenta cuando no coinciden los centros de masa de las cargas positiva y negativa dentro de una molécula.

Monómero (sección 7.10, Introducción del capítulo 31): La unidad inicial simple a partir de la cual se prepara un polímero.

Monómero de vinilo (secciones 7.10, 31.1): Un monómero de alqueno sustituido utilizado para preparar polímeros por crecimiento en cadena.

Monosacárido (sección 25.1): Un azúcar simple.

Monoterpenoide (*Enfocado a...*, del capítulo 6, sección 27.5): Un lípido de diez carbonos.

Multiplete (sección 13.11): Un patrón de los picos de una señal en un espectro de RMN que se origina por la división espín-espín de una sola absorción debida al acoplamiento entre los núcleos magnéticos vecinos.

Mutarrotación (sección 25.5): El cambio en la rotación óptica observado cuando se disuelve en agua un anómero puro de un azúcar. La mutarrotación es ocasionada por la apertura y el cierre reversibles de un enlace acetal, lo cual produce una mezcla de anómeros en equilibrio.

Nitrilo (sección 20.1): Un compuesto que contiene el grupo funcional $C\equiv N$.

Nodo (sección 1.2): Una superficie de densidad electrónica cero dentro de un orbital. Por ejemplo, un orbital p tiene un plano nodal que pasa a través del centro del núcleo, perpendicular al eje del orbital.

NSAID (*Enfocado a...* del capítulo 15): Un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, como la aspirina o el ibuprofeno.

A-22

Nucleofilicidad (sección 11.3): La capacidad de una sustancia para actuar como un nucleófilo en una reacción S_N2 .

Nucleófilo (sección 5.4): Un "amante de núcleos", o una especie que dona un par de electrones a un electrófilo en una reacción que forma un enlace. Los nucleófilos también son bases de Lewis.

Nucleósido (sección 28.1): Un constituyente de un ácido nucleico que consiste de un residuo de azúcar unido a una purina heterocíclica o a una base pirimidina.

Nucleótido (sección 28.1): Un constituyente de un ácido nucleico, que consiste en un residuo de azúcar unido a una purina heterocíclica o una base pirimidina y a un ácido fosfórico. Los nucleótidos son las unidades de monómero a partir de las cuales se construyen el ADN y el ARN.

Número atómico, Z (sección 1.1): El número de protones en el núcleo de un átomo.

Número de masa, A (sección 1.1): El total de protones más neutrones en un átomo.

Número de onda, $\tilde{\nu}$ (sección 12.6): El recíproco de la longitud de onda en centímetros a la -1 .

Número de recambio (sección 26.10): El número de moléculas del sustrato modificados por la enzima por unidad de tiempo.

Nylon (sección 21.9): Un polímero de crecimiento en pasos de una poliamida sintética.

Olefina (Introducción del capítulo 6): Un nombre alternativo para un alqueno.

OM de antienlace (sección 1.11): Un orbital molecular de una energía más alta que los orbitales atómicos a partir de los cuales se forma.

OM de enlace (sección 1.11): Un orbital molecular de una energía más alta que los orbitales atómicos a partir de los cuales se forma.

Ópticamente activo (sección 9.3): Una sustancia que rota el plano de polarización de la luz polarizada.

Orbital (sección 1.2): Una función de onda, la cual describe el volumen del espacio alrededor de un núcleo en el que es más probable encontrar un electrón.

Orbital híbrido (sección 1.6): Un orbital derivado de una combinación de orbitales atómicos. Los orbitales híbridos, como los orbitales híbridos sp^3 , sp^2 y sp del carbono, están fuertemente direccionados y forman enlaces más fuertes con respecto a los orbitales atómicos.

Orbital sp (sección 1.9): Un orbital híbrido derivado de la combinación de un orbital atómico s y uno p . Los dos orbitales sp que resultan de la hibridación se orientan en un ángulo de 180° uno respecto al otro.

Orbital sp^2 (sección 1.8): Un orbital híbrido derivado de la combinación de un orbital atómico s con dos orbitales ató-



micos *p*. Los tres orbitales híbridos sp^2 que resultan están en un plano a ángulos de 120° uno respecto al otro.

Orbital sp^3 (sección 1.6): Un orbital híbrido derivado de la combinación de un orbital atómico *s* con tres orbitales atómicos *p*. Los cuatro orbitales híbridos sp^3 que resultan se dirigen hacia las esquinas de un tetraedro regular a ángulos de 109° uno respecto al otro.

Orbitales frontera (sección 30.1): El orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO) y de menor energía desocupado (LUMO).

Orbitales degenerados (sección 15.2): Dos o más orbitales que tienen el mismo nivel de energía.

orto- (sección 15.1): Un prefijo de nomenclatura utilizado para los bencenos 1,2-disustituídos.

Oxidación (secciones 7.8, 10.9): Una reacción que ocasiona una disminución de los electrones que posee un carbono, por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo (generalmente oxígeno, nitrógeno o un halógeno) o por la ruptura de un enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo (usualmente hidrógeno).

Oxima (sección 19.8): Un compuesto con el grupo funcional $R_2C=NOH$.

Oximercuración (sección 7.4): Un método para la hidratación de un enlace doble utilizando acetato de mercurio (II) acuoso como el reactivo.

Oxirano (sección 7.8): Un nombre alterno para un epóxido.

Ozónido (sección 7.9): El producto formado por la adición de ozono a un enlace doble carbono-carbono. Por lo regular los ozónidos se tratan con un agente reductor, como zinc en ácido acético, para producir compuestos carbonílicos.

Par iónico (sección 11.5): Un complejo libre entre dos iones en una disolución. Los pares iónicos están implicados como intermediarios en las reacciones S_N1 para explicar la retención parcial de la estereoquímica que se observa con frecuencia.

Par de electrones no enlazado (sección 1.4): Pares de electrones de no enlace en la capa de valencia. Los pares de electrones no enlazados son utilizados por los nucleófilos en sus reacciones con electrófilos.

para- (sección 15.1): Un prefijo de nomenclatura para los bencenos 1,4-disustituídos.

Parafina (sección 3.5): Un nombre común para los alcanos.

Paso de propagación (sección 5.3): El paso o serie de pasos en una reacción en cadena por radicales libres. Los pasos de propagación deben generar tanto el producto como un reactivo intermediario.

Paso limitante de rapidez (sección 11.4): El paso más lento en una secuencia de reacción de varios pasos. El paso limitante de rapidez actúa como un tipo de cuello de botella en las reacciones de varios pasos.

Péptido (sección 26.4): Un polímero de aminoácidos corto en el que los residuos de aminoácidos individuales están unidos por enlaces amida.

Periplanar (sección 11.8): Una conformación en la que los enlaces a los átomos vecinos tienen un arreglo paralelo. En una conformación eclipsada, los enlaces vecinos son sin periplanares; en una conformación alternada, los enlaces son anti periplanares.

Peroxiácido (sección 7.8): Un compuesto con el grupo funcional $-CO_3H$. Los peroxiácidos reaccionan con alquenos para dar epóxidos.

Peróxido (sección 18.1): Una molécula que contiene un grupo funcional con enlace oxígeno-oxígeno, $ROOR'$ o $ROOH$.

Pico base (sección 12.1): El pico más intenso del espectro de masas.

Pico principal (sección 12.1): El pico en un espectro de masas que corresponde al ion molecular. Por lo tanto, la masa del pico principal representa la masa molecular del compuesto.

Piranosa (sección 25.5): La forma de anillo con seis miembros de un azúcar simple.

PITC (sección 26.6): Fenilisotiocianato; utilizado en la degradación de Edman.

Plano de simetría (sección 9.2): Un plano que divide en dos a una molécula de tal manera que una mitad de la molécula es la imagen especular de la otra mitad. Las moléculas que contienen un plano de simetría son aquirales.

Plastificantes (sección 31.5): Una molécula orgánica pequeña que se adiciona a los polímeros para actuar como un lubricante entre las cadenas de polímero.

Polaridad (sección 2.1): La distribución asimétrica de electrones en una molécula que resulta cuando un átomo atrae electrones más fuertemente que el otro.

Polarizabilidad (sección 5.4): La medida del cambio en la distribución electrónica de una molécula en respuesta al cambio de las interacciones eléctricas con disolventes o reactivos iónicos.

Policarbonato (sección 31.4): Un poliéster en el que los grupos carbonilo están unidos a dos grupos $-OR$, $[O=C(OR)_2]$.

Policíclico (sección 4.9): Un compuesto que contiene más de un anillo.

Polímero (secciones 7.10, 21.9, Introducción del capítulo 31): Una molécula grande formada con unidades repetidas más pequeñas. Por ejemplo, el polietileno es un polímero sintético preparado a partir de unidades repetidas de etile-

no y el ADN es un biopolímero constituido por unidades repetidas de unidades de desoxirribonucleótido.

Polímero de crecimiento en cadena (sección 31.1): Un polímero cuyos enlaces se producen por reacciones en cadena. Son ejemplos el polietileno u otros polímeros de alquenos.

Polímero de crecimiento por pasos (secciones 21.9, 31.4): Un polímero en el que cada enlace se forma independientemente de los otros; son ejemplos los poliésteres y las poliamidas (nylons).

Polisacárido (sección 25.1): Un carbohidrato que está constituido por muchos azúcares simples unidos entre sí por enlaces acetal.

Poliuretano (sección 31.4): Un polímero de crecimiento por pasos preparado por la reacción entre un diol y un diisocianato.

Posición α (Introducción del capítulo 22): La posición al lado de un grupo carbonilo.

Postulado de Hammond (sección 6.10): Un postulado que establece que podemos obtener una imagen de cómo se ve un estado de transición observando la estructura de la especie estable más cercana. Las reacciones exergónicas tienen estados de transición que se asemejan al reactivo; las reacciones endergónicas tienen estados de transición que se parecen al producto.

Primario, secundario, terciario y cuaternario (sección 3.3): Términos utilizados para describir el patrón de sustitución en un sitio específico. Un sitio primario tiene un sustituyente orgánico unido a él, un sitio secundario tiene dos sustituyentes orgánicos, un sitio terciario tiene tres y un sitio cuaternario tiene cuatro.

	Carbón	Carbocatión	Hidrógeno	Alcohol	Amina
Primario	RCH ₃	RCH ₂ ⁺	RCH ₃	RCH ₂ OH	RNH ₂
Secundario	R ₂ CH ₂	R ₂ CH ⁺	R ₂ CH ₂	R ₂ CHOH	R ₂ NH
Terciario	R ₃ CH	R ₃ C ⁺	R ₃ CH	R ₃ COH	R ₃ N
Cuaternario	R ₄ C				

Principio de Aufbau (sección 1.3): Las reglas para determinar la configuración electrónica de un átomo.

Principio de exclusión de Pauli (sección 1.3): No más de dos electrones pueden ocupar el mismo orbital y estos dos deben tener espines de signo opuesto.

Proquiral (sección 9.13): Una molécula que no puede convertirse de aquiral a quiraral en un solo paso químico.

pro-R (sección 9.13): Uno de los dos átomos idénticos en un compuesto, cuyo reemplazo conduce a un centro quiraral R.

pro-S (sección 9.13): Uno de los dos átomos idénticos en un compuesto cuyo reemplazo conduce a un centro quiraral S.

Prostaglandina (sección 27.4): Un lípido derivado del ácido araquidónico. Las prostaglandinas están presentes en ca-

si todos los tejidos y fluidos corporales, donde desempeñan muchas funciones hormonales importantes.

Protección (sección 13.2): Un efecto observado en la RMN que ocasiona que un núcleo absorba hacia el lado derecho (campo alto) de la gráfica. La protección es ocasionada por la donación de densidad electrónica al núcleo.

Proteína (sección 26.4): Un péptido grande que contiene 50 o más residuos de aminoácidos. Las proteínas funcionan como materias estructurales y como enzimas que controlan la química del organismo.

Proteína fibrosa (sección 26.9): Una proteína que consiste en cadenas de polipéptidos arregladas lado a lado en filamentos largos. Tales proteínas son duras, insolubles en agua, y en la naturaleza forman materiales estructurales, como el pelo, pezuñas o uñas.

Proteína globular (sección 26.9): Una proteína que se enrolla en una forma compacta casi esférica. Estas proteínas por lo general son solubles en agua y presentan movilidad dentro de la célula; son del tipo estructural a la cual pertenecen las enzimas.

Proyección de Fischer (sección 25.2): Un método de representación de la configuración absoluta de una molécula quiraral en un plano. Una proyección de Fischer utiliza una cruz para representar el centro quiraral. Los brazos horizontales de la cruz representan los enlaces que salen del plano y los brazos verticales de la cruz representan los enlaces que van hacia atrás del plano.

Proyección de Newman (sección 3.6): Un método para indicar las relaciones estereoquímicas entre los grupos sustituyentes en los carbonos vecinos. El enlace carbono-carbono se ve de frente y los carbonos se indican con un círculo. Los enlaces que salen desde el centro del círculo están unidos al carbono frontal. Los enlaces que salen desde el borde del círculo están unidos al carbono posterior.

Puente salino (sección 26.9): La atracción iónica entre dos grupos con cargas opuestas en una cadena de proteína.

Punto isoeléctrico, pI (sección 26.2): El pH al cual el número de cargas positivas y el número de cargas negativas en una proteína o un aminoácido son iguales.

Química combinatoria (*Enfocado a . . .* del capítulo 16): Un procedimiento en el que en cualquier lugar se preparen simultáneamente docenas o varios cientos de miles de sustancias.

Química orgánica (Introducción del capítulo 1): El estudio de los compuestos de carbono.

Química verde (química sustentable) (*Enfocado a . . .* del capítulo 11): El diseño e implementación de productos y procesos químicos que reducen el desperdicio y minimizan o eliminan la generación de sustancias peligrosas.

Quinona (sección 17.10): Una 2,5-ciclohexadieno-1,4-diona.



Quiral (sección 9.2): Que tiene preferencia por el lado izquierdo o derecho. Las moléculas quirales son aquellas que no tienen un plano de simetría y, por lo tanto, no son sobreponibles en su imagen especular. Por lo tanto, una molécula quiral existe en dos formas, una hacia el lado derecho y la otra hacia el lado izquierdo. La causa más común de quiralidad en una molécula es la presencia de un átomo de carbono que está unido a cuatro sustituyentes distintos.

Radical catión (sección 12.1): Una especie reactiva formada por la pérdida de un electrón en una molécula neutra.

Radical libre (sección 5.2): Una especie que tiene un número impar de electrones, como el radical cloro, $\text{Cl}\cdot$.

Reacción aldólica (sección 23.1): La reacción de condensación entre compuestos carbonílicos de un aldehído o una cetona para dar un compuesto β -hidroxi carbonílico.

Reacción bimolecular (sección 11.2): Una reacción cuyo paso limitante de rapidez ocurre entre los dos reactivos.

Reacción de adición (sección 5.1): La reacción que ocurre cuando dos reactivos se adicionan entre sí para formar un nuevo producto sin átomos “sobrantes”.

Reacción de adición electrofílica (sección 6.7): La adición de un electrófilo a un enlace doble carbono-carbono para generar un producto saturado.

Reacción de adición nucleofílica (sección 19.4): Una reacción en la que se adiciona un nucleófilo al grupo carbonilo electrofílico de una acetona o de un aldehído para dar un alcohol.

Reacción de alcoximercuración (sección 18.2): Un método para sintetizar éteres por la adición catalizada por un ion de mercurio (II) de un alcohol a un alqueno.

Reacción de anillación de Robinson (sección 23.12): Una síntesis de ciclohexenonas por la secuencia de una reacción de Michael seguida de una reacción aldólica intramolecular.

Reacción de Cannizzaro (sección 19.2): La reacción de desproporción de un aldehído para producir un alcohol y un ácido carboxílico cuando se trata con una base.

Reacción de ciclación de Dieckmann (sección 23.9): Una reacción de condensación de Claisen intramolecular para dar un β -ceto éster cíclico.

Reacción de cicloadición (secciones 14.4, 30.6): Una reacción pericíclica en la que dos reactivos se adicionan juntos en un solo paso para producir un producto cíclico. Un ejemplo es la reacción de Diels-Alder entre un dieno y un dienófilo para dar un ciclohexeno.

Reacción de condensación carbonílica (sección 23.1): Una reacción que une dos compuestos carbonílicos por una combinación de reacciones de sustitución- α y una adición nucleofílica.

Reacción de condensación de Claisen (sección 23.7): La reacción de condensación carbonílica de un éster para dar como producto un β -ceto éster.

Reacción de Diels-Alder (secciones 14.4, 30.6): La reacción de cicloadición de un dieno con un dienófilo para producir un ciclohexeno.

Reacción de eliminación (sección 5.1): Lo que ocurre cuando un solo reactivo se divide en dos productos.

Reacción de esterificación de Fischer (sección 21.3): La reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por un ácido de un ácido carboxílico con un alcohol para producir un éster.

Reacción de Friedel-Crafts (sección 16.3): Una reacción de sustitución electrofílica aromática para alquilar o acilar un anillo aromático.

Reacción del haloformo (sección 22.6): La reacción de una metil cetona con halógeno y una base para producir un haloformo (CHX_3) y un ácido carboxílico.

Reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ) (sección 22.4): La reacción de un ácido carboxílico con Br_2 y fósforo para dar un ácido α -bromo carboxílico.

Reacción de Koenigs-Knorr (sección 25.6): Un método para la síntesis de glicósidos por la reacción de un alcohol con un bromuro de piranosilo.

Reacción de Michael (sección 23.10): La reacción de adición conjugada de un ion enolato a un compuesto carbonílico insaturado.

Reacción de primer orden (sección 11.4): Una reacción en la que el paso limitante de rapidez es unimolecular y por lo tanto cuya cinética sólo depende de la concentración de un reactivo.

Reacción por radicales (sección 5.2): Reacción en la que los enlaces se forman por la donación de un electrón de cada uno de los dos reactivos y en la que los enlaces se rompen cuando cada fragmento sale con un electrón.


Reacción de rearreglo (sección 5.1): La que ocurre cuando un solo reactivo experimenta una reorganización de los enlaces y de los átomos para generar un producto isomérico.

Reacción de rearreglo de Claisen (secciones 18.4, 30.8): La conversión pericíclica de un éter alil fenílico a un *o*-alilfenol por calentamiento.

Reacción de Sandmeyer (sección 24.8): La reacción de sustitución nucleofílica de una sal de arenodiazonio con un haluro de cobre (I) para producir un haluro de arilo.

Reacción de segundo orden (sección 11.2): Una reacción cuyo paso limitante de rapidez es bimolecular y, por lo tanto, cuya cinética depende de la concentración de los dos reactivos.

Reacción de Simmons-Smith (sección 7.6): La reacción de un alqueno con CH_2I_2 y Zn-Cu para producir un ciclopropano.



Reacción de Stork (sección 23.11): Una condensación carbonílica entre una enamina y un aceptor α,β -insaturado en una reacción parecida a la de Michael para producir un compuesto 1,5-dicarbonílico.

Reacción de sustitución (sección 5.1): La que ocurre cuando dos reactivos intercambian partes para dar dos productos nuevos. Son ejemplos las reacciones S_N1 y S_N2 .

Reacción de sustitución- α (sección 22.2): La sustitución del átomo de hidrógeno α de un compuesto carbonílico por la reacción con un electrófilo.

Reacción de sustitución nucleofílica (sección 11.1): Una reacción en la que un nucleófilo reemplaza a otro unido a un átomo de carbono saturado.

Reacción de sustitución nucleofílica aromática (sección 16.7): La reacción de sustitución de un haluro de arilo por un nucleófilo.

Reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo (sección 21.2): Una reacción en la que un nucleófilo ataca un compuesto carbonílico y sustituye a un grupo saliente unido al carbono carbonílico.

Reacción de Wittig (sección 19.11): La reacción de un iluro de fósforo con una cetona o un aldehído para producir un alqueno.

Reacción de Wolff-Kishner (sección 19.9): La conversión de un aldehído o de una cetona en un alcano por la reacción con hidracina y una base.

Reacción E1 (sección 11.10): Una reacción de eliminación unimolecular en la que el sustrato se disocia espontáneamente para dar un carbocatión intermediario, el cual pierde un protón en un paso separado.

Reacción E1Bc (sección 11.10): Una reacción de eliminación unimolecular en la que primero se elimina un protón para dar un carbocatión intermediario, el cual expulsa el grupo saliente en un paso separado.

Reacción E2 (sección 11.8): Una reacción de eliminación bimolecular en la que se pierden en el mismo paso el hidrógeno y el grupo saliente.

Reacción electrocíclica (sección 30.3): Una reacción pericíclica unimolecular en la que se forma o rompe un anillo por una reorganización concertada de los electrones a través de un estado de transición cíclico. Por ejemplo, la ciclación de 1,3,5-hexatrieno para producir 1,3-ciclohexadieno es una reacción electrocíclica.

Reacción en cadena (sección 5.3): Una reacción que, una vez iniciada, se mantiene en un ciclo de pasos de propagación de repetición infinita. La cloración por radicales de alcanos es un ejemplo de una reacción en cadena que es iniciada por la irradiación con luz y después continúa en una serie de pasos de propagación.

Reacción en cadena de la polimerasa, RCP (sección 28.8): Un método para amplificar cantidades pequeñas de ADN para producir cantidades más grandes.

Reacción fotoquímica (sección 30.3): Una reacción que se realiza irradiando con luz los reactivos.

Reacción pericíclica (Introducción del capítulo 30): Una reacción que ocurre por una reorganización concertada de los electrones de enlace en un estado de transición cíclico.

Reacción polar (sección 5.2): Una reacción en la que los enlaces se forman cuando un nucleófilo dona dos electrones a un electrófilo y en el que los enlaces se rompen cuando un fragmento sale con los dos electrones del enlace.

Reacción sigmatrópica (sección 30.8): Una reacción pericíclica que involucra la migración de un grupo de un extremo de un sistema electrónico π al otro.

Reacción S_N1 (sección 11.4): Una reacción de sustitución nucleofílica unimolecular.

Reacción S_N2 (sección 11.2): Una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular.

Reacción unimolecular (sección 11.4): Una reacción que ocurre por la transformación espontánea de la materia prima sin la intervención de otros reactivos. Por ejemplo, la disociación de un haluro de alquilo terciario en la reacción S_N1 es un proceso unimolecular.

Reactivo de Gilman (sección 10.8): Un reactivo de diorganocobre, R_2CuLi .

Reactivo de Grignard (sección 10.7): Un haluro de organomagnesio, $RMgX$.

Reactivo de Tollens (sección 19.3): Una disolución de Ag_2O en amoníaco acuoso; utilizada para oxidar aldehídos a ácidos carboxílicos.

Rearreglo de Cope (sección 30.8): El rearreglo sigmatrópico de un 1,5-hexadieno.

Rearreglo de Curtius (sección 24.6): La conversión de un cloruro de ácido en una amina por la reacción con ion azida, seguida por el calentamiento con agua.

Rearreglo de Hofmann (sección 24.6): La conversión de una amida en una amina por la reacción con Br_2 y una base.

Rearreglo de McLafferty (sección 12.3): Una ruta de fragmentación del espectro de masas para los compuestos carbonílicos.

Reducción (secciones 7.7, 10.9): Una reacción que ocasiona un aumento de los electrones que posee un carbono, por la ruptura de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo o por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo.

Refinación (*Enfocado a . . .* del capítulo 3): El proceso por el cual el petróleo se convierte en gasolina y en otros productos útiles.

Regioespecífica (sección 6.8): Un término que describe una reacción que ocurre con una regioquímica específica para dar un solo producto en lugar de una mezcla de productos.



Región de huella digital (sección 12.7): La región compleja del espectro infrarrojo de 1500 a 400 cm^{-1} .

Regioquímica (sección 6.8): Un término que describe la orientación de una reacción que ocurre en un sustrato asimétrico.

Regla de Hückel (sección 15.3): Una regla que enuncia que las moléculas conjugadas monocíclicas que tienen $4n + 2$ electrones π ($n =$ un entero) son aromáticas.

Regla de Hund (sección 1.3): Si están disponibles dos o más orbitales vacíos de igual energía, un electrón ocupa cada uno, con sus espines paralelos, hasta que todos están semi-lenos.

Regla de Markovnikov (sección 6.8): Una guía para determinar la regioquímica (orientación) de las reacciones de adición electrofílica. En la adición de HX a un alqueno, el átomo de hidrógeno se une al carbono del alqueno que tiene menos sustituyentes alquilo.

Regla de $n + 1$ (sección 13.11): Un hidrógeno con otros n hidrógenos en los carbonos vecinos muestran $n + 1$ picos en su espectro de RMN- ^1H .

Regla de Zaitsev (sección 11.7): Una regla que establece que por lo regular en las reacciones de eliminación E2 se genera el alqueno más sustituido como producto principal.

Regla del isopreno (*Enfocado a . . .* del capítulo 6): Una observación al efecto de que los terpenoides parecen estar hechos de unidades de isopreno (2-metil-1,3-butadieno) conectadas cabeza con cola.

Regla del nitrógeno (sección 24.10): Un compuesto con un número impar de átomos de nitrógeno tiene una masa molecular de número impar.

Reglas de secuencia (secciones 6.5, 9.5): Una serie de reglas para asignar prioridades relativas a los grupos sustituyentes en un átomo de carbono del enlace doble o en un centro quiral.

Reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog (secciones 6.5, 9.5): Una serie de reglas para asignar prioridades relativas a los grupos sustituyentes en un átomo de carbono del enlace doble o en un centro quiral.

Replicación (sección 28.3): El proceso por el cual se desenrolla la doble cadena de ADN y se replica para producir dos copias nuevas.

Replicación semiconservadora (sección 28.3): El proceso por el cual se forman las moléculas de ADN que contienen una cadena del ADN anterior y una cadena del ADN nuevo.

Residuo (sección 26.4): Un aminoácido en una cadena de proteína.

Resina termoendurecible (sección 31.5): Un polímero que cuando se calienta se vuelve altamente entrecruzado y se solidifica en una masa insoluble dura.

Resolución (sección 9.8): El proceso por el que se separa una mezcla racémica en sus dos enantiómeros puros.

Resonancia magnética nuclear, RMN (Introducción del capítulo 13): Una técnica espectroscópica que provee información acerca del esqueleto de carbono-hidrógeno de una molécula. La RMN funciona detectando las absorciones de energía que acompañan las transiciones entre los estados nucleares del espín que ocurren cuando se coloca una molécula en un campo magnético fuerte y se irradia con ondas de radiofrecuencia.

Retrosintética (secciones 8.9, 16.11): Una estrategia para planear síntesis orgánicas trabajando hacia atrás desde el producto final hacia la materia prima.

Rotación específica, $[\alpha]_D$ (sección 9.3): La rotación óptica de un compuesto quiral bajo condiciones estándar.

Ruptura heterolítica del enlace (sección 5.2): El tipo de ruptura de un enlace que ocurre en las reacciones polares cuando un fragmento sale con ambos electrones de enlace: $A:B \rightarrow A^+ + B^-$.

Ruptura homolítica enlace (sección 5.2): El tipo de ruptura de un enlace que ocurre en las reacciones por radicales cuando cada fragmento sale con un electrón de enlace: $A:B \rightarrow A \cdot + B \cdot$.

Ruta de β -oxidación (sección 29.3): La ruta metabólica para la degradación de los ácidos grasos.

Ruta de Embden-Meyerhof (sección 29.5): Un nombre alternativo para la glucólisis.

Sacárido (sección 25.1): Un azúcar.

Sal de amonio cuaternaria (sección 24.1): Un compuesto iónico que contiene un átomo de nitrógeno cargado positivamente con cuatro grupos unidos, $R_4N^+ X^-$.

Sal de arenodiazonio (sección 24.7): Un compuesto aromático $Ar-N \equiv N^+ X^-$, utilizado en la reacción de Sandmeyer.

Sal de diazonio (sección 24.8): Un compuesto con la estructura general $RN_2^+ X^-$.

Saponificación (sección 21.6): Un término antiguo para la hidrólisis inducida por una base de un éster para producir una sal de un ácido carboxílico.


Saturada (sección 3.2): Una molécula que sólo tiene enlaces sencillos y, por lo tanto, no puede experimentar reacciones de adición. Los alcanos son saturados, pero los alquenos son insaturados.

Secuenciación didesoxi de ADN (sección 28.6): Un método bioquímico para la secuenciación de cadenas de ADN.

Secundario (*Véase* Primario)

Sesquiterpenoide (sección 27.5): Un lípido con 15 carbonos.

Simétricamente permitida, simétricamente no permitida (sección 30.2): Una reacción simétricamente permitida es un proceso pericíclico que tiene una simetría orbital favorable para la reacción a través de una ruta concertada.



Una reacción simétricamente no permitida es la que no tiene una simetría orbital favorable para la reacción a través de una ruta concertada.

Sin periplanar (sección 11.8): Describe una relación estereoquímica en la que dos enlaces en los carbonos adyacentes están en el mismo plano y están eclipsados.

Sindiotáctico (sección 31.2): Un polímero de crecimiento en cadena en el que los sustituyentes se ordenan de manera alternada en lados opuestos del esqueleto.

Síntesis de aminas de Gabriel (sección 24.6): Un método para preparar una amina por medio de una reacción S_N2 de un haluro de alquilo con ftalimida de potasio, seguida por una hidrólisis.

Síntesis de azidas (sección 24.6): Método para la preparación de aminas por la reacción S_N2 de un haluro de alquilo con un ion azida, seguida por una reducción.

Síntesis de éteres de Williamson (sección 18.2): Un método para sintetizar éteres por la reacción S_N2 de un haluro de alquilo con un ion alcóxido.

Síntesis de Kiliani-Fischer (sección 25.6): Un método para alargar la cadena de un azúcar aldosa.

Síntesis del amidomalonato (sección 26.3): Un método para la preparación de α -aminoácidos por la alquilación del amidomalonato de dietilo con un haluro de alquilo.

Síntesis del éster acetoacético (sección 22.7): La síntesis de una metil cetona por la alquilación de un haluro de alquilo, seguida por una hidrólisis y una descarboxilación.

Síntesis del éster malónico (sección 22.7): La síntesis de un ácido carboxílico por la alquilación de un haluro de alquilo, seguida por una hidrólisis y una descarboxilación.

Síntesis en fase sólida (sección 26.8): Una técnica de síntesis por la cual se une de manera covalente la materia prima a un polímero sólido y las reacciones se realizan en el sustrato unido. Después que se han efectuado las transformaciones deseadas, se rompe el producto del polímero.

Síntesis enantioselectiva (*Enfocado a . . .* del capítulo 19): Un método de reacción que sólo produce un solo enantiómero sencillo de un producto quiral comenzando a partir de un sustrato aquiral.

Sistema de nomenclatura de la IUPAC (sección 3.4): reglas para nombrar compuestos, diseñadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.

Solvatación (sección 11.3): El reagrupamiento de las moléculas del disolvente alrededor de una partícula del soluto para estabilizarla.

Sulfona (sección 18.8): Un compuesto de la estructura general RSO_2R' .

Sulfóxido (sección 18.8): Un compuesto de la estructura general $RSOR'$.

Sulfuro (sección 18.8): Un compuesto que tiene dos sustituyentes orgánicos unidos al mismo átomo de azufre, RSR' .

Suprafacial (sección 30.6): Una palabra utilizada para describir la geometría de las reacciones pericíclicas. Las reacciones suprafaciales tienen lugar en el mismo lado de los dos extremos de un sistema electrónico π .

Sustitución electrofílica aromática (Introducción del capítulo 16): Una reacción en la que un electrófilo (E^+) reacciona con un anillo aromático y sustituye uno de los hidrógenos del anillo.

Tautomería ceto-enólica (secciones 8.4, 22.1): El equilibrio rápido entre una forma carbonílica y una forma alcohol vinílica de una molécula.

Tautómeros (secciones 8.4, 22.1): Isómeros que se interconvierten rápidamente.

Temperatura de transición de fusión, T_f (sección 31.5): La temperatura a la cual se funden las regiones cristalinas de un polímero para dar un material amorfo.

Temperatura de transición vítrea, T_v (sección 31.5): La temperatura a la cual un polímero duro amorfo se vuelve suave y flexible.

Tensión angular (sección 4.3): La tensión introducida en una molécula cuando un ángulo de enlace se deforma con respecto a su valor ideal. La tensión angular es particularmente importante en los cicloalcanos con un anillo pequeño, donde la compresión de los ángulos de enlace resulta menor que sus valores tetraédricos ideales.

Tensión estérica (sección 3.7): La tensión impuesta en una molécula cuando dos grupos están muy cercanos entre sí y tratan de ocupar el mismo espacio. La tensión estérica es responsable de la gran estabilidad de los alquenos trans frente a los cis y de la gran estabilidad de los ciclohexanos sustituidos ecuatorialmente frente a los sustituidos axialmente.

Tensión por eclipsamiento (sección 3.6): La energía de tensión en una molécula ocasionada por las repulsiones electrónicas entre los enlaces eclipsados. A la tensión por eclipsamiento también se le llama tensión torsional.


Tensión torsional (sección 3.6): La tensión en una molécula ocasionada por la repulsión electrónica entre los enlaces eclipsados. A la tensión torsional también se le llama tensión por eclipsamiento.

Teoría del enlace de valencia (sección 1.5): Una teoría de enlace que describe el enlace covalente como el resultado del traslape de los dos orbitales atómicos.

Teoría del orbital molecular (OM) (sección 1.11): Una descripción de la formación del enlace covalente como resultado de una combinación matemática de orbitales atómicos (funciones de onda) para formar orbitales moleculares.

Terciario (*Véase Primario*)

Termoplástico (sección 31.5): Un polímero que tiene una T_v alta y, por lo tanto, es duro a temperatura ambiente, pero se vuelve suave y viscoso cuando se calienta.



Terpenoide (*Enfocado a . . .* del Capítulo 6, sección 27.5): Un lípido que se deriva formalmente por la polimerización cabeza con cola de las unidades de isopreno.

Tioéster (sección 21.8): Un compuesto con el grupo funcional RCOSR'.

Tiol (sección 18.8): Un compuesto que contiene el grupo funcional -SH.

TMS (sección 13.3): Tetrametilsilano; utilizado como un estándar de calibración de la RMN.

TOF (sección 12.4): Tiempo de vuelo en la espectrometría de masas; un método sensible de detección de masas con una exactitud de alrededor de 3 ppm.

Tosilato (sección 11.1): Un éster de *p*-toluensulfonato; útil como grupo saliente en las reacciones de sustitución nucleofílica.

Traducción (sección 28.5): El proceso por el cual la información genética transcrita del ADN al ARNm es leída por el ARNt y es utilizada para dirigir la síntesis de proteínas.

Transaminación (sección 29.9): El intercambio de un grupo amino y un grupo ceto entre reactivos.

Transcripción (sección 28.4): El proceso por el cual la información genética codificada en el ADN se lee y se utiliza para sintetizar el ARN en el núcleo de la célula. Un segmento pequeño de ADN de cadena doble se desenrolla y los ribonucleótidos complementarios se alinean en la secuencia correcta para la síntesis del ARN.

Triacilglicerol (sección 27.1): Un lípido, como los que se encuentran en la grasa animal y en el aceite vegetal, esto es, un triéster de glicerol con ácidos grasos de cadena larga.

Triplete (sección 13.11): Un patrón de división simétrico de tres líneas observado en el espectro de RMN-¹H cuando un protón tiene dos protones vecinos equivalentes.

Uretano (sección 31.4): Un grupo funcional en el que el grupo carbonilo está unido a un grupo -OR y a un grupo -NR₂.

Vecinal (sección 18.2): Un término utilizado para referirse a un patrón de disustitución 1,2. Por ejemplo, el 1,2-dibromoetano es un dibromuro vecinal.

Vinílico (sección 8.3): Un término que se refiere a un sustituyente en un átomo de carbono que presenta un enlace doble. Por ejemplo, el cloroetileno es un cloruro vinílico y los enoles son alcoholes vinílicos.

Vitamina (sección 26.10): Una molécula orgánica pequeña que debe obtenerse en la ingesta diaria y se requiere en cantidades pequeñas establecidas para el adecuado crecimiento y función.

Vulcanización (sección 14.6): Una técnica para entrecruzar y endurecer un polímero de dieno calentándolo con un porcentaje bajo en masa de azufre.

Zwitterion (sección 26.1): Una molécula dipolar neutra en la que las cargas positiva y negativa no son adyacentes. Por ejemplo, los aminoácidos existen como zwitteriones, $\text{H}_3\text{N}^+ - \text{CHR} - \text{CO}_2^-$.

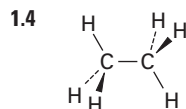
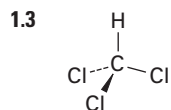
Respuestas a problemas seleccionados del texto

Las siguientes respuestas tienen como objetivo la verificación rápida mientras usted estudia.

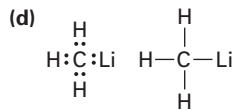
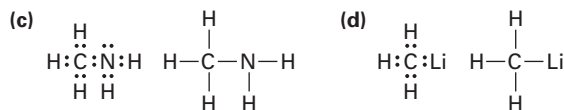
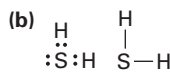
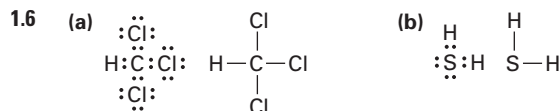
CAPÍTULO 1

- 1.1 (a) $1s^2 2s^2 2p^4$ (b) $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^2$
 (c) $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^4$

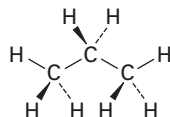
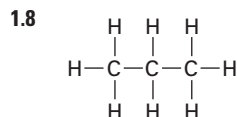
- 1.2 (a) 2 (b) 2 (c) 6



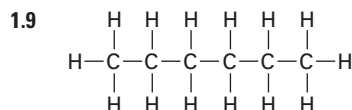
- 1.5 (a) GeCl_4 (b) AlH_3
 (c) CH_2Cl_2 (d) SiF_4
 (e) CH_3NH_2



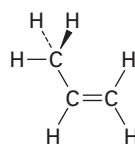
- 1.7 El C_2H_7 tiene demasiados hidrógenos para un compuesto con dos carbonos.



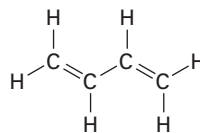
Todos los ángulos de enlace son cercanos a 109° .



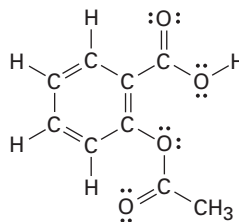
- 1.10 El carbono del CH_3 es sp^3 ; los carbonos del doble enlace son sp^2 ; los ángulos de enlace $\text{C}=\text{C}-\text{C}$ y $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ son de aproximadamente 120° ; los otros ángulos de enlace son cercanos a 109° .



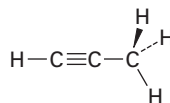
- 1.11 Todos los carbonos son sp^2 y todos los ángulos de enlace son cercanos a 120° .



- 1.12 Todos los carbonos excepto el del CH_3 son sp^2 .

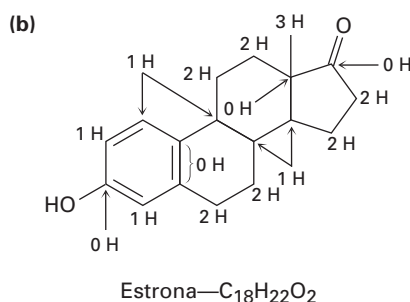
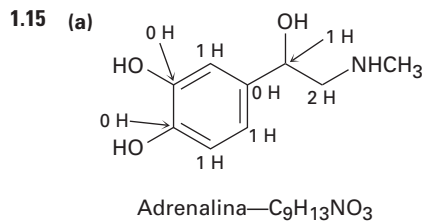


- 1.13 El carbono del CH_3 es sp^3 ; los carbonos del triple enlace son sp ; los ángulos de enlace $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}$ y $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ son de aproximadamente 180° .

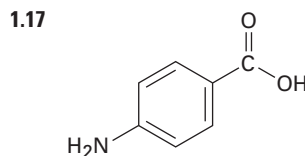
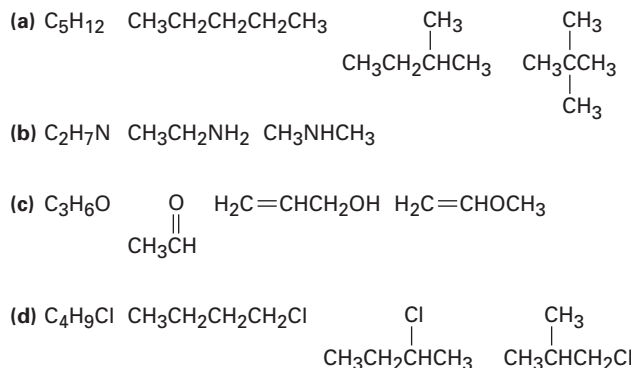




- 1.14 (a) O tiene 2 pares no enlazados y tiene hibridación sp^3 .
 (b) N tiene 1 par no enlazado y tiene hibridación sp^3 .
 (c) P tiene 1 par no enlazado y tiene hibridación sp^3 .
 (d) S tiene 2 pares no enlazados y tiene hibridación sp^3 .



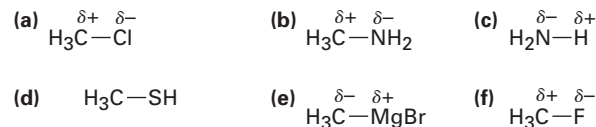
1.16 Existen numerosas posibilidades, tales como:



CAPÍTULO 2

- 2.1 (a) H (b) Br (c) Cl (d) C

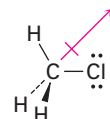
2.2



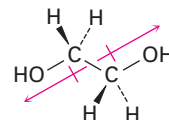
El carbono y el azufre tienen electronegatividades idénticas.

- 2.3 $H_3C-OH < H_3C-MgBr < H_3C-Li = H_3C-F < H_3C-K$

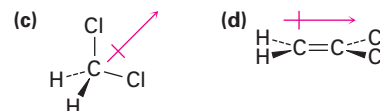
- 2.4 El cloro es rico en electrones y el carbono es pobre en electrones.



- 2.5 Se cancelan los dos dipolos C—O debido a la simetría de la molécula:



- 2.6 (a) $H_2C=CH_2$ (b) $CHCl_3$
- No hay momento dipolar



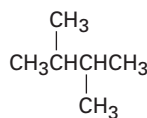
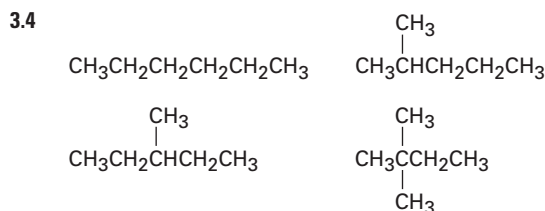
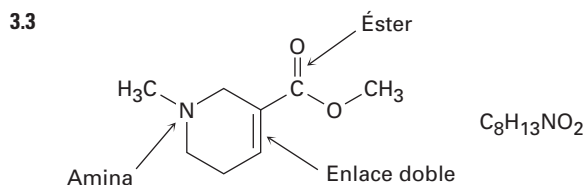
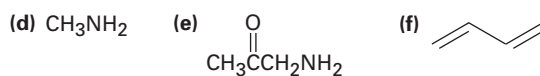
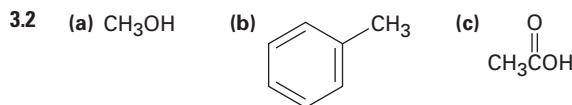
- 2.7 Para el nitrógeno: $CF = 5 - 8/2 - 0 = +1$
 Para el oxígeno unido a través de un enlace: $CF = 6 - 2/2 - 6 = -1$

- 2.8 (a) Para el carbono: $CF = 4 - 8/2 - 0 = 0$
 Para el nitrógeno de en medio: $CF = 5 - 8/2 - 0 = +1$
 Para el nitrógeno al final: $CF = 5 - 4/2 - 4 = -1$
 (b) Para el nitrógeno: $CF = 5 - 8/2 - 0 = +1$
 Para el oxígeno: $CF = 6 - 2/2 - 6 = -1$
 (c) Para el nitrógeno: $CF = 5 - 8/2 - 0 = +1$
 Para el nitrógeno al final: $CF = 4 - 6/2 - 2 = -1$

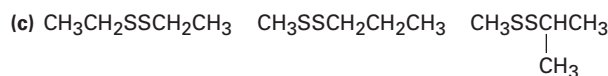
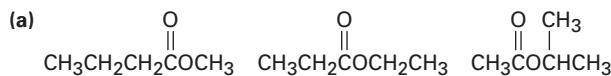
2.19 La vitamina C es soluble en agua (hidrofílica); la vitamina A es soluble en grasa (hidrofóbica).

CAPÍTULO 3

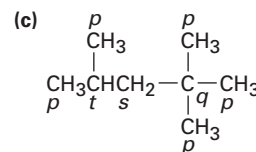
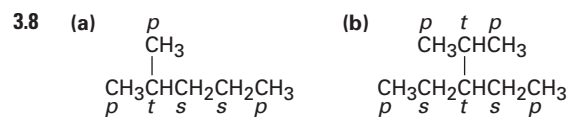
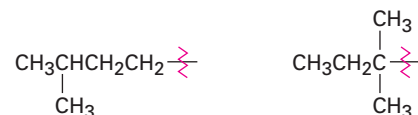
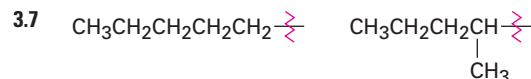
- 3.1 (a) Sulfuro, ácido carboxílico, amina
 (b) Anillo aromático, ácido carboxílico
 (c) Éter alcohol, anillo aromático, amida, enlace C=C



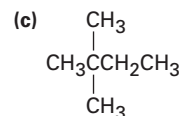
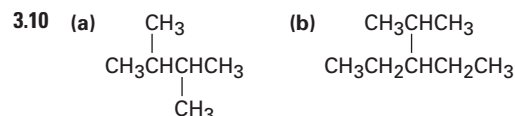
3.5 La parte (a) tiene nueve respuestas posibles.



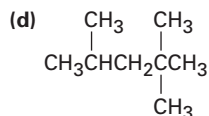
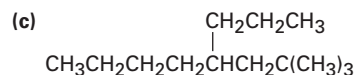
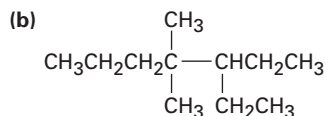
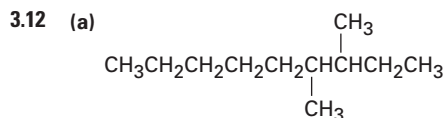
3.6 (a) Dos (b) Cuatro



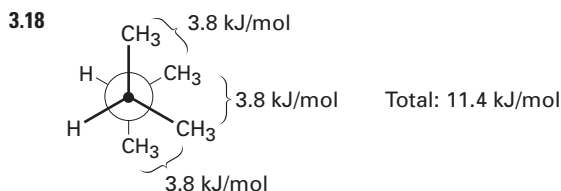
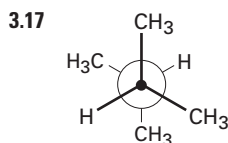
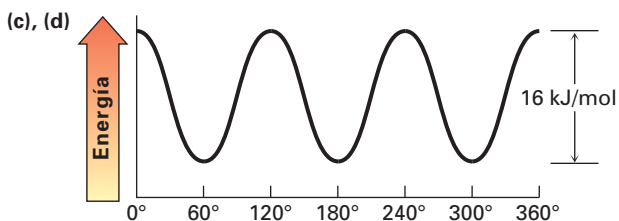
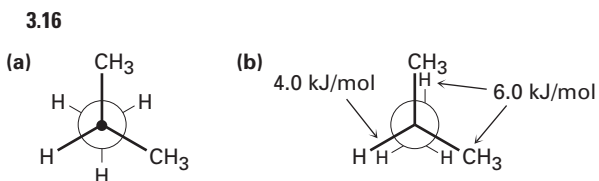
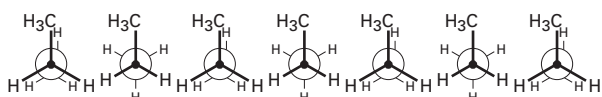
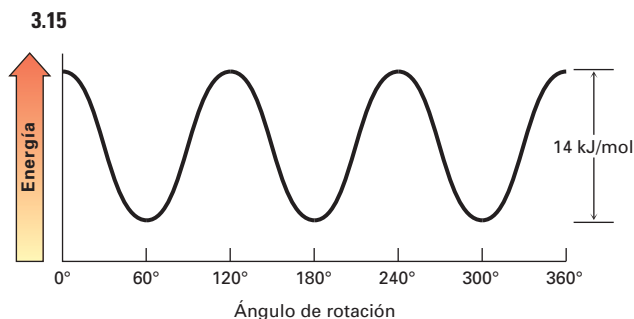
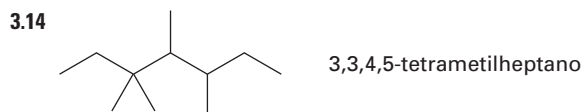
3.9 Los carbonos primarios tienen hidrógenos primarios, los carbonos secundarios tienen hidrógenos secundarios y los carbonos terciarios tienen hidrógenos terciarios.



- 3.11 (a) Pentano, 2-metilbutano, 2,2-dimetilpropano
 (b) 3,4-dimetilhexano
 (c) 2,4-dimetilpentano
 (d) 2,2,5-trimetilheptano

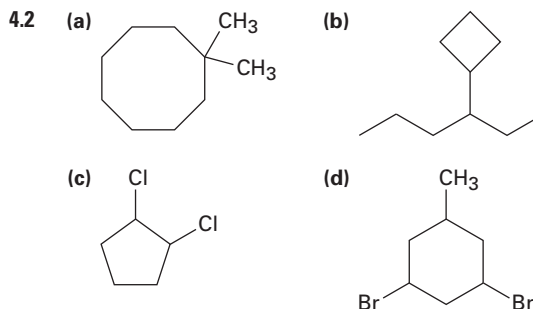


3.13 Pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo



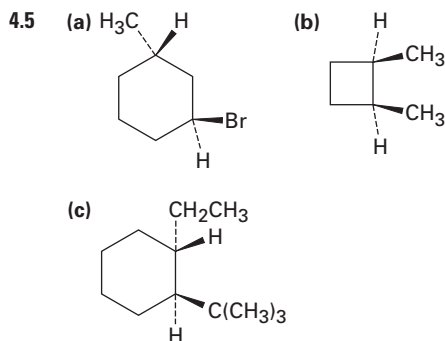
CAPÍTULO 4

- 4.1 (a) 1,4-dimetilciclohexano
 (b) 1-metil-3-propilciclopentano
 (c) 3-ciclobutilpentano
 (d) 1-bromo-4-etilclodecano
 (e) 1-isopropil-2-metilciclohexano
 (f) 4-bromo-1-*ter*-butil-2-metilcicloheptano



4.3 3-etil-1,1-dimetilciclopentano

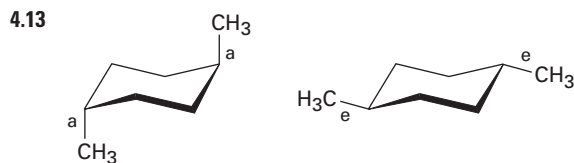
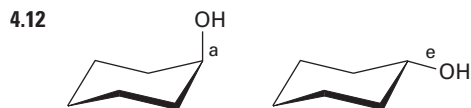
- 4.4 (a) *trans*-1-cloro-4-metilciclohexano
 (b) *cis*-1-etil-3-metilcicloheptano



4.6 Los dos grupos hidroxilo son *cis*. Las dos cadenas laterales son *trans*.

- 4.7 (a) *cis*-1,2-dimetilciclopentano
 (b) *cis*-1-bromo-3-metilciclobutano

- 4.8 Seis interacciones: 21% de tensión
 4.9 El isómero cis es menos estable debido a que los grupos metilos se eclipsan entre sí.
 4.10 Diez interacciones eclipsadas: 40 kJ/mol; se libera 35%.
 4.11 La conformación (a) es más estable debido a que los grupos metilo están más separados.



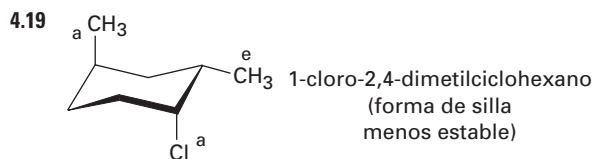
- 4.14 Antes de la inverconversión de anillo, rojo y azul son ecuatoriales y verde es axial. Después de la inverconversión de anillo, rojo y azul son axiales y verde es ecuatorial.

4.15 4.2 kJ/mol

4.16 El grupo ciano apunta hacia arriba.

4.17 Ecuatorial = 70%; axial = 30%

- 4.18 (a) 2.0 kJ/mol (b) 11.4 kJ/mol
 (c) 2.0 kJ/mol (d) 8.0 kJ/mol

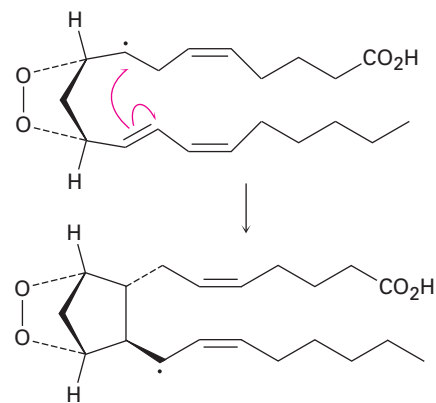


- 4.20 La *trans*-decalina es más estable debido que no tiene interacciones 1,3-diaxiales.

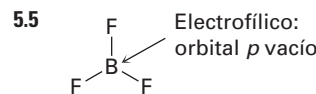
CAPÍTULO 5

- 5.1 (a) Sustitución (b) Eliminación
 (c) Adición
 5.2 1-cloro-2-metilpentano
 2-cloro-2-metilpentano
 3-cloro-2-metilpentano
 2-cloro-4-metilpentano
 1-cloro-4-metilpentano

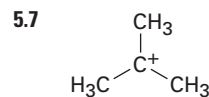
- 5.3 Una reacción de adición por radicales libres



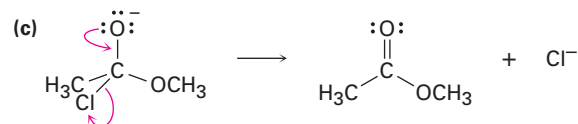
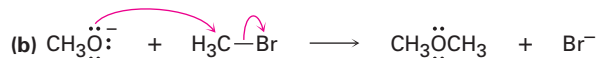
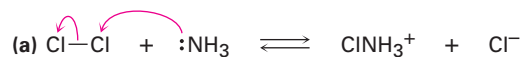
- 5.4 (a) El carbono es electrofílico.
 (b) El azufre es nucleofílico.
 (c) Los nitrógenos son nucleofílicos.
 (d) El oxígeno es nucleofílico; el carbono es electrofílico.



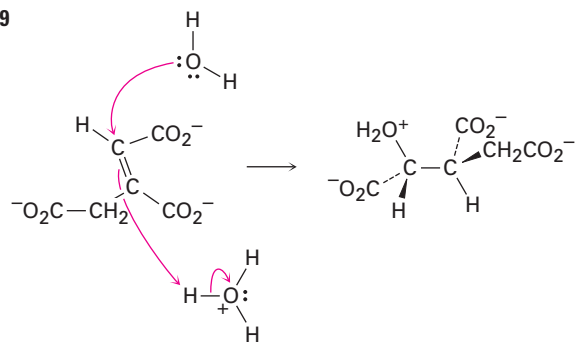
- 5.6 Bromociclohexano; clorociclohexano



5.8



5.9

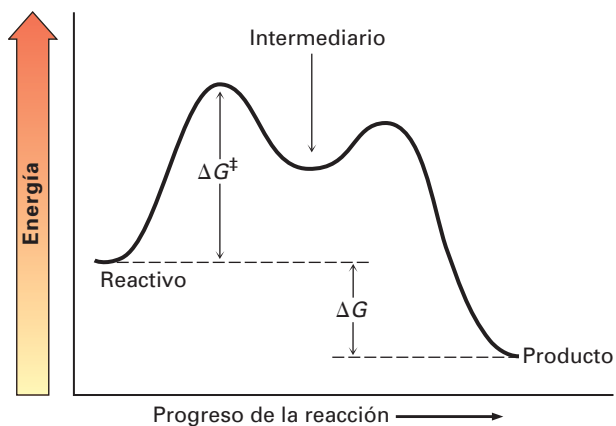


5.10 El ΔG° negativo es más favorable.

5.11 La K_{eq} mayor es más exergónica.

5.12 El ΔG^\ddagger menor es más rápido.

5.13



CAPÍTULO 6

6.1 (a) 1 (b) 2 (c) 2

6.2 (a) 5 (b) 5 (c) 3
(d) 1 (e) 6 (f) 5

6.3 $C_{16}H_{13}ClN_2O$

6.4 (a) 3,4,4-trimetil-1-penteno
(b) 3-metil-3-hexeno
(c) 4,7-dimetil-2,5-octadieno
(d) 6-etil-7-metil-4-noneno

6.5 (a)
$$H_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CH_2$$

(b)
$$CH_3CH_2CH_2CH=CC(CH_3)_3$$

(c)
$$CH_3CH=CHCH=CHC(CH_3)_2-CH=CH_2$$

(d)
$$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ | \quad | \\ CH_3CH \quad CHCH_3 \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \backslash \\ CH_3CH \quad CHCH_3 \\ | \quad | \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$$

6.6 (a) 1,2-dimetilciclohexeno
(b) 4,4-dimetilciclohepteno
(c) 3-isopropilciclopenteno

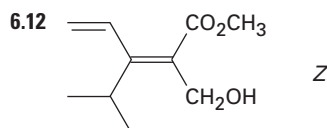
6.7 Los compuestos (c), (e) y (f) tienen isómeros cis-trans.

6.8 (a) *cis*-4,5-dimetil-2-hexeno
(b) *trans*-6-metil-3-hepteno

6.9 (a) -Br (b) -Br (c) -CH₂CH₃
(d) -OH (e) -CH₂OH (f) -CH=O

6.10 (a) -Cl, -OH, -CH₃, -H
(b) -CH₂OH, -CH=CH₂, -CH₂CH₃, -CH₃
(c) -CO₂H, -CH₂OH, -C≡N, -CH₂NH₂
(d) -CH₂OCH₃, -C≡N, -C≡CH, -CH₂CH₃

6.11 (a) *Z* (b) *E* (c) *Z* (d) *E*



6.13 (a) El 2-metilpropeno es más estable que el 1-buteno
(b) El *trans*-2-hexeno es más estable que el *cis*-2-hexeno
(c) El 1-metilciclohexeno es más estable que el 3-metilciclohexeno

6.14 (a) Clorociclohexano
(b) 2-bromo-2-metilpentano
(c) 4-metil-2-pentanol
(d) 1-bromo-1-metilciclohexano

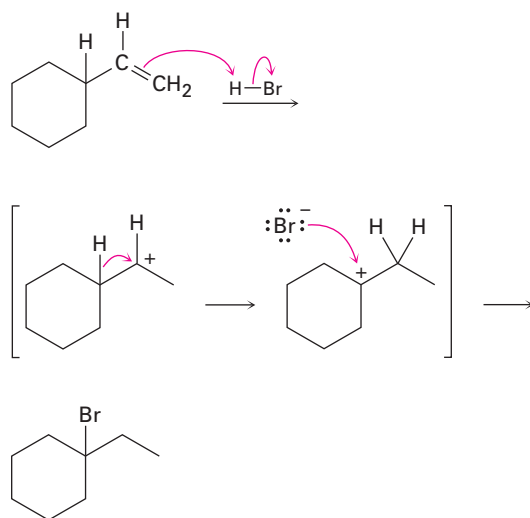
6.15 (a) Ciclopenteno
(b) 1-etilciclohexeno o etilidenociclohexano
(c) 3-hexeno
(d) Vinilciclohexano (ciclohexileno)

6.16 (a)
$$CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2$$
 (b)
CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2 C1CCCC1[CH+]CH_2CH_3

6.17 En la conformación que se muestra, sólo el C-H del grupo metilo que es paralelo al orbital *p* del carbocatión puede mostrar hiperconjugación.

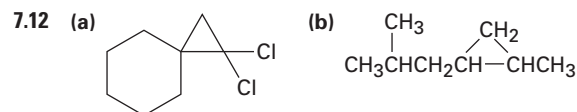
6.18 El segundo paso es exergónico; el estado de transición se asemeja al carbocatión.

6.19

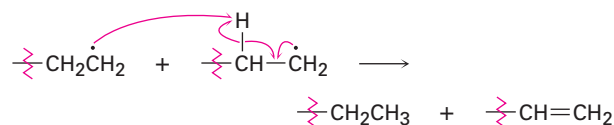


CAPÍTULO 7

- 7.1 2-metil-2-buteno y 2-metil-1buteno
 7.2 Cinco
 7.3 *trans*-1,2-dicloro-1,2-dimetilciclohexano
 7.4
 7.5 *trans*-2-bromociclopentanol
 7.6 Markovnikov
 7.7 (a) 2-pentanol (b) 2-metil-2-pentanol
 7.8 (a) Oximercuración del 2-metil-1-hexeno o 2-metil-2-hexeno
 (b) Oximercuración del ciclohexileno o hidrobromación del etilidenciclohexano
 7.9 (a)
 (b)
 7.10 (a) 3-metil-1-buteno
 (b) 2-metil-2-buteno
 (c) Metilenciclohexano
 7.11



- 7.13 (a) 2-metilpentano
 (b) 1,1-dimetilciclohexano
 7.14
cis-2,3-epoxibutano
 7.15 (a) 1-metilciclohexeno
 (b) 2-metil-2-penteno
 (c) 1,3-butadieno
 7.16 (a) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (b) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$
 7.17 (a) 2-metilpropeno (b) 3-hexeno
 7.18 (a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHOCH}_3$ (b) $\text{ClCH}=\text{CHCl}$
 7.19



CAPÍTULO 8

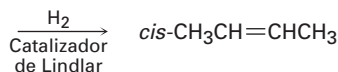
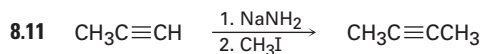
- 8.1 (a) 2,5-dimetil-3-hexino
 (b) 3,3-dimetil-1-butino
 (c) 3,3-dimetil-4-octino
 (d) 2,5,5-trimetil-3-heptino
 (e) 6-isopropilciclododecino
 (f) 2,4-octadien-6-ino
 8.2 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 3-metil-1-pentino, 4-metil-1-pentino, 4-metil-2-pentino, 3,3-dimetil-1-butino
 8.3 (a) 1,1,2,2-tetracloropentano
 (b) 1-bromo-1-ciclopentileno
 (c) 2-bromo-2-hepteno y 3-bromo-2-hepteno
 8.4 (a) 4-octanona
 (b) 2-metil-4-octanona y 7-metil-4-octanona
 8.5 (a) 1-pentino (b) 2-pentino
 8.6 (a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{CH}$ (b) 2,5-dimetil-3-hexino
 8.7 (a) Hidratación catalizada por sulfato de mercurio (II) del fenilacetileno
 (b) Hidrobromación/oxidación del ciclopentilacetileno
 8.8 (a) Reducir el 2-octino con Li/NH_3
 (b) Reducir el 3-heptino con H_2 /catalizador de Lindlar
 (c) Reducir el 3-metil-1-pentino

8.9 No: (a), (c), (d); sí: (b)

8.10 (a) 1-pentino + CH₃I o propino + CH₃CH₂CH₂I

(b) 3-metil-1-butino + CH₃CH₂I

(c) Ciclohexilacetileno + CH₃I



8.12 (a) KMnO₄, H₃O⁺

(b) H₂/Lindlar

(c) 1. H₂/Lindlar; 2. HBr

(d) 1. H₂/Lindlar; 2. BH₃; 3. NaOH, H₂O₂

(e) 1. H₂/Lindlar; 2. Cl₂

(f) O₃

8.13 (a) 1. HC≡CH + NaNH₂; 2. CH₃(CH₂)₆CH₂Br;
3. 2 H₂/Pd

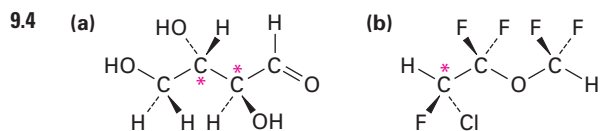
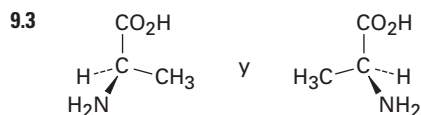
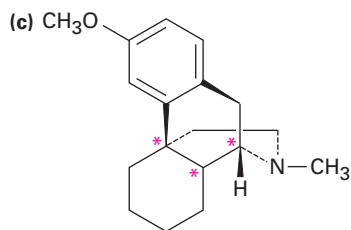
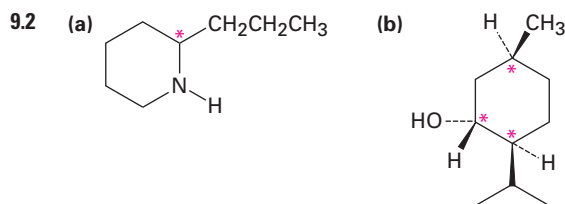
(b) 1. HC≡CH + NaNH₂; 2. (CH₃)₃CCH₂CH₂I;
3. 2 H₂/Pd

(c) 1. HC≡CH + NaNH₂; 2. CH₃CH₂CH₂CH₂I;
3. BH₃; 4. H₂O₂

(d) 1. HC≡CH + NaNH₂;
2. CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂I; 3. HgSO₄, H₃O⁺

CAPÍTULO 9

9.1 Quiral: tornillo, tallo de frijol, zapato



9.5 Levorrotatorio o Levógiro

9.6 +16.1°

9.7 (a) -OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₃, -H

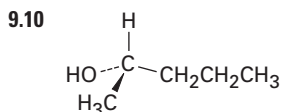
(b) -OH, -CO₂CH₃, -CO₂H, -CH₂OH

(c) -NH₂, -CN, -CH₂NHCH₃, -CH₂NH₂

(d) -SSCH₃, -SH, -CH₂SCH₃, -CH₃

9.8 (a) S (b) R (c) S

9.9 (a) S (b) S (c) R



9.11 S

9.12 (a) R,R (b) S,R (c) R,S (d) S,S

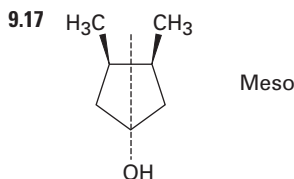
Los compuestos (a) y (d) son enantiómeros y son diastereoméricos con (b) y (c).

9.13 R,R

9.14 S,S

9.15 (a), (d)

9.16 Los compuestos (a) y (c) tienen formas meso.



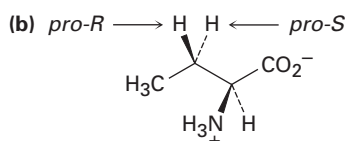
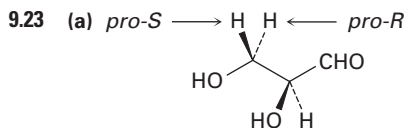
9.18 El producto retiene su estereoquímica S.

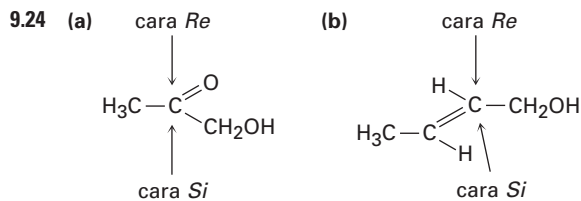
9.19 Dos sales diastereoméricas: ácido-(R) láctico más (S)-1-feniletilamina y ácido-(S) láctico más (S)-1-feniletilamina

9.20 (a) Isómeros constitucionales (b) Diastereómeros

9.21 Ópticamente activo, no es una mezcla 50:50 de dos pares racémicos: (2R,4R) + (2S,4S) y (2R,4S) + (2S,4R)

9.22 No es una mezcla 50:50 de dos pares racémicos: (1S,3R) + (1R,3S) y (1S,3S) + (1R,3R)





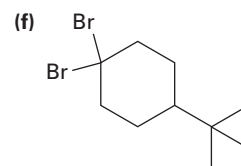
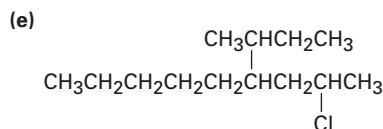
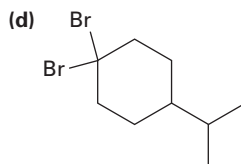
9.25 (S)-lactato

9.26 Se adiciona el -OH a la cara *Re* del C2 y se adiciona el -H a la cara *Re* del C3. La adición global tiene estereoquímica anti.

CAPÍTULO 10

- 10.1 (a) 1-yodobutano
 (b) 1-cloro-3-metilbutano
 (c) 1,5-dibromo-2,2-dimetilpentano
 (d) 1,3-dicloro-3-metilbutano
 (e) 1-cloro-3-etil-4-yodopentano
 (f) 2-bromo-5-clorohexano

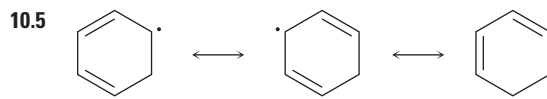
- 10.2 (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_3$
 (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Cl})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{Br})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$



10.3 Quiral: 1-cloro-2-metilpentano, 3-cloro-2-metilpentano, 2-cloro-4-metilpentano

Aquiral: 2-cloro-2-metilpentano, 1-cloro-4-metilpentano

10.4 1-cloro-2-metilbutano (92%), 1-cloro-3-metilbutano (14%), 2-cloro-2-metilbutano (24%), 2-cloro-3-metilbutano (33%)



10.6 El radical alílico intermediario reacciona en el sitio más accesible y da el enlace doble más sustituido.

10.7 (a) 3-bromo-5-metilciclohepteno y 3-bromo-6-metilciclohepteno
 (b) Cuatro productos

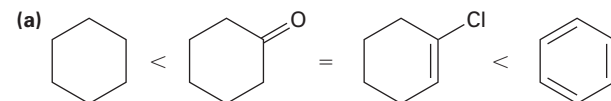
10.8 (a) 2-metil-2-propanol + HCl
 (b) 4-metil-2-pentanol + PBr₃
 (c) 5-metil-1-pentanol + PBr₃
 (d) 2,4-dimetil-2-hexanol + HCl

10.9 Ocurren ambas reacciones.

10.10 Reacciona el reactivo de Grignard con D₂O.

10.11 (a) 1. NBS; 2. (CH₂)₂CuLi
 (b) 1. Li; 2. CuI; 3. CH₃CH₂CH₂CH₂Br
 (c) 1. BH₃; 2. H₂O₂, NaOH; 3. PBr₃; 4. Li después CuI; 5. CH₃(CH₂)₄Br

10.12



(b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 < \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 < \text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$

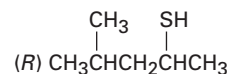
10.13 (a) Reducción (b) Ninguna

CAPÍTULO 11

11.1 Acetato de (R)-1-metilpentilo, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

11.2 (S)-2-butanol

11.3 (S)-2-bromo-4-metilpentano \longrightarrow



11.4 (a) 1-yodobutano (b) 1-butanol
 (c) 1-hexino (d) Bromuro de butilamonio

11.5 (a) (CH₃)₂N⁻ (b) (CH₃)₃N (c) H₂S

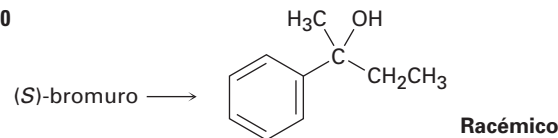
11.6 $\text{CH}_3\text{OTos} > \text{CH}_3\text{Br} > (\text{CH}_3)_2\text{CHCl} > (\text{CH}_3)_3\text{CCl}$

11.7 Similar a los disolventes próticos

11.8 Acetato de 1-etil-1-metilhexilo racémico

11.9 90.1% de racemización; 9.9% de inversión

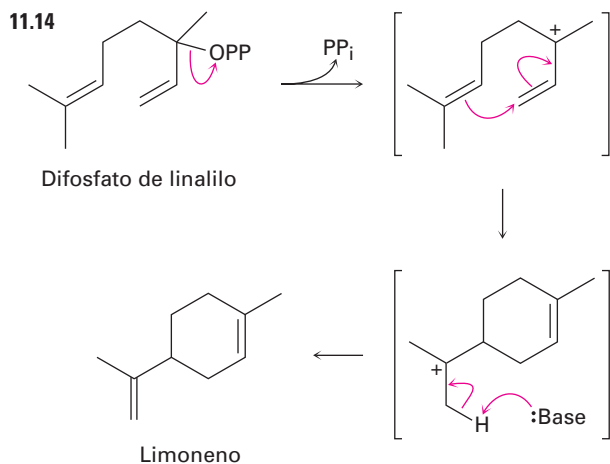
11.10



11.11 $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}(\text{Br})\text{CH}_3 > \text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3 > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} > \text{H}_2\text{C}=\text{CHBr}$

11.12 Se forma el mismo carbocatión alílico intermedio.

11.13 (a) S_N1 (b) S_N2



11.15 (a) Mayor: 2-metil-2-penteno; menor: 4-metil-2-penteno
 (b) Mayor: 2,3,5-trimetil-2-hexeno; menor: 2,3,5-trimetil-3-hexeno y 2-isopropil-4-metil-1-penteno
 (c) Mayor: etilidenciclohexano; menor: ciclohexil-etileno

11.16 (a) 1-bromo-3,6-dimetilheptano
 (b) 4-bromo-1,2-dimetilciclopentano

11.17 (Z)-1-bromo-1,2-difeniletileno

11.18 (Z)-3-metil-2-penteno

11.19 Los isómeros cis reaccionan más rápido debido a que el bromo es axial

11.20 (a) S_N2 (b) E2 (c) S_N1 (d) E1Bc

CAPÍTULO 12

12.1 $C_{19}H_{28}O_2$

12.2 (a) 2-metil-2-penteno (b) 2-hexeno

12.3 (a) 43, 71 (b) 82 (c) 58 (d) 86

12.4 102 (M^+), 84 (deshidratación), 87 (ruptura alfa), 59 (ruptura alfa)

12.5 La energía de los rayos X es mayor; $\lambda = 9.0 \times 10^{-6}$ m es mayor en energía.

12.6 (a) 2.4×10^6 kJ/mol (b) 4.0×10^4 kJ/mol
 (c) 2.4×10^3 kJ/mol (d) 2.8×10^2 kJ/mol
 (e) 6.0 kJ/mol (f) 4.0×10^{-2} kJ/mol

12.7 (a) Cetona o aldehído (b) Compuesto nitro
 (c) Ácido carboxílico

12.8 (a) El CH_3CH_2OH tiene una absorción de $-OH$.
 (b) El 1-hexeno tiene una absorción de enlace doble.

(c) El $CH_3CH_2CO_2H$ tiene una absorción amplia de $-OH$.

12.9 $1450-1600\text{ cm}^{-1}$: anillo aromático; 2100 cm^{-1} : $C \equiv C$; 3300 cm^{-1} : $C \equiv C-H$

12.10 (a) 1715 cm^{-1} (b) 1730, 2100, 3300 cm^{-1}
 (c) 1720, 2500-3100, $3400-3650\text{ cm}^{-1}$

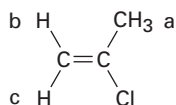
12.11 $1690, 1650, 2230\text{ cm}^{-1}$

CAPÍTULO 13

13.1 7.5×10^{-5} kJ/mol para ^{19}F ; 8.0×10^{-5} kJ/mol para 1H

13.2 1.2×10^{-4} kJ/mol

13.3 Los protones vinílicos $C-H$ no son equivalentes.



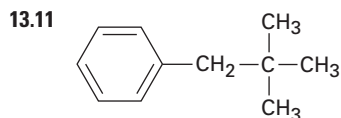
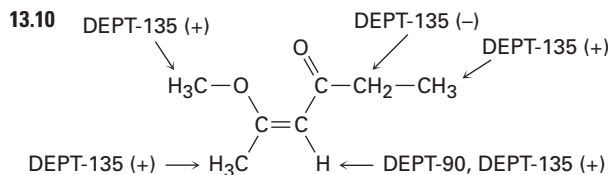
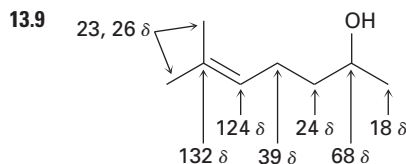
13.4 (a) 7.27 ppm (b) 3.05 ppm
 (c) 3.46 ppm (d) 5.30 ppm

13.5 (a) 420 Hz (b) 2.1δ (c) 1050 Hz

13.6 (a) 4 (b) 7 (c) 4 (d) 5 (e) 5
 (f) 7

13.7 (a) 1,3-dimetilciclopenteno
 (b) 2-metilpentano
 (c) 1-cloro-2-metilpropano

13.8 $-CH_3$, 9.3 ppm; $-CH_2-$, 27.6 ppm; $C=O$, 174.6 ppm;
 $-OCH_3$, 51.4 ppm



13.12 Un espectro de DEPT-90 mostraría dos absorciones para el producto anti Markovnikov ($RCH=CHBr$) pero ninguna absorción para el producto de Markovnikov ($RBrC=CH_2$).

13.13 (a) Enantiotópico (b) Diastereotópico
(c) Diastereotópico (d) Diastereotópico
(e) Diastereotópico (f) Homotópico

13.14 (a) 2 (b) 4 (c) 3 (d) 4 (e) 5
(f) 3

13.15 4

13.16 (a) 1.43 ppm (b) 2.17 ppm (c) 7.37 ppm
(d) 5.30 ppm (e) 9.70 ppm (f) 2.12 ppm

13.17 Siete tipos de protones

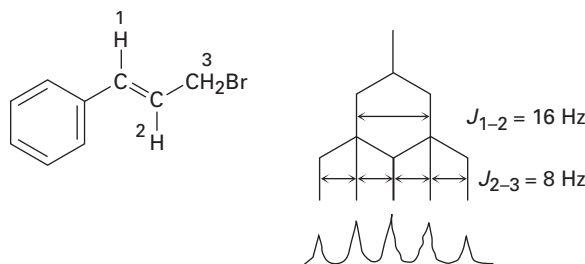
13.18 Dos señales; relación 3:2

13.19 (a) $-CHBr_2$, cuarteto; $-CH_3$, doblete
(b) CH_3O- , singlete; $-OCH_2-$, triplete; $-CH_2Br$, triplete
(c) $ClCH_2-$, triplete; $-CH_2-$, quinteto
(d) CH_3- , triplete; $-CH_2-$, cuarteto; $-CH-$, septeto; $(CH_3)_2$, doblete
(e) CH_3- , triplete; $-CH_2-$, cuarteto; $-CH-$, septeto; $(CH_3)_2$, doblete
(f) $=CH$, triplete, $-CH_2-$, doblete, C-H aromático, dos multipletes

13.20 (a) CH_3OCH_3 (b) $CH_3CH(Cl)CH_3$
(c) $ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$
(d) $CH_3CH_2CO_2CH_3$ o $CH_3CO_2CH_2CH_3$

13.21 $CH_3CH_2OCH_2CH_3$

13.22 $J_{1-2} = 16 \text{ Hz}$; $J_{2-3} = 8 \text{ Hz}$



13.23 El 1-cloro-1-metilciclohexano tiene una absorción de metilo singlete.

CAPÍTULO 14

14.1 El $\Delta H^\circ_{\text{hidrog}}$ para el aleno es -252 kJ/mol . El aleno es menos estable que un dieno no conjugado, el cual es menos estable que un dieno conjugado.

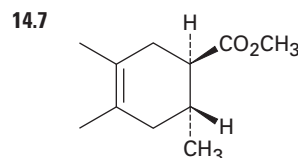
14.2 1-cloro-2-penteno, 3-cloro-1-penteno, 4-cloro-2-penteno

14.3 El 4-cloro-2-penteno predomina en ambos.

14.4 Adición 1,2: 6-bromo-1,6-dimetilciclohexeno
Adición 1,4: 6-bromo-1,6-dimetilciclohexeno, 3-bromo-1,2-dimetilciclohexeno

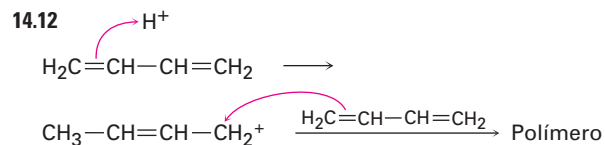
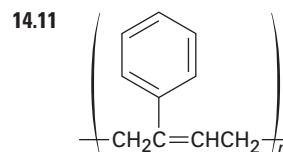
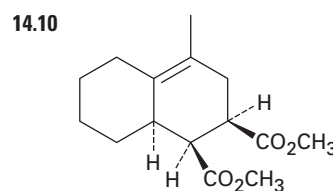
14.5 La interconversión ocurre por la disociación S_N1 al catión intermediario común.

14.6 El enlace doble está más sustituido.



14.8 Dienófilos buenos: (a), (d)

14.9 El compuesto (a) es *s-cis*. El compuesto (c) puede rotar a *s-cis*.



14.13 300-600 kJ/mol; la energía UV es mayor que las energías de IR o de RMN.

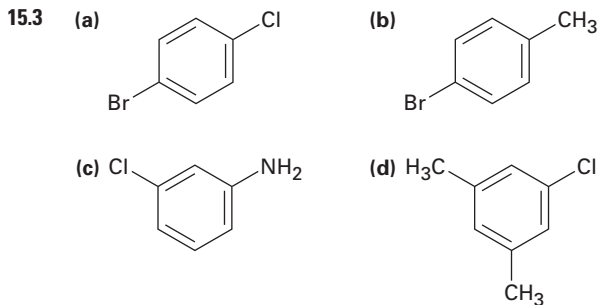
14.14 $1.46 \times 10^{-5} \text{ M}$

14.15 Todos tienen absorciones UV a excepción de (a).

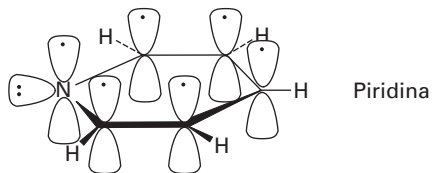
CAPÍTULO 15

15.1 (a) meta (b) para (c) orto

15.2 (a) *m*-bromoclorobenceno
(b) (3-metilbutil)benceno
(c) *p*-bromoanilina
(d) 2,5-diclorotolueno
(e) 1-etil-2,4-dinitrobenceno
(f) 1,2,3,5-tetrametilbenceno



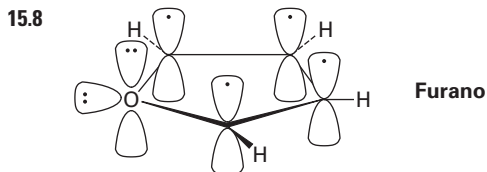
15.4 La piridina tiene un sexteto aromático de electrones.



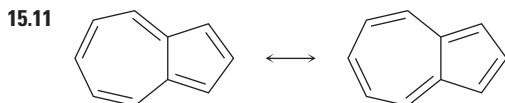
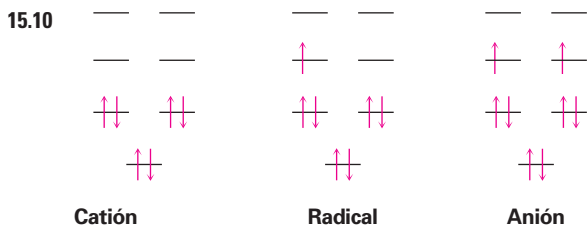
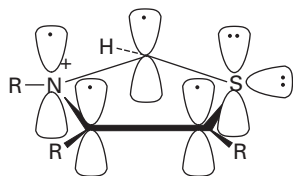
15.5 El ciclodecapentaeno no es plano debido a las interacciones estéricas.

15.6 Todos los enlaces C-C son equivalentes; una línea de resonancia en ambos espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C .

15.7 El dianión ciclooctatetraenilo es aromático (diez electrones π) y plano.



15.9 El anillo de tiazolio tiene seis electrones π .



15.12 Cada uno de los tres nitrógenos en el doble enlace contribuye uno; el nitrógeno restante contribuye dos.

CAPÍTULO 16

16.1 *o*-, *m*- y *p*-bromotolueno

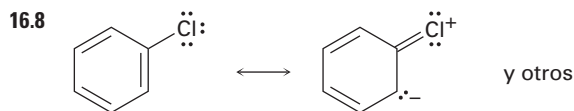
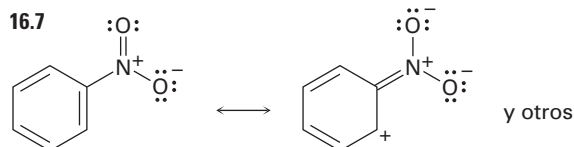
16.2 *o*-xileno: 2; *p*-xileno: 1; *m*-xileno: 3

16.3 D^+ realiza sustituciones electrofílicas en el anillo.

16.4 No hay rearreglo: (a), (b), (e)

16.5 *ter*-butilbenceno

16.6 (a) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCl}$ (b) PhCOCl



16.9 (a) *o*- y *p*-bromonitrobenceno

(b) *m*-bromonitrobenceno

(c) *o*- y *p*-clorofenol

(d) *o*- y *p*-bromoanilina

16.10 (a) Fenol > Tolueno > Benceno > Nitrobenceno

(b) Fenol > Benceno > Clorobenceno > Ácido benzoico

(c) Anilina > Benceno > Bromobenceno > Benzaldehído

16.11 Los alquilbencenos son más reactivos que el benceno, pero los acilbencenos son menos reactivos.

16.12 El tolueno es el más reactivo; el grupo trifluorometilo es el atractor de electrones.

16.13 Se donan los electrones del nitrógeno al grupo carbonilo cercano y están menos disponibles para el anillo.

16.14 Se favorece más el intermediario meta.

16.15 (a) orto y para al $-\text{OCH}_3$

(b) orto y para al $-\text{NH}_2$

(c) orto y para al $-\text{Cl}$

16.16 (a) La reacción ocurre en posiciones orto y para al grupo $-\text{CH}_3$.

(b) La reacción ocurre en posiciones orto y para al grupo $-\text{OCH}_3$.

16.17 Se desprotona el fenol por KOH para dar un anión que realiza una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo en el fluoronitrobenceno.

16.18 Sólo puede formarse un bencino intermediario a partir del *p*-bromotolueno; pueden formarse dos bencinos intermediarios diferentes a partir de *m*-bromotolueno.

16.19 (a) *m*-ácido nitrobenzoico
(b) ácido-*p-ter*-butilbenzoico

16.20 Un radical bencilo es más estable que un radical alquilo primario por 52 kJ/mol y es similar en estabilidad a un radical alilo.

16.21 1. CH₃CH₂Cl, AlCl₃; 2. NBS; 3. KOH, etanol

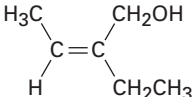
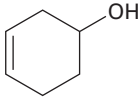
16.22 1. PhCOCl; AlCl₃; 2. H₂/Pd

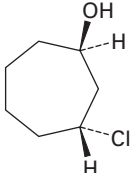
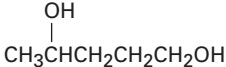
16.23 (a) 1. HNO₃, H₂SO₄; 2. Cl₂, FeCl₃
(b) 1. CH₃COCl; AlCl₃; 2. Cl₂, FeCl₃; 3. H₂/Pd
(c) 1. CH₃CH₂COCl; AlCl₃; 2. Cl₂, FeCl₃; 3. H₂/Pd; 4. HNO₃, H₂SO₄
(d) 1. CH₃Cl, AlCl₃; 2. Br₂, FeBr₃; 3. SO₃, H₂SO₄

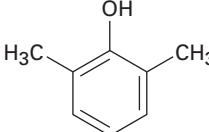
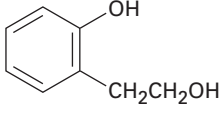
16.24 (a) La acilación de Friedel-Crafts no ocurre en un anillo desactivado.
(b) El rearreglo ocurre durante la alquilación de Friedel-Crafts con haluros primarios; la cloración ocurre en posición orto al grupo alquilo.

CAPÍTULO 17

17.1 (a) 5-metil-2,4-hexanodiol
(b) 2-metil-4-fenil-2-butanol
(c) 4,4-dimetilciclohexanol
(d) *trans*-2-bromociclopentanol
(e) 4-bromo-3-metilfenol
(f) 2-ciclopenten-1-ol

17.2 (a)  (b) 

(c)  (d) 

(e)  (f) 

17.3 Es más difícil la formación de enlaces por puente de hidrógeno en los alcoholes impedidos.

17.4 (a) HC≡CH < (CH₃)₂CHOH < CH₃OH < (CF₃)₂CHOH
(b) *p*-metilfenol < Fenol < *p*-(trifluorometil)fenol
(c) Alcohol bencílico < Fenol < Ácido *p*-hidroxibenzoico

17.5 El grupo nitro atractor de electrones estabiliza a un ion alcóxido, pero el grupo metoxilo donador de electrones desestabiliza al anión.

17.6 (a) 2-metil-3-pentanol
(b) 2-metil-4-fenil-2-butanol
(c) *meso*-5,6-decanodiol

17.7 (a) NaBH₄ (b) LiAlH₄ (c) LiAlH₄

17.8 (a) Benzaldehído o ácido benzoico (o éster)
(b) Acetofenona
(c) Ciclohexanona
(d) 2-metilpropanal o ácido 2-metilpropanoico (o éster)

17.9 (a) 1-metilciclopentanol
(b) 1,1-difeniletanol
(c) 3-metil-3-hexanol

17.10 (a) Acetona + CH₃MgBr o acetato de etilo + 2 CH₃MgBr
(b) Ciclohexanona + CH₃MgBr
(c) 3-pentanona + CH₃MgBr o 2-butanona + CH₃CH₂MgBr o acetato de etilo + 2 CH₃CH₂MgBr
(d) 2-butanona + PhMgBr o etil fenil cetona + CH₃MgBr o acetofenona + CH₃CH₂MgBr
(e) Formaldehído + PhMgBr
(f) Formaldehído + (CH₃)₂CH₂MgBr

17.11 Ciclohexanona + CH₃CH₂MgBr

17.12 1. *p*-TosCl, piridina; 2. NaCN

17.13 (a) 2-metil-2-penteno
(b) 3-metilciclohexeno
(c) 1-metilciclohexeno
(d) 2,3-dimetil-2-penteno
(e) 2-metil-2-penteno

17.14 (a) 1-feniletanol (b) 2-metil-1-propanol
(c) Ciclopentanol

17.15 (a) Ácido hexanoico, hexanal (b) 2-hexanona
(c) Ácido hexanoico, no reacciona

17.16 Reacción de S_N2 del F⁻ en el silicio con desplazamiento del ion alcóxido.

17.17 La protonación del 2-metilpropeno da el catión *ter*-butilo, el cual realiza una reacción de sustitución electrofílica aromática.

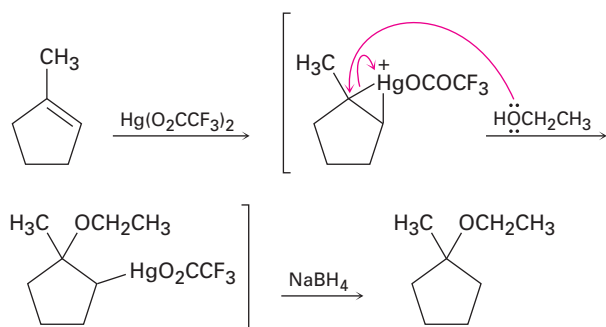
17.18 Desaparición de la absorción de $-\text{OH}$, aparición de la absorción de $\text{C}=\text{O}$.

- 17.19** (a) Singulete (b) Doblete (c) Triplete
(d) Doblete (e) Doblete (f) Singulete

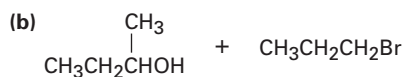
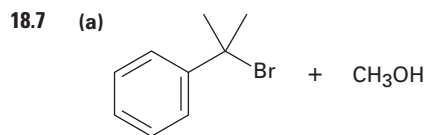
CAPÍTULO 18

- 18.1** (a) Éter diisopropílico
(b) Éter ciclopentil propílico
(c) *p*-bromoanisol o 4-bromo-1-metoxibenceno
(d) 1-metoxiciclohexeno
(e) Éter etil isobutílico
(f) Éter alil vinílico
- 18.2** Se forma una mezcla de éter dietílico, éter dipropílico y éter etil propílico en una relación 1:1:2.
- 18.3** (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^- + \text{CH}_3\text{Br}$
(b) $\text{PhO}^- + \text{CH}_3\text{Br}$
(c) $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}^- + \text{PhCH}_2\text{Br}$
(d) $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{O}^- + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$

18.4



- 18.5** (a) Cualquier método (b) Williamson
(c) Alcoximercuración (d) Williamson
- 18.6** (a) Bromoetano > 2-bromopropano > Bromobenceno
(b) Bromoetano > Cloroetano > 1-yodopropeno

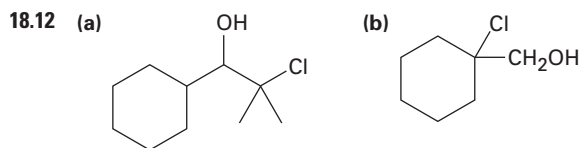


18.8 Protonación del átomo de oxígeno, seguida por una reacción E1.

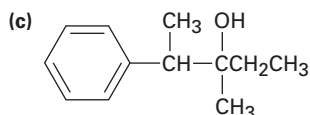
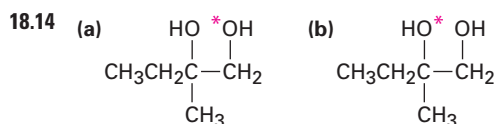
18.9 Br^- y I^- son mejores nucleófilos que Cl^- .

18.10 *o*-(1-metilalil)fenol

18.11 La epoxidación del *cis*-2-buteno produce *cis*-2,3-epoxibutano, mientras que la epoxidación del *trans*-2-buteno produce *trans*-2,3-epoxibutano.



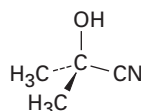
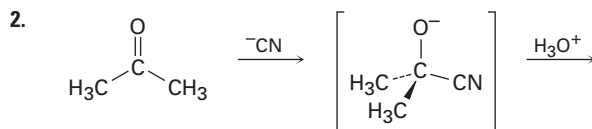
- 18.13** (a) 1-metilciclohexeno + OsO_4 ; después NaHSO_3
(b) 1-metilciclohexeno + ácido *m*-cloroperoxibenzoico, después H_3O^+



- 18.16** (a) 2-butanotiol
(b) 2,2,6-trimetil-4-heptanotiol
(c) 2-ciclopenteno-1-tiol
(d) Sulfuro de etil isopropil
(e) *o*-di(metiltio)benceno
(f) 3-(etiltio)ciclohexanona
- 18.17** (a) 1. LiAlH_4 ; 2. PBr_3 ; 3. $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}=\text{S}$; 4. H_2O , NaOH
(b) 1. HBr ; 2. $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}=\text{S}$; 3. H_2O , NaOH
- 18.18** 1,2-epoxibutano

INTRODUCCIÓN A LOS COMPUESTOS CARBONÍlicos

1. El cloruro de acetilo es más electrofílico que la acetona.

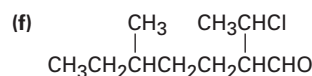
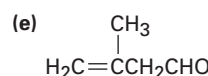
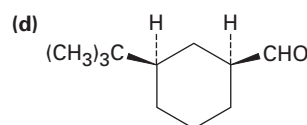
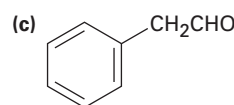
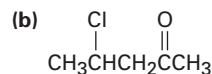
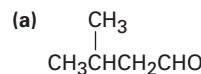


3. (a) Sustitución nucleofílica en el grupo acilo
(b) Adición nucleofílica
(c) Condensación carbonílica

CAPÍTULO 19

- 19.1 (a) 2-metil-3-pentanona
 (b) 3-fenilpropanal
 (c) 2,6-octanodiona
 (d) *trans*-2-metilciclohexanocarbaldehído
 (e) Pentanodial
 (f) *cis*-2,5-dimetilciclohexanona

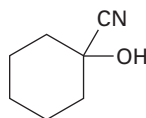
19.2



- 19.3 (a) PCC (b) 1. O₃; 2. Zn (c) DIBAH

- 19.4 (a) Hg(OAc)₂, H₃O⁺
 (b) 1. CH₃COCl, AlCl₃; 2. Br₂, FeBr₃
 (c) 1. Mg; 2. CH₃CHO; 3. H₃O⁺; 4. PCC
 (d) 1. BH₃; 2. H₂O₂, NaOH; 3. PCC

19.5



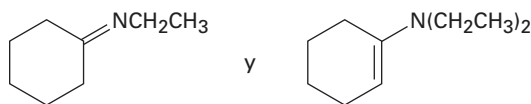
- 19.6 El grupo nitro atractor de electrones en el *p*-nitrobenzaldehído polariza el grupo carbonilo.

19.7 CCl₃CH(OH)₂

- 19.8 Se adiciona de manera reversible el agua marcada al grupo carbonilo.

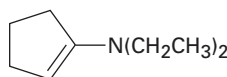
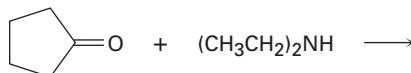
- 19.9 El equilibrio es desfavorable para las cetonas con impedimento estérico.

19.10



- 19.11 Los pasos son el inverso exacto de la reacción directa.

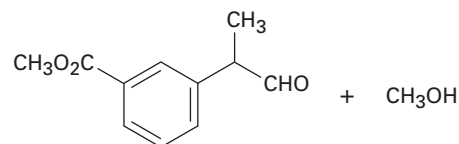
19.12



- 19.13 (a) H₂/Pd (b) N₂H₄, KOH
 (c) 1. H₂/Pd; 2. N₂H₄, KOH

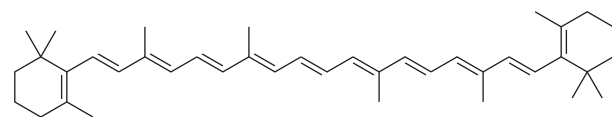
- 19.14 El mecanismo es idéntico al de entre una cetona y dos equivalentes de un monoalcohol (texto de la figura 19.12).

19.15



- 19.16 (a) Ciclohexanona + (Ph)₃P=CHCH₃
 (b) 2-ciclohexenona + (Ph)₃P=CH₂
 (c) Acetona + (Ph)₃P=CHCH₂CH₂CH₃
 (d) Acetona + (Ph)₃P=CHPh
 (e) PhCOCH₃ + (Ph)₃P=CHPh
 (f) 2-ciclohexenona + (Ph)₃P=CH₂

19.17



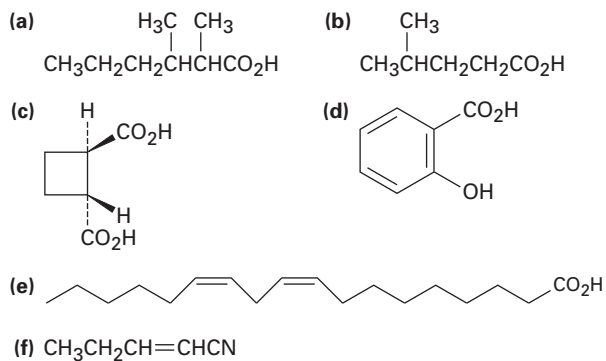
β-caroteno

- 19.18 Reacción de Cannizzaro intramolecular
- 19.19 La adición del hidrógeno *pro-R* del NADH tiene lugar en la cara *Re* del piruvato.
- 19.20 Se adiciona el grupo -OH a la cara *Re* en el C2 y se adiciona el -H a la cara *Re* en el C3 para producir (2*R*,3*S*)-isocitrato.
- 19.21
- 19.22 (a) 3-buten-2-ona + (CH₃CH₂CH₂)₂CuLi
 (b) 3-metil-2-ciclohexenona + (CH₃)₂CuLi
 (c) 4-*ter*-butil-2-ciclohexenona + (CH₃CH₂)₂CuLi
 (d) Cetona insaturada + (H₂C=CH)₂CuLi
- 19.23 Busque la aparición de un alcohol o de una cetona saturada en el producto.
- 19.24 (a) 1715 cm⁻¹ (b) 1685 cm⁻¹
 (c) 1750 cm⁻¹ (d) 1705 cm⁻¹
 (e) 1715 cm⁻¹ (f) 1705 cm⁻¹
- 19.25 (a) Picos diferentes debido a un rearrreglo de McLafferty
 (b) Picos diferentes debido a una ruptura α y un rearrreglo de McLafferty
 (c) Picos diferentes debido a un rearrreglo de McLafferty
- 19.26 IR: 1750 cm⁻¹; EM: 140, 84

CAPÍTULO 20

- 20.1 (a) Ácido 3-metilbutanoico
 (b) Ácido 4-bromopentanoico
 (c) Ácido 2-etilpentanoico
 (d) Ácido *cis*-4-hexenoico
 (e) 2,4-bimetilpentanonitrilo
 (f) Ácido *cis*-1,3-ciclopentanodicarboxílico

20.2



20.3 Disolver la mezcla en éter, extraer con NaOH acuoso, separar y acidificar la fase acuosa y extraer con éter.

20.4 43%

- 20.5 (a) 82% de disociación
 (b) 73% de disociación

20.6 El ácido láctico es más fuerte debido al efecto inductivo del grupo $-\text{OH}$.

20.7 El dianión es desestabilizado por la repulsión entre las cargas.

20.8 Más reactivo

- 20.9 (a) Ácido *p*-metilbenzoico < Ácido benzoico < Ácido *p*-clorobenzoico
 (b) Ácido acético < Ácido benzoico < Ácido *p*-nitrobenzoico

- 20.10 (a) 1. Mg; 2. CO_2 ; 3. H_3O^+
 (b) 1. Mg; 2. CO_2 ; 3. H_3O^+ o 1. NaCN; 2. H_3O^+

20.11 1. NaCN; 2. H_3O^+ ; 3. LiAlH_4

20.12 1. PBr_3 ; 2. NaCN; 3. H_3O^+ ; 4. LiAlH_4

- 20.13 (a) Propanonitrilo + $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ después H_3O^+
 (b) *p*-nitrobenzonitrilo + CH_3MgBr después H_3O^+

20.14 1. NaCN; 2. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ después H_3O^+

20.15 Un ácido carboxílico tiene una absorción de $-\text{OH}$ muy amplia en $2500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$.

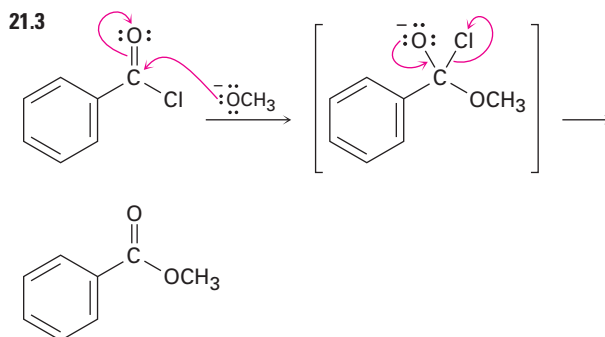
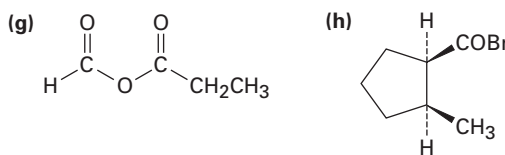
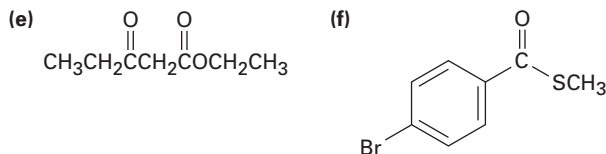
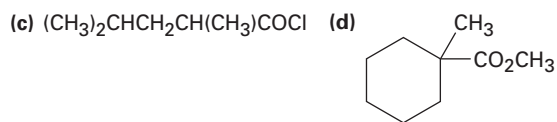
20.16 4-hidroxyciclohexanona: absorción de $\text{H}-\text{C}-\text{O}$ cerca de 4 ppm en el espectro del RMN- ^1H y absorción de $\text{C}=\text{O}$ cerca de 210 ppm en el espectro de RMN- ^{13}C . Ácido ciclopentanocarboxílico: absorción de $-\text{CO}_2\text{H}$ cerca de 12 ppm en el espectro de RMN- ^1H y absorción de $-\text{CO}_2\text{H}$ cerca de 170 ppm en el espectro de RMN- ^{13}C .

CAPÍTULO 21

- 21.1 (a) Cloruro de 4-metilpentanoilo
 (b) Ciclohexilacetamida
 (c) 2-metilpropanoato de isopropilo
 (d) Anhídrido benzoico
 (e) Ciclopentanocarboxilato de isopropilo
 (f) 2-metilpropanoato de ciclopentilo
 (g) *N*-metil-4-pentenamida
 (h) Fosfato de (*R*)-2-hidroxiopropanoilo
 (i) 2,3-dimetil-2-butenioato de etilo

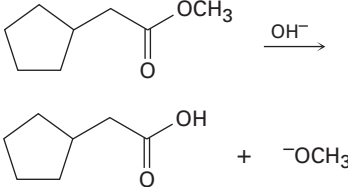
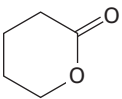
21.2

- (a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$



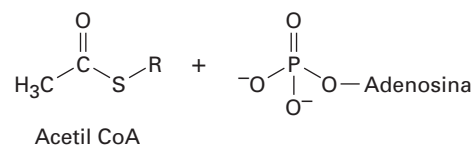
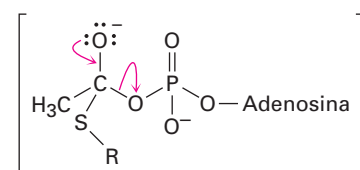
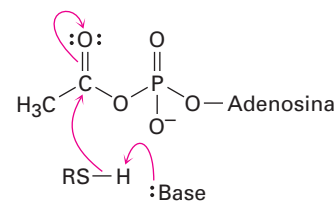
- 21.4 (a) Cloruro de acetilo > Acetato de metilo > Acetamida



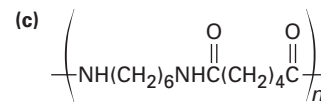
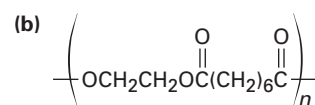
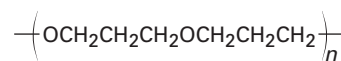
- (b) Acetato de hexafluoroisopropilo > Acetato de 2,2,2-tricloroetilo > Acetato de metilo
- 21.5 (a) $\text{CH}_3\text{CO}_2^- \text{Na}^+$ (b) CH_3CONH_2
 (c) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{CO}_2^- \text{N}^+$
 (d) $\text{CH}_3\text{CONHCH}_3$
- 21.6 
- 21.7 (a) Ácido acético + 1-butanol
 (b) Ácido butanoico + metanol
 (c) Ácido ciclopentanocarboxílico + alcohol isopropílico
- 21.8 
- 21.9 (a) Cloruro de propanoilo + metanol
 (b) Cloruro de acetilo + etanol
 (c) Cloruro de benzoilo + etanol
- 21.10 Cloruro de benzoilo + ciclohexanol
- 21.11 Ésta es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo típica, con morfolina como el nucleófilo y cloruro como el grupo saliente.
- 21.12 (a) Cloruro de propanoilo + metilamina
 (b) Cloruro de benzoilo + dietilamina
 (c) Cloruro de propanoilo + amoniaco
- 21.13 (a) Cloruro de benzoilo + $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{CuLi}$ o cloruro de 2-metilpropanoilo + Ph_2CuLi
 (b) Cloruro de 2-propenoilo + $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CuLi}$ o cloruro de butanoilo + $(\text{H}_2\text{C}=\text{CH})_2\text{CuLi}$
- 21.14 Ésta es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo típica, con *p*-hidroxianilina como el nucleófilo y ion acetato como el grupo saliente.
- 21.15 Éster monometílico del ácido benceno-1,2-dicarboxílico
- 21.16 La reacción de un ácido carboxílico con un ion alcóxido da el ion carboxilato.
- 21.17 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$
- 21.18 (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$
 (b) $\text{PhOH} + \text{PhCH}_2\text{OH}$
- 21.19 (a) Benzoato de etilo + 2 CH_3MgBr
 (b) Acetato de etilo + 2 PhMgBr
 (c) Pentanoato de etilo + 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$

- 21.20 (a) H_2O , NaOH
 (b) Ácido benzoico + BH_3
 (c) LiAlH_4
- 21.21 1. Mg ; 2. CO_2 después H_3O^+ ; 3. SOCl_2 ;
 4. $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$; 5. LiAlH_4

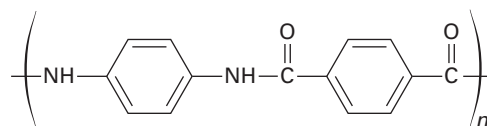
21.22



21.23 (a)



21.24

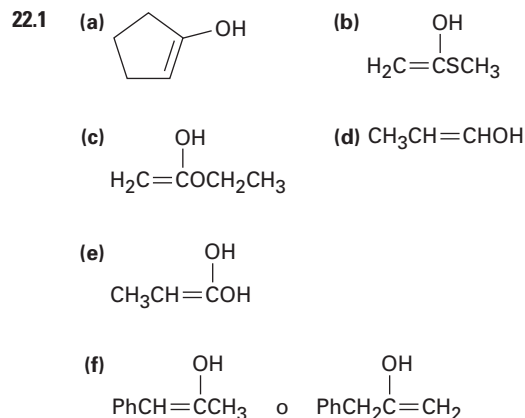


21.25 El producto tiene una gran cantidad de enlaces entrecruzados.

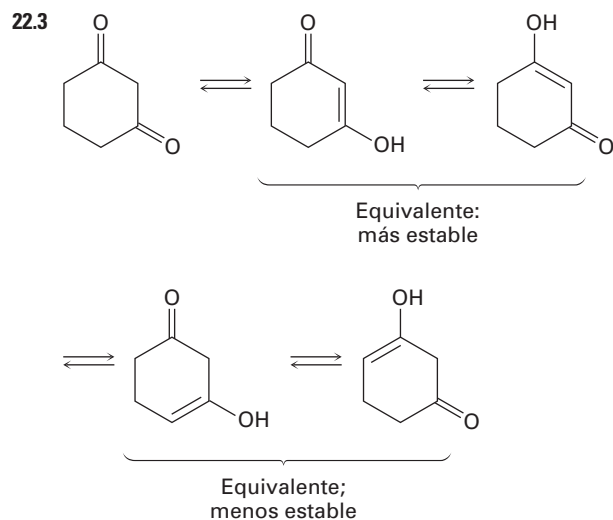
- 21.26 (a) Éster (b) Cloruro de ácido
 (c) Ácido carboxílico
 (d) Cetona alifática o ciclohexanona

- 21.27 (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y otras posibilidades
 (b) $\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
 (c) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOCl}$ o $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COCl}$

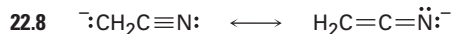
CAPÍTULO 22



- 22.2 (a) 4 (b) 3 (c) 3 (d) 2 (e) 4
 (f) 5

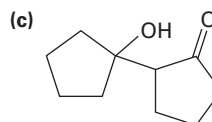
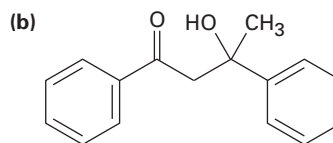
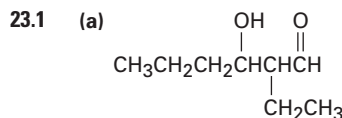


- 22.4 La formación catalizada por un ácido de un enol es seguida por la deuteración del enlace doble del enol y la desdeuteración del oxígeno.
- 22.5 1. Br_2 ; 2. Piridina, calor
- 22.6 El intermediario bromuro de α -bromo ácido experimenta una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo con metanol para dar un α -bromo éster.
- 22.7 (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ (b) $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}_3$
 (c) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (d) PhCONH_2
 (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ (f) $\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$



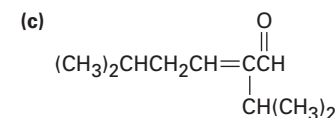
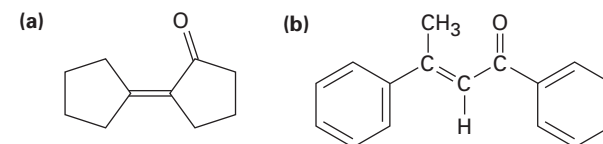
- 22.9 Se regenera el ácido, pero la base se utiliza de manera estequiométrica.
- 22.10 (a) 1. $\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OEt}$; 2. PhCH_2Br ; 3. H_3O^+
 (b) 1. $\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OEt}$; 2. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; 3. $\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OEt}$; 4. CH_3Br ; 5. H_3O^+
 (c) 1. $\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OEt}$; 2. $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$; 3. H_3O^+
- 22.11 El éster malónico sólo tiene dos hidrógenos ácidos para reemplazarse.
- 22.12 1. $\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OEt}$; 2. $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$; 3. $\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OEt}$; 4. CH_3Br ; 5. H_3O^+
- 22.13 (a) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$ (b) $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$
- 22.14 Ninguno puede prepararse.
- 22.15 1. $2 \text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OEt}$; 2. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; 3. H_3O^+
- 22.16 (a) Alquilar fenilacetona con CH_3I
 (b) Alquilar pentanonitrilo con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$
 (c) Alquilar ciclohexanona con $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$
 (d) Alquilar ciclohexanona con exceso de CH_3I
 (e) Alquilar $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_3$ con CH_3I
 (f) Alquilar 3-metilbutanoato de metilo con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$

CAPÍTULO 23

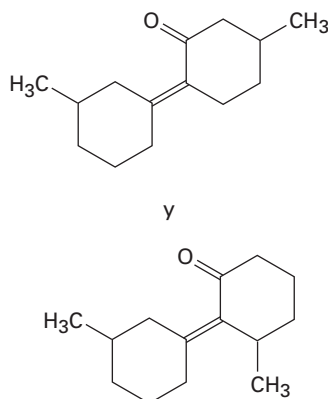


- 23.2 La reacción inversa es la opuesta exacta de la reacción directa.

23.3



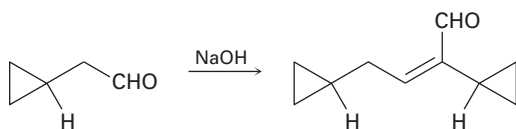
23.4



23.5 (a) No es un producto aldólico (b) 3-pentanona

23.6 1. NaOH; 2. LiAlH₄; 3. H₂/Pd

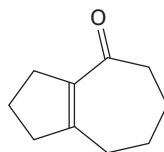
23.7

23.8 (a) C₆H₅CHO + CH₃COCH₃

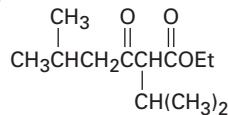
(b), (c) No se prepara fácilmente

23.9 La posición del CH₂ entre los dos grupos carbonílicos hace que éste sea tan ácido que se desprotona por completo para dar un ion enolato estable.

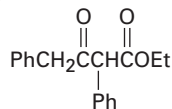
23.10



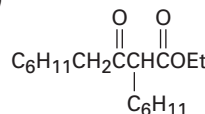
23.11 (a)



(b)

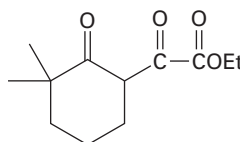


(c)

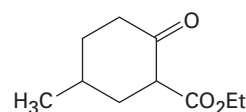


23.12 La reacción de ruptura es la inversa exacta de la reacción directa.

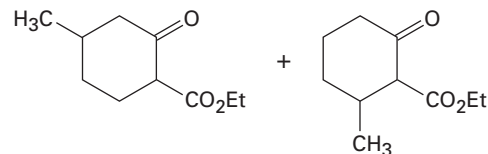
23.13



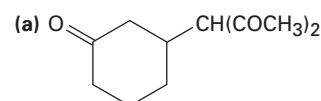
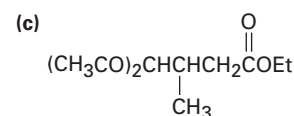
23.14



23.15

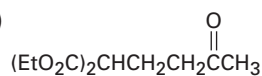


23.16 (a)

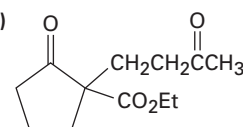
(b) (CH₃CO)₂CHCH₂CH₂CN

23.17

(a)

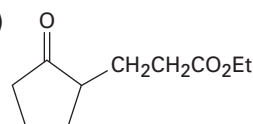


(b)

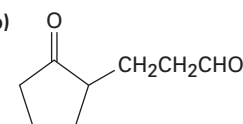
23.18 CH₃CH₂COCH=CH₂ + CH₃CH₂NO₂

23.19

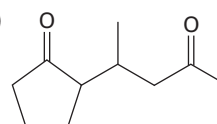
(a)



(b)



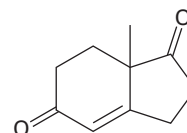
(c)



23.20 (a) Enamina de la ciclopentanona + propenonitrilo

(b) Enamina de la ciclohexanona + propenoato de metilo

23.21

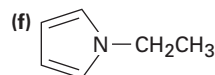
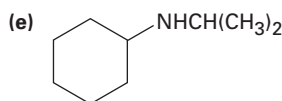
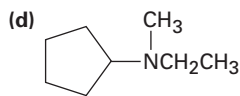
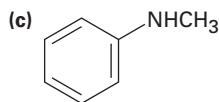
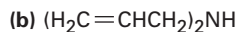
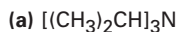


23.22 2,5,5-trimetil-1,3-ciclohexanodiona + 1-penten-3-ona

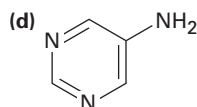
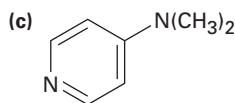
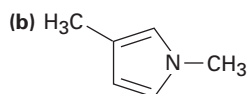
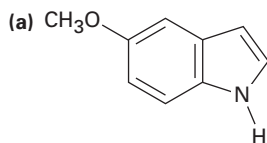
CAPÍTULO 24

- 24.1 (a) *N*-metiletilamina
 (b) Triciclohexilamina
 (c) *N*-metil-*N*-propilciclohexilamina
 (d) *N*-metilpirrolidina
 (e) Diisopropilamina
 (f) 1,3-butanodiamina

24.2



24.3



- 24.4 (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (b) NaOH
 (c) CH_3NHCH_3

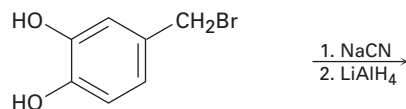
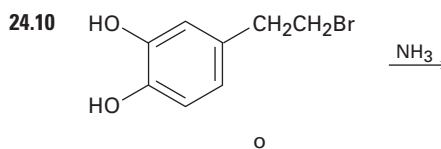
24.5 La propilamina es más fuerte; $\text{p}K_b$ de la benzilamina = 4.67; $\text{p}K_b$ de la propilamina = 3.29

- 24.6 (a) *p*-nitroanilina < *p*-aminobenzaldehído < *p*-bromoanilina
 (b) *p*-aminoacetofenona < *p*-cloroanilina < *p*-metilanilina
 (c) *p*-(trifluorometil)anilina < *p*-(fluorometil)anilina < *p*-metilanilina

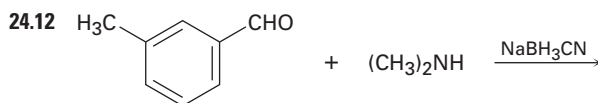
24.7 La pirimidina es esencialmente 100% neutra (desprotonada).

- 24.8 (a) Propanonitrilo o propanamida
 (b) *N*-propilpropanamida
 (c) Benzonitrilo o benzamida
 (d) *N*-fenilacetamida

24.9 La reacción tiene lugar por medio de dos reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.



- 24.11 (a) Etilamina + acetona o isopropilamina + acetaldehído
 (b) Anilina + acetaldehído
 (c) Ciclopentilamina + formaldehído o metilamina + ciclopentanona



- 24.13 (a) 4,4-dimetilpentanamida o azida de 4,4-dimetilpentanoilo
 (b) *p*-metilbenzamida o *p*-metilbenzoil azida
 24.14 (a) 3-octeno y 4-octeno
 (b) Ciclohexeno
 (c) 3-hepteno
 (d) Etileno y ciclohexeno



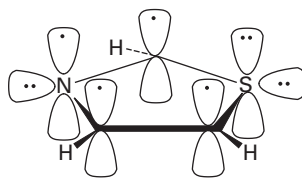
- 24.16 1. HNO_3 , H_2SO_4 ; 2. H_2 / PtO_2 ; 3. $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$;
 4. HOSO_2Cl ; 5. aminotiazol; 6. H_2O , NaOH

- 24.17 (a) 1. HNO_3 , H_2SO_4 ; 2. H_2 / PtO_2 ; 3. 2 CH_3Br
 (b) 1. HNO_3 , H_2SO_4 ; 2. H_2 / PtO_2 ; 3. $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$;
 4. Cl_2 ; 5. H_2O , NaOH
 (c) 1. HNO_3 , H_2SO_4 ; 2. Cl_2 , FeCl_3 ; 3. SnCl_2
 (d) 1. HNO_3 , H_2SO_4 ; 2. H_2 / PtO_2 ; 3. $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$;
 4. 2 CH_3Cl , AlCl_3 ; 5. H_2O , NaOH

- 24.18 (a) 1. CH_3Cl , AlCl_3 ; 2. HNO_3 , H_2SO_4 ; 3. SnCl_2 ;
 4. NaNO_2 , H_2SO_4 ; 5. CuBr ; 6. KMnO_4 , H_2O
 (b) 1. HNO_3 , H_2SO_4 ; 2. Br_2 , FeBr_3 ; 3. SnCl_2 , H_3O^+ ;
 4. NaNO_2 , H_2SO_4 ; 5. CuCN ; 6. H_3O^+
 (c) 1. HNO_3 , H_2SO_4 ; 2. Cl_2 , FeCl_3 ; 3. SnCl_2 ;
 4. NaNO_2 , H_2SO_4 ; 5. CuBr
 (d) 1. CH_3Cl , AlCl_3 ; 2. HNO_3 , H_2SO_4 ; 3. SnCl_2 ;
 4. NaNO_2 , H_2SO_4 ; 5. CuCN ; 6. H_3O^+
 (e) 1. HNO_3 , H_2SO_4 ; 2. H_2 / PtO_2 ; 3. $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$;
 4. 2 Br_2 ; 5. H_2O , NaOH ; 6. NaNO_2 , H_2SO_4 ;
 7. CuBr

- 24.19 1. HNO_3 , H_2SO_4 ; 2. SnCl_2 ; 3a. 2 equivalentes de CH_3I ; 3b. NaNO_2 , H_2SO_4 ; 4. Producto de 3a + producto de 3b

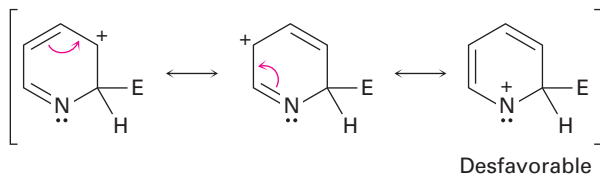
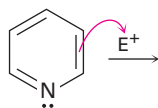
24.20



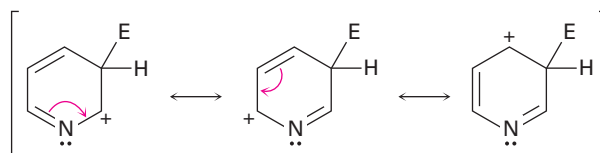
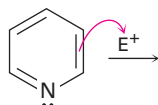
24.21 4.1% protonado

24.22

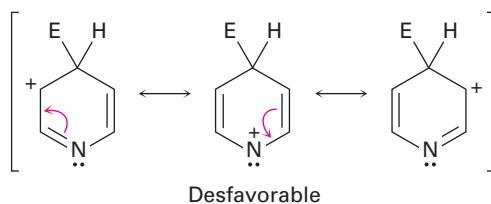
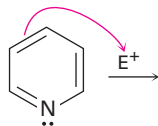
Ataque en C2:



Ataque en C3:

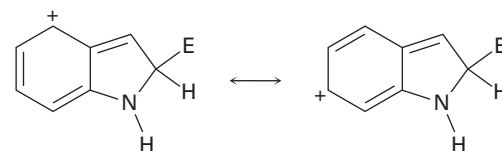
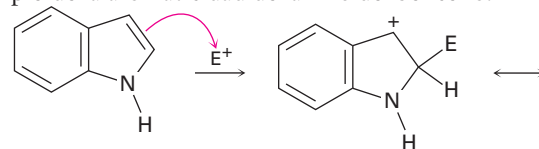


Ataque en C4:



24.23 El nitrógeno en la cadena lateral es más básico que el nitrógeno en el anillo.

24.24 Se desfavorece la reacción en el C2 debido a que se pierde la aromaticidad del anillo del benceno.



24.25 $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}_3 \longrightarrow (\text{CH}_3)_3\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$

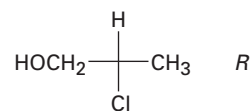
CAPÍTULO 25

25.1 (a) Aldotetrosa
(b) Cetopentosa
(c) Cetohexosa
(d) Aldopentosa

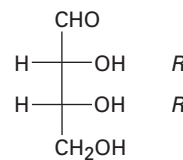
25.2 (a) *S* (b) *R* (c) *S*

25.3 A, B y C son lo mismo.

25.4

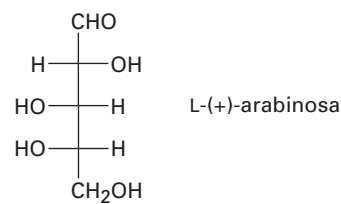


25.5

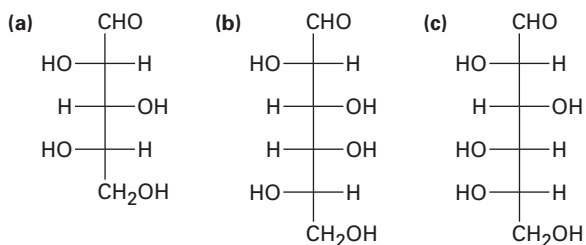


25.6 (a) L-eritrosa; $2S,3S$
(b) D-xilosa; $2R,3S,4R$
(c) D-xilulosa; $3S,4R$

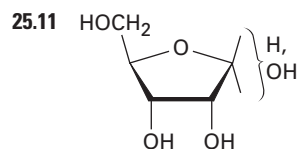
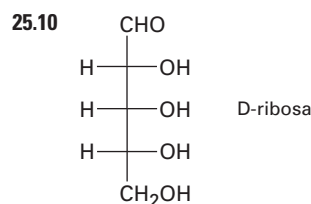
25.7



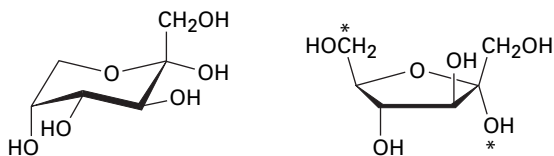
25.8



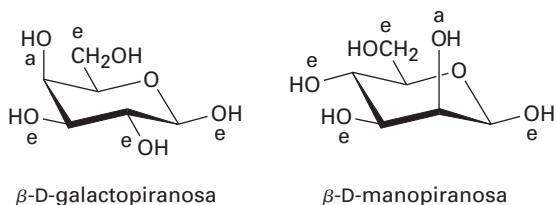
25.9 16 D y 16 L aldohexosas



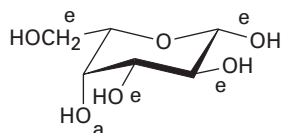
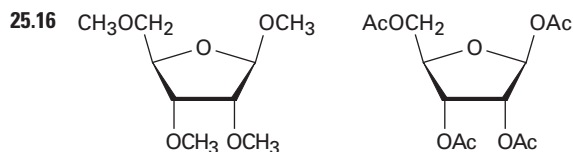
25.12



25.13



25.14

25.15 α -D-alopiranososa

25.17 El D-galactitol tiene un plano de simetría y es un compuesto meso, mientras que el D-glucitol es quiral.

25.18 El extremo $-\text{CHO}$ de la L-gulosa corresponde al extremo $-\text{CH}_2\text{OH}$ de la D-glucosa después de la reducción.

25.19 El ácido D-alárico tiene un plano de simetría y es un compuesto meso, mientras que el ácido D-glu-cárico es quiral.

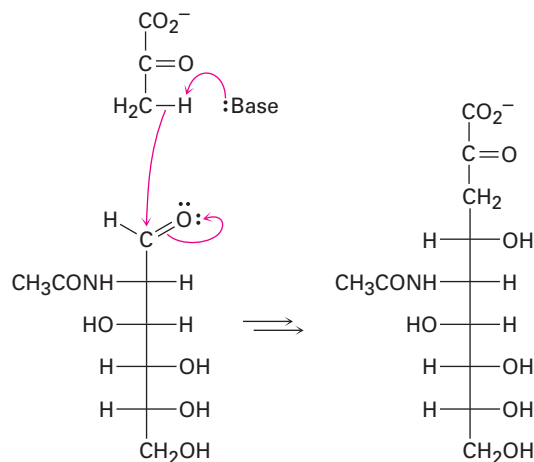
25.20 La D-alosa y la D-galactosa producen ácidos aldáricos meso; las otras seis D-hexosas producen ácidos aldáricos ópticamente activos.

25.21 D-alosa + D-altrosa

25.22 L-xilosa

25.23 D-xilosa y D-lixosa

25.24



25.25 (a) Se reduce el anillo de hemiacetal.

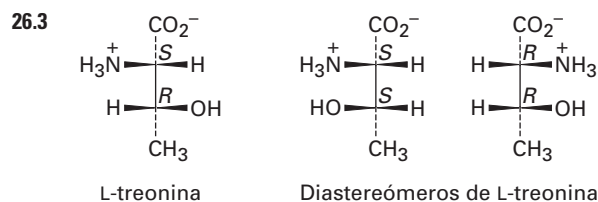
(b) Se oxida el anillo de hemiacetal.

(c) Se acetilan todos los grupos hidroxilo.

CAPÍTULO 26

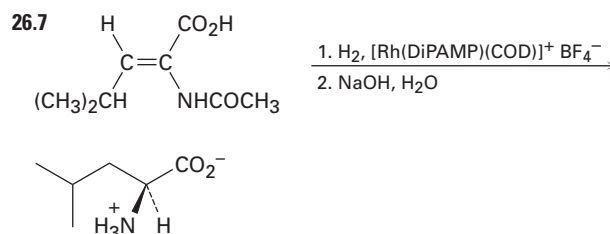
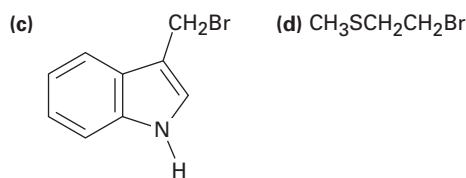
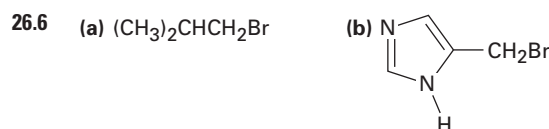
26.1 Aromáticos: Fen, Tir, Trp, His; contienen azufre: Cis, Met; alcoholes: Ser, Tre; cadenas laterales de hidrocarburo: Ala, Ile, Leu, Val; Fen.

26.2 El átomo de azufre en el grupo $-\text{CH}_2\text{SH}$ de la cisteína hace a la cadena lateral tenga una mayor prioridad que el grupo $-\text{CO}_2\text{H}$.

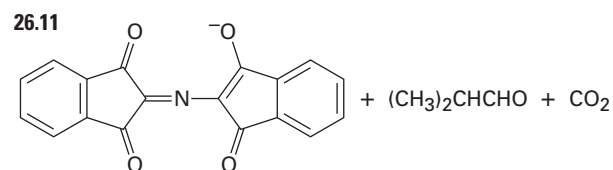
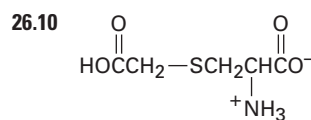
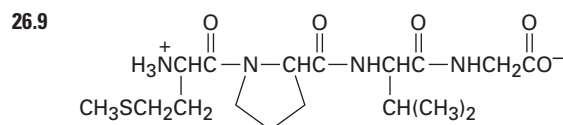


26.4 Positiva neta a pH = 5.3; negativa neta a pH = 7.3

- 26.5 (a) Comenzando con el ácido 3-fenilpropanoico:
1. Br₂; PBr₃; 2. NH₃
(b) Comenzando con el ácido 3-metilbutanoico:
1. Br₂; PBr₃; 2. NH₃

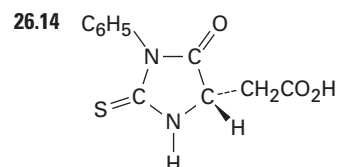


26.8 Val-Tir-Gli (VYG), Tir-Gli-Val (YGV), Gli-Val-Tir (GVY), Val-Gli-Tir (VGY), Tir-Val-Gli (YVG), Gli-Tir-Val (GYV)



26.12 Tripsina: Asp-Arg + Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen
Quimotripsina: Asp-Arg-Val-Tir + Ile-His-Pro-Fen

26.13 Metionina



26.15 (a) Arg-Pro-Leu-Gli-Ile-Val
(b) Val-Met-Trp-Asp-Val-Leu (VMWNVL)

26.16 Ésta es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo típica, con la amina del aminoácido como el nucleófilo y el carbonato de *ter*-butilo como el grupo saliente. El carbonato de *ter*-butilo pierde CO₂ y da *ter*-butóxido, el cual se protona.

- 26.17 (1) Proteger el grupo amino de la leucina.
(2) Proteger el grupo ácido carboxílico de la alanina.
(3) Acoplar los aminoácidos protegidos con DCC.
(4) Eliminar el grupo protector de la leucina.
(5) Eliminar el grupo protector de la alanina.

26.18 (a) Liasa (b) Hidrolasa (c) Oxidorreductasa

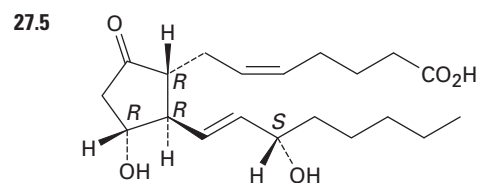
CAPÍTULO 27

27.1 CH₃(CH₂)₁₈CO₂CH₂(CH₂)₃₀CH₃

27.2 El tripalmitato de glicerilo tiene un punto de fusión más alto.

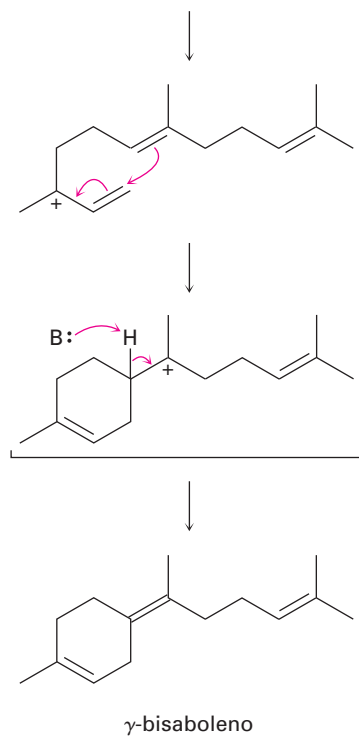
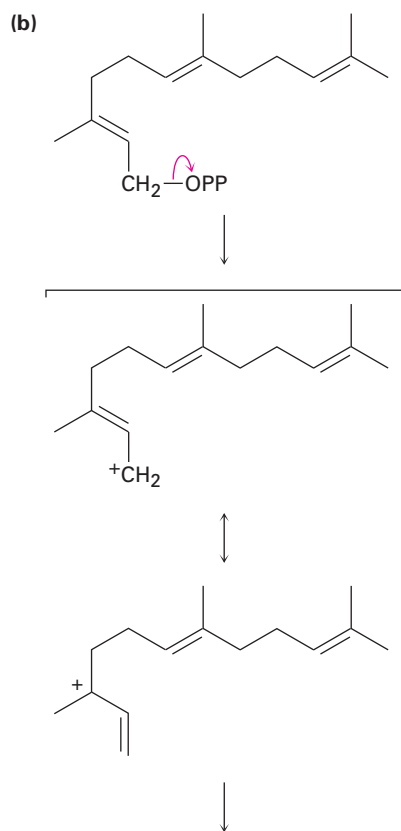
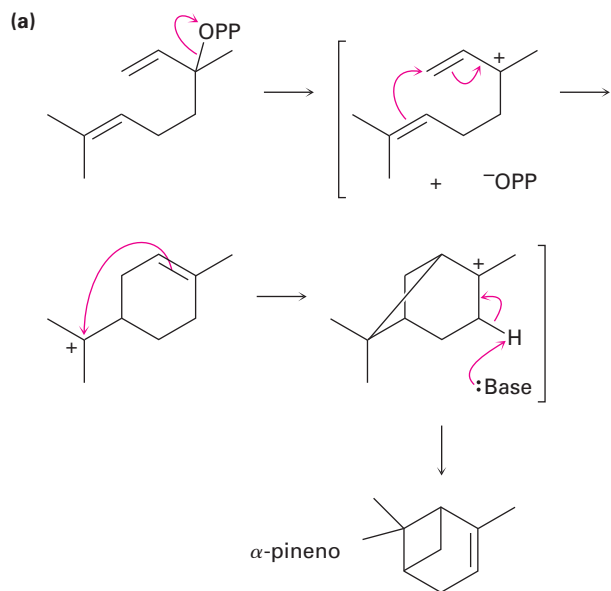
27.3 [CH₃(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CO₂⁻]₂ Mg²⁺

27.4 Monopalmitato de gliceril dioleato → glicerol + 2 oleato de sodio + palmitato de sodio

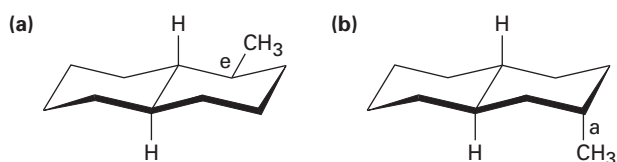


27.6 El hidrógeno *pro-S* es cis al grupo -CH₃; el hidrógeno *pro-R* es trans.

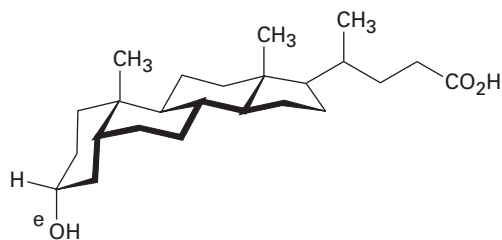
27.7



27.8



27.9

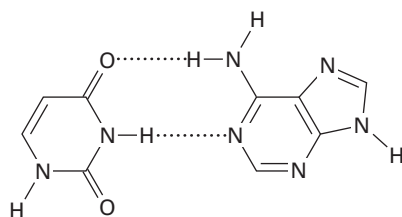


27.10 Se eliminan los tres grupos metilo, se reduce el enlace doble de la cadena lateral y migra el enlace doble en el anillo B.

CAPÍTULO 28

28.3 (5') ACGGATTAGCC (3')

28.4



28.5 (3') CUA AUGGCAU (5')

28.6 (5') ACTCTGCGAA (3')

28.7 (a) GCU, GCC, GCA, GCG
(b) UUU, UUC
(c) UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
(d) UAU, UAC

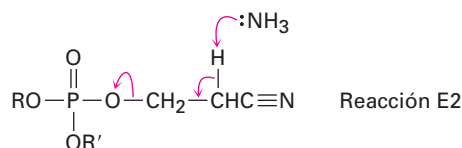
28.8 (a) AGC, GGC, UGC, CGC
(b) AAA, GAA
(c) UAA, CAA, GAA, GAG, UAG, CAG
(d) AUA, GUA

28.9 Leu-Met-Ala-Trp-Pro-ALTO

28.10 (5') TTA-GGG-CCA-AGC-CAT-AAG (3')

28.11 La ruptura es una reacción S_N1 que ocurre por la protonación del átomo de oxígeno seguida por la pérdida del carbocatión estable triarilmetilo.

28.12



CAPÍTULO 29

29.1 $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH} + \text{ATP} \longrightarrow \text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OPO}_3^{2-} + \text{ADP}$

29.2 Caprilil CoA \longrightarrow Hexanoil CoA \longrightarrow Butiril CoA \longrightarrow 2 Acetil CoA

29.3 (a) 8 acetil CoA; 7 vueltas
(b) 10 acetil CoA; 9 vueltas

29.4 La deshidratación es una reacción E1cB.

29.5 En C2, C4, C6, C8, y así sucesivamente

29.6 La cara *Si*

29.7 Pasos 7 y 10

29.8 Pasos 1, 3: transferencia de fosfato; pasos 2, 5, 8: isomerizaciones; paso 4: reacción retroaldólica; paso 5: oxidación y sustitución nucleofílica en el grupo acilo; pasos 7, 10: transferencia de fosfato; paso 9: deshidratación E2

29.9 C1 y C6 de la glucosa se vuelven grupos $-\text{CH}_3$; C3 y C4 se vuelven CO_2 .

29.10 Citrato e isocitrato

29.11 La eliminación E2 de agua, seguida por una adición conjugada

29.12 *pro-R*; geometría anti

29.13 La reacción ocurre por dos sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo secuenciales, la primera por un residuo de cisteína en la enzima, con fosfato como grupo saliente y la segunda por la donación de hidruro del NADH con el residuo de cisteína como grupo saliente.

29.14 La formación inicial de imina entre el PMP y el α -cetoglutarato seguida por el rearrreglo del enlace doble a una imina isomérica y una hidrólisis.

29.15 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COCO}_2^-$

29.16 Asparagina

CAPÍTULO 30

30.1 Etileno: en el estado basal ψ_1 es el HOMO y ψ_2^* es el LUMO; en el estado excitado ψ_2^* es el HOMO y no hay LUMO. 1-3-butadieno: en el estado basal ψ_2 es el HOMO y ψ_3^* es el LUMO; en el estado excitado ψ_3^* es el HOMO y ψ_4^* es el LUMO.

30.2 Disrotatorio: *cis*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno; conrotatorio: *trans*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno. El cierre que ocurre es el disrotatorio.

30.3 Se forma el más estable de los dos productos permitidos.

30.4 *trans*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno; *cis*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno

30.5 *cis*-3,6-dimetilciclohexeno;
trans-3,6-dimetilciclohexeno

30.6 Una cicloadición suprafacial [6 + 4]

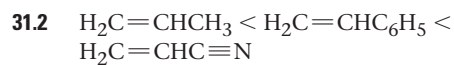
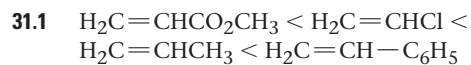
30.7 Un rearrreglo sigmatrópico antarafacial [1,7]

30.8 Ocurre una serie de desplazamiento de hidrógeno [1,5]

30.9 El rearrreglo de Claisen es seguido por un rearrreglo de Cope.

30.10 (a) Conrotatoria (b) Disrotatoria
(c) Suprafacial (d) Antarafacial
(e) Suprafacial

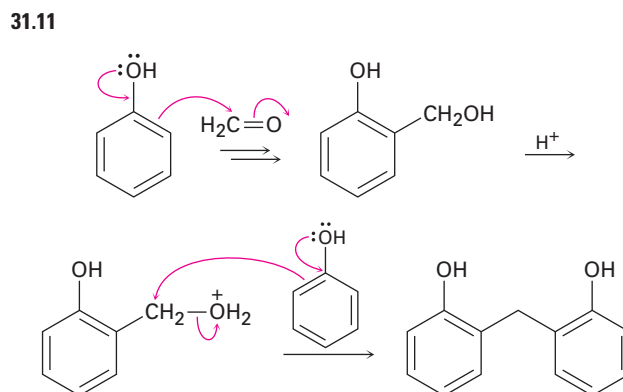
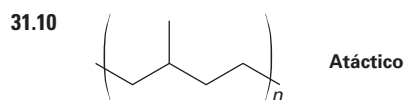
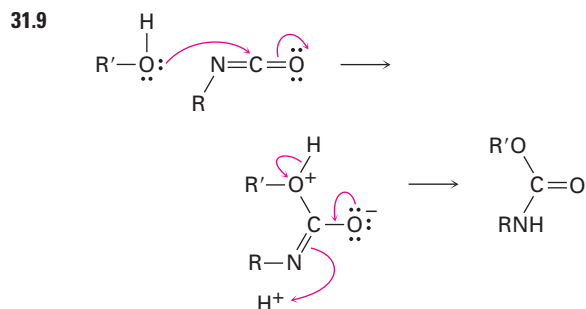
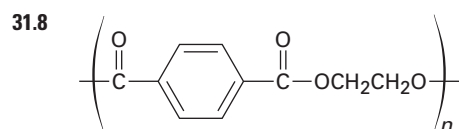
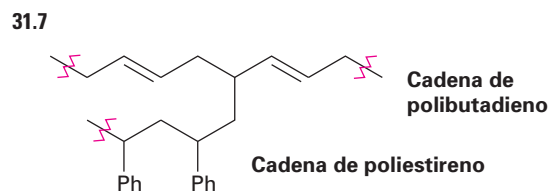
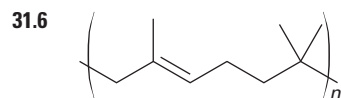
CAPÍTULO 31



31.3 El intermediario es un carbanión bencílico estabilizado por resonancia, $\text{Ph}-\ddot{\text{C}}\text{HR}$.

31.4 El polímero no tiene centros quirales.

31.5 No, los polímeros son racémicos.





Índice

Las referencias en **negritas** se refieren a páginas donde se definen los **términos**.

α , véase Alfa

ABS, polímero, estructuras y usos de, 1211

Absoluta, configuración, **299**

Absorbancia, **501**

Absorción, espectro de, **420**

Aceite de maíz, composición, 1062

Acesulfame-K, estructura, 1006
dulzor, 1005

Acetal(es), **717**

a partir de aldehídos, 717-718

a partir de cetonas, 717-718

hidrólisis, 717-718

mecanismos de formación, 717-718

Acetaldehído, reacción aldólica, 878-880

absorciones de RMN-¹³C, 732

ángulos de enlace, 688

espectro de RMN-¹H, 731

longitudes de enlace, 688

mapa de potencial electrostático, 688

Acetamida, mapa de potencial electrostático, 791, 922

Acetaminofeno, modelo molecular, 29
estructura, 34

síntesis, 807

Acetanilida, sustitución electrofílica aromática, 939-940

Acetato, ion, longitudes de enlace, 43
mapa de potencial electrostático, 43, 53, 56, 757

resonancia, 43

Acético, ácido, ángulos de enlace, 755
longitudes de enlace, 755

dímero, 755

momento dipolar, 39

mapa de potencial electrostático, 53, 55

síntesis industrial, 752

pK_a , 51, 756

propiedades, 755

protonación, 59-60

usos, 752

Acético, ácido, dímero, mapa de potencial electrostático, 755

Acético, anhídrido de, mapa de potencial electrostático, 791

reacción con alcoholes, 807

reacción con aminas, 807

reacción con monosacáridos, 988

síntesis, 795

Acetil CoA, véase Acetil coenzima A

Acetil coenzima A, reacciones de condensación del grupo carbonilo, 901

a partir de piruvato, 1150-1154

ácidos grasos a partir de, 1138-1143

carboxilación, 1141

catabolismo, 1154-1159

catabolismo de grasas y, 1133-1137

ciclo del ácido cítrico y, 1154-1159

estructura, 1127

función, 817

reacción con glucosamina, 817

tioéster en la, 817

Acetileno, ángulos de enlace, 18

estructura, 18, 261-262

fuerzas de enlace, 18, 262

longitudes de enlace, 18, 262

mapa de potencial electrostático, 262

modelo molecular, 18

orbitales híbridos *sp*, 18

pK_a , 53, 271

usos, 259

Acetilo, ACP, estructura, 1140

Acetilo, azida de, mapa de potencial electrostático, 830

Acetilo, cloruro de, mapa de potencial electrostático, 791

reacción con alcoholes, 802-803

reacción con aminas, 803-804

Acetilo, grupo, **697**

Acetiluro, anión, **270**

alquilación, 272-273

estabilidad, 271

formación, 270-271

mapa de potencial electrostático, 271

Acetoacético, éster, alquilación, 859-860

cetonas a partir, 859-860

reacciones aldólicas mixtas, 886

Acetoacético, éster, síntesis, **859-860**

Acetoacetyl CoA, biosíntesis, 1072

Acetofenona, absorciones de RMN-¹³C, 732

estructura, 697

Acetona, anión, mapa de potencial electrostático, 56

resonancia, 45

Acetona, mapa de potencial electrostático, 55, 56, 78

contenido de enol, 842

hidrato, 705

síntesis industrial, 695-696

pK_a , 849

usos, 695

Acidez, alcoholes y, 603-604

ácidos carboxílicos y, 755-757

aminas y, 923-924

compuestos carbonílicos y, 849-852

fenoles y, 603-606

Acidez, constante de (K_a), **50**

Ácido, anhídrido de, amidas a partir de un, 807

a partir de ácidos carboxílicos, 795

a partir de cloruros de ácido, 806

espectroscopia de IR, 822-823

espectroscopia de RMN, 823-824

ésteres a partir de un, 807

mapa de potencial electrostático, 791

nomenclatura, 786

reacción con alcoholes, 807

reacción con aminas, 807

reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, 806-807

Ácido, bromuro de, enol de, 849

a partir de ácidos carboxílicos, 800

Ácido, Brønsted-Lowry, **49**

fuerza, 50-52

- Lewis, **57-58**
orgánico, 54-56
- Ácido, cloruro de, alcoholes a partir de, 804
a partir de ácidos carboxílicos, 794-795
ácidos carboxílicos a partir de, 802
alcoholólisis 802-803
amidas a partir de, 803-804
aminas a partir de, 933-935
aminólisis, 803-804
cetonas a partir de, 805
espectroscopia de IR, 822-823
espectroscopia de RMN, 823-824
ésteres a partir de, 802-803
hidrólisis, 802
mapa de potencial electrostático, 791
mecanismos de formación a partir de ácidos carboxílicos, 795
nomenclatura, 786
 pK_a , 852
reacción con agua, 802
reacción con alcoholes, 802-803
reacción con aminas, 803-804
reacción con amoniaco, 803-804
reacción con iones carboxilato, 806
reacción con $LiAlH_4$, 804
reacción con reactivos de Gilman, 805
reacción con reactivos de Grignard, 804-805
reacción de Grignard, 804-805
reacciones de sustitución
nucleofílica en el grupo acilo, 800-805
reducción, 804
- Ácido, haluro de, nomenclatura, 786
reacciones de sustitución
nucleofílica en el grupo acilo, 800-805
véase también Ácido, cloruro de
- Ácido-base, reacciones, predicción de, 52-53
- Acifluorfen, síntesis, 683
- Acil adenosilo, fosfato de, a partir de ácidos carboxílicos, 800-801
mecanismo de formación, 800-801
- Acilación (aromática), *véase* Reacción de Friedel-Crafts
- Acilo, adenilato de, a partir de ácidos carboxílicos, 800-801
mecanismo de formación, 800-801
- Acilo, azida de, aminas a partir de, 935
- Acilo, catión, mapa de potencial electrostático, 558
- reacción de acilación de Friedel-Crafts y, 557-558
resonancia, 558
- Acilo, fosfato de, **816**
nomenclatura, 788
- Acilo, grupo, **557, 686**
nombres, 753
- Acilo, proteína transportadora del grupo, función, 1140
- Acoplamiento (RMN), **460**
véase también Desdoblamiento espín-espín
- Acrílico, ácido, pK_a , 756
estructura, 753
- Acroleína, estructura, 697
- Activación, energía de, **158**
magnitud, 159
rapidez de reacción y, 158-159
- Activante, grupo (sustitución aromática), **561**
acidez y, 760
explicación, 564-565
- Activo, sitio (enzima), **162-163**
citrato sintasa y, 1046
hexoquinasa y, 163
- Adams, catalizador de, 230
- Adams, Roger, **230**
- Adenina, mapa de potencial electrostático, 1104
estructura, 1101
modelo molecular, 67
protección, 1114-1115
- Adenosina, difosfato de, función, 1127-1128
estructura, 157
- Adenosina, trifosfato de, reacciones acopladas y, 1128-1129
estructura, 157, 1044
función, 157, 1127-1128
reacción con glucosa, 1129
- Adición 1,2, reacción de (carbonilo), **725**
- Adición 1,2, reacción de (dieno), **487**
control cinético, 490-491
- Adición 1-4, reacción de (carbonilo), **725**
- Adición 1-4, reacción de (dieno), **487**
control termodinámico, 490-491
- Adición, reacción de, **137**
- Adípico, ácido, estructura, 753
- Administración de Alimentos y Fármacos (FDA), 164
- ADN, registro de huellas digitales, 1118-1119
confiabilidad, 1119
locus STR, 1118
- ADN, *véase* Desoxirribonucleico, ácido
- ADP, *véase* Adenosina, difosfato de
- Adrenalina, biosíntesis, 382-383
estructura, 24
modelo molecular, 323
- Adrenocortical, hormona, **1083**
- Agua, comportamiento ácido-base, 50
mapa de potencial electrostático, 53
momento dipolar, 39
 pK_a , 51-52
reacción con aldehídos, 705-706
reacción con cetonas, 705-706
reacciones de adición nucleofílica, 705-706
- al, terminación de nombres de aldehídos, 696
- Alanilserina, modelo molecular, 1028
- Alanina, (+)-, configuración, 300
curva de titulación, 1023
estructura y propiedades, 1018
forma zwitteriónica, 57
mapa de potencial electrostático, 1017
modelo molecular, 28, 1016
- Alanina, zwitterión, mapa de potencial electrostático, 1017
- Alcaloides, **64-65**
historia, 64-65
- Alcanfor, modelo molecular, 129
rotación específica, 296
- Alcano(s), **79**
a partir de aldehídos, 715-716
a partir de cetonas, 715-716
a partir de haluros de alquilo, 346
a partir de reactivos de Grignard, 346
combustión, 91
conformaciones, 97-98
de cadena ramificada, **80**
de cadena recta, **80**
espectrometría de masas, 412-413
espectroscopia de IR, 426-427
fórmula general, 79
fuerzas de dispersión, 62, 92
isómeros, 80-81
nombres base, 82
nomenclatura, 86-90
normal (*n*), **80**
 pK_a , 271
propiedades, 91-92
proyecciones de Newman, 93
puntos de ebullición, 92
puntos de fusión, 92
reacción con Br_2 , 338
reacción con Cl_2 , 91-92, 335-338
representaciones de caballete, 93

Alcanos de cadena ramificada, **80**
Alcohol(es), **599**
a partir de ácidos carboxílicos, 611-612, 799
a partir de aldehídos, 609-610, 708-709
a partir de alquenos, 220-225
a partir de cetonas, 609-610, 708-709
a partir de cloruros de ácido, 804
a partir de compuestos carbonílicos, 607-615
a partir de ésteres, 611-612, 812-813
a partir de éteres, 657-658
acetales a partir de, 717-718
acidez, 603-604
ácidos carboxílicos a partir de, 623-625
aldehídos a partir de, 624-625
alquenos a partir de, 214-215, 619-621
cetonas a partir de, 623-625
compuestos carbonílicos a partir de, 623-625
deshidratación, 214-215, 619-621
deshidratación biológica, 622
enlaces por puente de hidrógeno, 602
espectrometría de masas, 415, 635
espectroscopia de IR, 428, 632-633
espectroscopia de RMN, 634
ésteres a partir de, 623
éteres a partir de, 654-656
éteres de trimetilsililo, 626-628
grupos protectores, 626-628
haluros de alquilo a partir de, 344-345, 369, 378-379, 618
iones alcóxido a partir de, 603-604
mapa de potencial electrostático, 75
mecanismos de deshidratación, 620-621
mecanismos de oxidación, 625
nombres comunes, 601
nomenclatura, 600-601
orbitales híbridos, 20
oxidación, 623-626
primarios, **600**
propiedades, 602-605
puntos de ebullición, 602
reacción con ácidos carboxílicos, 623, 795-796
reacción con aldehídos, 717-718
reacción con alquenos, 656
reacción con anhídridos de ácido, 807

reacción con ATP, 1128
reacción con cetonas, 717-718
reacción con clorotrimetilsilano, 626-627
reacción con cloruro de *p*-toluenosulfonilo, 618-619
reacción con cloruros de ácido, 802-803
reacción con CrO₃, 624-625
reacción con haluros de alquilo, 655
reacción con HX, 344, 618
reacción con KMnO₄, 624-625
reacción con Na₂Cr₂O₇, 624-625
reacción con NaH, 605
reacción con NaNH₂, 605
reacción con PBr₃, 344, 618
reacción con PCC, 624-625
reacción con POCl₃, 620-622
reacción con potasio, 605
reacción con reactivos de Grignard, 605
reacción con SOCl₂, 344, 618
reacciones, 617-626
reacciones de adición a grupos carbonilo, 717-718
ruptura α , 415, 635
secundarios, **600**
síntesis, 607-615
terciarios, **600**
tosilatos a partir de, 618-619
Alcoholímetro, prueba, 637
Alcoholólisis, **792**
Alcóxido, ion, **603**
solvatación, 604
Alcoximercuración, **656**
mecanismo, 656
Aldárico, ácido, **993**
a partir de aldosas, 993
Aldehído(s), **695**
2,4-dinitrofenilhidrazonas a partir de, 712
a partir de acetales, 717-718
a partir de alcoholes, 624-625
a partir de alquenos, 237-238
a partir de alquinos, 266-267
a partir de ésteres, 699, 812
acetales a partir de, 717-718
ácidos carboxílicos a partir de, 701
alcanos a partir de, 715-716
alcoholes a partir de, 609-610, 708-709
alquenos a partir de, 720-722
aminación reductiva, 930-932
aminas a partir de, 930-932
bromación, 846-848

cianhidrinas a partir de, 707-708
efecto director, 568-569
enaminas a partir de, 713
enoles, 842-844
enonas a partir de, 882-883
espectrometría de masas, 416, 732
espectroscopia de IR, 428, 730-731
espectroscopia de RMN, 731-732
grupos protectores, 717-719
hidrato, 701, 705-706
iminas a partir de, 710-712
mecanismo de hidratación, 705-706
nombre común, 697
nomenclatura, 696-697
oxidación, 700-701
oximas a partir de, 712
 pK_a , 852
reacción aldólica, 878-880
reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazona, 712
reacción con alcoholes, 717-718
reacción con aminas, 710-713
reacción con Br₂, 846-848
reacción con CrO₃, 701
reacción con DIBAH, 699
reacción con el reactivo de Tollens, 701
reacción con H₂O, 705-706
reacción con HCN, 707-708
reacción con hidrazina, 715-716
reacción con HX, 707
reacción con LiAlH₄, 610, 709
reacción con NaBH₄, 609-610, 709
reacción con NH₂OH, 712
reacción con reactivos de Grignard, 614, 708-709
reacción de Cannizzaro, 724
reacción de Wittig, 720-722
reacción de Wolf-Kishner, 715-716
reacciones de adición conjugada, 725-729
reacciones de condensación del grupo carbonilo, 878-880
reactividad frente a cetonas, 703
rearrreglo de McLafferty, 416, 732
reducción, 609-610, 699, 709
reducción biológica, 610-611, 723-725
ruptura α , 416, 732
Alder, Kurt, **493**
Alditol, **992**
a partir de aldosas, 992

- Aldolasa, mecanismo de la, 901-902, 1147
 tipo I, 901-902, 1147
 tipo II, 901-902, 1147
- Aldólica, reacción, **878-880**
 ciclohexanonas a partir de, 886-887
 ciclopentanonas a partir de, 886-887
 deshidratación, 882-883
 ejemplo biológico, 901-902
 enonas a partir de, 882-883
 equilibrio, 879
 impedimento estérico, 879
 intramolecular, 886-888
 mecanismo, 879-880
 mixta, 885-886
 reversibilidad, 878-879
 usos, 884
- Aldónico, ácido, **992**
 a partir de aldosas, 992-993
- Aldosa(s), **975**
 ácidos aldáricos a partir de, 993
 ácidos aldónicos a partir de, 993
 ácidos aldónicos a partir de, 994
 acortamiento de la cadena, 995
 alargamiento de la cadena, 994-995
 alditoles a partir de, 992
 configuraciones, 982
 degradación de Wohl, 995
 estado natural, 981
 nombres, 981-982
 oxidación, 992-994
 prueba de Benedict, 992
 prueba de Fehling, 992
 prueba de Tollens, 992
 reacción con Br₂, 993
 reacción con HCN, 994-995
 reacción con HNO₃, 993
 reacción con NaBH₄, 992
 reducción, 992
 síntesis de Kiliani-Fischer, 994-995
véase también Carbohidrato,
 Monosacárido
- Aldosterona, estructura y función, 1083
- Aleno, calor de hidrogenación, 207
- Alfa farneseno, estructura, 207
- Alfa, aminoácido(s), **1020**
véase Aminoácido
- Alfa, anómero, **984**
- Alfa, reacción de sustitución, **692, 841**
 evidencia para el mecanismo, 848
 mecanismo, 842, 845
 reacciones de condensación de grupos carbonilo, 880-881
- Alfa, ruptura, espectrometría de masas de alcoholes, 415, 635
 espectrometría de masas de aldehídos, 416, 732
 espectrometría de masas de aminas, 416, 955
 espectrometría de masas de cetonas, 416, 732
- Alfa-cetoácido, aminoácidos a partir de, 1026
 aminación reductiva, 1026
- Alfa-pineno, estructura, 172
- Alfa-queratina, modelo molecular, 1039
 estructura secundaria, 1038-1039
- Algae, clorometano a partir de, 332
- Alicílico, **108**
- Alifático, **79**
- Alil arílico, éter, rearrreglo de Claisen, 659-660
- Alílico, **339**
 Alílico, bromación, 339-340
 mecanismo, 339-340
 Alílico, carbocatión, mapa de potencial electrostático, 377, 489
 estabilidad, 488-489
 reacción S_N1, 376-377
 resonancia, 488-489
 Alílico, haluro, reacción S_N1, 377
 reacción S_N2, 377-378
 Alílico, protones, espectroscopia de RMN-¹H, 457-458
- Alilo, grupo, **178**
- Alimento, catabolismo, 1126-1128
- Alitame, estructura, 1006
 dulzor, 1005
- Almidón, enlaces α 1 → 4, 1000
 estructura, 1000
- Alosa, configuración, 982
- Alqueno(s), **172**
 1,2-dihaluros a partir de, 215-218
 a partir de alquinos, 268-270
 a partir de alcoholes, 214-215, 619-621
 a partir de aldehídos, 720-722
 a partir de aminas, 936-938
 a partir de cetonas, 720-722
 a partir de haluros de alquilo, 214
 alcoholes a partir de, 220-225
 alcóximercuración, 656
 aldehídos a partir de, 237-238
 bromación alílica, 339-340
 bromhidrinas a partir de, 218-220
 cetonas a partir de, 237-238
 ciclopropanos a partir de, 227-229
- configuración E,Z, 180-183
 dioles a partir de, 234-236
 distribución de electrones, 147
 epoxidación de Sharpless, 735
 epóxidos a partir de, 233-234, 661
 espectroscopia de IR, 427
 estabilidad, 185-188
 éteres a partir de, 656
 fórmula general, 174
 halogenación, 215-218
 halohidrinas a partir de, 218-220
 hidratación, 220-225
 hidrobromación, 223-225
 hidrogenación, 229-232
 hidroxilación, 234-236
 hiperconjugación, 187
 ion bromonio a partir de, 216-217
 isomería cis-trans, 179-180
 mapa de potencial electrostático, 74, 147
 mecanismo de hidratación, 221
 nombres comunes, 177-178
 nomenclatura, 176-178
 nucleofilicidad, 147
 organoboranos a partir de, 223-225
 oxidación, 233-236
 oximercuración, 222
 ozonólisis, 237
 pK_a, 271
 polimerización, 240-241
 preparación industrial, 173
 reacción con alcoholes, 656
 reacción con borano, 223-225
 reacción con Br₂, 215-218
 reacción con carbenos, 227-229
 reacción con Cl₂, 215-218
 reacción con halógenos, 215-218
 reacción con HBr, 188
 reacción con HCl, 190
 reacción con HI, 190
 reacción con hidrógeno, 229-232
 reacción con ion mercurico (II), 222
 reacción con KMnO₄, 237
 reacción con N-bromosuccinimida, 339-340
 reacción con OsO₄, 235-236
 reacción con ozono, 237
 reacción con peroxiacidos, 233-234, 661
 reacción con radicales, 240
 reacción de Simmons-Smith, 228-229
 reacciones, 213
 reacciones de adición biológica, 243-244

- reacciones de adición electrofílica, 188-190
- reducción, 229-232
- regla de Markovnikov, 191-193
- rotación del enlace, 179
- ruptura, 236-238
- síntesis, 214-215
- sistema antiguo de nomenclatura, 177
- sistema nuevo de nomenclatura, 177
- tensión estérica, 185
- usos, 173
- Alquilación, 272**
- anillos aromáticos, 554-557
- aniones acetiluro, 272-273
- cetonas, 861-862
- compuestos carbonílicos, 855-864
- ejemplo biológico, 863-864
- éster acetoacético, 859-860
- éster malónico, 856-858
- ésteres, 861-862
- lactonas, 861-862
- nitrilos, 861-862
- Alquilamina(s), 916**
- basicidad, 922-923
- Alquilbenceno, oxidación biológica, 577**
- a partir de aril alquil cetonas, 580
- bromación de la cadena lateral, 578
- oxidación de la cadena lateral, 576-577
- reacción con KMnO_4 , 576-577
- reacción con NBS, 578
- Alquilo, desplazamiento del grupo, 201**
- Alquilo, grupo(s), 83**
- efecto director, 565-566
- efecto inductivo, 562
- efecto orientador, 561
- nomenclatura, 83, 88-89
- Alquilo, haluro, 333**
- a partir de alcoholes, 344-345, 369, 378-379, 618
- a partir de éteres, 657-658
- ácidos carboxílicos a partir de, 763
- alquenos a partir de, 214
- aminas a partir de, 928-929
- aminoácidos a partir de, 1026
- deshidrohalogenación, 214
- estructura, 334-335
- éteres a partir de, 655
- mapa de potencial electrostático, 75
- nomenclatura, 333-334
- polaridad, 335
- polarizabilidad, 144
- reacción con alcoholes, 655
- reacción con aminas, 928-929
- reacción con el ion azida, 929
- reacción con el ion ftalimido, 929
- reacción con hidruro de tributilestaño, 358
- reacción con HS^- , 667
- reacción con iones carboxilato, 795
- reacción con reactivos de Gilman, 346-347
- reacción con tioles, 668-669
- reacción con tiourea, 667
- reacción con trifenilfosfina, 721
- reacciones de acoplamiento, 346-347
- reactivos de Grignard a partir de, 345
- sales de fosfonio a partir de, 721
- síntesis del éster malónico, 856-858
- síntesis, 335-340
- tioles a partir de, 667
- véase también* Organohaluro
- Alquiltio, grupo, 688**
- Alquinilo, grupo(S), 260**
- Alquino(s), 259**
- a partir de dihaluros, 261
- acidez, 270-271
- aldehídos a partir de, 266-267
- alquenos a partir de, 268-270
- alquilación, 272-273
- aniones acetiluro a partir de, 270-271
- carbocación vinílico a partir de, 263
- cetonas a partir de, 264-266
- espectroscopia de IR, 427
- estructura, 261-262
- haluros vinílicos a partir de, 263
- hidratación, 264-267
- hidroboración, 266-267
- hidrogenación, 268-270
- mapa de potencial electrostático, 74
- nomenclatura, 259-260
- oxidación, 270
- pK_a , 271
- reacción con BH_3 , 266-267
- reacción con Br_2 , 262-263
- reacción con Cl_2 , 262-263
- reacción con HBr , 262-263
- reacción con HCl , 262-263
- reacción con KMnO_4 , 270
- reacción con litio, 269-270
- reacción con NaNH_2 , 270
- reacción de O_3 , 270
- reducción, 268-270
- ruptura, 270
- síntesis, 261
- Alquitrán, compuestos a partir de, 517**
- Alternada, conformación, 94**
- modelo molecular, 94
- Altrosa, configuración, 982**
- Aluminio, cloruro de, reacción de Friedel-Crafts, 555**
- Allinger, Norman Louis, 130
- Amantadina, estructura, 136**
- Amida(s), aminas a partir de, 815-816, 933-935**
- a partir de ácidos carboxílicos, 797-798
- a partir de anhídridos de ácido, 807
- a partir de cloruros de ácido, 803-804
- a partir de ésteres, 811
- a partir de nitrilos, 768-769
- ácidos carboxílicos a partir de, 814-815
- basicidad, 922
- espectroscopia de IR, 822-823
- espectroscopia de RMN, 823-824
- estado natural, 813
- hidrólisis, 814-815
- mapa de potencial electrostático, 791
- mecanismo de hidrólisis, 814-815
- mecanismo de reducción, 816
- nitrilos a partir de, 766-767
- nomenclatura, 787
- pK_a , 852
- reacción con Br_2 , 933-934
- reacción con LiAlH_4 , 815-816
- reacción con SOCl_2 , 766-767
- reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, 814-816
- reducción, 815-816
- rotación restringida, 1028-1029
- Amidomalonato, síntesis, 1026**
- Amilopectina, enlaces α 1 \rightarrow 6, 1001**
- estructura, 1001
- Amilosa, enlaces α 1 \rightarrow 4, 1000**
- estructura, 1000
- amina, terminación del nombre, 917**
- Amina(s), 916**
- a partir de ácidos carboxílicos, 933-935
- a partir de aldehídos, 930-932
- a partir de amidas, 815-816, 933-935
- a partir de azidas de acilo, 935
- a partir de azidas de alquilo, 929
- a partir de cetonas, 930-932
- a partir de cloruros de ácido, 933-935
- a partir de lactamas, 816

- a partir de nitrilos, 769
 acidez, 923-924
 alquenos a partir de, 936-938
 basicidad, 921-923
 ecuación de Henderson-Hasselbalch, 925-926
 eliminación de Hofmann, 936-938
 enlace por puente de hidrógeno, 920
 espectrometría de masas, 416, 954-955
 espectroscopia de IR, 428, 952
 estado natural, 916
 estructura electrónica, 919
 heterocíclica(s), 918
 inversión piramidal, 919-920
 mapa de potencial electrostático, 75
 nomenclatura, 917-918
 olor, 921
 orbitales híbridos, 19
 primarias, **916**
 propiedades, 920
 purificación, 923-924
 quiralidad, 314, 919-920
 reacción con ácidos carboxílicos, 797-798
 reacción con aldehídos, 710-713
 reacción con anhídridos de ácido, 807
 reacción con cetonas, 710-713
 reacción con cloruros de ácido, 803-804
 reacción con enonas, 727
 reacción con ésteres, 811
 reacción con haluros de alquilo, 928-929
 reacción de adición conjugada sobre grupos carbonilo, 727
 reacción de adición sobre grupos carbonilo, 710-713
 reacciones S_N2 , 928-929
 regla del nitrógeno, 954-955
 ruptura α , 416, 955
 secundarias, **917**
 síntesis, 927-935
 terciarias, **917**
 usos, 920
- Amino, azúcar, **997, 1002**
 Amino, grupo, **918**
 efecto director, 566-567
 efecto inductivo, 563
 efecto orientador, 561
- Aminoácido(s), **1016**
 a partir de α -cetoácidos, 1026
 a partir de ácidos carboxílicos, 1025
 a partir de haluros de alquilo, 1026
- abreviaturas, 1018-1019
 ácidos, 1021
 básicos, 1021
 biosíntesis, 1026
 Boc, derivados, 1034
 catabolismo, 1165-1168
 comportamiento anfótero, 1017
 configuración, 1020-1021
 C-terminal, **1028**
 ecuación de Henderson-Hasselbalch, 1022-1023
 electroforesis, 1025
 esenciales, 1021
 ésteres, 1034
 Fmoc, derivados, 1037
 forma zwitteriónica, 1017
 grupos protectores, 1034
 masas moleculares, 1018-1019
 N-terminal, **1028**
 neutros, 1021
 no proteicos, 1020
 pK_a , 1018-1019
 puntos isoelectrónicos, 1018-1019
 reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo, 1034
 reacción con ninhidrina, 1030
 resolución, 1026
 síntesis, 1025-1027
 síntesis del amidomalonato, 1026
 síntesis enantioselectiva, 1026-1027
 tabla, 1018-1019
 transaminación, 1165-1168
- Aminoácidos, análisis, 1030-1031
 cromatografía de intercambio iónico, 1030
 HPLC, 1030
- Aminoácidos, analizador, 1030-1031
- Aminólisis, **792**
- Amoniaco, momento dipolar, 39
 mapa de potencial electrostático, 145
 pK_a , 852
 reacción con ácidos carboxílicos, 797-798
 reacción con cloruros de ácido, 803-804
- Amonio, cianato, urea a partir de, 2
 Amonio, ion, acidez, 921-922
 Amonio, sal, espectroscopia de IR, 952-953
- Amplitud, **419**
- Anabolismo, **1126**
 de ácidos grasos, 1138-1143
 de glucosa, 1159-1165
- Analgésico, **537**
- Anatol, espectro de RMN- 1H , 683
- Andrógeno, **1082**
 función, 1082
- Androstenodiona, estructura y función, 1082
- Androsterona, estructura y función, 1082
- Anfetamina, síntesis, 930
- Angstrom, **4**
- Ángulo de enlace, **13**
- Ángulo, tensión, **113**
- Anhídrido, véase Anhídrido de ácido
- Anilina, basicidad, 923-925
 a partir de nitrobenzeno, 552
 mapa de potencial electrostático, 925
 síntesis, 552
- Anilinio, ion, mapa de potencial electrostático, 925
- Anilinoiazolinona, degradación de Edman, 1031-1032
- Anillación, reacción de, **899**
- Anillo, reacción de expansión de, 874
- Anillo-doble, (ciclohexano), **120-121**
 barrera de energía, 120
 modelo molecular, 121
- Aniónica, polimerización, 1207
- Anisol, mapa de potencial electrostático, 777
 espectro de RMN- ^{13}C , 672
- ano, terminación de los nombres de los alcanos, 86
- Anomérico, centro, **984**
- Anómero, **984**
- Antarafacial, geometría, **1187**
- Anti, conformación, **95**
- Anti, estereoquímica, **216**
- Anti, geometría periplanar, **387**
 modelo molecular, 387
- Antiaromaticidad, **523**
- Antibiótico, β -lactama, 824-825
- Anticodón(ARNt), **1109**
- Antienlace, orbital molecular de, 22
- Antigénicos, determinantes, grupos sanguíneos, 1004
- Anular, corriente, (RMN), **535**
 [18] anuleno, 535
- [18] Anuleno, mapa de potencial electrostático, 535
 corriente de anular, 535
- Aquiral, **291**
- Arabinosa, configuración, 982
 síntesis de Kiliani-Fischer, 995
- Araquídico, ácido, estructura, 1062
- Araquidónico, ácido, eicosanoides a partir de, 1069-1070
 estructura, 1062

- prostaglandinas a partir de, 141-142, 243-244, 1069-1070
- Arecolina, modelo molecular, 79
- Areno(s), **518**
- a partir de aril alquil cetonas, 580
 - a partir de sales de arenodiazonio, 943
 - mapa de potencial electrostático, 74 *véase también* Compuesto aromático
- Arenodiazonio, sal(es), **941**
- a partir de arilaminas, 941
 - arenos a partir de, 943
 - bromuros de arilo a partir de, 942
 - cloruros de arilo a partir de, 942
 - fenoles a partir de, 942
 - nitrilos a partir de, 942
 - reacción con arilaminas, 944-945
 - reacción con Cu₂O, 942
 - reacción con CuBr, 942
 - reacción con CuCl, 942
 - reacción con CuCN, 942
 - reacción con fenoles, 944-945
 - reacción con H₃PO₂, 943
 - reacción con NaI, 942
 - reacciones acopladas de, 944-945
 - reacciones de sustitución, 941-943
 - reducción, 943
 - yoduros de arilo a partir de, 942
- Arginina, estructura y propiedades, 1019
- Aril alquil cetona, reducción, 580
- Arilamina(s), **916**
- a partir de nitroarenos, 927-928
 - basicidad, 922, 924-926
 - diazoación, 941
 - reacción con HNO₂, 941
 - reacción con sales de arenodiazonio, 944-945
 - resonancia, 924
 - sustitución electrofílica aromática, 939-940
 - tabla de basicidad, 926
- Arílico, radical, orbital molecular, 341
- estabilidad, 340-342
 - resonancia, 341
 - superficie de densidad del espín, 342
- Arilo, haluro de, reacción S_N2, 366-367
- ARN, *véase* Ribonucleico, ácido
- ARNm, *véase* Mensajero, ARN
- ARNr, *véase* Ribosomal, ARN
- ARNt, *véase* Transferencia, ARN de
- Aromaticidad, catión
- cicloheptatrienilo, 527
 - anión ciclopentadienilo, 525-526
- compuestos aromáticos policíclicos, 531-532
- imidazol, 529
- indol, 533
- iones, 525-527
- isoquinolina, 533
- naftaleno, 532
- piridina, 528
- pirimidina, 528
- pirrol, 528-529
- purina, 533
- quinolina, 533
- regla 4n + 2 de Hückel, 523-524
- requerimientos, 523
- Aromático(s) compuesto(s), **516**
- acilación, 557-558
 - acilación de Friedel-Crafts, 557-558
 - alquilación, 554-557
 - alquilación de Friedel-Crafts, 554-557
 - alquitrán, 517
 - bromación, 548-550
 - características, 523
 - cloración, 550
 - espectroscopia de IR, 427-428, 534
 - fuentes, 517
 - halogenación, 548-551
 - hidrogenación, 579-580
 - hidroxilación biológica, 553-554
 - nitración, 551-552
 - nombres comunes, 518
 - nomenclatura, 518-519
 - oxidación, 576-577
 - reacciones de sustitución nucleofílica aromática, 573-574
 - reducción, 579-580
 - RMN, corriente anular, 535
 - RMN, espectroscopia, 534-536
 - sulfonación, 552-553
 - trisustituidos, 581-584
 - UV, espectroscopia, 534
 - véase también* Aromaticidad
 - yodación, 551
- Aromáticos, protones, espectroscopia de RMN-¹H, 457-458
- Arsénico, trióxido, LD₅₀, 26
- terapia en leucemia, 26
- asa, terminación de los nombres de las enzimas, 1042
- Ascórbico, ácido, *véase* Vitamina C estereoquímica, 327
- Asfalto, composición, 99-100
- Asimétrico, centro, **292**
- Asparagina, estructura y propiedades, 1018
- Aspartame, modelo molecular, 29
- dulzor, 1005
 - estructura, 1006
- Aspártico, ácido, estructura y propiedades, 1019
- Aspirina, historia, 537
- LD₅₀, 26
 - modelo molecular, 17
 - síntesis, 807
 - toxicidad, 537
- Atáctico, polímero, **1209**
- ato, terminación de los nombres de los ésteres, 787
- Atómica, masa, **4**
- Atómica, peso, **4**
- Atómico, número (Z), **4**
- Átomo cabeza de puente (bicicloalcano), **128**
- Átomo(s), masa atómica, 4
- capas de electrones, 5
 - configuraciones electrónicas, 6
 - estructura, 3-4
 - isótopos, 4
 - modelo mecánico cuántico, 4-6
 - número atómico, 4
 - orbitales, 4-6
 - tamaño(s), 4
- Atorvastatina, estructura, 105, 516
- ATP (*véase* Trifosfato de adenosina)
- ATZ, *véase* Anilinoiazolinona, 1031-1032
- Aufbau, principio, **6**
- Axiales, enlaces (ciclohexano), **119**
- representación, 120
- Azida(s), aminas a partir de, 929
- reducción, 929
- Azida, síntesis, **929**
- Azo, compuesto, **944**
- síntesis, 944-945
 - usos, 945
- Azúcar, complejo, **974**
- D, **980**
 - L, **980**
 - véase también* Aldosa, carbohidrato simple, 974
- Azuleno, momento dipolar, 541
- estructura, 533
 - mapa de potencial electrostático, 541
- β, *véase* Beta
- Baeyer, teoría de las tensiones, 113-114
- Banco de datos de proteínas (BDP), 1048-1049
- descarga de estructuras, 1048-1049
 - número de estructuras, 1048

- Banda ancha-desacoplada en RMN, **451**
- Baquelita, estructura, 1218
- Barton, Derek, H. R., **389**
- Basal, metabolismo, 1169-1170
- Basal, rapidez metabólica, **1169**
- Base, Brønsted-Lowry, **49**
 fuerza 50-52
 Lewis, **57**, 59-60
 orgánica, 56-57
- Base, pico, (espectro de masa), **410**
- Bases, pares de, (ADN), 1103-1105
 enlaces por puente de hidrógeno, 1103-1105
 mapas de potencial electrostático, 1104
véase también Ácido desoxirribonucleico
- Basicidad, alquilaminas, 922-923
 amidas, 922
 aminas, 921-923
 aminas heterocíclicas, 922-923
 arilaminas, 922, 924-926
 nucleofilicidad, 368
- Basicidad, constante de, (K_b), **921**
- Bastoncillo, células, visión, 504-505
- Bencendiazonio, ion, mapa de potencial electrostático, 945
- Benceno, acilación, 557-558
 absorción en la RMN- ^{13}C , 536
 absorción UV, 503
 alquilación, 554-557
 bromación, 548-550
 calor de hidrogenación, 521
 cloración, 550
 descubrimiento, 518
 estabilidad, 520-522
 estructura, 520-522
 longitudes de enlace, 521
 mapa de potencial electrostático, 44, 521, 565
 nitración, 551-552
 orbitales moleculares, 522, 531
 reacción con Br_2 , 548-550
 reacción con Cl_2 , 550
 reacción con $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$, 552-553
 reacción con HNO_3 , 551-552
 reacción con I_2 , 551
 reacciones de Friedel-Crafts, 554-558
 regla de $4n + 2$ de Hückel, 523-524
 resonancia, 44, 521
 sulfonación, 552-553
 toxicidad, 516
 yodación, 551
- Bencensulfónico, ácido, síntesis, 552
- Bencílico, **377**
- Bencílico, ácido, rearreglo, 836
- Bencílico, carbocatión, mapa de potencial electrostático, 377
 reacción $\text{S}_{\text{N}}1$, 376-377
 resonancia, 377
- Bencílico, éster, hidrogenólisis, 1034
- Bencílico, haluro, reacción $\text{S}_{\text{N}}1$, 377
 reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, 377-378
- Bencílico, radical, resonancia, 578
 superficie de densidad de espín, 578
- Bencilo, grupo, **518**
- Bencilpenicilina, descubrimiento, 824
 estructura, 1
- Bencino, **575**
 estructura, 576
 evidencia, 575
 mapa de potencial electrostático, 576
 reacción de Diels-Alder, 575
- Benedict, prueba de, 992
- Benzaldehído, mapa de potencial electrostático, 565, 704
 absorciones de RMN- ^{13}C , 732
 espectro de IR, 730
 reacciones aldólicas mixtas, 885-886
- Benzo[a]pireno, carcinogenicidad, 532
 estructura, 532
- Benzodiacepina, referencias bibliográficas de combinación, 586
- Benzofenona, estructura, 697
- Benzoico, ácido, $\text{p}K_a$, 756
 absorciones en la RMN- ^{13}C , 771
 efectos de los sustituyentes sobre la acidez, 759-761
- Benzoilo, grupo, **697**
- Benzoilo, peróxido de, polimerización del etileno, 240
- Benzoquinona, mapa de potencial electrostático, 631
- Bergman, Torbern, 2
- Bergström, Sune K., **1068**
- Beta oxidación, ruta, **1133-1137**
 mecanismo, 1133-1136
- Beta plegada, lámina (proteína), **1038**
 estructura secundaria de proteínas, 1038-1039
 modelo molecular, 1039
- Beta, anómero, **984**
- Beta-caroteno, estructura, 172
 espectro de UV, 504
 síntesis industrial, 722
- Beta-ceto éster, **851**
 alquilación, 859-860
 cíclico, 892-893
 descarboxilación, 857, 860
 $\text{p}K_a$, 852
 reacciones de Michael, 895
 síntesis, 892-893
- Beta-dicetona, **851**
 reacciones de Michael, 895
- Betaína, **720**
- Beta-lactama, antibióticos, 824-825
- Bextra, estructura, 544
- BHA, síntesis, 629
- BHT, síntesis, 629
- Bicicloalcano, **129**
- Bijvoet, J. M., 299
- Bimolecular, **363**
- Biodegradables, polímeros, 821, 1219
- Biológica(s), reacción(es), reacción aldólica, 901-902
 alquilación, 863-864
 aminación reductiva, 932
 características de, 162-164
 carboxilación, 764
 convenciones para la escritura, 162, 190
 deshidratación, 622
 diagrama de energía, 161
 halogenación de alquenos, 218
 hidroxilación aromática, 553-554
 oxidación, 625-626
 reacción de condensación de Claisen, 901
 reacciones comparadas con el laboratorio, 162-164
 reacciones de eliminación, 393
 reacciones de radicales, 243-244
 reacciones de sustitución, 381-383
 rearreglo de Claisen, 1194-1195
 reducción, 723-725
- Biológica, oxidación, NAD^+ , 625-626
- Biológica, reducción, NADH , 610-611
- Biológicas, espectrometría de masas, 417-418
- Biológicas, reacciones de sustitución, grupo difosfato saliente, 381-382
- Biológicos, ácidos, ecuación de Henderson-Hasselbalch, 758-759
- Biomasa, carbohidratos, 973
- Biosíntesis, ácidos grasos, 1138-1143
- Biot, Jean Baptiste, **295**
- Biotina, biosíntesis de ácidos grasos, 1141
 estereoquímica, 325
 estructura, 1045

- Bisfenol A, resinas epóxicas a partir, 673
 polímeros a partir, 821
- Bloch, Konrad Emil, **1084**
- Bloque, copolímero(s), **1212**
 síntesis, 1212
- Boc (*ter*-butoxicarbonil amida), 1034
 derivados aminoácidos, 1034
- Borano, electrofilicidad, 223
 mapa de potencial electrostático, 223
 reacción con ácidos carboxílicos, 799
 reacción con alquenos, 223-225
 reacción con alquinos, 266-267
- Boro, trifluoruro de, mapa de potencial electrostático, 58, 146
- Bote, conformación de, (ciclohexano), tensión estérica, 118
- Brande, William Thomas, **2**
- Bromo, grupo, efecto director, 567-568
- Bromo, reacción con aldehídos, 846-848
 reacción con ácidos carboxílicos, 849
 reacción con alcanos, 338
 reacción con alquenos, 215-218
 reacción con alquinos, 262-263
 reacción con cetonas, 846-848
 reacción con compuestos aromáticos, 548-550
 reacción con iones enolato, 854-855
 reacciones con aldosas, 993
- Bromociclohexano, modelo molecular, 121
- Bromoetano, espectro de RMN-¹H, 460
 desdoblamiento espín-espín, 460-461
 mapa de potencial electrostático, 147
- Bromohidrina(s), **219**
 a partir de alquenos, 218-220
 mecanismo de formación, 219
- Bromometano, longitud de enlace, 335
 fuerza de enlace, 335
 mapa de potencial electrostático, 145
 momento dipolar, 335
- Bromonio, ion(es), **217**
 a partir de alquenos, 216-217
 estabilidad, 218
 mapa de potencial electrostático, 217
- 2-bromopropano, espectro de RMN-¹H, 461
 desdoblamiento espín-espín, 461
- Brønsted-Lowry, ácido(s), **49**
 base conjugada, **49**
 fuerza, 50-52
- Brønsted-Lowry, base(s), **49**
 ácido conjugado, **49**
 fuerza, 50-52
- Brown, Herbert Charles, **223**
- 1,3-butadieno, reacciones de adición 1,2, 487-489
 calor de hidrogenación, 484
 espectro de UV, 501
 estabilidad, 484-486
 longitudes de enlace, 484
 mapa de potencial electrostático, 486
 orbitales moleculares, 485-486, 1179
 polimerización, 498
 reacción con Br₂, 488
 reacción con HBr, 487-489
 reacciones de adición 1,4, 487-489
 reacciones de adición electrofílicas, 487-489
- Butacetina, estructura, 833
- Butanal, 2-etil-1-hexanol a partir de, 884
- Butano, conformación anti, 95
 conformación gauche, 95-96
 conformaciones, 95-97
 modelo molecular, 80
 rotación de enlace, 95-97
- Butanoico, ácido, espectro de IR, 771
- 1-butanol, espectro de masas, 635
- 2-butanona, absorciones en la RMN-¹³C, 449, 732
- 3-buten-2-ona, mapa de potencial electrostático, 726
 absorción de UV, 503
- 1-buteno, calor de hidrogenación, 187
- Butil litio, mapa de potencial electrostático, 346
- Butil-caucho, polímero, estructura y usos, 1211
- Butilo, grupo, **84**
- Butoxicarbonil(Boc) grupo protector, 1034
- c* (velocidad de la luz), 420
- Caballote, representación, **93**
- Cadaverina, olor, 921
- Cadena de sentido (ADN), **1108**
- Cadena lateral (aminoácido), **1020**
- Cadena plantilla (o molde), (ADN), **1108**
- Cadena, crecimiento de, polímero, 239-242, **818**, **1207**-1208
- Cadena, reacción en (radical), **141**
- Cafeína, estructura, 33
- Cahn, Robert Sydney, **181**
- Cahn-Ingold-Prelog, reglas de secuencia, **180**-183, 297-298
E,Z isómeros de alquenos, 180-183
 enantiómeros, 297-300
- Caliceno, 543
- Calor de combustión, **113**
- Calor de hidrogenación, **186**
 tabla, 187
- Calor de reacción, **154**
- Campo alto (RMN), **445**
- Campo bajo (RMN), **445**
- Cannizzaro, Estanislao, **724**
- Cannizzaro, reacción de, **724**
 mecanismo, 724
- Capa (electrón), **5**
 capacidad, 5
- Caprolactama, nailon 6 a partir de, 1213
- Capsaicina, estructura, 78
 -*carbaldehído*, terminación de los nombres de los aldehídos, 696
- Carbámico, ácido, 1214
 rearrreglo de Hofmann, 933-934
- Carbanió, **708**
 estabilidad, 271
- Carbeno, **227**
 estructura electrónica, 228
 reacción con alquenos, 227-229
- Carbenoide, **228**
- Carbinolamina, **710**
- Carbocatió(n)es, **148**
 desplazamiento de alquilo, 201
 desplazamiento de hidruro, 200-201
 estabilidad, 195-196, 377
 estructura electrónica, 195
 hiperconjugación, 196
 mapa de potencial electrostático, 196, 228
 orbital molecular, 196
 postulado de Hammond, 197-199
 reacción de Friedel-Crafts, 555-557
 reacción E1, 391-392
 reacciones de adición electrofílicas, 148, 188-189
 reacciones S_N1, 376-377
 rearrreglos, 200-201, 556-557
 regla de Markovnikov, 192-193
 solvatación, 379

- sustitución electrofílica aromática, 548-549
vinílico, 263
- Carbohidrato(s), 973**
anabolismo, 1159-1165
anómeros, 984-986
cantidad de, en biomasa, 973
catabolismo, 1143-1150
clasificación, 974-975
complejos, **974**
enlaces 1 → 4, 997-998
fotosíntesis, 973-974
glucósidos, 989-990
origen del nombre, 973
proyecciones de Fischer, 977-978
vacunas a partir de, 1004-1005
véase también Aldosa, Monosacárido
- Carbón, estructura, 517**
- Carbonato, ion, formas resonantes, 47**
-carbonil haluro, terminación de los nombres de los haluros de ácido, 786
- Carbonílico(s), compuesto(s), acidez, 849-852**
a partir de alcoholes, 623-625
alcoholes a partir de, 607-615
alquilación, 855-864
espectrometría de masas, 416
mapa de potencial electrostático, 78, 145
reacciones generales, 688-693
tipos, 78, 686-687
- Carbonilo, grupo, 686**
ángulos de enlace, 688
efecto de resonancia, 562
efecto director, 568-569
efecto inductivo, 562
efecto orientador, 561
estructura, 688
fuerza de enlace, 688
longitud de enlace, 688
- Carbonilo, reacción de condensación del grupo, 693, 877-878**
ejemplo biológico, 901-902
mecanismo, 877-878
reacciones de sustitución α , 880-881
- carbonitrilo*, terminación de los nombres de los nitrilos, 754
- Carbono, átomo de, tridimensionalidad, geometría tetraédrica, 7-8**
- Carbono, configuración electrónica en el estado basal, 6**
- carbotioato*, terminación de los nombres de los tioésteres, 787
- carboxamida*, terminación de los nombres de las amidas, 787
- Carboxibiotina, biosíntesis de ácidos grasos, 1141**
- Carboxilación, 763**
ejemplo biológico, 764
- Carboxilato, ion, reacción con cloruros de ácido, 806**
reacción con haluros de alquilo, 795
resonancia, 756-757
- carboxilato*, terminación de los nombres de los ésteres, 787
- carboxílico, ácido*, terminación de los nombres de los ácidos, 752
- Carboxílico, ácido(s), 751**
a partir de alcoholes, 623-625
a partir de aldehídos, 701
a partir de amidas, 814-815
a partir de ésteres, 809-811
a partir de haluros de ácido, 802
a partir de haluros de alquilo, 763, 856-858
a partir de nitrilos, 762-763, 768-769
a partir de reactivos de Grignard, 763
a partir del éster malónico, 857-858
acidez, 755-757
alcoholes a partir de, 611-612, 799
amidas a partir de, 797-798
aminas a partir de, 933-935
aminoácidos a partir de, 1025
anhídridos de ácido a partir de, 795
biológicos, 758-759
bromación, 849
bromuros de ácido a partir de, 800
cloruros de ácido a partir de, 794-795
dímeros, 755
disociación, 755-757
efectos inductivos, 758
enlace por puente de hidrógeno, 755
espectroscopia de IR, 770-771
espectroscopia de RMN, 771
estado natural, 751
ésteres a partir de, 795-797
Hell-Volhard-Zelinskii, reacción de, 849
nombres comunes, 753
nomenclatura, 752-753
 pK_a , tabla de, 756
propiedades, 754-755
reacción con alcoholes, 623, 795-796
- reacción con amina, 797-798
reacción con amoniaco, 797-798
reacción con borano, 799
reacción con Br_2 , 849
reacción con diazometano, 834
reacción con $LiAlH_4$, 611-612
reacción con PBr_3 , 800
reacción con $SOCl_2$, 794-795
reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, 794-800
reducción, 611-612, 799
síntesis, 762-764
- Carboxílicos, ácidos, derivado(s), 785**
espectroscopia de IR, 822-823
espectroscopia de RMN, 823-824
interconversiones, 791-792
mapas de potencial electrostático, 791
nomenclatura, 786-788
reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, 794-800
reactividad relativa, 790-791
tipos, 785
- Carboxilo, grupo, 752**
- Cardiolipina, estructura, 1093**
- Cariofileno, estructura, 1095**
- Caruthers, Wallace Hume, 820**
- Carvona, estructura, 24**
- Catabolismo, 1126**
acetil CoA, 1154-1159
ácidos grasos, 1133-1137
aminoácidos, 1165-1168
carbohidratos, 1143-1150
glicerol, 1132-1133
glucosa, 1143-1150
grasas, 1130-1137
perspectiva, 1126-1128
piruvato, 1150-1154
proteína, 1165-1168
triacilglicérols, 1130-1137
- Catalítica, hidrogenación, véase Hidrogenación**
- Catalítico, craqueo, 100**
- Catión, radical, espectrometría de masas, 409-410**
- Caucho, historia, 245**
estructura, 245, 499
vulcanización, 499
- Cefalexina, estructura, 825**
- Cefalosporina, estructura, 825**
- Celebex, 538**
- Celecoxib, NSAID, 538**
- Celobiosa, enlaces β 1 → 4, 998**
estructura, 998

- modelo molecular, 998
 mutarrotación, 998
 Celular, membrana, bicapa lipídica, 1067
 Celulosa, función, 1000
 enlaces β 1 \rightarrow 4, 1000
 estructura, 1000
 usos, 1000
 Celulosa, nitrato, 1000
 Cera, **1061**
 Cera, componentes, 1061
 Cetal, **717**
 véase también Acetal
 Ceto-enólica, tautomería, **264**, 842-844
 Cetona(s), **695**
 2,4-dinitrofenilhidrazonas a partir de, 712
 a partir de acetales, 717-718
 a partir de alcoholes, 623-625
 a partir de alquenos, 237-238
 a partir de alquinos, 264-266
 a partir de cloruros de ácido, 805
 a partir de éster acetoacético, 859-860
 a partir de nitrilos, 769
 acetales a partir de, 717-718
 acidez, 849-852
 alcanos a partir de, 715-716
 alcoholes a partir de, 609-610, 708-709
 alquenos a partir de, 720-722
 alquilación, 861-862
 aminación reductiva, 930-932
 aminas a partir de, 930-932
 bromación, 846-848
 cianohidrinas a partir de, 707-708
 enaminas a partir de, 713
 enoles, 842-844
 enonas a partir de, 882-883
 espectrometría de masas, 416, 732
 espectroscopia de IR, 429, 730-731
 espectroscopia de RMN, 731-732
 grupos protectores, 717-719
 hidratos, 705-706
 iminas a partir de, 710-712
 mecanismo de hidratación, 705-706
 nombres comunes, 697
 nomenclatura, 697
 oxidación, 701
 oximas a partir de, 712
 pK_a , 852
 reacción aldólica, 878-880
 reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina, 712
 reacción con alcoholes, 717-718
 reacción con aminas, 710-713
 reacción con Br_2 , 846-848
 reacción con diisopropilamido de litio, 851
 reacción con H_2O , 705-706
 reacción con HCN, 707-708
 reacción con hidrazina, 715-716
 reacción con HX, 707
 reacción con $KMnO_4$, 701
 reacción con LDA, 861-862
 reacción con $LiAlH_4$, 610, 709
 reacción con $NaBH_4$, 609-610, 709
 reacción con NH_2OH , 712
 reacción con reactivos de Grignard, 614, 708-709
 reacción de Wittig, 720-722
 reacción de Wolff-Kishner, 715-716
 reacciones de adición conjugada, 725-729
 reacciones de condensación de grupos carbonilo, 878-880
 reactividad frente a aldehídos, 703
 rearrreglo de McLafferty, 416, 732
 reducción, 609-610, 709
 reducción biológica, 610-611, 723-725
 ruptura α , 416, 732
 Cetónicos, cuerpos, origen, 1174
 Cetosa, **975**
 Chain, Ernst, 824
 Chevreul, Michel-Eugène, **2**
 Cianociclina A, estructura, 766
 Cianogénico, glucósido, **766**
 Cianohidrina(s), **707**
 a partir de aldehídos, 707-708
 a partir de cetonas, 707-708
 mecanismo de formación, 707
 usos, 707-708
 Cicloadición, reacción de, **492**, **1186**-1190
 estereoquímica, 1188-1190
 fotoquímica, 1190
 geometría antarafacial, 1187, 1188
 geometría suprafacial, 1187-1188
 reglas de estereoquímica, 1190
 síntesis de ciclobutano, 1190
 térmica, 1188-1189
 véase también Reacción de Diels-Alder
 Cicloalcano(s), **108**
 calores de combustión, 114
 energías de tensión, 114
 estructuras de esqueleto, 108
 isomería cis-trans, 110-112
 nomenclatura, 108-110
 tensión angular, 113-114
 teoría de la tensión de Baeyer, 113-114
 Cicloalqueno(s), nomenclatura, 117
 Ciclobutadieno, antiaromaticidad, 523-524
 mapa de potencial electrostático, 523
 reactividad, 524
 regla de $4n + 2$ de Hückel, 523-524
 Ciclobutano, tensión angular, 115-116
 conformación, 115-116
 energía de tensión, 114
 modelo molecular, 116
 síntesis fotoquímica, 1190
 tensión torsional, 115-116
 Ciclododecano, energía de tensión, 114
 Ciclododecapentano, modelo molecular, 525, 540
 Cicloheptano, energía de tensión, 114
 Cicloheptatrienilo, catión, aromaticidad, 527
 mapa de potencial electrostático, 527
 regla de $4n + 2$ de Hückel, 526-527
 síntesis, 527
 Cicloheptatrieno, reacción con Br_2 , 527
 1,3-ciclohexadieno, calor de hidrogenación, 521
 absorción UV, 503
 Ciclohexano, enlaces axiales, 119-121
 análisis conformacional, 124-126
 ángulos de enlace, 117
 barrera para la interconversión del anillo, 120
 conformación de bote torcido, 118
 conformación de silla, 117-118
 energía de tensión, 114
 enlaces ecuatoriales, 119-121
 espectro de IR, 436
 interacciones 1,3-diaxiales, 123-124
 interconversión del anillo, **120**-121
 rapidez de interconversión del anillo, 444-445
 representaciones de caballete, 118
 Ciclohexano, conformación, reacciones E2, 389-391
 Ciclohexanol, espectro de RMN- ^{13}C , 634
 espectro de IR, 633
 Ciclohexanona, reacción aldólica, 879
 absorciones en la RMN- ^{13}C , 732
 contenido enólico, 842
 espectro de IR, 730

- ion enolato, 851
 pK_a , 851
- Ciclohexeno, calor de hidrogenación, 521
 espectro de IR, 436
- Ciclohexenonas, a partir de
 1,5-dicetonas, 886-887
- Ciclohexilamina, espectro de IR, 952
- Ciclohexilmetanol, espectro de
 RMN- 1H , 468
- Ciclononano, energía de tensión, 114
- Ciclooctano, energía de tensión, 114
- Ciclooctatetraeno, longitudes de
 enlace, 524
 absorción de RMN- 1H , 536
 dianión, 527
 mapa de potencial electrostático, 524
 reactividad, 524
 regla de $4n + 2$ de Hückel, 524
- Ciclopentadienilo, anión,
 aromaticidad, 525-526
 mapa de potencial electrostático, 526
 orbitales moleculares, 531
 regla de $4n + 2$ de Hückel, 525-526
- Ciclopentadienilo, catión, orbitales
 moleculares, 531
- Ciclopentadienilo, radical, orbitales
 moleculares, 531
- 1,3-ciclopentadieno, reacciones de
 Diels-Alder, 497
 mapa de potencial electrostático, 947
 pK_a , 526
- Ciclopentano, tensión angular, 116
 conformación, 116
 energía de tensión, 114
 modelo molecular, 116
 tensión torsional, 116
- Ciclopentanona, espectroscopia de IR, 731
- Ciclopentenonas, a partir de
 1,4-dicetonas, 886-887
- Ciclopropano, tensión angular, 115
 a partir de alquenos, 227-229
 energía de tensión, 114
 enlaces doblados, 115
 modelo molecular, 111, 115
 tensión torsional, 115
- Cicutina, modelo molecular, 28
 estructura, 294
- Cinética, **362**
 reacción E1, 392
 reacción E2, 386
- reacción S_N1 , 373-374
 reacción S_N2 , 362-363
- Cinético, control, **491**
- cis-1,2-dicloroetileno, mapa de
 potencial electrostático, 67
- cis-1,2-dimetilciclohexano, análisis
 conformacional, 124-125
 modelo molecular, 111, 125
- cis-2-buteno, calor de hidrogenación,
 186
 modelo molecular, 179, 185
 tensión estérica, 185
- cis-decalina, conformación, 128
 modelo molecular, 128, 1080
- Cistationina, cisteína a partir de, 1177
- Cisteína, biosíntesis, 1177
 estructura y propiedades, 1018
 puentes disulfuro a partir de, 1029
- Cis-trans, isómeros, **112**
 alquenos, 179-180
 cicloalcanos, 110-112
 requerimientos, 180
- Citosina, mapa de potencial
 electrostático, 1104
 estructura, 1101
 modelo molecular, 67
 protección, 1114-1115
- Citrato, proquiralidad, 1156
- Citrato sintasa, sitio activo, 1046
 función, 1045
 mecanismo de acción, 1043, 1047
 modelo molecular, 1046
- Cítrico, ácido, ciclo del, **1154-1159**
 mecanismo, 1154-1159
 pasos, 1155
 requerimientos para, 1154
 resultado, 1159
- Cítrico, ácido, modelo molecular, 28
- Claisen, Ludwig, **659**, 888
- Claisen, reacción de condensación,
888-889
 β -oxidación, 1136
 ejemplo biológico, 901
 intramolecular, 892-893
 mecanismo, 888-889
 mixta, 890-891
 requerimientos para, 889-890
- Claisen, rearrreglo de, **659-660**, **1193-1194**
 ejemplo biológico, 1194-1195
 estado de transición, 660
 geometría suprafacial, 1194
 mecanismo, 660
- Cloral, hidrato de, estructura, 707
- Cloranfenicol, estructura, 304
- Cloro, grupo, efecto director, 567-568
- Cloro, reacción con alcanos, 91-92,
 335-338
 reacción con alquenos, 215-218
 reacción con alquinos, 262-263
 reacción con compuestos
 aromáticos, 550
- Cloroacético, ácido, pK_a , 759
- Cloroalcanos, entalpía de disociación,
 195
- Clorobenceno, mapa de potencial
 electrostático, 565
 absorciones en la RMN- ^{13}C , 536
 fenol a partir de, 575
- 2-clorobutanoico, ácido, pK_a , 759
- 4-clorobutanoico, ácido, pK_a , 759
- 3-clorobutanoico, ácido, pK_a , 759
- Cloroetano, entalpía de disociación,
 195
- Clorofila, biosíntesis, 966
- Cloroformo, diclorocarbena a partir,
 227
 LD $_{50}$, 26
- Clorometano, longitud de enlace, 335
 entalpía de disociación, 195
 fuentes naturales, 332
 fuerza de enlace, 335
 mapa de potencial electrostático,
 38, 143, 335
 momento dipolar, 335
- 2-cloro-2-metilbutano, entalpía de
 disociación, 195
- Cloronio, ion, **217**
- Cloropreno, polimerización, 499
- 2-cloropropano, entalpía de
 disociación, 195
- Clorosulfito, 794-795
- Clorotrimetilsilano, longitudes de
 enlace, 627
 reacción con alcoholes, 626-627
- Clostridium perfringens*, bases de ADN,
 1103
- Cobre(II), cloruro de, yodación
 aromática, 551
- Cocaína, rotación específica, 296
 estructura, 64, 916
 prueba de estructura, 875
 síntesis, 915
- Coco, aceite de, composición, 1062
- Codificadora, cadena (ADN), **1108**
- CODIS, ADN, registro de huellas
 digitales con, 1118
- Codón(ARNm), **1109-1110**
 tabla, 1110
- Coenzima, **162**, **1042**
 tabla, 1044-1045
- Coenzima A, estructura, 817, 1044

- Coenzima Q, 632
 Cofactor(enzima), **1042**
 Colecalciferol, estructura, 1197
 Colestanol, estructura, 304
 Colesterol, biosíntesis, 1084-1089
 enfermedad cardíaca, 1090-1091
 estereoquímica, 1080
 modelo molecular, 1081
 rearreglos de carbocatión, 201
 rotación específica, 296
 Color, percepción, 503-504
 espectroscopia de UV, 503-505
 Combinatoria, bibliografía, **586**
 Combinatoria, química, **586-587**
 tipos, 586
 Compendio de Química (*Chemical Abstracts*), 73
 Complejos, carbohidratos, **974**
 Computadora, chip para,
 manufactura, 505-506
 Concavalina A, estructura secundaria,
 1038-1039
 Concertada, reacción, **1178**
 Condensación, reacción, **882**
 Condensada, estructura, **22**
 Conductora, cadena, replicación de
 ADN, **1107**
 Configuración, **297**
 asignación, 297-300
 centros quirales, 297-300
 inversión, 359-361
 proyecciones de Fischer, 977
 R, **298**
 S, **298**
 Conformación, **93**
 alternada, **94**
 energía calculada, 130
 Conformación de silla (ciclohexano),
 117
 representación, 118
 modelo molecular, 117
 véase también Ciclohexano
 Conformacional, análisis
 (ciclohexano), **125-126**
 Confórmero, **93**
 Conjugación, **482**
 espectroscopia de UV, 502-503
 Conjugada, base, **49**
 Conjugada, reacción de adición de
 grupos carbonilo, **725-729**
 agua, 727
 aminas, 727
 enaminas, 897-898
 mecanismo, 725-726
 reacciones de Michael, 894-895
 reactivos de Gilman, 728-729
 Conjugado, ácido, **49**
 Conjugado, dieno, **482**
 calores de hidrogenación, 484
 carbocaciones alílicos a partir de,
 488-489
 estabilidad, 484-486
 longitudes de enlace, 484
 mapa de potencial electrostático,
 486
 orbitales moleculares, 485-486
 polímeros, 498-499
 reacción con Br₂, 488
 reacción con HBr, 487-489
 reacciones de adición 1,4, 487-489
 reacciones de adición 1,2, 487-489
 reacciones electrocíclicas, 1182
 reacciones electrofílicas de adición,
 487-489
 síntesis, 483
 Conjugado, polieno, reacciones
 electrocíclicas, 1181-1186
 orbitales moleculares, 1179-1180
 Conjugado, trieno, reacciones
 electrocíclicas, 1182
 Cono, células, visión, 504-505
 Conrotatorio, movimiento, **1183**
 Constante de acoplamiento, **462**
 tamaño, 462
 usos, 462
 Constitucionales, isómeros, **81**
 tipos, 81
 Contraceptivo, esteroide, 1083
 Cope, rearreglo de, **1193-1194**
 geometría suprafacial, 1194
 Copolímero, **1210-1212**
 en bloque, **1212**
 injertado, **1212**
 tabla, 1211
 Coprostanol, estructura, 304
 Coral, organohaluro a partir de, 352
 Corismato, rearreglo de Claisen, 1194-
 1195
 Cornforth, John Warcup, **1085**
 Corona, éter, **666**
 mapa de potencial electrostático,
 666
 reacciones S_N2, 666
 solvatación de cationes, 666
 Coroneno, estructura, 532
 Cortisona, estructura, 107
 Couper, Archibald Scott, **7**
 Covalente, enlace, **8**
 polar, **35-36**
 rotación alrededor del, 111
 teoría del orbital molecular, 21-22
 teoría enlace-valencia, 10-12
 COX-2, inhibidores, 538, 1069
 Crafts, James Mason, **555**
 Craqueo, térmico, 173-174
 Crick, Francis H. C., **1103**
 Crisantémico, ácido, estructura, 107
 Cristalito, **1215**
 Cristalización, fraccionada, 307
 Cromato, **625**
 Cromatografía, **431**
 de líquidos de alta presión, 432
 explicación, 432
 líquida, 432
 Cromatografía de líquidos de alta
 resolución, **432**
 análisis de aminoácidos, 1030
 Cromo, trióxido de, reacción con
 aldehídos, 701
 Crotonaldehído, estructura, 697
 Crotónico, ácido, absorciones de
 RMN-¹³C, 771
 Crum Brown, Alexander, **7**
 C-terminal, aminoácido, **1028**
 Cuántico, modelo mecánico, 4-6
 Cuarteto (RMN), 460
 Cuaternaria, estructura (proteína),
 1038
 Cuaternaria, sal de amonio, **917**
 eliminación de Hofmann, 936-937
 Cuaternario, carbono, **84**
 Cumeno, fenol a partir de, 629-630
 Cumuleno, estructura, 288
 Curtius, rearreglo de, **933**, 935
 mecanismo, 935
 Curtius, Theodor, **933**
 Curva, flecha, movimiento
 electrónico, 44-45, 57-58
 guías de uso, 149-151
 reacciones polares, 144-145, 149-
 151
 D (energía de disociación de enlace),
 155
 D azúcar, **980**
 proyecciones de Fischer, 980
 d orbital, forma, 5
 Dacrón, estructura, 819
 Danishefsky, Samuel, 1002
 Darzens, reacción de, 913
 DCC (diclohexilcarbodiimida), 797
 formación del enlace amida, 797-
 798
 mecanismo de formación de la
 amida, 797-798
 síntesis de péptidos, 1034-1035
 Debye (D), **38**
 DEET, estructura, 834
 Degenerados, orbitales, **522**

- Delta, escala (RMN), **445-446**
- DEPT-RMN, **451-452**
usos, 451-452
- DEPT-RMN, espectro del 6-metil-5-hepteno-2-ol, 451
- Desactivante, grupo (sustitución electrofílica aromática), **561**
acidez, 760
explicación, 564-565
- Descarboxilación, **856**
 β -ceto ésteres, 857, 860
éster malónico, 856-857
- Desdoblamiento, diagrama de (RMN), 466
- Deshidratación, **514**
ejemplo biológico, 215, 622
espectro de masas de los alcoholes, 635
reacción aldólica, 882-883
- 7-deshidrocolesterol, vitamina D a partir de, 1197
- Deshidrohalogenación, **215**
- Deslocalización (electrón), **341**, 486
- Desnaturalizada (proteína), **1040**
- Desoxiazúcar, **1002-1003**
- Desoxirribonucleico, ácido, **1100**
apareamiento de bases, 1103-1105
bases, 1101
cadena codificadora, 1108
cadena conductora en la replicación, 1107
cadena de sentido, 1108
cadena plantilla (o molde), 1108
cadena retardada en la replicación, 1107
doble hélice, 1103-1105
enlace por puente de hidrógeno, 63
estructura, 1103
exones, 1108-1109
extremo 3', 1103
extremo 5', 1103
fragmentos de Okazaki en la replicación, 1107
herencia, 1104-1105
horquilla de replicación, 1107
intrones, 1109
modelo de Watson-Crick, 1103-1105
modelo molecular, 63, 1105
ranura mayor en, 1104-1105
ranura menor en, 1104-1105
reacción en cadena de la polimerasa, 1117-1118
registro de huellas digitales con, 1118-1119
replicación, 1106-1107
- ruptura, 1112
secuenciación, 1112-1114
síntesis, 1114-1116
sitios promotores, 1108
tamaño, 1101
transcripción, 1108-1109
- Desoxirribonucleótido(s), estructuras, 1102
- Desoxirribosa, formas de equilibrio, 1003
estructura, 1101
- 1-desoxixilulosa, 5-fosfato, terpenoides a partir de, 1071
- Desplazamiento por el lado posterior, reacción S_N2 , 363-364
- Desplazamiento químico (RMN), **445-446**
espectroscopia de RMN- ^{13}C , 448
espectroscopia de RMN- 1H , 457-458
- Detergente, estructura, 1065
- Deuterio, isótopo, efecto de, **386-387**
reacción E1, 392
reacción E2, 386-387
- Dewar, benceno, 1201
- Dextrometorfano, estructura, 294
- Dextrorrotatorio, **295**
- Dextrosa, estructura, 973
- Dialquilamina, pK_a , 852
- Diastereómeros, **302-303**
tipos, 310-311
- Diastereotópico (RMN), **456**
- 1,3-diaxial, interacciones, **123-124**
tabla, 124
- Diazepam, grado de insaturación, 176
estructura, 550
- Diazoación, reacción de, **941**
- Diazometano, reacción con ácidos carboxílicos, 834
- Diazonio, grupo, 941
- Diazonio, reacción de acoplamiento, 944-945
- Diazoquinona-resina novolac, 506
- DIBAH, véase Diisobutilaluminio, hidruro de,
1,3-dicetona, pK_a , 852
- Dicloroacético, ácido, pK_a , 759
- Diclorocarbena, estructura electrónica, 228
a partir de cloroformo, 227
mapa de potencial electrostático, 228
mecanismo de formación, 227
- 1,2-dicloroetano, síntesis, 215-216
- 2,4-diclorofenoxiacético, ácido, síntesis, 629
- Didesoxi ADN, secuenciación, **1112-1114**
2',3'-didesoxirribonucleótido, 1113
Dieckmann, ciclación de, **892-893**
mecanismo, 892-893
Dieckmann, Walter, **892**
- Diedro, ángulo, **94**
- Diels, Otto Paul Hermann, **492**
- Diels-Alder, reacción de, **492**
características, 492-497
conformación s-cis en dienos, 496-497
dienófilos, 493-494
dienes, 496-497
estereoquímica, 494-495, 1188-1189
estereoquímica endo, 495
geometría suprafacial, 1188-1189
HOMO, 1188-1189
LUMO, 1188-1189
mapa de potencial electrostático, 493
mecanismo, 493
- Dieno, conjugado, **482**
- Dieno, polímeros, 498-499
ramificación vinílica, 510
vulcanización, 499
- Dienófilo, **493**
requerimientos, 493-494
- Dietílico, éter, espectro de IR, 671
síntesis, 654
- Dietílico, malonato, alquilación, 856-858
ácidos carboxílicos a partir de, 856-858
 pK_a , 852
reacciones de Michael, 895
véase también Malónico, éster
- Dietílico, oxalato, reacción de condensación mixta de Claisen, 891
- Dietílico, propanodioato, véase Dietílico, malonato
- Difosfato, como grupo saliente, 381-382
- Digestión, **1127**
- Digitoxigenina, estructura, 1097
- Digitoxina, estructura, 989
- Dihaluro, alquinos a partir de, 261
- Diisobutilaluminio, hidruro de, reacción con ésteres, 812
estructura, 699
- Diisopropilamina, pK_a , 923
- Dimetilalilo, difosfato de, biosíntesis, 1077
biosíntesis de geranilo, 382

- Dimetilformamida, reacción S_N2 , 371
- Dimetílico, éter, mapa de potencial electrostático, 58, 653
- Dimetilo, disulfuro de, ángulos de enlace, 20
estructura, 20
- Dimetilo, sulfóxido de, mapa de potencial electrostático, 40
cargas formales, 40-41
reacción S_N2 , 371
- Dimetilo, sulfuro de, modelo molecular, 20
- 2,2-dimetilpropano, espectro de masas, 412
modelo molecular, 80
- 2,4-dinitrofenilhidrazona, **712**
a partir de aldehídos, 712
a partir de cetonas, 712
- 1,2-diol, **234**
a partir de alquenos, 234-236
a partir de epóxidos, 234-235, 662-663
reacción con HIO_4 , 238
ruptura, 238
- Dioxano, usos, 660
- DiPAMP, ligando, síntesis de aminoácidos, 1027
- Dipolar, momento (μ), **38**
enlaces covalentes polares, 38-39
halometanos, 335
tabla, 39
- Dipolo-dipolo, fuerzas, **61**
- Dipropílico, éter, espectro de RMN- 1H , 671
- Directa-cadena, alcano, **80**
- Disacárido, **997-999**
enlaces 1 \rightarrow 4, 997-998
síntesis, 1002
- Dispersión, fuerzas de, **62**
alcanos, 92
- Disrotatorio, movimiento, **1183**
- Disulfuro(s), **668**
a partir de tioles, 668
hibridación, 20
reducción, 668
tioles a partir de, 668
- Disulfuro, puente, péptidos, 1029
- Diterpenoide, **203, 1071**
- Diyodometano, reacción de Simmons-Smith, 228-229
- DMAPP, véase Dimetilalilo, difosfato de
- DMF, véase Dimetilformamida,
- DMSO, véase Dimetilo, sulfóxido de
- DMT (éter dimetoxitritílico), síntesis de ADN, 1114
- Doble hélice (ADN), **1103-1105**
- Doble, enlace, estructura electrónica, 16
fuerza, 16
longitud, 16
orbitales moleculares, 22
véase también Alqueno
- Doblete (RMN), 462
- Dopamina, modelo molecular, 930
- E*, configuración, **180**
asignación, 180-183
- E1, reacción, **384**, 391-392
carbocationes, 391-392
cinética, 392
efecto del isótopo de deuterio, 392
estereoquímica, 392
mecanismo, 391-392
paso limitante de la rapidez, 392
regla de Zaitsev, 392
- E1Bc, reacción, **385**, 393
carbaniión intermediario, 393
mecanismo, 393
- E2, reacción, **385-391**
cinética, 386
cloruro de mentilo, 390
cloruro de neomentilo, 390
conformación del ciclohexano, 389-391
efecto isotópico de deuterio, 386-387
estereoquímica, 387-388
geometría, 387-388
ley de rapidez, 386
mecanismo, 386
oxidación de alcoholes, 625
regla de Zaitsev, 389-390
- E85, etanol, 600
- Ebonita, estructura, 246
- Eclipsada, conformación, **94**
modelo molecular, 94
- Ecuatoriales, enlaces (ciclohexano), **119**
representación, 120
- Edman, degradación de, **1031-1032**
mecanismo, 1032
- Edman, Pehr Victor, **1031**
- Edulcorantes, sintéticos, 1005-1006
- Efecto de grupo vecino, **990**
- Efedrina, estructura, 65
- Eicosanoide, **1067-1070**
biosíntesis, 1069-1070
nomenclatura, 1069
- Elaídico, ácido, a partir de aceite vegetal, 1063
- Elastómero, **1216**
características, 1216-1217
enlaces cruzados, 1217
- Electrocíclica, reacción, **1181-1186**
ejemplos, 1181-1182
estereoquímica, 1183-1186
fotoquímica, 1185-1186
HOMO, 1183-1186
movimiento conrotatorio, 1183
movimiento disrotatorio, 1183
reglas estereoquímicas, 1186
térmica, 1183-1185
- Electrofílica, reacción de adición, **188-190**
diagrama de energía, 158, 160-161
estereoquímica, 311-313
intermediario, 160
mecanismo, 147-148, 188-189
postulado de Hammond, 197-199
rearrreglos de carbocationes, 200-201
regiospecificidad, 191-193
regla de Markovnikov, 191-193
- Electrofílica, reacción de sustitución aromática, **547**
arilaminas, 939-940
efectos de los sustituyentes, 560-563
efectos inductivos, 562
efectos resonantes, 562-563
ejemplo biológico, 551
mecanismo, 548-549
orientación, 560-561
piridina, 949
pirrol, 947-948
tipos, 547
- Electrófilo, **145**
características, 149-151
ejemplos, 145
flechas curvas, 149-151
mapas de potencial electrostático, 145
- Electroforesis, **1025**
ADN, secuenciación, 1113
- Electromagnética, radiación, **418-419**
amplitud, 419
características, 419-420
energía, 420
frecuencia, 419
longitud de onda, 419
tipos, 419
- Electromagnético, espectro, **419**
regiones, 419
- Electrón, cadena de transporte, **1127**
- Electrón, capa, **5**

- Electrón, configuración, estado basal, **6**
reglas para asignación, 6
tabla, 6
- Electrón, deslocalización, 341-342, 486
no enlazante, **9**
par no enlazado, **9**
- Electrón, movimiento, flechas curvas, 44-45, 57-58
- Electronegatividad, **36**
efectos inductivos, 37
enlaces covalentes polares, 36-37
tabla, 36
- Electrones, de no enlace, **9**
- Electrón-punto, estructura, **9**
- Electrospray, ionización (IES),
espectrometría de masas, 417-418
- Electrostático, mapa de potencial, **37**
[18]anuleno, 535
1,3-butadieno, 486
1,3-ciclopentadieno, 947
1,3-pentadieno, 486
2,4,6-trinitroclorobenceno, 572
3-buten-2-ona, 726
9-metiladenina, 1121
acetaldehído, 688
acetamida, 791, 922
acetato, ion, 43, 53, 56, 757
acético, ácido, 53, 55
acético, ácido, dímero, 755
acético, anhídrido, 791
acetileno, 262
acetilo, azida de, 830
acetilo, cloruro de, 791
acetiluro, anión, 271
acetona, 55, 56, 78
acetona, anión, 56
ácido, anhídrido de, 791
ácido, cloruro de, 791
acilo, catión, 558
adenina, 1104
ADN, pares de bases, 1104
agua, 53
alanina, 1017
alanina, zwitterión de, 1017
alcohol, 75
alilo, carbocación, 377, 489
alqueno, 74, 147
alquilo, haluro de, 75
alquino, 74
amida, 791
amina, 75
amina, puente de hidrógeno, 920
amoniaco, 145
anilina, 925
anilino, ion, 925
anisol, 777
arena, 74
azuleno, 541
bencendiazonio, ion, 945
bencilo, carbocación, 377
bencina, 576
benceno, 44, 521, 565
benzaldehído, 565, 704
benzoquinona, 631
borano, 223
boro, trifluoruro de, 58, 146
bromoetano, 147
bromometano, 145
bromonio, ion, 217
butil litio, 346
carbocación, 196, 228
carbonílico, compuesto, 78, 145
carboxílico, derivados de ácido, 791
ciclobutadieno, 523
cicloheptatrienilo, catión, 527
ciclooctatetraeno, 524
ciclopentadienilo, anión, 526
cis-1,2-dicloroetileno, 67
citosina, 1104
clorobenceno, 565
clorometano, 38, 143, 335
conjugado, dieno, 486
corona, éter, 666
diclorocarbena, 228
Diels-Alder, reacción de, 493
dimetil sulfóxido, 40
dimetílico, éter, 58, 653
electrófilos, 145
enamino, 897
enlaces covalentes polares, 37
enol, 842, 845
enolato, ion, 850, 854
éster, 791
éter, 75
etileno, 74, 147
etileno, óxido de, 661
etilo, carbocación, 196
etóxido, ion, 755
fenol, 565
fenóxido, ion, 606
formaldehído, 167, 704
formato, ion, 757
fosfato, 75
graso, carboxilato de ácido, 1065
Grignard, reactivo de, 345, 708
guanina, 1104
hidrógeno, enlace por puente de, 62, 602
hidronio, ion, 145
hidróxido, ion, 53, 145
histidina, 1021
HSO₃⁺, ion, 553-554
imidazol, 60, 529
isopropilo, carbocación, 196
menteno, 74
metanetiol, 167
metanol, 37, 55, 56, 144, 602
metil litio, 37, 143
metilamina, 56, 922
metilmagnesio, cloruro de, 708
metilmagnesio, yoduro de, 345
metilo, acetato de, 791
metilo, anión, 271
metilo, carbocación, 196
metilo, tioacetato de, 791
metóxido, ion, 56, 606
N,N-dimetiltriptamina, 952
naftaleno, 532
nitronio, ion, 552
N-metilguanina, 1121
nucleófilos, 145
piridina, 528
pirimidina, 528
pirrol, 529, 947
pirrolidina, 947
propen nitrilo, 494
propenal, 494
protonado, metanol, 144
purina, 951
S_N2, reacción, 364
sulfuro, 75
ter-butilo, carbocación, 196
timina, 1104
tioanisol, 777
tioéster, 791
tiol, 75
tolueno, 565
trans-1,2-dicloroetileno, 67
trifluorometilbenceno, 565
trimetilamina, 921
vinílico, anión, 271
vinílico, carbocación, 263
zwitterión, 1017
Eliminación, reacción de, **138**, 383-393
ejemplos biológicos, 393
resumen, 393-394
Emden-Meyerhof, ruta de, **1143**-1150
véase también Glucólisis
Enamido, ácido, aminoácidos a partir de, 1027
Enamina(s), **710**
a partir de aldehídos, 713
a partir de cetonas, 713

- dependencia del pH de la formación, 712
 mapa de potencial electrostático, 897
 mecanismo de formación, 713
 nucleofilicidad, 897
 reacción con enonas, 897-898
 reacciones de adición conjugada, 897-898
- Enantiomérico, exceso, **735**
 Enantiómeros, **290**
 descubrimiento, 296-297
 resolución, 307-309
- Enantioselectiva, síntesis, 322, **734-735**
- Enantiotópico (RMN), **455**
- Endergónica, reacción, postulado de Hammond, 197-198
- Endergónico, **153**
- Endo estereoquímica, reacción de Diels-Alder, **495**
- Endotérmica, **154**
- Energía de disociación (*D*) del enlace, **155**
 tabla, 156
- Energía libre estándar, cambio de (ΔG°), **153**
- Energía libre, cambio de (ΔG), **153**
- Energía, diferencia de, posición de equilibrio, 122
- Enfermedad cardíaca, colesterol, 1090-1091
- Enflurano, modelo molecular, 294
- Enlace 1 \rightarrow 4, **997**
- Enlace covalente, **11-12**
 descripción de la teoría de enlace-valencia, 10-12
 descripción de orbitales moleculares, 21-22, 485-486,
 π , **16**
 σ , **10**
- Enlaces doblados, en el ciclopropano, 115
- eno, terminación de los nombres de los alquenos, 176
- Enol, **264, 599, 842**
 a partir de aldehídos, 842-844
 a partir de bromuros de ácido, 849
 a partir de cetonas, 842-844
 mapa de potencial electrostático, 842, 845
 mecanismo de formación, de 843-844
 reactividad, 845-846
- Enolato, ion(es), **843**
 alquilación, 855-864
- estabilidad, 850
 halogenación, 854-855
 mapa de potencial electrostático, 850, 854
 reacción con Br₂, 854-855
 reactividad, 853-855
 resonancia, 850
- Enona(s), reacciones de adición conjugada de grupos carbonilo, 725-729
 a partir de aldehídos, 882-883
 a partir de cetonas, 882-883
 a partir de la reacción aldólica, 882-883
 espectroscopia de IR, 731
 orbitales moleculares, 882-883
 reacción con agua, 727
 reacción con aminas, 727
 reacción con enaminas, 897-898
 reacción con reactivos de Gilman, 728-729
 reacción de Michael, 894-895
 síntesis, **848**
- Entalpía, cambio de, (ΔH), **154**
 explicación, 154
- Entropía, cambio de, (ΔS), **154**
 explicación, 154
- Enzima(s), **162, 1040**
 aceleración de la rapidez, 1041
 Banco de Datos de Proteínas, 1048-1049
 clasificación, 1041-1042
 especificidad, 1041
 estructuras cristalinas por rayos X, 864-865
 nomenclatura, 1042
 número de intercambio, 1041
 sitio activo, 162-163
 sustrato, 1041
- Enzima-sustrato, complejo, 1041
- epi*-aristoloceno, biosíntesis, 212
- Epibatidina, modelo molecular, 332
- Epiclorhidrina, resinas epóxicas a partir de, 673-674
- Epímero, **303**
- Epóxica, resina, preparación, 673-674
 prepolímero, 673
- Epoxidación, método enantioselectivo, 735
- Epóxido, **233**
 2-dioles a partir de, 234-235, 662-663
 a partir de alquenos, 233-234, 661
 a partir de halohidrinas, 234, 661
 apertura de anillo, 662-663
 espectroscopia de RMN, 671-672
- mecanismo de ruptura, 234-235, 662-663
 reacción con ácidos, 234-235, 662-663
 reacción con bases, 665
 reacción con HX, 662-663
 reacción con LiAlH₄, 680
 reacción con reactivos de Grignard, 665
 reacciones S_N2, 370
 reducción, 680
 ruptura catalizada por ácidos, 234-235, 662-663
 ruptura catalizada por bases, 665
 síntesis, 233-234, 661
- 1,2-epoxipropano, espectro de RMN-¹H, 672
- Equilibrio, constante de, *K*_{eq}, **152**
 cambio de energía libre, 154
- Equilibrio, posición de, diferencia de energía, 122
- Ergocalciferol, estructura, 1197
- Ergosterol, absorción de UV, 514
 vitamina D a partir de, 1197
- Eritrogénico, ácido, estructura, 288
- Eritronoluro B, estructura, 325
- Eritrosa, configuración, 982
- Erlenmeyer, Emil, **7**
- Escorbuto, vitamina C, 772
- Escualeno, epoxidación, 1084-1085
 a partir de difosfato de farnesilo, 1076
 biosíntesis de esteroides, 1084-1085
- Eschenmoser, Albert, 278
- Esencial, aceite, **202**
- Esencial, aminoácido, **1021**
- Esfingomielina, **1066-1067**
- Esfingosina, estructura, 1067
- Específica, rotación, **295**
 tabla, 296
- Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H, acetaldehído, 731
 acetato de etilo, 823
 acetato de metilo, 443
 ácido fenilacético, 772
 anetol, 683
 bromoetano, 460
 2-bromopropano, 461
 ciclohexilmetanol, 468
p-bromotolueno, 536
 2,2-dimetilpropanoato de metilo, 459
 1,2-epoxipropano, 672
 éter dipropílico, 671
 2-metil-2-butanol, 464
 3-metil-3-buteno-1-ol, 647

- 1-metilciclohexanol, 468
N-metilciclohexilamina, 953
p-metoxipropiofenona, 463
 1-propanol, 634
 tolueno, 465
trans-cinamaldehído, 466
- Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , acetaldehído, 732
- acetato de metilo, 443
 acetofenona, 732
 ácido benzoico, 771
 ácido crotónico, 771
 ácido propanoico, 771
 anisol, 672
 benzaldehído, 732
 benzoato de etilo, 477
 2-butanona, 449, 732
 ciclohexanol, 634
 ciclohexanona, 732
 éter metil propílico, 672
 2-metil-1-propanol, 453
 1-metilciclohexeno, 454
N-metilciclohexilamina, 954
p-bromoacetofenona, 449
 1-pentanol, 447
 propanoato de metilo, 450
 propanonitrilo, 771
- Espín, densidad superficial de, radical alílico, 342
 radical bencílico, 578
- Espín-espín, desdoblamiento, **460**
 2-bromopropano, 461
 alcoholes, 634
 bromoetano, 460-461
 diagrama de desdoblamiento, 466
 espectroscopia de RMN- ^{13}C , 463
 espectroscopia de RMN- ^1H , 460-463
 origen, 460-461
 protones no equivalentes, 465-466
 regla $n + 1$, 461
 reglas, 462-463
- Espín-giros, espectroscopia RMN, 441
- Esqueleto (proteína), **1028**
- Esqueleto, estructura de, **23**
 reglas para la representación, 23-24
- Estacionaria, fase, cromatografía, 432
- Estanoso, cloruro, reacción con nitroarenos, 928
- Estéarico, ácido, modelo molecular, 1062
 estructura, 1062
- Éster(es), **785**
 β -ceto ésteres a partir de, 892-893
- a partir de ácidos carboxílicos, 795-797
- a partir de alcoholes, 623
- a partir de anhídridos de ácido, 807
- a partir de cloruros de ácido, 802-803
- a partir de haluros de ácido, 795
- a partir de iones carboxilato, 795
- ácidos carboxílicos a partir de, 809-811
- alcoholes a partir de, 611-612, 812-813
- aldehídos a partir de, 699, 812
- alquilación, 861-862
- amidas a partir de, 811
- aminólisis, 811
- efecto director, 568-569
- espectroscopia de IR, 429, 822-823
- espectroscopia de RMN, 823-824
- estado natural, 808
- hidrólisis, 809-811
- mapa de potencial electrostático, 791
- mecanismo de hidrólisis, 809-811
- mecanismo de reducción, 812
- nomenclatura, 787
- pK_a , 852
- reacción con aminas, 811
- reacción con DIBAH, 812
- reacción con LDA, 861-862
- reacción con LiAlH_4 , 611-612, 812
- reacción con reactivos de Grignard, 614, 813
- reacciones de condensación de grupos carbonilo, 888-889
- reacciones de sustitución nucleofílicas en el grupo acilo, 809-812
- reducción, 611-612, 812
- reducción parcial, 812
- saponificación, 809-810
- usos, 808
- Esterocentro, **292**
- Esteroespecífica, numeración, 3-fosfato de *sn*-glicerol, 1132
- Esteroespecífico, **228, 494**
- Esterogénico, centro, **292**
- Esteroisómeros, **111**
 número, 302
 propiedades, 306
 tipos, 310-311
- Esterioquímica, **93**
 configuración absoluta, 299
 configuración *R,S*, 297-300
 reacción de adición en alquenos, 311-313
- reacción de Diels-Alder, 494-495
- reacción E1, 392
- reacción E2, 387-388
- reacción $\text{S}_{\text{N}}1$, 374-375
- reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, 363-364
- Estérica, tensión, **96**
 cis alquenos, 185
 ciclohexanos sustituidos, 123-124
- Estérico, impedimento, reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, 365-366
- Esteroides, **1079-1089**
 adrenocortical, 1083
 anabólico, 1083
 andrógenos, 1082
 biosíntesis, 1084-1089
 cis A-B, fusión de anillo, 1081
 conformación, 1081
 contraceptivo, 1083
 estereoquímica, 1080-1081
 estrógenos, 1082-1083
 glucocorticoide, 1083
 mineralocorticoide, 1083
 modelo molecular, 1080
 numeración, 1080
 sintético, 1083
 trans A-B, fusión de anillo, 1081
- 2-etil-1-hexanol, síntesis, 884
- Estireno, polimerización aniónica, 1208
- Estradiol, estructura y función, 1083
- Estricnina, LD_{50} , 26
- Estrógeno, **1082**
 función, 1082
- Estrona, estructura y función, 1083
 síntesis, 900
- Estructura, condensada, **22**
 electrón-punto, 9
 esqueleto, 23
 Kekulé, 9
 Lewis, 9
 línea-enlace, 9
- Etano, ángulos de enlace, 14
 barrera rotacional, 94
 conformación alternada, 94
 conformación eclipsada, 94
 conformaciones, 93-94
 estructura, 14
 fuerzas de enlace, 14
 longitudes de enlace, 14
 modelo molecular, 14, 80
 orbitales híbridos sp^3 , 14
 rotación de enlace, 93-94
 tensión torsional, 94
- Etanol, combustible automotriz, 600
 combustible E85, 600
 efectos fisiológicos, 636

- espectro de IR, 421
 historia, 636
 LD₅₀, 26
 metabolismo, 636
 pK_a, 51, 604
 síntesis industrial, 220, 599-600
 toxicidad, 636
- Eteno, *véase* Etileno
- Éter(es), **652**
 a partir de alcoholes, 654-656
 a partir de alquenos, 656
 a partir de haluros de alquilo, 655
 alcoholes a partir de, 657-658
 ángulos de enlace, 653
 espectroscopia de IR, 671
 espectroscopia de RMN, 671-672
 haluros de alquilo a partir de, 657-658
 mapa de potencial electrostático, 75
 nomenclatura, 653
 peróxidos a partir de, 653
 propiedades, 653-654
 puntos de ebullición, 654
 reacción con HBr, 657-658
 rearreglo de Claisen, 659-660
 ruptura, 657-658
 usos, 652
- Etilciclopentano, espectro de masas, 414
- Etilenglicol, acetales a partir de, 719
 manufactura, 234
 usos, 234
- Etileno, ángulos de enlace, 16
 actividad hormonal, 172
 calor de hidrogenación, 187
 estructura, 15-16
 etanol a partir de, 220
 fuerzas de enlace, 16
 longitudes de enlace, 16
 mapa de potencial electrostático, 74, 147
 modelo molecular, 16
 orbitales híbridos *sp*², 15-16
 orbitales moleculares, 22, 1179
 pK_a, 271
 polimerización, 240-241
 preparación industrial, 173
 reacción con HBr, 147-148
 usos, 173
- Etileno, dicloruro de, síntesis, 215-216
- Etileno, óxido de, mapa de potencial electrostático, 661
 síntesis industrial, 661
 usos, 661
- Étilico, alcohol, *véase* Etanol
- Etilo, acetato de, acetoacetato de etilo a partir de, 888-889
 espectro de RMN-¹H, 823
- Etilo, acetoacetato de, *véase* Acetoacético, éster
- Etilo, acrilato de, absorciones en la RMN-¹³C, 450
- Etilo, benzoato de, reacción de condensación mixta de Claisen de, 890-891
 espectro de RMN-¹³C, 477
- Etilo, carbocatión, mapa de potencial electrostático, 196
 orbital molecular, 196
- Etilo, formato de, reacción de condensación mixta de Claisen de, 891
- Etilo, grupo, **83**
- Etinilestradiol, estructura y función, 1083
- Etóxido, ion, mapa de potencial electrostático, 757
- Exergónica, reacción, **153**
 postulado de Hammond, 197-198
- Exo estereoquímica, reacción de Diels-Alder, **495**
- Exón (ADN), **1108**-1109
- Exotérmica, **154**
- FAD, *véase* Flavina adenina, dinucleótido de, 1133
- FADH₂, *véase* Flavina adenina, dinucleótido (reducido) de, 1133
- Faraday, Michael, **519**
- Farmacéuticas, procedimiento para la aprobación, 165
 origen, 164
- Fármacos, proceso de aprobación para, 165
 quiral, 320-322
 origen, 164
- Farnesilo, difosfato, biosíntesis, 1078
- Favorskii, reacción de, 874
- Fehling, prueba de, 992
- Fenilacetaldéhid, reacción aldólica, 879
 espectro de IR, 430
- Fenilacético, ácido, espectro de RMN-¹H, 772
- Fenilacetileno, espectro de IR, 431
- Fenilalanina, biosíntesis, 1194-1195
 estructura y propiedades, 1018
 modelo molecular, 101
 pK_a, 52
- Fenilisotiocianato, degradación de Edman, 1031-1032
- Fenilo, grupo, **518**
- Feniltiohidantoína, degradación de Edman, 1031-1032
- Fenol(es), **599**
 a partir de clorobenceno, 575
 a partir de cumeno, 629-630
 a partir de sales de arenodiazonio, 942
 acidez, 603-606
 baquelita a partir de, 1218
 enlaces por puente de hidrógeno, 602
 espectroscopia de IR, 633
 espectroscopia de RMN, 634
 iones fenóxido a partir de, 603-604
 mapa de potencial electrostático, 565
 nomenclatura, 601
 oxidación, 631
 pK_a, 604
 proceso Dow para, 628
 propiedades, 602-606
 quinonas a partir de, 631
 reacción con sales de arenodiazonio, 944-945
 reacciones de sustitución electrofílica aromática, 631
 usos, 600, 628-629
- Fenólica, resina, **1218**
- Fenopropeno, síntesis, 763
- Fenóxido, ion, **603**
 mapa de potencial electrostático, 606
 resonancia, 605-606
- Fen-Phen, estructura, 933
- Fentermina, síntesis, 933
- Fibra, **1216**-1217
 cristalitos, 1217
 manufactura, 1216-1217
- Fieser, Louis F., 983
- Filoquinona, biosíntesis, 558-559
- Fischer, Emil, **795**, 975, 994
- Fischer, proyección de, **975**-978
 carbohidratos, 977-978
 configuración *R,S*, 977
 convenciones, 975-976
 D azúcares, 980
 L azúcares, 980-981
 rotación, 976
- Fischer, reacción de esterificación de, **795**-796
 mecanismo, 796
- Flavina adenina, dinucleótido (reducido) de, estructura, 1133

- Flavina adenina, dinucleótido de, estructura y función, 1044, 1133-1135
mecanismo, 1134-1135
- Flecha de anzuelo, reacciones de radicales, 139, 240
- Flecha, movimiento de electrón(es), 44-45, 57-58
anzuelo, 139, 240
véase Flecha curva
- Fleming, Alexander, 824
- Flexibileno, estructura, 1096
- Flore, Howard, 824
- Fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), grupo protector, 1037
- Fluorometano, longitud de enlace, 335
fuerza de enlace, 335
momento dipolar, 335
- Fluoxetina, modelo molecular, 319
estereoquímica, 319
síntesis, 682
- Fmoc (fluorenilmetiloxycarbonil amida), 1037
aminoácidos derivados, 1037
- Formal, carga, 40-**41**
cálculo, 41-42
tabla de resumen, 42
- Formaldehído, momento dipolar, 39
hidrato, 705
mapa de potencial electrostático, 167, 704
reacción con reactivos de Grignard, 614
reacciones aldólicas mixtas, 885-886
síntesis industrial, 695-696
usos, 695
- Formato, ion, longitudes de enlace, 757
mapa de potencial electrostático, 757
- Fórmico, ácido, longitudes de enlace, 757
 pK_a , 756
- Formilo, grupo, **697**
- Fosfatídico, ácido, glicerofosfolípidos a partir de, 1066
- Fosfatidilcolina, estructura, 1066
- Fosfatidiletanolamina, estructura, 1066
- Fosfatidilserina, estructura, 1066
- Fosfato, mapa de potencial electrostático, 75
- Fosfina(s), quiralidad, 314
- Fosfito, síntesis de ADN, **1115**
oxidación, 1116
- Fosfolípido, **1066-1067**
clasificación, 1066
- Fosfopanteteína, coenzima A a partir de, 817
estructura, 1127
- Fosforamidita, síntesis de ADN, **1115**
- Fosforano, **720**
- Fosfórico, ácido, pK_a , 51
- Fosfórico, anhídrido de ácido, **1127**
- Fósforo, hibridación, 20
- Fósforo, oxiclorigenato de, deshidratación de alcoholes, 620-622
- Fósforo, tribomuro de, reacción con alcoholes, 344, 618
- Fotolitografía, **505-506**
resistencias, 505-506
- Fotón, **419**
energía, 420
- Fotoquímica, reacción, **1181**
- Fotosíntesis, 973-974
- Fourier, transformada de, espectroscopia de RMN, (TF-RMN), **447-448**
- Fracccionada, cristalización, resolución, 307
- Fracccionada, síntesis, **586**
- Fragmentación (espectro de masas), 410-413
- Frecuencia (ν), **419-420**
- Fremy, sal de, **631**
- Friedel, Charles, **555**
- Friedel-Crafts, reacción de acilación de, 557-558
arilaminas, 939-940
cationes acilo, 557-558
mecanismo, 557-558
- Friedel-Crafts, reacción de alquilación de, **554-557**
arilaminas, 939-940
ejemplo biológico, 558-559
limitaciones, 555-556
mecanismo, 554-555
polialquilación, 556
rearreglos, 556-557
- Frontera, orbitales, **1181**
- Fructosa, anómeros, 985-986
dulzor, 1005
forma furanosa, 985-986
- Fructosa-1, 6-bisfosfato de, aldolasa, estructuras cristalinas por rayos X, 865
- Ftálico, ácido, estructura, 753
- Ftalimida, síntesis de aminas de Gabriel, 929
- Fuerza de enlace, **11**
- Fukui, Kenichi, **1180**
- Fumarato, hidratación, 221-222
malato a partir de, 221-222
- Funcional, grupo, **73-77**
compuestos carbonílicos, 75
enlaces múltiples, 74
espectroscopia de IR, 425-429
importancia, 73-74
patrones de polaridad, 143
tabla, 76-77
- Furano, síntesis industrial, 946
- Furanosa, **985-986**
fructosa, 985-986
- γ , véase Gamma
- Gabriel, Siegmund, **929**
- Gabriel, síntesis de aminas de, **929**
- Galactosa, biosíntesis, 1011
 γ -aminobutírico, ácido, estructura, 1020
- γ , rayos, espectro electromagnético, 419
configuración, 982
degradación de Wohl, 995
- Gasolina, manufactura, 99-100
número de octano, 100
- Gatterman-Koch, reacción de, 596
- Gauche, conformación, **95**
butano, 95-96
tensión estérica, 96
- Gel, electroforesis, secuenciación de ADN, 1113
- Gem, véase Geminal, 705
- Geminal (gem), **705**
- Genoma, tamaño, en humanos, 1107
- Gentamicina, estructura, 1002
- Geranilo, difosfato de, biosíntesis, 1077-1078
monoterpenoides, 1077-1078
- Geraniol, biosíntesis, 382
- Gibbs, cambio de energía libre (ΔG), **153**
- Gibbs, cambio de energía libre estándar (ΔG°), **153**
constante de equilibrio, 154
- Gilman, Henry, **347**
- Gilman, reactivo de, **347**
reacción con cloruros de ácido, 805
reacción con enonas, 728-729
reacción con haluros de alquilo, 346-347
reacciones de adición conjugada de grupos carbonilo, 728-729
reacciones organometálicas acopladas, 346-347
- Glicial, **1002**
- Glicial, método de ensamble, **1002**

- (-)-gliceraldehído, configuración, 300
 (+)-gliceraldehído, configuración absoluta, 980
 (R)-gliceraldehído, proyección de Fischer, 976
 modelo molecular, 976, 977
 Glicérico, ácido, estructura, 753
 Glicerofosfolípido, **1066**
 Glicerol, catabolismo, 1132-1133
 Glicina, estructura y propiedades, 1018
 Glicol, **234, 662**
 Glicólico, ácido, pK_a , 756
 estructura, 753
 Gliptal, estructura, 1223
 Globo H, hexasacárido, función, 1004
 estructura, 1005
 Glucocorticoide, **1083**
 Glucógeno, función, 1001
 estructura, 1001
 Glucolípido, **991**
 Glucólisis, 903-904, **1143-1150**
 pasos, 1143-1145
 resultado total, 1150
 Gluconeogénesis, **1159-1165**
 pasos, 1160-1161
 resultado total, 1165
 Gluconjugado, **991**
 Glucoproteína, **991**
 biosíntesis, 991
 Glucosa, anómero α , 985
 a partir de piruvato, 1159-1165
 anabolismo, 1159-1165
 anómero β , 985
 anómeros, 984-985
 biosíntesis, 1159-1165
 catabolismo, 1143-1150
 ceto-enólica, tautomerización, 1145-1146
 configuración, 982
 conformación de silla, 119
 dulzor, 1005
 glucósidos, 989-990
 modelo molecular, 119, 126, 985
 mutarrotación, 985-986
 pentaacetílico, éster, 988
 pentametílico, éter, 988
 piranosa, forma, 984-985
 piruvato a partir de, 1143-1150
 proyección de Fischer, 978
 reacción con anhídrido acético, 988
 reacción con ATP, 1129
 reacción de Koenigs-Knorr, 990
 reacción con yodometano, 988
 síntesis de éteres de Williamson, 988
 Glucosamina, biosíntesis, 1012
 estructura, 1002
 Glucósido, **989**
 reacción de Koenigs-Knorr, 990
 estado natural, 989
 síntesis, 990
 Glutámico, ácido, estructura y propiedades, 1019
 Glutamina, estructura y propiedades, 1018
 Glutárico, ácido, estructura, 753
 Glutación, función, 668
 biosíntesis de prostaglandina, 1070
 estructura, 668
 Goodyear, Charles, 499
 GPP, véase Geranilo, difosfato de
 Grado de insaturación, **174**
 cálculo, 174-176
 Graft, copolímero, **1212**
 síntesis, 1212
 Grano, alcohol de, 599
 Grasa de ballena, composición, 1062
 Grasa humana, composición, 1062
 Grasa, **1061**
 catabolismo, 1130-1137
 hidrólisis, 1130-1132
 mecanismo de hidrólisis, 809-810
 saponificación, 1064
 tabla, 1062
 Graso, ácido, **1061**
 acetyl CoA a partir de, 1133-1137
 anabolismo, 1138-1143
 biosíntesis, 1138-1143
 catabolismo, 1133-1137
 número, 1061
 poliinsaturado, **1061**
 tabla, 1062
 tendencias de los puntos de fusión, 1063
 Grignard, François Auguste Victor, **345**
 Grignard, reacción de, aldehídos, 614
 ácidos carboxílicos, 614
 cetonas, 614
 ésteres, 614
 estrategias, 616
 formaldehído, 614
 limitaciones, 615
 mecanismo, 708-709
 Grignard, reactivo de, **345**
 a partir de haluros de alquilo, 345
 ácidos carboxílicos a partir de, 763
 alcanos a partir de, 346
 carboxilación, 763
 mapa de potencial electrostático, 345, 708
 reacción con ácidos carboxílicos, 614
 reacción con ácidos, 346
 reacción con aldehídos, 614, 708-709
 reacción con cetonas, 614, 708-709
 reacción con CO_2 , 763
 reacción con epóxidos, 665
 reacción con ésteres, 614, 813
 reacción con formaldehído, 614
 reacción con nitrilos, 769
 reacción con oxetanos, 680
 Grupos sanguíneos, determinantes antigénicos, 1004
 compatibilidad, 1004
 tipos, 1004
 Guanina, mapa de potencial electrostático, 1104
 protección, 1114-1115
 estructura, 1101
 Gulosa, configuración, 982
 Guncotón, 1000
 Gutapercha, estructura, 499
 Hagemann, éster de, síntesis, 912
 Halo, grupo, efecto director, 567-568
 efecto inductivo, 562
 efecto orientador, 561
 efecto resonante, 563
 Haloalcano, véase Haluro de alquilo,
 Haloformo, reacción del, **854-855**
 Halogenación, aldehídos, 846-848
 ácidos carboxílicos, 849
 alquenos, 215-218
 alquinos, 262-263
 cetonas, 846-848
 compuestos aromáticos, 548-551
 Halógeno, efecto inductivo, 562
 efecto resonancia, 563
 Halohidrina, **218**
 epóxidos a partir de, 234, 661
 reacción con bases, 234, 661
 Hammond, George Simms, **197**
 Hammond, postulado de, **197-199**
 estabilidad de radicales, 338
 estabilidad del carbocatión, 197-199
 reacción S_N1 , 376
 reacciones endergónicas, 197-198
 reacciones exergónicas, 197-198
 regla de Markovnikov, 198-199
 HDL, enfermedad cardíaca, 1090-1091
 Hidrógeno, peróxido de, reacción con organoboranos, 223-225
 Helicasa, replicación de ADN, 1106
 Hélice alfa (proteína), **1038**

- Hell-Volhard-Zelinskii, reacción de, **849**
 mecanismo, 849
 síntesis de aminoácidos, 1025
- Hemiacetal, **717**
- Hemicetal, **717**
- Hemitioacetal, **1148**
- Hemo, biosíntesis, 966
 estructura, 946
- Henderson-Hasselbalch, ecuación de, aminas biológicas, 925-926
 ácidos biológicos, **758-759**
 aminoácidos, 1022-1023
- Hertz (Hz), **419**
- Heterocíclicas, aminas, **918**
 basicidad, 922-923
 nombres, 918
- Heterociclo, **528, 945**
 aromático, 528-529
 policíclico, 950-951
- Heterolítico, **139**
- Hevea brasiliensis*, caucho a partir de, 245
- Hexaclorofeno, síntesis, 595, 629
- Hexametilfosforamida, reacción S_N2 , 371
- 2-hexeno, espectro de masas, 415
- Hexano, espectro de IR, 424
 espectro de masas, 413
- 1,3,5-hexatrieno, orbitales moleculares, 1180
 absorción de UV, 503
- 1-hexeno, espectro de IR, 424
- 1-hexino, espectro de IR, 424
- Hexoquinasa, sitio activo, 163
 modelo molecular, 163
- Hidratación, **220**
 alqueno, 220-225
 alquino, 264-267
- Hidrato, **701**
 a partir de aldehídos, 705-706
 a partir de cetonas, 705-706
- Hidracina, reacción con aldehídos, 715-716
 reacción con cetonas, 715-716
- Hidrobioración, alquenos, **223-225**
 alquinos, 266-267
 estereoquímica, 224-225
 mecanismo, 224-225
 regioquímica, 224-225, 467-468
- Hidrocarburo, **79**
 acidez, 271
- Hidrocórico, ácido, pK_a , 51
- Hidrocortisona, conformación, 133
 estructura y función, 1083
- Hidrofílico, **63**
- Hidrofluórico, ácido, pK_a , 51
- Hidrofóbico, **63**
- Hidrogenación, **229**
 aceite vegetal, 1063
 ácidos grasos trans a partir de, 232-233
 alquenos, 229-232
 alquinos, 268-270
 catalizadores, 230
 compuestos aromáticos, 579-580
 estereoquímica, 230
 impedimento estérico, 230
 mecanismo, 230-231
- $\Delta H_{\text{hidrog}}^{\circ}$ (calor de hidrogenación), **186**
- [1,5] hidrógeno, desplazamiento, 1193
- Hidrógeno, enlace por puente de, **62-63**
 ácidos carboxílicos, 755
 alcoholes, 602
 aminas, 920
 consecuencias biológicas, 62-63
 mapa de potencial electrostático, 62, 602
 pares de bases en el ADN, 1103-1105
- Hidrógeno, molécula de, longitud de enlace, 12
 fuerza de enlace, 11
 orbitales moleculares, 21
- Hidrogenólisis, ésteres bencílicos, 1034
- Hidrolasa, 1041-1042
- Hidrólisis, **792**
 amidas, 814-815
 biológica, 809-810, 815
 ésteres, 809-811
 grasas, 809-810
 nitrilos, 768-769
 proteínas, 815
- Hidronio, ion, mapa de potencial electrostático, 145
- Hidroquinona, **631**
 a partir de quinonas, 631
- Hidroxiacético, ácido, pK_a , 756
- Hidróxido, ion, mapa de potencial electrostático, 53, 145
- Hidroxilación, alqueno, **234-236**
- Hidroxilación, aromática, 553-554
- Hidroxilo, grupo, efecto director, 566-567
 efecto inductivo, 563
 efecto orientador, 561
 efecto resonante, 563
- Hidruro, desplazamiento, **200-201**
- Hierro(III), bromuro de, bromación aromática, 548
- Hierro, reacción con nitroarenos, 928
- Hierro, sulfato de, LD_{50} , 26
- Hiperconjugación, **187**
 alquenos, 187
 estabilidad del carbocatión, 196
- Hiponatremia, 26
- Histamina, estructura, 965
- Histidina, mapa de potencial electrostático, 1021
 estructura y propiedades, 1019
- HMPA, véase Hexametilfosforamida
- Hoffmann, reacción de eliminación de, **936-938**
 ejemplo biológico, 937
 mecanismo, 937
 modelo molecular, 937
 regioquímica, 937
 regla de Zaitsev, 937
- Hoffmann, rearreglo, **933-934**
 mecanismo, 933-934
- Hoffmann, Roald, **1180**
- Hoffmann-La Roche Co., síntesis de vitamina C, 773
- HOMO, véase Orbital molecular de mayor energía ocupado
- Homocisteína, estructura, 1020
- Homolítico, **139**
- Homopolímero, **1210**
- Homotópico (RMN), **455**
- Hormiga, atrayente sexual, 805
- Hormona, **1082**
 adrenocortical, 1083
 sexual, 1082-1083
- HPLC, 432
- Hückel, Erich, **523**
- Hückel, regla $4n + 2$, **523**
 anión ciclopentadienilo, 525-526
 catión cicloheptatrienilo, 526-527
 ciclobutadieno, 523-524
 ciclooctatetraeno, 524
 explicación, 530-531
 imidazol, 529
 orbitales moleculares, 530-531
 piridina, 528
 pirimidina, 528
 pirrol, 528-529
- Hughes, Edward Davies, **636**
- Humano, genoma, tamaño, 1107, 1114
- Humuleno, estructura, 202
- Hund, regla de, **6**
- Ibuprofeno, quiralidad, 322
 estereoquímica, 321
 estructura, 34
 modelo molecular, 67, 321

- NSAIDs, 538
síntesis verde, 396
- Idosa, configuración, 982
-ilo, *fosfato de*, terminación del nombre de los fosfatos de acilo, 788
-ilo, terminación del nombre de los grupos alquilo, 83
- Iluro, **720**
- Imida, **929**
hidrólisis, 929
- Imidazol, aromaticidad, 529
basicidad, 923, 948
mapa de potencial electrostático, 60, 529
regla $4n + 2$ de Hückel, 529
- Imina, **710**
a partir de aldehídos, 710-712
a partir de cetonas, 710-712
dependencia del pH de la formación, 712
mecanismo de formación, 710-712
- IND, *véase* Investigacional, nuevo fármaco, 165
- Indol, aromaticidad, 533
estructura, 918
reacción de sustitución electrofílica, 951
- Indolmicina, biosíntesis, 864
- Inductivo, efecto, **37**, **562**
acidez del alcohol, 604
electronegatividad, 37
fuerza del ácido carboxílico, 758
sustitución electrofílica aromática, 562
- Infrarroja, espectroscopia, **422-431**
ácidos carboxílicos, 770-771
alcanos, 426-427
alcoholes, 428, 632-633
aldehídos, 428, 730-731
alquenos, 427
alquinos, 427
amidas, 822-823
aminas, 428, 952
anhídridos de ácido, 822-823
cetonas, 429, 730-731
cloruros de ácido, 822-823
compuestos aromáticos, 427-428, 534
compuestos carbonílicos, 428-429
derivados de ácido carboxílico, 822-823
elasticidad de los enlaces, 422
ésteres, 429, 822-823
éteres, 671
explicación, 422-423
fenoles, 633
lactonas, 822-823
movimientos moleculares, 422
nitrilos, 771
región de huellas digitales en, 423
regiones, 425
sales de amonio, 952-953
tabla de absorciones, 425
vibraciones, 422
- Infrarroja, radiación, espectro
electromagnético, 419, 422
energía, 422
frecuencias, 422
longitudes de onda, 422
- Infrarrojo, espectro, benzaldehído, 730
1-hexeno, 424
1-hexino, 424
ácido butanoico, 771
ciclohexano, 436
ciclohexanol, 633
ciclohexanona, 730
ciclohexeno, 436
ciclohexilamina, 952
cloruro de trimetilamonio, 953
etanol, 421
éter dietílico, 671
fenilacetaldehído, 430
fenilacetileno, 431
fenol, 633
hexano, 424
tolueno, 534
- Ingold, Christopher Kelk, **181**, 188, 363
- Iniciación, paso de (radicales), **140**
-ino, terminación del nombre de los alquinos, 259
- Insaturación, grado de, **174**
- Insaturada, cetona, reacciones de adición conjugada, 725-729
- Insaturado, **174**
- Insaturado, aldehído, reacciones de adición conjugada, 725-729
- Insulina, estructura, 1035
- Integración (RMN), **459**
- Interacción, no covalente, **61-63**
tipos, 61-63
- Intercambio, número de (enzima), **1041**
- Intermediario, *véase* Reacción, intermediario de
- Intoxicación, analizador, prueba, 637
- Intramolecular, reacción aldólica, 886-888
mecanismo, 887
- Intrón (ADN), **1109**
- Invertido, azúcar, **999**
- Investigacional, nuevo fármaco (IND), 165
- Iónico, cromatografía de intercambio, análisis de aminoácidos, 1030
- Iónico, par, **375**
reacción S_N1 , 375
- Iónicos, líquidos, química verde, 956-957
estructuras, 956
propiedades, 957
- IPP, *véase* Isopentenilo, difosfato de IR, *véase* Infrarrojo
- Isoamilo, grupo, **89**
- Isobutano, modelo molecular, 80
- Isobutileno, polimerización, 1207
- Isobutilo, grupo, **84**
- Isocianato, rearreglo de Hofmann, 933-934
- Isoléctrico, punto (pI), **1024**
cálculo, 1024
tabla, 1018-1019
- Isoleucina, metabolismo, 911
modelo molecular, 304
estructura y propiedades, 1018
- Isomerasa, 1041-1042
- Isómero, conformacional, **93**
- Isómeros, **81**
alcanos, 80-81
alqueno, 179-180
cis-trans, **112**
constitucional, **81**
diaestereómeros, 302-303
enantiómeros, 290
epímeros, 303
estereoisómeros, **112**
repaso, 309-311
tipos, 310-311
- Isonitrilo, estructura, 404
- Isopentenilo, difosfato de, biosíntesis, 1072-1075
biosíntesis de geraniol, 382
isomerización, 1077
terpenoides a partir de, 1076-1078
- Isopreno, calor de hidrogenación, 484
absorción de UV, 503
estructura, 178
síntesis industrial, 483
- Isopreno, regla, terpenos, **203**
- Isopropilo, carbocatión, mapa de potencial electrostático, 196
- Isopropilo, grupo, **84**
- Isoquinolina, aromaticidad, 533
reacción de sustitución electrofílica, 951
- Isotáctico, polímero, **1209**
- Isótopo, **4**

- IUPAC, nomenclatura, **86**
 sistema antiguo, 177
 sistema nuevo, 177
- J*, véase Constante de acoplamiento, 462
- Jabón, 1064-1065
 historia, 1064
 manufactura, 1064
 mecanismo de acción, 1064-1065
 micelas, 1064-1065
- K_a , constante de acidez, **50**
 K_b , constante de basicidad, **921**
- Kekulé, Friedrich August, **7**
 Kekulé, estructura de, **9**
- K_{eq} , constante de equilibrio, **152**
- Kiliani Heinrich, **994**
 Kiliani-Fischer, síntesis de, 994-995
- Kimball, George, 216
- Kishner, N. M., **715**
- Knoevenagel, reacción de, 913
- Knowles, William S., 734, **1027**
- Kodel, estructura de, 1222
- Koenigs-Knorr, reacción de, 990
 efecto de grupo vecino en, 990-991
 mecanismo de, 990
- Krebs, ciclo de, véase Cítrico, ciclo del ácido
- Krebs, Hans Adolf, **1154**
- L azúcar, **980**
 proyecciones de Fischer, 980-981
- Labetalol, síntesis, 920
- Laboratorio, reacción de, comparación con reacción biológica, 162-164
- Lactama, **816**
 aminas a partir de, 816
 reacción con $LiAlH_4$, 816
- Láctico, ácido, configuración, 299
 enantiómeros, 290
 estructura, 753
 modelo molecular, 292
 resolución, 308-309
- Lactona, **809**
 alquilación, 861-862
 espectroscopia de IR, 822-823
 reacción con LDA, 861-862
- Lactosa, modelo molecular, 999
 dulzor, 1005
 estado natural, 999
 estructura, 999
- Lanosterol, biosíntesis, 1084-1089
 estructura, 203
 mecanismo de biosíntesis, 1086-1087
- rearreglos de carbocationes, 1085-1089
- Lapworth, Arthur, **707**
- Látex, caucho a partir del, 245
 vulcanización, 245-246
- Laureno, síntesis, 875
- Láurico, ácido, estructura, 1062
- LD_{50} , **25**
 tabla, 26
- LDA, véase Diisopropilamido de litio
- LDL, enfermedad cardiaca, 1090-1091
- Le Bel, Joseph Achille, 7-8
- Leucina, biosíntesis, 913, 1177
 estructura y propiedades, 1018
 metabolismo, 911
- Leucotrieno E_4 , estructura, 1068
- Leuprolida, estructura, 1056
- Levorrotatorio, **295**
- Lewis, ácido de, **57-58**
 ejemplos, 58
 reacciones, 57-58
- Lewis, base de, **57**, 59-60
 ejemplos, 59
 reacciones, 59-60
- Lewis, estructura, **9**
 resonancia, 43
- Lewis, Gilbert Newton, **8**
- Lexano, estructura y usos, 819, 1213
- L-fucosa, biosíntesis, 1015
 estructura, 996
- Liasa, 1041-1042
- Licopeno, estructura, 483
- Lidocaína, modelo molecular, 101
- Ligasa, 1041-1042
- Limoneno, biosíntesis, 211, 1078
 enantiómeros, 318
 modelo molecular de los enantiómeros, 318
 olor de los enantiómeros, 318
- Linalilo, difosfato de, biosíntesis, 1078
- Lindlar, catalizador, **268**
- Línea-enlace, estructura, **9**
- Linoleico, ácido, estructura, 1062
- Linolénico, ácido, modelo molecular, 1063
 estructura, 1062
- Lipasa, mecanismo, 1130-1132
- Lipídica, bicapa, **1067**
 estructura, 1067
- Lípido, **1060**
 clasificación, 1060
- Lipitor, estructura, 105, 516
- Lipoamida, estructura y función, 1153-1154
- Lipoico, ácido, estructura y función, 1153-1154
 estructura, 1045
- Lipoproteína, enfermedad cardiaca, 1090-1091
- Líquida, cromatografía, **432**
- Lisérgico, ácido, dietilamida del, estructura, 963
- Lisina, estructura y propiedades, 1019
- Lisozima, espectro de masas MALDI-TOF, 417-418
 pI, 1024
- Litio, diisopropilamido de, formación, 851
 propiedades, 851
 reacción con cetonas, 851, 861-862
 reacción con ciclohexanona, 851
 reacción con ésteres, 861-862
 reacción con lactonas, 861-862
 reacción con nitrilos, 861-862
- Litio, diorganocobre, reactivo de, véase Gilman, reactivo de
- Litio, hidruro de aluminio, reacción con aldehídos, 610
 reacción con ácidos carboxílicos, 611-612
 reacción con cetonas, 610
 reacción con ésteres, 611-612
- Litio, reacción con alquinos, 269-270
- Litocólico, ácido, estructura, 1082
- Lixosa, configuración, 982
- Localizador, nomenclatura IUPAC, 87
- Longitud de enlace, **12**
- Loratadina, estructura, 206
- Lotaustralina, estructura, 766
- LUMO, véase Orbital molecular de menor energía desocupado
- Luz, plano de la, polarizada, 294
 velocidad, 420
- Magnética, imagen por resonancia, **468-469**
 usos, 469
- Magnético, campo, espectroscopia de RMN, 441-442
- Malato, a partir de fumarato, 221-222
- MALDI-TOF, espectrometría de masas, 417-418
- Maleico, ácido, estructura, 753
- Málico, ácido, estructura, 753
 inversión de Walden, 359-360
- Malónico, éster, ácidos carboxílicos a partir de, 856-858
 descarboxilación, 857
 pK_a , 852

- Malónico, éster, síntesis, **856-858**
intramolecular, 857-858
- Maltosa, enlace α 1 \rightarrow 4, 998
estructura, 998
modelo molecular, 998
mutarrotación, 998
- Maní, aceite de, composición, 1062
- Manicona, síntesis, 805
- Mannich, reacción de, 915
- Manosa, biosíntesis, 1011
configuración, 982
conformación de silla, 126
modelo molecular, 126
- Manteca, composición, 1062
- Mantequilla, composición, 1062
- Margarina, fabricación, 1063
- Markovnikov, regla de, **191-193**
adiciones a alquenos, 191-193
adiciones a alquinos, 263
estabilidad del carbocatión, 192-193
hidroboración, 224-225
oximercuración, 222
postulado de Hammond, 198-199
- Markovnikov, Vladimir Vassilyevich, **192**
- Masa, número de (A), **4**
- Masas, espectro de, **410**
1-butanol, 635
2,2-dimetilpropano, 412
2-hexano, 415
2-metil-2-pentanol, 416
2-metil-2-penteno, 415
2-metilpentano, 435
5-metil-2-hexanona, 733
comparación por computadora, 412
etilciclopentano, 414
hexano, 413
interpretación, 409-413
lisozima, 417-418
metilciclohexano, 414
N-etilpropilamina, 955
propano, 411
- Masas, espectrometría de (MS), **409**
alcanos, 412-413
alcoholes, 415, 635
aldehídos, 416, 732
aminas, 416, 954-955
biológica, 417-418
catión radical, 409-410
cetonas, 416, 732
compuestos carbonílicos, 416
fragmentación, 410-413
ion molecular, 410
ionización MALDI, 417-418
ionización por electrorroció, 417-418
ionización por impacto electrónico, 409-410
ionización suave, 412
pico base, 410
pico progenitor, 410
rearrreglo de McLafferty, 416, 732
regla del nitrógeno, 954-955
sector magnético, 409-410
tiempo de vuelo, 417-418
- Masas, espectrómetro de, doble
enfoque, 411
medición de masas exacta, 411
operación, 409-410
tipos, 409
- Maxam-Gilbert, secuenciación de ADN, 1112
- Mayor, ranura (ADN), 1104-1105
- McLafferty, Fred Warren, **732**
- McLafferty, rearrreglo de, **416, 732**
- Mecanismo (reacción), **139**
alcoximercuración, 656
aldolasa, 901-902, 1147
alquilación de acetiluros, 272
aminación reductiva, 931
biosíntesis de difosfato de isopentilo, 1073
biosíntesis de lanosterol, 1086-1087
biosíntesis de prostaglandinas, 243-244
bromación alílica, 339-340
bromación aromática, 548-549
bromación de alquilbenceno, 578
bromación de cetonas, 847-848
carboxilación de Grignard, 763
carboxilación mediada por biotina, 1141
catabolismo de grasas, 1133-1136
ciclo del ácido cítrico, 1155-1159
citrato sintasa, 1047
cloración aromática, 550
cloración de alcanos, 335-336
degradación de Edman, 1032
descarboxilación oxidativa, 1151-1153
deshidratación de alcoholes con ácido, 620-621
deshidratación de alcoholes con POCl₃, 621-622
epoxidación de alquenos, 234
fenol a partir del cumeno, 629-630
formación de acetales, 717-718
formación de amidas con DCC, 797-798
formación de cloruros de ácido con SOCl₂, 795
formación de bromhidrinas, 219
formación de cianohidrinas, 707
formación de diclorocarbenos, 227
formación de enaminas, 713
formación de enoles, 843-844
formación de iminas, 710-712
formación de ion bromonio, 216-217
glucólisis, 1143-1150
gluconeogénesis, 1159-1165
hidratación de aldehídos, 705-706
hidratación de alquenos, 221
hidratación de alquinos, 264-265
hidratación de cetonas, 705-706
hidroboración, 224-225
hidrogenación, 230-231
hidrólisis de amidas, 814-815
hidrólisis de ésteres, 809-811
hidrólisis de grasas, 1130-1132
hidrólisis de nitrilos, 768-769
hidroxilación biológica aromática, 553-554
mutarrotación, 986
nitración aromática, 551-552
oxidación de alcoholes, 625
oxidación de aldehídos, 701
oximercuración, 222
polar, **139**, 142-146
polimerización de alquenos, 240-241
radicales, **139**, 140-142
reacción aldólica, 879-880
reacción aldólica intramolecular, 887
reacción de acilación de Friedel-Crafts, 557-558
reacción de adición conjugada de compuestos carbonílicos, 725-726
reacción de adición electrofílica, 147-148, 188-189
reacción de adición nucleofílica, 702
reacción de alquilación de Friedel-Crafts, 554-555
reacción de anillación de Robinson, 899-900
reacción de Cannizzaro, 724
reacción de ciclación de Dieckmann, 892-893
reacción de condensación de Claisen, 888-889

- reacción de condensación de compuestos carbonílicos, 877-878
 reacción de Diels-Alder, 493
 reacción de eliminación de Hofmann, 937
 reacción de enamina de Stork, 897-898
 reacción de esterificación de Fischer, 796
 reacción de Grignard, 708-709
 reacción de Hell-Volhard-Zelinskii, 849
 reacción de Koenigs-Knorr, 990
 reacción de Michael, 894-895
 reacción de Sandmeyer, 943
 reacción de sustitución α , 842, 845
 reacción de sustitución nucleofílica aromática, 573
 reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, 790
 reacción de Wittig, 720-721
 reacción de Wolff-Kishner, 715-716
 reacción E1, 391-392
 reacción E1cB, 393
 reacción E2, 386
 reacción organometálica acoplada, 347
 reacción S_N1 , 373-375
 reacción S_N2 , 363-364
 reacciones de adición de alquinos, 263
 reacciones del FAD, 1134-1135
 rearreglo de Claisen, 660
 rearreglo de Curtius, 935
 rearreglo de Hofmann, 933-934
 reducción de alquinos con Li/NH_3 , 269-270
 reducción de amidas, 816
 reducción de ésteres, 812
 ruptura de epóxidos catalizada por ácidos, 234-235, 662-663
 ruptura de epóxidos catalizada por bases, 665
 ruta de β -oxidación, 1133-1136
 saponificación, 809-810
 síntesis de éteres de Williamson, 655
 sulfonación aromática, 552-553
 sustitución electrofílica aromática, 548-549
 tipos, 139
 transaminación, 1167
 transaminación de aminoácidos, 1166-1168
 yodación aromática, 551
 Meerwein, reactivo de, 680
 Meerwein-Ponndorf-Verley, reacción de, 746
 Meisenheimer, complejo de, **573**
 Meisenheimer, Jacob, **573**
 Melmac, estructura, 1223
 Menor, ranura (ADN), 1104-1105
 Mensajero, ARN, **1107**
 codones, 1109-1110
 traducción, 1109-1111
 Menteno, mapa de potencial electrostático, 74
 grupos funcionales, 74
 Mentilo, cloruro de, reacción E1, 392
 reacción E2, 390
 Mentol, modelo molecular, 117
 estructura, 117
 Mercapto, grupo, **667**
 Mercúrico, trifluoroacetato, alcoximercuración, 656
 Mercurinio, ion, **222**
 Merrifield, Robert Bruce, **1036**
 Merrifield, síntesis en fase sólida de péptidos, 1036-1038
 Meso, compuesto, **305**
 plano de simetría, 305
 Meso-tartárico, ácido, modelo molecular, 305
 Mestranol, estructura, 287
 Meta (*m*), **519**
 Meta, grupo director, **561**
 Metabolismo, **1126**
 Metacrílico, ácido, estructura, 753
 Metandrostenolona, estructura y función, 1083
 Metanetiolo, ángulos de enlace, 20
 estructura, 20
 mapa de potencial electrostático, 167
 modelo molecular, 20
 momento dipolar, 39
 pK_a , 604
 Metanfetamina, síntesis, 966
 Metano, ángulos de enlace, 13
 cloración, 335-338
 estructura, 13
 fuerzas de enlace, 13
 longitudes de enlace, 13
 modelo molecular, 13, 80
 orbitales híbridos sp^3 , 12-13
 pK_a , 271
 reacción con Cl_2 , 140-141
 Metanol, ángulos de enlace, 19-20
 enlace covalente polar, 37
 estructura, 20
 mapa de potencial electrostático, 37, 55, 56, 144, 602
 modelo molecular, 20
 momento dipolar, 39
 orbitales híbridos sp^3 , 19-20
 pK_a , 604
 síntesis industrial, 599
 toxicidad, 599
 usos, 599
 1,6-metanonaftaleno, modelo molecular, 540
 Metil litio, mapa de potencial electrostático, 37, 143
 enlace covalente polar, 37
 3-metil-3-butenol-1-ol, espectro de RMN- 1H , 647
 2-metil-2-butanol, espectro de RMN- 1H , 464
 6-metil-5-hepteno-2-ol, espectro de DEPT-RMN, 451
 5-metil-2-hexanona, espectro de masas, 733
 2-metil-3-pentanol, espectro de masas, 416
 2-metil-2-penteno, espectro de masas, 415
 2-metil-1-propanol, espectro de RMN- ^{13}C , 453
 Metil, propílico éter, espectro de RMN- ^{13}C , 672
 9-metiladenina, mapa de potencial electrostático, 1121
 Metilamina, ángulos de enlace, 19
 estructura, 19
 mapa de potencial electrostático, 56, 922
 modelo molecular, 19
 momento dipolar, 39
 orbitales híbridos sp^3 , 19
 Metilarbutina, síntesis, 990
 2-metilbutano, modelo molecular, 80
 2-metilciclohexanona, quiralidad, 293
 modelo molecular, 293
 1-metilciclohexeno, espectro de RMN- ^{13}C , 454
 Metilciclohexano, interacciones 1,3-diaxiales, 123
 conformaciones, 123
 espectro de masas, 414
 modelo molecular, 123, 293
 1-metilciclohexanol, espectro de RMN- 1H , 468
 Metileno, grupo, **178**
 Metilmagnesio, cloruro de, mapa de potencial electrostático, 708

- Metilmagnesio, yoduro de, mapa de potencial electrostático, 345
- Metilo 2,2-dimetilpropanoato de, espectro de RMN-¹H, 459
- Metilo, α -cianoacrilato, polimerización, 1208
- Metilo, acetato de, mapa de potencial electrostático, 791
espectro de RMN-¹³C, 443
espectro de RMN-¹H, 443
- Metilo, anión, mapa de potencial electrostático, 271
estabilidad, 271
- Metilo, carbocación, mapa de potencial electrostático, 196
- Metilo, fosfato de, ángulos de enlace, 20
estructura, 20
modelo molecular, 20
- Metilo, grupo, **83**
efecto director, 565-566
efecto inductivo, 562
efecto orientador, 561
quiral, 407
- Metilo, propanoato de, espectro de RMN-¹³C, 450
- Metilo, salicilato de, como agente saborizante, 600
- Metilo, tioacetato de, mapa de potencial electrostático, 791
- 2-metilpentano, espectro de masas, 435
- 2-metilpropano, modelo molecular, 80
- 2-metilpropeno, calor de hidrogenación, 187
- Metionina, biosíntesis, 743
estructura y propiedades, 1018
modelo molecular, 302
S-adenosilmetionina a partir de, 669
- Metóxido, ion, mapa de potencial electrostático, 56, 606
- Mevalonato, descarboxilación, 1075
biosíntesis de terpenoides, 1071-1078
difosfato de isopentilo a partir de, 1072-1075
- Micela, **1064**
- Micomicina, estereoquímica, 330
- Microondas, espectro electromagnético, 419
- Michael, Arthur, **894**
- Michael, reacción de, **894-895**
aceptores, 895
donadores, 895
mecanismo, 894-895
- reacción de anillación de Robinson, 899-900
- Miel, azúcares en la, 999
- Mineralcorticoide, **1083**
- Mirceno, estructura, 202
- Mirístico, ácido, catabolismo, 1137
estructura, 1062
- Mitomicina C, estructura, 970
- Mixta, reacción aldólica, 885-886
requerimientos, 885-886
- Mixta, reacción de condensación de Claisen, 890-891
- Mofeta, olor, causa, 667
- Molar, absortividad, **502**
- Molécula, **8**
estructuras condensadas, 22
estructuras de electrón-punto, 9
estructuras de esqueleto, 23
estructuras de Kekulé, 9
estructuras de línea-enlace, 9
- Molecular(es), orbital(es), **21**
1,3,5-hexatrieno, 1180
1,3-butadieno, 485-486, 1179
benceno, 522, 531
de antienlace, **22**
de enlace, **22**
degenerados, 522
dieno conjugado, 485-486
enonas, 882-883
etileno, 1179
radical alílico, 341,
regla $4n + 2$ de Hückel, 530-531
- Molecular, ion (M⁺), **410**
- Molecular, masa, determinación espectral de masas, 411
- Molecular, mecánica, 130
- Molecular, modelo, dopamina, 930
(-)-limoneno, 318
(+)-limoneno, 318
(*S*)-ibuprofeno, 321
1,6-metanonaftaleno, 540
2-metilbutano, 80
2-metilciclohexanona, 293
2-metilpropano, 80
acetaminofeno, 29
acetileno, 18
ácido cítrico, 28
ácido láctico, 292
ácido linolénico, 1063
ácido *meso*-tartárico, 305
ácido *p*-aminobenzoico, 25
adenina, 67
ADN, 63, 1105
adrenalina, 323
alanilserina, 1028
alanina, 28, 1016
- alcanfor, 129
arecolina, 79
ARNt, 1111
aspartame, 29
aspirina, 17
barra y esfera, 61
bote torcido del ciclohexano, 118
bromociclohexano, 121
butano, 80
celobiosa, 998
ciclobutano, 116
ciclododecapentaeno, 525, 540
ciclohexano, interconversión del anillo, 121
ciclopentano, 116
ciclopropano, 111, 115
cicutina, 28
cis-1,2-dimetilciclohexano, 125
cis-1,2-dimetilciclopropano, 111
cis-2-buteno, 179, 185
cis-decalina, 128, 1080
citosina, 67
citrato sintasa, 1046
colesterol, 1081
conformación eclipsada del etano, 94
dimetilpropano, 80
disulfuro de dimetilo, 20
eliminación de Hofmann, 937
enflurano, 294
epibatidina, 332
espacio compactado, 61
esteárico, ácido, 1062
esteroide, 1080
etano, 14, 80
etano escalonado, 94
etileno, 16
fenilalanina, 101
fluoxetina, 319
fosfato de metilo, 20
fosfato de oseltamivir, 130
geometría anti periplanar, 387
geometría sin periplanar, 387
glucosa, 119, 126
hélice α , 1039
hexoquinasa, 163
ibuprofeno, 67
isobutano, 80
isoleucina, 304
lactosa, 999
lámina β plegada, 1039
lidocaína, 101
maltosa, 998
manosa, 126
mentol, 117
metano, 13, 80

- metanol, 20
 metanotiol, 20
 metilamina, 19
 metilciclohexano, 123, 293
 metionina, 302
 naftaleno, 66
 norbornano, 129
p-bromoacetofenona, 449
 pentano, 80
 piperidina, 939
 propano, 80, 95
 proyecciones de Newman, 93
 sacarosa, 999
 serilalanina, 1028
 seudoefedrina, 324
 silla, ciclohexano, 117
 Tamiflu, 130
ter-butilico, carbocación, 195
 testosterona, 129
 tipos, 61
trans-1,2-dimetilciclohexano, 126
trans-1,2-dimetilciclopropano, 111
trans-2-buteno, 179, 185
trans-decalina, 128, 1080
 treosa, 294
 trimetilamina, 919
 vitamina C, 772
- Molecular, orbital (OM), teoría, **21-22**
 Molozónido, **237**
 Monómero, **239**
 Monosacárido, **974**
 anómeros, 984-986
 configuraciones, 982
 esenciales, 996-997
 ésteres, 988
 éteres, 988
 formas cíclicas, 984-986
 fosforilación, 991
 glucósidos, 989-990
 hemiacetales, 984-986
 osazonas a partir de, 1013
 oxidación, 992-994
 proyecciones de Fischer, 977-978
 reacción con anhídrido acético, 988
 reacción con yodometano, 988
 reducción, 992
véase también Aldosa
- Monoterpenoide, **203, 1071**
 Moore, Stanford, **1030**
 Morfina, biosíntesis, 969
 estructura, 64
 rotación específica, 296
- Mosca, atrayente sexual de la, 255
 Móvil, fase, cromatografía, 432
 MRI, *véase* Magnética, imagen por resonancia, 468-469
- MS, *véase* Masas, espectrometría de
 Multiplete (RMN), **460**
 tabla, 462
- Mullis, Kary Banks, **1117**
 Muscalure, estructura, 287
 Mutarrotación, **985-986**
 glucosa, 985-986
 mecanismo, 986
- Mylar, estructura, 819
myo-inositol, estructura, 135
- n* (normal), 461
n + 1, regla de, **461**
N,N-dimetilriptamina, mapa de potencial electrostático, 952
N-acetilgalactosamina, estructura, 996
N-acetilglucosamina, biosíntesis, 817
 estructura, 996
N-acetilneuramínico, ácido, estructura, 996
- Naftaleno, aromaticidad, 532
 absorciones de RMN-¹³C, 536
 mapa de potencial electrostático, 532
 modelo molecular, 66
 reacción con Br₂, 532
 regla *4n* + 2 de Hückel, 532
 representación de orbitales, 532
 resonancia, 532
- Naproxeno, NSAIDs, 538
 estructura, 34
- Natta, Giulio, **1209**
- Natural, caucho, estructura, 245
 Natural, gas, composición, 99
- Naturales, productos, fármacos a partir de, 164
- N*-bromosuccinimida, formación de bromohidrinas, 219-220
 reacción con alquenos, 219-220, 339-340
 reacción con alquilbencenos, 578
- NBS, *véase* *N*-bromosuccinimida
- NDA, *véase* Nueva aplicación de fármacos, 165
- Neomentilo, cloruro de, reacción E2, 390
- Neopentilo, grupo, **89**
 reacción S_N2, 366
- Neopreno, síntesis y usos, 499
- N*-etilpropilamina, espectro de masas, 955
- Newman, Melvin S., **93**
 Newman, proyección de, **93**
 modelo molecular, 99
- Nicotina, estructura, 30, 916
- Nicotinamida adenina, dinucleótido (reducida), reducciones biológicas, 610-611
- Nicotinamida adenina, dinucleótido de, oxidaciones biológicas, 625-626
 estructura, 725, 1044
 reacciones, 725
- Ninhidrina, reacción con aminoácidos, 1030
- Nitración (aromática), 551-552
- Nítrico, ácido, pK_a, 51
- Nitrilo(s), **754**
 a partir de amidas, 766-767
 a partir de sales de arenodiazonio, 942
 ácidos carboxílicos a partir de, 762-763, 768-769
 alquilación, 861-862
 amidas a partir de, 768-769
 aminas a partir de, 769
 cetonas a partir de, 769
 espectroscopia de IR, 771
 espectroscopia de RMN, 771
 estado natural, 766
 hidrólisis, 762-763, 768-769
 mecanismo de hidrólisis, 768-769
 nomenclatura, 754
 pK_a, 852
 reacción con LDA, 861-862
 reacción con LiAlH₄, 769
 reacción con reactivos de Grignard, 769
 reacciones, 767-769
 reducción, 769
 síntesis, 766-767
- Nitrilo, caucho, polímero, estructura y usos, 1211
- Nitrilo, grupo, efecto director, 568-569
 efecto inductivo, 562
 efecto orientador, 561
 efecto resonante, 562
- Nitro, compuesto, reacciones de Michael, 895
- Nitro, grupo, efecto director, 568-569
 efecto inductivo, 562
 efecto orientador, 561
 efecto resonante, 562
- Nitroareno, arilaminas a partir de, 927-928
 reacción con hierro, 928
 reacción con SnCl₂, 928
 reducción, 927-928
- Nitrobenzeno, anilina a partir de, 552
 reducción, 552
 síntesis, 552

- Nitrógeno, hibridación, 19
 Nitrógeno, regla de espectrometría de masas, **954-955**
 Nitronio, ion, 551-552
 mapa de potencial electrostático, 552
 Nitroso, ácido, reacción con aminas, 941
 NME, *véase* Nueva entidad molecular, 164
 N-metilciclohexilamina, espectro de RMN-¹³C, 954
 espectro de RMN-¹H, 953
 N-metilguanina, mapa de potencial electrostático, 1121
 N-metilmorfolina, N-óxido de, reacción con osmatos, 235-236
 NMO, *véase* N-metilmorfolina, N-óxido de,
 Nodo, **5**
Nombramiento, *véase* Nomenclatura
 Nomenclatura, anhídridos de ácido, 786
 ácidos carboxílicos, 752-753
 alcanos, 86-90
 alcoholes, 600-601
 aldehídos, 696-697
 aldosas, 981-982
 alfabetización y, 90
 alquenos, 176-178
 alquinos, 259-260
 amidas, 787
 aminas, 917-918
 aminas heterocíclicas, 918
 cetonas, 697
 cicloalcanos, 108-110
 cicloalquenos, 177
 cicloalquenos trisustituídos, 236
 ciclohexanos trisustituídos, 663
 compuestos aromáticos, 518-519
 derivados de ácido carboxílico, 786-788
 eicosanoides, 1069
 enzimas, 1042
 ésteres, 787
 éteres, 653
 fenoles, 601
 fosfato de acilo, 788
 grupos alquilo, 83, 88-89
 haluros de ácido, 786
 haluros de alquilo, 333-334
 nitrilos, 754
 prostaglandinas, 1069
 sistema antiguo IUPAC, 177
 sistema nuevo IUPAC, 177
 sulfuros, 668
 tioésteres, 787
 tioles, 667
 Nomex, estructura, 1222
 Nootkatona, estructura, 293
 Norbornano, modelo molecular, 129
 Norepinefrina, adrenalina a partir de, 382-383
 biosíntesis, 577
 Noretindrona, estructura y función, 1083
 Normal (*n*), alcano, **80**
 Novolac, resina de, 506
 Noyori, Ryoji, 734
 NSAID, **537**
 N-terminal, aminoácido, **1028**
 Nuclear, espín, núcleos comunes, 442
 RMN, 441-442
 Nuclear, resonancia magnética, espectroscopia (RMN), **440**
 ácidos carboxílicos, 771
 alcoholes, 634
 aldehídos, 731-732
 amidas, 823-824
 aminas, 953-954
 anhídridos de ácido, 823-824
 asignación de señales de ¹³C, 451
 cetonas, 731-732
 cloruros de ácido, 823-824
 compuestos aromáticos, 457-458, 534-536
 constantes de acoplamiento, 462
 corriente anular, 535
 DEPT-RMN, 451-452
 derivados de ácido carboxílico, 823-824
 desdoblamiento espín-espín, 460-463
 desplazamientos químicos de ¹³C, 448
 desplazamientos químicos de ¹H, 457-458
 energía de radiofrecuencia, 442
 epóxidos, 671-672
 escala de tiempo, 444-445
 escala delta, 445-446
 ésteres, 823-824
 éteres, 671-672
 fenoles, 634
 FT-RMN, 447-448
 fuerza de campo, 442
 giros de espín, 441
 gráficas, 445
 integración, 459
 multipletes, 460-462
 nitrilos, 771
 niveles de energía, 442
 principio, 441-442
 protección, 442
 protón, equivalencia, 454-456
 protones alílicos, 457-458
 protones diaestereotópicos, 456
 protones enantiotópicos, 455
 protones homotópicos, 455
 protones vinílicos, 457-458
 pulsado, 448
 regla *n* + 1, 461
 señal de calibración, 445
 señal promedio, 447-448
 señales traslapadas, 465
 tamaño de las señales de ¹³C, 449
 tamaño de las señales de ¹H, 467
 usos de la resonancia de ¹³C, 453-454
 usos de la resonancia de ¹H, 467-468
 Nuclear, resonancia magnética, espectrómetro de, fuerza del campo, 442
 operación, 444
 Nucleico, ácido, **1100**
véase Desoxirribonucleico, ácido, estructura del ácido ribonucleico, 1103
 Núcleo, tamaño, 4
 Nucleofílica, reacción de adición a compuestos carbonílicos **689**, **702-704**
 catálisis ácida, 706
 catálisis básica, 705-706
 impedimento estérico, 703
 mecanismo, 702
 trayectoria, 703
 variaciones, 702-703
 Nucleofílica, reacción de sustitución aromática, **572**
 limitaciones, 573-574
 mecanismo, 573
 Nucleofílica, reacción de sustitución, **360**
 ejemplos biológicos, 381-383
 resumen, 393-394
véase S_N1, reacción, S_N2, reacción
 Nucleofilicidad, **367**
 basicidad, 368
 tabla, 368
 tendencia, 368
 Nucleofílico, reacción de sustitución en el grupo acilo, **691**, **789-792**
 ácidos carboxílicos, 794-800
 amidas, 814-816
 anhídridos de ácido, 806-807
 cloruros de ácido, 800-805

- ésteres, 809-812
 haluros de ácido, 800-805
 mecanismo, 790
 mecanismo abreviado, 1140
 reactividad, 790-791
 tipos, 792
- Nucleófilo, **145**
 características, 149-151
 ejemplos, 145
 flechas curvas, 149-151
 mapas de potencial electrostático, 145
 reacción S_N1 , 378
 reacción S_N2 , 367-368
- Nucleósido, **1100**
- Nucleótido, **1100**
 extremo 3', **1103**
 extremo 5', **1103**
- Nueva aplicación de fármacos (NDA), 165
- Nueva entidad molecular (NME), número de, 164
- Nuevo sistema de nomenclatura de la IUPAC, 177
- Nailon, **820**
 fabricación, 820
 nomenclatura, 820
 usos, 820
- Nailon 10,10, usos, 1222
- Nailon 6, estructura, 819
 síntesis, 1213
- Nailon 66, estructura, 819
 síntesis, 1213
- Ocimeno, estructura, 207
- Octano, número de (combustible), **100**
- Octeto, regla del, 8
- oico, ácido, terminación del nombre de los ácidos carboxílicos, 752
- Okazaki, fragmentos de, replicación de ADN, 1107
- ol, terminación del nombre de los alcoholes, 601
- Olah, George Andrew, **217**
- Olefina, **172**
- Oleico, ácido, estructura, 1062
- Oligonucleótido, **1114**
 síntesis, 1114-1116
- Oliva, aceite de, composición, 1062
- ona, terminación del nombre de las cetonas, 697
- Onda, ecuación de, 4
- Onda, función de, **4**
 orbitales moleculares, 21-22
- Onda, longitud de (λ), **419-420**
- Onda, número de, **422**
- onitrilo, terminación del nombre de los nitrilos, 754
- Óptica, actividad, 294-296
 medición, 295
- Ópticamente activo, **295**
- Ópticos, isómeros, **297**
- Orbital, **4**
 energías, 5
 formas, 5-6
 hibridación, 12-20
- Orbital molecular de enlace, **22**
- Orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO), **500, 1181**
 espectroscopia de UV, 500
 reacciones de cicloadición, 1188-1189
 reacciones electrocíclicas, 1183-1186
- Orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO), **500, 1181**
 reacciones de cicloadición, 1188-1189
- Orgánica, química, **3**
 fundamentos, 1-2
 fuerza vital, 2
- Orgánica, síntesis, enantioselectiva, 734-735
 estrategia, 274-277
- Orgánicas, reacciones, convenciones para escritura, 190
 tipos, 137-138
- Orgánicas, sustancias químicas, número, 73
 toxicidad, 25-26
- Orgánicos, compuestos, número, 3
 enlaces covalentes polares, 142-143
 nivel de oxidación, 349
 tamaño, 3
- Organoborano, a partir de alquenos, 223-225
 reacción con H_2O_2 , 223-225
- Organocobre, reactivo de, reacciones de adición conjugada de compuestos carbonílicos, 728-729
- Organodifosfato, reacciones de sustitución biológica, 381-382
- Organoestaños, compuesto de, reacción con organohaluros, 347-348
- Organofosfato, ángulos de enlace, 20
 orbitales híbridos, 20
- Organohaluro(s), **332**
 estado natural, 351-352
 número, 351
- reacción con reactivos de Gilman, 346-347
 reacción con reactivos de organopaladio, 347-348
 usos, 332
 usos biológicos, 352
véase también Haluro de alquilo
- Organomagnesio, haluro de, *véase* Reactivo de Grignard
- Organomercurio, compuestos de, reacción con $NaBH_4$, 222
- Organometálica, reacción acoplada, 346-347
 mecanismo, 347
- Organometálico, compuesto, **345**
 polaridad, 143
- Organopaladio, compuesto de, reacción con organohaluros, 347-348
- Orlon, estructura y usos, 242
- orto (*m*), **519**
- orto y para, grupo director, **561**
- osa, terminación del nombre de los carbohidratos, 975
- Osazona, 1013
- Oseltamivir, fosfato de, modelo molecular, 130
- Osmato, **235**
- Osmio, tetraóxido de, reacción con alquenos, 235-236
 toxicidad, 235
- Oxálico, ácido, estructura, 753
- Oxaloacético, ácido, estructura, 753
- Oxetano, reacción con reactivos de Grignard, 680
- Oxicodona, estructura, 1
- Oxidación, **233, 348**
 alcoholes, 623-626
 aldehídos, 700-701
 aldosas, 992-994
 alquenos, 233-236
 biológica, 625-626
 fenoles, 631
 sulfuros, 670
 tioles, 668
- Oxidación, nivel de, tabla, 349
- Oxidativa, descarboxilación, mecanismo, 1151-1153
 catabolismo de piruvato, 1151
- Oxidorrductor, 1041-1042
- Oxígeno, hibridación, 20
- o*-xileno, ozonólisis, 542
- Oxima, **712**
 a partir de aldehídos, 712
 a partir de cetonas, 712

- Oximercuración, **222**
 mecanismo, 222
 regioquímica, 222
- Oxirano, **233**
- Oxo, grupo, **698**
- Oxycontin, estructura, 1
- Ozónido, **237**
 peligro, 237
- Ozono, preparación, 237
 reacción con alquenos, 237
 reacción con alquinos, 270
- Palmítico, ácido, estructura, 1062
- Palmitoleico, ácido, estructura, 1062
- PAM, resina, síntesis en fase sólida de péptidos, 1037
- p*-aminobenzoico, ácido, modelo molecular, 25
- Pantalla(RMN), **442**
- Par de electrones no enlazado, **9**
para (m), **519**
- Parafina, **91**
- Paralela, síntesis, **586**
- Parcial, carga, 36
- Paso de crecimiento, polímero, **818**, **1212-1214**
 tabla, 819
- Pasteur, Louis, **297**, 307
 enantiómeros, 296-297, 307
- Paternidad, prueba de ADN, 1118-1119
- Pauli, principio de exclusión, **6**
- Pauling, Linus Carl, **12**
- p*-bromoacetofenona, modelo molecular, 449
 espectro de RMN-¹³C, 449
 p*K*_a, 760
 plano de simetría, 449
- p*-bromotolueno, espectro de RMN-¹H, 536
- PCC, véase Clorocromato de piridinio
- p*-cianobenzoico, ácido, p*K*_a, 760
- p*-clorobenzoico, ácido, p*K*_a, 760
- p*-clorofenol, p*K*_a, 604
- PCR, véase Reacción en cadena de la polimerasa, 1117-1118
- PDB, véase Banco de Datos de Proteínas, 1048-1049
- Pedersen, Charles John, **666**
- Penicilina V, rotación específica, 296
 estereoquímica, 321
- Penicilina, descubrimiento, 824-825
- Penicillium notatum*, penicilina a partir de, 824
- Pentaclorofenol, síntesis, 629
- Pentadienilo, radical, resonancia, 48
- 1,4-pentadieno, mapa de potencial electrostático, 486
- Pentaleno, 543
- 2,4-pentanediona, p*K*_a, 852
- Pentano, modelo molecular, 80
- 1-propanol, espectro de RMN-¹H, 634
- 1-pentanol, espectro de RMN-¹³C, 447
- Pentosa, fosfato de, ruta, 1173-1174
- PEP, véase Polietileno, tereftalato de,
- Pepsina, p*I*, 1024
- Peptídico, enlace, **1027**
 formación de DCC, 797-799, 1034-1035
 rotación restringida, 1028-1029
- Péptido, **1016**
 análisis de aminoácidos, 1031-1032
 degradación de Edman, 1031-1032
 enlace covalente, 1028-1029
 enlaces disulfuro, 1029
 esqueleto, 1028
 reacción con fenilisotiocianato, 1031-1032
 secuenciación, 1031-1033
 síntesis, 1033-1038
 síntesis en fase sólida, 1036-1038
- Pericíclica, reacción, **1178**
 orbitales de frontera, 1181
 reglas de Woodward-Hoffmann, 1179-1181
 reglas estereoquímicas, 1196
 tipos, 1178
- Periódico, ácido, reacción con 1,2-dioles, 238
- Periplanar, **387**
- Perlón, estructura, 819
- Peroxiácido, **233**
 reacción con alquenos, 233-234, 661
- Peróxido, **653**
- Petit, Rowland, **524**
- Petróleo, craqueo catalítico, 100
 composición, 99-100
 gasolina a partir de, 99-100
 historia, 99
 refinación, 99-100
- p*-formilbenzoico, ácido, p*K*_a, 760
- p*-hidroxibenzaldehído, p*K*_a, 606
- p*-hidroxibenzoico, ácido, p*K*_a, 760
- Pi (π), enlace, **16**
 acetileno, 18
 etileno, 16
 orbitales moleculares, 22
- Picómetro, **4**
- Pícrico, ácido, síntesis, 628
- Pinacol, rearrreglo, 646
- Piña, ésteres, 808
- Piperidina, modelo molecular, 939
 estructura, 918
- Piramidal, inversión, aminas, 919-920
 barrera de energía, 920
- Piranos, **984-985**
 glucosa, 984-985
- Piridina, aromaticidad, 528, 949
 basicidad, 923, 949
 mapa de potencial electrostático, 528
 momento dipolar, 949
 reacciones de sustitución electrofílica, 949
 regla de 4*n* + 2 de Hückel, 528
- Piridinio, clorocromato de, reacción con alcoholes, 624-625
- Piridoxal, fosfato de, catabolismo de aminoácidos, 1165-1168
 estructura, 32, 1045
 iminas a partir de, 710
- Piridoxamina, fosfato de, transaminación, 1167-1168
- Pirimidina, aromaticidad, 528
 basicidad, 923
 mapa de potencial electrostático, 528
 nucleótidos a partir de, 1101
 regla de 4*n* + 2 de Hückel, 528
- Pirrol, aromaticidad, 528-529, 947
 basicidad, 923, 947
 mapa de potencial electrostático, 947
 reacciones de sustitución electrofílica, 947-948
 regla de 4*n* + 2 de Hückel, 528-529
 síntesis industrial, 946
- Pirrolidina, mapa de potencial electrostático, 947
 estructura, 918
- Pirrolisina, estructura, 1020
- Piruvato deshidrogenasa, complejo, 1151
- Piruvato, acetil CoA a partir de, 1150-1154
 a partir de glucosa, 1143-1150
 catabolismo, 1150-1154
 descarboxilación oxidativa, 1151
 glucosa a partir de, 1159-1165
 mecanismo de descarboxilación, 1151-1153
 reacción con difosfato de tiamina, 1151-1153
- Pirúvico, ácido, estructura, 753
- PITC, véase Fenilisotiocianato, 1031-1032
- Piválico, ácido, estructura, 753

- pK_a , **51**
 tabla, 51
- Planck, ecuación, 420
- Plano de la luz polarizada, **294**
- Plano de simetría, **291**
 compuestos meso, 305
- Plasmalógeno, estructura, 1093
- Plástico, reciclable, 1218-1219
véase también Polímero
- Plastificante, **808, 1216**
 estructura y función, 1216
 toxicidad, 1216
- Plata, óxido de, reacción de
 eliminación de Hofmann, 936
- Plátano, ésteres en, 808
- Plexiglas, estructura de, 242
- p*-metilbenzoico, ácido, pK_a , 760
- p*-metilfenol, pK_a , 604
- p*-metoxibenzoico, ácido, pK_a , 760
- p*-metoxipropiofenona, espectro de
 RMN-¹H, 463
- p*-nitrobenzoico, ácido, pK_a , 760
- p*-nitrofenol, pK_a , 604
- Polar, disolvente aprótico, **370**
 reacción S_N1 , 379-380
 reacción S_N2 , 370-371
- Polar, enlace covalente, **35-36**
 electronegatividad, 36-37
 mapas de potencial electrostático,
 37
 momentos dipolares, 38-39
- Polar, reacción, **139**, 142-146
 características, 142-146
 ejemplo, 147-148
 electrófilos, 145
 flechas curvas, 144-145, 149-151
 nucleófilos, 145
- Polarímetro, 295
- Polarizabilidad, **144**
- Poli(acetato de vinilo), usos, 242
- Poli(ácido glicólico), 821
 biodegradabilidad, 1219
- Poli(ácido láctico), 821
 biodegradabilidad, 1219
- Poli(butiral de vinilo), usos, 1222
- Poli(cloruro de vinilo), plastificantes,
 1216
 usos, 242
- Poli(hidroxibutirato), 821
 biodegradabilidad, 1219
- Poli(metacrilato de metilo), usos, 242
- Poli(tereftalato de etileno), estructura,
 1216
- Poliacrilonitrilo, usos, 242
- Polialquilación, reacción de Friedel-
 Crafts, 556
- Poliamida, **818**
 Poliamida, estructura, 837
- Polibutadieno, síntesis, 498
 vulcanización, 499
- Policarbonato, 820-821, **1213**
- Policíclico, compuesto aromático, **531**
 aromaticidad, 531-532
- Policíclico, compuesto, **128**
 conformaciones, 128-129
- Poliéster, **818**
 fabricación, 820
 usos, 820
- Poliestireno, usos, 242
- Polietileno de alta densidad, síntesis,
 1210
- Polietileno de alta masa molecular,
 usos, 1210
- Polietileno de baja densidad, síntesis,
 1210
- Polietileno, cristalitas, 1215
 alta densidad, 1210
 baja densidad, 1210
 catalizadores de Ziegler-Natta, 1210
 masa molecular elevada, 1210
 masa molecular ultra alta, 1210
 síntesis, 240-241
 tipos, 1210
 usos, 242
- Poliinos, estado natural, 259
- Poliinsaturado, ácido graso, **1061**
- Polimerasa, reacción en cadena de la,
 (RCP), **1117-1118**
 factor de amplificación, 1117
taq ADN polimerasa, 1117
- Polimerización, mecanismo, 240-241
 catalizadores de Ziegler-Natta,
 1209-1210
- Polímero(s), **239**
 biodegradable, 821, 1219
 biológico, 239
 clasificación, 1207
 crecimiento de la cadena, **1207-1208**
 cristalitas, 1215
 elastómero, 1216
 fibra, 1216-1217
 fuerzas de van der Waals, 1215
 plastificantes, 1216
 reciclado, 1218-1219
 representación, 1206
 resina de termofraguado, 1217-1218
 tabla, 242
 temperatura de transición de fusión
 del, 1215
- temperatura de transición vítrea,
 1215
- termoplástico, 1216
 tipos, 1216-1218
- Polipropileno, polimerización, 1209
 formas estereoquímicas, 1209
 usos, 242
- Polisacárido, **974, 1000-1001**
 síntesis, 1001-1002
- Politetrafluoroetileno, usos, 242
- Poliuretano, **1214**
 elástico, 1214
 espuma, 1214
 tipos, 1214
- p* orbital, nodos, 5-6
 forma, 5-6
- Potasio, nitrosodisulfonato de,
 reacción con fenoles, 631
- Potasio, permanganato de, reacción
 con alcoholes, 624-625
 reacción con alquenos, 237
 reacción con alquilbencenos, 576-577
 reacción con cetonas, 701
- Pravadolina, síntesis verde, 957
- Preeclampsia, Viagra, 164
- Prelog, Vladimir, **181**
- Prepolímero, resinas epóxicas, 673
- Priestley, Joseph, 245
- Primaria, amina, **916**
- Primaria, estructura (proteína), **1038**
- Primario, alcohol, **600**
- Primario, carbono, **84**
- Primario, hidrógeno, **85**
- Problemas, cómo trabajarlos, 27
- Procaína, estructura, 32
- Progenitor, pico (espectro de masas),
410
- Progesterona, estructura y función,
 1083
- Progestina, **1082**
 función, 1082
- Prolina, biosíntesis, 932
 estructura y propiedades, 1018
- Promotor, sitio (ADN), **1108**
- Propagación, paso de (radicales), **141**
- Propano, rotación de enlace, 95
 conformaciones, 95
 espectro de masas, 411
 modelo molecular, 80, 95
- Propanoico, ácido, absorciones de
 RMN-¹³C, 771
- Propanonitrilo, absorciones de
 RMN-¹³C, 771
- Propenal, mapa de potencial
 electrostático, 494

- Propeno, *véase* Propileno
- Propenonitrilo, mapa de potencial electrostático, 494
- Propileno, calor de hidrogenación, 187
preparación industrial, 173
usos, 173
- Propilo, grupo, **84**
- Propiónico, ácido, *véase* Propanoico, ácido
- Proquiral, centro, **316**
pro-R, 316
pro-S, 316
- Proquiralidad, **315-317**
asignación, 315-316
descriptor *re*, 315-316
descriptor *si*, 315-316
moléculas en estado natural, 316-317
pro-R, centro proquiral, **316**
pro-S, centro proquiral, **316**
- Prostaglandina, **1067-1070**
biosíntesis, 141-142, 243-244, 1069-1070
estado natural, 1067
función, 1067
nomenclatura, 1069
- Prostaglandina E₁, estructura, 107, 1068
- Prostaglandina E₂, biosíntesis, 1070
- Prostaglandina F_{2a}, estructura, 112
- Prostaglandina H₂, biosíntesis, 141-142, 1069-1070
- Prostaglandina I₂, estructura, 1068
- Protector, grupo, **626**
de alcoholes, 626-628
de aldehídos, 717-719
de cetonas, 717-719
síntesis de ácidos nucleicos, 1114-1115
síntesis de péptidos, 1034
- Proteína(s), **1016**
biosíntesis, 1109-1111
C-terminal de aminoácidos, 1028
desnaturalización, 1040
esqueleto, 1028
estructura cuaternaria, 1038
estructura primaria, 1038
estructura secundaria, 1038-1039
estructura terciaria, 1038, 1040
hélice α , 1038-1039
hidrólisis, 815
N-terminal de aminoácidos, 1028
número de, en humanos, 1109
punto isoelectrico, 1024
véase también Péptido
- Prótico, disolvente, **370**
reacción S_N1, 379-380
reacción S_N2, 370-371
- Protón, equivalencia, espectroscopia de RMN-¹H, 454-456
- Protonado, metanol, mapa de potencial electrostático, 144
- Protones, no equivalentes, desdoblamiento espín-espín, 465-466
diagrama de desdoblamiento, 466
- Protosterilo, catión, biosíntesis de lanosterol, 1086-1087
- Prozac, estructura, 319
- PTH, *véase* Feniltiohidantoína, 1031-1032
- p*-toluenosulfonilo cloruro de, reacción con alcoholes, 618-619
- PUFA, *véase* Poliinsaturado, ácido graso, 1061
- Purificación, de compuestos orgánicos, 431-432
- Purina, aromaticidad, 533
estructura, 951
mapa de potencial electrostático, 951
nucleótidos a partir de, 1101
- Qiana, estructura de, 836
- Queratina, hélice α , 1038-1039
- Queroseno, composición, 99-100
- Química, estructura, representación, 22-24
- Quimotripsina, ruptura peptídica, 1033
- Quinina, estructura, 533, 950
- Quinolina, aromaticidad, 533
reacción de sustitución electrofílica, 951
- Quinona(s), **631**
a partir de fenoles, 631
hidroquinonas a partir de, 631
reducción, 631
- Quiral, **291**
Quiral, entorno, **320**
Quiral, fármacos, 320-322
Quiral, grupo metilo, 407
Quiralidad, centro, **292**
configuración *R,S*, 297-300
detección, 292-293
proyecciones de Fischer, 975-978
- Quiralidad, causas de, 292
moléculas en estado natural, 318-320
- Quitina, estructura, 1002
- R*, configuración, **298**
asignación, 297-300
- R*, grupo, **84**
- Racemato, **307**
- Racémica, mezcla, **307**
- Radical libre, **139**
- Radical(es), **139**
estabilidad, 337, 340
reactividad, 140-142
- Radical(es), reacción de adición, 141-142
- Radical(es), reacción de sustitución, 140-141
- Radical(es), reacción de, **139**, 140-142
biosíntesis de prostaglandinas, 141-142
características, 140-141
ejemplo biológico, 243-244
flechas de anzuelo, 139
pasos de iniciación, 140
pasos de propagación, 141
pasos de terminación, 141
reacción con alquenos, 240
- Radio, ondas de, espectro electromagnético, 419
- Radiofrecuencia, energía de, espectroscopia de RMN, 442
- Rapidez, ecuación, **363**
- Rapidez, paso determinante, **373**
- Rapidez, paso limitante, **373**
- Rayón, 1000
- Re* proquiralidad, **315-316**
- Reacción de primer orden, **373**
- Reacción (de radicales), **139**, 140-142
- Reacción (polar), **139**, 142-146
- Reacción, coordinada, **158**
- Reacción, diagrama de energía, **158-159**
intermediarios, 160
reacciones biológicas, 161
reacciones de adición electrofílicas, 158, 160-161
reacciones endergónicas, 159
reacciones exergónicas, 159
- Reacción, intermedio, **160**
- Reacción, mecanismo, **139**
véase Mecanismo
- Reacción, rapidez de, energía de activación, 158-159
- Reacciones acopladas, **1128-1129**
ATP, 1128-1129
- Rearreglo, reacción de, **138**
- Reducción, **229, 348**
ácidos carboxílicos, 611-612, 799
aldehídos, 609-610, 709
aldosas, 992

- alqueno, 229-232
 alquino, 268-270
 amidas, 815-816
 biológica, 723-725
 cetonas, 609-610, 709
 cloruros de ácido, 804
 compuestos aromáticos, 579-580
 disulfuros, 668
 ésteres, 611-612, 812
 lactamas, 816
 nitrilos, 769
 quinonas, 631
 sal de arenodiazonio, 943
- Reductiva, aminación, **930-932**
 ejemplo biológico, 932
 mecanismo, 931
 síntesis de aminoácidos, 1026
- Reductor, azúcar, **992**
- Refinación (petróleo), 99-100
- Regioespecífico, **191**
- Región de registro de huellas digitales (IR), **423**
- Registro de Datos de Espectros de Masas*, 412
- Replicación (ADN), **1106-1107**
 cadena conductora, 1107
 cadena retardada, 1107
 dirección, 1107
 fragmentos de Okazaki, 1107
 horquilla de replicación, 1107
 proporción de error, 1107
- Replicación, horquilla de (ADN), **1107**
- Reserpina, estructura, 65
- Residuo (proteína), **1027**
- Resistencia, fotolitografía, 505-506
- Resolución (enantiómeros), **307-309**
- Resonancia, **43-47**
 anión de la acetona, 45
 arilaminas, 924
 benceno, 44, 521
 carbocatión bencílico, 377
 carbocationes alílicos, 488-489
 cationes acilo, 558
 ion acetato, 43
 ion carbonato, 47
 iones carboxilato, 756-757
 iones enolato, 850
 iones fenóxido, 605-606
 naftaleno, 532
 radical alílico, 341
 radical bencílico, 578
 radical pentadienilo, 48
- Resonancia, híbrido, **44**
- Resonante, efecto, **562**
- Resonantes, formas, **43**
 agrupación de tres átomos, 46-47
- estabilidad, 45-46
 movimiento electrónico, 44-45
 reglas, 44-46
 representación, 44-47
 sustitución electrofílica aromática, 562-563
- Restricción, endonucleasa de, **1112**
 número, 1112
 secuencias palíndromes, 1112
- Retardada, cadena, replicación del ADN, **1107**
- Retinal, visión y, 504-505
- Retrosintético, análisis, **275**
- Ribavirina, estructura, 544
- Ribonucleico, ácido, **1100**
 bases, 1101
 biosíntesis, 1108-1109
 de transferencia, **1108**
 estructura, 1103
 extremo 3', 1103
 extremo 5', 1103
 mensajero, **1107**
 ribosomal, **1108**
 tamaño, 1101
 tipos, 1107-1108
 traducción, 1109-1111
- Ribosa, configuración, 982
- Ribosomal, ARN, **1108**
 función, 1108
- Riesgo, a sustancias químicas, 25-26
- RMN, *véase* Nuclear, resonancia magnética
- Roberts, Irving, 216
- Robinson, reacción de anillación de, **899-900**
 mecanismo, 899-900
- Robinson, Robert, **899**
- Rodio, catalizador de hidrogenación aromática, 579-580
- Rodopsina, isomerización, 504-505
 visión, 504-505
- Rofecoxib, NSAID, 538
 estructura, 1
- S configuración, **298**
 asignación, 297-300
- s orbital, forma, 5
- Sacarina, estructura, 1006
 dulzor, 1005
- Sacarosa, modelo molecular, 999
 dulzor, 1005
 estructura, 999
 rotación específica, 296
- S-adenosilmetionina, a partir de metionina, 669
 estereoquímica, 315
- estructura, 1045
 función, 382-383
- Safrole, estructura, 680
- Saliente, grupo, **369**
 reacción S_N1, 378
 reacción S_N2, 369-370
 reacciones biológicas, 381-382
- Salino, puente (proteína), **1040**
- Samuelsson, Bengt, **1068**
- Sandmeyer, reacción de, **942-943**
 mecanismo, 943
- Sandmeyer, Traugott, **941**
- Sanger, Frederick, **1035**, 1112
- Sanger, reactivo de, 572
- Sanger, secuenciación didesoxi de ADN, **1112-1114**
- Saponificación, **809, 1064**
 mecanismo, 809-810
- Sarán, estructura y usos, 1210
- Sativeno, síntesis, 876
- Saturado, **79**
- SBR, polímero, estructura y usos, 1211
- s-cis, conformación, **496**
 reacción de Diels-Alder, 496-497
- Schiff, base de, **1147**
- sec-butilo, grupo, **84**
- Secuencia, reglas, **180-183**, 297-298
 E,Z, isómeros de alquenos, 180-183
 enantiómeros, 297-300
- Secundaria, amina, **917**
- Secundaria, estructura (proteína), **1038-1039**
- Secundario, alcohol, **600**
- Secundario, carbono, **84**
- Secundario, hidrógeno, **85**
- Segundo-orden, reacción de, **363**
- Selenocisteína, estructura, 1020
- Semiconservadora, replicación (ADN), **1106**
- Sencillo, enlace, estructura electrónica, 14
 fuerza, 14
 longitud, 14
véase también Alcano
- Señal promedio, TF-RMN, espectroscopia, 447-448
- Serilalanina, modelo molecular, 1028
- Serina, biosíntesis, 1177
 estructura y propiedades, 1019
- Sesquiterpenoide, **203, 1071**
- Seudoefedrina, modelo molecular, 324
- Sexual, hormona, **1082-1083**
- Sharpless, epoxidación, 735
- Sharpless, K. Barry, 734
- Si proquiralidad, **315-316**
- Siálico, ácido, 997

- Sigma (σ), enlace, **11**
 simetría, 11
- Sigmatrópico, rearreglo, **1191-1195**
 [1,5], desplazamiento de hidrógeno, 1193
 ejemplos, 1192-1195
 geometría antarafacial, 1191-1192
 geometría suprafacial, 1191-1192
 notación, 1191
 reglas de estereoquímica, 1192
 vitamina D, 1197
- Sildenafil, estructura, 1, 946
- Simetría, no permitida, reacción, **1179**
- Simetría, permitida, reacción, **1179**
- Simetría, plano, **291**
- Simmons-Smith, reacción de, **228-229**
- Simple, azúcar, **974**
- Sin distorsión, refuerzo por
 transferencia de polarización,
véase DEPT-RMN
- Sin periplanar, **387**
 modelo molecular, 387
- Sin, estereoquímica, **224**
- Sindiotáctico, polímero, **1209**
- Sintasa, **1138**
- Síntesis, estrategia, 274-277, 581-584
- S_N1 , reacción, **373-375**
 características, 372-380
 cinética, 373-374
 diagrama de energía, 374
 efectos de disolvente, 379-380
 ejemplos biológicos, 381-382
 estabilidad de carbocatión, 376-377
 estereoquímica, 374-375
 estructura del sustrato, 376-377
 grupos salientes, 378
 ley de rapidez, 373
 mecanismo, 373-375
 nucleófilos, 378
 par iónico, 375
 paso limitante de la rapidez, 373
 racemización, 374-375
 resumen, 379
 ruptura de epóxidos, 663
- S_N2 , reacción, **363-364**
 aminas, 928-929
 características, 365-372
 cinética, 362-363
 efectos de disolvente, 370-371
 ejemplos biológicos, 382-383
 epóxidos, 370
 estereoquímica, 363-364
 estructura de sustrato, 365-367
 éteres corona, 666
 grupos salientes, 369-370
 haluros alílicos, 377-378
 haluros bencílicos, 377-378
 impedimento estérico, 365-366
 inversión de configuración, 363-364
 ley de rapidez, 362-363
 mapas de potencial electrostático, 364
 mecanismo, 363-364
 nucleófilos, 367-368
 resumen, 371-372
 ruptura de epóxidos, 663-665
 síntesis de éteres de Williamson, 655
 tabla, 368
 tosيلاتos, 369
- sn*-glicerol, 3-fosfato de, nomenclatura, 1132
- Sodio, amiduro de, reacción con
 alcoholes, 605
- Sodio, bisulfato de, reducción con
 osmiato, 235
- Sodio, borohidruro de, reacción con
 cetonas y aldehídos, 609-610
 reacción con compuestos
 organomercurícos, 222
- Sodio, cianoborohidruro de,
 aminación reductiva, 931
- Sodio, ciclamato de, LD₅₀, 26
- Sodio, cloruro de, momento dipolar, 39
- Sodio, hidruro de, reacción con
 alcoholes, 605
- Sol, vitamina, 1197
- Sólida, fase, síntesis de péptidos, 1036-1038
 resina PAM, 1037
 resina Wang, 1037
- Solvatación, **370**
 carbocaciones, 379
 reacción S_N2 , 370-371
- Solvente (disolvente), polar aprótico, **370**
 prótico, **370**
 reacción S_N1 , 379-380
 reacción S_N2 , 370-371
- Sorbitol, estructura, 992
- sp* híbridos, orbitales, **17-18**
- sp*² híbridos, orbitales, **15**
- sp*³ híbridos, orbitales, **12-14**
- Spandex, síntesis, 1214
- Stein, William Howard, **1030**
- Stork, Gilbert, **897**
- Stork, reacción de enaminas de, **897-898**
 mecanismo, 897-898
- STR, locus, registro de huellas digitales, 1118
- Strecker, síntesis de, 972
- Succínico, ácido, estructura de, 753
- Sucralosa, estructura, 1006
 dulzor, 1005
- Suero, lipoproteína, tabla, 1019
- Sulfa, fármaco, **940-941**
- Sulfanilamida, estructura, 552
 síntesis, 941
- Sulfatiazol, estructura, 941
- Sulfona, **670**
 a partir de sulfóxidos, 670
- Sulfonación (aromática), 552-553
- Sulfonio, ion, **669**
 quiralidad, 315
- Sulfóxido, **670**
 a partir de sulfuros, 670
 oxidación, 670
- Sulfuro(s), **652**, 668-669
 a partir de tioles, 668-669
 mapa de potencial electrostático, 75
 nomenclatura, 668
 oxidación, 670
 sulfóxidos a partir de, 670
- Sulfuro, hibridación, 20
- Superpegamento, estructura, 1208
- Suprafacial, geometría, **1187**
- Sustitución, reacción, **138**
- Sustituyente, efecto, aditividad, 570
 resumen, 569
 sustitución electrofílica aromática, 560-563
- Sustrato (enzima), **1041**
- Sutura, polímeros, 821
- Tabla, azúcar, *véase* Sacarosa
- Tagatosa, estructura, 975
- Talosa, configuración, 982
- Tamiflu, modelo molecular de, 130
- Tamoxifeno, síntesis, 744
- Taq ADN polimerasa, PCR, 1117
- Tartárico, ácido, estereoisómeros, 305-306
- Tautomerismo, **842**
- Tautómero, **264**, **842**
- Tazobactam, 836
- Teflón, estructura y usos, 242
- Temperatura de fusión de transición (T_m), **1215**
- Temperatura de transición vítrea (polímeros), **1215**
- ter*-butilo, grupo, **84**
- ter*-amilo, grupo, **89**
- ter*-butílico, alcohol, pK_a, 604

- ter*-butílico, carbocatión, mapa de potencial electrostático, 196
 modelo molecular, 195
- Terciaria, amina, **917**
- Terciaria, estructura (proteína), **1038**, 1040
- Terciario, alcohol, **600**
- Terciario, carbono, **84**
- Terciario, hidrógeno, **85**
- Tereftálico, ácido, síntesis, 576-577
- Térmico, craqueo, 173-174
- Terminación, paso de (radicales), **141**
- Termodinámico, control, **491**
- Termofraguada, resina, **1217-1218**
 enlaces entrecruzados, 1217-1218
 usos, 1218
- Termoplástico, polímero, **1216**
 características, 1216
 ejemplos, 1216
 T_g , 1216
 usos, 1216
- Terpenoide, **202-204**, **1070-1078**
 biosíntesis, 1071-1078
 clasificación, 1071
 DXP, ruta biosintética, 1071
 estado natural, 1071
 isopreno, regla, 203
 mevalonato, ruta biosintética, 1071-1078
- α -terpineol, biosíntesis, 1079
- Testosterona, conformación, 129
 estructura y función, 1082
 modelo molecular, 129
- Tetracaína, estructura, 967
- Tetraédrica, geometría, convenciones para la representación, 8
- Tetrahidrofolato, estructura, 1045
- Tetrahidrofurano, como disolvente de reacción, 215
- Tetrametilsilano, espectroscopia de RMN, 445
- Tetrazol, síntesis de ADN, 1115
- Tiamina, difosfato de, pK_a , 1151
 estructura, 1151
 iluros a partir de, 1151
 reacción con piruvato, 1151-1153
- Tiamina, estructura, 530, 1045
 anillo de tiazolio, 530
- Tiazol, basicidad, 948
- Tiempo de vuelo (TOF), espectrometría de masas, 417-418
- Timina, mapa de potencial electrostático, 1101
 estructura, 1101
- tio*-, terminación del nombre de los tioésteres, 787
- Tioacetal(es), síntesis, 743
- Tioanisol, mapa de potencial electrostático, 777
- tioato*, terminación del nombre de los tioésteres, 787
- Tioéster(es), **816**
 mapa de potencial electrostático, 791
 nomenclatura, 787
 pK_a , 852
- Tiofeno, aromaticidad, 530
- Tiol(es), **652**, 667-668
 a partir de haluros de alquilo, 667
 disulfuros a partir de, 668
 hibridación, 20
 iones tiolato a partir de, 668
 mapa de potencial electrostático, 75
 nomenclatura, 667
 olor, 667
 oxidación, 668
 pK_a , 604
 polarizabilidad, 144
 reacción con Br_2 , 668
 reacción con haluros de alquilo, 668-669
 reacción con NaH, 668
 sulfuros a partir de, 668-669
- Tiolato, ion, **668**
- Tionilo, cloruro de, reacción con alcoholes, 344-618
 reacción con amidas, 766-767
 reacción con ácidos carboxílicos, 794-795
- Tiourea, reacción con haluros de alquilo, 667
- Tirosina, biosíntesis, 622
 catabolismo, 1176
 estructura y propiedades, 1019
 yodación, 551
- Tiroxina, biosíntesis, 551
 estructura, 1020
- Titulación, curva, alanina, 1023
- TMS, *véase* Tetrametilsilano, *véase* Trimetilsilílico éter
- Tolueno, mapa de potencial electrostático, 565
 absorciones de RMN- ^{13}C , 536
 espectro de IR, 534
 espectro de RMN- 1H , 465
- Tolueno-2,4-diisocianato, poliuretanos a partir de, 1214
- Tollens, prueba de, 992
- Tollens, reactivo de, **701**
- Torcido, bote, conformación de (ciclohexano), **118**
- modelo molecular, 118
 tensión estérica, 118
- Torsional, tensión, **94**
- Tosilato, **360-361**
 a partir de alcoholes, 618-619
 reacciones S_N2 , 369, 619
 usos, 619
- Toxicidad, sustancias químicas y, 25-26
- Traducción (ARN), **1109-1111**
- Tranilcipromina, síntesis de, 935
- Trans, ácido graso, a partir de la hidrogenación de grasas, 232-233
 a partir de aceites vegetales, 1063
- trans*-1,2-dicloroetileno, mapa de potencial electrostático, 67
- trans*-1,2-dimetilciclohexano, análisis conformacional, 125-126
 modelo molecular, 111, 126
- trans*-2-buteno, calor de hidrogenación, 186
 modelo molecular, 179, 185
- Transaminación, **1165-1168**
 mecanismo, 1167
- trans*-cinamaldehído, espectro de RMN- 1H , 466
 diagrama de desdoblamiento, 466
- Transcripción (ADN), **1108-1109**
 cadena codificadora, 1108
 cadena de sentido, 1108
 cadena plantilla, 1108
 sitios promotores, 1108
- trans*-decalina, conformación, 128
 modelo molecular, 182, 1080
- Transferasa, 1041-1042
- Transferencia, ARN de, **1108**
 anticodones, 1109-1111
 forma, 1111
 función, 1109-1111
 modelo molecular, 1111
- Transición, estado de, **158**
 postulado de Hammond, 197-199
- Treonina, estereoisómeros, 302-303
 estructura y propiedades, 1019
- Treosa, configuración, 982
 modelo molecular, 294
- Triacilglicerol, **1061**
 catabolismo, 1130-1137
- Trialquilsulfonio, iones, alquilaciones, 669
 quiralidad, 315
- Tributilestano, hidruro de, reacción con haluros de alquilo, 358
- Tricarboxílicos, ciclo de los ácidos, *véase* Cítrico, ciclo del ácido

- Tricloroacético, ácido, pK_a , 759
- Trifenilfosfina, reacción con haluros de alquilo, 721
- Trifluoroacético, ácido, pK_a , 756
- Trifluorometilbenceno, mapa de potencial electrostático, 565
- Triglicérido, *véase* Triacilglicerol, 1061
- Trimetilamina, ángulos de enlace, 919
longitudes de enlace, 919
mapa de potencial electrostático, 921
modelo molecular, 919
- Trimetilamonio, cloruro de, espectro de IR, 953
- Trimetilsilílico, éter, ruptura, 627-628
a partir de alcoholes, 626-628
síntesis, 626-627
- Trimetozina, síntesis, 804
- 2,4,6-trinitroclorobenceno, mapa de potencial electrostático, 572
- Triple, enlace, estructura electrónica, 18
fuerza, 18
longitud, 18
véase también Alquino
- Triplete (RMN), 460
- Tripsina, ruptura de péptidos, 1033
- Triptófano, pK_a , 52
estructura y propiedades, 1019
- Trisustituido, ciclohexano, nomenclatura, 663
- Trisustituido, compuesto aromático, síntesis, 581-584
- Triterpenoide, **1071**
- Tromboxano B₂, estructura, 1068
- Tswett, Mikhail, 431
- Ubiquinonas, estructura y función, 632
- Ultraalta, masa molecular, del polietileno, usos, 1210
- Ultravioleta, espectro, benceno, 503
 β -caroteno, 504
1,3,5-hexatrieno, 503
1,3-butadieno, 501
1,3-ciclohexadieno, 503
3-buteno-2-ona, 503
ergosterol, 514
isopreno, 503
- Ultravioleta, espectroscopia, **500-503**
absorbancia, 501
absortividad molar, 502
compuestos aromáticos, 534
conjugación, 502-503
transición HOMO-LUMO, 500-502
- Ultravioleta, luz, espectro electromagnético, 419
longitud de onda, 500
- Unimolecular, **373**
- Uracilo, estructura, 1101
- Urea, a partir de cianato de amonio, 2
- Uretano, **1214**
- Úrico, ácido, pK_a , 778
- Uridina, biosíntesis, 1124
- Urónico, ácido, **994**
a partir de aldosas, 994
- Urushioles, estructura, 600
- Uso de las manos, molecular, 290-293
- UV, *véase* Ultravioleta
- Valencia, capa, **8**
- Valencia, enlace, teoría, **11-12**
- Valina, estructura y propiedades, 1019
- Valium, *véase* Diazepam
- van der Waals, fuerzas de, alcanos, 92
polímeros, 1215
- van't Hoff, Jacobus Hendricus, **7**
- Vancomicina, estructura, 351
- Vasopresina, estructura, 1029
- Vecinal, **261, 662**
- Vegetal, aceite, **1061**
hidrogenación, 232-233, 1063
tabla, 1062
- Venenosa, hiedra, uroshiol, 600
- Verde, química, **395-396**
líquidos iónicos, 956-957
principios, 395-396
síntesis de ibuprofeno, 396
- Viagra, preeclampsia, 164
estructura, 1
- Vinilciclopropano, rearreglo, 1202
- Vinílico, anión, mapa de potencial electrostático, 271
estabilidad, 271
- Vinílico, carbocatión, estructura electrónica, 263
a partir de alquinos, 263
estabilidad, 263
mapa de potencial electrostático, 263
- Vinílico, haluro, alquinos a partir de, 261
reacción S_N2, 366-367
- Vinílico, radical, reducción de alquinos, 269-270
- Vinílicos, protones, espectroscopia de RMN-¹H, 457-458
- Vinilo, grupo, **178**
- Vinilo, monómero, **241**
- Vioxx, estructura, 1538
- Visible, luz, espectro electromagnético, 419
- Visión, química de la, 504-505
retinal, 504-505
- Vitalista, teoría, 2
- Vitamina A, síntesis industrial, 268
absortividad molar, 502
síntesis, 722
- Vitamina B₁₂, estructura, 278
síntesis, 278
- Vitamina C, síntesis industrial, 773
escorbuto, 772
modelo molecular, 772
usos, 772
- Vitamina D, rearreglos sigmatrópicos, 1197
- Vitamina K₁, biosíntesis, 558-559
- Vitamina(s), HPLC, 432
- Viton, polímero, estructura y usos, 1211
- VLDL, enfermedad cardiaca, 1090-1091
- Volcán, clorometano a partir de, 332
- von Baeyer, Adolf, **113**
- von Euler, Ulf Svante, **1068**
- von Hoffmann, August Wilhelm, **933**
- Vulcanización, **245-246, 499**
- Walden, inversión de, 359-360
- Walden, Paul, **360**
- Wang, resina, síntesis en fase sólida de péptidos, 1037
- Watson, James Dewey, **1103**
- Watson-Crick, modelo del ADN, **1103-1105**
- Whitmore, Frank C., **200**
- Wieland-Miescher, cetona, síntesis, 910
- Williamson, Alexander W., **655**
- Williamson, síntesis de éteres de, **655**
carbohidratos, 988
mecanismo, 655
- Willstätter, Richard, **524**
- Winstein, Saul, **375**
- Wittig, Georg, F. K., **720**
- Wittig, reacción de, **720-722**
mecanismo, 720-721
síntesis de vitamina A, 722
usos, 722
- Wohl, Alfred, **995**
- Wöhler, Friedrich, **2**
- Wohl, degradación de, **995**
- Wolff, Ludwig, **715**
- Wolff-Kishner, reacción de, **715-716**
mecanismo, 715-716
- Woodward, Robert Burns, 278, **1180**



Woodward-Hoffmann, reglas de, 1179-1181

X, rayo difractor, 865

X, rayos, cristalografía, **864-865**

X, rayos, espectro electromagnético, 419

Xilosa, configuración, 982

Yodación (aromática), 551

Yodoformo, reacción del, 854-855

Yodometano, longitud de enlace, 335
fuerza de enlace, 335
momento dipolar, 335

Z, configuración, **180**
asignación, 180-183

Zaitsev, Alexander M., **384**

Zaitsev, regla de, **384**

deshidratación de alcoholes, 619

eliminación de Hofmann, 397

prueba, 453-454

reacción E1, 392

reacción E2, 389-390

Zeisel, método de, 681

Ziegler, Karl, **1209**

Ziegler-Natta, catalizador, **1209**
formación, 1209-1210

Zinc-cobre, reacción de Simmons-Smith, 228-229

Zwitterión, **1017**

mapa de potencial electrostático, 1017


Estructuras de algunos grupos funcionales comunes

Nombre	Estructura*	Terminación del nombre	Ejemplo
Alqueno (enlace doble)		-eno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ Eteno
Alquino (enlace triple)	$-\text{C}\equiv\text{C}-$	-ino	$\text{HC}\equiv\text{CH}$ Etino
Areno (anillo aromático)		Ninguna	 Benceno
Haluro	 (X = F, Cl, Br, I)	Ninguna	CH_3Cl Clorometano
Alcohol		-ol	CH_3OH Metanol
Éter		éter	CH_3OCH_3 Éter dimetílico
Monofosfato		fosfato	$\text{CH}_3\text{OPO}_3^{2-}$ Fosfato de metilo
Amina		-amina	CH_3NH_2 Metilamina
Imina (base Schiff)		Ninguna	$\text{CH}_3\text{C}(\text{NH})\text{CH}_3$ Imina de acetona
Nitrilo	$-\text{C}\equiv\text{N}$	-nitrilo	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$ Etanonitrilo
Nitro		Ninguna	CH_3NO_2 Nitrometano
Tiol		-tiol	CH_3SH Metanotiol

*Se asume que los enlaces cuyas conexiones no se especifican están unidos a átomos de carbono o de hidrógeno en el resto de la molécula.

Nombre	Estructura*	Terminación del nombre	Ejemplo
Sulfuro		<i>sulfuro</i>	CH_3SCH_3 Sulfuro de dimetilo
Disulfuro		<i>disulfuro</i>	CH_3SSCH_3 Disulfuro de dimetilo
Carbonilo			
Aldehído		<i>-al</i>	CH_3CH Etanal
Cetona		<i>-ona</i>	CH_3CCH_3 Propanona
Ácido carboxílico		<i>-ácido -oico</i>	CH_3COH Ácido etanoico
Éster		<i>-oato</i>	CH_3COCH_3 Etanoato de metilo
Amida		<i>-amida</i>	CH_3CNH_2 Etanamida
Anhídrido de ácido carboxílico		<i>-anhídrido -oico</i>	CH_3COCH_3 Anhídrido etanoico
Cloruro de ácido carboxílico		<i>-cloruro -oilo</i>	CH_3CCl Cloruro de etanoílo

*Se asume que los enlaces cuyas conexiones no se especifican están unidos a átomos de carbono o de hidrógeno en el resto de la molécula.



Esta excelente obra, tal y como en sus ediciones anteriores, organiza la exposición de los temas en dos enfoques: el tradicional de grupo funcional y el mecanístico; así el estudiante inicia con lo más sencillo (alquenos) para avanzar paulatinamente a lo más complejo de una manera lineal. Para apoyar esta labor de entender el qué y el porqué de la química orgánica, el autor incluye una variedad de recursos didácticos que vuelven más intenso y práctico el aprendizaje.

Características

- Explicación clara de los mecanismos de reacción.
- Se revisó el lenguaje de toda la obra, cuidando su accesibilidad y claridad para el estudiante.
- Se incorporaron nuevas secciones (Cap. 2, sección 2.13, por ejemplo) y se revisaron o reenfocaron otras (Caps. 3-12 y 20-30).
- Los problemas al final del capítulo fueron revisados y se agregaron 100 nuevos problemas.
- Se puso especial interés en moléculas y mecanismos biológicos en esta edición.
- Adecuada representación de la estereoquímica de las moléculas.
- Impreso a todo color.

