

Libros de **Cátedra**

Química orgánica II

Guía de estudio para estudiantes
de Licenciatura en Química

Patricia Ercilia Allegretti (coordinadora)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

QUÍMICA ORGÁNICA II

GUÍA DE ESTUDIO PARA ESTUDIANTES
DE LICENCIATURA EN QUÍMICA

Patricia Ercilia Allegretti
(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA


Edulp
EDITORIAL DE LA UNLP

A las y los estudiantes de la Licenciatura en Química, sin ustedes
no hubiera sido posible la realización de este trabajo.
A todos y a todas, nuestro agradecimiento.

Índice

Introducción	5
Capítulo 1	
Compuestos carbonílicos	6
<i>Matías N. Pila, Danila L. Ruiz, Diego D. Colasurdo y Patricia E. Allegretti</i>	
Capítulo 2	
Compuestos nitrogenados	102
<i>Diego D. Colasurdo, Danila L. Ruiz, Matías N. Pila y Patricia E. Allegretti</i>	
Capítulo 3	
Otros compuestos nitrogenados	134
<i>Diego D. Colasurdo, Matías N. Pila, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti</i>	
Capítulo 4	
Compuestos del azufre y fósforo.....	160
<i>Matías N. Pila, Danila L. Ruiz, Diego D. Colasurdo y Patricia E. Allegretti</i>	
Capítulo 5	
Hidrocarburos aromáticos polinucleares	187
<i>Matías N. Pila, Danila L. Ruiz, Diego D. Colasurdo y Patricia E. Allegretti</i>	
Capítulo 6	
Heterociclos.....	216
<i>Diego D. Colasurdo, Matías N. Pila, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti</i>	
Los autores	267

Introducción

Podríamos decir que la Química se desarrolló lentamente hasta cerca del final del siglo XVIII. En esa época se comenzaron a establecer dos ramas de la Química, una de ellas dedicada a las sustancias derivadas de la materia inerte, minerales, etc. (Química Inorgánica) y la otra se dedicaba al estudio de la materia obtenida de fuentes naturales y de seres vivos (Química Orgánica). La química Orgánica maduró como disciplina científica después de Kekulé.

Más adelante en el tiempo, surgió una nueva definición de Química Orgánica: es el estudio de los compuestos del carbono. Más del 95% de las sustancias conocidas son compuestos del carbono.

Además de las motivaciones vocacionales para el estudio de la Química Orgánica, debemos considerar que la misma posee una estructura muy lógica, haciendo uso de analogías y razonamiento deductivo. El mensaje es que las propiedades de una sustancia son debidas a su estructura. La Química Orgánica relaciona íntimamente la estructura con las propiedades físicas y químicas de las moléculas.

Comprende el desarrollo de una compleja arquitectura molecular, ya que, mediante la elección y combinación adecuada de reacciones proporciona síntesis originales, es decir, ejercita la creatividad del estudiante. Una herramienta fundamental es la organización y comprensión de los mecanismos de reacción.

Los químicos han aprendido a diseñar y sintetizar muchas moléculas orgánicas complejas, que son utilizadas como productos farmacéuticos, plásticos, pesticidas, pinturas y fibras, entre otros.

La mayoría de los avances importantes en medicina se deben a la Química Orgánica. Por ejemplo, se sintetizan productos farmacéuticos para combatir enfermedades, se obtienen nuevos polímeros para elaborar dispositivos ortopédicos con los que se pueden sustituir órganos dañados, entre otros.

En este libro se presentan diferentes capítulos que conforman los ejes fundamentales de la asignatura. En primer lugar, se estudian los compuestos carbonílicos de manera exhaustiva, haciendo principal hincapié en las reacciones vía enolato. El eje temático siguiente abarca compuestos orgánicos del Nitrógeno donde se correlacionan, en la medida de lo posible, las reacciones estudiadas para compuestos carbonílicos con las de esta serie.

A continuación, se presenta un estudio de los compuestos orgánicos de Azufre y Fósforo, con sus principales reacciones y su utilidad en síntesis orgánica.

Los últimos dos capítulos tienen estrecha relación con aromaticidad y compuestos aromáticos estudiados en Química Orgánica I, siendo ellos Hidrocarburos Aromáticos Polinucleares y Compuestos Heterociclos.

CAPÍTULO 1

Compuestos carbonílicos

*Matías N. Pila, Danila L. Ruiz, Diego D. Colasurdo
y Patricia E. Allegretti*

El carbonilo es probablemente uno de los grupos funcionales más importantes en química orgánica, participa en muchas reacciones sintéticamente importantes a nivel de laboratorio e industrial y también en procesos biológicos. La mayoría de las reacciones de aldehídos, cetonas, ésteres, amidas y otros derivados de ácidos carboxílicos involucran directamente al grupo carbonilo, por lo que es esencial la comprensión de sus propiedades y reacciones.

Tipos de compuestos carbonílicos

Antes de clasificar los compuestos carbonílicos cabe aclarar que se llama grupo *acilo* al fragmento molecular formado por el grupo carbonilo y un alquilo o arilo unido covalentemente (RCO) Figura 1.1.

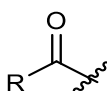


Figura 1.1. Estructura del grupo acilo.

Los compuestos carbonílicos se pueden dividir en dos grandes grupos:

- Aquellos en los que el grupo acilo está unido a un grupo que no puede sustituirse con facilidad, perteneciendo a esta clase de compuestos los aldehídos y cetonas (el hidrógeno del aldehído o el grupo alquilo de la cetona no se pueden sustituir fácilmente).
- Aquellos en los que el grupo acilo está unido a un grupo (o átomo) electronegativo, que se puede reemplazar por otro grupo, tales como los ácidos carboxílicos, los haluros de ácido, los anhídridos de ácido, los ésteres y las amidas.

En el curso de Química Orgánica I ya vimos las reacciones de adición nucleofílica al carbonilo de cetonas y aldehídos. En el presente capítulo, el tema principal involucra los mecanismos de las reacciones generales que pueden sufrir todos estos centros carbonílicos.

Comenzaremos con un breve repaso de las propiedades moleculares de los compuestos carbonílicos del tipo aldehídos y cetonas, para luego describir los principales métodos de síntesis y las

reacciones químicas en las que participan. Luego se realizará similar tratamiento con los ácidos carboxílicos y sus derivados (ésteres, amidas, haluros de acilo y anhídridos), Figura 1.2.

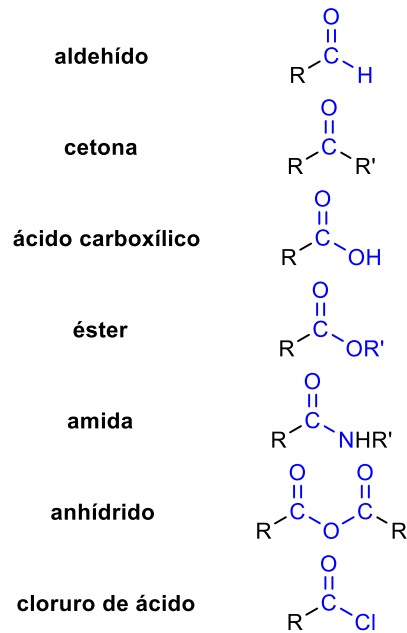


Figura 1.2. Tipos de compuestos carbonílicos.

Estructura del grupo carbonilo

El carbono carbonílico presenta hibridación sp^2 , está unido al oxígeno y a los dos átomos restantes mediante enlaces σ , utilizando los tres orbitales sp^2 , adoptando una geometría trigonal plana, con un ángulo de enlace cercano a los 120° . Los orbitales p sin hibridar del carbono y del oxígeno solapan lateralmente dando lugar a un enlace π que forma el doble enlace. Como consecuencia, la región molecular del carbonilo es plana (Figura 1.3).

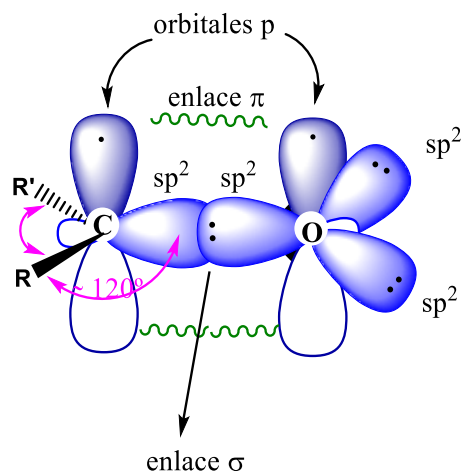


Figura 1.3. Dibujo de orbitales del grupo carbonilo (se omiten los orbitales sp^2 que enlaza al C con R y R').

Debido a la elevada electronegatividad del oxígeno respecto del carbono, el carbonilo se encuentra polarizado, con una densidad de carga parcial positiva sobre el carbono, y una densidad de carga parcial negativa sobre el oxígeno, y en consecuencia el compuesto carbonílico tiene un momento dipolar importante (μ) (Figura 1.4). Los electrones pi enlazados más débilmente son atraídos con más fuerza hacia el átomo de oxígeno, dando lugar a cetonas y aldehídos con momentos dipolares más grandes que la mayoría de los haluros de alquilo y éteres (Figura 1.5). Podemos usar formas de resonancia para representar esta repartición desigual de los electrones pi.

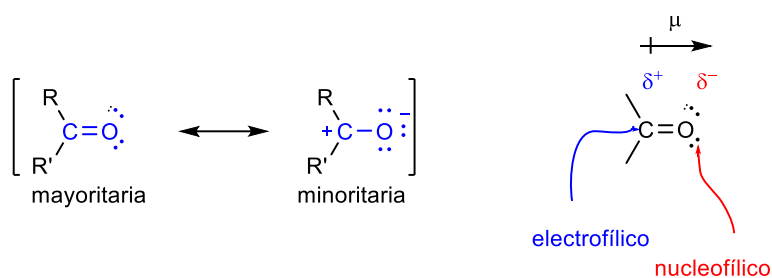


Figura 1.4. Resonancia y polaridad del carbonilo.

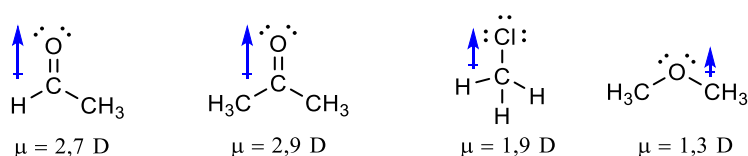


Figura 1.5. Comparación del momento dipolar de compuestos carbonílicos con otros compuestos.

Dicha polarización explica la reactividad química del carbonilo, el átomo de carbono electrófilo susceptible de ataque por parte de un nucleófilo, y el oxígeno rico en electrones capaz de actuar como nucleófilo.

Propiedades físicas de aldehídos y cetonas

Los aldehídos y cetonas presentan puntos de ebullición más bajos que los alcoholes de su mismo peso molecular, pero mayores que los de los alcanos y éteres. Sus moléculas no pueden formar enlaces por puente de hidrógeno entre sí, y las fuerzas de interacción operantes serán del tipo dipolo-dipolo y las de London. No hay grandes diferencias entre los puntos de ebullición de aldehídos y cetonas de igual peso molecular (Figura 1.6).

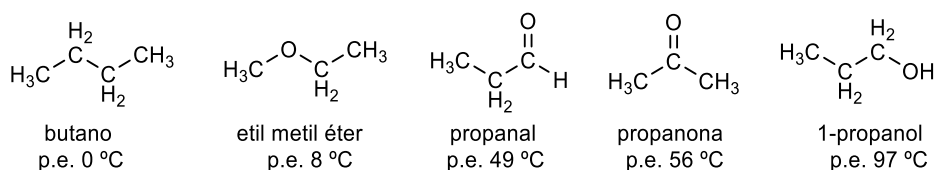


Figura 1.6. Comparación de puntos de ebullición de propanona y propanal con otros compuestos de similar peso molecular

La propanona y el propanal son más polares y tienen puntos de ebullición más altos que el éter y el alcano de similar peso molecular, pero tienen menores puntos de ebullición que el 1-propanol, el cual forma enlaces por puente de hidrógeno.

Aunque las cetonas y aldehídos puros no pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno entre sí, tienen pares de electrones sin compartir y pueden actuar como aceptores de enlaces por puente de hidrógeno con otros compuestos que tienen enlaces O-H o N-H (Figura 1.7). Debido a estos puentes de hidrógeno, los aldehídos y las cetonas de cadena corta son solubles en agua, y a medida que aumenta la longitud de la cadena carbonada disminuye la solubilidad. En general, los aldehídos y las cetonas con menos de cinco carbonos son solubles en agua. Así también son buenos disolventes de alcoholes, ácidos carboxílicos y aminas.

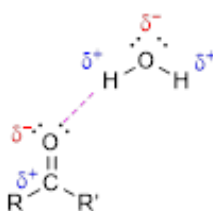


Figura 1.7. Puentes de hidrógeno entre compuestos carbonílicos y agua

Nombre IUPAC	Nombre común	Estructura	Solubilidad en H ₂ O (%)
propanona	acetona	CH ₃ COCH ₃	∞
butanona	metiletilcetona (MEK)	CH ₃ COCH ₂ CH ₃	25,6
2-hexanona		CH ₃ CO(CH ₂) ₃ CH ₃	1,6
metanal	formaldehído	HCHO	55
propanal	propionaldehído	CH ₃ CH ₂ CHO	20
pentanal	n-valeraldehído	CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO	0,82
benzaldehído		C ₆ H ₅ CHO	0,3

Tabla 1.1. Solubilidad en agua de diferentes compuestos carbonílicos

Aldehídos y cetonas en la naturaleza y en la industria química

En la naturaleza, una buena parte de las sustancias necesarias para los organismos vivos son los aldehídos o cetonas. Ejemplo de ello son las proteínas, los hidratos de carbono y los ácidos nucleicos.

Los aldehídos se utilizan en la fabricación de plásticos, resinas y productos acrílicos como la baquelita, resinas de melamina o melamínico, etc.

El aldehído más sencillo, el formaldehído, es un gas incoloro de olor irritante. Desde el punto de vista industrial es muy importante, pero difícil de manipular en estado gaseoso, por lo que suele hallarse como una solución acuosa al 40% llamada formalina (o formol), o en forma de un polímero sólido denominado para-formaldehído. Se usa en fabricación de plásticos y resinas, industria fotográfica, explosivo y colorantes, como antiséptico y para conservar especímenes. El formaldehído en solución se combina con la proteína de los tejidos y los endurece, haciéndolos insolubles en agua. Esto evita la descomposición del espécimen.

El glutaraldehído (1,5-pentanodial) se usa como desinfectante en frío y en el curtido de pieles. Es utilizado en el tratamiento de aguas, o como preservante químico, que inhibe y combate el crecimiento de algas en las aguas tratadas.

Muchos aldehídos y cetonas forman parte de los aromas naturales de flores y frutas, por lo cual se emplean en la perfumería para la elaboración de aromas, así como también pueden ser empleados como elementos aromatizantes y saborizantes dentro de la industria de alimentos. El benzaldehído es un componente de la almendra; es un líquido incoloro con agradable olor a almendra, por ello se lo utiliza como aditivo alimentario en la industria alimenticia. El cinamaldehído es el responsable del sabor y olor característico de la canela. La vanillina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) otorga el aroma a vainilla, por lo que se emplea como saborizante y aromatizante de alimentos.

Múltiples compuestos de este tipo son empleados en la síntesis de fármacos y productos de cosmética.

Las cetonas constituyen importantes fuentes medicinales y biológicas; son utilizadas como disolventes orgánicos. Algunas cetonas naturales y otras artificiales se emplean en cosmetología como aromatizantes y perfumes. La butanona (metil etil cetona, *MEK* de su sigla en inglés) es utilizada como disolvente en adhesivos y barnices. La propanona (acetona) se usa domésticamente como removedor de esmaltes de uñas, e industrialmente como diluyentes de lacas, pinturas, tintas, etc. y en la elaboración de resinas epoxi y poliuretanos.

La ciclopentanona y la ciclohexanona, se utilizan como disolventes y en gran medida para la obtención de la caprolactama, un monómero en la fabricación del *Nylon 6* y *Nylon 6,6*.

El alcanfor es una cetona que se encuentra en forma natural y se obtiene de la corteza del árbol del mismo nombre. Tiene propiedades analgésicas.

La hidrocortisona es una hormona esteroidal que segregan las glándulas suprarrenales para regular el metabolismo de las grasas, las proteínas y los carbohidratos. (Figura 1.8)

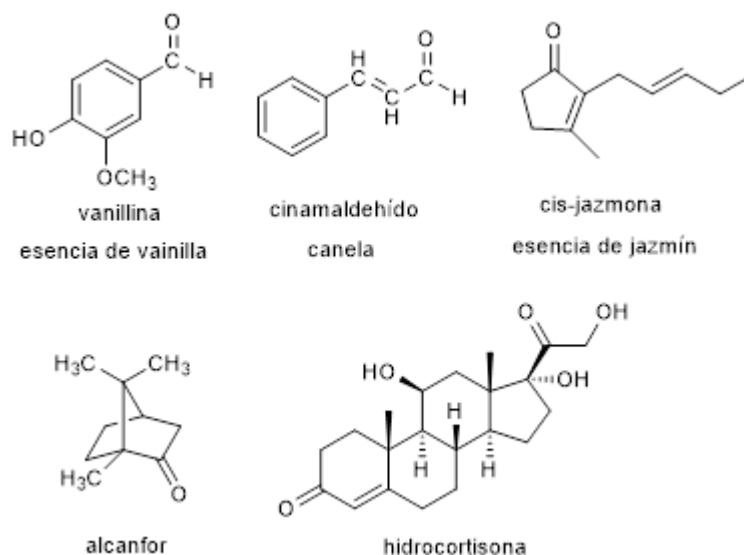


Figura 1.8. Ejemplos de compuestos carbonílicos en la naturaleza

Métodos de obtención de aldehídos y cetonas

Algunos de los métodos de preparación ya los conocemos del curso anterior:

- Oxidación de alcoholes
- Ozonólisis de alquenos
- Hidratación de alquinos
- Acilación de Friedel-Crafts

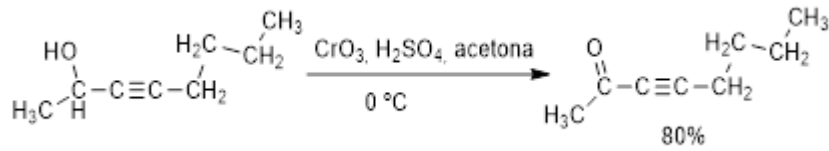
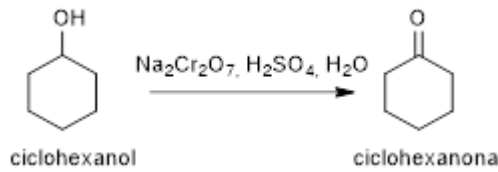
Pero existen otros que todavía no hemos visto:

- A partir de 1,3-ditiano
- Reacción de organocupratos con haluros de ácido
- A partir de ácidos carboxílicos y reactivos organolíticos
- Adición de organometálicos a nitrilos y a N,N-dialquilamidas
- Aldehídos por reducción de nitrilos
- Formilación de anillos aromáticos (Síntesis de Gatterman-Koch)
- Deshidratación de dioles vecinales

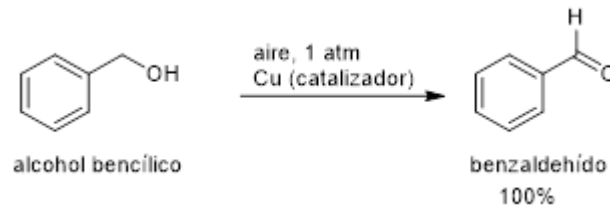
Repasemos los métodos presentados en Química Orgánica I:

- Oxidación de alcoholes

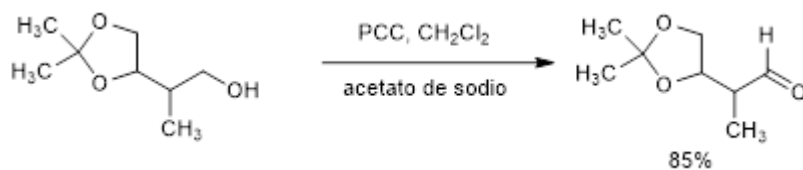
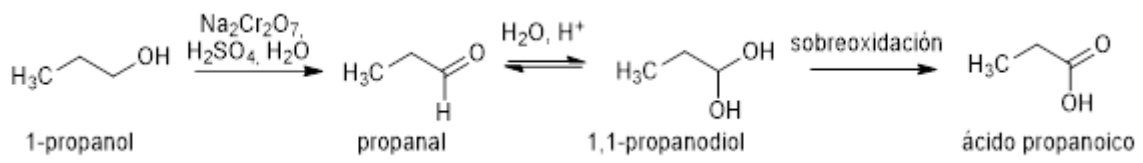
Generalmente se utilizan oxidantes de Cr (VI), aunque la tendencia actual es buscar oxidantes “amigables” con el medio ambiente.



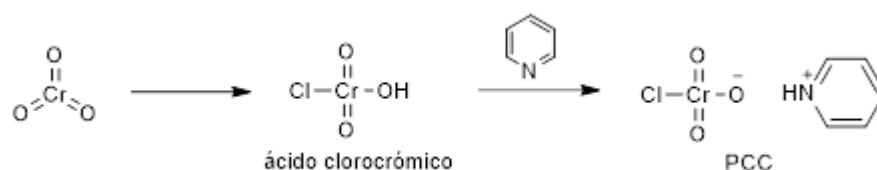
Ejemplo de una reacción considerada “verde”:



Recordemos que un alcohol primario se sobreoxida a ácido carboxílico frente a los oxidantes tradicionales. Para obtener el aldehído se utiliza clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano (no se emplea en medio acuoso para evitar la adición de agua al aldehído y su posterior oxidación).



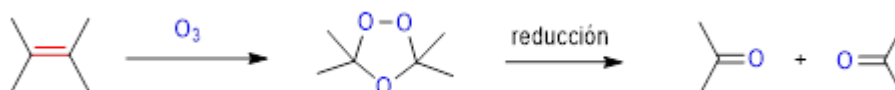
El PCC se puede preparar a partir del ácido clorocrómico, formado por reacción de trióxido de cromo y ácido clorhídrico. La neutralización del ácido clorocrómico con piridina forma el clorocromato de piridinio.



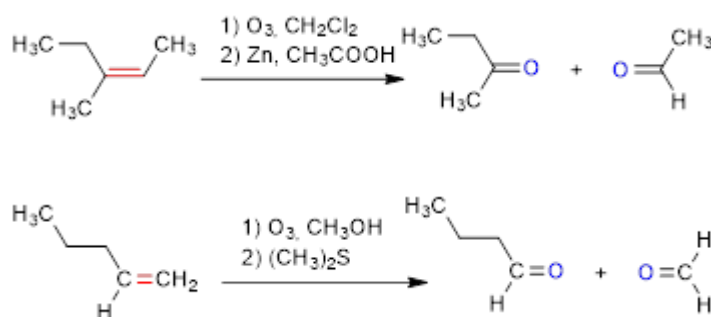
- Ozonólisis de alquenos

El ozono rompe los dobles enlaces para formar cetonas y aldehídos. El permanganato también produce la ruptura oxidativa de un alqueno, sin embargo, la ozonólisis es moderada y tanto las cetonas como los aldehídos pueden recuperarse sin experimentar una oxidación posterior. La reacción con ozono requiere un segundo paso de reducción. Generalmente se emplea zinc en ácido acético o sulfuro de dimetilo.

Reacción general:



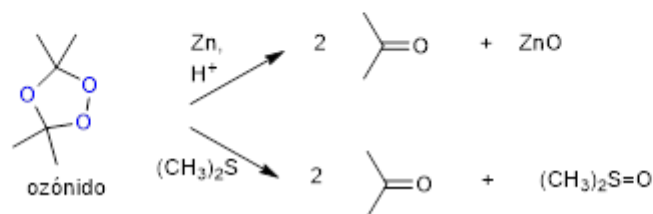
Ejemplo:



Mecanismo propuesto para esta reacción: El ozono reacciona con un alqueno para formar un compuesto cíclico molozónido (porque se ha adicionado 1 mol de ozono). El molozónido tiene dos uniones peróxido (O-O), por lo que es muy inestable, y se reordena rápidamente para formar un ozónido.

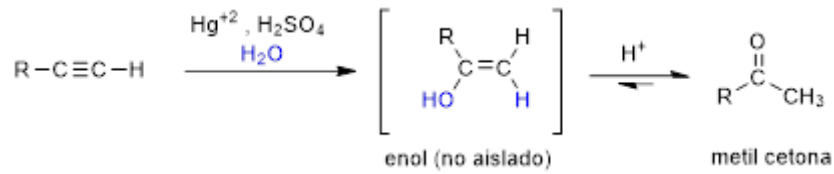


Reducción:

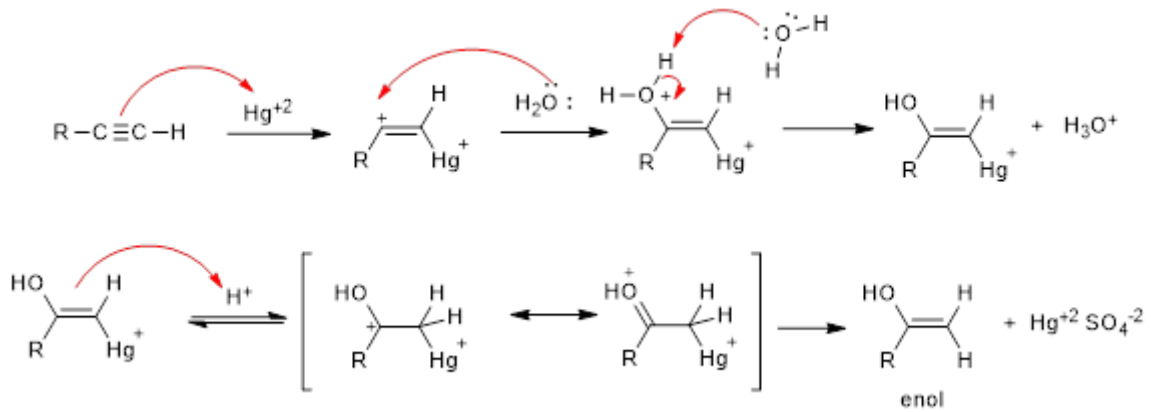


- Hidratación de alquinos:

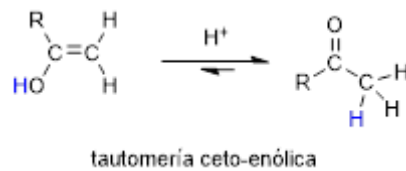
a) Con H₂SO₄ y HgSO₄ en agua (adición tipo Markovnikov):



Mecanismo: la adición electrofílica del ion mercúrico genera un catión vinilo, el cual reacciona con agua y pierde un protón para formar un alcohol organomercurial. Bajo condiciones de reacción ácidas, el mercurio es remplazado por el hidrógeno para formar un alcohol vínfico, llamado enol.

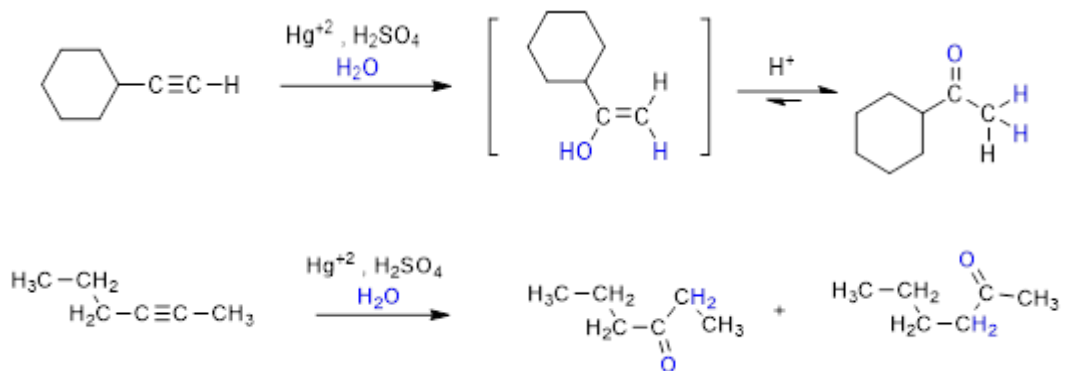


Los enoles tienden a ser inestables y se isomerizan en la forma de cetona mediante el desplazamiento de un protón y un enlace doble. Este tipo de equilibrio rápido se conoce como tautomería ceto-enólica, y lo profundizaremos más adelante.

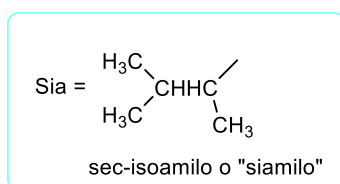
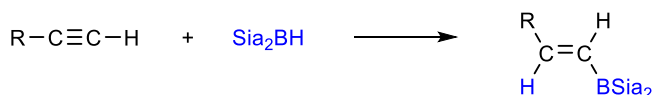


La forma ceto es la que generalmente predomina.

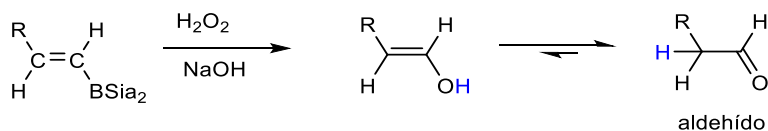
Ejemplo:



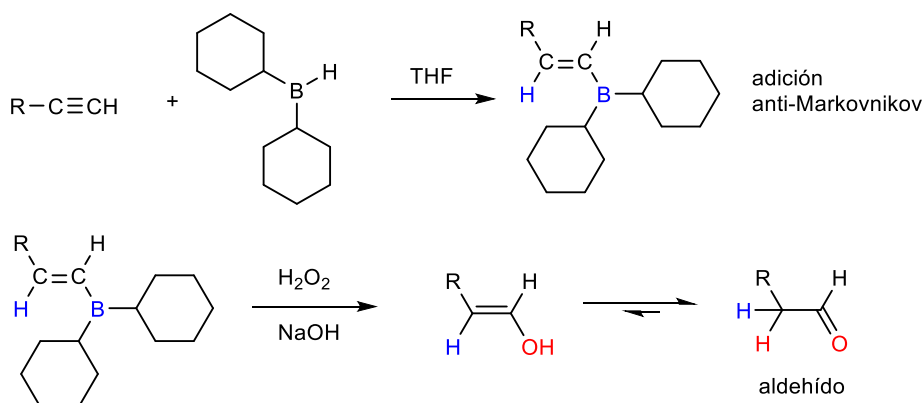
b) Hidroboración – oxidación (adición tipo anti-Markovnikov): debe utilizarse un dialquilborano impedido para evitar la adición de dos moléculas de borano al triple enlace. El di (sec-isoamil) borano, conocido como “disiamilborano”, se adiciona al enlace triple sólo una vez para formar un vinilborano (Amilo es un nombre común antiguo para el pentilo). La reacción de este borano voluminoso con el alquino no está impedida estéricamente ya que la geometría del triple enlace es lineal. Sin embargo, el alqueno obtenido ya no puede seguir con el proceso de adición a causa del volumen del disiamilborano.



La oxidación del vinilborano con peróxido de hidrógeno básico produce un enol que tautome-riza con rapidez a su forma carbonílica (ceto) más estable. En el caso de un alquino terminal, el producto ceto es un aldehído. Este es un método excelente para convertir alquinos terminales en aldehídos.



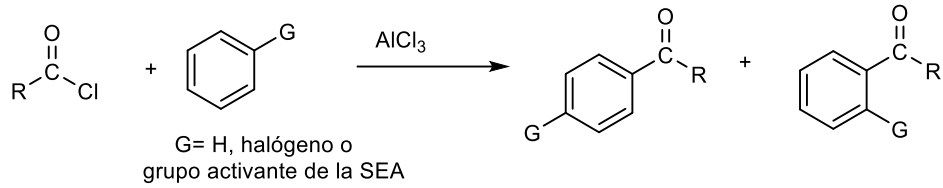
Otro borano muy utilizado es el dicitclohexilborano:



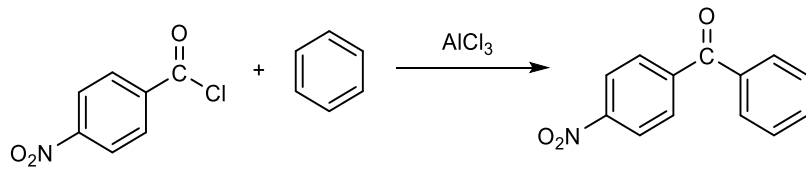
La reacción es regioselectiva ya que el átomo de boro se une al carbono menos sustituido (anti-Markovnikov). La adición es *syn*, el H y el B se unen por el mismo lado.

- Acilación de Friedel y Crafts

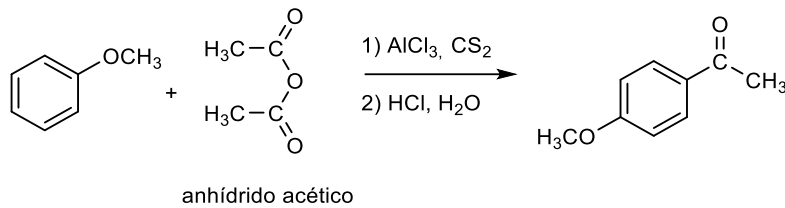
Es una sustitución electrofílica aromática (SEA), donde se sustituye un protón por el ión acilio.



El cloruro de ácido puede ser alquílico o arílico, y en este último caso, puede contener sustituyentes atractores o donores de electrones, pero no grupos básicos, porque reaccionarían con el AlCl_3 (ácido de Lewis). Por lo tanto, un grupo amino no puede estar presente ni en el derivado de ácido ni en el anillo de benceno en el cual se producirá la SEA. En caso de estar presente habría que *protegerlo* en forma de amida.



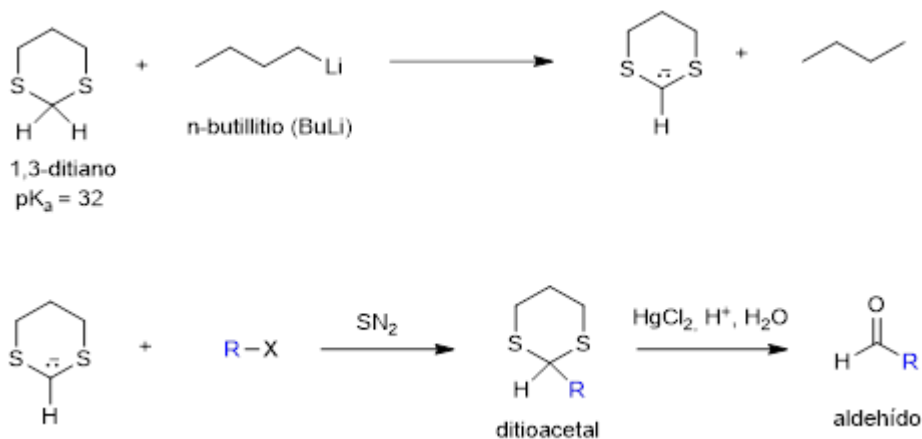
El reactivo acilante también puede ser un anhídrido:



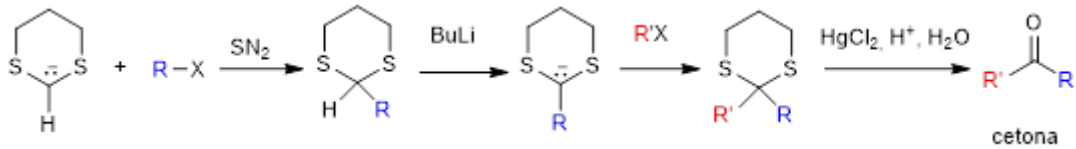
Otros métodos de obtención

- A partir de 1,3-ditiano (*tiano*: heterociclo base de seis miembros con azufre)

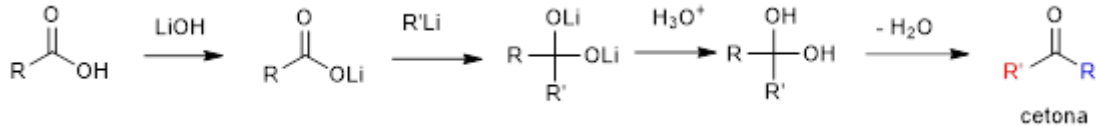
En el caso de aldehídos:



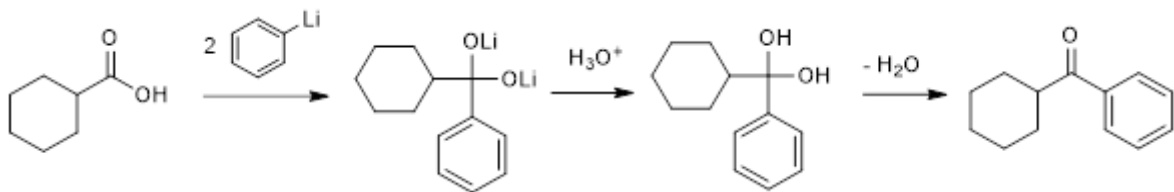
En el caso de cetonas:



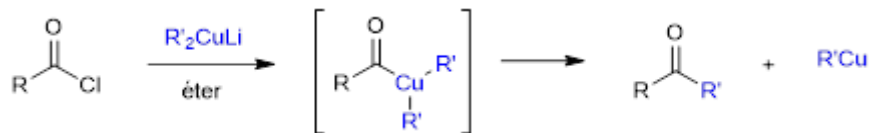
- A partir de ácidos carboxílicos y reactivos organolíticos.



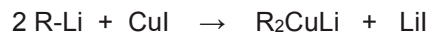
Es habitual colocar dos moles del reactivo organolítico por cada mol del ácido carboxílico en lugar de preformar el carboxilato de litio.



- Obtención de cetonas a partir de haluros de ácido y organocupratos:



El dialquilcuprato de litio (reactivo de Gilman) se forma por la reacción de dos equivalentes del reactivo de organolitio correspondiente con yoduro de cuproso.

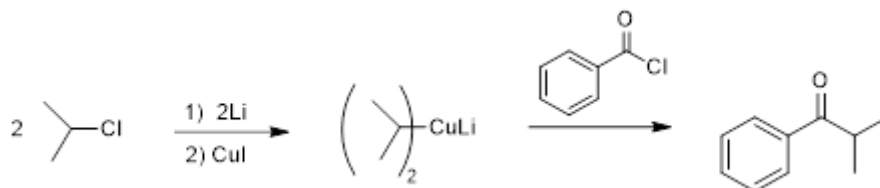


Al igual que ocurría con los reactivos de *Grignard*, no se conoce la estructura exacta de los reactivos organocúpricos; la fórmula anterior representa únicamente la estequiometría observada para la reacción.

El dialquilcuprato de litio posee un enlace C-metal menos iónico que el de un organolítico u organomagnésico. Por ello es un nucleófilo más débil que sólo es capaz de atacar a grupos carbonilo muy activados, como los cloruros de ácido (no reaccionan con ácidos carboxílicos,

ésteres, anhídridos de ácido ni amidas). La cetona resultante no puede ser atacada por estos reactivos de cobre o cadmio.

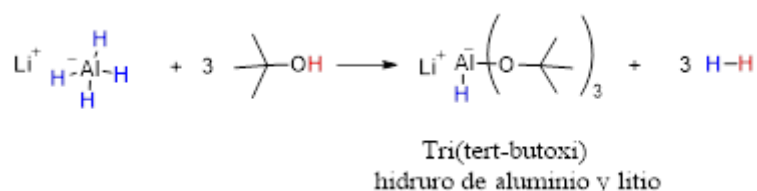
Ejemplo:



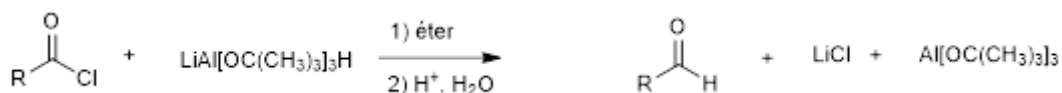
La reacción se realiza por lo general a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en disolución de éter etílico, y con frecuencia los rendimientos son excelentes.

- Obtención de aldehídos a partir de haluros de ácido e hidruros modificados

Se utiliza un hidruro de aluminio y litio menos reactivo que LiAlH_4



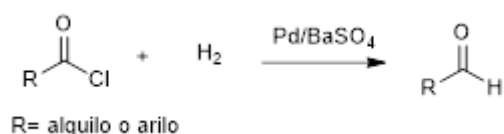
Se neutralizan tres de los hidruros reactivos, por lo que solo queda un hidruro y está impedido. Además, los grupos *tert*-butoxi son atractores de electrones y disminuyen la reactividad del enlace $\text{Al}-\text{H}$.



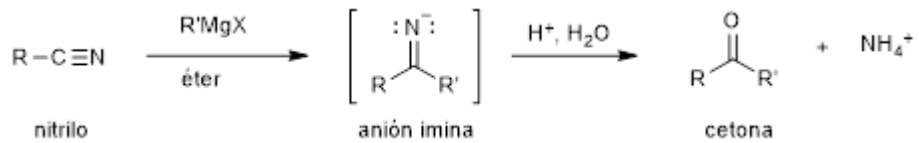
La reacción también se puede realizar a partir ésteres. Hay que recordar que, si se usara LiAlH_4 , los cloruros de ácido al igual que los ésteres, se reducirían a alcoholes.

- Reducción de Rosenmund.

Los aldehídos alifáticos y aromáticos se pueden preparar a partir de los correspondientes haluros de acilo o bencilo, por una hidrogenación controlada por un catalizador de paladio envenenado con azufre o sulfato de bario. El sulfato de bario tiene un área de superficie baja que reduce la actividad del paladio, evitando la reducción excesiva.



- Obtención de cetonas a partir de un nitrilo y reactivos organometálicos:

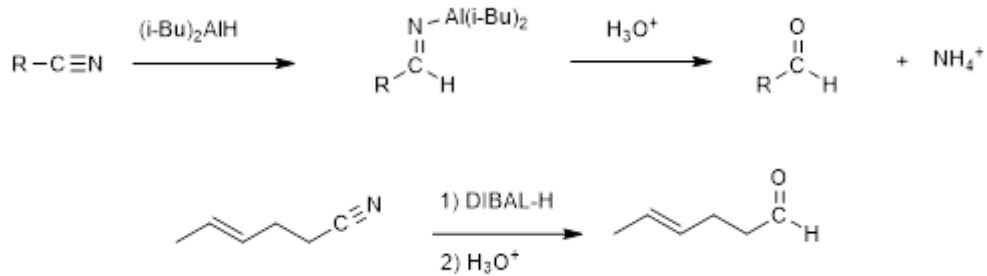


Ejemplo:



- Obtención de aldehídos por reducción de nitrilos:

Se utiliza hidruro de diisobutilaluminio, abreviado $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ o **DIBAL-H**.



- Obtención de cetonas a partir de una N,N-dialquilamida:

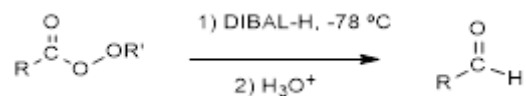


La amida tiene que ser N,N-disustituída, porque si tiene hidrógeno reaccionaría con el reactivo de *Grignard* mediante una reacción ácido-base (la acidez de esos protones es suficiente para ser removidos por una base fuerte como lo es el organomagnésico).



- Obtención de aldehídos a partir de un éster:

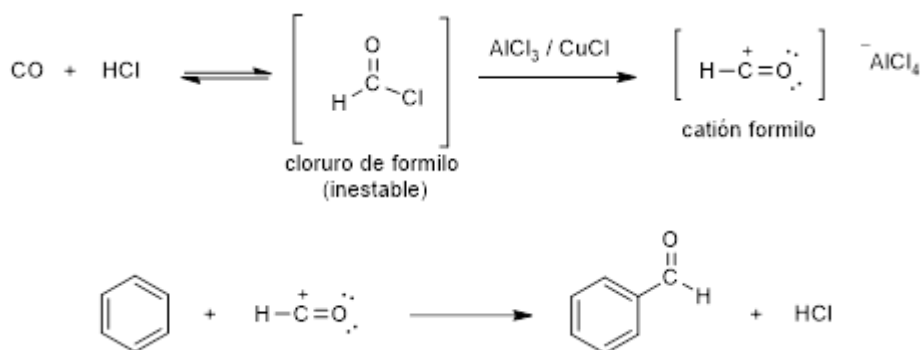
Mediante reducción parcial de un éster por el hidruro de diisobutilaluminio (*DIBALH*).



La reacción se hace a baja temperatura, generalmente -78°C . Es un método importante a escala de laboratorio.

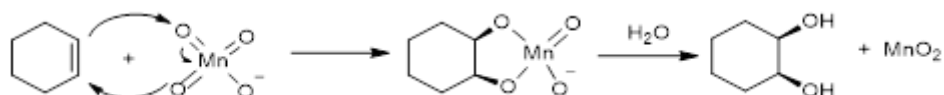
- Formilación de Gatterman-Koch:

Es una reacción de acilación tipo *Friedel-Crafts* en la que se utilizan monóxido de carbono y cloruro de hidrógeno a alta presión para dar como producto benzaldehído. Requiere de un ácido de *Lewis* (AlCl_3) y de trazas de cloruro de cobre (I) para generar la especie electrófila (catión formilo). Esta reacción tiene mayor éxito si en el anillo existen grupos activantes del mismo para una sustitución electrofílica aromática. Es un método de síntesis muy utilizado industrialmente para obtener benzaldehídos.

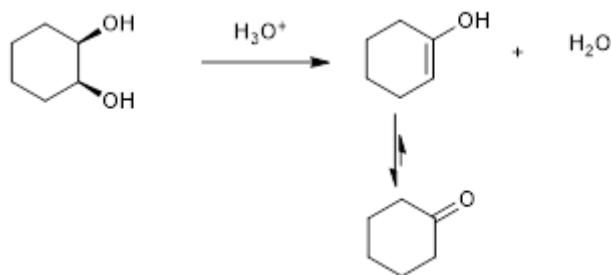


- Deshidratación de dioles vecinales:

Diol vecinal: los dos grupos hidroxilo ($-\text{OH}$) se encuentran en átomos de carbono adyacentes. Como vimos en Química Orgánica I, los alquenos reaccionan con permanganato de potasio en solución acuosa fría y condiciones neutras para dar dioles vecinales *syn*. También podemos usar como reactivo el tetraóxido de osmio en agua oxigenada, pero tiene la desventaja de ser muy tóxico.



Al igual que un alcohol se deshidrata en medio ácido para dar un alqueno, un diol vecinal conducirá a un enol que tautomerizará a la forma ceto, más estable.



Los ácidos comúnmente utilizados son el ácido fosfórico y el ácido sulfúrico (ácidos no nucleofílicos, para evitar competencia de la reacción deseada con la sustitución). El mecanismo de esta deshidratación es una eliminación unimolecular (E_1), con un carbocatión intermediario, por lo que hay que considerar si existe la posibilidad de transposiciones.

Reacciones generales de aldehídos y cetonas

Como ya se mencionó anteriormente, la polarización del carbonilo genera electrofilia en el carbono carbonílico, que lo hace susceptible al ataque por nucleófilos. Es así como el grupo carbonilo rige la química de aldehídos y cetonas de dos maneras:

- proporcionando un sitio para la adición nucleofílica, y
- aumentado la acidez de los átomos de hidrógeno unidos al carbono alfa (carbono adyacente al carbonilo).

Estos dos efectos concuerdan con la estructura del grupo carbonilo, y se deben, de hecho, a la capacidad del oxígeno para acomodar una carga negativa (Figura 1.9).

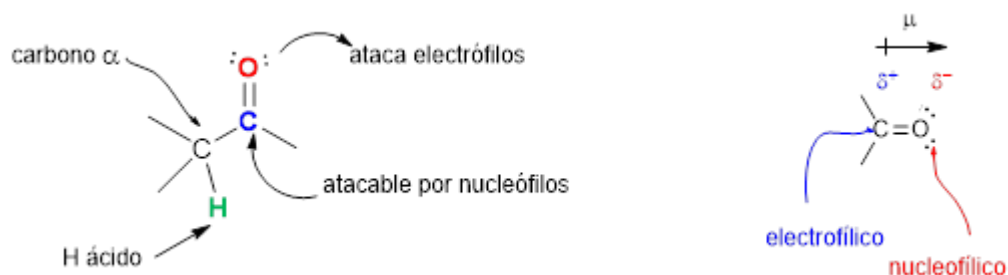


Figura 1.9. Estructura y reactividad del carbonilo

El estado de oxidación del carbono carbonílico es de +1 para los aldehídos (0 para el formaldehído) y de +2 para las cetonas, pudiendo cambiar dicho estado de oxidación mediante agentes oxidantes o reductores adecuados.

Encontramos así las siguientes reacciones generales de aldehídos y cetonas:

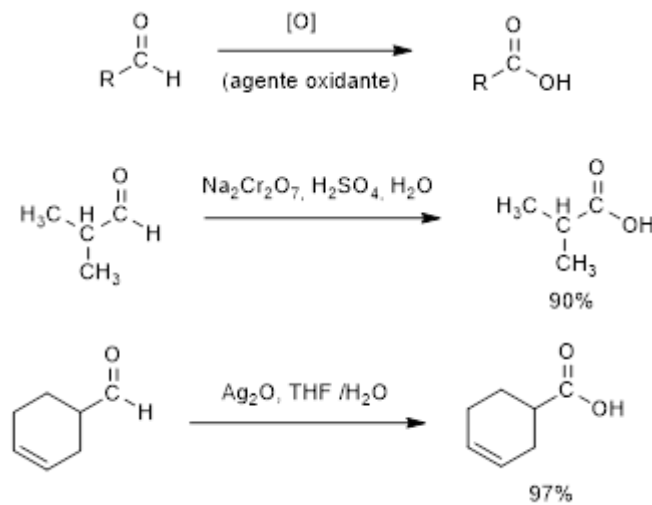
- Reacciones redox
- Reacciones de adición nucleofílica
- Reacciones de sustitución en el carbono alfa (las veremos más adelante).

Reacciones redox de compuestos carbonílicos

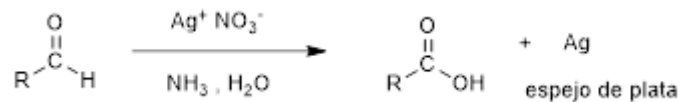
Los aldehídos se oxidan fácilmente, mientras que las cetonas no son oxidadas sino en condiciones muy extremas y con ruptura de enlaces. La reducción se puede llevar a cabo fácilmente tanto en el caso de aldehídos como en el de cetonas, pudiendo obtener alcoholes o alcanos según el reductor empleado.

- Reacciones de oxidación de aldehídos

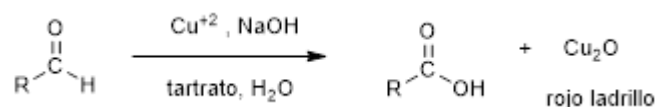
Los aldehídos se oxidan fácilmente a ácidos carboxílicos. Oxidantes suaves, como el óxido de plata, resultan eficaces.



De hecho, se suelen utilizar dos ensayos típicos de caracterización de aldehídos, uno es el *Test de Tollens*, que utiliza AgNO_3 amoniacal como oxidante y se forma un espejo de plata en presencia de aldehídos.



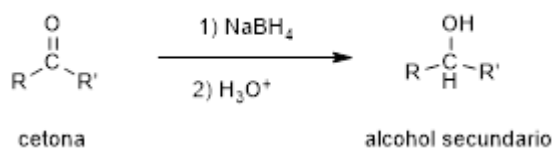
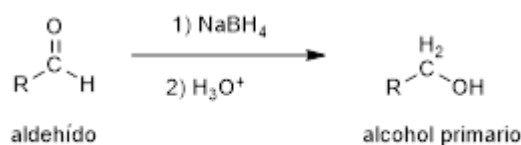
Otro es el *Test de Fehling*, que utiliza CuSO_4 como oxidante, en medio alcalino y se forma un precipitado color rojo ladrillo si estamos en presencia de un aldehído.



- Reacciones de reducción del carbonilo

- a. Reducción de carbonilos a alcoholes

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con LiAlH_4 y NaBH_4 para dar los correspondientes alcoholes. Esta reacción es también una reacción de adición nucleofílica que retomaremos más adelante.



Como ya se mencionó en el curso previo, mediante hidrogenación catalítica también se reducen estos compuestos carbonílicos. Es un método muy utilizado en la industria. En el laboratorio generalmente se prefieren los hidruros. Si el aldehído o cetona, que estás planteando someter a la hidrogenación catalítica, tiene varios grupos funcionales puede que también se reduzcan. En la Tabla 1.2 se muestran algunos de ellos ordenados según facilidad hacia la reducción. Si los grupos se encuentran por encima de aldehídos y cetonas seguro que se reducirán. Por lo tanto, al planificar una síntesis hay que analizar si esta clase de reducción es conveniente o no. Recuerda que los aldehídos y cetonas pueden protegerse (lo volveremos a repasar más adelante).

Grupo funcional	Producto	Facilidad
R-COCl	R-CHO	Muy fácil
R-NO ₂	R-NH ₂	Muy fácil
alquino	alqueno	Muy fácil
aldehído	alcohol 1°	Fácil
alqueno	alcano	Fácil
cetona	alcohol 2°	Moderada
nitrilo	amina 1 ^a	Moderada
éster	alcohol 1°	Difícil
aromático	cicloalcano	Muy difícil

Tabla 1.2. Facilidad hacia la reducción de algunos grupos funcionales

La reacción es muy similar a la que estudiamos en los alquenos. Como catalizador se utiliza Pt, Pd, Pd-C; PtO₂, Ni o Ru, entre otros. La adición de hidrógeno se produce con adición *syn*, en donde el hidrógeno se adiciona por el lado menos impedido (Figura 1.10).

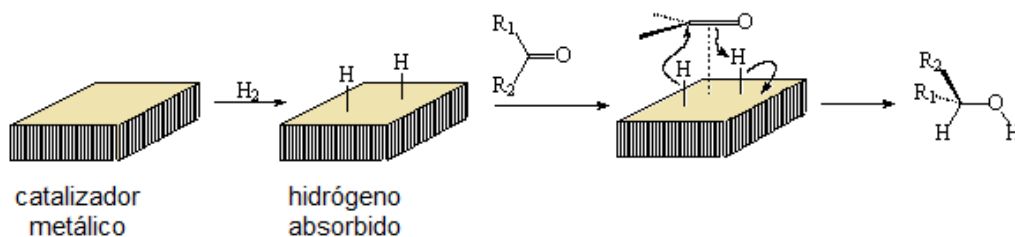


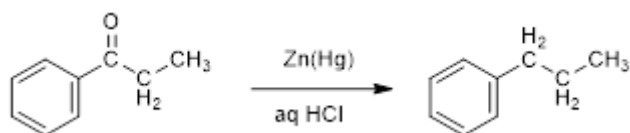
Figura 1.10. Representación de la reacción de hidrogenación catalítica de un compuesto carbonílico.

En una primera etapa las moléculas de hidrógeno se absorben sobre la superficie. En esta fase se rompen los enlaces H-H formándose nuevos enlaces con el metal del catalizador. La función del catalizador es la de romper el enlace H-H.

b. Reducción de carbonilos a alcanos

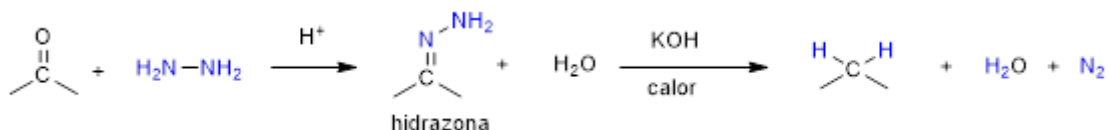
Se puede efectuar en medio ácido (reducción de *Clemmensen*) o en medio alcalino (reducción de *Wolff-Kishner*). Elegiremos una u otra dependiendo de la sensibilidad de los demás grupos funcionales de la molécula al medio ácido o básico.

Reducción de Clemmensen: se utiliza una amalgama de zinc-mercurio en ácido clorhídrico.



Los reactivos y las condiciones para llevar a cabo la reducción de *Clemmensen* son parecidos a los que se usan para reducir un grupo nitro para formar una amina que veremos más adelante.

Reducción de Wolff-Kishner: se emplea hidracina (H₂NNH₂) en una disolución de hidróxido de sodio (o potasio) en un alcohol, como el trietilenglicol, a alta temperatura.



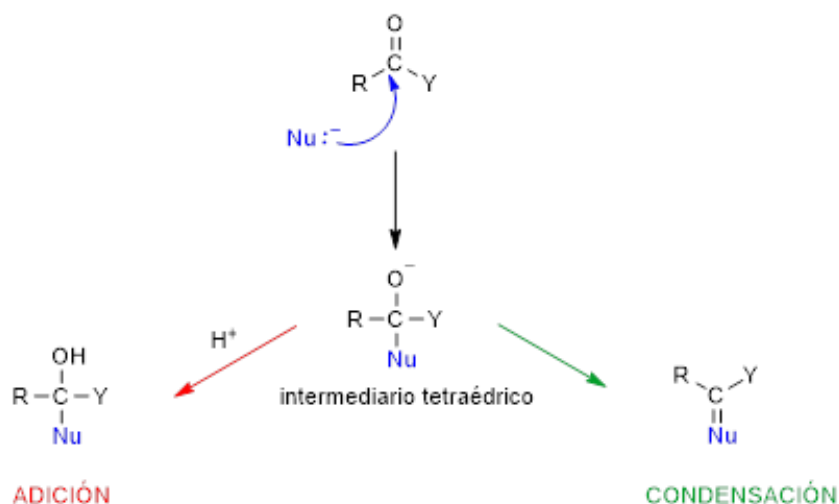
Esta reacción es también una reacción de adición nucleofílica, tema que veremos a continuación.

Reacciones de adición nucleofílica

La reacción más general de los aldehídos y las cetonas es la adición nucleofílica, ya introducida en Química Orgánica I, y que ampliaremos a continuación.

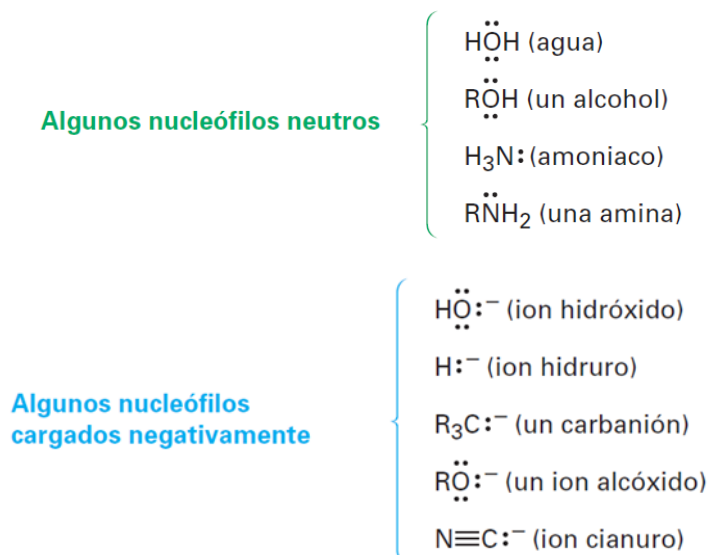
En muchas reacciones en los grupos carbonilo, un paso clave es la adición de un nucleófilo, que genera un intermediario con el átomo de carbono tetracoordinado. El curso general de la reacción se determina entonces por el destino de este intermediario tetraédrico. El producto obtenido será el de la *adición* cuando el intermediario tetraédrico pase directamente al producto, simplemente por protonación del alcóxido intermediario. Pero puede darse una *condensación* si se elimina el oxígeno del carbonilo (en forma de agua) y se forma un doble enlace.

Estudiaremos en detalle cada una de estas reacciones.



Analicemos en primer lugar la adición nucleofílica a aldehídos y cetonas. Un nucleófilo ataca al átomo de carbono del grupo carbonilo (electrófilo), en una dirección aproximadamente perpendicular al plano de los orbitales sp^2 del carbono carbonílico. El carbono carbonílico experimenta un cambio en la hibridación de sp^2 a sp^3 , produciéndose un ion alcóxido intermediario con configuración geométrica tetraédrica.

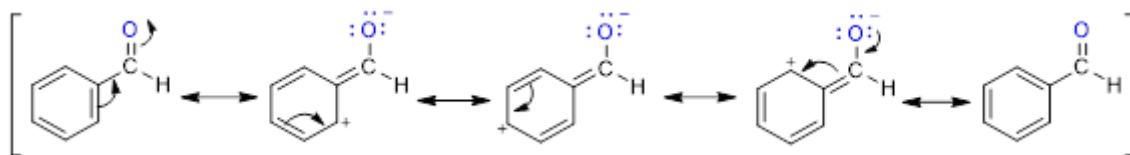
El nucleófilo atacante puede tener carga negativa (Nu^-) o ser neutro ($:\text{NuH}_2$). Si es neutro por lo general suele llevar un átomo de hidrógeno que puede ser eliminado posteriormente junto al oxígeno carbonílico, resultando entonces en una reacción de *condensación*. Esta última reacción es común cuando los nucleófilos participantes son aminas.



Es posible obtener una descripción mucho más realista de la reactividad del grupo carbonilo estudiando el estado de transición para el ataque de un nucleófilo. En el reactivo, el carbono es trigonal (con ángulos de enlace de 120° aproximadamente); en el estado de transición, el carbono comienza a adquirir una configuración tetraédrica (ángulos de enlace de 109° aproximadamente), por lo que los grupos unidos a él se acercan entre sí. Es de suponer que habrá un aumento de la compresión estérica; los grupos más grandes (R y R') tenderán a resistir más la aglomeración entre ellos que los más pequeños, por lo que esta reacción será sensible a impedimentos *estéricos*.

Desde el punto de vista *electrónico*, en el estado de transición el oxígeno comienza a adquirir los electrones y por ende la carga negativa que tendrá en el producto. La tendencia del oxígeno a adquirir electrones, su capacidad para soportar una carga negativa es la verdadera causa de la reactividad del grupo carbonilo ante los nucleófilos. Es sabido que un grupo alquilo es donador de electrones, por lo que debilita el estado de transición al intensificar la carga negativa que se desarrolla en el oxígeno.

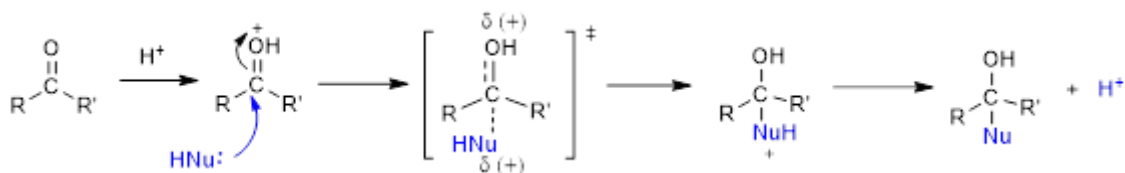
En el caso del grupo arilo, éste pareciera estabilizar aún más al reactivo por efecto de resonancia, causando así una menor reactividad como electrófilo.



Por estos motivos, efectos estéricos y electrónicos, los aldehídos sufren la adición nucleofílica con mayor facilidad que las cetonas. Por razones estéricas, porque la presencia de un solo sustituyente en el caso de aldehídos, versus dos sustituyentes en las cetonas, hace que los nucleófilos atacantes puedan aproximarse con mayor facilidad a los aldehídos. El estado de transición que conduce al intermediario tetraédrico estará menos congestionado, teniendo menor energía en el caso de los aldehídos que en el de las cetonas.

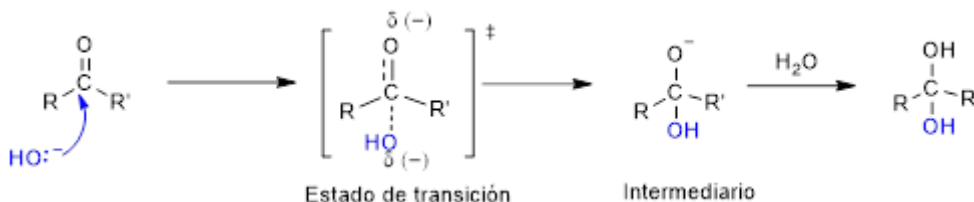
Electrónicamente, el mayor grado de polaridad del grupo carbonilo de los aldehídos los hace más reactivos que las cetonas. La manera más fácil de ver esa diferencia en polaridad es recordando el orden de estabilidad de los carbocationes. Los carbocationes primarios son menos estables que los secundarios debido a que sólo hay un grupo alquilo que estabilice inductivamente la carga positiva en vez de los dos grupos en los secundarios. Por razones similares, los aldehídos son menos estables (y por tanto más reactivos) que las cetonas, dado que sólo hay un grupo alquilo que estabilice por efecto inductivo la carga parcial positiva del carbono carbonílico en lugar de los dos grupos alquilo de las cetonas.

En presencia de un ácido, es posible la protonación del oxígeno carbonílico. Esto genera una disminución de la energía de activación para el ataque nucleofílico, dado que permite que el oxígeno adquiera los electrones n sin tener que aceptar una carga negativa. Por lo tanto, *la adición nucleofílica a aldehídos y cetonas puede ser catalizada por ácidos* (a veces por ácidos de Lewis), y decimos que el carbonilo “está activado”. Esta activación del carbonilo es fundamental para que ocurra la reacción de compuestos carbonílicos con nucleófilos débiles.

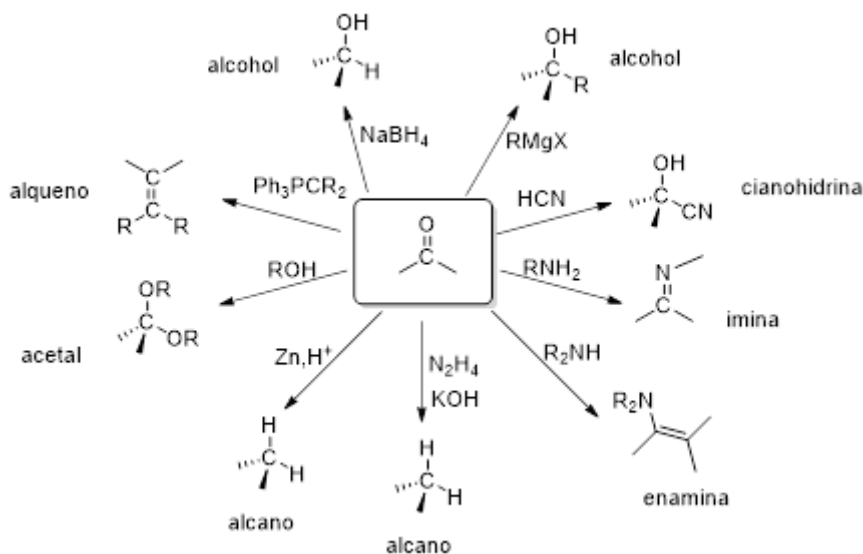


El ácido se regenera, actúa como catalizador de la reacción.

En otras ocasiones, al utilizar condiciones de reacción básicas, se mejora el nucleófilo. Por ejemplo la adición de agua es catalizada por base, ya que el nucleófilo pasa a ser el anión hidróxido (mejor nucleófilo que el agua).



Resumen de reacciones de adición nucleofílica en aldehídos y cetonas



Formación de alcoholes

La reacción más sencilla de un intermediario tetraédrico es la protonación, en la que se obtiene un alcohol como producto final. Dos ejemplos son la *reducción*, donde el nucleófilo que se une al grupo carbonilo es un ion hidruro, H^- y la *reacción de Grignard* donde el nucleófilo es un carbanión.

Se dispone de muchos reactivos para reducir cetonas y aldehídos a alcoholes, pero, como ya se mencionó anteriormente, usualmente se elige el borohidruro de sodio, **NaBH_4** , debido a la seguridad y la facilidad de su manejo. Este compuesto es un sólido cristalino blanco que se puede manipular y pesar sin peligro en atmósfera abierta y usar en agua o en solución alcohólica. Suelen obtenerse altos rendimientos de alcohol. El hidruro de aluminio y litio, **LiAlH_4** , es un polvo blanco soluble en éter y tetrahidrofurano, es otro agente reductor que se usa algunas veces para reducción de cetonas y aldehídos. Si bien es más potente y reactivo que el NaBH_4 , el LiAlH_4 es también peligroso, y debe ser manejado por personas experimentadas. Reacciona violentamente con el agua, se descompone cuando se calienta a más de $125\text{ }^\circ\text{C}$. A pesar de estos inconvenientes, el LiAlH_4 es un reactivo en extremo valioso y usa con frecuencia en el laboratorio.

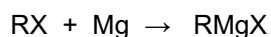
Los detalles exactos de la reducción del grupo carbonilo por hidruros son complejos, ya que el ion hidruro no existe como entidad discreta. Sin embargo, los agentes reductores mencionados, funcionan como si fueran “equivalentes de iones hidruros” y el paso fundamental en la reducción del grupo carbonilo es una adición nucleofílica. Una vez que la primera reacción se completa, se adiciona agua o ácido diluido para protonar el alcóxido y generar el alcohol como producto final.

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con LiAlH_4 y NaBH_4 ; la reacción de reducción implica una adición nucleofílica de ión hidruro al aldehído o cetona. Los aldehídos se reducen a alcoholes primarios y las cetonas a alcoholes secundarios.

Todos los grupos carbonilos, incluyendo ésteres, ácidos carboxílicos, amidas y cloruros de ácido, se reducen por medio de LiAlH_4 con alto rendimiento, pero con NaBH_4 solo es posible reducir aldehídos, cetonas y cloruros de ácido.

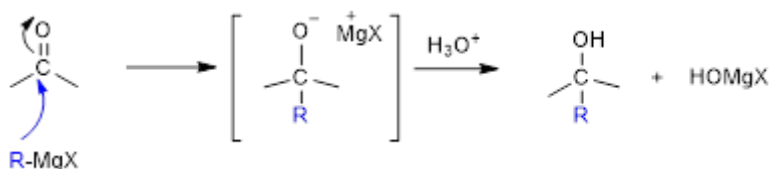
La síntesis de alcoholes por reacción de reactivos de Grignard con cetonas y aldehídos es simplemente una adición nucleofílica. Las adiciones de Grignard suelen ser irreversibles.

Los reactivos organometálicos se preparan a partir del halogenuro de alquilo y el metal activo:



El orden de reactividad de los haluros es: $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCI} > \text{RF}$.

Los éteres en general constituyen un medio inerte, ligeramente polar con pares de electrones no compartidos sobre el oxígeno, en el cual los compuestos organometálicos generalmente son solubles. Los más utilizados son el éter etílico y el tetrahidrofurano (THF). Debe excluirse la humedad, el oxígeno y el CO_2 , porque de otra manera éstos reaccionarían con el compuesto organometálico, por lo cual se utiliza una atmósfera inerte de nitrógeno o helio.

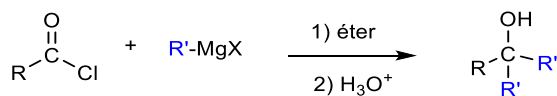


Observemos que se forma un nuevo enlace C—C. (Reacción de construcción). Los aldehídos dan alcoholes secundarios (excepto el formaldehído, que da un alcohol primario), y las cetonas dan alcoholes terciarios.

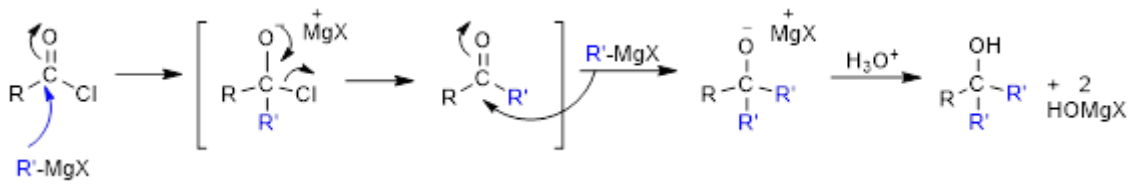
Reacción de Grignard con derivados de ácidos carboxílicos

La mayoría de los derivados de ácidos carboxílicos no son buenos precursores para la obtención de cetonas a partir de reactivos de Grignard, excepto nitrilos y N,N-dialquilamidas que forman un intermediario estable hasta que se hidroliza. Los ácidos carboxílicos tienen un protón ácido que reacciona rápidamente con el reactivo de Grignard y lo convierte en un alcano.

Los halogenuros de ácido con reactivos de Grignard suelen producir alcoholes terciarios en los cuales los dos sustituyentes son idénticos, el mecanismo es igual a la reducción con LiAlH_4 , pasándose por una cetona intermedia, la cual reacciona rápidamente con el segundo equivalente de organometálico, para producir el alcohol, ejemplo:



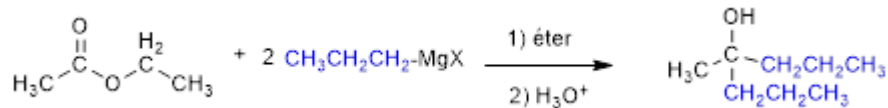
Mecanismo



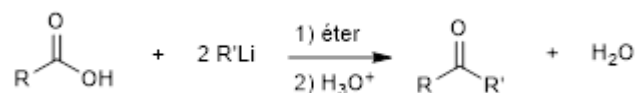
Las reacciones químicas de los reactivos de Grignard con anhídridos y con ésteres son muy similares a las de los halogenuros de ácido, con la única diferencia que estas reacciones son más lentas.



Ejemplo:

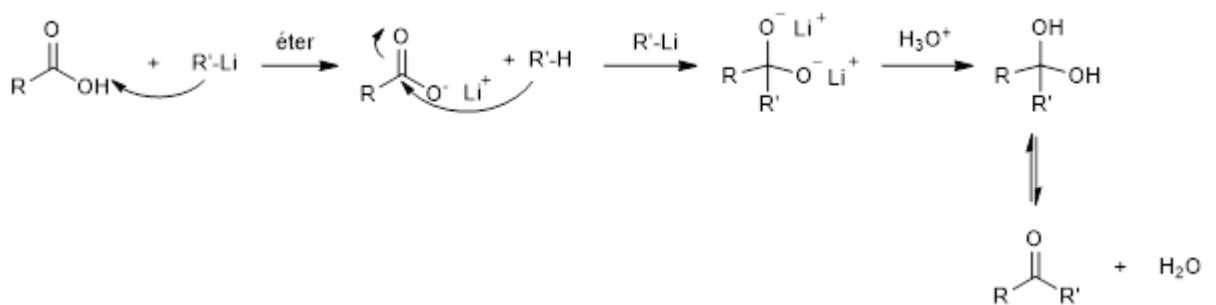


Como vimos anteriormente, los ácidos carboxílicos reaccionan con *reactivos organolíticos*, para dar cetonas, vía la formación del carboxilato correspondiente. A pesar de que el ataque nucleofílico sobre una especie cargada negativamente es difícil, los reactivos organolíticos pueden dar la adición nucleofílica sobre el grupo carbonilo del ion carboxilato.



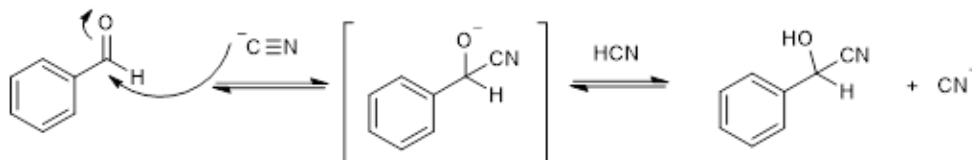
La reacción pasa por un intermedio del tipo dianión del diol geminal el cual es tratado con agua y la deshidratación de este da la correspondiente cetona.

Mecanismo:



Adición Nucleofílica de HCN: *cianohidrin*s

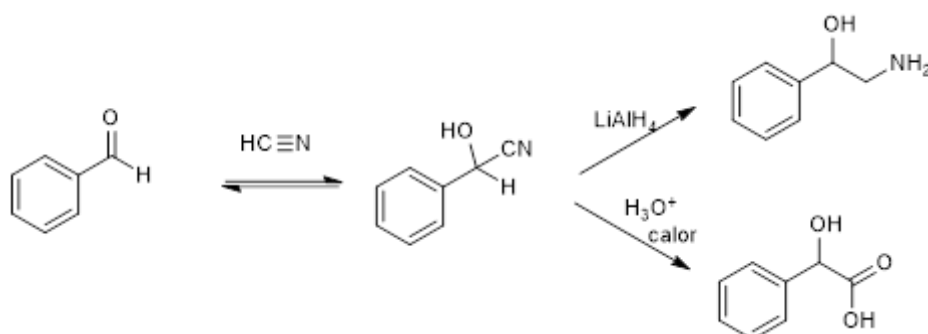
La adición ocurre de manera favorable en los ales y mayoría de cetonas (excepto en las que están muy impedidas). El producto obtenido se denomina **cianohidrina**. La reacción está catalizada por bases (en este caso, cianuro), el mecanismo es el siguiente:



La reacción ocurre muy lentamente con HCN puro, pero es rápida cuando se agrega una cantidad mínima de base o ion cianuro. Es posible entender este resultado recordando que el HCN, es un ácido débil con $\text{pK}_a = 9.1$, no se disocia ni es nucleófilo. Sin embargo, el ion cianuro es fuertemente nucleófilo, la adición a cetonas y aldehídos ocurre por la vía típica de adición nucleofílica. La protonación del intermediario tetraédrico aniónico produce la cianohidrina y regenera el ion cianuro.

La reacción se lleva a cabo agregando lentamente un ácido fuerte (HCl o H_2SO_4) sobre la solución del aldehído o cetona y KCN o NaCN .

La formación de cianohidrinas es útil debido a las reacciones posteriores que puede experimentar. Por ejemplo, los nitrilos (RCN) pueden reducirse con LiAlH_4 para producir aminas primarias (RCH_2NH_2), y también hidrolizarse con ácido acuoso para formar ácidos carboxílicos. Por tanto, la formación de cianohidrinas constituye un importante método para transformar aldehídos o cetonas en otros grupos funcionales al mismo tiempo que alarga la cadena en un átomo de carbono.



Adición de agua

Los aldehídos y cetonas pueden reaccionar con agua para producir 1,1-dioles o dioles geminales (llamados comúnmente gem-dioles). La reacción de hidratación es reversible; los gem-dioles pueden eliminar agua para regenerar cetonas o aldehídos. La posición exacta del equilibrio entre gem-dioles y cetonas o aldehídos depende de la estructura del compuesto carbonílico. Para la mayoría de los compuestos de carbonilo, la constante de equilibrio para la adición de

agua al grupo carbonilo es desfavorable. El formaldehído es una excepción y está casi completamente hidratado en solución acuosa.

Los aldehídos alifáticos sin impedimentos están hidratados en agua aproximadamente al 50%. Los grupos arilo desfavorecen la hidratación mediante la estabilización conjugativa del grupo carbonilo. Las cetonas están mucho menos hidratadas que los aldehídos. Los aldehídos y las cetonas con sustituyentes altamente electronegativos como el trifluoroacetaldehído y la hexafluoroacetona se hidratan fácilmente. La Tabla 1.3 muestra la K_{hidr} a 25 °C para varios compuestos carbonílicos.

Compuesto carbonílico	K_{hidr} a 25 °C
CH_2O	$2,28 \times 10^3$
CH_3CHO	1,06
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$	0,85
$(\text{CH}_3)_3\text{CCCHO}$	0,23
CF_3CHO	$2,9 \times 10^4$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	8×10^{-3}
CH_3COCH_3	$1,4 \times 10^{-3}$
CF_3COCH_3	0,11
CF_3COCF_3	$1,2 \times 10^6$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	$9,3 \times 10^{-6}$

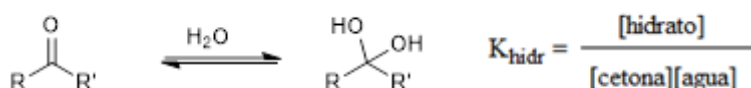
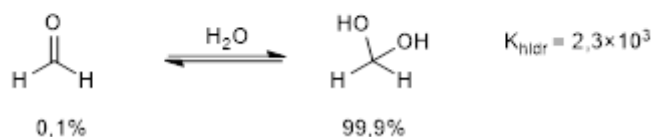
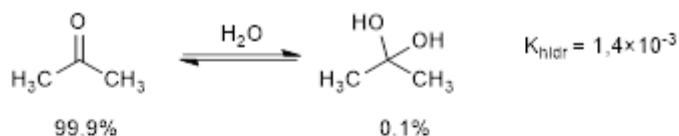


Tabla 1.3. K_{hidr} a 25 °C para algunos aldehídos y cetonas

Ejemplos:



La posición del equilibrio en estas reacciones depende del tamaño y de la naturaleza electrónica de los grupos sustituyentes: factores estéricos y factores electrónicos.

En el hidrato los grupos sustituyentes están más próximos que en el compuesto carbonílico inicial, lo que significa que grupos R muy voluminosos impiden la formación del producto.

En el caso de cetonas cíclicas de pequeño tamaño, la reacción de adición produce un cierto alivio en la tensión del anillo, por ejemplo, la ciclopropanona da lugar a un hidrato estable.

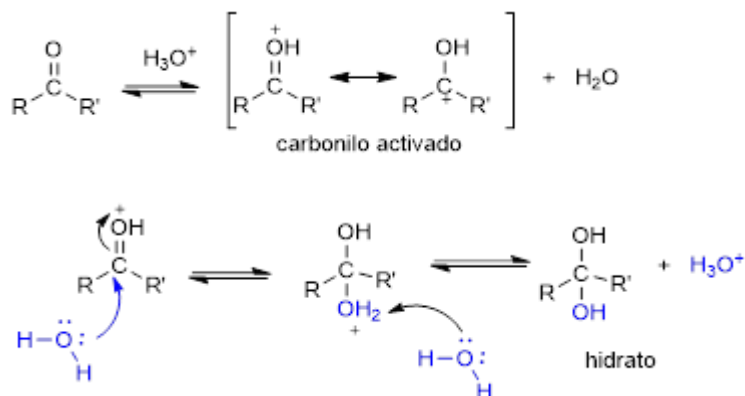
Los efectos electrónicos y estéricos influyen en la velocidad de la hidratación de la misma manera que afectan al equilibrio (Tabla 1.4).

Compuesto carbonílico	Hidrato	$K_{hidr} = \frac{[hidrato]}{[carbonílico][agua]}$	Conversión en hidrato (%)	Velocidad relativa
		2300	>99,9	2200
		1	50	1
		0,2	17	0,09
		0,0014	0,14	0,0018

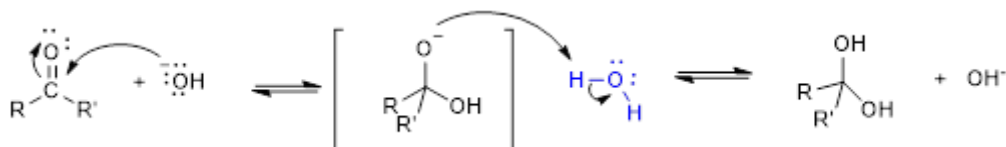
Tabla 1.4. Velocidad relativa de hidratación de algunos aldehídos y cetonas

La adición nucleofílica de agua a aldehídos y cetonas es un proceso lento en agua pura, pero se cataliza tanto con ácido como con base. Si bien, como en todas las reacciones catalizadas el ácido y la base no cambian la posición de equilibrio, influyen fuertemente en la velocidad de la reacción de hidratación.

Catálisis ácida: se activa el carbonilo protonándolo, ya que la especie protonada resultante es más reactiva que el compuesto carbonílico neutro y resulta fácilmente atacado por el agua.



Catálisis básica: el nucleófilo atacante va a ser el hidróxido, ya que es mejor nucleófilo que el agua.



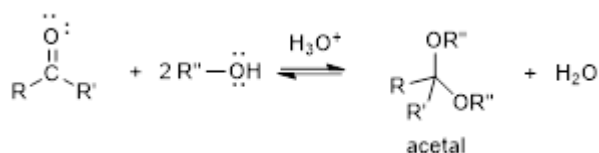
La adición de agua para dar gem-dioles no es una reacción importante desde el punto de vista sintético dado que estos compuestos raramente se aíslan, ya que son inestables y se deshidratan.

La reacción de hidratación es un ejemplo típico de lo que pasa cuando una cetona o un aldehído son tratados con un nucleófilo del tipo H-Y, donde el átomo Y es electronegativo (O, X, S). En tales reacciones la adición nucleofílica es reversible, el equilibrio favorece el compuesto carbonílico inicial y no al aducto tetraédrico. Por ejemplo, el tratamiento de cetonas y aldehídos con reactivos como agua, HCl, HBr o H₂SO₄, no suele generar productos de adición.

Así, se observa que el formaldehído, la ciclopropanona o la hexafluoroacetona son más reactivos (reacciones a mayor velocidad) que la acetona, mientras que compuestos como la di-*t*-butilacetona y benzofenona reaccionan más lentamente.

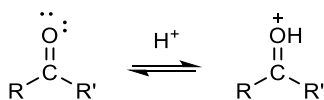
Adición de alcoholes

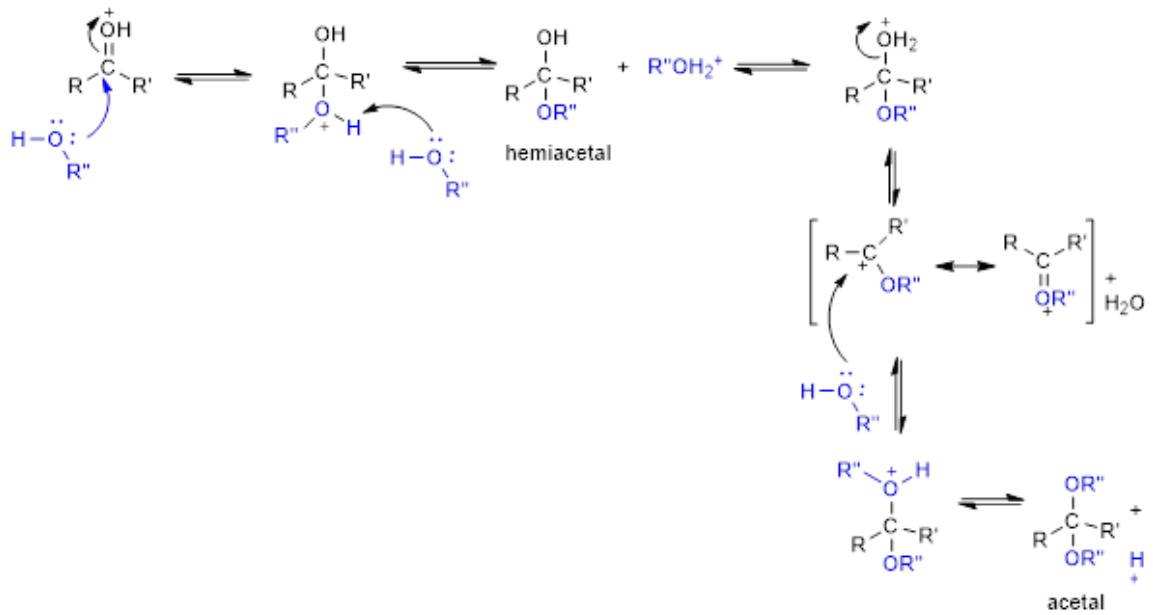
Los aldehídos y las cetonas reaccionan con alcoholes para formar acetales. En la formación de un acetal se agregan dos moléculas de un alcohol al grupo carbonilo y se elimina una molécula de agua. La formación de un acetal es reversible y debe catalizarse con un ácido.



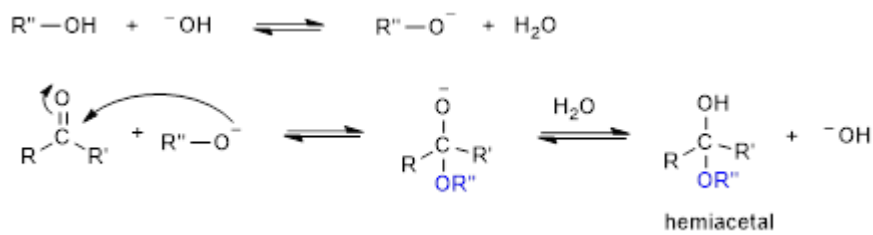
Los alcoholes son nucleófilos relativamente débiles que se unen lentamente a cetonas y aldehídos en condiciones neutras. Sin embargo, en condiciones ácidas el oxígeno del carbonilo se protona y el compuesto es mucho más reactivo que su antecesor neutro, de este modo la adición ocurre con rapidez.

a) Catálisis ácida

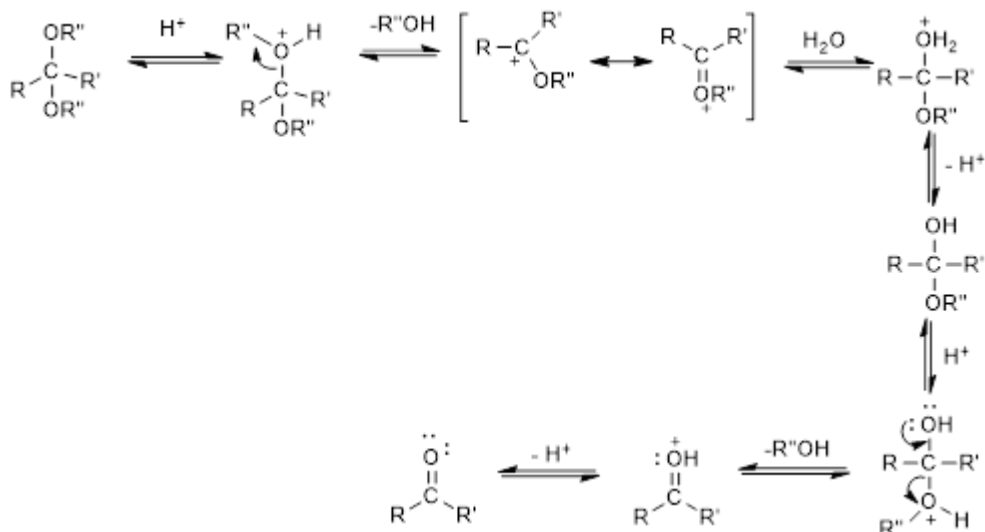




b) Catálisis básica



En este medio básico solo se logra formar el hemiacetal, porque para que éste reaccione con otro equivalente de alcohol es necesario eliminar un hidroxilo, y saldría como hidróxido, que al ser una base fuerte es mal grupo saliente en las reacciones de sustitución nucleofílica. Por la misma razón, los acetales son estables en soluciones alcalinas, y son hidrolizados en soluciones ácidas para formar el compuesto carbonílico.

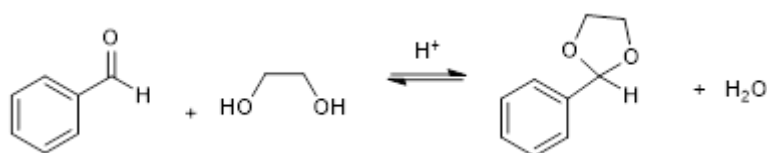


En el caso de las cetonas la constante de equilibrio para la formación de los acetales es desfavorable. Esta característica es consecuencia del papel de la entropía en dichos equilibrios. Vemos que se combinan tres moléculas de reactivos para formar dos moléculas de producto. Hay una disminución en el grado de libertad y por lo tanto una disminución de la entropía ($\Delta S < 0$).

La reacción, para la mayoría de los aldehídos es suficientemente exotérmica como para que el equilibrio esté desplazado hacia la derecha, a pesar del cambio desfavorable de entropía.

Este efecto entrópico desfavorable se evita utilizando un 1,2-diol o un 1,3-diol para formar un acetal cíclico. En la práctica se utiliza etilenglicol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). El mecanismo de formación de un acetal cíclico usando un equivalente de etilenglicol es exactamente el mismo que cuando se usan dos equivalentes de metanol u otro monoalcohol. La única diferencia es que ahora los dos grupos alcohol están en la misma molécula y no en dos moléculas.

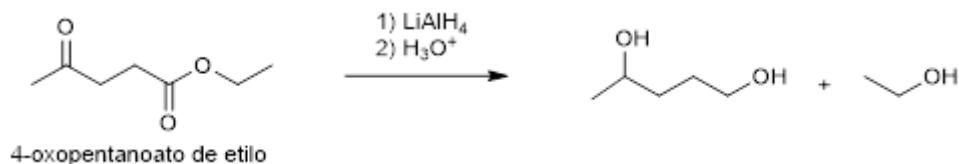
Ejemplo:



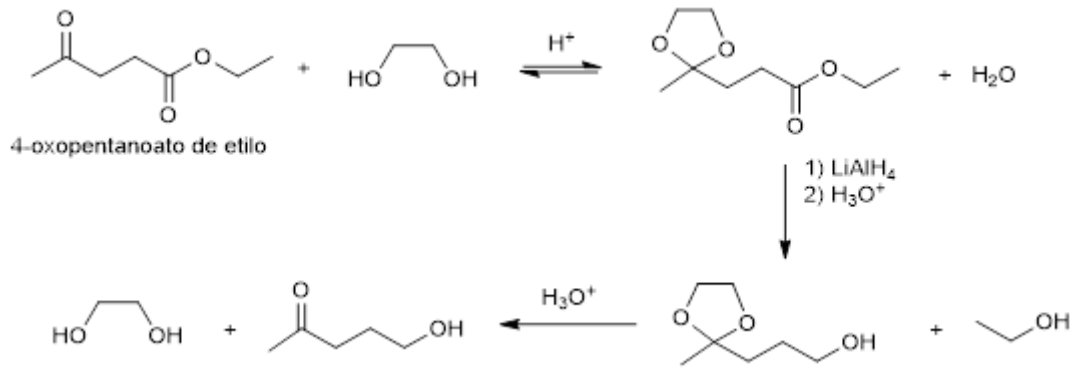
Todos los pasos de la reacción de formación del acetal son reversibles, la reacción hacia la derecha se favorece eliminando el agua por destilación tan pronto como se forma, y la reacción de hidrólisis, se favorece tratando el acetal con un ácido inorgánico en presencia de gran exceso de agua.

Los acetales son compuestos extremadamente útiles porque pueden actuar como grupos protectores de aldehídos y cetonas.

Por ejemplo, si se deseara reducir solamente el grupo éster del 4-oxopentanoato de etilo, el grupo ceto interferiría. El tratamiento del cetoéster inicial con LiAlH_4 reduciría el grupo ceto como el grupo éster, para formar un diol como producto:



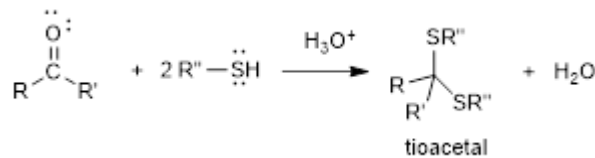
El problema anterior, puede evitarse protegiendo al grupo ceto como un acetal:



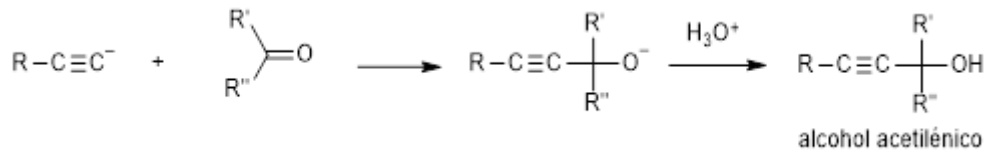
Adición de H₂S y tioles

Los tioles, RSH, experimentan adición a aldehídos y cetonas por una ruta reversible catalizada por ácido para producir tioacetales. Como es de esperar, el mecanismo es idéntico al anterior.

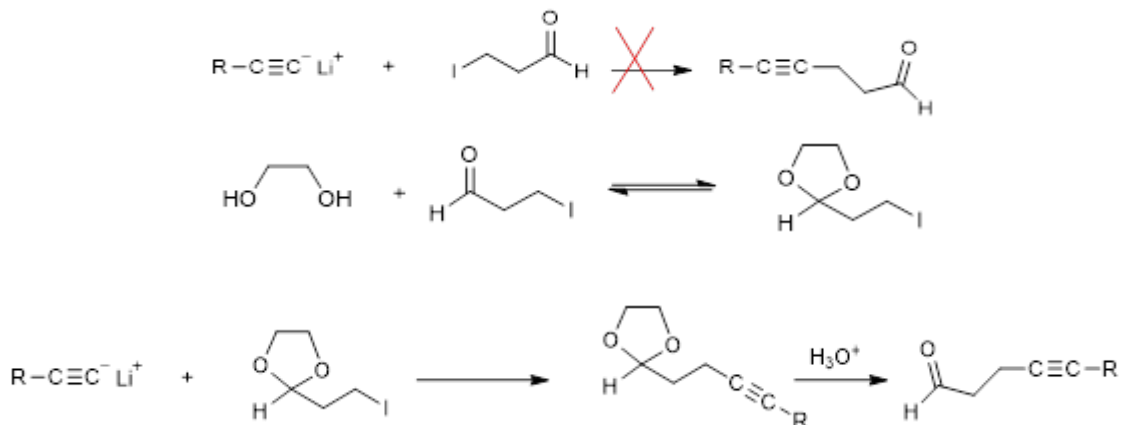
La reacción es catalizada muy efectivamente por ácidos de Lewis, como F₃B. El equilibrio es muy favorable hacia el producto, con lo que la sustancia obtenida no se hidroliza fácilmente para dar los productos de partida.



Adición de acetiluros



Hay que tener presente esta reacción cuando se pretende hacer una alquilación de un acetiluro. Por ejemplo:



Si no se realiza la protección del carbonilo, el alquiluro atacaría al carbonilo.

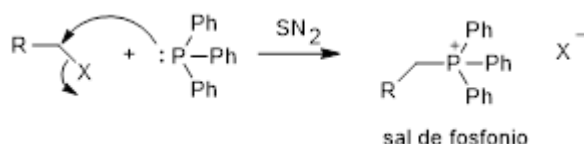
Adición de iluros: reacción de Wittig

Esta reacción constituye uno de los métodos más importantes para la síntesis de alquenos. El carbanión estabilizado por fósforo es una sal interna denominada iluro y en ella el átomo de fósforo está cargado positivamente y el átomo de carbono contiguo está cargado negativamente.

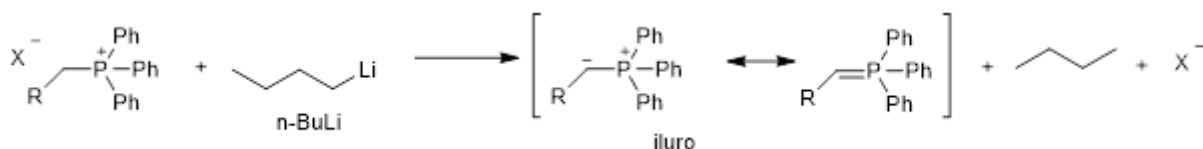


Los iluros de fósforo se preparan a partir del halogenuro de alquilo y trifenilfosfina, en un proceso en dos etapas:

Primera etapa: formación del haluro de trifenilfosfonio por una reacción SN₂ del haluro de alquilo con trifenilfosfina. El halogenuro de alquilo puede ser de metilo, primario o secundario. Como las fosfinas son buenos nucleófilos y bases débiles, la reacción de eliminación como reacción competitiva no es importante.



Segunda etapa: la carga positiva sobre el átomo de fósforo provoca una cierta acidez en los hidrógenos del carbono adyacente, y pueden eliminarse por medio de bases fuertes (n-BuLi/éter o THF, RO-/ROH o DMS), dando así el iluro.

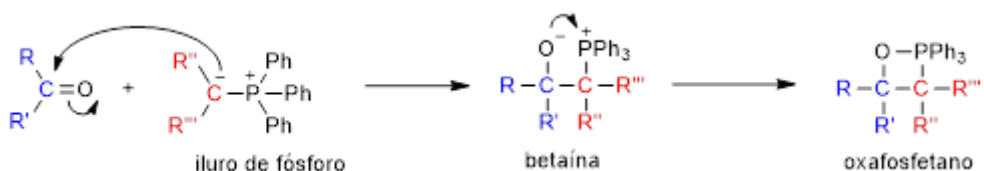


Estos compuestos poseen una estructura en la cual se supone una expansión del octeto electrónico del fósforo y un solapamiento entre los orbitales 3d del P y 2p del C. Este tipo de enlace es minoritario respecto a la estructura dipolar.

El iluro normalmente no se aísla, sino que se añade directamente el aldehído o la cetona.

Mecanismo de la reacción de Wittig

Debido a su carácter de carbanión, el átomo de carbono del iluro ataca a los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas para formar un intermedio con separación de cargas llamado *betaína*. La atracción entre las cargas opuestas de la betaína forma un anillo de *oxafosfetano* de cuatro eslabones.



El anillo del oxafosfetano se rompe para formar el doble enlace carbono-carbono y óxido de trifenilfosfina. La fuerza impulsora de la reacción es la formación del fuerte enlace P=O.



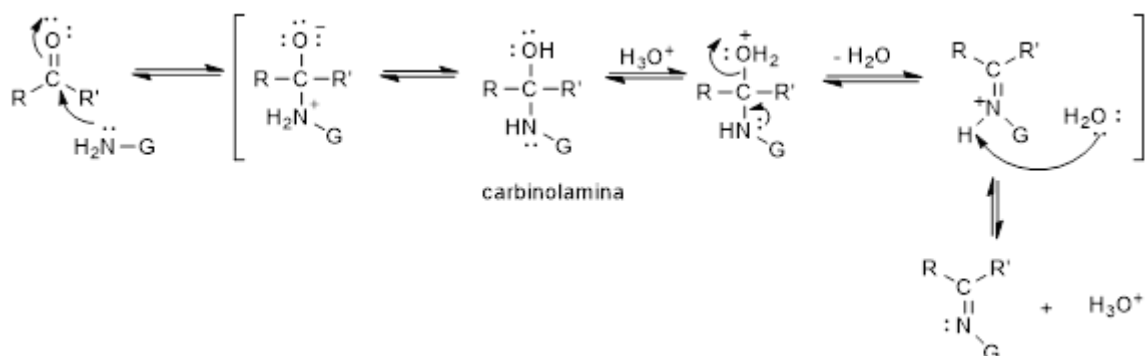
La fuerza impulsora de esta reacción es la estabilidad del enlace doble O-P.

Esta reacción permite preparar una gran variedad de alquenos. La estereoselectividad de la reacción de Wittig es variable. Los iluros simples dan una mezcla de estereoisómeros en la que predomina el alqueno Z, mientras que los iluros del tipo $(C_6H_5)_3P=CHX$, donde X es un sustituyente que atrae electrones como C=O o CN, dan principalmente el alqueno E.

Dado que esta síntesis está sometida a impedimentos espaciales, se obtienen bajos rendimientos en la síntesis de derivados de etileno trisustituídos y no es un buen método de síntesis de los derivados etilénicos tetrasustituídos.

Reacción de condensación con amoníaco y derivados. Formación del enlace C=Nu

El segundo modo de adición nucleofílica, en la cual a menudo actúan las aminas como nucleófilos, es la pérdida completa de oxígeno con formación de un doble enlace C=Nu. Por ejemplo, las cetonas y los aldehídos reaccionan con amoníaco o aminas primarias para formar iminas $R_2C=NR$, también conocidas como bases de Schiff. Estas reacciones ocurren a través de un intermediario tetraédrico que pierde agua para formar una imina. La reacción es reversible, y en una solución ácida acuosa la imina se hidroliza de vuelta al compuesto carbonílico y a la amina.



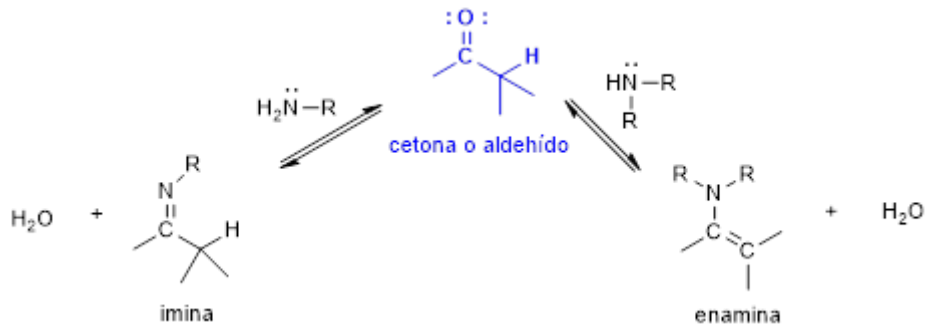
El ataque nucleofílico a una cetona o un aldehído por el par electrónico de una amina forma un intermediario tetraédrico dipolar. Luego se transfiere un protón del nitrógeno al oxígeno, lo que produce una carbinolamina neutra. El catalizador ácido protona el oxígeno del hidroxilo. El par electrónico no compartido del nitrógeno expulsa agua, formando un ion iminio. La pérdida de H^+ del nitrógeno genera la imina (en el caso de ser amoníaco o amina, $G=H$ o alquilo) como producto final.

En la Tabla 1.5 se muestran otros compuestos nitrogenados de fórmula general NH_2-G que reaccionan de la misma forma que el amoníaco y las aminas primarias frente a aldehídos y cetonas.

$R-C(=O)-R' + H_2\ddot{N}-G \xrightleftharpoons{H^+} R-C(=N-G)-R' + H_2O$		
G	Reactivo	Producto
H	Amoníaco NH_3	Imina $R-C(=N-H)-R'$
R	Amina 1° $R-NH_2$	Imina $R-C(=N-R)-R'$
OH	Hidroxilamina $HO-NH_2$	Oxima $R-C(=N-OH)-R'$
NH_2	Hidrazina H_2N-NH_2	Hidrazona $R-C(=N-NH_2)-R'$
NHPh	Fenilhidrazina $PhNH-NH_2$	Fenilhidrazona $R-C(=N-NH-Ph)-R'$
$NHCONH_2$	Semicarbazida $H_2\ddot{N}-NH-C(=O)-NH_2$	Semicarbazona $R-C(=N-NH-C(=O)-NH_2)-R'$

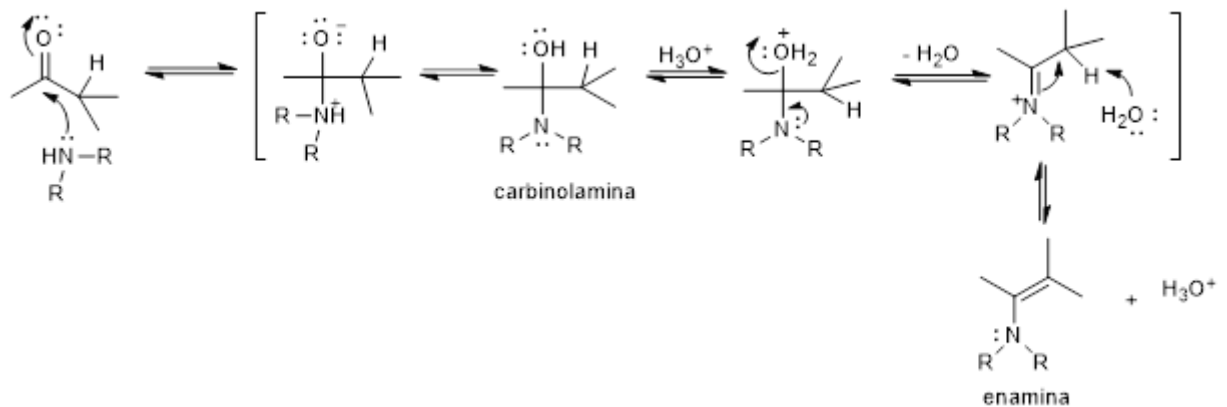
Tabla 1.5. Productos de adición de amoníaco, aminas y derivados a aldehídos y cetonas

Las aminas secundarias, con un solo hidrógeno sustituido en el nitrógeno, no pueden sufrir la eliminación de agua por esa posición, de manera que, si el compuesto carbonílico posee hidrógenos en α , la deshidratación cursa por la cadena carbonílica generando una enamina (*-eno + -amina*; amina insaturada).

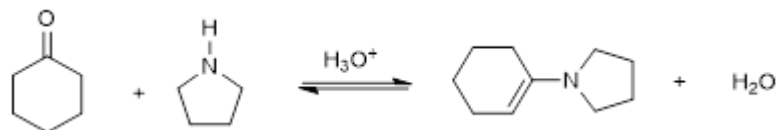


Mecanismo de formación de la enamina

Hasta la fase del ion iminio, el proceso es idéntico al de formación de iminas, pero en este punto no existe un protón en el nitrógeno que pueda ser perdido para producir un producto neutro. En cambio, se pierde un protón del átomo de carbono alfa y se obtiene una enamina.



Ejemplo:



La formación de iminas y enaminas es lenta a pH alto o bajo, la velocidad máxima se observa a pH débilmente ácido (entre 4 y 5). Esto lo podemos explicar a la luz del mecanismo propuesto: se requiere medio ácido para protonar la carbinolamina y convertir el OH en un mejor grupo saliente (esto no puede ocurrir a pH alto). Por otro lado, si el pH es muy bajo, se protona la amina, que es la especie nucleofílica, y no puede ocurrir el paso de adición nucleofílica inicial.

Evidentemente, un pH entre 4 y 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 velocidad, y no demasiado ácido, a fin de evitar la protonación total de la amina.

Ácidos carboxílicos y sus derivados

Los ácidos carboxílicos y sus derivados son una clase de compuestos que se denominan en general **derivados de acilo**, $R\text{-CO-Y}$, donde el grupo acilo está unido a un sustituyente electro-negativo -Y, que puede actuar como grupo saliente en diversas reacciones de sustitución. Se conocen muchos tipos de derivados de ácido, pero sólo nos referiremos a cuatro de los más comunes: halogenuros de ácido, anhídridos de ácido, ésteres y amidas. En ocasiones se incluye también a los nitrilos, a pesar de carecer de carbonilo, porque poseen una reactividad similar, por ejemplo, en la reacción de hidrólisis en medio ácido se transforman en ácidos carboxílicos y sales de amonio.

$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ <p>Ácido carboxílico</p>	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{X} \end{array}$ <p>Halogenuro de ácido</p>	$\begin{array}{c} \text{:O:} \quad \text{:O:} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{R} \end{array}$ <p>Anhídrido de ácido</p>
$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{R} \end{array}$ <p>Éster</p>	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{N}-\text{R} \\ \\ \text{H} \end{array}$ <p>Amida</p>	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ <p>Nitrilo</p>

Tabla 1.6. Compuestos derivados de ácidos carboxílicos.

Las cetenas son especies de estructura $R_2C=C=O$, altamente reactivas que también son consideradas como derivadas de ácidos carboxílicos.

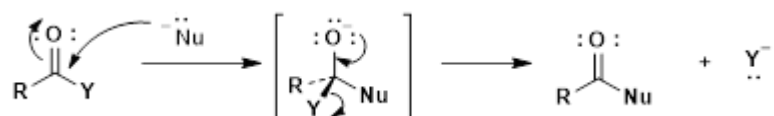
Antes de tratar por separado cada tipo de derivado de ácido, será útil delinear ciertas normas generales que engloban a estos compuestos.

Cada derivado se prepara casi siempre a partir del ácido carboxílico correspondiente, directa o indirectamente, pudiendo ser reconvertido en este último por simple hidrólisis. Gran parte de la química de los derivados de ácidos involucra su interconversión y la reconversión en el ácido matriz. Si bien cada derivado tiene ciertas reacciones propias características, todos pueden participar en reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo.

Reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo

Cuando el grupo carbonilo de un derivado de ácido reacciona con un nucleófilo, la adición se realiza, pero el intermediario tetraédrico que se forma no es aislado. Debido a que, como ya hemos visto, los derivados de ácido tienen un grupo saliente unido al C del grupo carbonilo, el intermediario tetraédrico puede proseguir la reacción expulsando el grupo saliente y formando un compuesto carbonílico nuevo.

Mecanísticamente estas reacciones se realizan en dos etapas. La primera etapa, que generalmente es la etapa lenta, es la adición del nucleófilo al grupo carbonilo, y la segunda es la expulsión de un grupo saliente del intermediario tetraédrico:



donde Y = Cl, Br, I (halogenuro de ácido); OR' (éster); OCOR' (anhídrido) o NHR' (amida).

Si el nuevo grupo en el intermediario tetraédrico es una base más débil que el grupo que estaba unido al grupo acilo en el reactivo, la ruta más fácil, que es la menor barrera de energía, es cuando el intermediario tetraédrico expulsa al grupo recién adicionado y vuelve a formar los reactivos, entonces no hay reacción. Siempre se expulsa el que sea menos básico. Cuanto más débil sea la base, mejor será como grupo saliente.

Habrà sustitución nucleofílica en el acilo, siempre que Nu⁻ sea una base tan fuerte o más fuerte que Y⁻. Si las basicidades de Y⁻ y Nu⁻ son similares, algunas moléculas del intermediario tetraédrico expulsarán a Y⁻ y otras expulsarán a Nu⁻. Habrá mezcla de productos.

Reactividades relativas

La adición del nucleófilo al grupo carbonilo es la etapa limitante de la velocidad de la reacción, por ello, cualquier efecto que haga el grupo carbonilo más reactivo frente al nucleófilo afectará a la velocidad de reacción. En este sentido se suelen distinguir dos factores: estéricos y electrónicos.

Factor estérico: Cuanto más accesible esté el carbono carbonílico al ataque del nucleófilo mayor será la velocidad de la sustitución.

Factor electrónico: Cuanto mayor sea el carácter electrofílico del carbono carbonílico, más reactivo será frente al nucleófilo. El heteroátomo unido al acilo es más electronegativo que el carbono por lo que atrae los electrones del enlace por efecto inductivo (Figura 1.11).

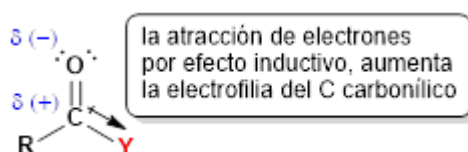


Figura 1.11. Polarización del carbonilo.

Pero, al poseer pares de electrones libres también es capaz de cederle carga por resonancia, lo cual disminuirá la electrofilia del carbono y, por tanto, la tendencia del nucleófilo a unírsele (Figura 1.12).

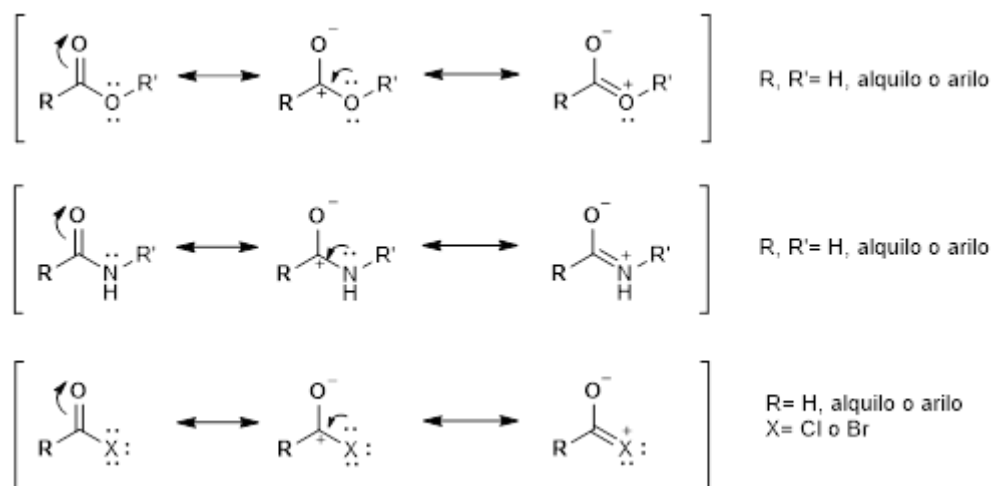


Figura 1.12. Estabilización por resonancia de los diferentes compuestos carbonílicos

Los heteroátomos que puedan formar el enlace π con el carbono carbonílico y mejor estabilicen la carga positiva harán menos reactivo al compuesto frente a nucleófilos, ya que la última forma resonante tendrá una importancia considerable.

Cloruros de acilo: Aunque el cloro tiene pares de electrones no compartidos, es mal donador por resonancia. Como el enlace C-Cl es tan largo, el orbital 3p del cloro donde se aloja el par libre y el orbital π del grupo carbonilo no se traslapan lo suficientemente para permitir la deslocalización de un par no compartido del cloro. No sólo no se estabiliza el grupo carbonilo de un cloruro de acilo por donación de par de electrones, el efecto inductivo de la sustracción de electrones del cloro lo hace más electrofílico y más reactivo hacia los nucleófilos.

Anhídridos de ácido: El grupo carbonilo de un anhídrido de ácido está más estabilizado por donación de electrones que el grupo carbonilo de un cloruro de acilo. Aun cuando el oxígeno es más electronegativo que el cloro, es mucho mejor donador de pares electrónicos a un carbono con hibridación sp^2 porque el par libre se encuentra en un orbital 2p y puede solapar eficientemente con el orbital π del carbonilo. Pero, en contra de esta deslocalización electrónica, está el hecho de que ambos grupos carbonilo compiten por el mismo par de electrones. Así, se reduce el grado de estabilización de cada uno.

Ésteres: Al igual que los anhídridos de ácido, el grupo carbonilo de un éster se estabiliza por la donación de electrones del oxígeno. Como sólo hay un grupo carbonilo, y no dos como en los anhídridos, los ésteres están más estabilizados y son menos reactivos que los anhídridos. Similar reactividad se halla en los ácidos carboxílicos, siempre que el nucleófilo atacante no sea básico, porque en ese caso la reacción más rápida será la ácido-base. La donación del par de electrones del oxígeno del hidroxilo hace que el grupo carbonilo sea menos electrofílico que el de un aldehído o una cetona.

Amidas: El nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno; en consecuencia, el grupo carbonilo de una amida se estabiliza más que el de un éster. La resonancia en la amida es una poderosa fuerza de estabilización y da lugar a varios efectos estructurales. El enlace carbono-nitrógeno tiene un considerable carácter de enlace doble, lo cual denota la importancia de la

tercera estructura resonante. La liberación de electrones del nitrógeno estabiliza al grupo carbonilo de las amidas y disminuye la rapidez con que los nucleófilos atacan al carbono carbonílico.

Un ejemplo extremo de estabilización de grupo carbonilo se observa en los aniones carboxilato (Figura 1.13)

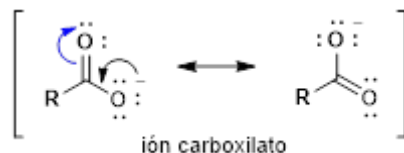


Figura 1.13. Estabilización por resonancia del anión carboxilato

El oxígeno con carga negativa es un poderoso donador de electrones al grupo carbonilo. La resonancia en los aniones carboxilato es más efectiva que en los ácidos carboxílicos, cloruros de acilo, anhídridos, ésteres y amidas. Los iones carboxilato no experimentan sustitución nucleofílica del grupo acilo.

La diferencia de reactividad entre los derivados de ácido también puede comprenderse en función de las características básicas del grupo saliente. Recordemos que las bases débiles son buenos grupos salientes y que las bases fuertes son malos grupos salientes. Como las bases débiles no comparten bien los electrones, no están unidas con tanta fuerza al carbono como lo estaría una base fuerte, entonces, un enlace más débil se romperá con mayor facilidad.

Por lo tanto, si el saliente es una base débil (buen grupo saliente) la reacción será rápida. Este el caso de los haluros de acilo, donde el grupo saliente es un haluro. Por el contrario, si el grupo saliente es malo, la reacción será lenta. Este el caso de las amidas, donde el grupo saliente es el amiduro. Cuanto más débil como base sea el grupo unido al acilo, más fácil será que *ambos pasos de la reacción tengan lugar* (Figura 1.14).

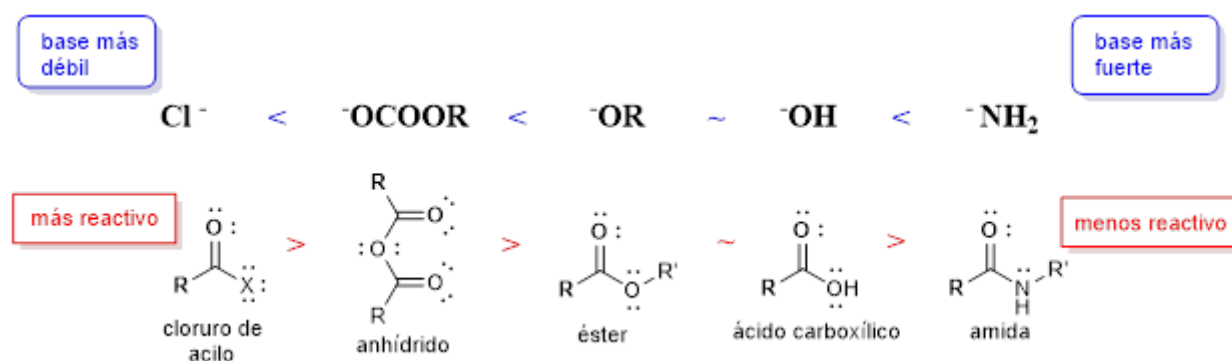


Figura 1.14. Comparación de los grupos salientes.

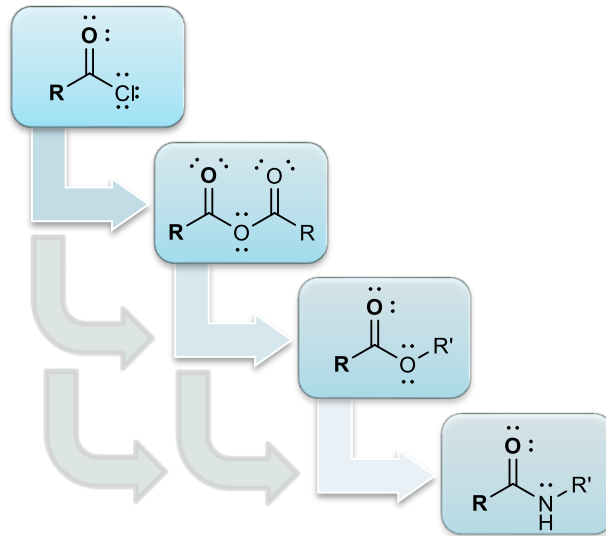
Si el nuevo grupo en el intermediario tetraédrico es una base más fuerte que el grupo que estaba unido al acilo, la ruta más fácil es cuando el intermediario tetraédrico expulsa al grupo que estaba unido al grupo acilo en el reactivo y forma el producto de sustitución.



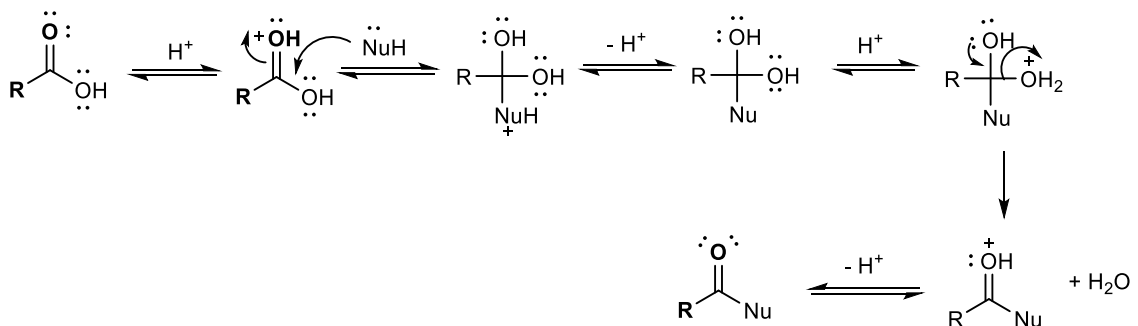
Si ambos grupos en el intermediario tetraédrico tienen basicidad parecida, el intermediario puede expulsar a cada grupo con facilidad similar. Resultará una mezcla del reactivo y del producto de sustitución.

Un derivado de ácido presentará una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo siempre y cuando el grupo recién adicionado en el intermediario tetraédrico sea una base tan o más fuerte que el grupo que estaba unido al grupo acilo en el reactivo.

Una consecuencia de estas diferencias de reactividad es la posibilidad o imposibilidad de convertir unos derivados en otros mediante sustitución nucleofílica en el acilo.



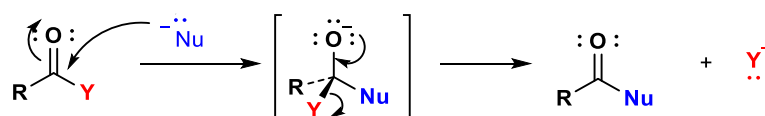
Mediante sustitución en el acilo en un ácido carboxílico se pueden obtener ésteres y amidas, por reacción con alcoholes y amoníaco (o aminas) respectivamente. Para ello es necesario catalisis ácida, porque los ácidos carboxílicos no son muy electrofílicos, y como ya hemos visto, la protonación del carbonilo conlleva a una activación de este.



Los cloruros de ácidos a su vez se pueden transformar en cualquier otro derivado de ácido, gracias a su gran reactividad frente a nucleófilos.

La hidrólisis de los derivados de ácidos carboxílicos, conducen al ácido del cual derivan. La reactividad frente al agua sigue el orden establecido anteriormente de forma general para la adición nucleofílica.

¿Por qué los aldehídos y cetonas no sufren reacciones de sustitución en el acilo?



En esta reacción, una vez formado el intermediario tetraédrico, se restaura el doble enlace carbonílico y se expulsa al grupo Y. Analicemos la basicidad del grupo saliente si el compuesto es un aldehído o una cetona.

En la Tabla 1.7 se muestran los valores de pK_a de los ácidos conjugados de los grupos salientes para diversos compuestos carbonílicos (cuanto menor sea el pK_a , más fuerte será el ácido y más débil su base conjugada). Tanto el hidrógeno de un aldehído como el grupo alquilo de una cetona son demasiado básicos para ser reemplazados por otro grupo.

Compuesto carbonílico	Grupo saliente	Acido conjugado del grupo saliente	pK_a del ácido conjugado del grupo saliente
Aldehído	H ⁻	H ₂	Aprox. 40
Cetona	R ⁻	RH	>60
RCOBr	Br ⁻	HBr	-9
RCOCl	Cl ⁻	HCl	-7
RCOOCOR	RCOO ⁻	RCOOH	Aprox- 3-5
RCOOR'	RO ⁻	ROH	Aprox 15-16
RCOOH	HO ⁻	H ₂ O	15,7
RCONH ₂	NH ₂ ⁻	NH ₃	36

Tabla 1.7. Valores de pK_a de los ácidos conjugados de diferentes grupos salientes de compuestos carbonílicos

Entonces podemos comprobar que *los aldehídos y cetonas no presentan reacciones de sustitución porque su grupo saliente no se puede sustituir por un nucleófilo*, mientras que los ácidos

carboxílicos y sus derivados presentan este tipo de reacción de sustitución porque disponen de un grupo electronegativo que puede actuar como saliente.

Siguiendo la metodología expuesta para los aldehídos y cetonas, a continuación, describiremos brevemente la importancia industrial y en la naturaleza de los ácidos carboxílicos y sus derivados, para luego describir algunas características físicas y las respectivas reacciones típicas de cada compuesto.

Ácidos carboxílicos y derivados presentes en la naturaleza. Importancia industrial

Los ácidos carboxílicos constituyen una de las clases de compuestos orgánicos que se encuentran con más frecuencia. Incontables productos naturales son ácidos carboxílicos o se derivan de ellos. Muchos ácidos carboxílicos se aislaron por primera vez de fuentes naturales, el ácido fórmico se destiló de las hormigas; el ácido acético se halla como componente orgánico mayoritario en el vinagre que se obtiene a partir del vino que se ha vuelto ácido; el ácido butírico que le da el olor rancio a la mantequilla, el ácido cítrico presente en la mayoría de las frutas, sobre todo en cítricos como el limón, la naranja y la mandarina, el ácido oxálico presente en espinacas y otros vegetales de hoja verde. Los aminoácidos, que tienen un grupo amino en uno de los extremos de la molécula y un grupo carboxilo en el otro, son la base de las proteínas, y juegan un papel clave en casi todos los procesos biológicos (Figura 1.15).

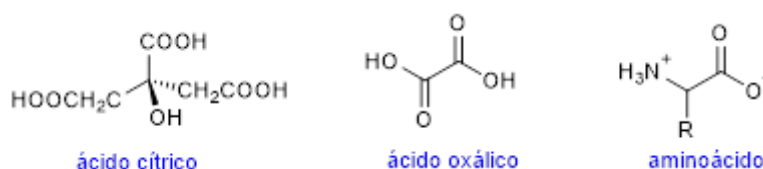


Figura 1.15. Ácidos carboxílicos presentes en la naturaleza.

Industrialmente, el ácido carboxílico que se produce en mayor cantidad es el ácido 1,4-benzenodicarboxílico (ácido tereftálico, Figura 1.16), que se utiliza en como materia prima para la preparación de fibras de poliéster y contenedores de “PET”. Otro es el ácido acético, cuyo principal uso es en la producción del acetato de vinilo, para pinturas y adhesivos.

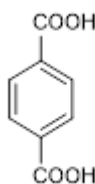


Figura 1.16. Estructura del ácido tereftálico.

Muchos ésteres existen de manera natural. Los de bajo peso molecular son bastante volátiles, y suelen tener olores agradables. Los ésteres constituyen a menudo una fracción importante del aceite esencial de frutos y flores. Por ejemplo, el butanoato de metilo se encuentra en el aceite del ananá, el acetato de bencilo en el aceite esencial del jazmín, el acetato de isopentilo es un constituyente del aceite de la banana y el butanoato de metilo en el de la manzana (Figura 1.17).

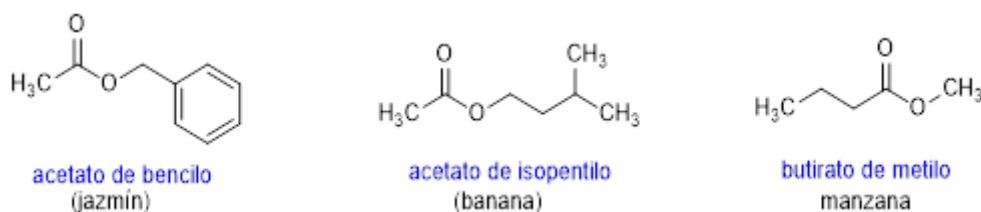


Figura 1.17. Ésteres en la naturaleza.

La importancia de las amidas radica en que están presentes en nuestra naturaleza pudiendo encontrarse en las proteínas, el ADN y el ARN, hormonas y vitaminas. Por lo que son ampliamente utilizadas por el ser humano y los mamíferos. Son importantes componentes en los productos farmacológicos. La penicilina fue el primer antibiótico usado clínicamente y contiene un grupo amida exocíclico, además de la amida cíclica (lactama) que forma parte del anillo de cuatro miembros denominado β -lactámico. Las hidantoínas y las benzodiazepinas contienen una amida en el anillo de su estructura, estas son una clase de drogas psicotrópicas (Figura 1.18).

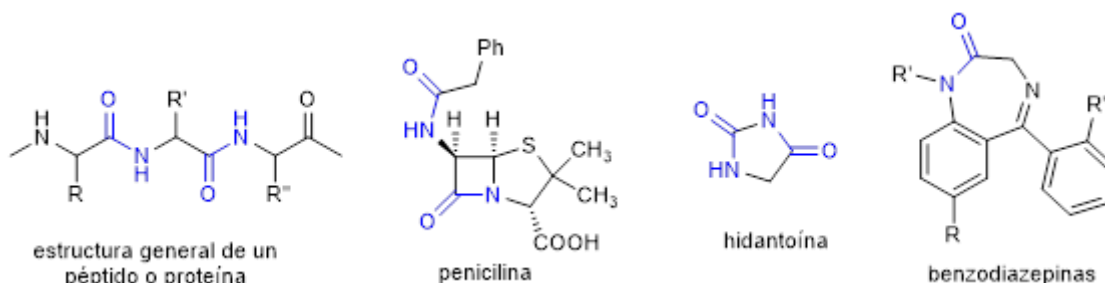


Figura 1.18. Amidas en la naturaleza.

Las poliamidas, o nylons, son los polímeros más conocidos, y se obtienen al calentar una diamina con un diácido. Por ejemplo, el nylon 66 se prepara por la reacción del ácido adípico (ácido hexanodioico) con hexametildiamina (1,6-hexanodiamina) a 280 °C. Los nylons se utilizan en aplicaciones de ingeniería y en la fabricación de fibras.

Los haluros de acilo, al igual que los anhídridos, no se encuentran en la naturaleza, ya que en contacto con agua se hidroliza, pero debido a su alta reactividad son muy utilizados en el laboratorio y en la industria.

Los haluros más utilizados y fáciles de preparar son los cloruros, y en menor medida los bromuros. Los fluoruros de ácido son extremadamente reactivos y muy peligrosos de manejar. Aunque no tan extremadamente reactivos, los cloruros de acilo también deben manipularse con precauciones. Son lacrimógenos debido a que pueden reaccionar con el agua de la superficie

del ojo liberando ácido clorhídrico y ácidos orgánicos que irritan al ojo. Pueden darse problemas similares si se inhalan los vapores de cloruros de acilo.

Propiedades físicas de los ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos alifáticos con más de ocho átomos de carbono son sólidos a temperatura ambiente. Los puntos de fusión y de ebullición de los ácidos carboxílicos son mayores que los de los hidrocarburos y los compuestos orgánicos oxigenados de tamaño y forma comparables, e indican la presencia de grandes fuerzas intermoleculares de atracción (posibilidad de formación de puentes de hidrógeno). Es habitual la formación de dímeros, donde el grupo hidroxilo de una molécula de un ácido carboxílico actúa como donador de protones hacia el oxígeno carbonílico de una segunda molécula. En reciprocidad, el protón del hidroxilo de la segunda función carboxilo interactúa con el oxígeno carbonílico de la primera. Como resultado, las dos moléculas de ácidos carboxílicos se mantienen unidas por dos puentes de hidrógeno (Figura 1.19).

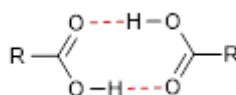


Figura 1.19. Dímero de un ácido carboxílico.

En solución acuosa, la asociación intermolecular entre las moléculas de los ácidos carboxílicos se sustituye por puentes de hidrógeno con el agua. Son miscibles con agua si tienen menos de cuatro átomos de carbono, y la solubilidad disminuye al aumentar la cadena carbonada.

Los dobles enlaces (especialmente cis) descienden el punto de fusión.

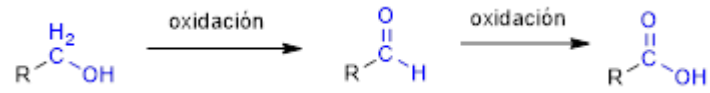
Tal como vimos en el curso previo, los ácidos carboxílicos tienen propiedades ácidas porque el anión resultante puede estabilizar la carga negativa por resonancia. Con sus valores de pK_a del orden de 5, aproximadamente, son ácidos mucho más fuertes que el agua y los alcoholes.



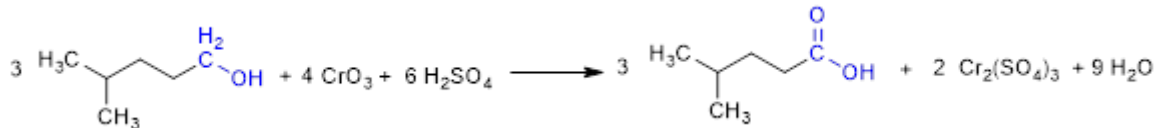
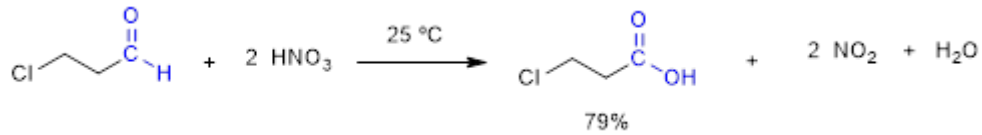
Obtención de ácidos carboxílicos

Los métodos habitualmente utilizados en el laboratorio para obtener ácidos carboxílicos son:

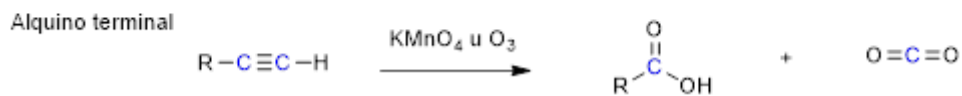
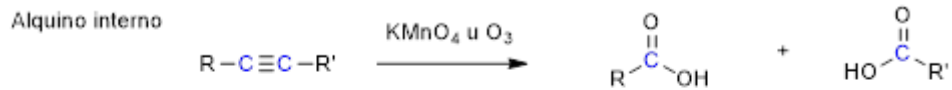
- Oxidación de alcoholes primarios o aldehídos



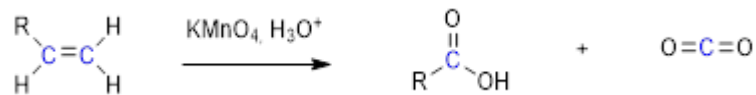
Los oxidantes comúnmente empleados son: CrO₃, KMnO₄ y HNO₃



- Ruptura oxidativa de alquenos o alquinos

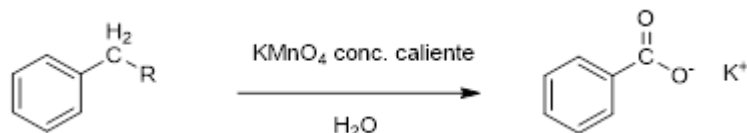


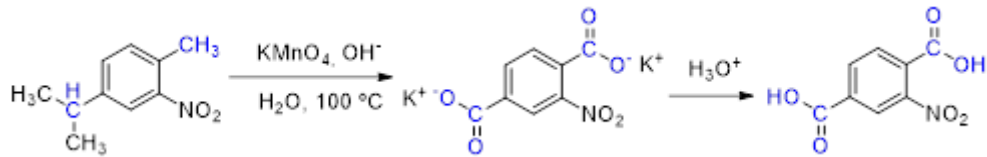
Los alquenos que contengan al menos 1H en el carbono del doble enlace, por tratamiento con permanganato de potasio en medio ácido y calentando, proporcionan ácidos carboxílicos.



- Oxidación de cadena lateral en alquilbencenos (para obtener ácidos benzoicos)

El KMnO₄ es capaz de oxidar el C bencílico de cualquier cadena alquímica unida a un anillo bencénico (siempre que haya al menos un H bencílico), dando la sal del ácido benzoico, y por acidificación, el ácido benzoico correspondiente:

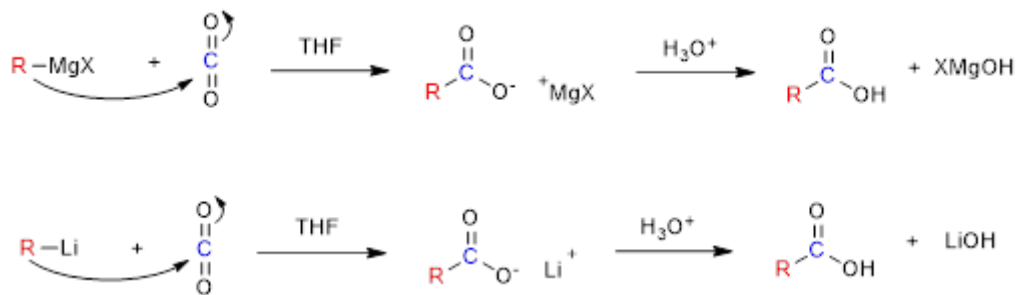




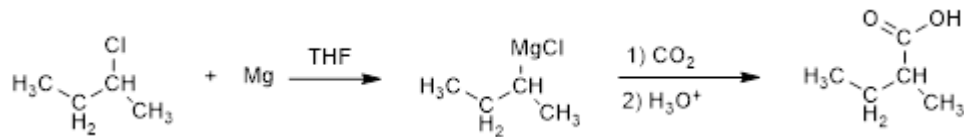
Un sustituyente del tipo $-CR_3$ carece de hidrógenos bencílicos, y no es susceptible de oxidación bajo estas condiciones.

Hay que tener presente que, dadas las condiciones fuertemente oxidantes, no puede haber en el anillo bencénico ningún otro grupo fácilmente oxidable.

- Carboxilación de un organometálico

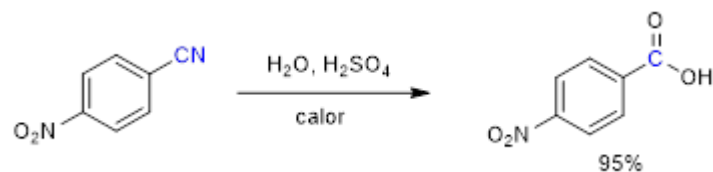
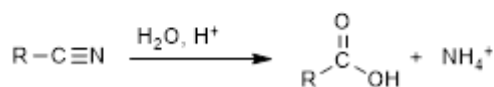
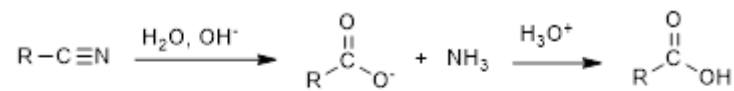


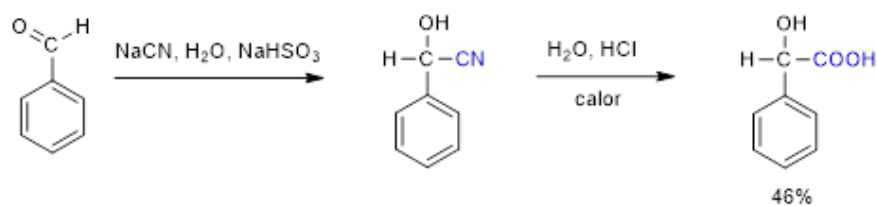
La reacción debe efectuarse a baja temperatura, por lo que generalmente se utiliza “hielo seco” (CO_2 en estado sólido) cuya temperatura es de $-78\text{ }^\circ C$, y de esa forma se evita el inconveniente de tener que trabajar con dióxido de carbono gaseoso y además emplear una mezcla frigorífica.



- Hidrólisis de nitrilos

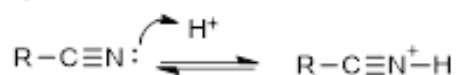
La hidrólisis se puede hacer en medio ácido o en medio alcalino.



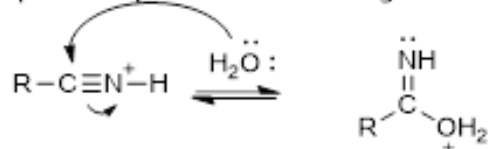


Mecanismo de la hidrólisis de un nitrilo en medio ácido

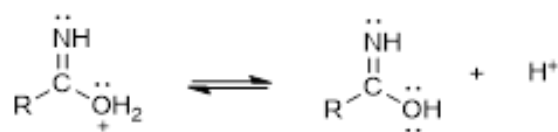
Etapa 1. Protonación del nitrilo



Etapa 2. Ataque nucleofílico del agua



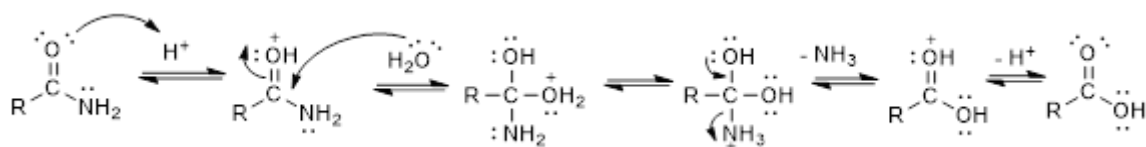
Etapa 3. Desprotonación



Etapa 4. Tautomería

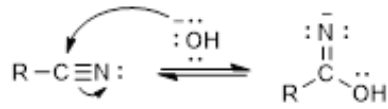


La amida se sigue hidrolizando para dar como producto final el ácido carboxílico.

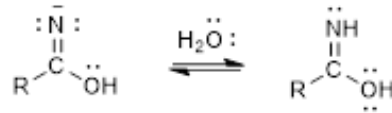


Mecanismo de la Hidrólisis de un nitrilo en medio alcalino

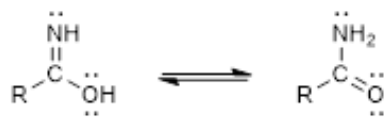
Etapa 1. Ataque nucleofílico del ión hidróxido al carbono electrofílico del nitrilo



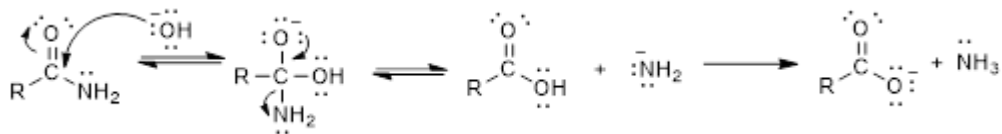
Etapa 2. Protonación del nitrógeno con el agua del medio



Etapa 3. Tautomerización



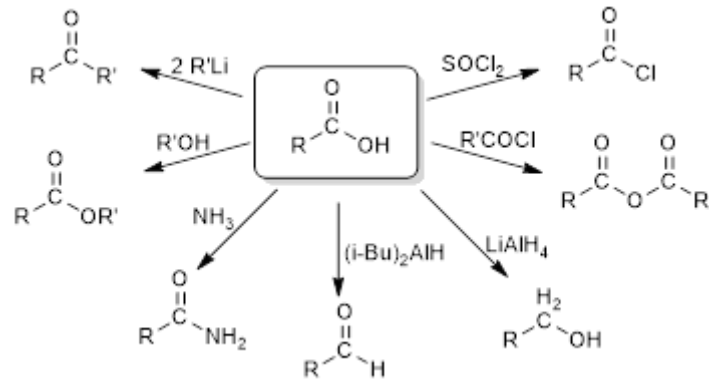
La amida formada se hidroliza a carboxilato con desprendimiento de amoníaco. Luego, por acidificación se puede obtener el ácido carboxílico.



En este mecanismo propuesto, el intermediario tetraédrico obtenido de la adición nucleofílica del hidróxido a la amida tiene que eliminar un ion amiduro, que dada su elevada basicidad es mal grupo saliente. Por ello, la hidrólisis de amidas evoluciona con mayor velocidad en medio ácido.

Reacciones de los ácidos carboxílicos

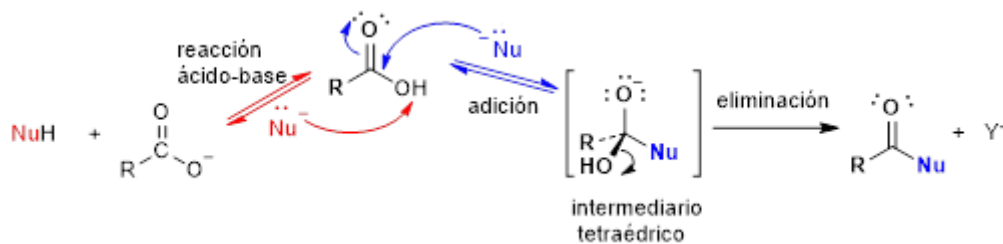
Las principales reacciones de los ácidos carboxílicos son sustituciones nucleofílicas en el acilo y reducciones. El siguiente esquema resume dichas reacciones.



El hidruro de di-isobutilaluminio, $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, es menos reactivo que el hidruro de litio y aluminio, y reduce el grupo carboxilo parcialmente, obteniéndose como producto final el aldehído.

Competencia adición nucleofílica vs ácido-base

Dadas las características ácidas de estos compuestos, en presencia de bases pueden reaccionar. Dicha reacción puede competir con los otros tipos de reacciones vistas anteriormente.



Si el nucleófilo es muy básico (por ejemplo, un alcóxido) predomina la reacción ácido-base. Por ello, en la reacción con un organolítico se consumen dos moles del reactivo por cada mol del ácido carboxílico. Primero ocurre la reacción ácido base, y luego la adición del organolítico al carboxilato.

Para efectuar reacciones de adición, sin que ocurra primero la reacción ácido-base, se debe utilizar un nucleófilo no básico, y el pH debe ser ácido para activar al carbonilo.

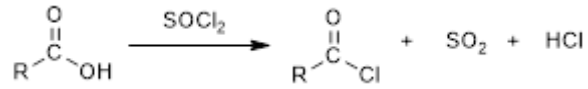
Propiedades físicas de los haluros de ácido

Los cloruros de ácidos se presentan en estado líquido, de característica irritantes. Al carecer de la habilidad para formar enlaces de hidrógeno, los cloruros de ácido tienen puntos de ebullición y fusión menores que los ácidos carboxílicos similares en forma y peso molecular. Por ejemplo, el ácido acético hierve a $118\text{ }^\circ\text{C}$, mientras que el cloruro de acetilo hierve a $51\text{ }^\circ\text{C}$.

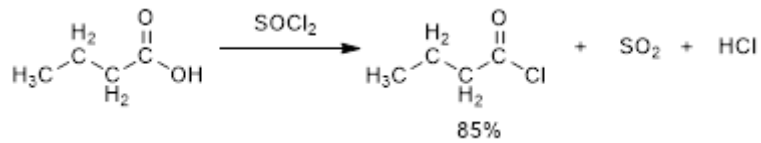
Los haluros de acilo son insolubles en agua, pero se hidrolizan fácilmente; los inferiores, tales como el cloruro de acetilo, reaccionan violentamente con el agua. Son solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos.

Obtención de haluros de ácido

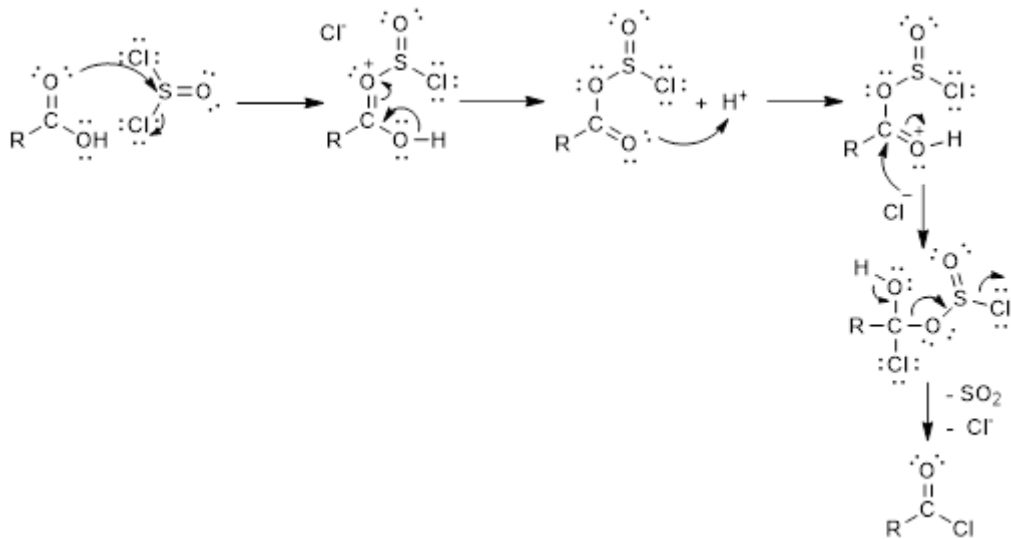
Los haluros de ácido más utilizados son los cloruros. Para obtenerlos se utiliza cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo como agente clorante.



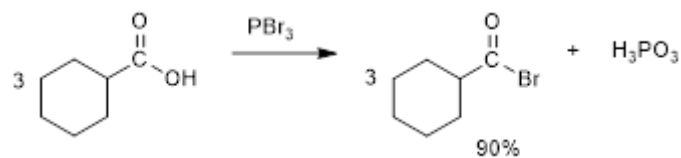
Ejemplo:



Mecanismo

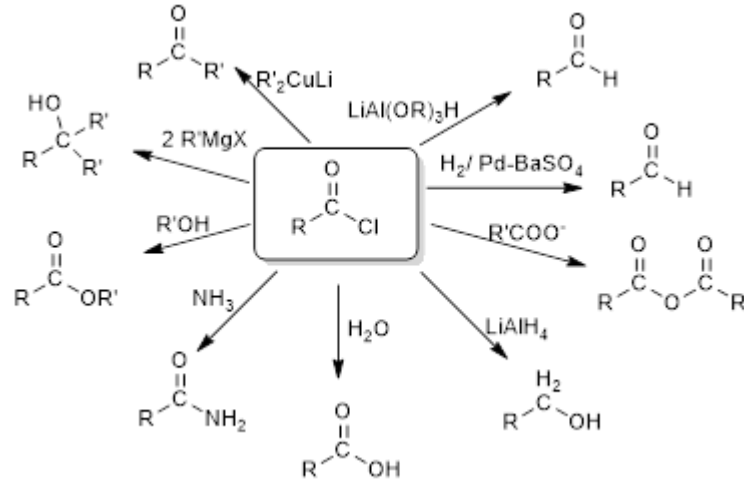


Para obtener bromuros de ácido se utiliza tribromuro de fósforo:



Reacciones de los cloruros de ácido

Los cloruros de ácido son los más reactivos de los derivados de ácidos carboxílicos, por ello son los elegidos cuando hay que sintetizar un anhídrido, un éster o una amida.



Las reacciones de reducción a aldehído se pueden realizar con varios hidruros impedidos o por hidrogenación con catalizador envenenado (reacción de Rosenmund), tal como vimos oportunamente en la sección de métodos de obtención de estos compuestos carbonílicos.

Propiedades físicas de los anhídridos

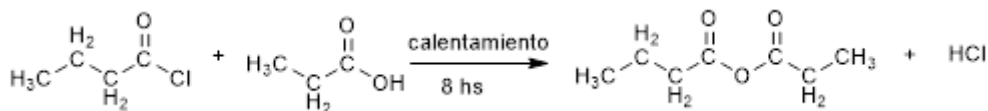
El grupo funcional anhídrido tiene cierta polaridad, por lo que las moléculas presentarán fuerzas de dispersión de Van der Waals y atracciones dipolo-dipolo, que justifican los elevados puntos de ebullición comparados con alcanos de forma y peso molecular similares. Sin embargo, no forma enlaces de hidrógeno. Eso significa que su punto de ebullición no es tan alto como el de un ácido carboxílico de tamaño similar. Por ejemplo, el anhídrido acético tiene un punto de ebullición de 140 °C, mientras que el ácido pentanoico (el ácido de tamaño más similar) hierve a 186 °C.

No se puede hablar de solubilidad en agua porque los anhídridos reaccionan con ésta. Por ejemplo, el anhídrido acético se hidroliza a ácido acético en unos pocos minutos a temperatura ambiente.

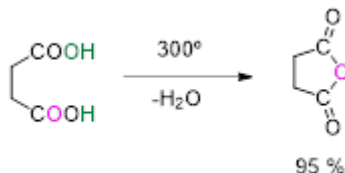
Obtención de anhídridos

- A partir de un ácido carboxílico (o mejor aún, su carboxilato) y un cloruro de ácido:





- Por calentamiento de un ácido dicarboxílico se obtiene un anhídrido cíclico:



La reacción de deshidratación térmica de ácidos carboxílicos solo es factible cuando se da de forma intramolecular, y cuando conduce a anillos de cinco o de seis átomos. La reacción de condensación de dos moles de ácidos carboxílicos con pérdida de agua requiere de muy alta temperatura y de tiempos prolongados de reacción.

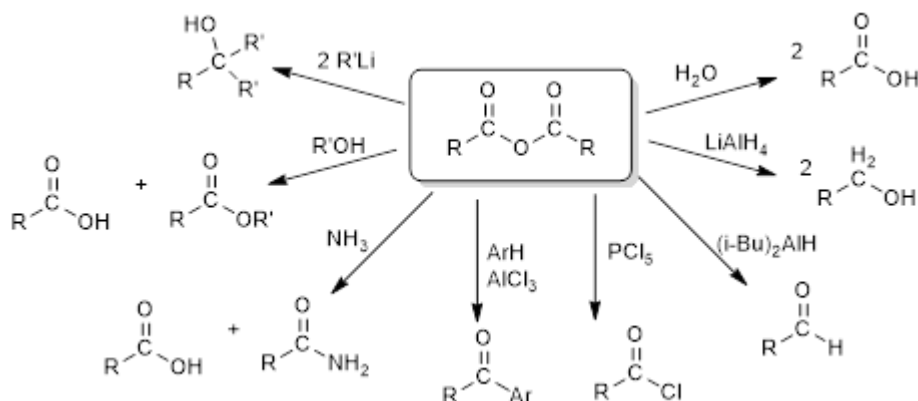
Reacciones de los anhídridos

Los anhídridos dan las mismas reacciones que los cloruros de ácidos, pero algo más lentamente. El grupo aciloxi de un anhídrido, al igual que el halógeno de un haluro de ácido, es un excelente grupo saliente. Son tan reactivos frente a nucleófilos que no pueden ser utilizados en agua ni en alcoholes como solventes.

En las reacciones de sustitución en el acilo, con nucleófilos del tipo NuH, los cloruros de ácido generan una molécula de HCl, mientras los anhídridos dan una de ácido carboxílico. Los compuestos que contienen el grupo acetilo se suelen preparar a partir de anhídrido acético, que es barato, de fácil adquisición, menos volátil y más manejable que el cloruro de acetilo, aparte de no formar cloruro de hidrógeno corrosivo. Se utiliza mucho en la industria para la esterificación de carbohidratos, en especial la celulosa.

Los anhídridos también se utilizan como reactivo en las acilaciones de Friedel y Craft, para obtener fenilcetonas.

La reacción de un anhídrido con un reactivo organolítico conduce a un alcohol terciario.



Si el anhídrido es mixto (grupos acilos diferentes, R-CO-O-CO-R'), los productos de las reacciones anteriores conducirán a mezclas, por ejemplo, la reducción con LiAlH₄ dará dos alcoholes RCH₂OH y R'CH₂OH, y la esterificación dará una mezcla de dos ésteres y dos ácidos carboxílicos.

Propiedades físicas de los ésteres

Los ésteres de bajo peso molecular son líquidos volátiles de olor agradable. Son los responsables de los olores de ciertas frutas, como ya se mencionó antes.

Los ésteres superiores son sólidos cristalinos, inodoros.

La función éster le confiere polaridad a la molécula (momentos dipolares del orden de 1,5 a 2,0 D).

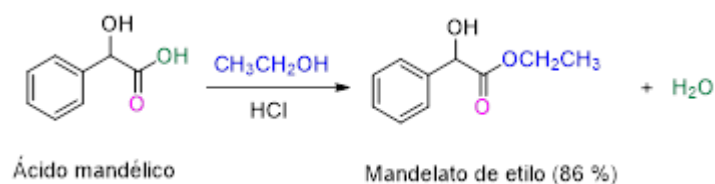
Las fuerzas de atracción dipolo-dipolo ocasionan que los puntos de ebullición de los ésteres sean más altos que los de los hidrocarburos de forma y peso molecular similares. Sin embargo, al carecer de grupos hidroxilo, las moléculas de los ésteres no pueden formar puentes de hidrógeno entre sí; en consecuencia, los ésteres tienen menores puntos de ebullición que los alcoholes de peso molecular similar.

Los ésteres pueden participar en puentes de hidrógeno con sustancias que contengan grupos hidroxilo (agua, alcoholes, ácidos carboxílicos), actuando como aceptor de dichos puentes. Eso les confiere cierto grado de solubilidad en agua a los ésteres de bajo peso molecular, y la solubilidad disminuye a medida que aumenta la cadena carbonada. El éster más utilizado en cualquier laboratorio es el acetato de etilo, y su solubilidad en agua es de 3,3 g/100 mL a 20°C.

Obtención de ésteres

- A partir de un ácido carboxílico y un alcohol: *Esterificación de Fischer*.

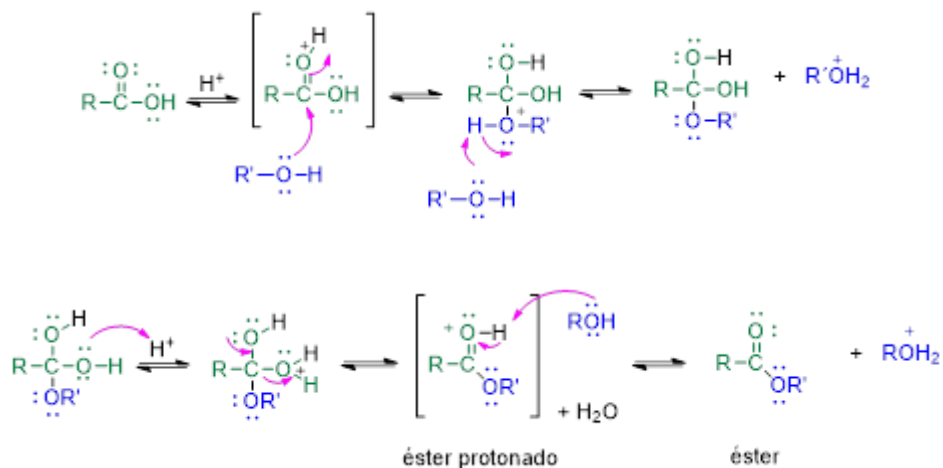
Es una reacción reversible. Necesita catálisis ácida porque el ácido carboxílico no es buen electrófilo y el alcohol no es nucleófilo fuerte. Como catalizador se utiliza principalmente ácido sulfúrico. Por protonación del carbonilo del ácido carboxílico se mejora su electrofilia, pudiendo darse entonces el ataque nucleofílico del alcohol. Es importante que en la molécula no existan grupos funcionales sensibles a ácidos (alquenos, amino u otro que pueda hidrolizarse).



La reacción resulta útil para alcoholes pequeños. La presencia de grupos voluminosos próximos al lugar de la reacción, en el alcohol o en el ácido, disminuye la velocidad de la reacción.

Para desplazar el equilibrio hacia la formación del éster se suele utilizar el alcohol en exceso, actuando el mismo como solvente de la reacción. Otra forma de desplazar el equilibrio es retirando el agua que se va formando, por ejemplo, agregando una sustancia higroscópica para que absorba el agua que se va formando o tamices moleculares. Cuando se usa ácido sulfúrico como catalizador, éste sirve también para absorber el agua formada, requiriendo entonces cantidades estequiométricas del mismo. Si el éster es de bajo punto de ebullición, menor que el de los reactivos y que el del agua, se puede ir destilando en el transcurso de la reacción.

Mecanismo:



- Reacción de un cloruro de ácido y un alcohol

La reacción es irreversible y no necesita catalizador, por lo que las condiciones para llevarla a cabo son más suaves, y ocurre a temperaturas moderadas, a temperatura ambiente o incluso inferiores. Esto permite la presencia de otros grupos funcionales que sean sensibles a medios ácidos o termolábiles.

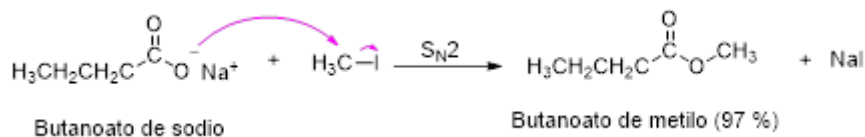


El inconveniente de esta reacción es que se libera cloruro de hidrógeno, pero se soluciona agregando piridina o $NaOH$ para capturarlo.

Los mejores rendimientos se obtienen con sustratos poco impedidos.

Los anhídridos también podrían utilizarse, en lugar del cloruro de ácido, para obtener ésteres. La reacción suele requerir un ligero calentamiento, y procede sin necesidad de catálisis ácida o básica ya que el anhídrido es lo suficientemente electrofílico para ser atacado por el alcohol.

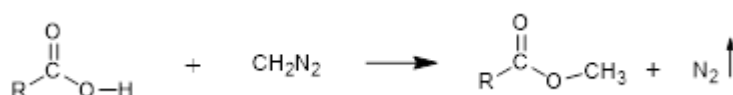
- Ésteres a partir de un carboxilato



Es una sustitución nucleofílica bimolecular de un halogenuro de alquilo empleando un carboxilato como nucleófilo. Se transforma el ácido carboxílico en carboxilato empleando una base (generalmente NaOH) para tener mejor nucleófilo. Como toda $\text{S}_{\text{N}}2$, está limitada a halogenuros de alquilo primarios poco impedidos estéricamente.

- Ésteres metílicos empleando diazometano

Los ácidos carboxílicos se pueden convertir en ésteres metílicos por simple agregado de una solución etérea de diazometano. Las condiciones de reacción son muy suaves y tiene la ventaja de que el otro producto de la reacción es nitrógeno.

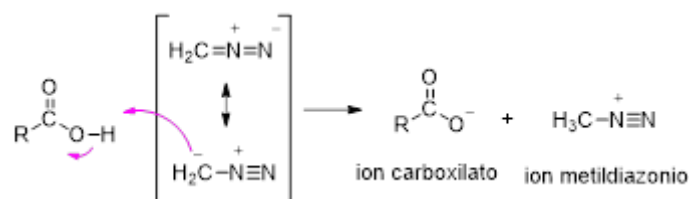


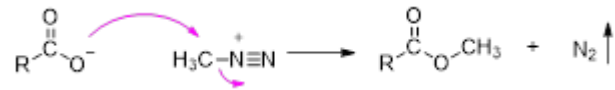
El diazometano es un gas muy tóxico que bajo ciertas condiciones puede llegar a ser explosivo, por eso se lo manipula disuelto en éter etílico. En el laboratorio, generalmente se prepara el diazometano cuando se lo necesita a partir de hidrólisis de una solución etérea de N-metilnitrosoamina con hidróxido de sodio acuoso. El diazometano formado queda disuelto en la porción etérea.

Otra posibilidad es utilizar el compuesto organosilícico trimetilsilildiazometano, TMS-diazometano, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$, que no es explosivo. El reactivo se puede adquirir en solución o se puede preparar en el laboratorio.

Esta reacción esterificación, con diazometano o TMS-diazometano, es útil en el laboratorio, pero no se utiliza a nivel industrial.

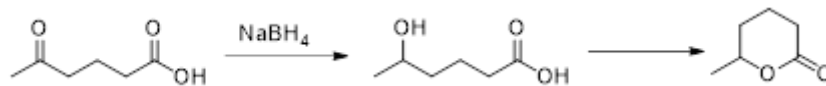
Mecanismo: Se cree que la reacción se desarrolla mediante la transferencia de protones del ácido carboxílico al diazometano para dar el catión metildiazonio, que reacciona con el ion carboxilato para dar el éster metílico y el gas nitrógeno. Los estudios de marcaje isotópico indican que la transferencia inicial de protones es más rápida que el paso de transferencia de metilo.



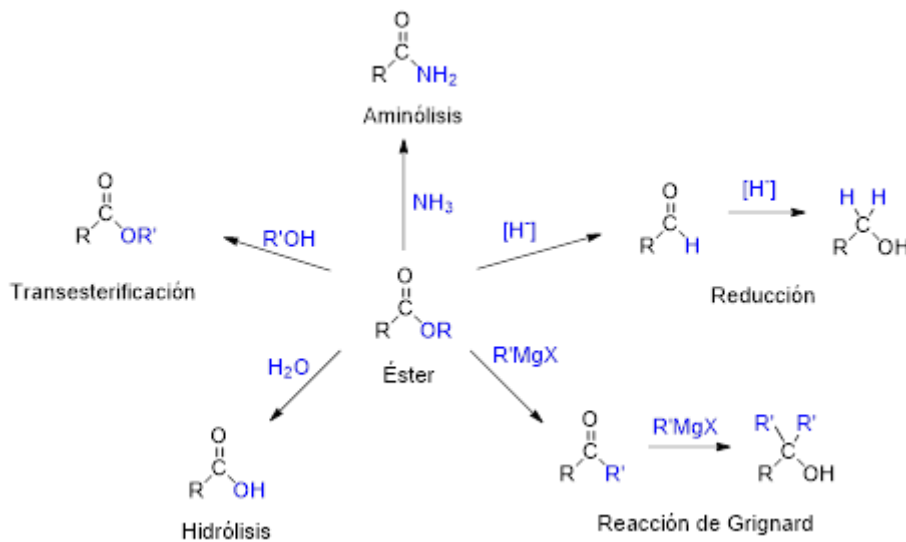


Ésteres cíclicos (lactonas)

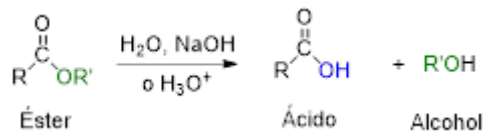
Se forman por una reacción de esterificación de Fischer intramolecular en un compuesto que tenga dentro de su estructura los dos grupos: un hidroxilo y un ácido carboxílico. De hecho, las reacciones que se llevan a cabo para formar hidroxí ácidos con frecuencia dan la lactona correspondiente, sobre todo si el anillo resultante es de cinco o seis átomos.



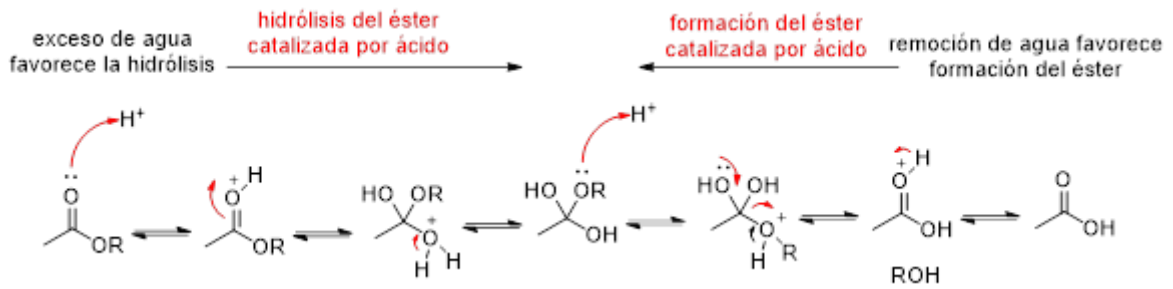
Reacciones de los ésteres



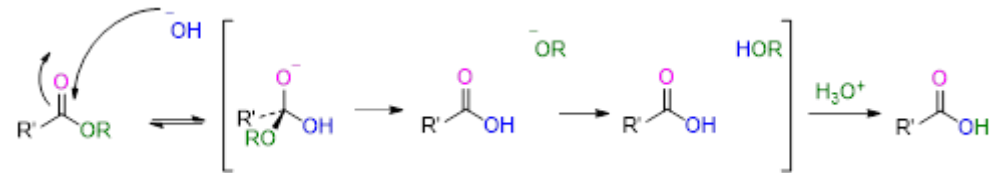
- Hidrólisis



Ya se comentó antes que la reacción de esterificación de Fischer es reversible. Justamente la hidrólisis de un éster es la reacción inversa a la de su formación. La forma de promover la hidrólisis es calentando el éster con una solución acuosa ácida diluida en gran exceso.

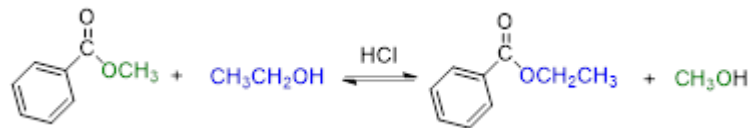


La hidrólisis también se puede llevar a cabo empleando una solución básica, reacción conocida como saponificación. Luego de un calentamiento prolongado se obtiene el carboxilato y el alcohol, y la acidificación del carboxilato da el ácido carboxílico. Generalmente antes de acidificar se remueve el alcohol, por ejemplo, por destilación.

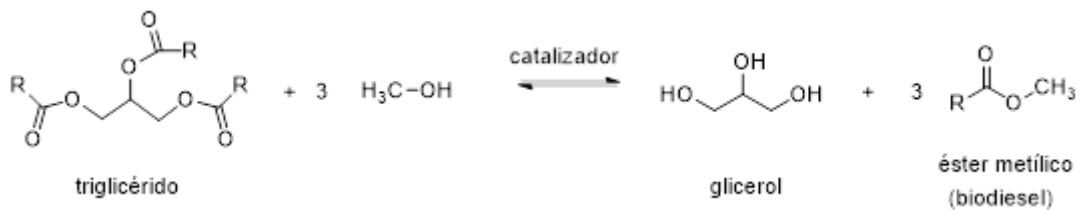


- Transesterificación

La reacción consta de un intercambio del grupo orgánico R'' de un éster con el grupo orgánico R' de un alcohol. Es una sustitución en el acilo, y puede ser catalizada por ácidos o por bases, siendo la catálisis básica la más frecuente.



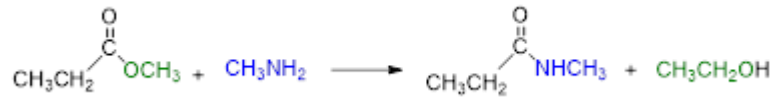
Esta reacción es de gran utilidad industrial. Por ejemplo, el biodiesel se obtiene por transesterificación de triacilglicéridos (presentes en aceites vegetales y grasas animales) con un alcohol pequeño en presencia de catalizadores. El alcohol generalmente es metanol o etanol, y el catalizador es hidróxido de sodio o de potasio.



Otra reacción de transesterificación importante industrialmente es la preparación de poliésteres, en la cual diésteres se someten a transesterificación con dioles para formar macromoléculas.

- Aminólisis

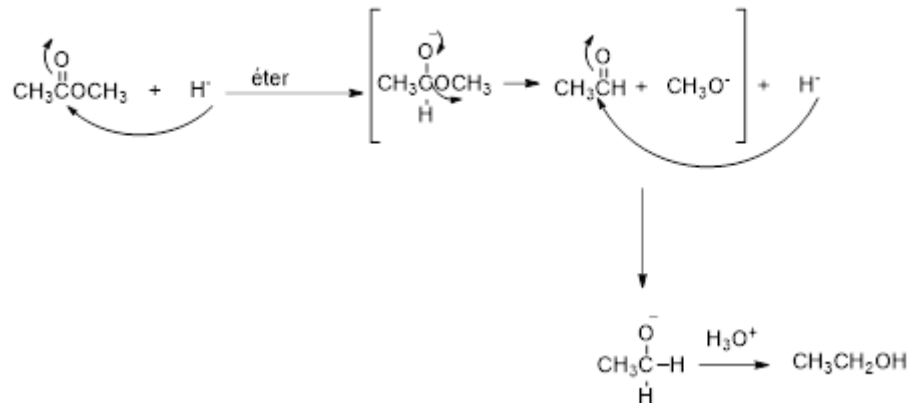
La reacción de un éster con amoníaco o con una amina (primaria o secundaria) proporciona amidas. Para ello es necesario un calentamiento externo.



- Reducción

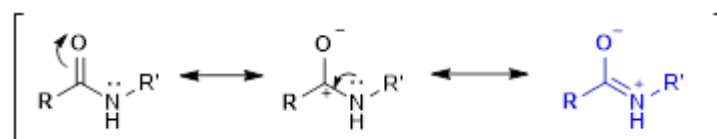
Los ésteres se reducen fácilmente por tratamiento con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) para producir alcoholes primarios, el mecanismo consiste en la unión de un hidruro al grupo carbonilo, a lo cual sigue la eliminación del ion alcóxido para producir un aldehído como intermedio. La posterior adición de un hidruro al aldehído forma el alcohol primario.

Mecanismo:



Propiedades físicas de las amidas

Anteriormente en este capítulo, se indicó que la donación de electrones del nitrógeno al grupo carbonilo afecta diversas características estructurales de las amidas.



La contribución de la tercera estructura es tan importante que, de principales las clases de compuestos orgánicos, las amidas se cuentan entre las más polares.

Esta polaridad incrementada conduce a mayores fuerzas intermoleculares de atracción y hace que los puntos de ebullición de las amidas sean más altos. También contribuye a puntos de fusión más altos en aquellas amidas que contienen enlaces N-H.

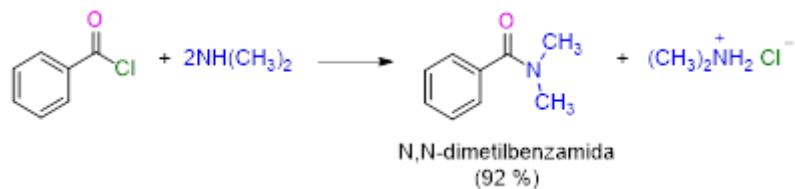
En cuanto a la acidez, ya que el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el grupo N-H de una amida es un ácido más débil que el O-H de un ácido carboxílico. Las amidas típicas tienen valores de pK_a cercanos a 16, que las hace aproximadamente de la misma acidez que el agua.

Preparación de amidas

- A partir de un cloruro de ácido y una amina:



Se agrega una base (NaOH o piridina) para neutralizar el HCl que se va formando, y de ese modo se evita que dicho ácido protona la amina que aún no reaccionó. Otra opción es agregar dos equivalentes de la amina.



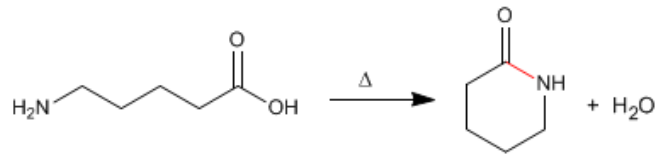
- Método directo: a partir del ácido carboxílico.

La reacción que ocurre al poner en contacto un ácido carboxílico con amoníaco o una amina es del tipo ácido-base. Pero por calentamiento prolongado de esta sal se puede obtener la amida.

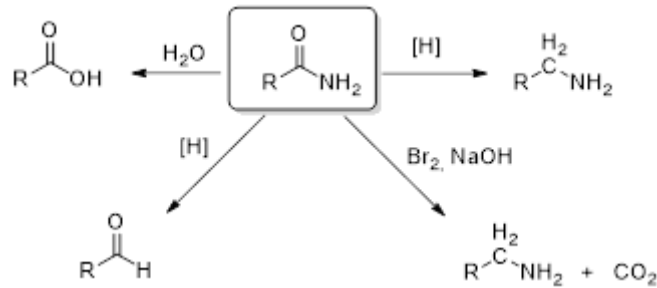


Preparación de amidas cíclicas (lactamas)

Las lactamas se pueden obtener a partir de aminoácidos que contienen los grupos carboxílico y amino en posiciones tales que se puede dar la reacción intramolecular y generar un ciclo de cinco o seis miembros. La reacción se realiza por calefacción en ausencia de ácido.

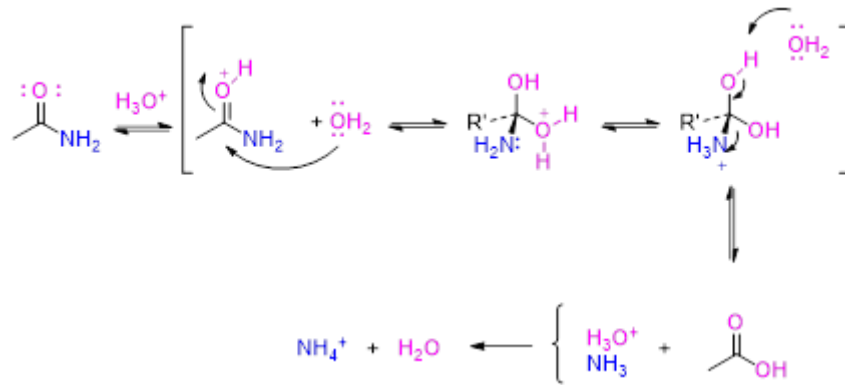


Reacciones de las amidas



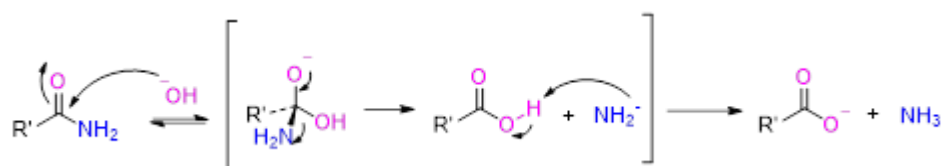
Como ya se comentó antes, las amidas son muy poco reactivas hacia la sustitución en el acilo. Aun así es posible hidrolizarlas en medio ácido o alcalino, obteniendo el ácido carboxílico o la sal de dicho ácido respectivamente.

- Hidrólisis en medio ácido:



Los pasos son reversibles, con el equilibrio desplazado hacia el producto por la protonación del NH_3 en el paso final.

- Hidrólisis en medio alcalino



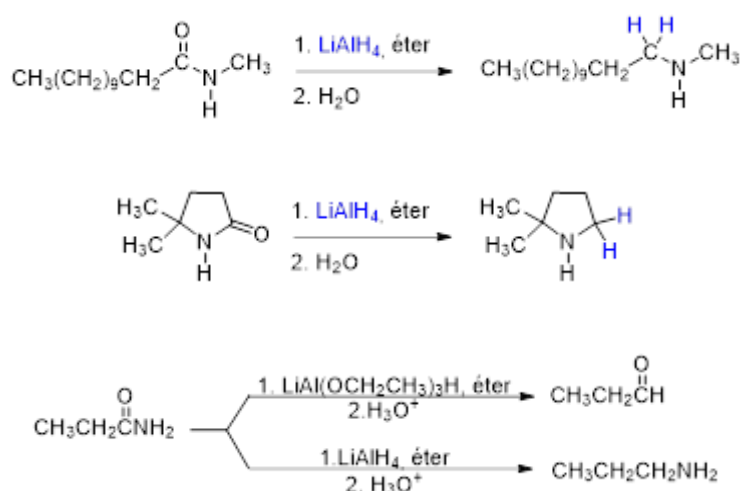
Los pasos son reversibles, con el equilibrio desplazado hacia el producto por la desprotonación final del ácido carboxílico.

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.

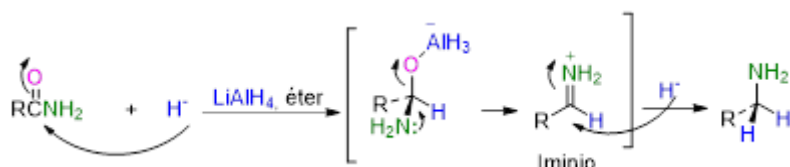
- Reducción: Conversión de amidas en aminas

Al igual que otros derivados de ácidos carboxílicos, las amidas pueden reducirse con LiAlH_4 o bien $\text{LiAl(OR)}_3\text{H}$, para obtener alcoholes o aldehídos respectivamente.

El efecto neto de la reducción de una amida con LiAlH_4 es la conversión del grupo carbonilo de la amida en un grupo metileno (C=O a CH_2). Este tipo de reacción es específico de las amidas y no ocurre con otros derivados de ácidos carboxílicos.



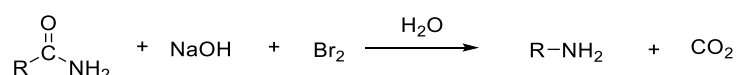
Mecanismo:



La reducción con hidruro de litio y aluminio es igualmente eficaz tanto para las amidas acíclicas como para las cíclicas (lactamas). La reducción de lactamas produce aminas cíclicas con buenos rendimientos, y constituye un valioso método de síntesis.

- Transposición de Hofmann

La reacción de una amida primaria con bromo en medio alcalino proporciona la amina primaria con un carbono menos que la amida de partida. La reacción también se puede efectuar directamente con hipobromito de sodio.



Veremos el mecanismo de esta reacción más adelante, en el capítulo correspondiente a otros compuestos nitrogenados.

Propiedades físicas de los nitrilos

Los nitrilos de más de 14 átomos de carbono son sólidos, y los de menor cantidad son líquidos.

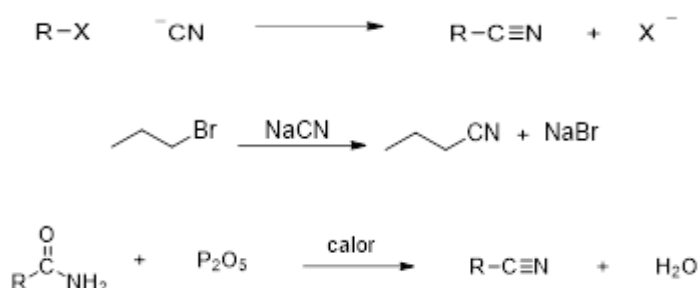
El grupo ciano está polarizado de forma tal que el átomo de carbono es el extremo positivo del dipolo. Tal polarización y la linealidad del grupo funcional aumenta las fuerzas de cohesión molecular, dando como resultado puntos de ebullición elevados (incluso más elevados que alcoholes de similar tamaño). Los nitrilos pequeños poseen cierta solubilidad en agua como consecuencia de los puentes de hidrógeno que se pueden establecer entre ambas moléculas, donde el átomo de nitrógeno es el aceptor del hidrógeno puente (Tabla 1.8).

Nitrilo	Punto de ebullición (°C)	Solubilidad en agua a 20°C (g/100ml)
CH ₃ CN	82	miscible
CH ₃ CH ₂ CN	97	10
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CN	116-118	3
Benzonitrilo	209	0,5

Tabla 1.8. Comparación de propiedades físicas de distintos nitrilos

Obtención de nitrilos

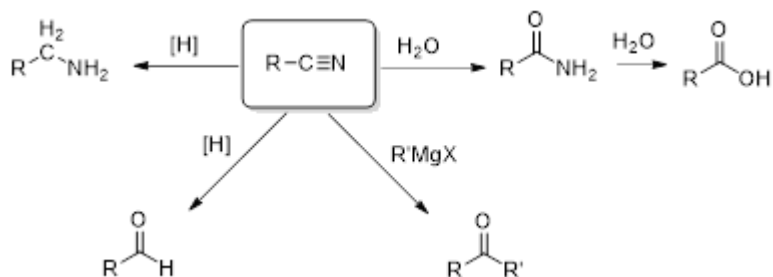
Los nitrilos se obtienen por acción del cianuro de sodio o de potasio sobre los halogenuros de alquilo, y también calentando las amidas en presencia de un deshidratante (el más utilizado es pentóxido de fósforo, P₂O₅). Ya hemos visto también que el ión cianuro puede adicionarse al carbonilo de un aldehído o cetona para dar una cianohidrina.



Reacciones de los nitrilos

La polarización del grupo ciano explica su reactividad frente a nucleófilos. La reacción de hidrólisis es irreversible, y ocurre bajo catálisis ácida o básica, pasando por la amida como producto intermedio. Debido a la mayor reactividad del nitrilo sobre la amida, trabajando en condiciones suaves, se puede parar la hidrólisis en la amida.

Otras reacciones de los nitrilos se resumen en el siguiente esquema:



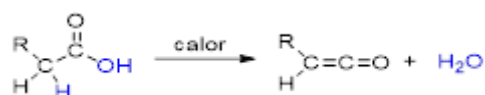
En el Capítulo 3 se retomarán estas reacciones con mayor detalle.

Cetenas

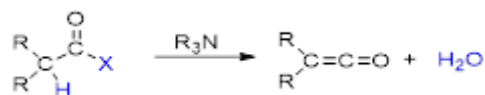
Las cetenas, debido a su gran reactividad, generalmente no se aíslan y se dejan reaccionar *in situ*, a medida que se forman.

Métodos de obtención:

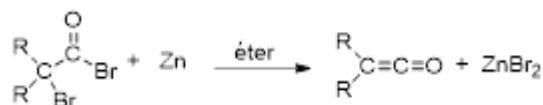
1) Deshidratación de ácidos carboxílicos por pirólisis:



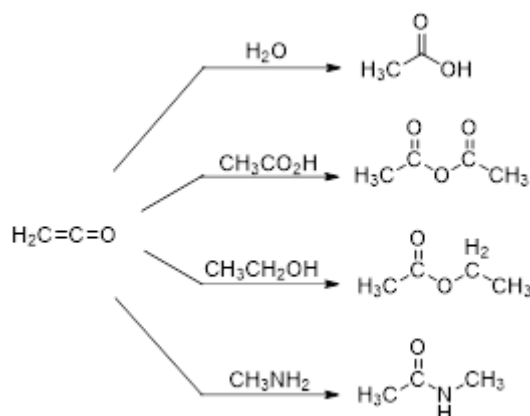
2) Por tratamiento de haluros de acilo con aminas terciarias:



3) Por tratamiento de un α -bromo bromuro de acilo con zinc:



Reacciones de las cetenas:



Reacciones de sustitución en alfa

Antes de pasar a la descripción del otro tipo de reacción de los compuestos carbonílicos, la sustitución en el carbono alfa, vamos a repasar y profundizar la tautomería ceto-enólica que ya habíamos introducido en el curso anterior cuando estudiamos el mecanismo de reacción de la hidratación de alquinos.

Tautomería ceto-enólica

Los compuestos carbonílicos que tienen átomos de hidrógenos en sus carbonos alfa (adyacentes al carbonilo) se interconvierten rápidamente a sus correspondientes enoles (eno + ol, alcohol insaturado). Esta rápida interconversión entre dos especies químicamente distintas es una clase especial de isomería constitucional conocida como *tautomería*. A los isómeros individuales se les llama *tautómeros*, y coexisten en equilibrio (Figura 1.20).

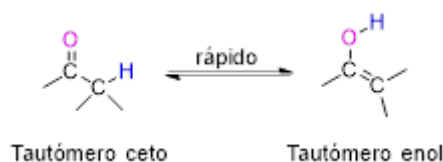


Figura 1.20. Equilibrio tautomérico ceto-enólico.

Para que exista tautomerización el carbono α que contiene al hidrógeno intercambiable debe tener hibridación sp^3 . Por ejemplo, en el cinamaldehído no existe la posibilidad de tautomerismo, ya que el carbono alfa posee hibridación sp^2 . El enlace sigma C-H debe ubicarse lo más paralelo posible al orbital pi del carbonilo, para que una vez removido el H, los orbitales p puedan solapar y generar estabilización por resonancia (Figura 1.21).

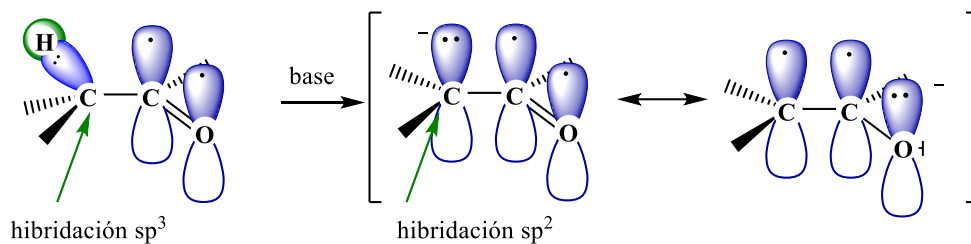


Figura 1.21. Formación del enolato.

La forma ceto es más estable que la enólica, en unos 45 a 60 kJ/mol (el enlace doble C=O es más fuerte que un enlace doble C=C). La cantidad de enol presente en el equilibrio (contenido enólico) es bastante pequeña en los aldehídos y las cetonas simples, y depende de la estabilidad relativa de ambos tautómeros (Figura 1.22). La estabilidad de una especie es mayor cuando se puede dar la conjugación de dobles enlaces, y es afectada por la capacidad de formación de puentes de hidrógeno con el solvente, o la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares. La temperatura es otro factor que afectará al equilibrio ceto-enólico.

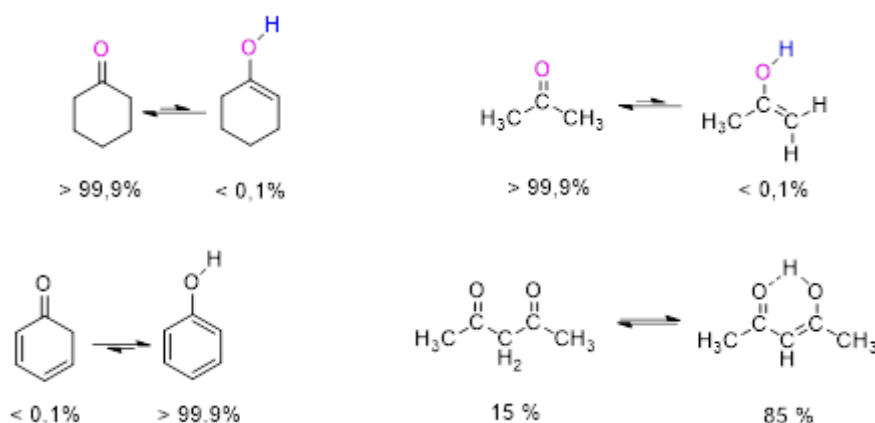


Figura 1.22. Contenido enólico en algunas cetonas.

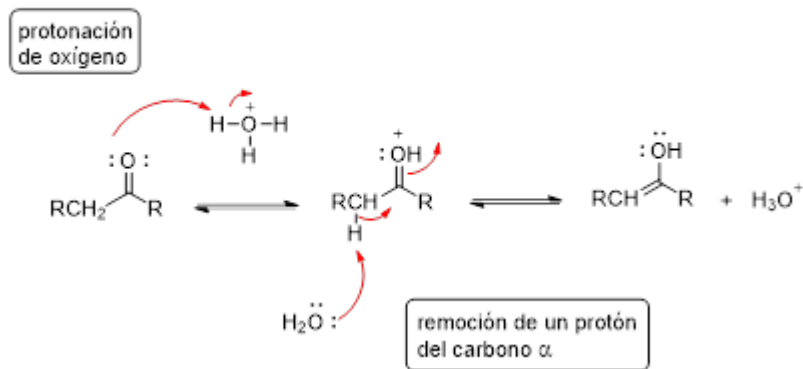
El mayor contenido enólico en los compuestos β -dicarbonílicos (por ejemplo 15% en la 2,4-pentanonodiona) refleja la estabilización del enol por conjugación del doble enlace carbono-carbono con el otro grupo carbonilo y la formación del enlace por puente de hidrógeno intramolecular del OH enólico con el carbonilo.

Mecanismo de la tautomerización

La tautomerización es lenta en solución neutra, pero se puede catalizar ya sea con ácidos o con bases.

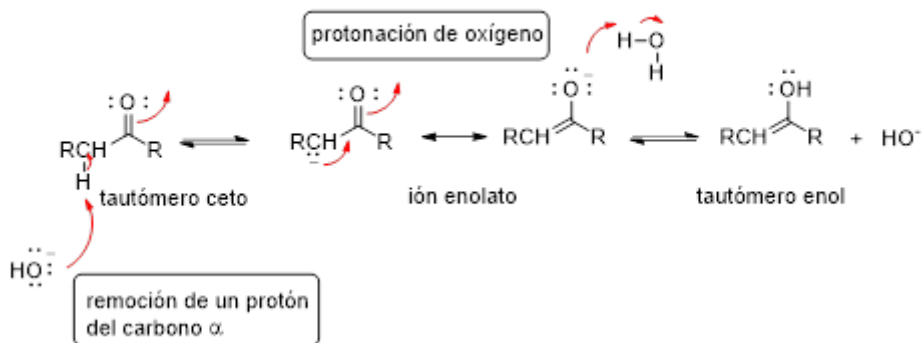
En la catálisis ácida el primer paso es la protonación del oxígeno carbonílico, lo cual aumenta la acidez del hidrógeno α y da lugar al segundo paso que es la remoción de un protón del carbono α por parte del agua.

Interconversión ceto-enol catalizada por ácido



En la catálisis básica la base sustrae un hidrógeno alfa de la forma ceto formando un anión *enolato*, que está estabilizado por resonancia, pudiendo la carga deslocalizarse hacia el oxígeno; y una posterior protonación del anión lleva a la forma enólica.

Interconversión ceto-enol catalizada por base



¿Cuál es la razón de la relativa acidez de los hidrógenos unidos a carbonos α al carbonilo? Existen dos razones fundamentales: una es el efecto inductivo atrayente de electrones del carbono carbonílico, polarizado positivamente y otra de mayor importancia, es que los iones enolatos formados se hallan estabilizados por resonancia.

Los valores de pK_a para los H α de aldehídos y cetonas simples son del orden de 16-20. Los ésteres y nitrilos tienen mayores valores de pK_a (alrededor de 25), y las amidas N, N-disustituidas más altos aún (pK_a cercano a 30). En Tabla 1.9 se muestran los valores de pK_a para algunos compuestos carbonílicos. Las amidas que contienen H unido al N tendrán esos H más ácidos de los H α . Esos H unidos al N tienen pK_a del orden de 17.

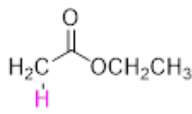
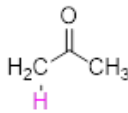
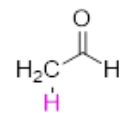
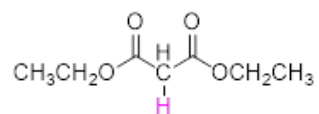
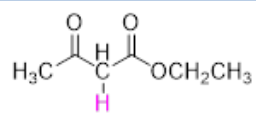
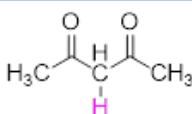
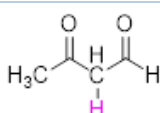
Compuesto	pK _a
	25
	20
	17
	13,3
	10,7
	8,9
	5,9

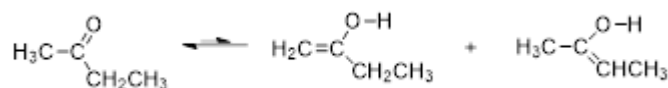
Tabla 1.9. Valores de pK_a de algunos compuestos carbonílicos

Bases como el hidróxido y los alcóxidos son suficientemente básicos para catalizar la enolización de aldehídos y cetonas por la vía del enolato como intermediario. Y bases muy fuertes como el diisopropilamido de litio, LiN[CH(CH₃)₂]₂ (conocido como LDA), pueden convertir casi por completo estos compuestos en sus enolatos. Al ser una base muy voluminosa, el LDA no se adiciona al grupo carbonilo.

Los enolatos de ésteres se producen bajo condiciones similares a los de los aldehídos y las cetonas, salvo que se usan alcóxidos básicos en vez de hidróxidos para evitar la saponificación de los ésteres, y se pueden convertir casi por completo en sus enolatos usando LDA como base.

Los compuestos β-dicarbonílicos son ácidos más fuertes que el agua y el alcohol, de modo que pueden ser convertidos completamente en sus enolatos por hidróxido y alcóxidos.

En el caso de cetonas asimétricas, si se dispone de átomos de hidrógeno en ambos carbonos alfa, existirá la posibilidad de formación de dos enolatos diferentes.



¿Cuál se formará? Afortunadamente puede controlarse la formación de determinado enolato mediante la elección adecuada de las condiciones de reacción (regioselectividad). Bajo condiciones de *control cinético* la base remueve el protón más accesible estéricamente, obteniéndose el enolato con el doble enlace menos sustituido (es el que se obtiene más rápido); y bajo condiciones de *control termodinámico* se obtiene el enolato que posee el doble enlace más sustituido, el más estable (Figura 1.23).

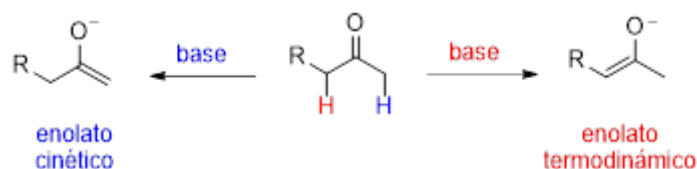


Figura 1.23. Formación de enolato cinético y enolato termodinámico.

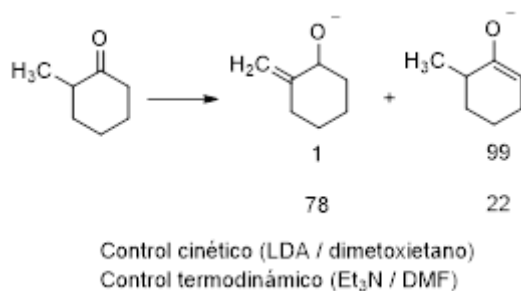
Enolato cinético	Enolato termodinámico
<ul style="list-style-type: none"> • doble enlace menos sustituido • menos estables • favorecido por: bases fuertes y voluminosas, bajas temperaturas y cortos tiempos de reacción. 	<ul style="list-style-type: none"> • doble enlace más sustituido • más estables • favorecido por: bases pequeñas y no tan fuertes, altas temperaturas y largos tiempos de reacción.

Control cinético: Si la desprotonación es rápida, cuantitativa e irreversible, evitando que se establezca un equilibrio entre los dos enolatos, se favorecerá el enolato menos sustituido ya que la aproximación de la base al protón está menos impedida.

Esto se logra experimentalmente, por el uso de bases muy fuertes como LDA o Ph_3CLi en solventes apróticos. El litio es mejor contraíón que el sodio o el potasio para generar regioselectivamente el enolato cinético.

Control termodinámico: Si la formación se hace en condiciones que permitan establecer un equilibrio entre los dos enolatos, la proporción entre los mismos dependerá de su estabilidad termodinámica y estará determinada por una constante de equilibrio. Se favorece el enolato más sustituido.

En el siguiente ejemplo se puede apreciar como la utilización de diferentes bases y condiciones de reacción permite formar selectivamente un enolato u otro.



Los enolatos son nucleófilos mucho más fuertes que los enoles, y tienen interesantes aplicaciones sintéticas, siendo de las más importantes las reacciones de sustitución en el carbono alfa, que permite la construcción de nuevos enlaces carbono-carbono.

Reacciones de sustitución en alfa en aldehídos y cetonas

Anteriormente vimos que el tratamiento de aldehídos y cetonas con bases como hidróxidos y alcóxidos forma una solución que contiene tanto el compuesto carbonílico como su enolato. Este enolato puede reaccionar con un electrófilo para producirse la sustitución en el carbono alfa (Figura 1.24). También los enoles pueden dar esta reacción.

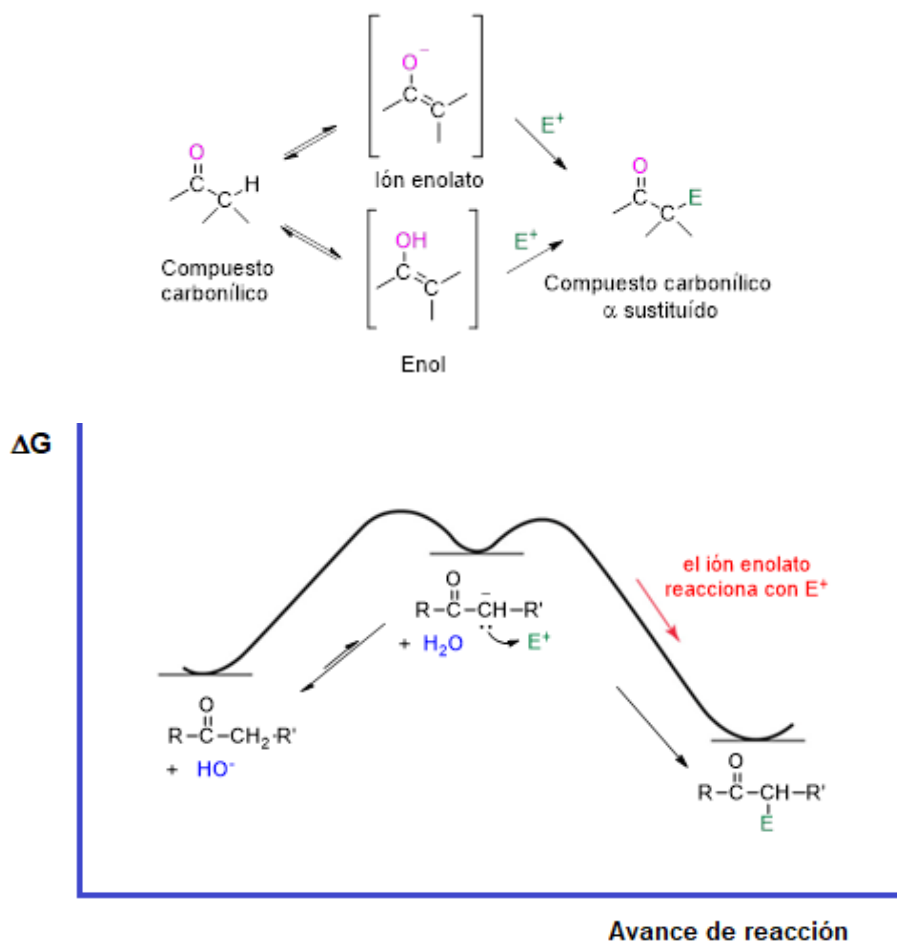
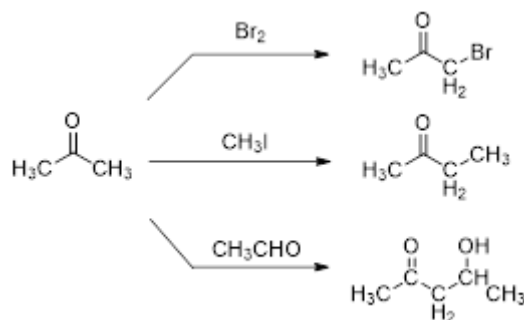


Figura 1.24. Diagrama de coordenada de reacción para la sustitución en alfa.

Estudiaremos tres tipos de reacciones de sustitución en el carbono alfa:

- Halogenación en alfa
- Condensación aldólica
- Alquilación en alfa

A modo de ejemplo se muestran estas tres reacciones para la propanona.

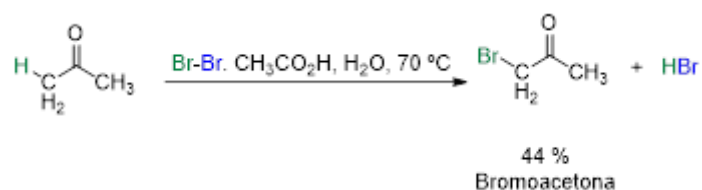


Halogenación en α de aldehídos y cetonas

La halogenación en α de las cetonas y aldehídos puede ser catalizada por ácido o promovida por base.

Se dice que es promovida por base ya que la base se consume en la reacción, no se regenera. Al ser los aldehídos especies fácilmente oxidables, y los halógenos especies oxidantes, al intentar realizar la halogenación en alfa muchas veces se obtiene el producto de oxidación (ácidos carboxílicos), por lo que estas reacciones de halogenación son útiles en cetonas más que en aldehídos.

En medio ácido la reacción generalmente se lleva a cabo disolviendo la cetona en ácido acético, el cual actúa como disolvente y catalizador.

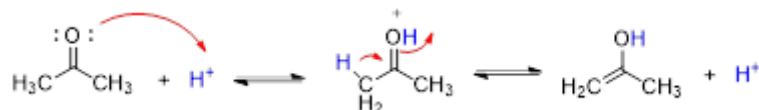


Estudios mecanísticos de reacciones de halogenación en alfa en medio ácido indicaron que la velocidad de la halogenación resultó independiente del halógeno y de su concentración. Veamos el mecanismo propuesto y aceptado para esta reacción a fin de justificar este hecho experimental.

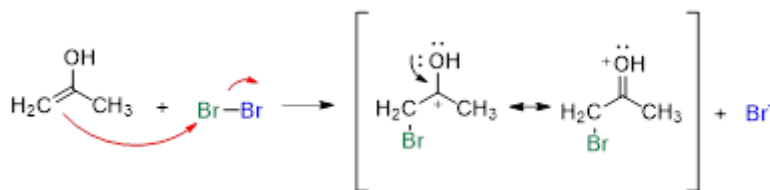
Mecanismo de la halogenación catalizada por ácido

El medio ácido cataliza la enolización, siendo entonces el enol un intermediario reactivo, que luego es rápidamente atacado por el halógeno. La formación del enol es el paso determinante de la reacción.

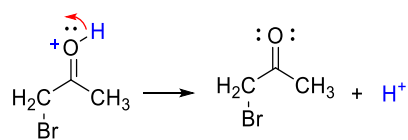
1º paso: enolización (etapa lenta)



2º paso: ataque al halógeno



3º paso: desprotonación



Como el halógeno no participa de esta etapa lenta, no influye en la velocidad de la reacción (no interesa su naturaleza ni su concentración).

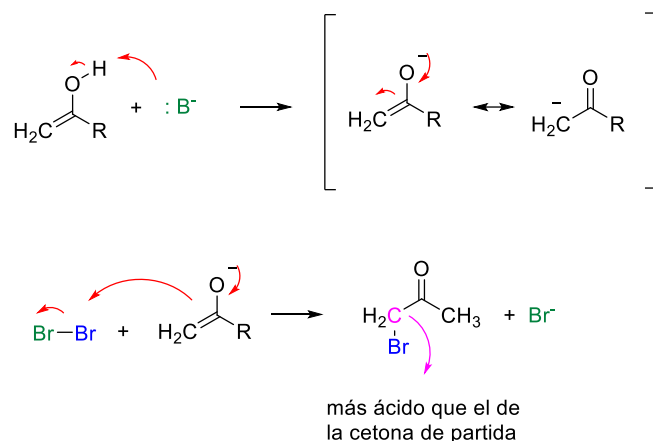
La halogenación de cetonas es importante en síntesis orgánica ya que permite introducir un halógeno que luego puede ser reemplazado por otros nucleófilos.

Mecanismo de la halogenación promovida por base

Se dice que esta reacción es *promovida* por base, en lugar de catalizada por base, debido a que todo el equivalente de la base se consume en la reacción.

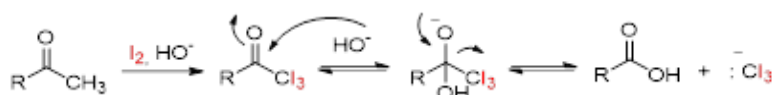
La especie reactiva es un ion enolato, que se forma al tratar el compuesto carbonílico con una base. Este enolato reacciona con el halógeno y, diferencia de la reacción catalizada por ácido, en medio básico generalmente no se obtiene el producto monohalogenado.

¿Por qué es tan difícil detener la halogenación catalizada por bases en la etapa de monohalogenación? La α -halocetona obtenida es más reactiva hacia la halogenación que la cetona de partida, debido a que el halógeno, atractor de electrones, aumenta la acidez de los hidrógenos α restantes, acelerando la nueva formación de enolato, que va a estar más estabilizado por la presencia del halógeno. Como consecuencia, la segunda halogenación se lleva a cabo con mayor rapidez que la primera.



Un caso particular es el de las metilcetonas, donde el metilo se puede trihalogenar. El producto trihalogenado en alfa no es estable indefinidamente en las condiciones básicas y procede a reaccionar más con hidróxido, proporcionando finalmente el ácido carboxílico (como su base conjugada) y una molécula de HCX_3 , que tiene el nombre común de haloformo (es decir, cloroformo, bromoformo y yodoformo).

Este proceso se llama *reacción halofórmica*, y encuentra cierto uso como síntesis de ácidos carboxílicos.



Un intercambio rápido de protones forma un ion carboxilato y el haloformo



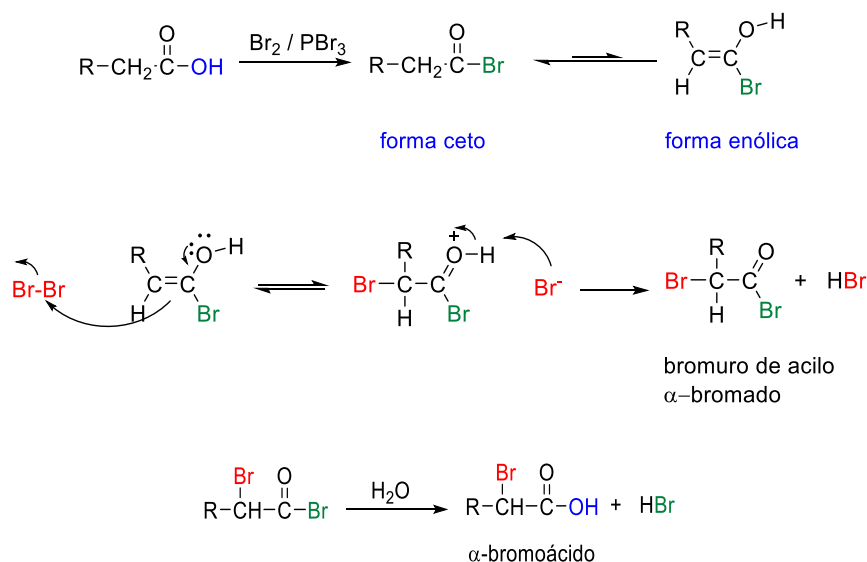
La reacción de iodoformo se utiliza como ensayo cualitativo para las metilcetonas, aprovechando que el producto es un sólido cristalino amarillo que precipita en el medio de reacción a medida que se va formando. La formación de dicho sólido indica la presencia de una metilcetona. Se debe tener en cuenta que los alcoholes secundarios del tipo $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{R}$ también dan positivo el ensayo, ya que en las condiciones de la reacción son oxidados por el yodo a metilcetonas, las cuales luego son trihalogenadas y finalmente dan el haloformo.

Halogenación en alfa de ácidos carboxílicos. Reacción de Hell-Volhard- Zelinsky

El contenido enólico de los ácidos carboxílicos es mucho menor que el de los aldehídos y cetonas, y su α -halogenación bajo las condiciones usuales no es factible. Pero si se agrega tribromuro de fósforo (o tricloruro) se promueve la halogenación en alfa y se obtienen α -haloácidos. Esta reacción recibe el nombre de sus tres descubridores Hell, Volhard y Zelinsky.

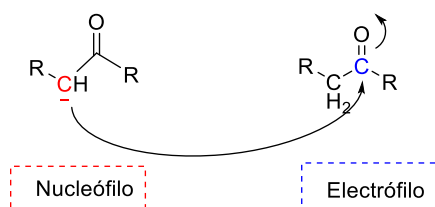
El PBr_3 sustituye el hidroxilo del grupo carboxílico con un bromuro, resultando en un bromuro de ácido carboxílico, que tautomeriza a la forma enólica con mayor facilidad que el ácido carboxílico de partida. Recordemos que un haluro de ácido tiene un carbonilo menos estabilizado y, por lo tanto, un mayor contenido enólico que un ácido carboxílico.

El enol es nucleofílico y ataca al Br_2 y se halógena en la posición del carbono alfa. En solución acuosa, neutra o levemente ácida, la hidrólisis del bromuro de α -bromo acilo ocurre espontáneamente, dando como producto el α -bromo ácido carboxílico.



Condensación aldólica

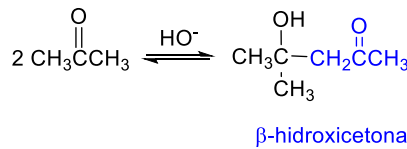
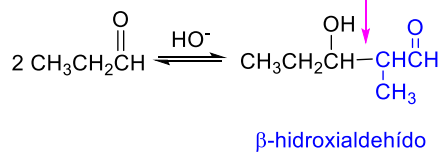
Ya hemos mencionado que el tratamiento de aldehídos y cetonas con bases como hidróxidos y alcóxidos forma una solución que contiene tanto el compuesto carbonílico como su enolato. Sin embargo, en lugar de simplemente mantener un equilibrio entre los dos, puede ocurrir la formación de un enlace carbono-carbono cuando el enolato (nucleófilo fuerte) se adiciona al grupo carbonilo del compuesto carbonílico.



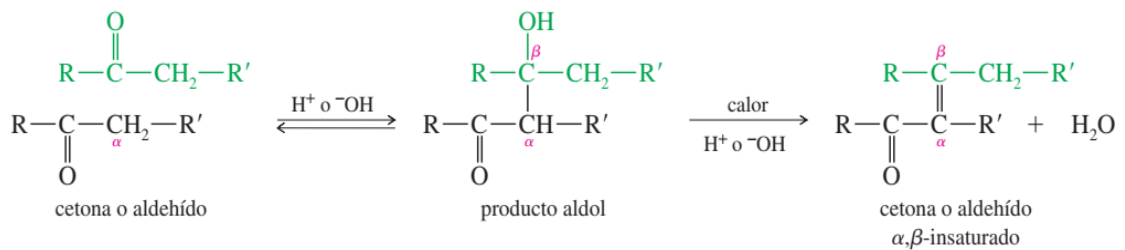
El producto es un β -hidroxialdehído, denominado un aldol, porque contiene tanto una función aldehído como una función alcohol, y la reacción se llama *adición aldólica*. Es una reacción con todos los pasos reversibles.



el nuevo enlace se forma entre el carbono α y el carbono que anteriormente era el carbono del carbonilo

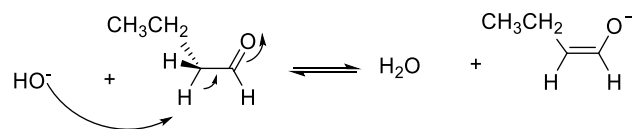


Los productos β-hidroxicarbonílicos experimentan deshidratación por calentamiento para producir compuestos carbonílicos α,β-insaturados. Las reacciones de este tipo se llaman condensaciones aldólicas. El término *condensación* hace referencia a que la combinación de dos o más moléculas ocurre con pérdida de una molécula pequeña como el agua o un alcohol. En el caso de la condensación aldólica se pierde agua.

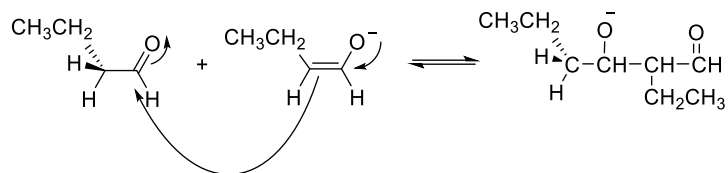


Mecanismo de la condensación aldólica catalizada por base:

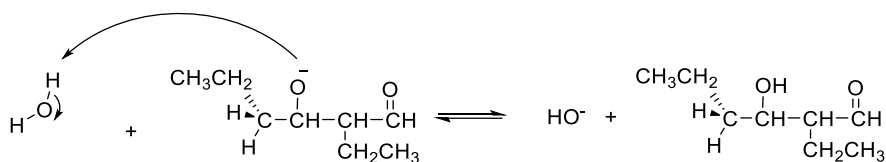
Paso 1: La base, en este caso el ion hidróxido, convierte una parte del butanal en su enolato, sustrayendo un protón del carbono α.



Paso 2: El enolato se adiciona de forma nucleofílica al grupo carbonilo.

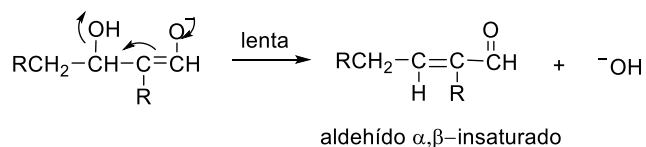
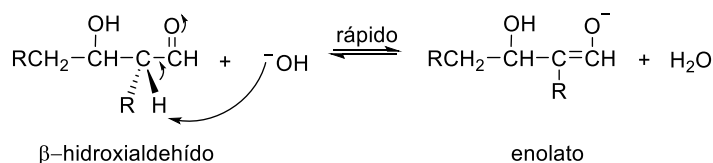


Paso 3: El ion alcóxido formado en el paso 2 toma un protón del agua y forma el producto de la adición aldólica.



Mecanismo de la deshidratación:

La deshidratación catalizada por base depende de la acidez del protón α del producto aldólico. La base sustrae un protón α del compuesto β -hidroxicarbonílico y forma un enolato que puede expulsar el ion hidróxido para formar un producto más estable (conjugado).



El hidróxido no es un buen grupo saliente en una eliminación E_2 , aunque puede salir en un paso fuertemente exotérmico como éste, ya que se estabiliza un intermediario con carga negativa, para formar un producto conjugado.

Aun cuando el equilibrio de la reacción aldólica es desfavorable para la formación de una β -hidroxicetona o un β -hidroxialdehído, puede obtenerse el producto de deshidratación en buen rendimiento calentando la mezcla de la reacción. La deshidratación es por lo general exotérmica debido a que conduce a un sistema conjugado. De hecho, la deshidratación exotérmica desplaza el equilibrio aldólico a la derecha.

Las condensaciones aldólicas también se realizan en condiciones ácidas. El enol actúa como un nucleófilo débil para atacar a un grupo carbonilo activado (protonado).

El primer paso es la formación del enol por el equilibrio tautomérico ceto-enólico catalizado por ácido, como ya vimos anteriormente. El enol ataca al grupo carbonilo protonado de otra molécula del aldehído o cetona. La pérdida del protón del enol forma el producto aldólico. El

calentamiento de la mezcla ácida del producto aldólico conduce a la deshidratación del grupo funcional alcohol, al igual que en medio básico. El producto será un aldehído o cetona α,β -insaturado conjugado.

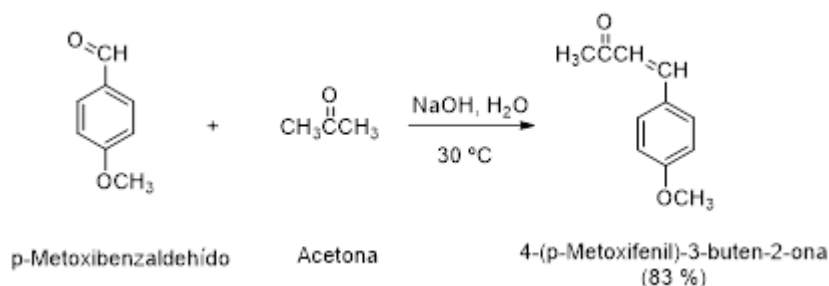
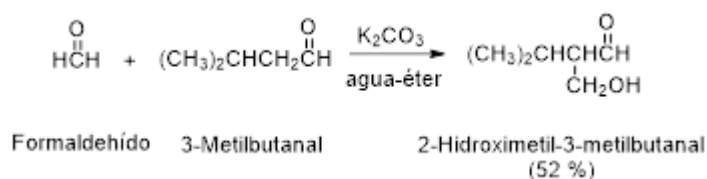
Por lo tanto, la condensación aldólica, seguida por la deshidratación, forma un nuevo doble enlace carbono-carbono, y constituye un sencillo y económico método para unir dos moléculas mediante un enlace doble.

Condensación aldólica mixta

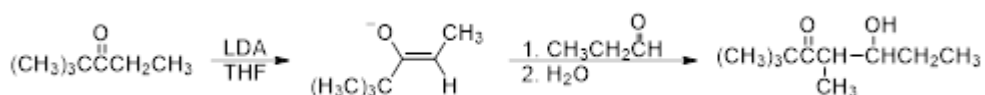
Involucra dos compuestos carbonílicos diferentes. Uno forma el enolato y se adiciona al carbonilo del otro. Estas condensaciones aldólicas mixtas o cruzadas sólo son útiles si:

- sólo uno de los reactivos puede formar un enolato (el otro carece de H enolizables);
- uno de los reactivos contiene un grupo carbonilo particularmente electrofílico que lo hace mucho más reactivo hacia la adición nucleofílica que el otro.

Por ejemplo, el formaldehído no puede formar un enolato, y es tan reactivo hacia la adición nucleofílica a su grupo carbonilo que suprime la autocondensación del otro aldehído.



Para llevar a cabo estas reacciones, se adiciona lentamente el compuesto con protones α a una disolución básica del compuesto sin protones α . De esta manera, se forma el enolato en presencia de un gran exceso del otro componente, favoreciéndose la reacción deseada. Hay que tener presente que el compuesto que forme enolato podría experimentar autocondensación. Para evitar esto, se puede preformar el enolato, empleando una base muy fuerte como LDA y luego hacerlo reaccionar con el otro compuesto carbonílico.

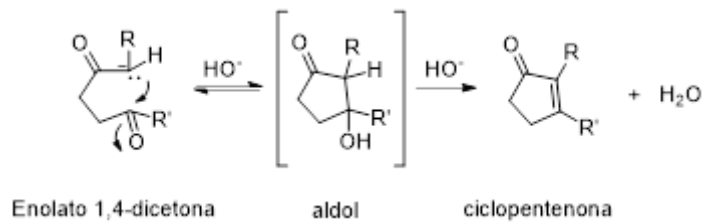


El LDA es una base tan fuerte, que la formación del enolato es virtualmente instantánea y cuantitativa.

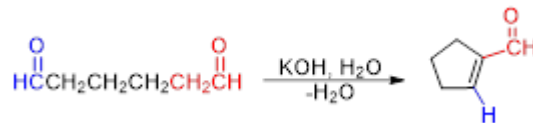
Condensación aldólica intramolecular

Se da cuando en la misma molécula hay un carbonilo con hidrógenos en alfa, que forma el enolato, y otro carbonilo que actúa como electrófilo. Las reacciones aldólicas intramoleculares son útiles para preparar anillos de cinco y seis miembros. Las ciclaciones aldólicas de anillos más grandes de seis y más pequeños de cinco son menos comunes debido a que estos anillos son menos favorecidos por su energía y entropía.

Los compuestos 1,4- y 1,5-dicarbonílicos pueden dar ciclaciones aldólicas:

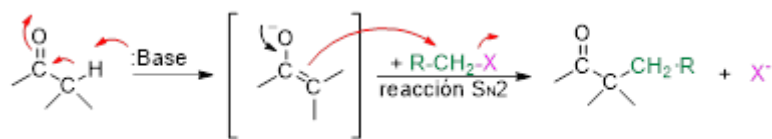


También el hexanodial y heptanodial dan este tipo de reacción.



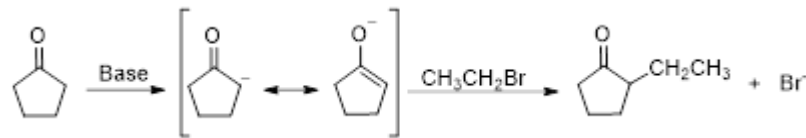
Alquilación de enolatos

En principio, la alquilación de enolatos no es más que una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2).



El carbono nucleofílico del enolato puede participar en reacciones de alquilación S_N2 con halogenuros de alquilo adecuados, formando un nuevo enlace carbono-carbono en el proceso. Como agente alquilante también se puede utilizar un sulfato o sulfonato de alquilo, o un tosilato.

Ejemplo:



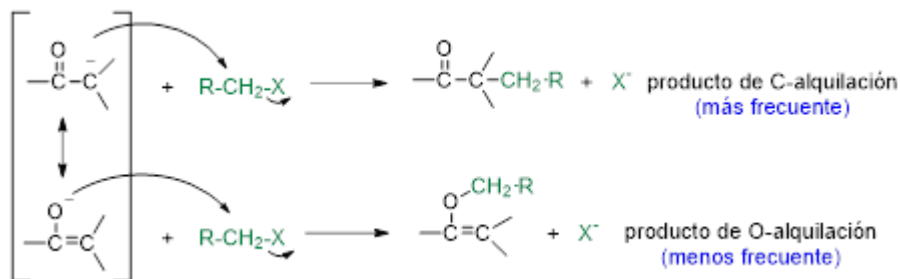
Las bases comunes como el hidróxido de sodio o un ion alcóxido no pueden usarse para formar enolatos en la alquilación debido a dos motivos:

1) en el equilibrio queda una gran cantidad de base que al ser también buen nucleófilo puede dar reacciones secundarias con los haluros de alquilo.

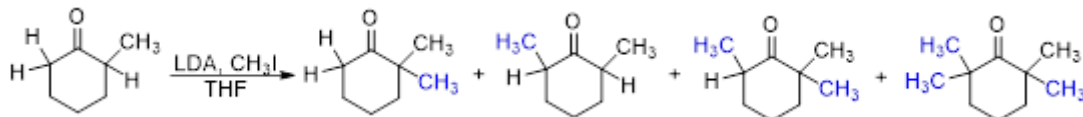
2) en el equilibrio queda aldehído o cetona que puede autocondensar.

Hemos visto que los aldehídos y cetonas pueden transformarse cuantitativamente en sus enolatos mediante el tratamiento con bases, como LDA o NaH. Además, el LDA es una base muy voluminosa y, por lo tanto, pobre nucleófilo, por lo que no reacciona generalmente con el halogenuro de alquilo o tosilato.

La reacción de alquilación en el carbono α puede competir con la reacción de alquilación en el oxígeno (llamada O-alquilación), siendo predominante la C-alquilación.



La alquilación directa de enolatos usando LDA produce buenos rendimientos cuando hay sólo una clase de hidrógeno α pueda reemplazarse por un grupo alquilo. Si existen dos clases diferentes de protones α que puedan sustraerse para formar enolatos, se obtienen mezclas de productos alquilados en los diferentes carbonos α . Es el caso de cetonas asimétricas con hidrógenos α a ambos lados del carbonilo.

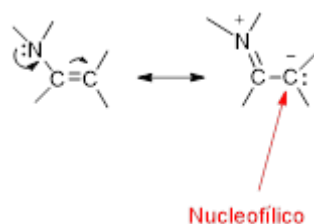


Por otro lado, los aldehídos no son adecuados para la alquilación directa debido a que experimentan reacciones secundarias cuando se tratan con LDA.

Alquilación vía enaminas

Constituye una buena alternativa para alquilar aldehídos y cetonas en la posición alfa sin los inconvenientes antes mencionados.

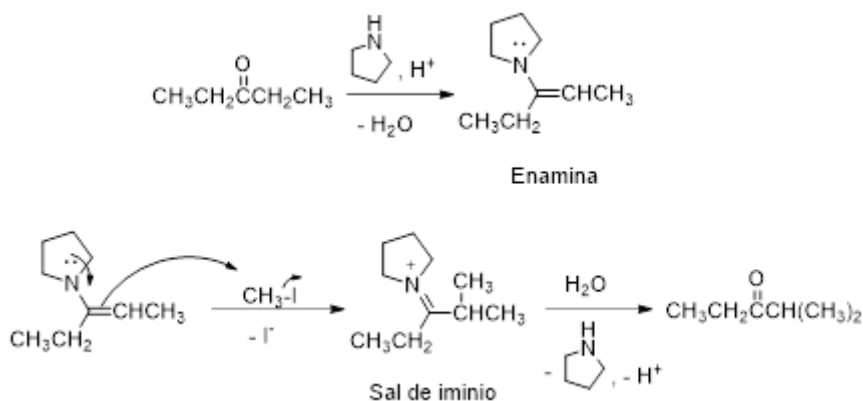
Una enamina resulta de la reacción de una cetona o aldehído con una amina secundaria, y es el análogo nitrogenado de un enol. La figura muestra la resonancia de una enamina donde se puede ver que tiene cierto carácter de carbanión. Éste es el átomo de carbono nucleofílico de la enamina.



Las enaminas desplazan los halógenos de los haluros de alquilo, formando sales de iminio alquiladas que luego, por hidrólisis, dan la cetona alquilada.

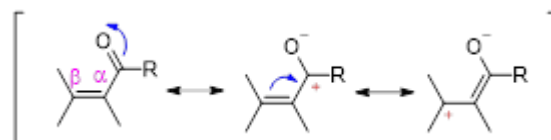
Por lejos, la alquilación empleando enaminas es mejor que con enolatos. Ventajas:

- No hay polialquilación, ya que la sal de iminio es relativamente estable e incapaz de reaccionar con RX.
- No hay producto de condensación.

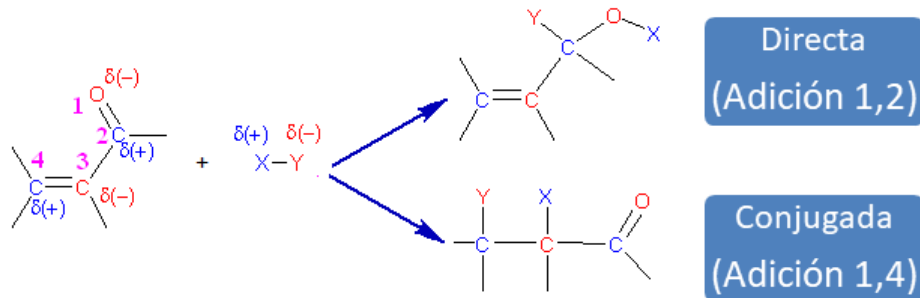


Carbonilos α,β -insaturados

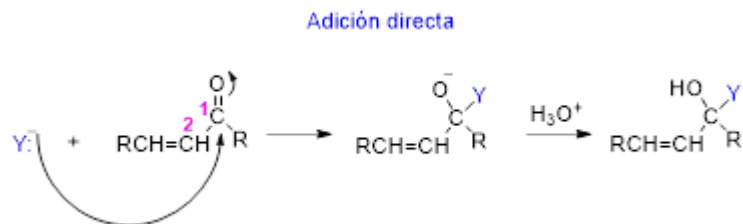
En primer lugar, al igual que con otros sistemas conjugados de electrones π , los aldehídos y cetonas α,β -insaturados son más estables que sus isómeros no conjugados. El efecto resonante atractor de electrones del grupo C=O genera una deslocalización electrónica que se puede representar como resonancia entre tres estructuras contribuyentes:



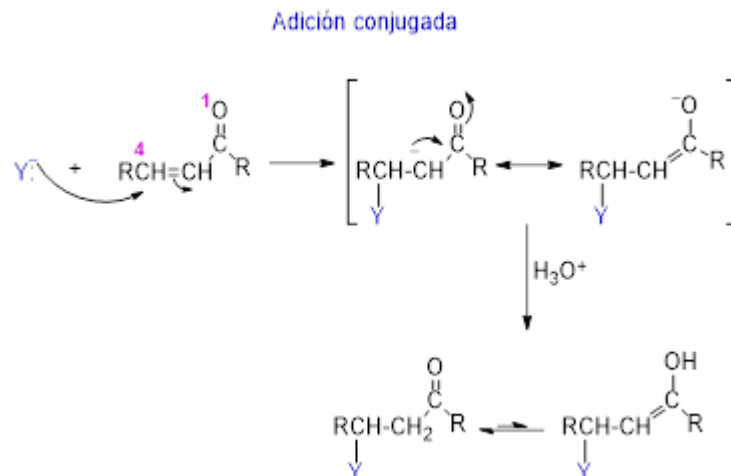
Como consecuencia de esta distribución electrónica, los compuestos carbonílicos α,β -insaturados poseen dos centros electrofílicos. Además del carbono carbonílico, el átomo de carbono β también es electrofílico. Por lo que un nucleófilo puede adicionarse a cualquiera de estas dos posiciones electrofílicas. Si reacciona con la parte electrofílica del grupo carbonilo, produciendo una modificación en dicho grupo funcional, se denomina adición 1,2 (o directa), y si se adiciona al carbono β , se denomina adición 1,4 (o conjugada).



En la adición directa el nucleófilo ataca al carbonilo, formándose un intermediario tetraédrico, como habíamos visto para las cetonas y aldehídos simples. Por protonación del alcóxido, se obtiene un alcohol.

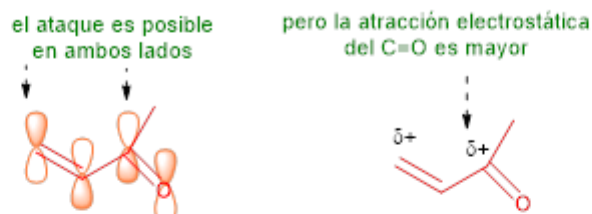


La adición conjugada se produce sobre los átomos extremos (1,4) del sistema conjugado. La parte nucleófila del reactivo (Y) se une al carbono deficiente en electrones. El doble enlace se mueve a la posición central del sistema.

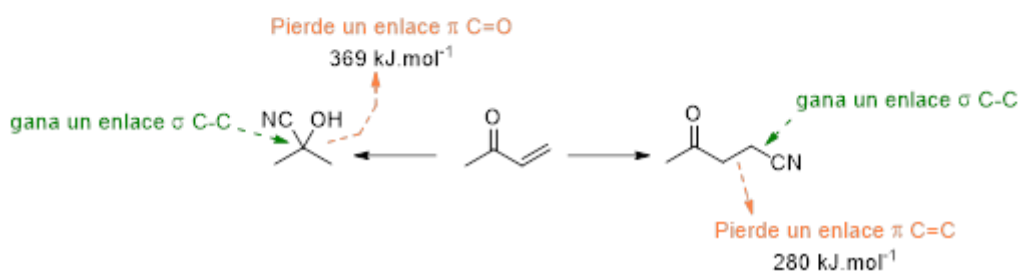


La reacción pasa a través de un intermediario relativamente estabilizado, un enolato, que corresponde a un estado de transición de baja energía y a una pequeña energía de activación. Por eso la reacción tiene lugar con facilidad. Por protonación se obtiene un enol que tautomeriza para dar el compuesto carbonílico.

¿Por qué el aducto 1,2 es el producto de control cinético?



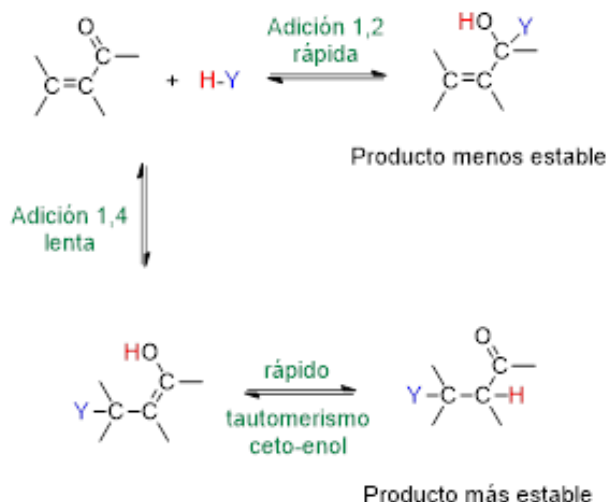
¿Por qué el aducto 1,4 es el producto de control termodinámico?



Que se obtenga el producto de adición directa o conjugada dependerá de la naturaleza del nucleófilo, de la estructura del compuesto carbonílico, y de las condiciones bajo las que se efectúa la reacción.

Con nucleófilos fuertemente básicos como un reactivo de Grignard o de organolitio, la adición nucleofílica al C=O es esencialmente irreversible, y así la adición 1,2 procede.

Cuando el nucleófilo es débilmente básico, el ataque al C=O, aunque rápido, es reversible. El nucleófilo va y viene sobre el carbono carbonílico, permitiendo así la competencia de la adición 1,4, más lenta pero menos reversible. El producto final de la adición 1,4 es más estable porque retiene al enlace C=O, más fuerte, a expensas del enlace C=C, más débil. La adición 1,2 se controla de manera cinética; la adición 1,4 se controla termodinámicamente.



Existe entonces la posibilidad de elegir la trayectoria de la reacción. El producto menos estable se formará más rápidamente (producto cinético), mientras que el producto más estable (producto termodinámico) requiere una gran energía de activación. Hablaremos entonces de condiciones de control cinético, y condiciones de control termodinámico para referirnos a esta selectividad.

Las condiciones de la reacción, como son la temperatura, presión, o solvente, afectan qué trayectoria de la reacción pueda ser favorecida: bien la controlada cinéticamente o la controlada termodinámica. Cabe destacar que esto es así porque la energía de activación de las dos trayectorias es muy diferente.

En cada reacción, el primer producto formado es el que se forma más fácilmente. En consecuencia, cada reacción a priori comienza bajo control cinético. Pero si la reacción es reversible, y la reacción reversa es rápida, se establecerá un equilibrio y se favorecerá el producto termodinámico.

Bajo control cinético de reacción, la reacción directa es más rápida que la reacción reversa.

En general, menores tiempos de reacción favorecen el control cinético, mientras que largos tiempos de reacción favorecen el control termodinámico.

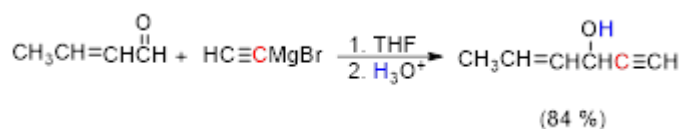
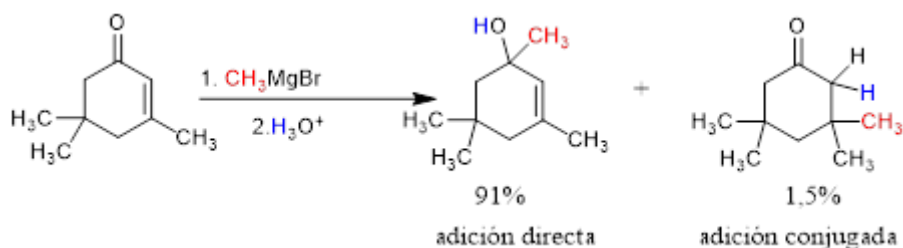
Las bajas temperaturas favorecerán la selectividad bajo ciertas condiciones. La temperatura ideal para una reacción bajo control termodinámico es la menor temperatura a la que se alcanzará el equilibrio en un período de tiempo razonable. Cuando la diferencia en estabilidad de producto es muy grande, el producto controlado termodinámica puede dominar bajo condiciones de reacción aún más vigorosas. También es cierto que, si una reacción transcurre bajo control termodinámico a una temperatura dada, también estará bajo control termodinámico a cualquier otro valor de temperatura mayor para el mismo tiempo de reacción. Y, de la misma manera, si una reacción está bajo control cinético a una temperatura dada, estará bajo control cinético a cualquier temperatura menor para el mismo tiempo de reacción.

- Control cinético: se observa con nucleófilos fuertemente básicos. Los reactivos organolíticos, los reactivos de Grignard y el LiAlH_4 , tienden a reaccionar por adición 1,2.

Adición directa de reactivos de Grignard

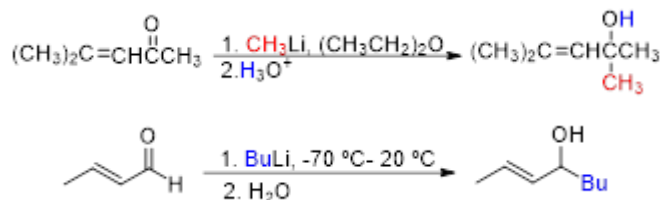
Los reactivos de Grignard pueden dar tanto adición 1,2- como 1,4-, o incluso ambas, dependiendo de las estructuras de las especies reaccionantes y de las condiciones de reacción, pero generalmente el producto mayoritario es el de adición 1,2.

Ejemplos:

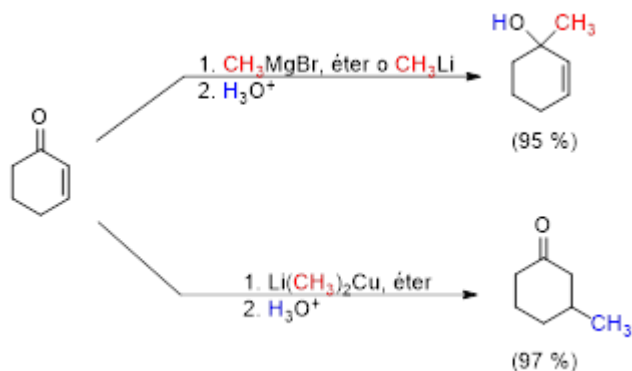


Adición directa de reactivos organolíticos

Los reactivos organolíticos dan exclusivamente adiciones 1,2 cuando reaccionan con compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

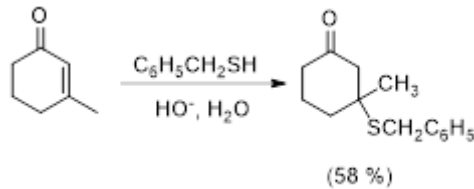


La reacción con reactivos de Grignard puede conducir también al producto de adición conjugada, siendo generalmente mayoritario el de adición directa. Con los reactivos organolíticos nos aseguramos de obtener el de adición directa, y con organocupratos el de adición conjugada.



- Control termodinámico: Un nucleófilo débilmente básico entra y sale del carbono carbonílico con facilidad. El producto de adición 1,2 se equilibra con el producto de adición 1,4, que se forma con más lentitud, pero que es más estable (Figura 1.25). Los organocupratos, aminas, alcoholes y otros nucleófilos blandos tienden a dar adiciones 1,4.

Adición conjugada de tioles



Adición conjugada de cianuro

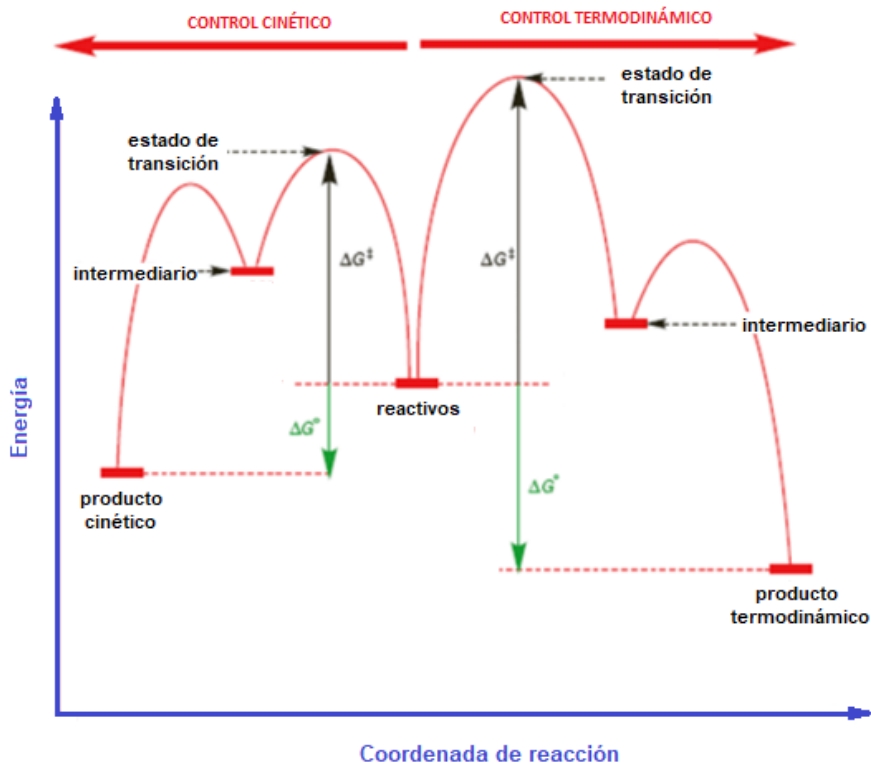
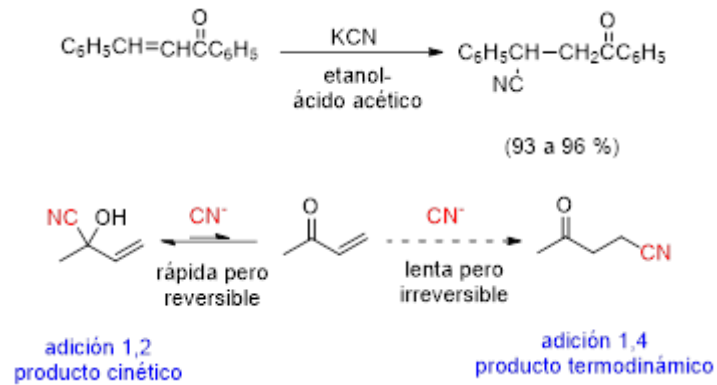
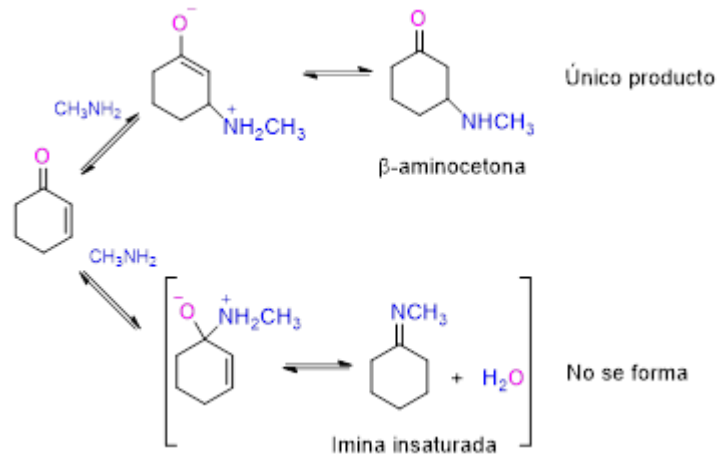


Figura 1.25. Diagrama de coordenada de reacción para la adición 1,2 y la adición 1,4.

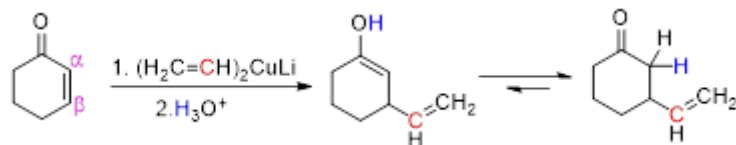
Adición conjugada de aminas

La adición de una amina primaria a un compuesto carbonílico habíamos visto que conducía a una imina. Si la cetona o aldehído es α,β -insaturado no se formará la imina, sino que se producirá la adición 1,4.



Adición conjugada de organocupratos

Como ya se mencionó antes, el diorganocuprato se prepara tratando un compuesto organolítico con un haluro de cobre(I), normalmente yoduro de cobre(I). Pudiendo obtenerse el organolítico por reacción del halogenuro de alquilo con litio.

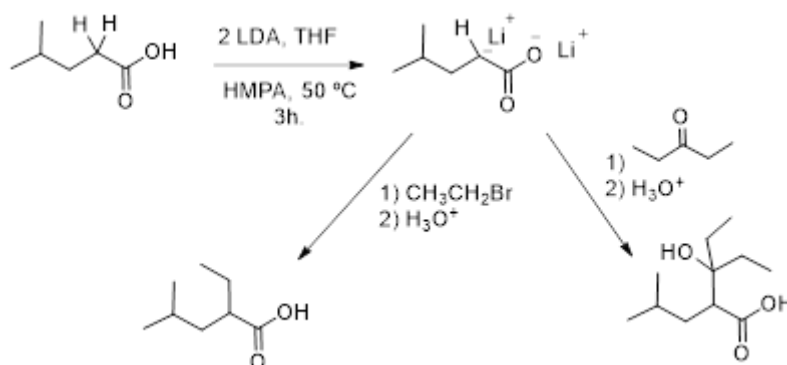


El mecanismo exacto de la reacción se desconoce. Al ser necesario un exceso de organocuprato se han sugerido mecanismos que implican la formación de un complejo entre el reactivo organometálico y el compuesto carbonílico.

La adición conjugada de reactivos organocúpricos se usa frecuentemente en síntesis orgánica para la construcción de las cadenas hidrocarbonadas.

Reacciones de enolatos de ácidos carboxílicos

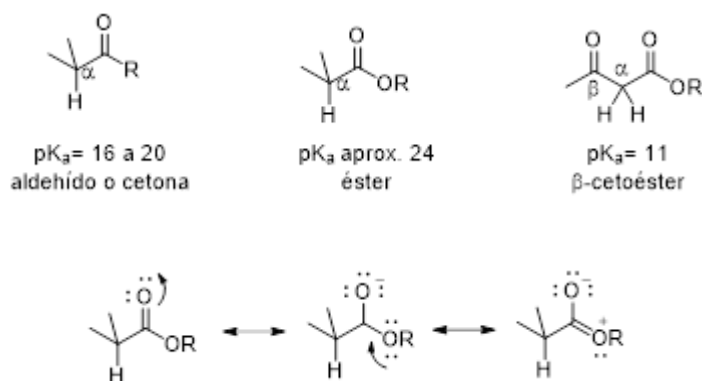
Los ácidos carboxílicos, al igual que otros compuestos carbonílicos, pueden dar iones enolatos, que participen en reacciones de sustitución nucleófila (vía ion carboxilato). Los ácidos carboxílicos en presencia de una base fuerte, como lo es LDA y un codisolvente muy polar y aprótico, como la hexametilfosfotriamida, (HMPA) pueden perder un segundo protón para dar el dianión del ácido carboxílico, que es un potente nucleófilo y que puede dar lugar a alquilaciones y adiciones aldólicas, entre otras reacciones.



Tengamos en cuenta que la reacción de alquilación $\text{S}_{\text{N}}2$ entre un ion enolato y un halogenuro de alquilo es uno de los métodos más poderosos para formar enlaces C-C, lo que permite generar moléculas grandes a partir de precursores pequeños.

Reacciones de enolatos de ésteres

La acidez de los hidrógenos en α de los ésteres es suficiente para que se formen los enolatos de éster ($\text{pK}_{\text{a}} \sim 25$), cuando un éster reacciona con una base fuerte a baja temperatura. Los enolatos de éster reaccionan de forma similar a los enolatos de cetonas, dando lugar a alquilaciones y reacciones de condensación.

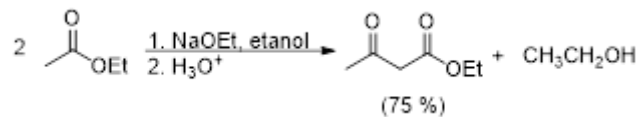


La deslocalización de electrones disminuye el carácter positivo del carbonilo, y reduce su capacidad de retirar electrones del hidrógeno α .

Condensación de ésteres: Condensación de Claisen

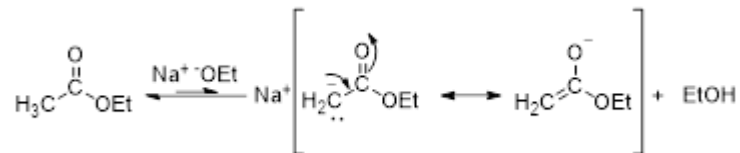
Así como los aldehídos y cetonas pueden experimentar reacción de condensación aldólica, la autocondensación de ésteres permite obtener β -cetoésteres, con la particularidad de que el enolato ahora da una sustitución nucleofílica de acilo (no una adición).

La reacción requiere cantidades estequiométricas de base. Se finaliza con un aislamiento en medio ácido. Generalmente se obtienen buenos rendimientos.

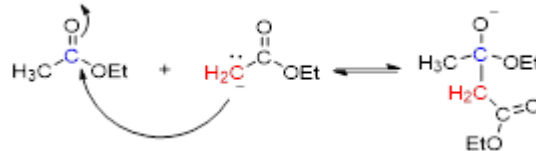


Mecanismo:

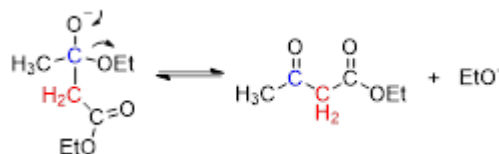
1º Paso: formación del enolato.



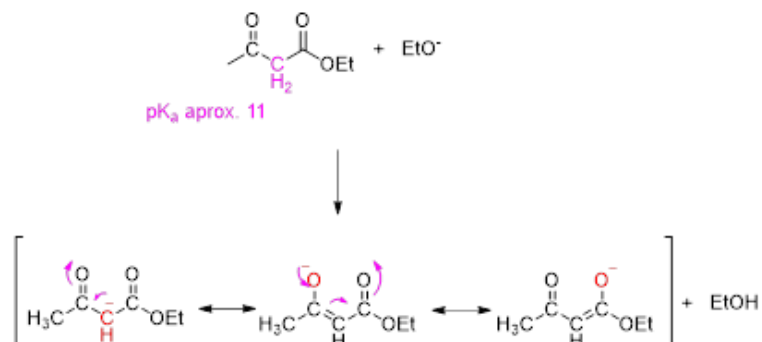
2º Paso: adición nucleofílica.



3º Paso: eliminación.

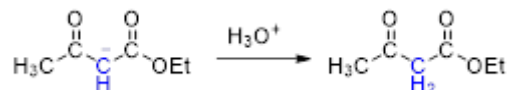


4º Paso: desprotonación (controla el equilibrio).



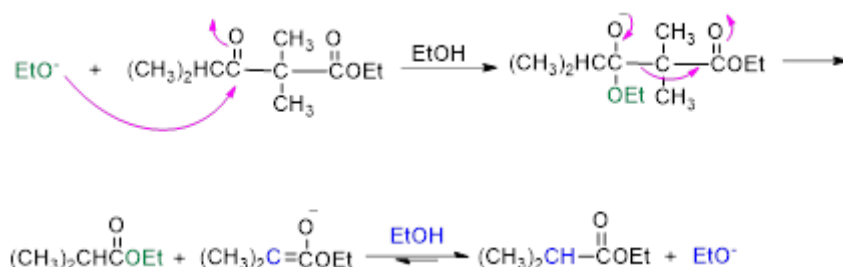
La constante de equilibrio para la desprotonación es favorable y desplaza al equilibrio hacia la formación del producto.

5º Paso: protonación por agregado de agua acidulada (aislamiento).



Para prevenir la transesterificación, el alcóxido y el éster deben derivar del mismo alcohol.

Las condensaciones de Claisen son exitosas para ésteres del tipo $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$, pero no para $\text{R}_2\text{CHCO}_2\text{R}'$. El éster debe tener, por lo menos dos hidrógenos α . En el paso 1 del mecanismo se remueve el primer protón α para formar el enolato del éster. Sin embargo, la concentración de equilibrio del β -cetoéster es desfavorable a menos que se remueva un segundo protón α (paso 4 del mecanismo).

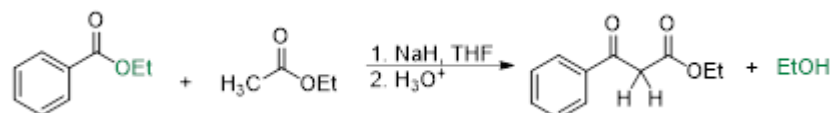


Los β -cetoésteres disustituídos en el carbono α experimentan la reacción reversa (retro-Claisen) cuantitativamente.

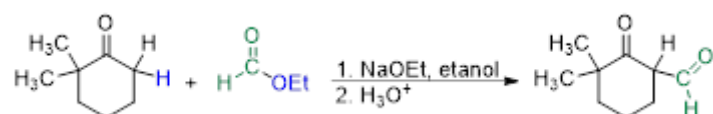
Condensación de Claisen Mixta

Las condensaciones de Claisen mixtas o *cruzadas* incluyen la formación de enlaces C-C entre el carbono α de un éster y el carbono carbonílico de otro. El producto es un β -cetoéster.

Los ésteres que carecen de hidrógenos α , como los derivados de ácidos benzoicos, no pueden formar enolatos, por lo que son buenos candidatos para uno de los reactivos de la condensación mixta.

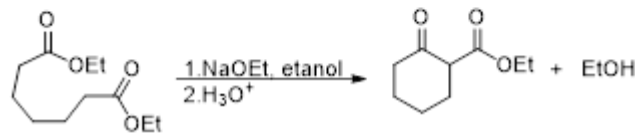
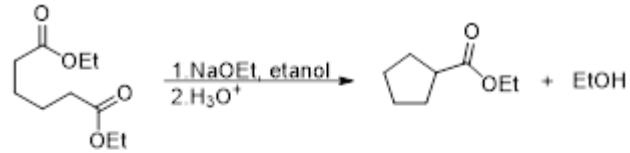


También se pueden condensar ésteres con otros compuestos carbonílicos.

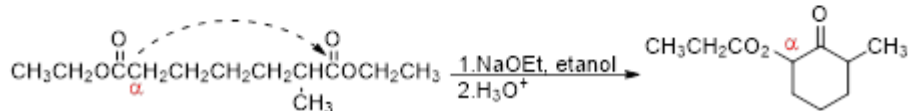
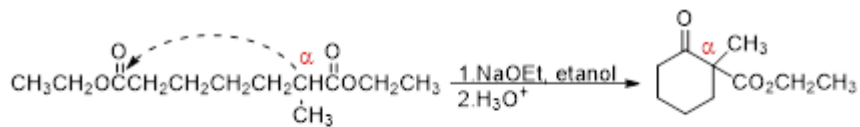


Claisen intramolecular: ciclación de Dieckmann

Los diésteres pueden experimentar una condensación de Claisen intramolecular, llamada ciclación o condensación de Dieckmann, si conduce a un anillo de cinco o seis miembros como producto. Se obtienen β-cetoésteres cíclicos.



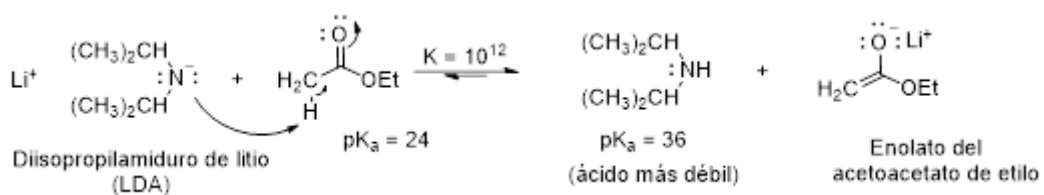
Veamos la siguiente reacción ¿Cuál de los dos productos se formará?



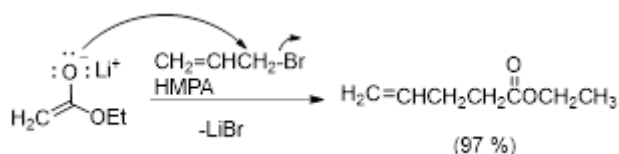
Lo que debemos comparar es qué enolato se formará en cada caso. En la primera reacción se contempla la formación de un enolato más sustituido, más estable, que el de la segunda propuesta. Por lo tanto, el producto esperable de esta reacción es el primero.

Alquilación de ésteres

La acidez de los hidrógenos α de un éster es suficiente para formar cuantitativamente el enolato con una base como LDA.



El enolato de un éster se puede alquilar.



Síntesis acetoacética y síntesis malónica

Estas síntesis utilizan enolatos del éster acetoacético y del éster malónico. Éster acetoacético es un nombre común para el acetoacetato de etilo, siendo su nombre sistemático 3-oxobutanoato de etilo.

Éster malónico es un nombre común para el malonato de dietilo, que es una alternativa aceptable de propanodioato de dietilo.

Ambas reacciones comienzan con la alquilación del enolato. Para generar los enolatos de estos cetoésteres normalmente se usa etóxido de sodio como base. Esta base es suficiente para convertirlos cuantitativamente en sus enolatos debido a la elevada acidez de los hidrógenos α que se encuentran entre dos carbonilos. El malonato de dietilo tiene pK_a 13 y el acetoacetato de etilo tiene pK_a 11. Estos enolatos se encuentran muy estabilizados por resonancia.

Los halogenuros de alquilo metílicos, primarios y los secundarios no impedidos son agentes alquilantes satisfactorios de los enolatos. Los terciarios o secundarios impedidos darán predominantemente la reacción de eliminación (E_2).

Después de la alquilación, la hidrólisis en base acuosa y acidificación, seguida de calentamiento, conduce a la descarboxilación. El β -cetoéster alquilado da una cetona, mientras que el éster malónico alquilado conduce a un ácido carboxílico.

En resumen:

- **Síntesis malónica**

Buen método de síntesis de ácidos carboxílicos a partir de un RX y éster malónico.

- **Síntesis acetoacética**

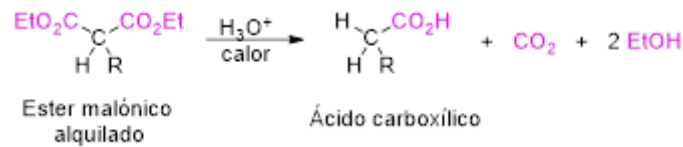
Buen método de síntesis de metilcetonas a partir de un RX y acetoacetato de etilo.

Veamos más en detalle cada una de estas síntesis.

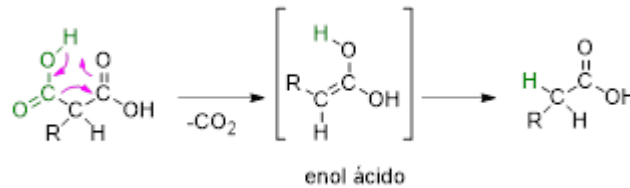
Síntesis malónica



Al calentarse con HCl acuoso, el éster malónico alquilado (o dialquilado) experimenta la hidrólisis de sus dos grupos ésteres seguida por *descarboxilación*:



Mecanismo de la descarboxilación:

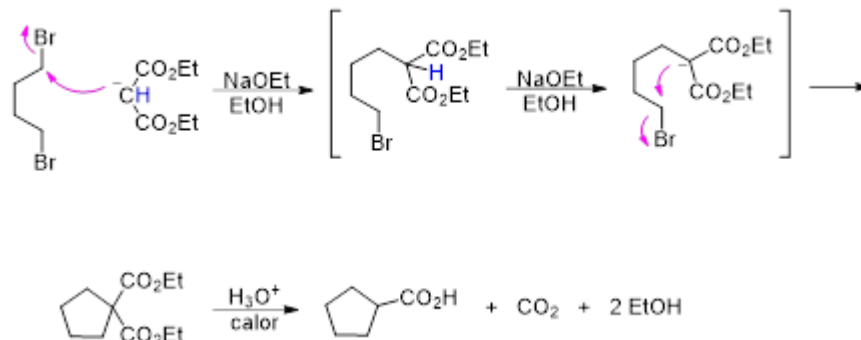


La descarboxilación por calentamiento se da en ácidos malónicos sustituidos y en β -cetoácidos

Preparación de ácidos cicloalcanocarboxílicos

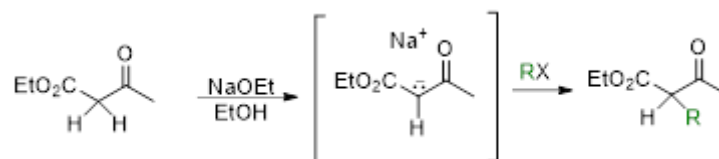
A partir de dihalogenuros de alquilo es posible una reacción de dialquilación intramolecular, y luego de la descarboxilación se obtiene ácidos carboxílicos cíclicos.

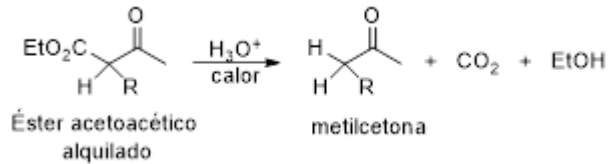
El mecanismo es igual al descrito anteriormente salvo que el segundo paso de alquilación ocurre de manera *intramolecular*.



De esta forma pueden prepararse anillos con tres, cuatro, cinco y seis miembros.

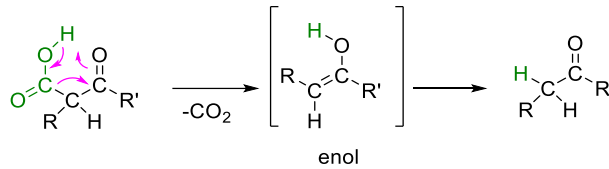
Síntesis acetoacética



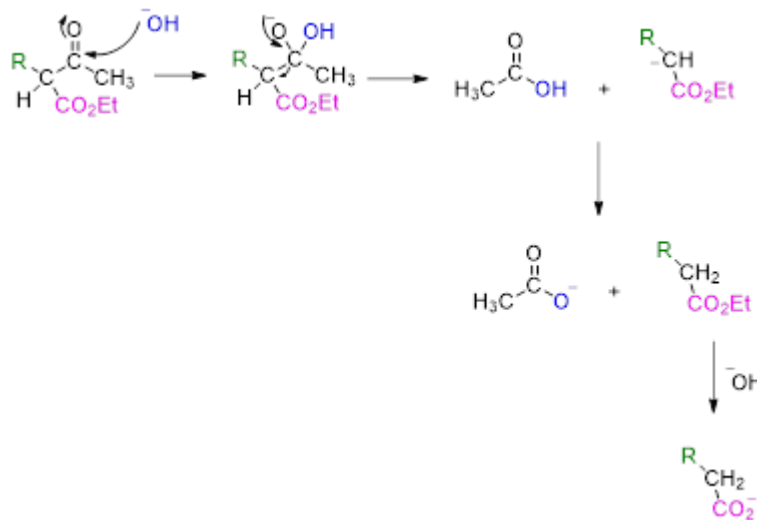


La reacción es aplicable a todos los β -cetoésteres con hidrógenos ácidos en la posición α , no sólo para el éster acetoacético.

Descarboxilación del β -cetoácido:



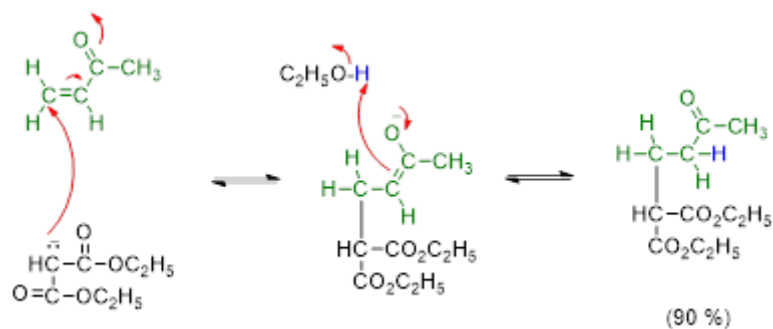
Si en lugar de la hidrólisis ácida se hace un tratamiento con hidróxido concentrado:



Adiciones conjugadas de enolatos

Adición de Michael

Los aniones enolato reaccionan con los compuestos carbonílicos α , β -insaturados mediante adiciones conjugadas. A esta reacción se la conoce como adición de Michael, y el producto es un compuesto 1,5-dicarbonílico.

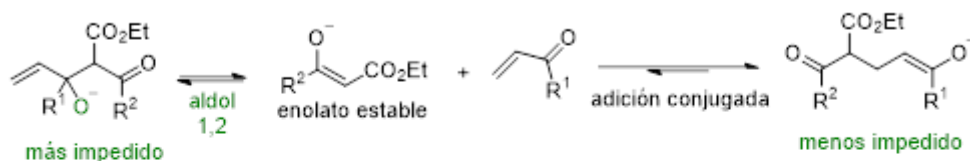


El compuesto que contiene el carbono nucleófilo se denomina **dador de Michael** y el compuesto que posee el doble enlace polarizado se conoce como **aceptor de Michael** (Figura 1.26).

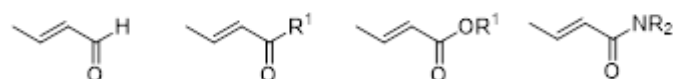
Receptores de Michael	Donores de Michael
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}$ propenal	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}'$ β-dicetona
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CHCCH}_3$ 3-buten-2-ona	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COEt}$ 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	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\text{NO}_2$ compuesto nitro
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{NO}_2}{\parallel}\text{CH}$ nitroetileno	

Figura 1.26. Principales receptores y donores en la reacción de Michael.

Influencia estérica en la reacción de Michael



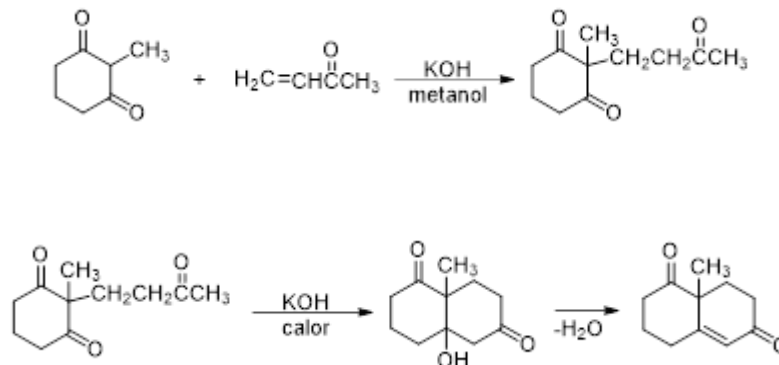
Influencia del compuesto α,β-insaturado (aceptor de Michael)



Disminuye la reactividad del carbonilo frente a nucleófilos
Mayor tendencia a la adición conjugada →

Anelación de Robinson

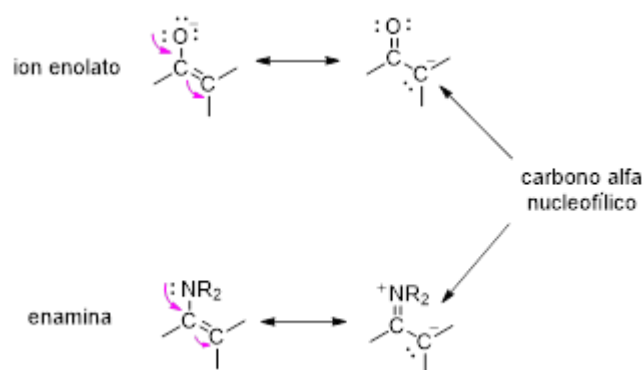
El producto de una reacción de Michael es a menudo un compuesto carbonílico que enliza en las condiciones de la reacción o en presencia de la base añadida. Si la estructura lo permite, el nuevo ion enolato reacciona con otros grupos funcionales de la misma molécula formando anillos. Por ejemplo, un β -cetoéster, una enamina o una β -dicetona, actuando como donores de Michael, y una cetona α,β -insaturada, actuando como receptora, por adición de Michael darán un compuesto 1,5-dicarbonílico que luego, en las mismas condiciones de reacción, experimentará una condensación aldólica intramolecular.



Las adiciones de Michael de β -dicetonas han resultado ser especialmente útiles en *anillación*: el injerto de un anillo dentro de alguna molécula de partida

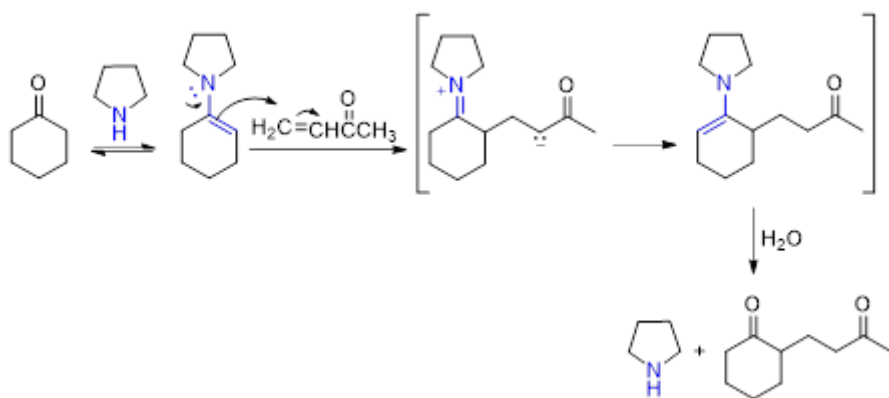
Reacción de Stork

Las enaminas se comportan de manera muy similar a los enolatos. Se pueden adicionar a un receptor carbonílico α,β -insaturado en un proceso parecido al de Michael.



Ventajas del uso de enaminas:

- 1- Son neutras, fáciles de preparar y manejar.
- 2- Su preparación se hace con *monocetonas* (no requiere compuestos dicarbonílicos).



CAPÍTULO 2

Compuestos nitrogenados

*Diego D. Colasurdo, Danila L. Ruiz, Matías N. Pila
y Patricia E. Allegretti*

Aminas

Las aminas son derivados orgánicos del amoniaco de la misma manera en la que los alcoholes y los éteres son derivados orgánicos del agua. Al igual que el amoniaco, las aminas contienen un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazado, lo que hace que las aminas sean 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 (Figura 2.1). 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.

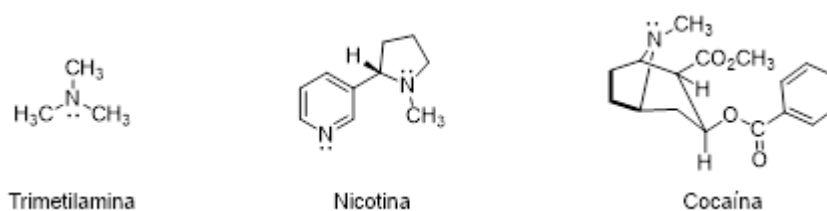


Figura 2.1. Ejemplos de aminas en la naturaleza.

Clasificación de las aminas

- *Según el tipo de sustituyentes*

Las aminas pueden ser alquil-sustituidas (alquilaminas) o aril-sustituidas (arilaminas). Si bien existen algunas diferencias sustanciales, la mayor parte de la química de ambos tipos de aminas es similar.

- *Según el grado de sustitución en el nitrógeno*

Las aminas se clasifican como primarias (RNH_2), secundarias (R_2NH), o terciarias (R_3N), dependiendo del número de sustituyentes orgánicos unidos al nitrógeno; teniendo en cuenta esto puede decirse que la metilamina (CH_3NH_2) es una amina primaria, la dimetilamina $[(\text{CH}_3)_2\text{NH}]$ es una amina secundaria, y la trimetilamina $[(\text{CH}_3)_3\text{N}]$ es una amina terciaria.

Observemos 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* (Figura 2.2).

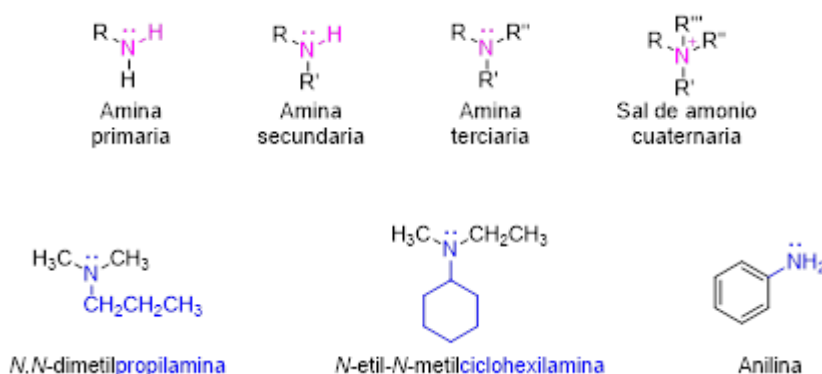
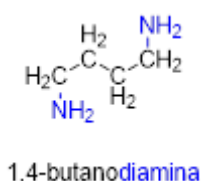


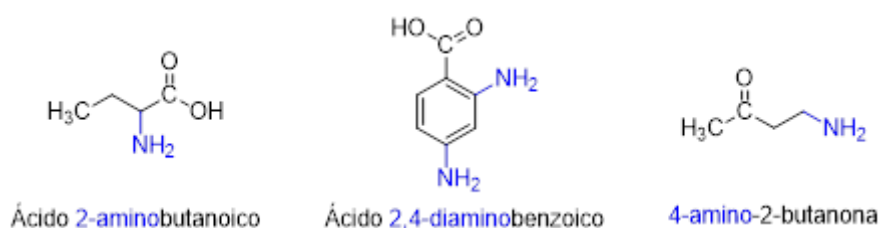
Figura 2.2. Aminas sustituidas en el N.

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. La fenilamina, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, tiene el nombre común anilina.

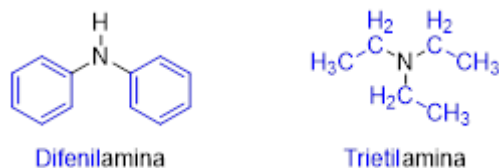
Por otro lado, el sufijo -amina puede utilizarse en lugar de la terminación -o en el nombre del compuesto principal.



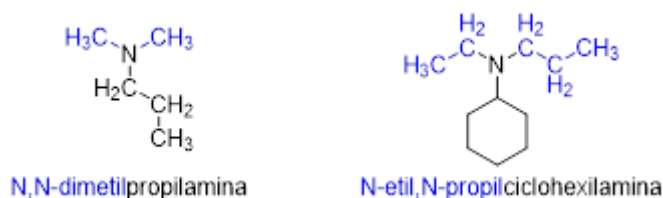
Las aminas con más de un grupo funcional se nombran considerando —NH_2 como un sustituyente amino en la molécula principal.



Las aminas secundarias y terciarias simétricas se nombran añadiendo al grupo alquilo el pre-fijo di- o tri-.



Las aminas secundarias y terciarias sustituidas asimétricamente se nombran como en el caso de aminas primarias N-sustituidas. Se escoge el grupo alquilo más largo con el nombre principal, y los otros grupos alquilo son los N-sustituyentes en el componente principal (N debido a que están unidos al nitrógeno).



- *Aminas heterocíclicas:*

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 (Figura 2.3).



Figura 2.3. Ejemplos de aminas heterocíclicas.

Estructura de las aminas

El enlace en las alquilaminas es similar al enlace en el amoníaco. 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, en un orbital sp^3 . Como podría

esperar, los ángulos del enlace C—N—C son cercanos al valor tetraédrico de 109° (Figura 2.4). La geometría es piramidal (tetraedro distorsionado). El ángulo del enlace H-N-H del amoníaco es de 107° a causa de que el par electrónico libre provoca la compresión del ángulo que forman entre sí los orbitales híbridos sp^3 , reduciéndolo de 109° a 107° . En las aminas como la trimetilamina ($(CH_3)_3N$), el ángulo del enlace C-N-C no está tan comprimido porque los grupos alquilo, más voluminosos que los átomos de hidrógeno, abren ligeramente el ángulo (efecto estérico).



Figura 2.4. Ángulos de enlace en las aminas.

En la metilamina, el ángulo C — N — H es de 112° , un poco mayor que el ángulo tetraédrico de $109,5^\circ$, y de esa forma se minimizan repulsiones.

La anilina también tiene un arreglo piramidal de enlaces en torno al nitrógeno, pero esa pirámide es algo más plana (Figura 2.5). La hibridación del N es intermedia entre sp^2 y sp^3 , más próxima a sp^3 .

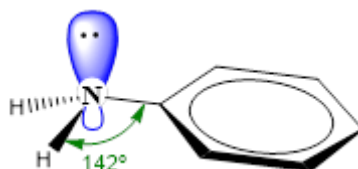


Figura 2.5. Ángulos de enlace en la anilina.

El par electrónico libre del nitrógeno puede deslocalizarse hacia el sistema π del anillo, adoptando dicho átomo una hibridación sp^2 en las estructuras resonantes (Figura 2.6).

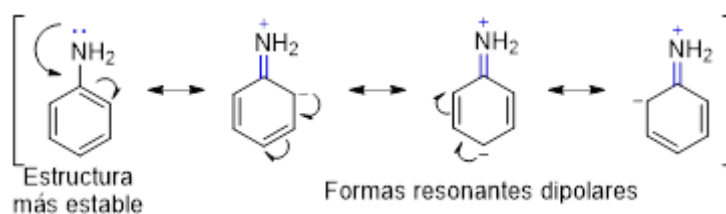


Figura 2.6. Resonancia en la anilina.

Quiralidad de las aminas

Una consecuencia de la geometría tetraédrica es que una amina, con tres sustituyentes distintos enlazados al átomo de nitrógeno, contendría un centro estereogénico y, en consecuencia, no se podría superponer con su imagen especular, y por tanto debería ser ópticamente activa. Sin embargo, esa amina no presentará actividad óptica debido a la interconversión de enantiómeros, fenómeno que se conoce como *inversión del nitrógeno*, y se produce a través de un estado de transición en el que el átomo de nitrógeno presenta hibridación sp^2 y el par de electrones no enlazantes ocupa el orbital p. Las aminas enantioméricas se interconvierten rápidamente por una inversión piramidal, al igual que un haluro de alquilo se invierte en una reacción SN_2 .

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 2.7).

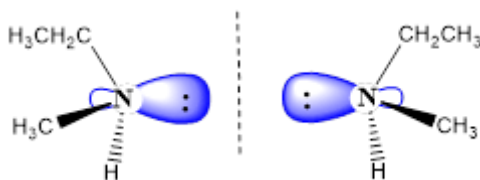


Figura 2.7. Inversión en el N.

La barrera para la inversión es de casi 25 kJ/mol (6 kcal/mol).

Recordemos entonces que las aminas no presentan actividad óptica, a menos que dicha interconversión enantiomérica esté impedida o que exista un carbono asimétrico. La interconversión estaría impedida por ejemplo si el N pertenece a un pequeño ciclo y no puede invertirse. Ejemplo de esto es la 1,2,2-trimetilaziridina.

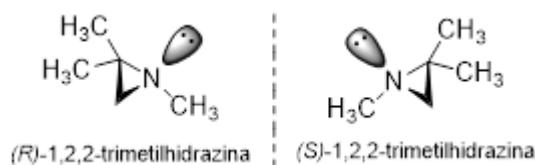


Figura 2.8. Imposibilidad de inversión del N en la 1,2,2-trimetilaziridina.

No se interconvierten, por lo tanto, puede obtenerse cada enantiómero por separado, y presentará actividad óptica salvo cuando se encuentren ambos como mezcla racémica. Sustituyentes muy voluminosos en el N también podrían impedir la inversión.

Al contrario que las aminas, las sales de amonio cuaternario, con cuatro sustituyentes distintos sobre el átomo de nitrógeno, no pueden interconvertirse (no hay inversión de la configuración) y por tanto son ópticamente activas (Figura 2.9).

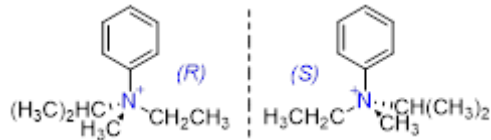


Figura 2.9. Imposibilidad de inversión del N en sales de amonio cuaternario.

Como se mencionó antes, existen aminas con carbonos quirales que podrán separarse, y cada enantiómero tendrá actividad óptica (Figura 2.10).

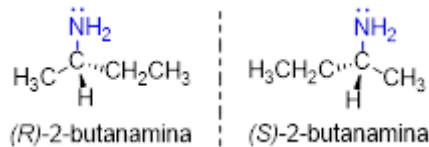


Figura 2.10. Enantiómeros separables de amina quiral con carbono quiral.

Estas aminas son útiles en la resolución de mezclas racémicas de ácidos carboxílicos.

Por ejemplo, consideremos el ácido α -hidroxipropanoico racémico (ácido láctico). Como sabemos, ambos enantiómeros poseen propiedades físicas idénticas y no pueden separarse por cristalización o destilación. La mezcla reaccionará con la metilamina, dando lactato de metilamino racémico, cuyos enantiómeros tampoco se pueden separar por métodos físicos.

Sin embargo, si se utiliza una amina quiral, las dos sales resultan diasterómeras y sus propiedades físicas son diferentes, por lo que no habrá inconvenientes en separarlas por métodos convencionales (Figura 2.11).

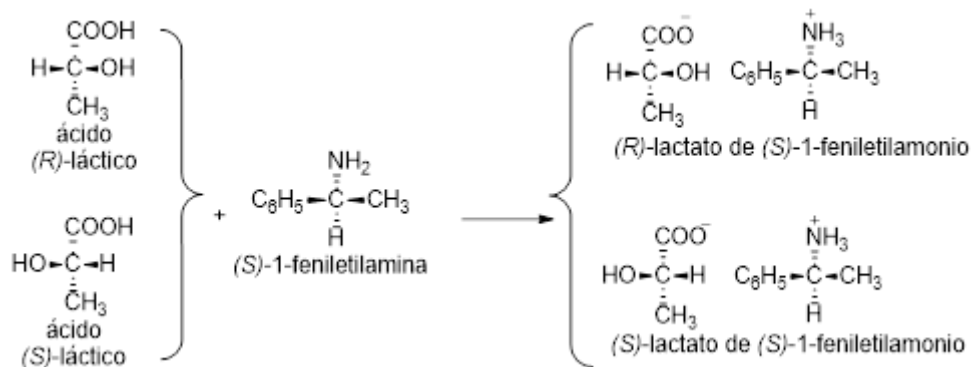


Figura 2.11. Esquema de resolución de una mezcla racémica por vía química.

Luego, una vez separadas, cada sal se trata con un ácido fuerte, liberando el ácido carboxílico libre.

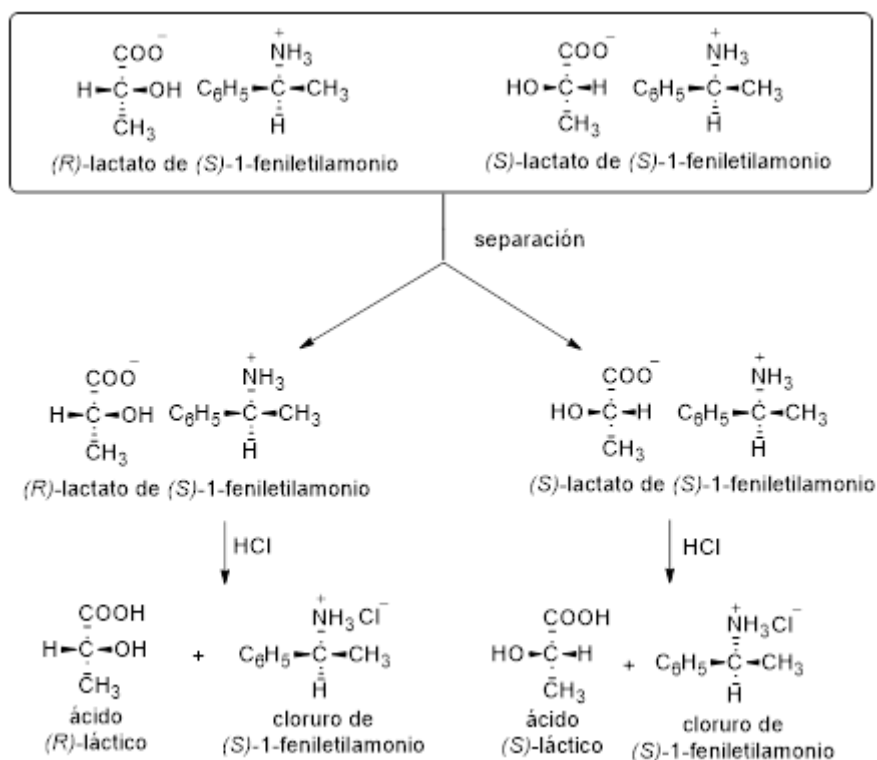
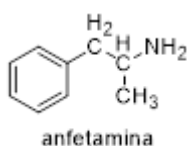


Figura 2.12. Recuperación de los enantiómeros separados.

Para este procedimiento es necesario disponer de aminas adecuadas, ópticamente activas.

La naturaleza nos proporciona gran variedad de aminas quirales, la mayoría son alcaloides (brucina, efedrina, estricina, quinina, quinidina, esparteína, emetina) o aminoácidos (prolina, valina, fenilalanina, hidroxiprolina, cisteína, metionina). Sin embargo, una limitación es que algunos de estos compuestos no se caracterizan por su abundancia, por lo que su valor de mercado suele ser elevado.

Otro agente de resolución utilizado frecuentemente es 1-fenil-2-propanamina (anfetamina), que, aunque no es un producto natural, se obtiene sintéticamente en las dos formas enantioméricas.



Propiedades físicas de las aminas

Las aminas son compuestos en general de olor desagradable. A medida que aumenta el número de átomos de carbono en la molécula, el olor se hace similar al del pescado. Las aminas aromáticas son muy tóxicas se absorben a través de la piel.

Las aminas son muy polares porque el momento dipolar del par aislado de electrones se suma a los momentos dipolares de los enlaces C-N y H-N (Figura 2.13).

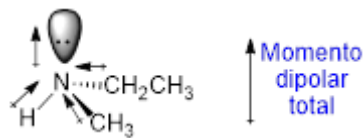


Figura 2.13. Momento dipolar en las aminas.

Todas las aminas, incluso las terciarias, forman enlaces de hidrógeno con disolventes hidroxílicos como el agua y los alcoholes. Por esta razón, las aminas de bajo peso molecular (hasta 6 átomos de carbono) son relativamente solubles en agua y en alcoholes.

Las aminas primarias y secundarias son dadoras yceptoras de enlaces de hidrógeno, mientras que las terciarias son solo aceptoras.

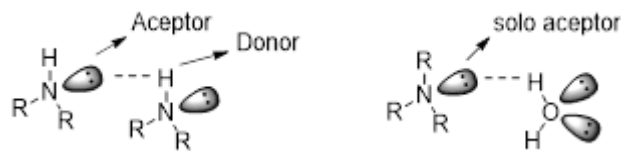


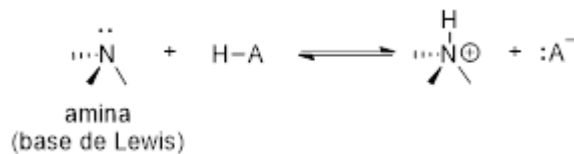
Figura 2.14. Aminas dadoras y aceptoras de puentes de hidrógeno.

En el caso de aminas primarias, los puntos de ebullición son algo menor que los de los alcoholes de similar peso molecular, debido a que los puentes de hidrógeno N-H son más débiles que los puentes O-H.

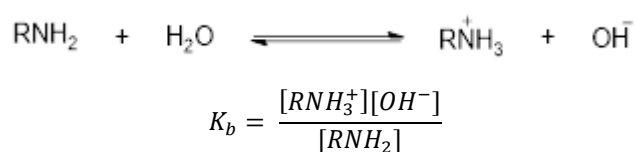
CH ₃ CH ₂ NH ₂	CH ₃ CH ₂ OH
Etilamina	Etanol
μ = 1.2 D	μ = 1.7 D
p.eb. 17°C	p.eb. 78°C

Basicidad de las aminas

Las aminas son las bases neutras por excelencia en química orgánica.



La fuerza básica puede medirse al definir una constante de basicidad K_b :



En la práctica no suele usarse K_b , se prefiere usar K_a del ion amonio correspondiente:



$$K_a = \frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]}$$

$$pK_a + pK_b = 14$$

$$K_a \cdot K_b = \left[\frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]} \right] \left[\frac{[\text{RNH}_3^+][\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]} \right] = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = K_w$$

$$K_w = 1,00 \times 10^{-14}$$

$$K_a = \frac{K_w}{K_b} \text{ y } K_b = \frac{K_w}{K_a}$$

$$pK_a + pK_b = 14$$

Cuanto más ácido sea el ion amonio, más débil será la base correspondiente.

Mientras más débil sea la base, menor será el pK_a del ión amonio correspondiente.

Mientras más fuerte sea la base, mayor será el pK_a del ión amonio correspondiente.

Compararemos entonces el pK_a de los iones amonio correspondientes.


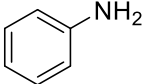
Nombre	Estructura	pK_a del ion amonio
Amoníaco	NH_3	9,26
Alquilamina primaria		
Metilamina	CH_3NH_2	10,64
Etilamina	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	10,75
Alquilamina secundaria		
Dietilamina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	10,98
Pirrolidina		11,27
Alquilamina terciaria		
Trietilamina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	10,76
Arlamina		
Anilina		4,63

Tabla 2.1. Valores de pK_a de los iones amonio de algunas aminas

Las aminas alifáticas son más básicas que el amoníaco debido al efecto donador de electrones de los grupos alquilos.



En solución las aminas secundarias son más básicas que las primarias, pero las terciarias no son las más básicas debido a la ineficiente solvatación de los iones amonio de las aminas terciarias.

En fase gaseosa las aminas terciarias son las más básicas, ya que sólo opera el efecto inductivo.

Por lo general las arilaminas son menos básicas que las alquilaminas debido a que el par libre del nitrógeno está deslocalizado por la interacción con el sistema electrónico π del anillo aromático, y está menos disponible para enlazarse a un H^+ (Figura 2.6).

Las arilaminas son bases aproximadamente un millón de veces (6 unidades de pK_b) más débiles que el amoníaco y las alquilaminas. Un grupo arilo afecta mucho más a la base que al ácido conjugado, y el efecto general es grande. La anilina se estabiliza por la deslocalización del par de electrones del nitrógeno, y en el ácido conjugado esa estabilización por resonancia se perdió. Por lo tanto, el equilibrio no estará tan desplazado hacia la derecha. Aun cuando son bases más débiles, las arilaminas, al igual que las alquilaminas, se pueden protonar por completo con ácidos fuertes.

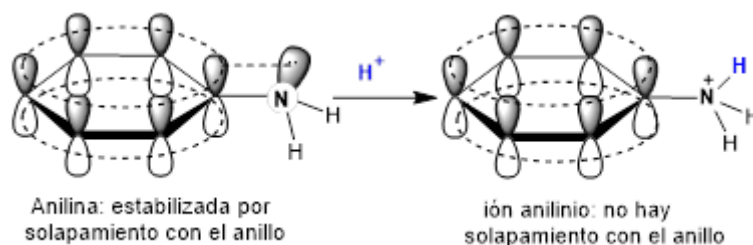


Figura 2.15. Pérdida de la estabilización por resonancia de la anilina por protonación.

Los sustituyentes donores de electrones en el anillo aromático, aumentan la basicidad de la anilina.

	X	pK_a del ácido conjugado
	H	4,6
	CH_3	5,3
	CF_3	3,5
	O_2N	1,0

Tabla 2.2. Valores de pK_a del ácido conjugado de algunas anilinas p-sustituidas

El grupo nitro en posición *para* provoca una gran disminución en la basicidad de la anilina porque el grado de la deslocalización del par libre, y por lo tanto la estabilización, es mayor e intervienen los oxígenos del grupo nitro (Figura 2.16).

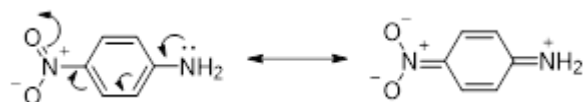
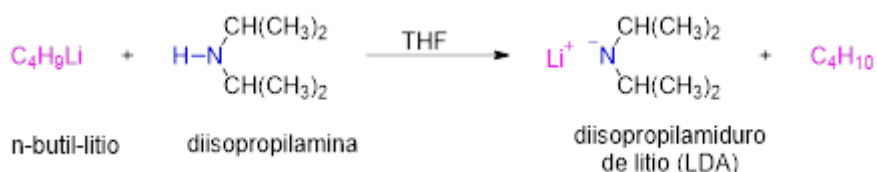


Figura 2.16. Deslocalización electrónica en la *p*-nitroanilina.

Experimentalmente, se aprovecha la basicidad de las aminas para separarlas de otros compuestos mediante extracción con solvente activo.

En presencia de ácido diluido, las aminas forman las sales de amonio solubles en agua. Cuando la solución se transforma en alcalina, se regenera la amina.

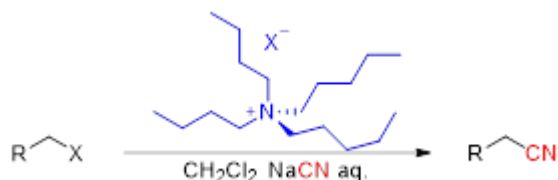
Las aminas primarias y secundarias también pueden actuar como ácidos muy débiles. Por ejemplo, la diisopropilamina (pK_a 40) reacciona con *n*-butil-litio para producir diisopropilamido de litio (LDA).



Catalizadores de transferencia de fase

A pesar de ser iónicas, muchas sales cuaternarias de amonio se disuelven en medios no polares. Los cuatro grupos alquilo unidos al nitrógeno protegen su carga positiva y le imparten un carácter lipofílico (hidrofóbico) al ion tetra-alquilamonio. Los catalizadores de transferencia de fase permiten el contacto de reactivos que se encuentran en fases diferentes: una acuosa y otra orgánica inmiscible. A pesar de ser iónicas, muchas sales de tetra-alquilamonio son solubles en solventes no polares como benceno, decano e hidrocarburos halogenados. Esta propiedad de las sales cuaternarias de amonio se aprovecha en una técnica experimental llamada catálisis de transferencia de fases.

Por ejemplo, en la reacción de un halogenuro de alquilo con cianuro de sodio existe el inconveniente de que el halogenuro de alquilo no es soluble en agua, y el ión cianuro se encuentra en la fase acuosa. Por lo que la reacción solo ocurre en la interfase y es muy lenta. Pero si se agrega una sal de amonio cuaternario que sea soluble tanto en solventes polares como en no polares, la reacción se cataliza.



En la fase acuosa, la sal de amonio cuaternario formará un par iónico con el cianuro y podrá migrar a la fase orgánica, llevando consigo al ion cianuro. Una vez en la fase orgánica, el ion cianuro solo se solvata débilmente y es mucho más reactivo que en el agua o en etanol, donde está fuertemente solvatado por puentes de hidrógeno. El resultado es una aceleración de la reacción.

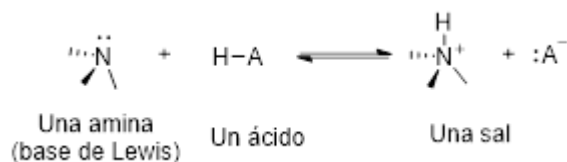
El haluro de alquilamonio que se forma en la sustitución regresa a la fase acuosa, donde puede repetir el ciclo.

La catálisis de transferencia de fase incluye principios de química verde: las reacciones son más rápidas, con rendimiento más alto, se producen menos subproductos, se reduce al mínimo la necesidad de exceso de reactivos (cianuro en este caso), y se puede usar agua como disolvente.

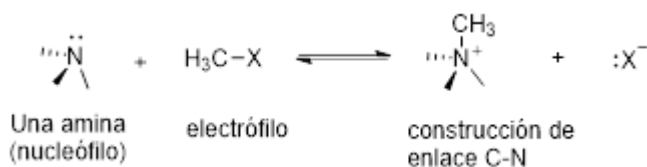
Reactividad de las aminas

El par de electrones libres del átomo de nitrógeno le permite actuar como base y como nucleófilo.

Reacción de una amina actuando como base:



Reacción de una amina actuando como nucleófilo:



Las aminas no pueden actuar como sustrato en una reacción de sustitución nucleofílica debido a que el grupo saliente sería amiduro (NH_2^-), una base extremadamente fuerte. Por lo tanto, las aminas no pueden experimentar reacciones de sustitución o eliminación, a menos que se protone el grupo amino por agregado de un ácido fuerte, siendo entonces amoníaco el grupo saliente.

La protonación del grupo amino lo hace un mejor grupo saliente, pero no tan bueno como el grupo saliente de un alcohol protonado, (grupo saliente: agua).

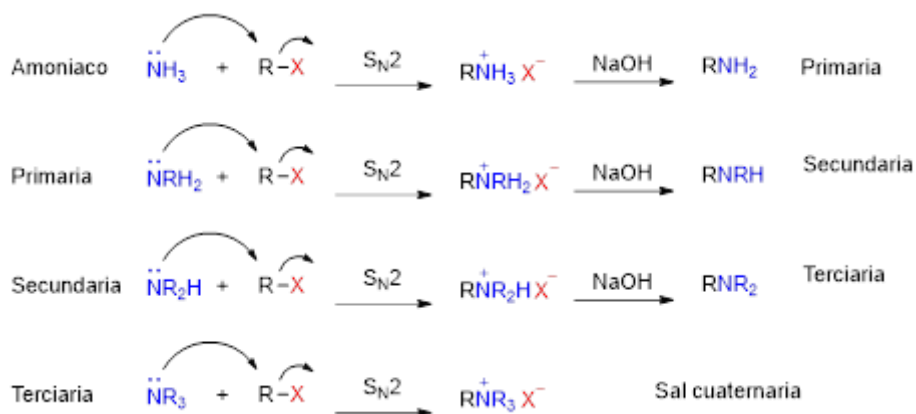
Preparación de aminas

Los métodos más utilizados en la síntesis de aminas son:

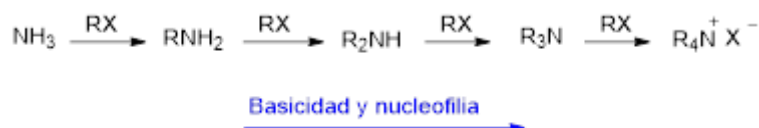
- Alquilación de amoníaco
- Reducción
- Síntesis de Gabriel
- Transposición

Alquilación S_N2 de amoníaco y de aminas

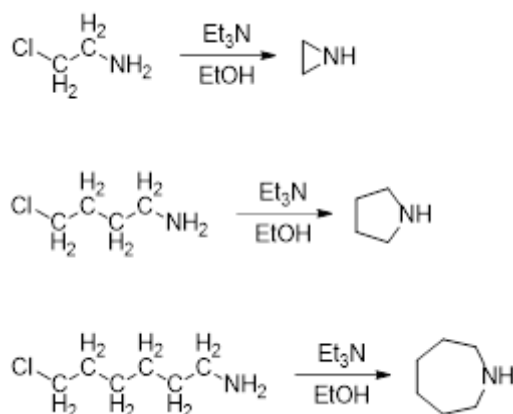
El amoníaco y las aminas reaccionan con haluros de alquilo:



El inconveniente es que se obtienen mezclas ya que la amina obtenida es más nucleofílica que el reactivo.

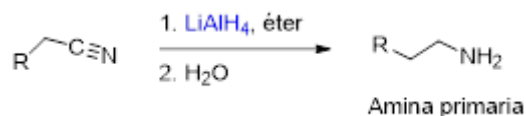


La reacción también puede ocurrir de forma intramolecular:



Reducción de nitrilos y amidas

Los nitrilos se reducen a aminas primarias empleando LiAlH_4 o mediante hidrogenación catalítica.



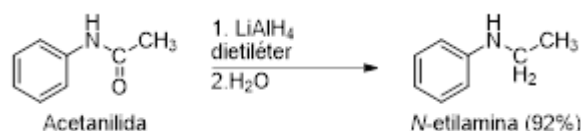
Este es un método muy empleado en síntesis orgánica porque los nitrilos se pueden obtener fácilmente mediante la $\text{S}_{\text{N}}2$ entre un haluro de alquilo y una sal de cianuro.

La reducción de amidas primarias a aminas generalmente posee bajo rendimiento. No es el caso de la reducción de amidas N-sustituidas o N, N-disustituidas, que permiten la síntesis de aminas secundarias y terciarias con buenos rendimientos.

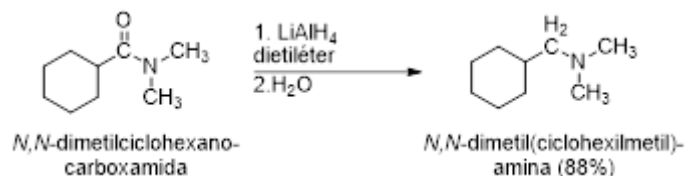
Mecanismo de reducción de una amida:



Las amidas N-sustituidas forman aminas secundarias:

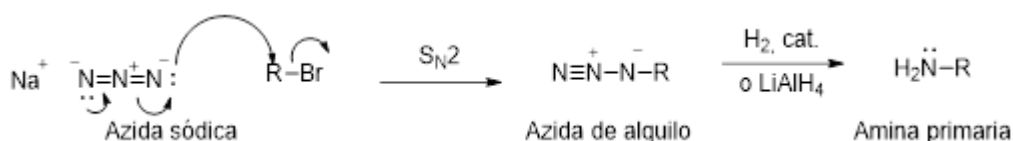


Las amidas N,N-disustituidas forman aminas terciarias:



Reducción de azidas

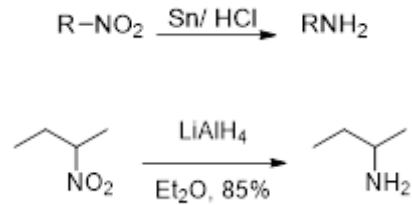
Las aminas primarias también se pueden obtener por reducción de azidas de alquilo, que a su vez se obtienen mediante la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre haluros de alquilo y azida sódica (NaN_3).



Reducción de nitrocompuestos

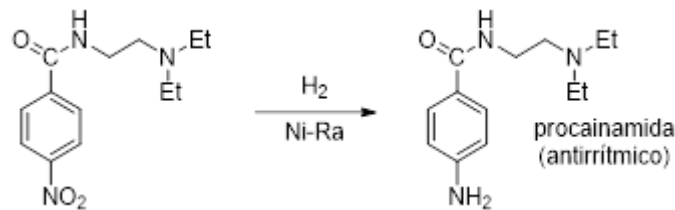
Los nitrocompuestos se reducen fácilmente y con buen rendimiento a aminas primarias mediante:

- Hidrogenación catalítica: H₂ sobre Ni o Pt.
- Reducción química con un metal (Sn, Fe o Zn) en medio ácido.
- LiAlH₄

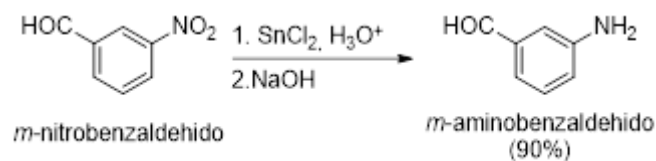


Reducción de nitrocompuestos aromáticos

Las arilaminas se obtienen por reducción del nitrocompuesto correspondiente mediante hidrogenación catalítica sobre platino.

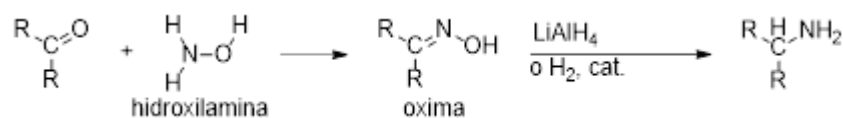


También son efectivos: hierro, zinc, estaño o cloruro de estaño (II) (SnCl₂) cuando se utilizan en disolución acuosa ácida.



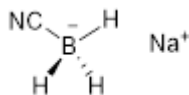
Aminación reductiva: síntesis de aminas primarias

Mediante condensación de hidroxilamina con una cetona o un aldehído, se obtiene una oxima, que puede reducirse *in situ* a amina primaria empleando NaBH₃CN o mediante hidrogenación catalítica.



En caso de reducir con LiAlH_4 se debe agregar luego de la formación de la oxima, porque sino se reduciría el carbonilo.

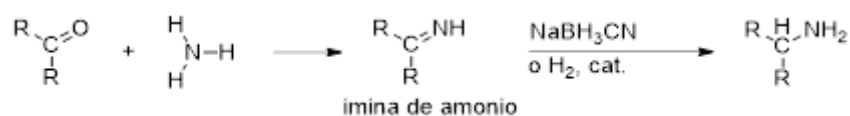
El NaBH_3CN es un reductor selectivo, que no reduce carbonilos, y además tiene la ventaja de ser relativamente estable en medio ácido acuoso. En estas condiciones la oxima se encuentra parcialmente protonada en el átomo de nitrógeno. La adición de hidruro al doble enlace $\text{C}=\text{N}$ de la sal es mucho más rápida que al doble enlace $\text{C}=\text{N}$ de una oxima debido a la mayor polarización del enlace.



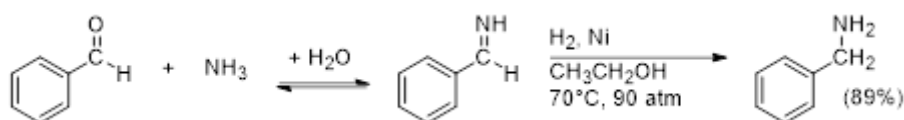
El doble enlace $\text{C}=\text{N}$ de las oximas y las iminas también se puede reducir mediante un proceso de hidrogenación análogo al de la hidrogenación de los enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$. A menudo, la conversión se efectúa mezclando la hidroxilamina y el compuesto carbonílico en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador de hidrogenación. En estas condiciones de reacción, la oxima que se va generando resulta hidrogenada in situ a la amina.

Reducción de iminas:

La reacción de aldehídos o cetonas con amoníaco conduce a iminas, que se pueden reducir a aminas primarias bajo las mismas condiciones mencionadas para las oximas.



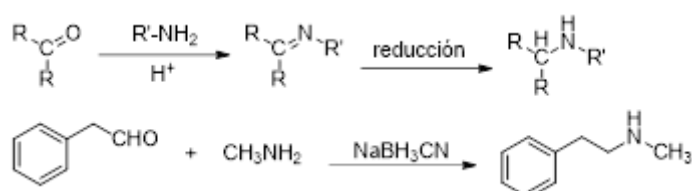
El uso de NaBH_3CN o hidrógeno como reductor permite realizar la reacción sin aislar la inestable imina.



Una alternativa al NaBH_3CN es el $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

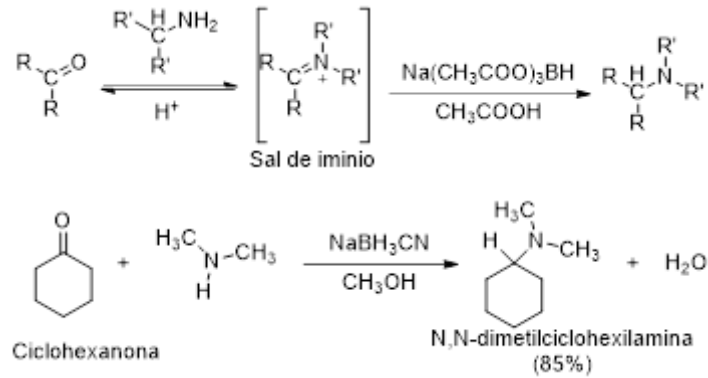
Aminación reductiva: síntesis de aminas secundarias

Mediante condensación de una amina primaria con una cetona o un aldehído, se obtiene una imina *N*-sustituida, que puede reducirse a amina secundaria.

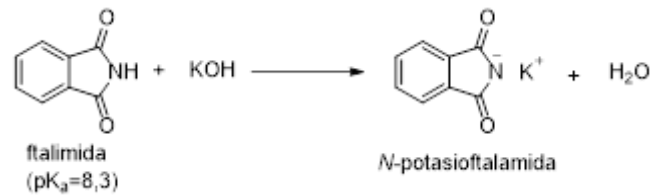


Aminación reductiva: síntesis de aminas terciarias

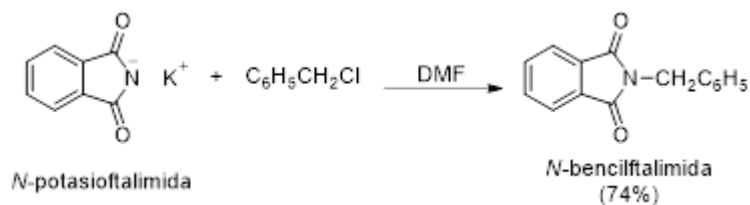
La condensación de una cetona o un aldehído con una amina secundaria da lugar a una sal de iminio. Las sales de iminio suelen ser inestables, por lo que es difícil aislarlas. Un agente reductor en la solución reduce la sal de iminio a amina terciaria:

**Síntesis de Gabriel**

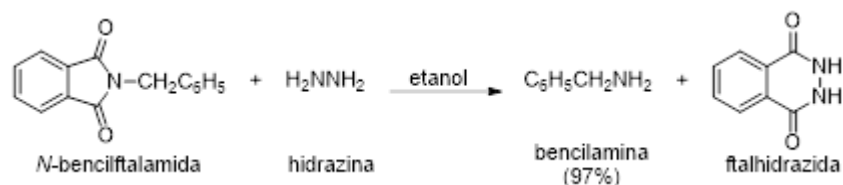
Se obtiene la alquilamina primaria sin formación de aminas secundarias y terciarias como subproductos. El reactivo clave es la sal de potasio de la ftalimida:



Esta sal será el nucleófilo que reaccionará con el RX:



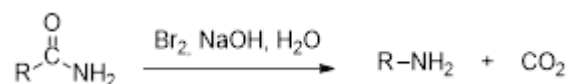
El producto de esta reacción es una imida. Para hidrolizar sus dos enlaces de amida y liberar la amina primaria deseada, se puede usar ya sea un ácido o una base acuosos, o lo que es más eficaz: la hidrazina.



Los halogenuros de arilo no pueden convertirse en arilaminas con la síntesis de Gabriel porque no sufren sustitución nucleofílica con la N-potasioftalimida.

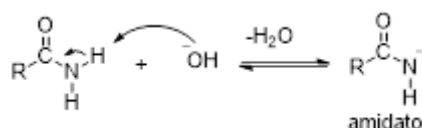
Transposición de Hofmann

Las amidas primarias pueden oxidarse con Cl₂ o Br₂ en presencia de NaOH para dar aminas:

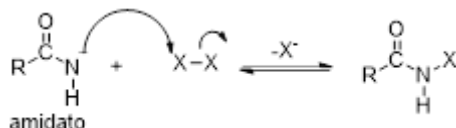


Mecanismo

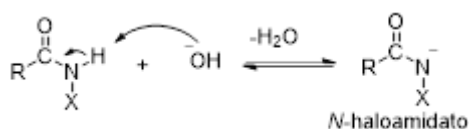
- 1) Formación del amidato



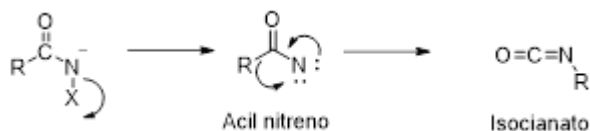
- 2) Halogenación



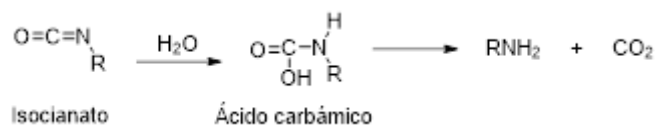
- 3) Formación del haloamidato



- 4) Eliminación del haluro y reordenamiento



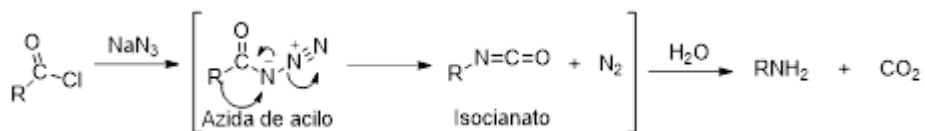
- 5) Hidratación y descomposición



La liberación de CO₂ es la fuerza impulsora de la reacción.

Transposición de Curtius

La reacción tiene lugar calentando una azida de acilo. Un grupo R migra del átomo de carbono del CO al nitrógeno vecino con la pérdida simultánea de N₂.

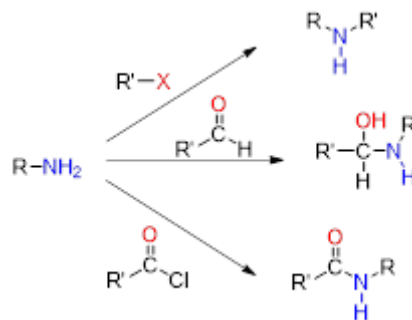


El isocianato se hidrata y descompone como vimos anteriormente para la transposición de Hofmann.

Reacciones de las aminas

Las reacciones más importantes de las aminas son:

- Sustitución nucleofílica
- Adición nucleofílica
- Sustitución nucleofílica en el acilo



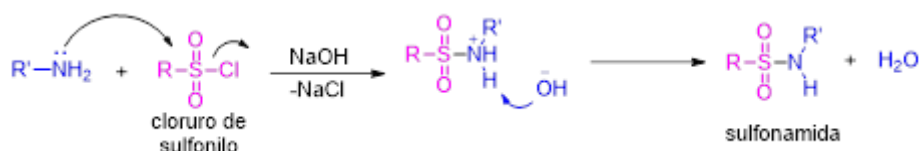
Otras reacciones importantes: eliminación, oxidación, nitrosación y SEA (arilaminas).

Reacciones de sustitución nucleofílica

Ya se mencionó como método de obtención de aminas, que una amina primaria reacciona con un halogenuro de alquilo poco impedido para dar reacciones S_N2 , obteniéndose aminas secundarias y terciarias. Pero en la práctica el método no funciona bien ya que generalmente se obtienen mezclas de aminas secundarias y terciarias, además de la sal de amonio cuaternaria. Ya veremos más adelante que esta facilidad de formación de la sal cuaternaria por alquilación es muy útil en la reacción de eliminación de Hofmann.

Obtención de sulfonamidas

Una amina primaria o secundaria ataca a un cloruro de sulfonilo y desplaza al ión cloruro para dar lugar a una sulfonamida en una reacción S_N2 .

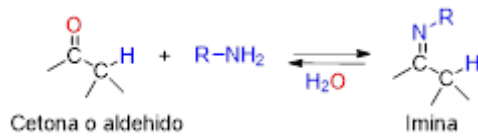


En las dos reacciones mencionadas anteriormente, las aminas están actuando como nucleófilo. Por otro lado, las aminas no pueden participar como sustratos en una sustitución nucleofílica, debido a la elevada basicidad del grupo saliente (amiduro).

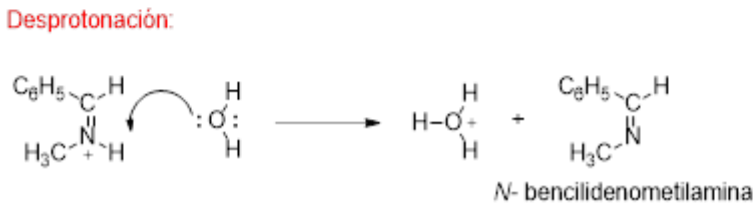
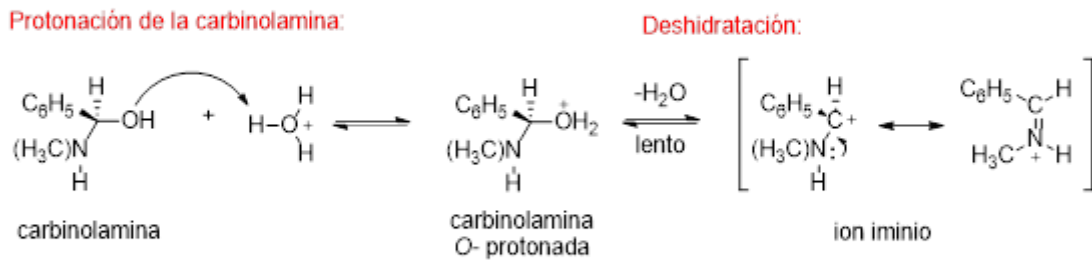
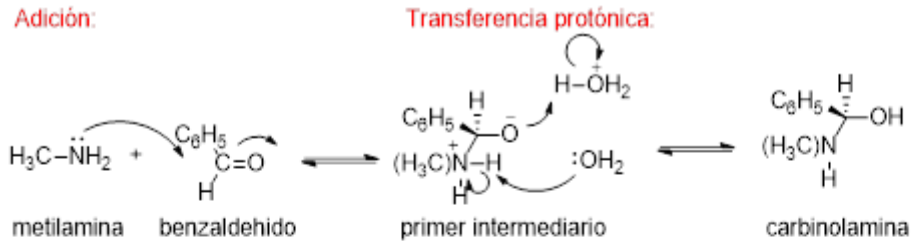
Reacción de adición de aminas a aldehídos o cetonas

Las repasaremos, ya que han sido estudiadas en el capítulo de compuestos carbonílicos.

Con aminas primarias el producto de adición es una imina N-sustituida, llamada *base de Schiff*.



Mecanismo:



La formación de iminas 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 (Figura 2.17).

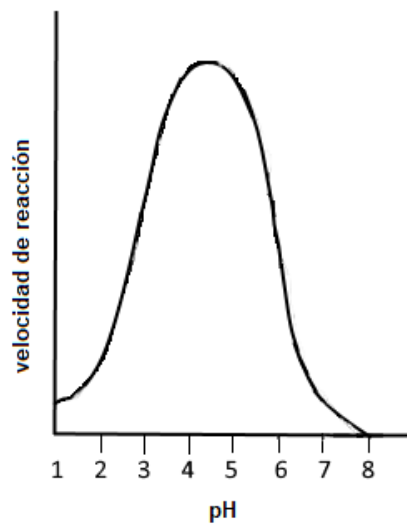
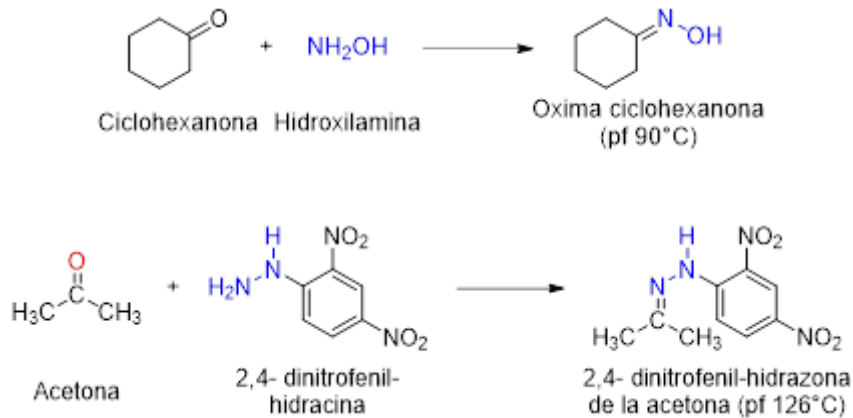


Figura 2.17. Influencia del pH en la velocidad de formación de iminas.

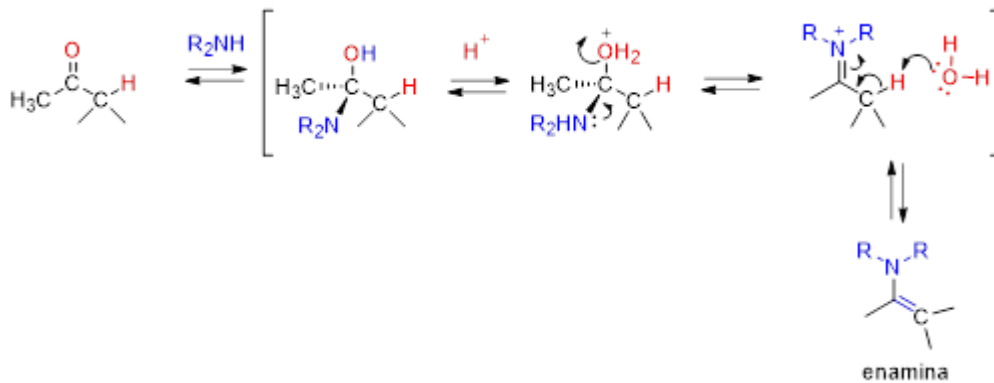
Se requiere un catalizador ácido para protonar a la carbinolamina intermedia, lo que convierte al oxidrilo en un mejor grupo saliente.

Si el medio es fuertemente ácido (pH bajo), se protona por completo la amina, por lo que no puede ocurrir el paso inicial de adición nucleofílica.

La formación de iminas a partir de reactivos como la hidroxilamina y la 2,4-dinitrofenilhidracina es útil debido a que los productos de estas reacciones con frecuencia son sólidos cristalinos fáciles de manejar.



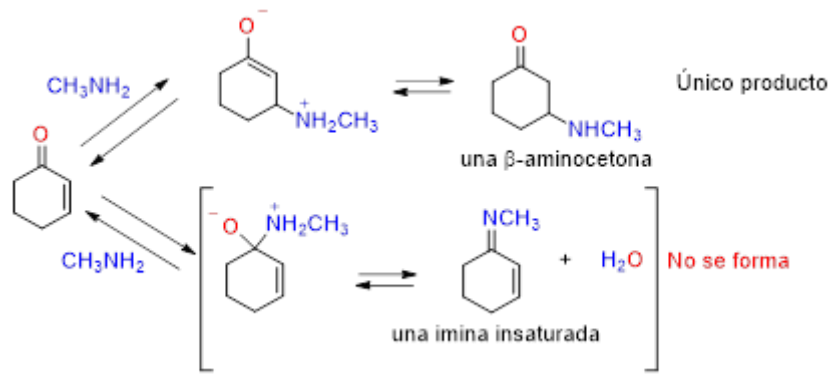
La reacción de aminas secundarias con aldehídos o cetonas conduce a enaminas.



En el caso de las enaminas, también la velocidad de la reacción es máxima a un pH de alrededor de 4 a 5.

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.

Reacciones de sustitución en el acilo. Formación de amidas por acilación

Al igual que el amoníaco, las aminas primarias y secundarias pueden acilarse (pero no las terciarias).



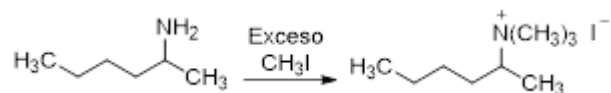
También puede utilizarse un anhídrido como agente acilante. El mecanismo de estas reacciones ya fue analizado en el capítulo anterior.

Otras reacciones de las aminas

Eliminación de Hofmann

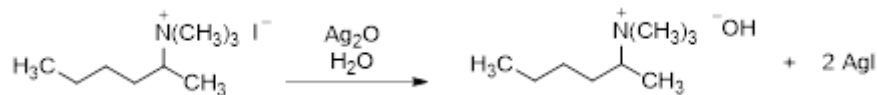
Las aminas pueden convertirse en alquenos por una reacción de eliminación. Es una reacción regioselectiva que conduce mayoritariamente al alqueno menos sustituido. La reacción consta de varios pasos.

1º paso: metilación exhaustiva



Se metila la amina con exceso de yodometano para producir una sal cuaternaria de amonio.

2º paso: agregado de óxido de plata acuoso. Se forma un hidróxido de amonio cuaternario, precipitando el yoduro en forma de AgI. El óxido de plata actúa intercambiando el ión yoduro por el ión hidróxido en la sal cuaternaria, por tanto, provee la base necesaria para ocasionar la posterior eliminación.

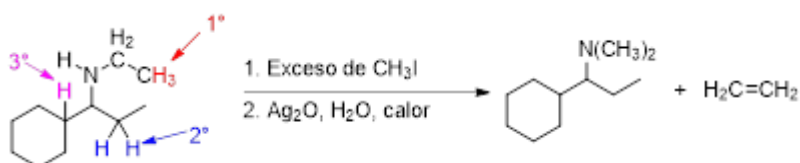


3º paso: se calienta el hidróxido de amonio cuaternario para dar el alqueno mediante una reacción E₂. El ión hidróxido elimina un protón del carbono β al mismo tiempo que sale la amina terciaria.

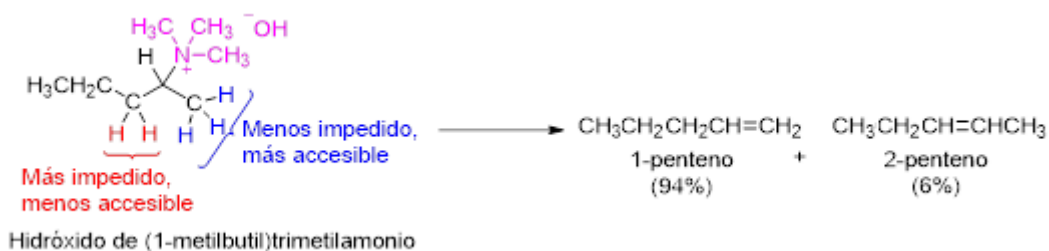


Al tratarse de una E₂, la eliminación de Hofmann tiene estereoquímica ANTI.

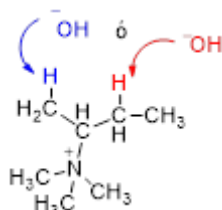
La regioquímica anti-Zaitsev. se explica teniendo en cuenta que el grupo saliente es de gran tamaño (una trialquilamina), y entonces la base debe abstraer un hidrógeno de la posición menos impedida, conduciendo entonces al alqueno menos sustituido.



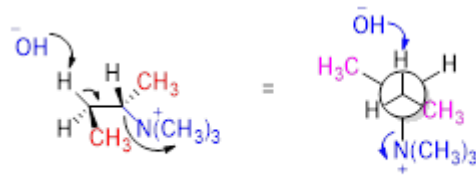
Otro ejemplo:



Eliminación de Hofmann en la 2-butanamina:

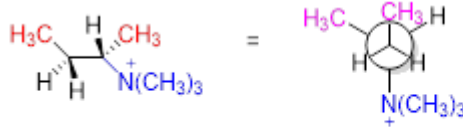


Observación a lo largo del enlace C₂-C₃:



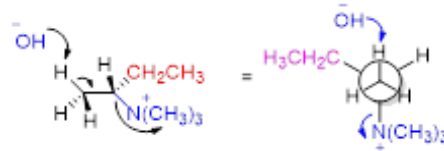
Requerida para una E2 (menos estable)

Conformación más estable en torno a C₂-C₃



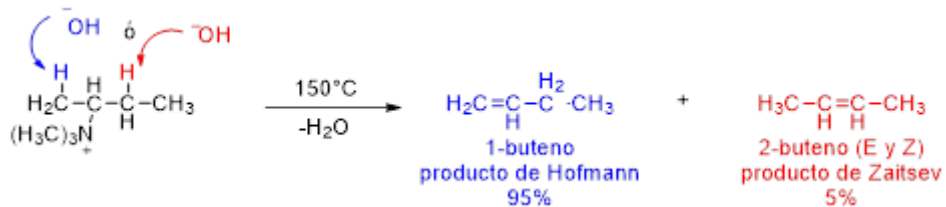
Más estable (en esta conformación la E2 no es posible).

Observación a lo largo del enlace C1-C2



En este caso, cualquiera de las configuraciones alternadas es apropiada para una E₂.

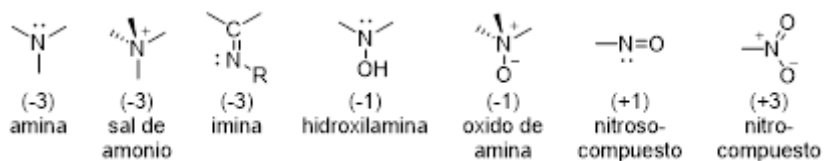
El producto mayoritario será el alqueno menos sustituido.



Oxidación de aminas

Las aminas se oxidan con facilidad durante su almacenamiento cuando están en contacto con el aire. La oxidación atmosférica es una de las razones por las que normalmente las aminas se convierten en sus sales de amonio para almacenarlas o usarlas como medicamentos.

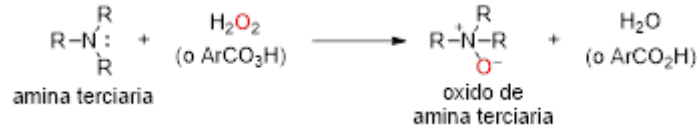
Los estados de oxidación más frecuentes son:



Las aminas secundarias se oxidan a hidroxilaminas, pero además se obtienen otros sub-productos:



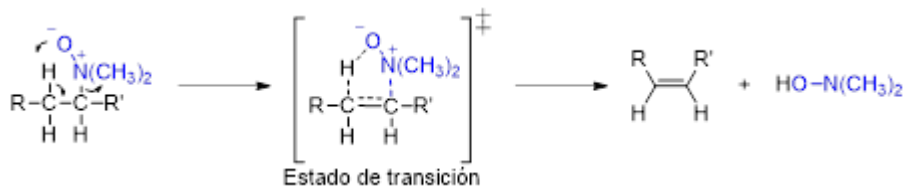
Las aminas terciarias se oxidan con buenos rendimientos a óxidos de amina empleando agua oxigenada o un peroxiácido:



Debido a la carga positiva del nitrógeno, el óxido de amina puede experimentar una eliminación de Cope de forma parecida a la eliminación de Hofmann de una sal de amonio cuaternario.

Eliminación de Cope

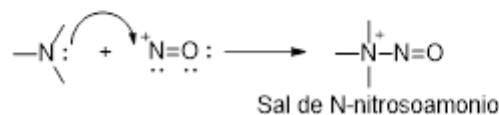
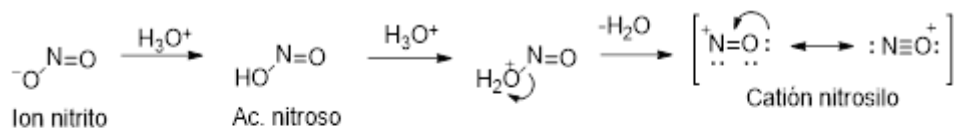
El óxido de amina actúa como su propia base a través de un estado de transición cíclico, por lo que no se necesita una base fuerte



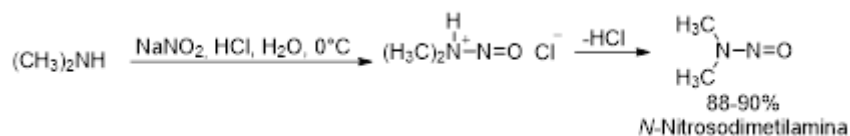
El oxígeno del óxido abstrae un protón formando el alqueno menos sustituido. A diferencia de la eliminación de Hofmann, la eliminación de Cope requiere que el protón y el grupo saliente sean syn.

Nitrosación de aminas

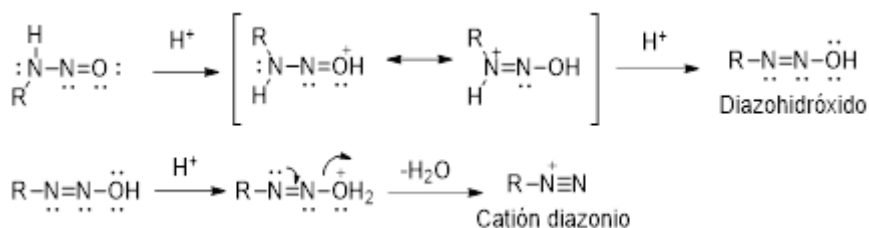
Las aminas reaccionan con ácido nitroso, a través del catión nitrosilo NO^+ . Cuando se acidulan soluciones de nitrito de sodio (NaNO_2), se forman varias especies que actúan como fuentes del catión nitrosilo,



Las aminas terciarias dan sales de N-nitrosoamonio estables a bajas temperaturas. Las aminas secundarias dan sales de N-nitrosoamonio que se pueden desprotonar fácilmente para dar nitrosoaminas:



Con las aminas primarias también se obtiene una N-nitrosoamina, que conduce a una sal de diazonio y descompone:



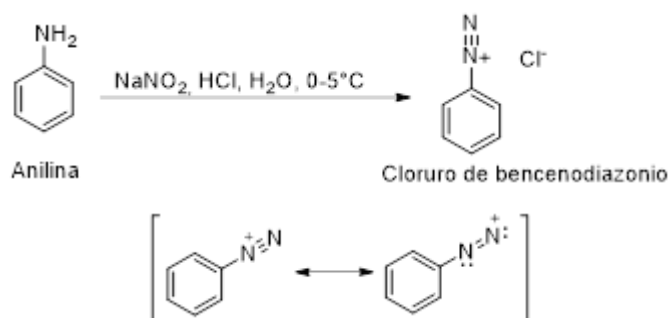
Hay una gran diferencia en la estabilidad del catión diazonio si R es un grupo alquilo o si es un grupo arilo.

Los cationes alcanodiazonio son inestables aún a bajas temperaturas y descomponen liberando nitrógeno. La liberación del gas nitrógeno es la fuerza impulsora de esta descomposición, sumado a que no hay ningún factor estabilizante del catión.

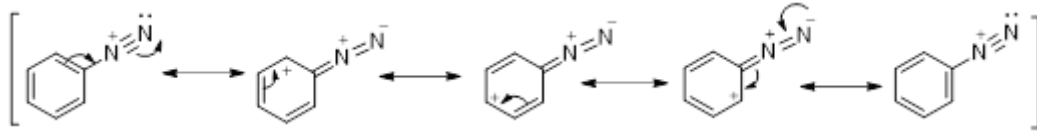


Esta reacción no tiene utilidad sintética.

En cambio, las sales de arenodiazonio son estables a bajas temperaturas (0°-10°C) durante un tiempo razonable. La pérdida del nitrógeno de un ion arildiazonio genera un catión arilo inestable, y es mucho más lenta que la pérdida del nitrógeno de un ion alquildiazonio.

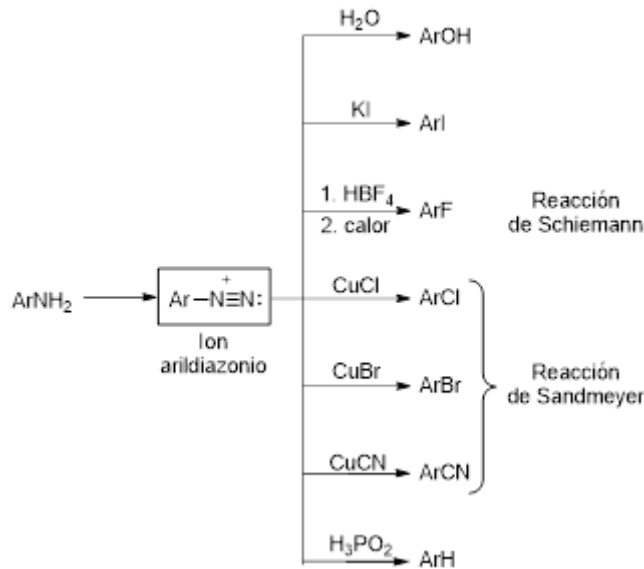
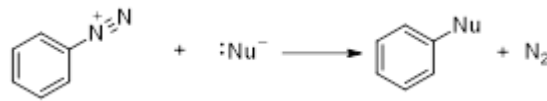


Al contrario de los cationes diazonio alifáticos, las sales de arenodiazonio poseen estabilización a través del sistema de orbitales π del núcleo aromático.

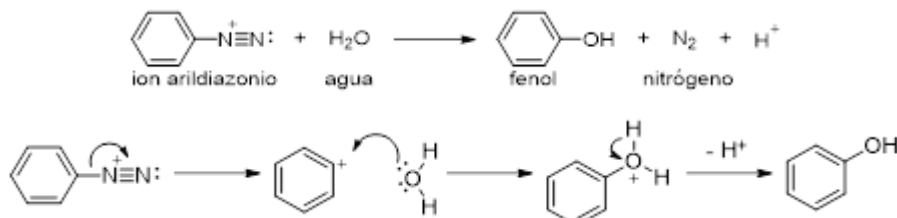


Como es esperable, la presencia de sustituyentes dadores de electrones en el núcleo aromático aumentará la estabilidad de la sal de diazonio.

Las sales de arenodiazonio son sumamente útiles debido a que el grupo diazonio puede reemplazarse por un nucleófilo en una reacción de sustitución. Todas las reacciones son regioespecíficas; el grupo entrante se une al mismo carbono del cual sale el nitrógeno.

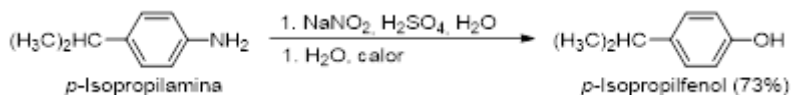


Conversión a fenoles por hidrólisis:

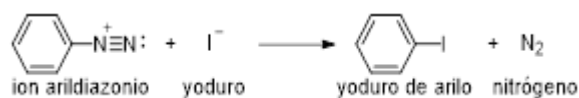


En general, se usa H_2SO_4 en lugar de HCl en el paso de la diazotación, para minimizar la competencia con el agua por la captura del catión intermediario. El anión hidrógeno sulfato (HSO_4^-) es mucho menos nucleófilo que el cloruro.

Ejemplo:

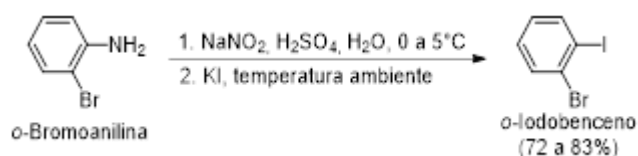


Reacción con Yoduro



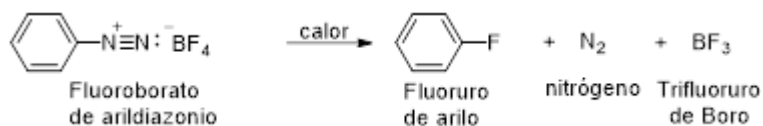
La reacción se efectúa con KI y a T ambiente.

Ejemplo:

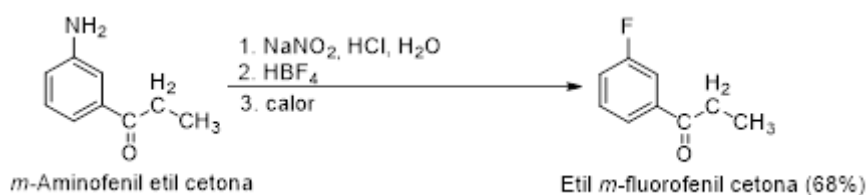


Reacción de Schiemann

Al medio de la diazotación se agrega ácido fluorobórico (HBF₄) o una sal de fluoroborato y se obtiene la sal fluoroborato de arildiazonio que al calentarla forma el fluoruro de arilo.

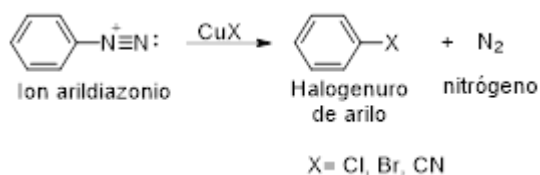


Ejemplo:

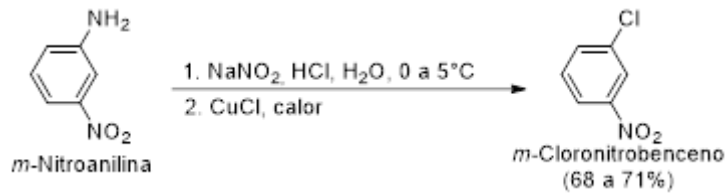


Reacciones de Sandmeyer

Se usan sales de cobre(I) como reactivos para sustituir el nitrógeno de las sales de diazonio. La reacción con CuCl, CuBr o CuCN permite obtener cloruro, bromuro o cianuro de arilo.



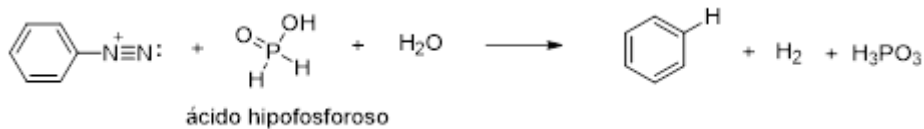
Ejemplo:



El mecanismo de la reacción es radicalario y podrían intervenir intermediarios de arilcobre.

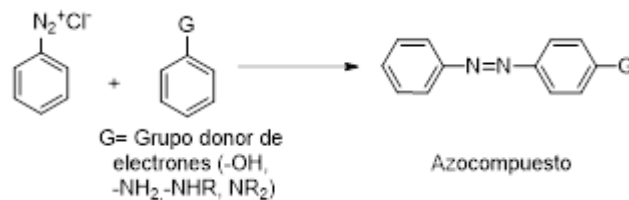
Reacción con ácido hipofosforoso

Es una reducción de radicales libres, en las que el H_3PO_2 actúa como donador de átomos de hidrógeno.



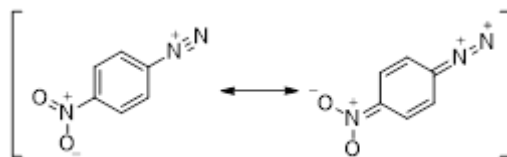
Acoplamiento diazo

Una reacción de las sales de arildiazonio donde *no hay pérdida de nitrógeno* se efectúa cuando reaccionan con fenoles y arilaminas. Los iones arildiazonio son electrófilos relativamente débiles, pero tienen la reactividad suficiente para atacar a los anillos aromáticos fuertemente activados. A la reacción se le llama acoplamiento azoico; se unen dos grupos arilo mediante una función azo ($-\text{N}=\text{N}-$).

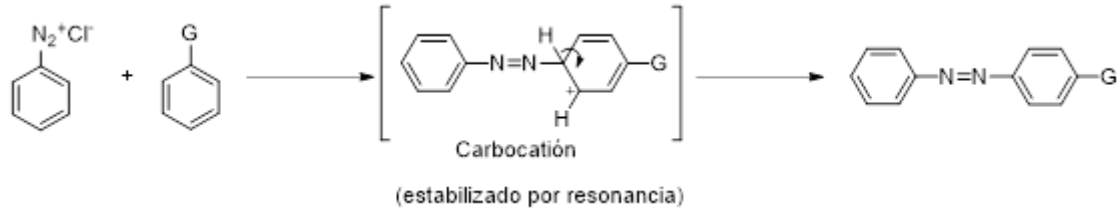


La reacción de acoplamiento es una reacción de sustitución electrofílica aromática.

La electrofilia de la sal de arenodiazonio puede ser aumentada con sustituyentes atractores de electrones que incrementan la carga positiva sobre el grupo diazonio. Por ejemplo, un grupo nitró en posición *para*:

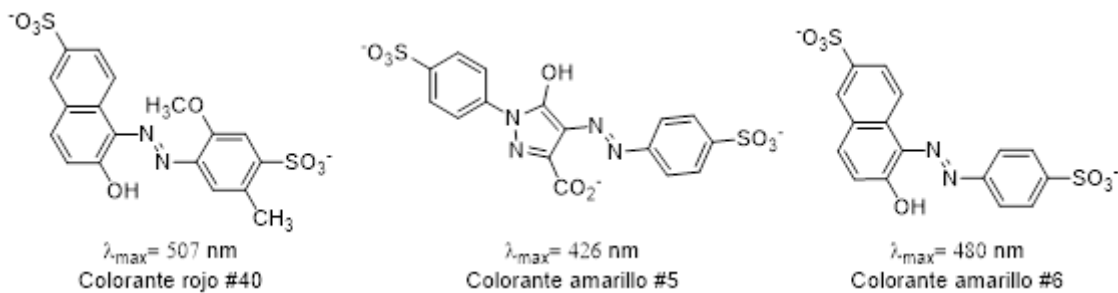


Dado que el anillo nucleofílico con el cual reacciona la sal de diazonio se encuentra activado por sustituyentes dadores de electrones, que orientan a *orto* y *para*, el producto mayoritario será el sustituido en la posición *para* por representar menor impedimento estérico el estado de transición que conduce al intermediario carbocatiónico.



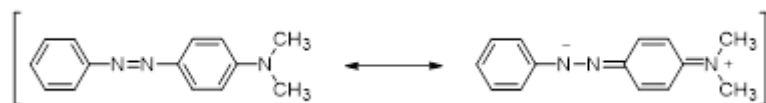
Esta reacción de acoplamiento entre una sal de diazonio y un anillo de benceno activado genera unos productos de interés industrial denominados colorantes azoicos, muy empleados en la industria alimentaria, en la industria textil y también como indicadores de pH. La gran conjugación extendida hace que estos compuestos sean amarillos, naranjas o rojos, dependiendo de la extensión de la conjugación y de la presencia de otros sustituyentes auxocromos que producen efecto batocrómico.

Los colorantes industriales generalmente contienen en su estructura al menos un grupo sulfónico, para lograr buena solubilidad en agua, y también estructuras naftalénicas para aumentar la conjugación.



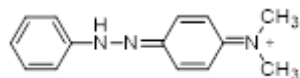
En los colorantes utilizados en la industria textil, los sustituyentes polares como $-\text{SO}_3\text{Na}$ y $-\text{OH}$ cumplen el rol de fijar la molécula de colorante sobre la superficie de una fibra polar (lana, algodón, nylon) por medio de puentes de hidrógeno.

El Amarillo Manteca es un colorante que puede describirse parcialmente mediante una contribución quinoide:



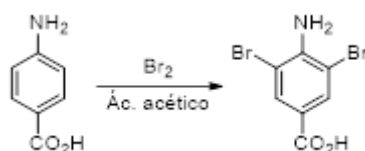
Podría suponerse que el Amarillo Manteca generaría una coloración amarilla cuando se encuentra en solución ácida, similar al azobenceno, dado que el auxocromo se protonaría y dejaría

de actuar como tal. Sin embargo, da una coloración roja oscura debido a la protonación del grupo azo y a la formación de una sal completamente quinoide:

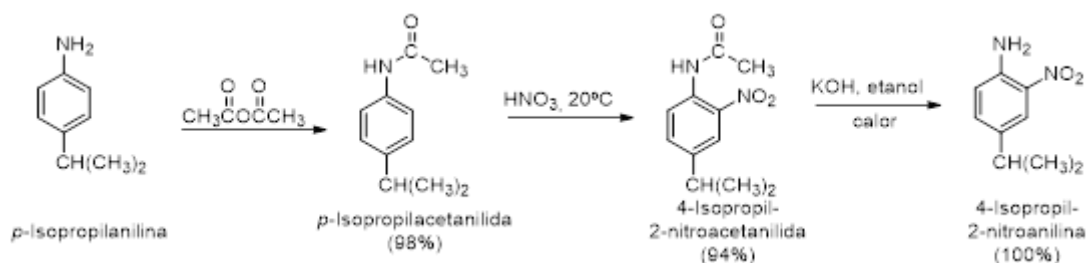


SEA en anilinas

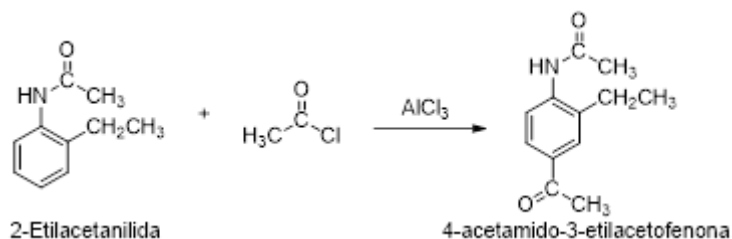
La anilina es un anillo bencénico muy activado hacia la SEA. Al efectuar la bromación, sin necesidad de un ácido de Lewis como catalizador, la reacción procede a baja temperatura y se obtiene el producto tribromado:



La nitración directa de la anilina y otras arilaminas falla, porque la oxidación causa la formación de “alquitranes” de color oscuro. Para solucionar este problema, se protege primero al grupo amino por acilación:

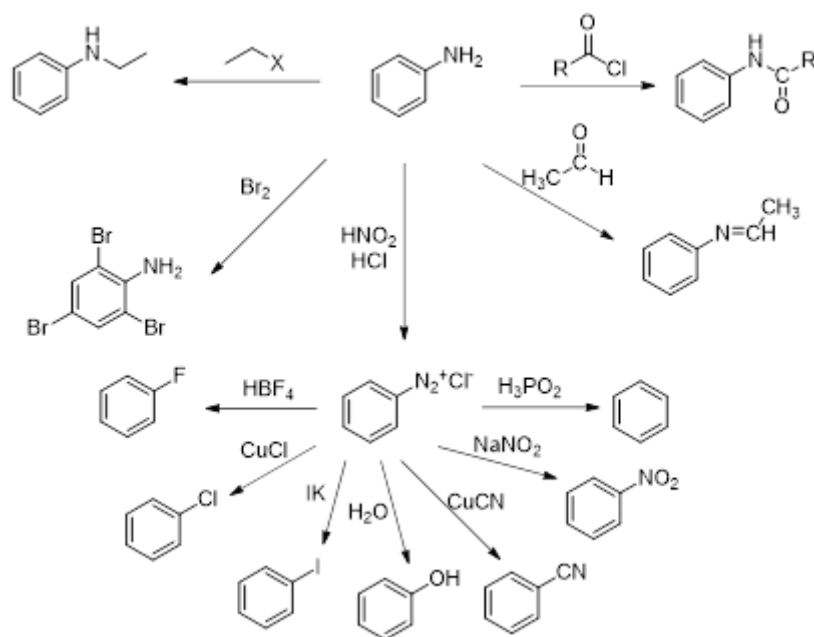


Las reacciones de Friedel-Crafts no son buenas cuando se intentan con una arilamina, porque el grupo amino reacciona con el catalizador (un ácido de Lewis), pero se pueden efectuar con facilidad una vez que se haya protegido al grupo amino, por ejemplo, en forma de amida.



En conclusión, siempre que se desee realizar la sustitución electrofílica aromática en una anilina se debe proteger el grupo amino. Luego de la SEA se debe realizar la desprotección para volver a recuperar el grupo amino. Por ejemplo, si se protegió en forma de amida, se desprotege mediante hidrólisis, ácida o alcalina. Si la hidrólisis se efectúa en medio ácido, se deberá luego alcalinizar para obtener la anilina.

Resumen de reacciones de las anilinas



Bibliografía

- Allinger. N; Jhonson. C; Lebel. N. (1986). *Química Orgánica*. Reverté S.A. 2° Edición. Barcelona, España.
- Bailey, P. S. (2001). *Química Orgánica. Conceptos y aplicaciones*. Pearson Educación. México.
- Sykes P. (1985). *Mecanismos de reacción en Química Orgánica*. Reverté S.A. Barcelona, España.

CAPÍTULO 3

Otros compuestos nitrogenados

*Diego D. Colasurdo, Matías N. Pila, Danila L. Ruiz
y Patricia E. Allegretti*

Los compuestos orgánicos con nitrógeno experimentan un gran número de reacciones que no parecen relacionarse entre sí. Esta diversidad obedece, como se ha visto en el curso anterior, en gran parte al gran número de grupos funcionales que contienen nitrógeno y a las variaciones de estructura electrónica del átomo de nitrógeno en esos grupos funcionales.

Además de las aminas existen otros compuestos que contienen N en su estructura (Figura 3.1).

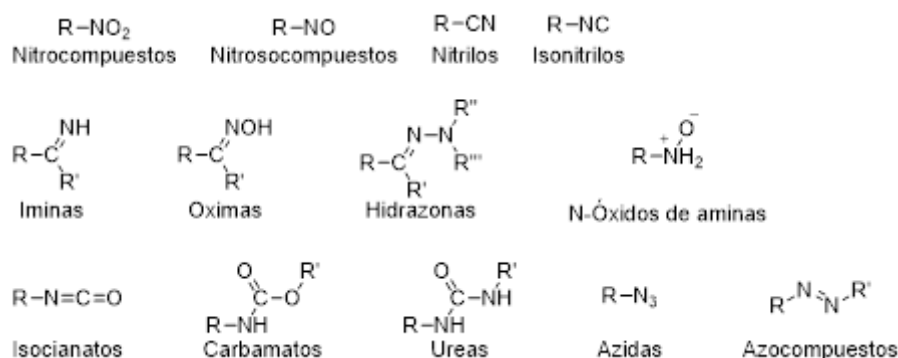


Figura 3.1. Estructura de otros compuestos nitrogenados.

Amidas

En contraste con las aminas, las amidas ($RC(=O)NH_2$) no son básicas. Las amidas no forman sales cuando se tratan con ácidos acuosos, sus soluciones acuosas son neutras y son nucleófilos muy deficientes. Existen dos razones principales para la diferencia de basicidad entre aminas y amidas. Por un lado, el estado basal de una amida está estabilizado por la deslocalización del par electrónico no compartido del N al superponerse con los orbitales del grupo carbonilo. En términos de resonancia se pueden escribir dos estructuras contribuyentes (Figura 3.2). Como la estabilización por resonancia se pierde en el producto protonado, tal protonación está desfavorecida.

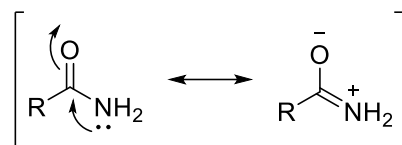


Figura 3.2. Estructura del grupo amida.

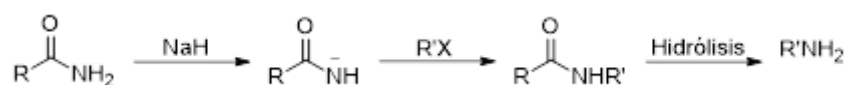
Por otro lado, una amida protonada tiene mayor energía que una amina protonada porque el grupo carbonilo, atractor de electrones, desestabiliza de manera inductiva la carga positiva vecina.

Ambos factores implican una gran diferencia de ΔG^0 y por lo tanto gran diferencia de basicidad en amidas y aminas.

Reacciones características de las amidas

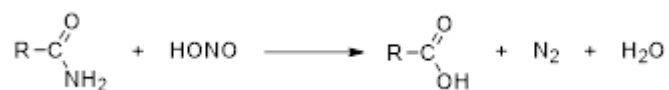
Alquilación en el N

Las carboxamidas, que son más ácidas que las cetonas, se pueden convertir en sus aniones mediante bases muy fuertes como NaH o NaNH₂. Dichos aniones son muy buenos nucleófilos y reaccionan con halogenuros de alquilo primarios o secundarios para dar N-alquilderivados. Esta secuencia, seguida de hidrólisis, constituye un método para preparar aminas secundarias.



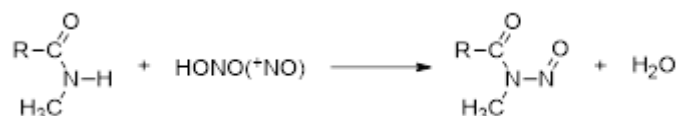
Reacción con el ácido nitroso

De forma similar a las aminas primarias, las amidas primarias reaccionan con ácido nitroso para dar ácidos carboxílicos, con evolución de nitrógeno.



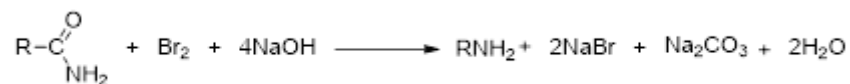
En esta reacción, el nitrógeno se elimina cuantitativamente y su volumen se puede medir fácilmente. Por tanto, esta reacción se utiliza para la determinación cuantitativa de amidas primarias.

Las amidas secundarias reaccionan con el ácido nitroso para dar N-nitroso derivados, y las terciarias no reaccionan.

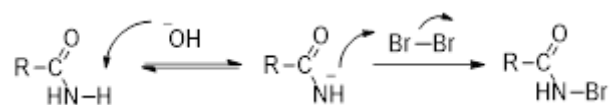


Halogenación en el nitrógeno (Transposición de Hofmann)

Las amidas primarias reaccionan fácilmente con los hipohalogenitos (formados por reacción del halógeno con una base). Esta reacción constituye un sencillo método de laboratorio para convertir amidas en aminas con un átomo de C menos.



El mecanismo de esta reacción se describe a continuación.



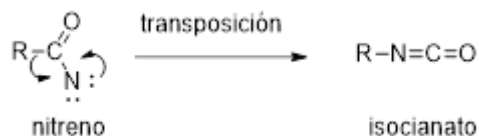
Luego, si el medio fuertemente básico, la N-bromoamida se convierte en su respectiva sal sódica.



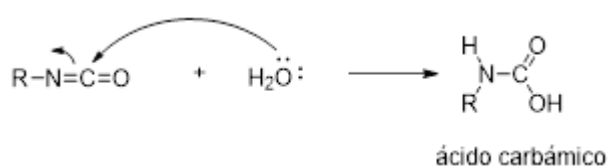
La sal pierde bromuro y forma un intermedio muy inestable de tipo nitreno (un nitrógeno monovalente).



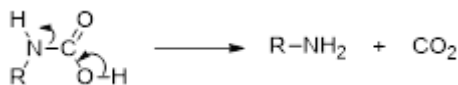
A continuación, el nitreno se transpone a un isocianato por migración del sustituyente R. Como el R migra con el par de electrones del enlace original R-CO, lo hace con retención de su configuración si se trata de un R* ópticamente activo.



Seguidamente, el isocianato reacciona con agua para dar un ácido carbámico.



Por último, el ácido carbámico inestable se descompone dando la amina final, con un carbono menos, y dióxido de carbono.



Nitrocompuestos

Los nitrocompuestos presentan, como lo dice su nombre, un grupo nitro (-NO₂) en su estructura (Figura 3.3). Su uso se disparó en la década de 1950 y 1960, cuando se exploró mucho su química como explosivos y colorantes. Actualmente se usan como solventes, plastificantes, pesticidas, y son útiles intermediarios sintéticos.



Figura 3.3. Estructura general del grupo nitro.

Son polares (con momentos dipolares entre 3,5 y 4,0 D) y la mayoría tienen altos puntos de ebullición comparados con otros compuestos polares de similar peso molecular (Figura 3.4).

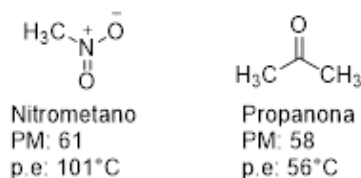


Figura 3.4. Comparación entre los puntos de ebullición del nitrometano y la propanona.

Dentro de la química de los nitrocompuestos existen dos grupos de reacciones. Por un lado, las reacciones características del grupo nitro en sí mismo, y por otro, las relacionadas con la presencia de hidrógenos ácidos capaces de enolizar (en α al grupo nitro).

Asimismo, los grupos nitro poseen la capacidad de tautomerizar. Este equilibrio rápido es denominado *nitro-aci* (Figura 3.5).

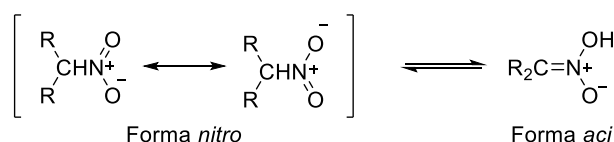
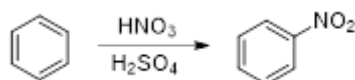


Figura 3.5. Tautomerismo nitro-aci.

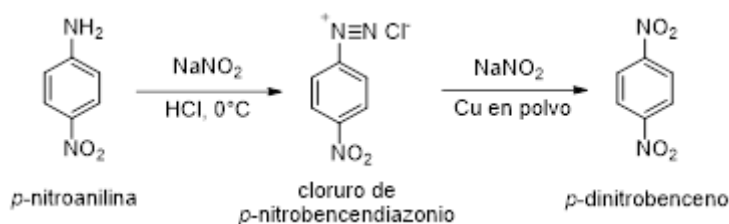
Para sistematizar el conocimiento relacionado con los nitrocompuestos, se tratará en primer lugar la química de los nitrocompuestos aromáticos, los cuales al carecer de hidrógenos en α solo dan el primer grupo de reacciones mencionadas.

Preparación de nitrocompuestos aromáticos

El método general de obtención es vía sustitución electrofílica aromática, que se realiza empleando una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico:



También pueden obtenerse nitrocompuestos aromáticos a partir de una sal de diazonio por agregado de nitrito de sodio en presencia de cobre en polvo.



Reactividad de los nitrocompuestos aromáticos

La reacción más importante de los nitrocompuestos aromáticos es la reducción de estos a aminas aromáticas. Incluso este último es el método más fácil y práctico para sintetizar aminas aromáticas. Existe un gran número de reactivos adecuados para esta reducción, entre ellos:

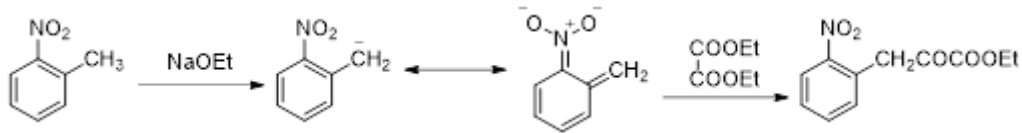
- hidrógeno en presencia de un catalizador (Ni, Pt o Pd)
- hierro, estaño o zinc con un ácido mineral
- cloruro de estaño (II) con ácido clorhídrico
- ditionito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)
- sulfuros o polisulfuros sódicos o amónicos
- cloruro cromoso
- hidróxido ferroso

Los más usados en el laboratorio son la reducción catalítica o mediante cloruro de estaño (II) en medio clorhídrico.

También puede lograrse la reducción selectiva del nitrobenzeno con Zinc en polvo en presencia de solución acuosa de cloruro de amonio para dar N-fenilhidroxilamina.

Propiedades especiales de los nitrocompuestos aromáticos

Un sustituyente metilo en *orto* o *para* respecto a un grupo nitro se condensa con compuestos carbonílicos reactivos en presencia de una base fuerte. Estas reacciones se basan en la capacidad del grupo nitro para estabilizar un carbanión bencilo por interacción resonante.



Los compuestos aromáticos polinitrados forman productos de adición con los hidrocarburos aromáticos polinucleares que son cristalinos, coloreados y de puntos de fusión nítidos. Estos productos de adición son complejos de transferencia de carga que frecuentemente se emplean para purificar y caracterizar hidrocarburos (Figura 3.6).

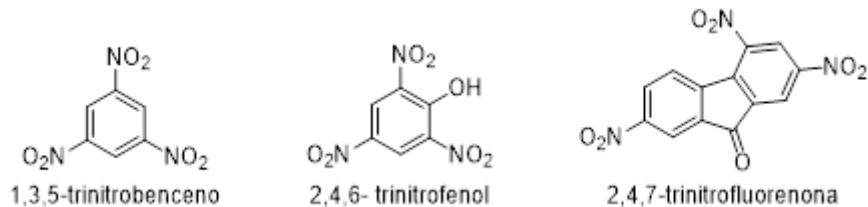


Figura 3.6. Nitrocompuestos utilizados para formar complejos de transferencia de carga.

Debido a la gran liberación de gases que generan, muchos nitrocompuestos se utilizan como explosivos (Figura 3.7).

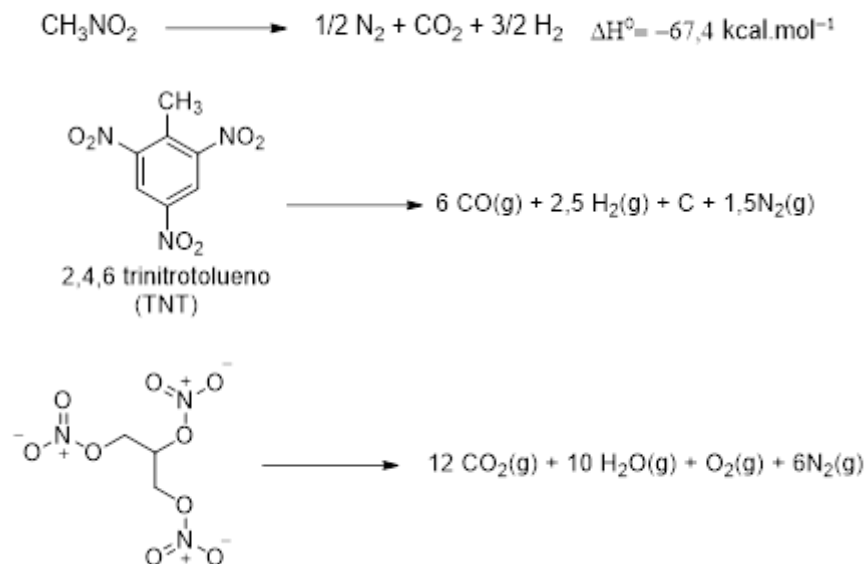
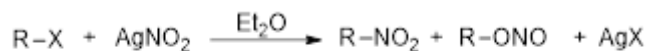


Figura 3.7. Reacciones de descomposición de varios nitrocompuestos utilizados como explosivos.

Preparación de nitrocompuestos alifáticos

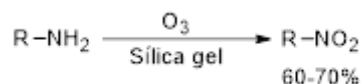
A partir de un halogenuro de alquilo y un nitrito (por ejemplo, nitrito de plata). Como el nitrito es un ligando bidentado, se obtiene además un nitrito de alquilo. En la Tabla 3.1 se muestran los porcentajes de rendimiento de reacción para distintos halogenuros de alquilo.



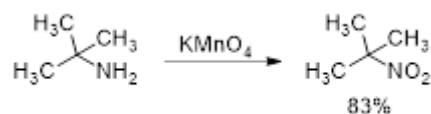
RX	Rendimiento % nitroalcano	Rendimiento % nitrito
CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	67	19
(CH ₃) ₂ CHBr	19-26	24-34
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	73	13
CH ₃ CH ₂ CHBrCH ₃	19-24	27-37
HOCH ₂ CH ₂ I	62	---
H ₂ C=CHCH ₂ Br	55	---
ICH ₂ CO ₂ Et	77	---
<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ Br	75	5
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ Br	26	55

Tabla 3.1. Porcentaje de productos obtenidos de la reacción de RX con AgNO₂

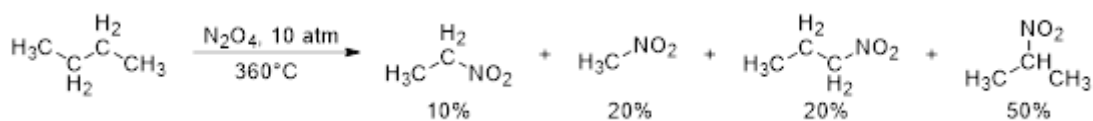
Los nitrocompuestos alifáticos también pueden ser obtenidos mediante oxidación de aminas primarias utilizando ozono como oxidante y en presencia de un catalizador heterogéneo como sílica gel. También pueden utilizarse como oxidantes ácido peroxiacético o dimetildioxirano.



También pueden obtenerse nitrocompuestos alifáticos con muy buenos rendimientos por oxidación de aminas terciarias utilizando permanganato de potasio.



En la industria, los nitrocompuestos alifáticos se preparan a través de la nitración radicalaria de alcanos en condiciones extremas, generándose múltiples nitrocompuestos de bajo peso molecular.



Los nitroalcanos, al igual que los nitrocompuestos aromáticos, se reducen fácilmente a aminas mediante una gran variedad de reactivos reductores.

Acidez de los nitrocompuestos

Los H α de los nitrocompuestos son más ácidos que los de los compuestos carbonílicos, debido a la estabilización por resonancia del anión nitronato (Figura 3.8).

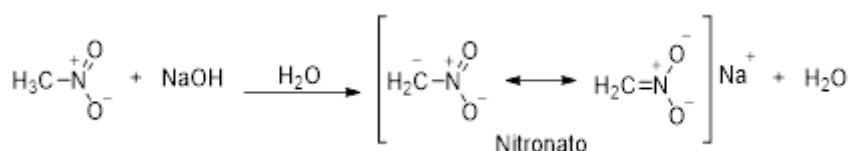


Figura 3.8. Estabilización por resonancia del anión nitronato.

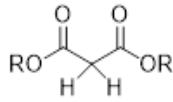
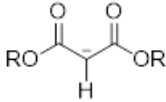
Compuesto	Ácido	pKa
H ₃ C-NO ₂	O ₂ N-CH ₂ ⁻	10,3
H-O-H	·OH	15,7
H ₃ C-O-H	CH ₃ -O ⁻	15,5
H ₃ CH ₂ C-O-H	CH ₃ -CH ₂ -O ⁻	15,9
		13

Tabla 3.2. pK_a para los H α de diferentes compuestos orgánicos

La mayor parte de la química de los nitrocompuestos se basa en las reacciones del ion nitronato. La neutralización cuidadosa de una solución del anión nitronato proporciona un ácido nítrico, que es el tautómero del nitrocompuesto inicial (Figura 3.5).

Resumen de reacciones características de los nitrocompuestos

- Reducción de nitrocompuestos

Dependiendo del medio de reacción se pueden obtener diferentes productos, los cuales se detallan en el esquema de la Figura 3.9.

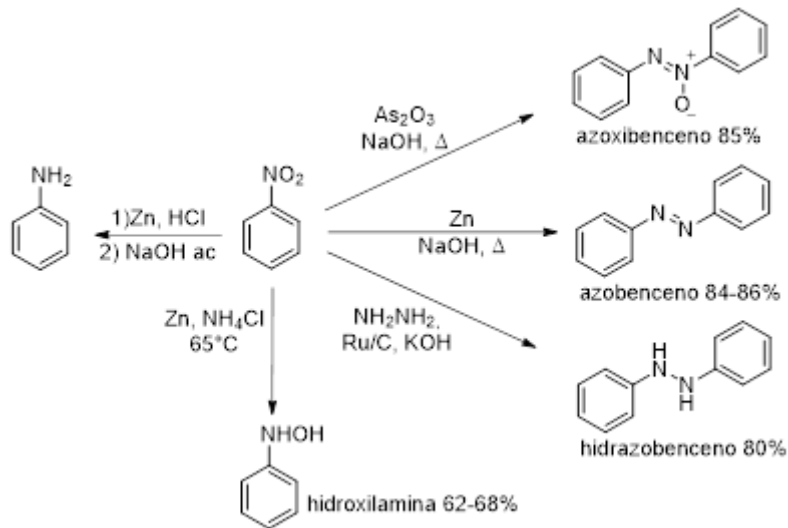
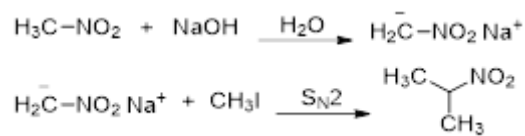


Figura 3.9. Resumen de posibles reducciones del nitrobeneno.

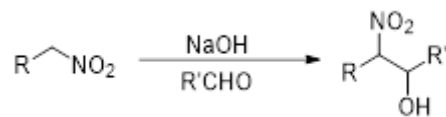
- Alquilación de nitrocompuestos

Los nitrocompuestos pueden en presencia de bases reaccionar formando nitronatos que pueden actuar como nucleófilos en reacciones de sustitución nucleofílica.

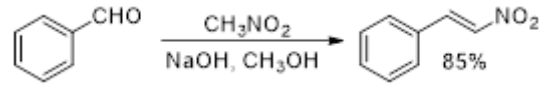


- Reacción de Henry

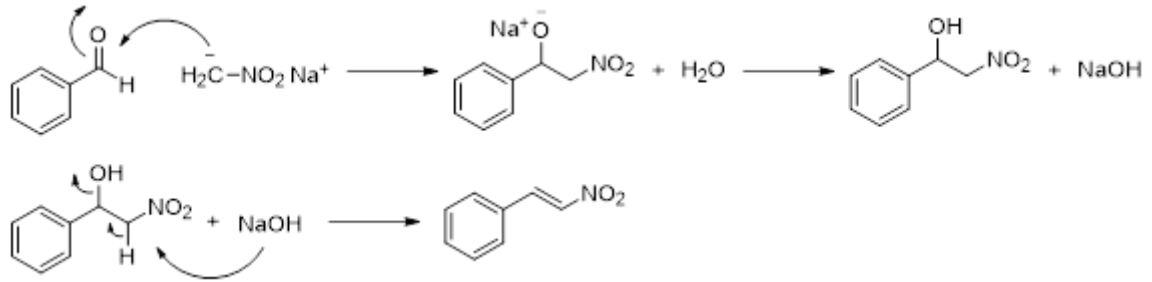
La reacción de Henry, también conocida como *reacción nitroaldólica*, consiste en realizar una condensación entre un nitrocompuesto y un compuesto carbonílico.



La deshidratación del β-nitroalcohol obtenido conduce a la formación de nitroalquenos. El mecanismo de esta reacción involucra un paso de adición del nitronato seguido de una protonación y subsiguiente deshidratación.

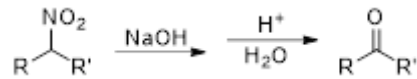


Mecanismo:

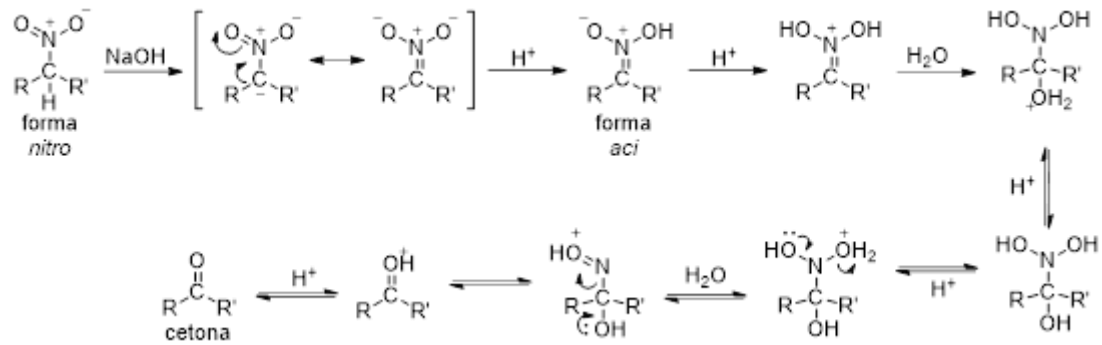


- Reacción de Nef

Los nitrocompuestos primarios o secundarios se hidrolizan a cetonas por tratamiento del nitronato con ácido sulfúrico concentrado. El mecanismo de esta reacción se detalla a continuación.

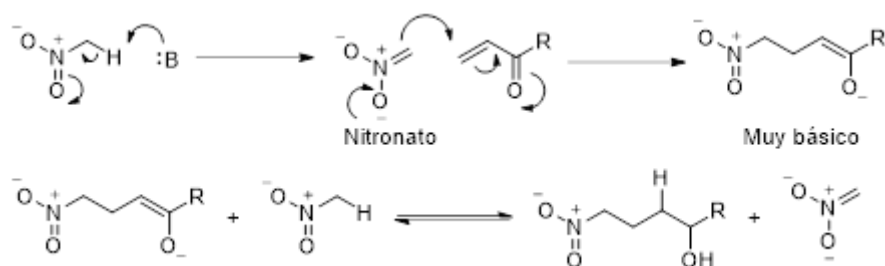


Mecanismo:

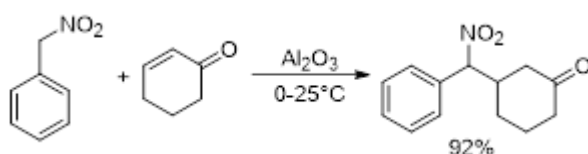


- Reacción de adición de Michael

Los nitronatos son buenos nucleófilos para la adición conjugada de Michael a carbonilos α,β-insaturados, como puede verse a continuación.



La reacción es catalizada aún con bases muy débiles debido a que en la reacción se forma un enolato muy básico que es capaz de desprotonar al nitrocompuesto.



Ésteres de ácidos nítrico y nitroso

Los ésteres de nitrato se obtienen por reacción de alcoholes con ácido nítrico (Figura 3.10). Algunos tienen utilidad en la industria de explosivos, como el trinitrato de propilo, conocido como trinitroglicerina (Figura 3.11).

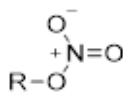


Figura 3.10. Estructura general de un éster de ácido nítrico.

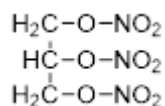


Figura 3.11. Estructura de la trinitroglicerina.

Nitritos

Los nitritos orgánicos (Figura 3.12) se obtienen por reacción de nitritos inorgánicos y alcoholes en presencia de ácido sulfúrico diluido, o por reacción de haluros con alquilo.

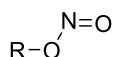
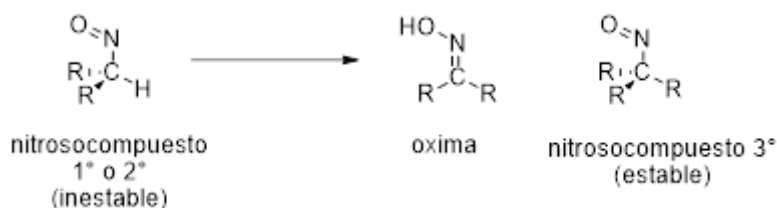


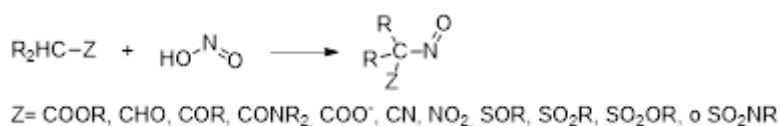
Figura 3.12. Estructura general de un nitrito orgánico.

Nitrosocompuestos

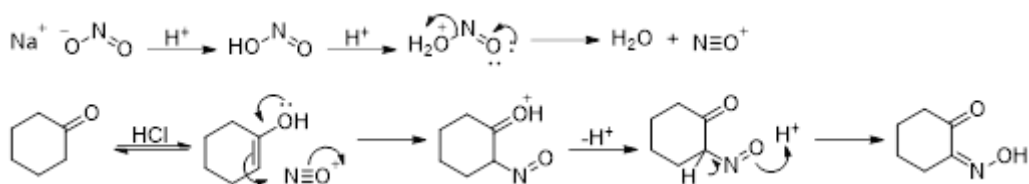
La reacción más típica de los C-nitrosocompuestos es su tendencia a la dimerización reversible, los monómeros son azules o verdes (debido al grupo nitroso) mientras que los dímeros son incoloros. Algunos dímeros son cis y otros trans, poseen estructuras estabilizadas por resonancia. Los nitrosocompuestos primarios y secundarios son especies inestables y suelen formar oximas. Los compuestos nitrosos terciarios son estables ya que no tienen un hidrógeno que pueda tautomerizar.



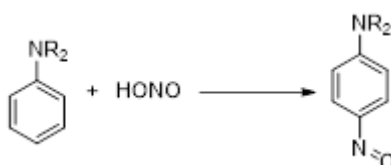
Los nitrosoalcanos se obtienen por nitrosación de enoles.



Mecanismo propuesto para la nitrosación de enoles



La nitrosación de bencenos ocurre sólo en anillos activados hacia la sustitución electrofílica aromática (fenoles y aminas aromáticas terciarias). Las aminas aromáticas primarias dan sales de diazonio, y las secundarias N-nitrosoaminas.



Nitrilos

En el Capítulo 1 ya vimos una introducción a la química de los nitrilos, al considerarlos como derivados de ácidos carboxílicos.

Son compuestos prácticamente neutros, la hibridación *sp* del N hace que no sea básico y por lo tanto no forman sales con los ácidos acuosos.

Sus reacciones se pueden dividir en:

- Reacciones del grupo ciano
- Reacciones de los aniones de nitrilos que tienen H en α

Adiciones al grupo ciano

Las reacciones de adición son análogas a las del grupo carbonilo (Figura 3.13)

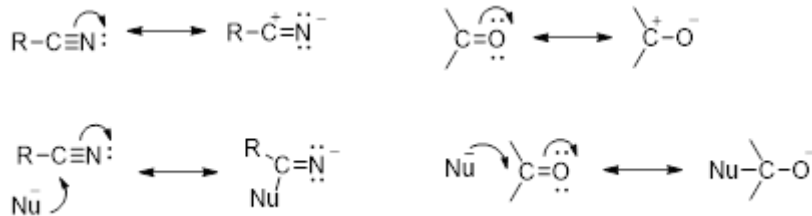
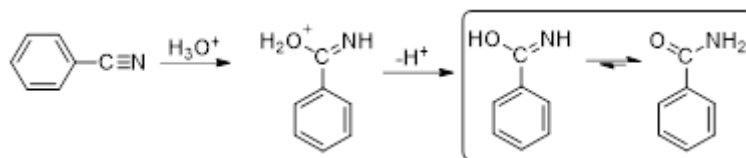
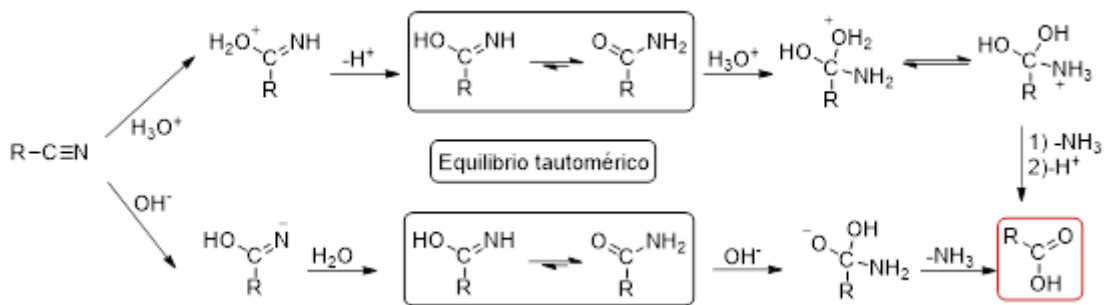
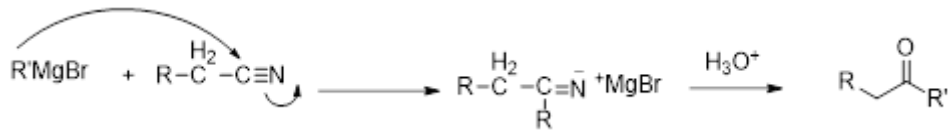


Figura 3.13. Analogía en la reactividad de nitrilos y carbonilos.

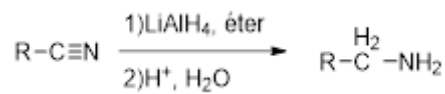
La reacción más conocida y utilizada es la hidrólisis, que puede ocurrir en medio ácido o básico para obtener ácidos carboxílicos. Algunas reacciones de hidrólisis pueden ser detenidas para obtener amidas, como suele pasar con los nitrilos aromáticos.



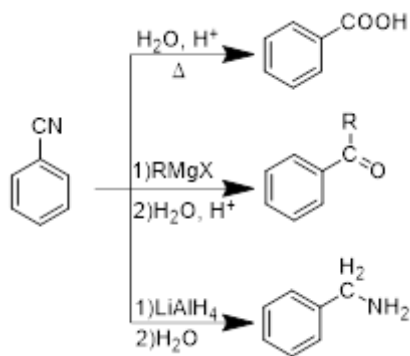
También pueden realizarse reacciones de adición sobre el centro electrofílico del nitrilo por medio del agregado de un reactivo de Grignard, obteniéndose cetonas luego de una hidrólisis ácida de la imina formada.



Los nitrilos también pueden ser reducidos a aminas primarias por reacción con un donador de hidruro fuerte como lo es el tetrahidruro de aluminio y litio.

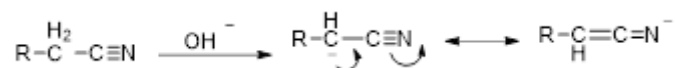


Los benzonitrilos también dan las mismas reacciones de adición nucleofílica al carbonilo:



Reacciones de los nitrilos con H α

Los nitrilos que tienen al menos un H en el C α al grupo ciano reaccionan con bases fuertes para dar aniones, los cuales son buenos nucleófilos y experimentan rápidamente alquilación en el C en vez del N (la monoalquilación es poco práctica).



Isonitrilos

Un isocianuro (también llamado isonitrilo) es un compuesto orgánico con el grupo funcional R-N \equiv C. La funcionalidad se conecta al fragmento orgánico por medio del átomo de nitrógeno, no

por medio del átomo de carbono como se encuentra en su isómero nitrilo, que muestra la conectividad $R-C\equiv N$ (Figura 3.14).



Figura 3.14. Estructura general del grupo nitrilo y el grupo isocianuro.

Los isocianuros se pueden describir mediante dos estructuras de resonancia (Figura 3.15), una con un triple enlace entre el carbono y el nitrógeno y la otra con un doble enlace carbono-nitrógeno. Ambas estructuras son importantes y explican el comportamiento de estos compuestos.



Figura 3.15. Estructuras resonantes en isonitrilos.

Son muy polares, lo cual se manifiesta en sus altos puntos de ebullición.

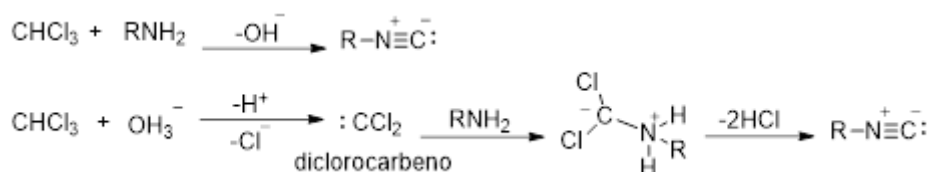
Cuando se calientan los isocianuros con cianuro metálico se convierten en cianuros normales (menos reactivos).

Preparación de isonitrilos

Los isonitrilos pueden prepararse por varias vías:

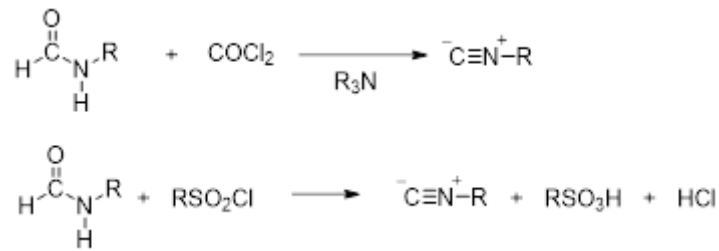
- A partir de aminas primarias (Síntesis de isocianuro de Hofmann)
- Deshidratación de una formamida
- Síntesis de haluros

La *síntesis de isocianuro de Hofmann* consiste en la reacción de cloroformo con aminas primarias en medio básico.



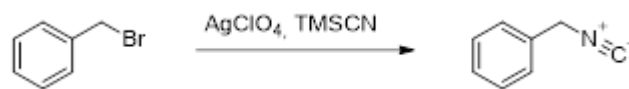
Isocianuros por deshidratación de una formamida

Los isocianuros pueden prepararse por eliminación de agua de una *N*-alquilformamida con fosgeno y una amina terciaria. También puede utilizarse como agente deshidratante cloruro de *p*-toluensulfonilo u oxicluro de fósforo (POCl_3). Estos compuestos son estables frente a bases fuertes, pero se hidrolizan a formamidas en medio ácido. Se reducen a *N*-metilaminas con tetrahidruro de aluminio y litio.



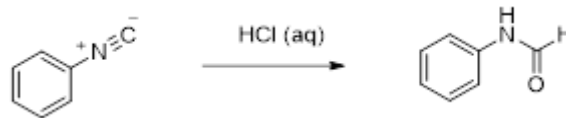
Síntesis de haluros

Consiste en la reacción de un bromuro de bencilo, una sal de plata (como el perclorato de plata) y cianuro de trimetilsililo (TMSCN) para producir isocianuro de bencilo.

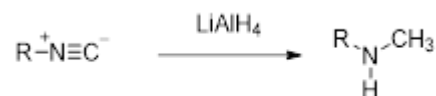


Reacciones de los isonitrilos

Aunque los isonitrilos son estables en condiciones básicas, si los exponemos a un ácido acuoso se hidrolizarán fácilmente a una formamida. Por ejemplo, si se hace reaccionar fenilisocianuro con ácido clorhídrico diluido se obtendrá formanilina (N-fenilformamida).

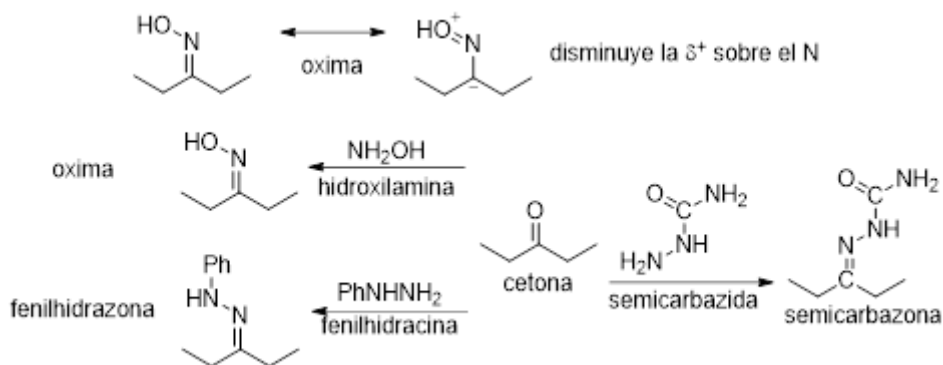


Los isonitrilos, al igual que los nitrilos pueden reducirse con LiAlH_4



Iminas, Oximas, Hidrazonas y Semicarbazonas

Las iminas con átomos electronegativos unidos al N son más estables que sus análogas carentes de este debido a que en las primeras se puede deslocalizar el par de electrones pi. Todos estos compuestos pueden hidrolizarse en medio ácido, retornando al compuesto carbonílico de partida, en el que disminuye la δ^+ sobre el N.



Azocompuestos

Los compuestos que contienen el enlace $-N=N-$ se denominan azoderivados, compuestos azoicos, o azocompuestos. Los azocompuestos aromáticos son sustancias estables, fuertemente coloreadas, que se han utilizado como colorantes económicos a lo largo de más de un siglo.

El azobenceno, $Ph-N=N-Ph$, de color amarillo, es uno de los azocompuestos aromáticos más típicos. Es muy estable térmicamente y no muestra tendencia a perder nitrógeno al calentarlo. Es bastante estable a los oxidantes tradicionales, pero los perácidos lo oxidan a azoxibenceno. Varios agentes reductores lo convierten en hidrazobenceno (por ejemplo, Zn con un álcali).

La reducción con hidrógeno y platino ocasiona la ruptura del enlace $N-N$, obteniéndose anilina. El azobenceno tiene normalmente la configuración *trans*; la irradiación ultravioleta lo convierte en el *cis*-azobenceno, de mayor contenido energético. El *cis*-azobenceno se puede aislar en forma cristalina, pero se isomeriza rápidamente al isómero *trans*, el más corriente.

No poseen propiedades básicas apreciables.

Diazoalcanos

Los diazoalcanos, de fórmula general $R_2C=N_2$, pueden considerarse como iluros de alcano diazonio (Figura 3.16)

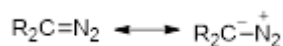


Figura 3.16. Resonancia en los diazoalcanos.

El diazoalcano más sencillo es el diazometano, un gas amarillo venenoso e inestable (Figura 3.17).

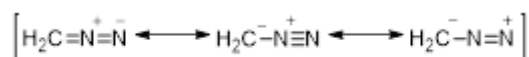
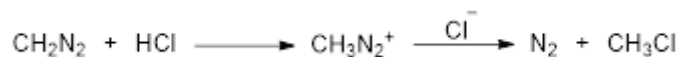


Figura 3.17. Estructura del diazometano.

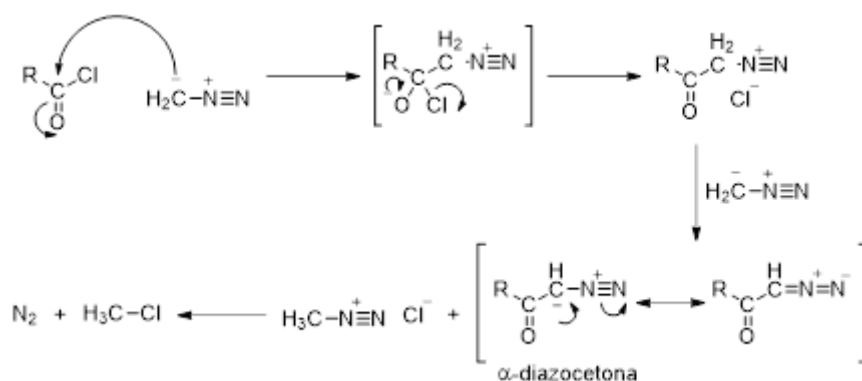
Los sustituyentes atractores de electrones en el alquilo estabilizan el diazoalcano. Ej: α -diazocetonas. El diazometano se destruye rápidamente con los ácidos minerales.

Los azocompuestos alifáticos se descomponen al calentarlos, formándose N_2 y 2 radicales, en solución tienen gran tendencia a formar dímeros.



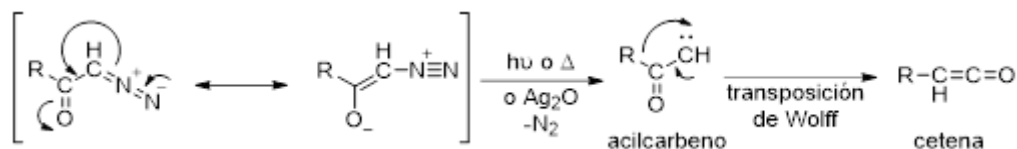
α -Diazocetonas

Suelen ser sólidos cristalinos estables, ya que el carbonilo estabiliza el grupo diazo. Se obtienen por reacción de diazometano con cloruros de ácido.



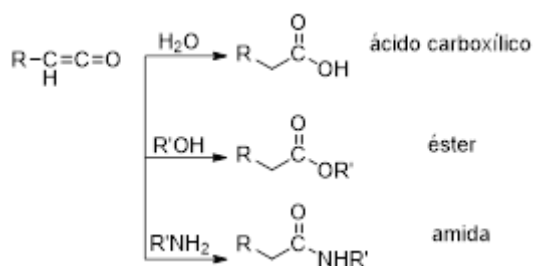
Obtención y utilidad de las cetenas

En el Capítulo 1 ya mencionamos algunos métodos de obtención de cetenas. Estos compuestos también suelen obtenerse por *Transposición de Wolff*, la cual consiste en la pérdida de nitrógeno a partir de una α -diazocetona para dar un cetocarbeno que se transpone a cetena.

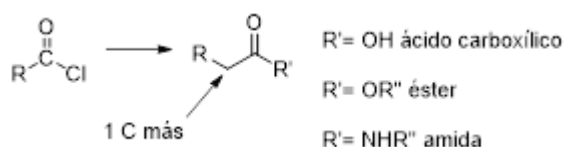


La transposición de Wolff se puede inducir mediante termólisis, fotólisis o catálisis de metales de transición.

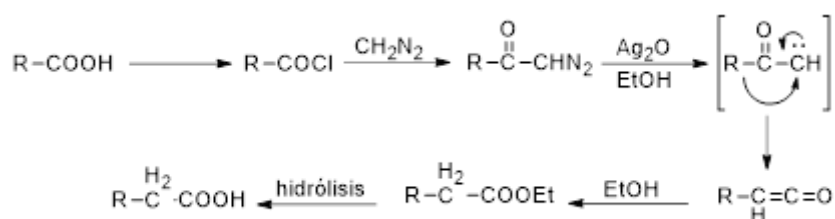
Las cetenas pueden sufrir el ataque de nucleófilos débiles tales como agua, alcoholes, y aminas, para generar derivados de ácidos carboxílicos o someterse a reacciones de cicloadición [2 + 2] para formar anillos de cuatro miembros.



La principal utilidad de estos compuestos es la de obtener ácidos carboxílicos o derivados con un carbono más que si la reacción fuera realizada con el cloruro de ácido correspondiente.



Para convertir un ácido carboxílico de fórmula RCOOH en el ácido homólogo RCH₂COOH puede utilizarse la *reacción de Arndt-Eistert*, cuya etapa clave es la transposición de Wolff.



Sales de diazonio aromáticas

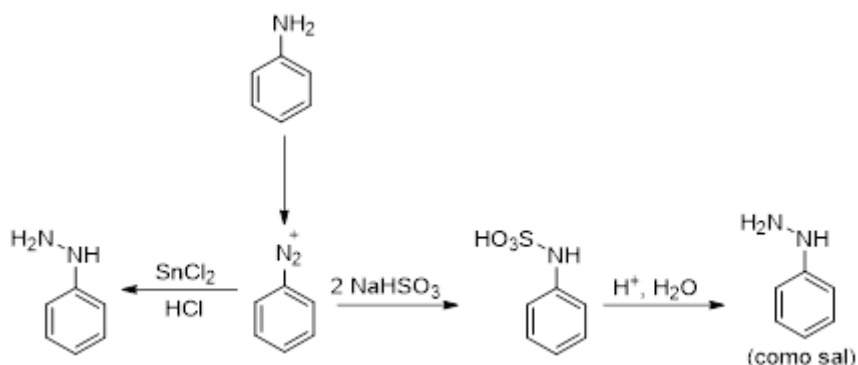
Las sales de diazonio aromáticas (Ar-N₂⁺X⁻) son compuestos muy reactivos que sirven de sustancias intermedias para sintetizar una gran variedad de estructuras aromáticas de varios tipos.

Recordemos que pueden sufrir dos tipos generales de reacciones

- Las que transcurren sin pérdida de nitrógeno
- Las que transcurren con pérdida de nitrógeno

Dentro de las reacciones sin pérdida de nitrógeno se encuentra la reducción del grupo diazonio a hidrazinas mediante el uso de cloruro de estaño (II) o bisulfito de sodio. La reducción con bisulfito produce en realidad un ácido N-sulfónico que se hidroliza fácilmente a la hidracina con un ácido acuoso.

Por ejemplo, la fenilhidrazina se puede preparar a partir de anilina mediante este sencillo procedimiento.

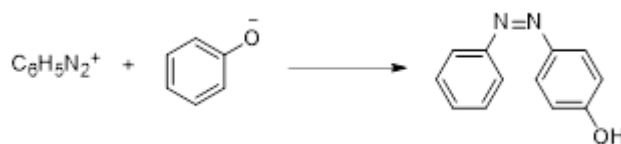


Reacciones con pérdida de nitrógeno

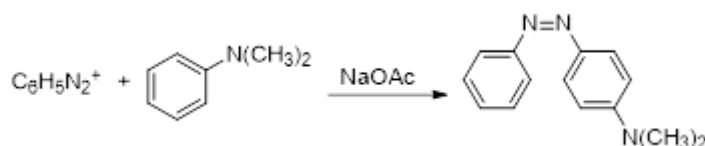
La copulación de una sal de diazonio con anillos aromáticos ricos en electrones (tales como fenoles y aminas) permite obtener azocompuestos, tal como vimos en el capítulo anterior.

Es así como las sales de diazonio atacan a las aminas aromáticas y a los fenóxidos, generalmente en la posición *para*, dando azocompuestos. Esta reacción, conocida desde hace más de un siglo, se denomina “copulación” y ha proporcionado el método para fabricar millares de azocompuestos que se han empleado como colorantes.

Los ejemplos más sencillos son la copulación fenólica y la copulación con aminas:

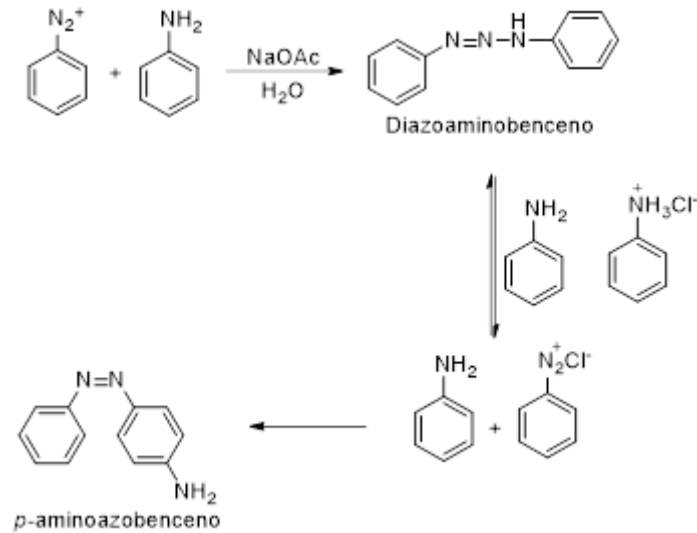


Copulación fenólica



Copulación con aminas

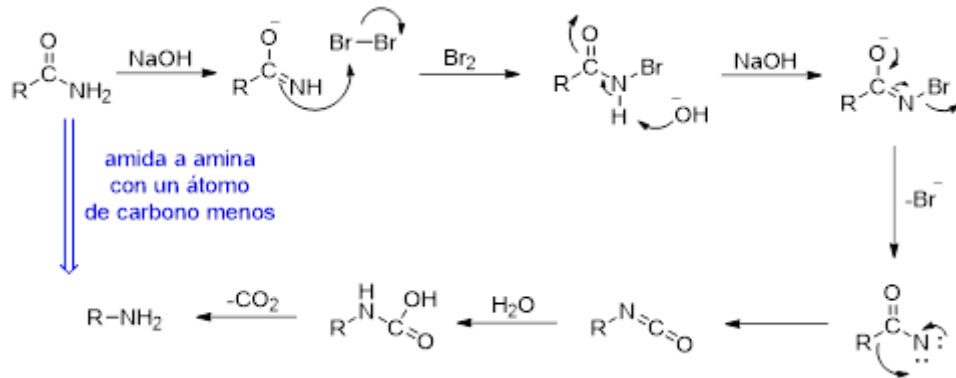
La copulación en el nitrógeno del ion bencenodiazonio con la anilina origina diazoaminobenceno, un compuesto amarillo y cristalino. Cuando se calienta el diazoaminobenceno con anilina y con cloruro de anilinio durante algún tiempo, parece que sufre una transposición, obteniéndose como resultado *p*-aminoazobenceno, un compuesto más estable. En realidad, esta “transposición” consiste en la disociación del producto inestable resultante de la copulación en el nitrógeno (el diazoaminobenceno), que está favorecido cinéticamente para formar anilina y $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+\text{Cl}^-$ los cuales se recombinan lentamente para dar el producto estable (es decir, favorecido termodinámicamente) resultante de la copulación en el carbono que fue estudiada en el capítulo anterior.



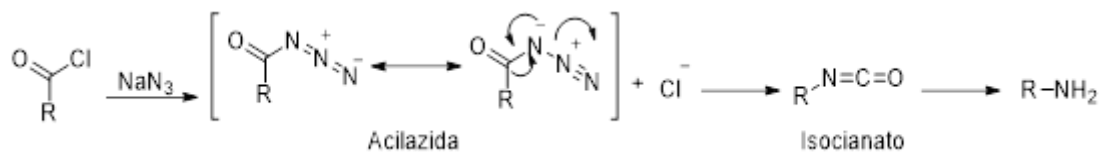
Isocianatos

Los compuestos orgánicos que presentan la función química R-NCO son denominados isocianatos. Estos son productos de partida en diversos procesos químicos, entre otros, en la obtención de los poliuretanos. Los isocianatos se obtienen como compuestos intermedios en la transposición de Hofmann de amidas y en la transposición de Curtius de acilazidas.

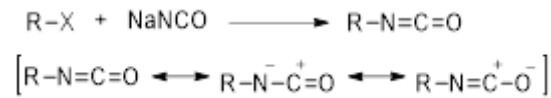
Transposición de Hofmann de amidas



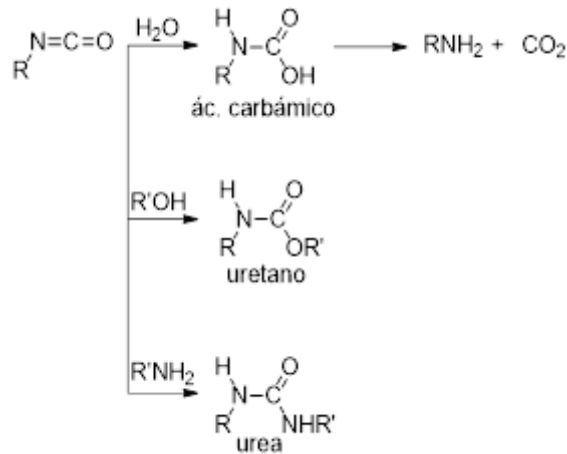
Transposición de Curtius de acilazidas



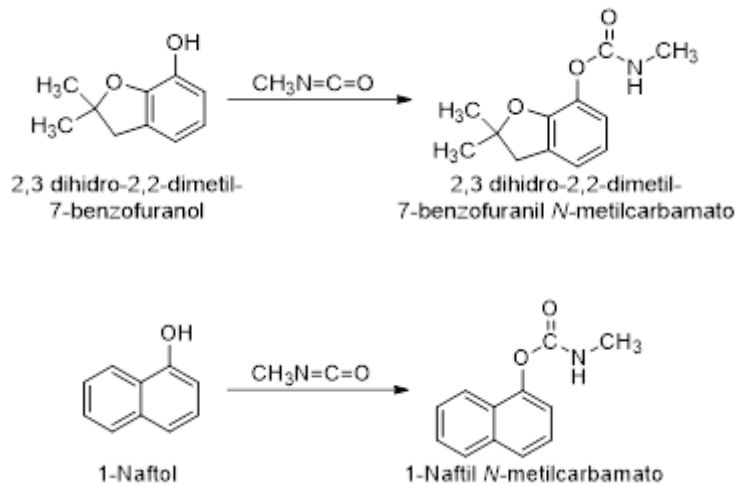
En el laboratorio se pueden obtener a partir de la reacción de sustitución nucleofílica de un halogenuro de alquilo utilizando como nucleófilo una sal de isocianato inorgánica.



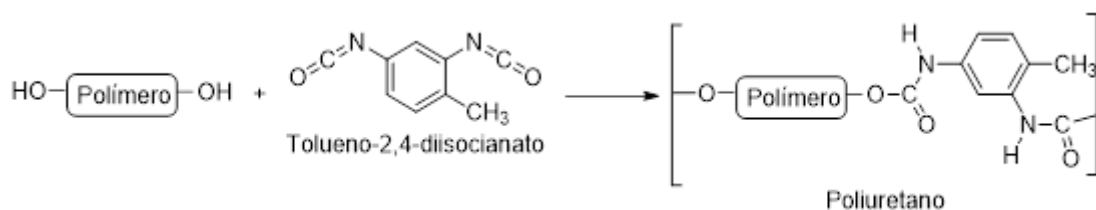
El carbono del grupo isocianato es muy deficiente en electrones y reacciona fácilmente con agua, alcoholes y aminas dando amidas del ácido carbónico.



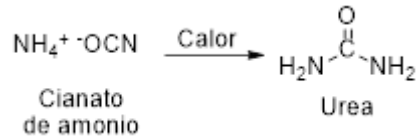
Varios uretanos tienen utilidad como insecticidas, conocidos como carbamatos.



Por ataque nucleofílico de dioles sobre diisocianatos pueden obtenerse polímeros denominados poliuretanos. Por lo general el diol es un polímero de baja masa molecular con grupos hidroxilo en los extremos y el diisocianato suele ser tolueno-2,4-diisocianato.



Curiosamente, si bien las ureas como familia pueden ser sintetizadas como se describió anteriormente, la urea como tal fue el primer compuesto orgánico sintetizado. Wöhler (1828) la sintetizó por descomposición térmica del cianato de amonio:



Azidas

Las azidas son compuestos que tienen presente un grupo $-\text{N}_3$ (Figura 3.18).

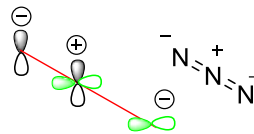
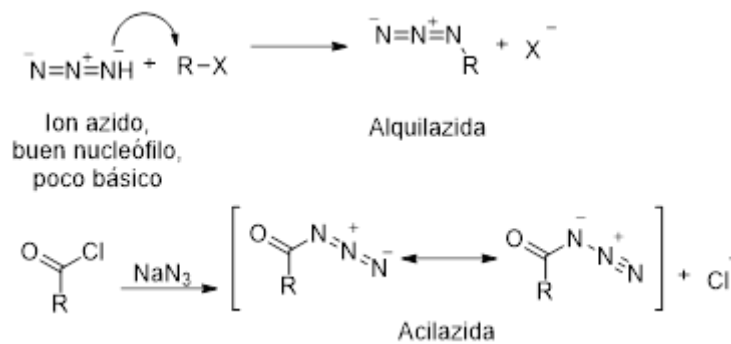


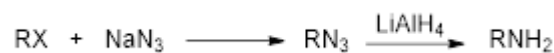
Figura 3.18. Disposición electrónica de los nitrógenos de una azida.

Dependiendo de la cadena que esté directamente unida a ese grupo podemos clasificarlas como alquilazidas ($\text{R}-\text{N}_3$), arilazidas ($\text{Ar}-\text{N}_3$), acilazidas ($\text{R}-\text{CON}_3$) y sulfonilazidas ($\text{R}-\text{SO}_2\text{N}_3$).

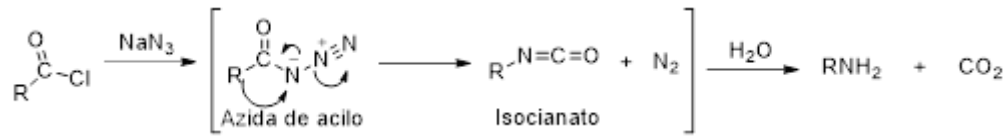
La preparación de estos compuestos es por sustitución a partir de azida sódica.



Las alquilazidas pueden ser reducidas a aminas primarias por medio de reacción con hidrógeno molecular utilizando platino o zinc como catalizadores en medio ácido o por reducción con tetrahidruro de aluminio y litio.



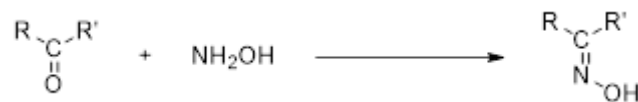
Tanto las alquil como las acilazidas son inestables térmicamente y pierden N_2 (transposición de Curtius):



Compuestos derivados de la hidroxilamina (NH_2OH)

Oximas

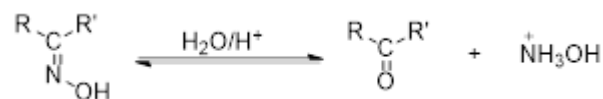
Son los derivados orgánicos más importantes de la hidroxilamina. Se preparan por reacción directa de la hidroxilamina con cetonas. Son compuestos anfóteros, bases muy débiles que forman sales sólo con los ácidos minerales concentrados y son también ácidos muy débiles, se suelen disolver en álcalis acuosos, precipitándolas de nuevo el CO_2 .



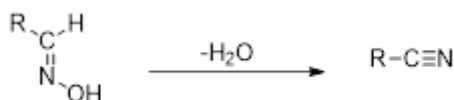
La reducción de una oxima a amina primaria suele ser una reacción muy útil que puede llevarse a cabo mediante variadísimas condiciones reductoras (H_2 y Ni Raney, Zn/AcH o $AlLiH_4$).



Las oximas se hidrolizan a compuestos carbonílicos y sales de hidroxilamina cuando se las calienta con ácidos minerales en solución acuosa.

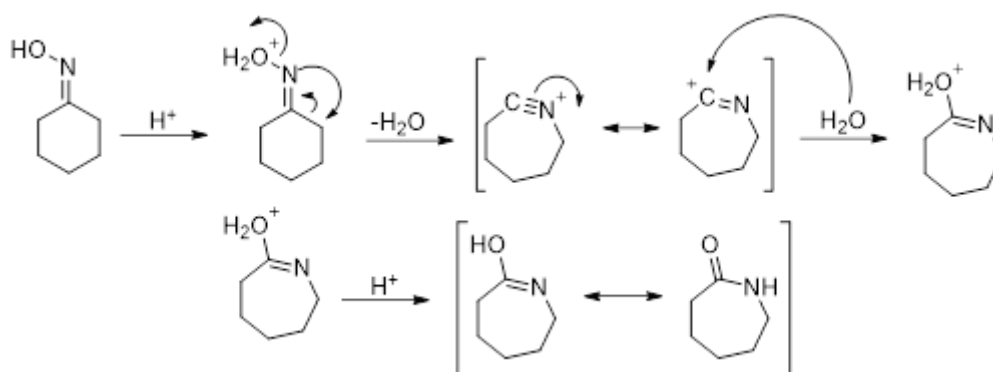


Las oximas de los aldehídos (aldoximas) se deshidratan fácilmente para obtener nitrilos.



Las cetoximas experimentan transposición total a amidas cuando se las calienta con H_2SO_4 , ácido polifosfórico, pentacloruro de fósforo o cloruro de tionilo y posterior agregado de agua (*transposición de Beckmann*), un ejemplo importante es la transposición de la oxima de la ciclohexanona a caprolactama, producto intermedio en la fabricación de una fibra sintética, el nylon-6. Frecuentemente, resulta posible aislar las formas *syn* y *anti* de las oximas derivadas de cetonas aromáticas, ya que cada isómero al transponerse produce una amida diferente.

Obtención de nylon-6 por transposición de Beckmann:



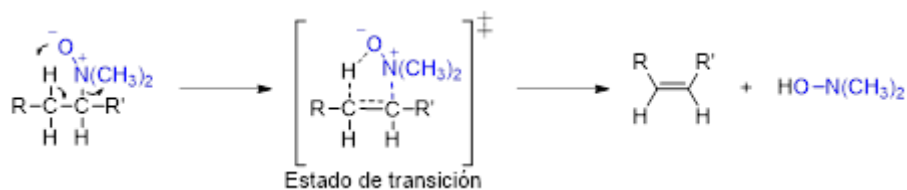
N-Óxidos

Los óxidos de las aminas terciarias (Figura 3.19) son auténticos iones dipolares equivalentes a N, N, N-trialquilhidroxilaminas.



Figura 3.19. N-óxido de amina terciaria.

La *eliminación de Cope* es un excelente método de síntesis de alquenos.

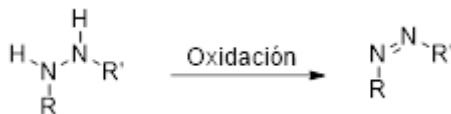


Derivados de la hidrazina

Hidrazinas sustituidas

Se condensan con aldehídos y cetonas para dar hidrazonas sustituidas, que se emplean como derivados sólidos de los estos. La 2,4-dinitrofenilhidrazina es la más útil y versátil por sus

hidrazonas estables, coloreadas y de alto punto de fusión. La oxidación de las hidrazinas N, N'-disustituídas produce diimidias disustituídas estables, conocidas como azocompuestos.



Hidrazonas

Las hidrazonas (Figura 3.20) son las mono iminas de la serie de hidracinas. La hidrólisis rompe las hidrazonas dando hidrazina y compuestos carbonílicos, la facilidad de la hidrólisis varía con la estructura de la molécula, en particular con la basicidad de la porción de hidrazina.

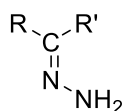
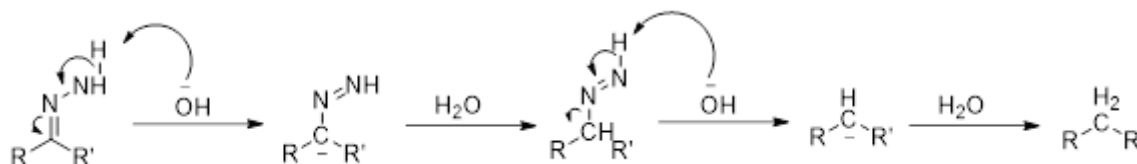


Figura 3.20. Estructura general de las hidrazonas.

Las hidrazonas sin sustituir son inestables y reaccionan con las bases fuertes dando N₂ e hidrocarburo (*reducción de Wolff-Kishner*). La oxidación suave de las hidrazonas no sustituidas con HgO o MnO₂ en un solvente inerte da diazocompuestos.

Mecanismo de la reducción de Wolff- Kishner



CAPÍTULO 4

Compuestos del azufre y fósforo

*Matías N. Pila, Danila L. Ruiz, Diego D. Colasurdo
y Patricia E. Allegretti*

Varios grupos funcionales interesantes contienen azufre y fósforo como elementos centrales. Aunque estas clases de compuestos no son tan corrientes como los que contienen oxígeno y nitrógeno, algunos poseen intenso interés en bioquímica o como intermediarios en diversas síntesis.

Ambos elementos están situados en el mismo período de la tabla periódica, el fósforo en el mismo grupo que el nitrógeno y el azufre en el mismo que el oxígeno. Es por ello por lo que es dable esperar que existan semejanzas en la química de las funciones análogas entre los elementos del mismo grupo.

Recordemos que los elementos del tercer período son menos electronegativos y más polarizables que los correspondientes al segundo período y estas variaciones dan lugar a diferencias cuantitativas significativas en su química. Además, poseen números de oxidación superiores y forman compuestos que no existen en la química de oxígeno y nitrógeno.

Comenzaremos a estudiar los compuestos del azufre.

Compuestos del azufre

				8A
4A	5A	6A	7A	He
C	N	O	F	Ne
Si	P	S	Cl	Ar

Figura 4.1 Posición del azufre en la tabla periódica.

Debido a su posición en la tercera fila (Figura 4.1), el azufre puede expandir su octeto de la capa más externa.

Los compuestos más importantes que poseen azufre se muestran en la Figura 4.2.

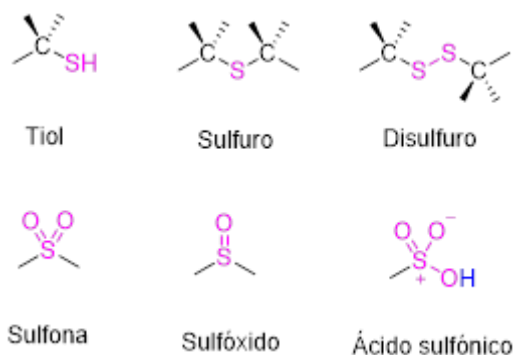


Figura 4.2. Compuestos del azufre.

Propiedades generales

Los compuestos de azufre son de gran importancia en diversas operaciones industriales y además participan en variados procesos metabólicos.

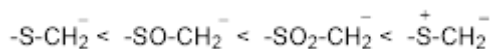
Son más nucleofílicos que sus análogos oxigenados debido a que el azufre es más grande y más polarizable que el oxígeno. Además, el azufre, a diferencia del oxígeno, presenta diferentes estados de oxidación.

La mayoría de sus reacciones ocurre directamente sobre el átomo de azufre.

-2	-1	0	+2	+4	+6
H_2S	$\text{R}-\ddot{\text{S}}-\ddot{\text{S}}-\text{R}$ sulfuros	S elemental	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{R}$ sulfonas	SO_2	SO_3
$\text{R}-\ddot{\text{S}}\text{H}$ tioles		$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{R}$ sulfóxidos	$\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{OH}$ ácidos sulfínicos	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{OH})_2$ ácidos sulfónicos	$\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{OR})_2$ ésteres sulfatos
$\text{R}-\ddot{\text{S}}-\text{R}$ sulfuros		$\text{R}-\ddot{\text{S}}-\text{OH}$ ácidos sulfénicos		$\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{OR}$ ésteres sulfitos	
$\text{R}-\overset{+}{\text{S}}-\text{R}$ iones sulfonio					

Tabla 4.1. Estado de oxidación del azufre en distintos compuestos.

Los carbaniones adyacentes a un átomo de azufre están estabilizados. Como el azufre es más electropositivo en los estados de coordinación más altos, la estabilidad del carbanión está favorecida tanto por la participación de los orbitales *d* como por interacciones coulombianas. La estabilidad de un carbanión adyacente a un átomo de azufre aumenta en el orden:



A continuación, estudiaremos cada una de las familias de compuestos.

Tioles (mercaptanos)

Los tioles R-SH, poseen una relación obvia con los alcoholes. Según la IUPAC, el nombre del anillo se combina con el sufijo tiol, de acuerdo con el sistema utilizado para los alcoholes (Figura 4.3).

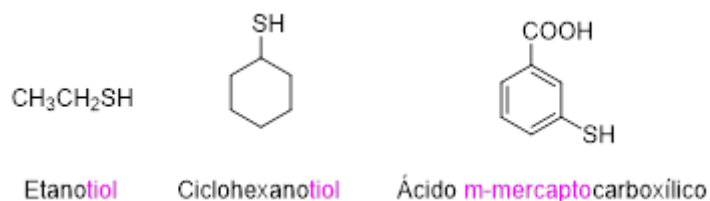


Figura 4.3. Ejemplos de tioles en la naturaleza.

Son más ácidos y volátiles que los alcoholes análogos y se reconocen por sus desagradables olores.

Dado que la nariz es muy sensible para detectar etanotiol, llegado a poner de manifiesto una parte en 5 billones de partes de aire, se añade una pequeña cantidad a gases como el butano, que son prácticamente inodoros como un sistema eficaz de alarma para detectar fugas.

Las principales diferencias estructurales entre el metanotiol y el metanol son que el enlace C-S es 0,4 Å mayor que el enlace C-O y que el ángulo C-S-H es bastante más agudo que C-O-H.

En los tioles, al igual que en el H₂S el azufre utiliza orbitales ricos en carácter p para formar los enlaces. La barrera de rotación en torno al enlace C-S es idéntica a la del C-O en el metanol, 1,1 kcal.mol⁻¹.

El enlace de hidrógeno S-H...S es mucho más débil que el O-H...O. Esto se refleja en los puntos de ebullición (Figura 4.4), los tioles tienen puntos de ebullición que son casi normales para su peso molecular, generalmente hierven a temperaturas un poco mayores que los cloruros correspondientes.

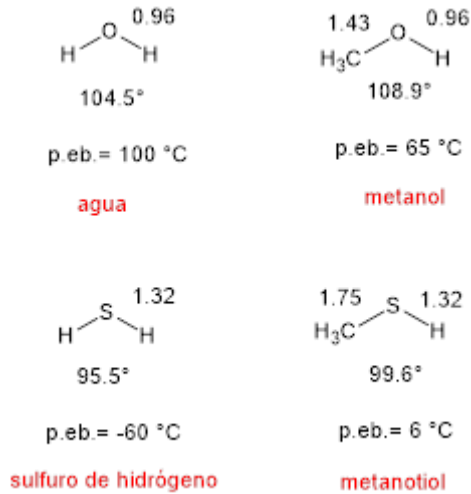


Figura 4.4. Diferencias en los puntos de ebullición de tioles y sus análogos oxigenados.

Los tioles son menos solubles en agua y otros disolventes polares que los alcoholes de similar peso molecular.

El sulfuro de hidrógeno no es un grupo saliente tan efectivo como el agua, y los tioles no reaccionan con reactivos como el bromuro de hidrógeno para dar bromuros de alquilo.

Los tioles y sus aniones son más nucleófilos que los alcoholes y alcóxidos respectivamente debido al mayor tamaño de los orbitales híbridos sp^3 donde se alojan los pares sin compartir (Figura 4.5).

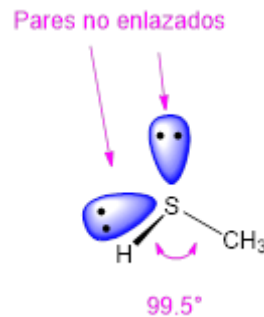
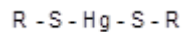


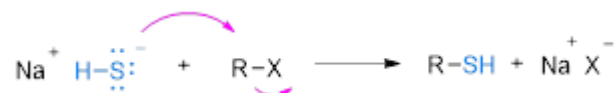
Figura 4.5. Geometría molecular de los tioles.

Una propiedad característica de los tioles es su capacidad para formar sales de mercurio insolubles de la forma:



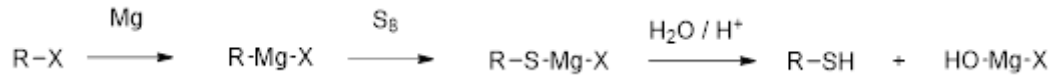
Síntesis

- El método general consiste en la reacción de un haluro de alquilo con hidrosulfuro de sodio:

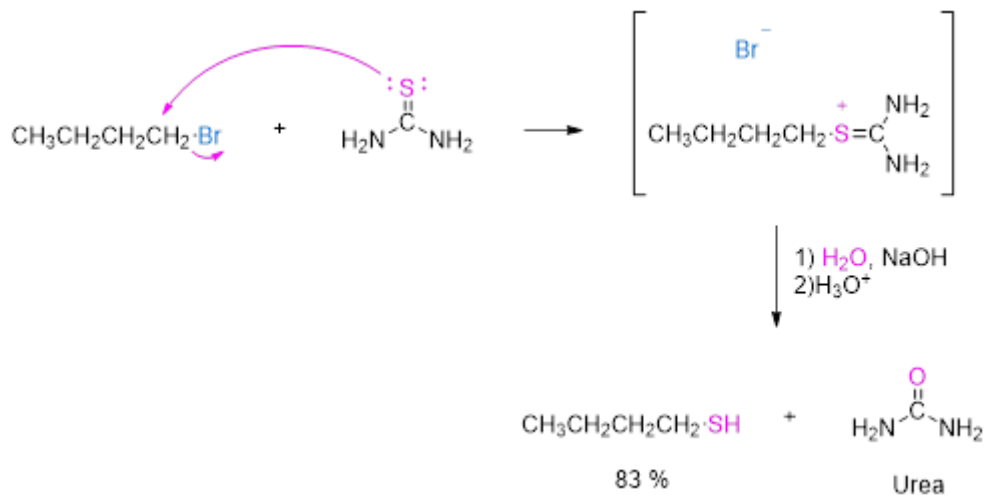


El principal inconveniente de esta reacción es que se obtienen cantidades apreciables de sulfuro, a menos que se emplee un gran exceso del hidrosulfuro.

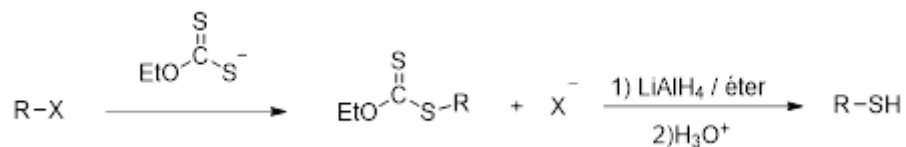
- A partir de un reactivo de Grignard:



- Un método más efectivo es la alquilación de la tiourea, que es muy nucleófila:



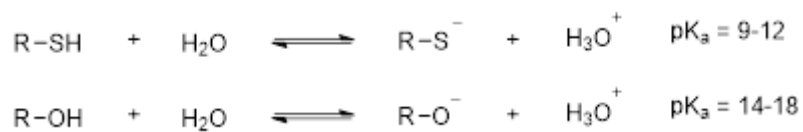
- A partir de un xantato:

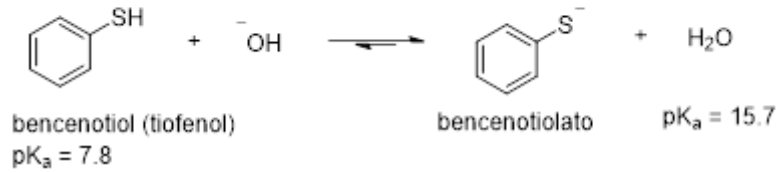


Reacciones

- Una de las semejanzas entre la química de los tioles y la de los alcoholes es que ambos son ácidos débiles. No obstante, al igual que el HCl es un ácido más fuerte en solución acuosa que el HF, los compuestos RSH son bastante más ácidos que los correspondientes ROH.

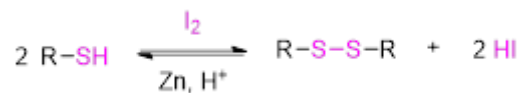
Los tioles son más ácidos que el agua y que los alcoholes análogos.





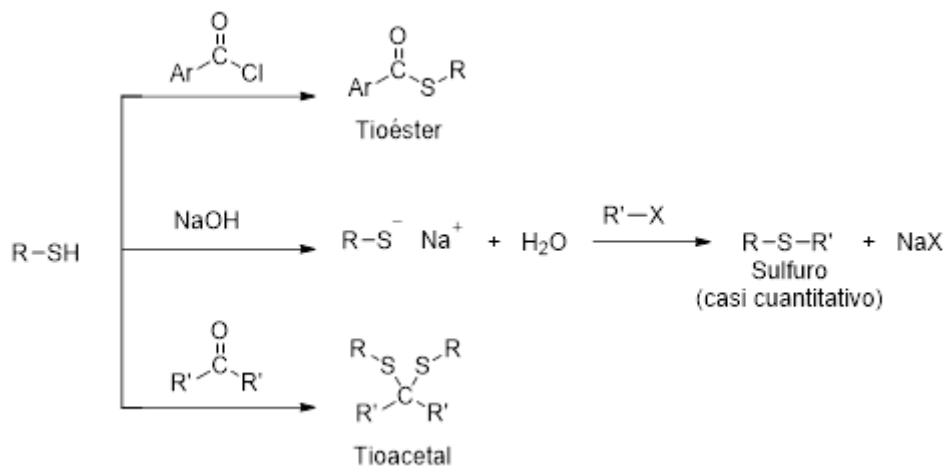
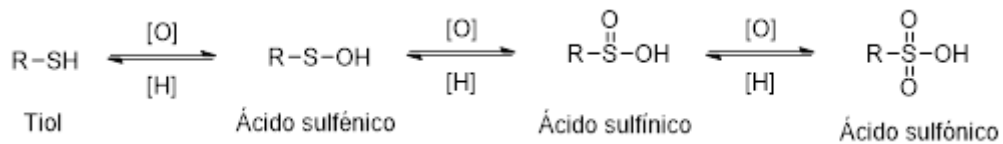
Por lo tanto, al contrario que los alcoholes, los tioles se pueden convertir cuantitativamente en los aniones correspondientes en solución acuosa.

- A diferencia de sus análogos oxigenados, se oxidan fácilmente con oxidantes suaves como I_2 , Br_2 , HOCl u O_2 (en presencia de cobre o hierro como catalizador), convirtiéndose en disulfuros:

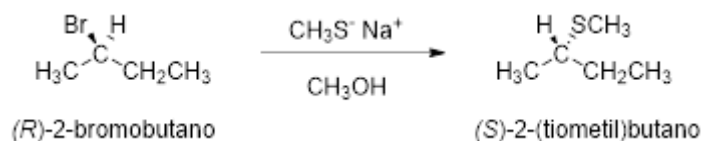


Para regenerar el tiol se puede utilizar como reductor litio en amoníaco líquido.

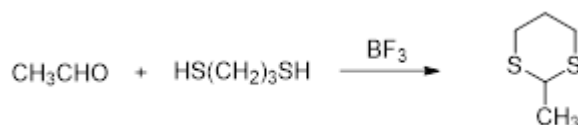
- Los agentes oxidantes fuertes como el HNO_3 , KMnO_4 o H_2O_2 provocan la posterior oxidación del disulfuro a ácido sulfónico.



- Debido a que el azufre es más grande y más polarizable que el oxígeno, los tiolatos son mejores nucleófilos que los alcóxidos, dando reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular en sustratos secundarios con buenos rendimientos.



- Al igual que los 1,2 y 1,3-dioles, los 1,2 y 1,3 ditioles análogos reaccionan con aldehídos y cetonas en presencia de catálisis ácida para dar tioacetales cíclicos.



Sulfuros (tioéteres)

Los sulfuros tienen relación con los éteres. Se nombran de forma análoga a los mismos, los nombres de los dos grupos alquilo van precedidos por la palabra sulfuro.

Según la IUPAC, los sulfuros se nombran como alquiltioalcanos. El prefijo alquiltio- es análogo al de alcoxi- y se refiere al grupo RS-. Al igual que en los éteres, se toma como principal el mayor de los grupos alquilo (Figura 4.6).

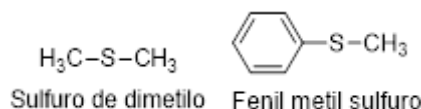


Figura 4.6. Ejemplos de sulfuros.

En el caso del sulfuro de dimetilo, el ángulo C-S-C es bastante pequeño (98,9) correspondiente a enlaces C-S en los que el azufre utiliza un alto porcentaje de sus orbitales 3p.

El dimetilsulfuro tiene un punto de ebullición mayor que su homólogo de oxígeno debido al mayor tamaño y polarizabilidad del átomo de azufre (Figura 4.7).

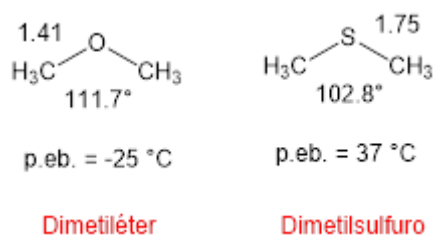


Figura 4.7. Comparación de p.e y ángulos de enlace de un sulfuro y su análogo oxigenado.

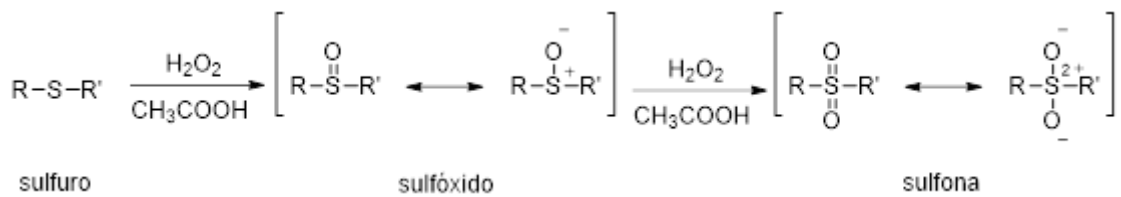
Síntesis

Se preparan fácilmente mediante síntesis de Williamson.



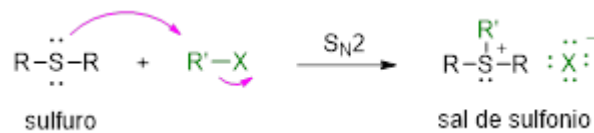
Reacciones

- Los sulfuros son mucho más reactivos que los éteres. Son fácilmente oxidados a sulfóxidos y sulfonas con peróxido de hidrógeno y ácido acético.

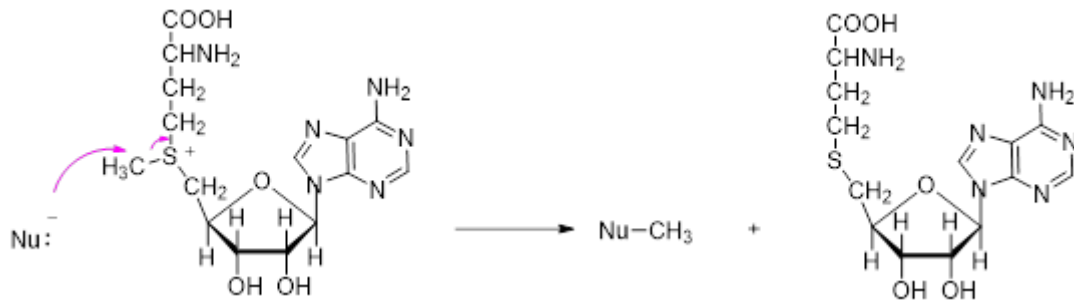


Con 1 equivalente se puede obtener el sulfóxido.

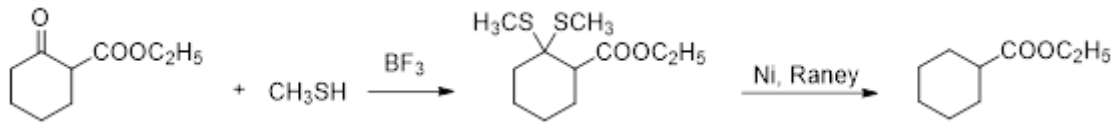
- A diferencia de los éteres, los sulfuros reaccionan con RX:



Las sales de sulfonio son excelentes alquilantes. Cuando las sales de trialquilsulfonio se calientan, la reacción se revierte. La naturaleza utiliza mucho esta reacción S_N2. El compuesto S-adenosilmetionina es un agente metilante en reacciones S_N2 bioquímicas, catalizadas por enzimas, puede considerarse como el equivalente al ioduro de metilo en los seres vivos.



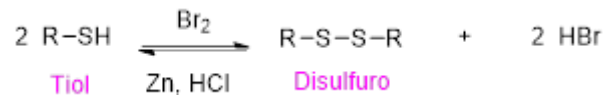
El enlace C-S se puede romper con ciertos reactivos, siendo el más común el níquel Raney. En la reacción se obtienen los hidrocarburos correspondientes, que se forman por hidrogenólisis de cada uno de los enlaces C-S.



Disulfuros

Síntesis

Se obtienen por oxidación de tioles con oxidantes suaves:



Reacciones

- La reducción a tiol se puede efectuar con bisulfito de sodio, sodio en éter, o hidruro de aluminio y litio.

La formación y la reducción de los enlaces disulfuro es un proceso biológico de gran importancia. La unión disulfuro existe en proteínas y hormonas y la reacción redox desempeña un papel importante en la biología molecular. Se ha sugerido que esta reacción puede formar parte del mecanismo de la memoria del cerebro.

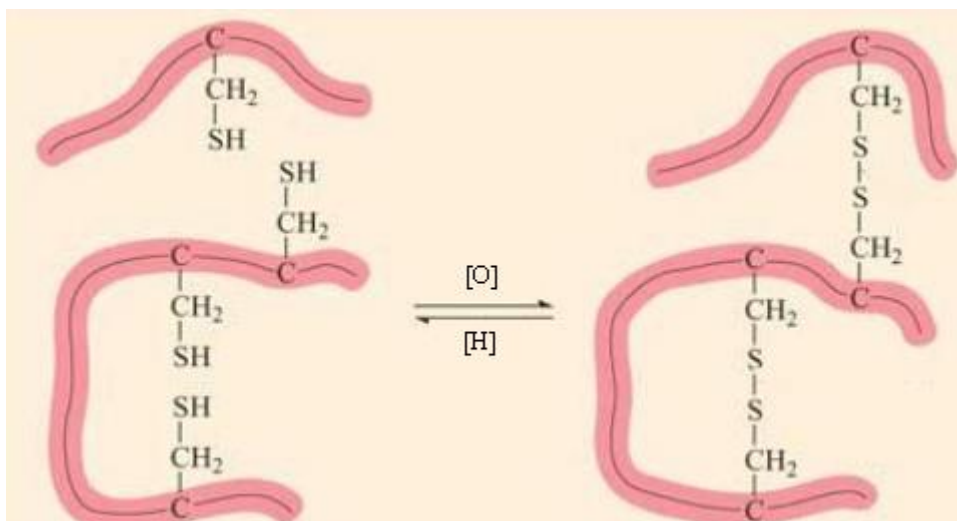
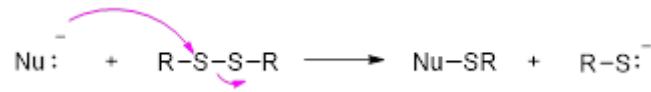


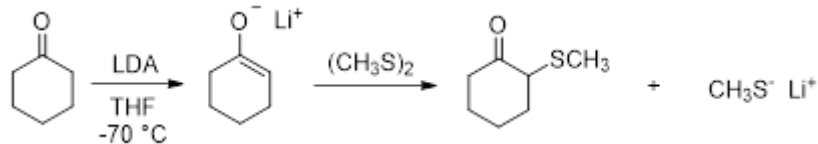
Figura 4.8. Reversibilidad de los puentes disulfuro presentes en proteínas.

Las ondas o alisados «permanentes» del cabello se consiguen reduciendo los puentes disulfuro de la proteína y rehaciéndolos cuando el cabello ha adoptado la forma deseada.

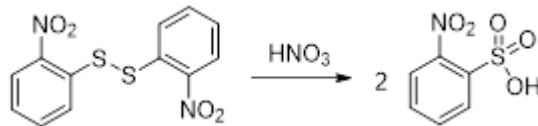
- El enlace S-S de los disulfuros se puede romper por nucleófilos



Un posible interés sintético de esta reacción se encuentra en la tiolación de enolatos de cetonas y ésteres.



- Los oxidantes fuerte como KMnO_4 o HNO_3 oxidan a los disulfuros a ácidos sulfónicos.



Ácidos alcanosulfónicos

Los ácidos sulfónicos contienen el grupo funcional $-\text{SO}_3\text{H}$ unido a un carbono (Figura 4.9).

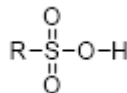


Figura 4.9. Estructura básica de un ácido alcanosulfónico.

Pueden considerarse como derivados del ácido sulfúrico, en el cual un grupo hidroxilo ha sido sustituido por un grupo alquilo o arilo. Poseen fuerza ácida semejante a la del ácido sulfúrico.

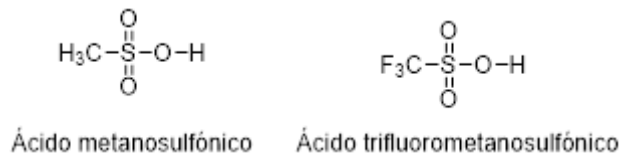
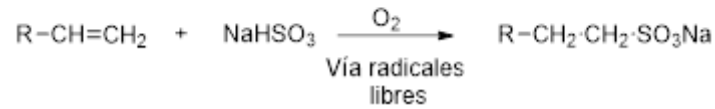
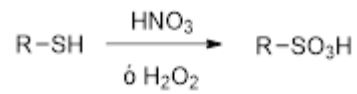


Figura 4.10. Ejemplos de ácidos alcanosulfónicos.

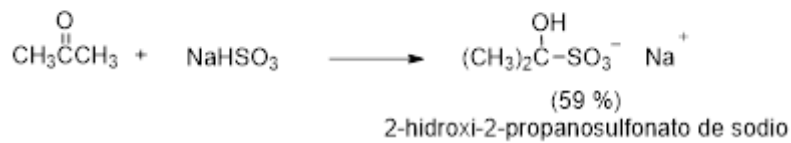
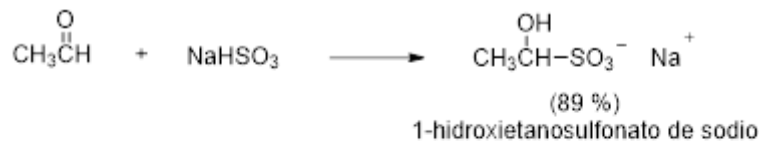
Debido al efecto inductivo de los tres átomos de F, el ácido trifluorometanosulfónico es uno de los ácidos más fuertes que se conocen.

Síntesis

- Los ácidos alcano sulfónicos se pueden preparar de diversas formas, como se muestra a continuación.

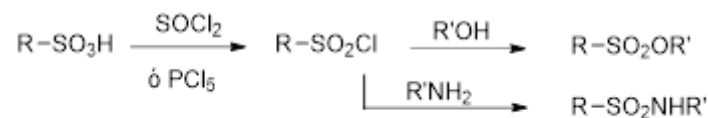


- Las sales sódicas de los ácidos α -hidrosulfónicos se obtienen mediante la adición de bisulfito sódico a los aldehídos y a algunas cetonas.



Reacciones

Las amidas y los ésteres de los ácidos sulfónicos no se obtienen directamente a partir de los ácidos, sino de los cloruros de sulfonilo. De hecho, el mejor método para preparar ésteres de ácidos sulfónicos es a partir de cloruro de sulfonilo.



R = alquilo o arilo

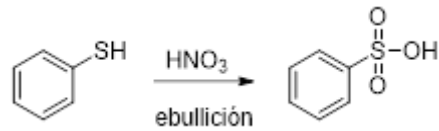
Al igual que los sulfatos de alquilo, los alcanosulfonatos son potentes agentes alquilantes debido a que el ion sulfonato es un buen grupo saliente.

Ácidos arenosulfónicos

Síntesis

Los ácidos arenosulfónicos son más comunes que los alifáticos debido a que son fáciles de obtener mediante reacciones de sustitución electrofílica (sulfonación).

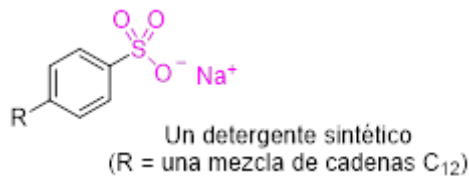
Otro método de obtención es por medio de la oxidación de tioles aromáticos con ácido nítrico a ebullición.



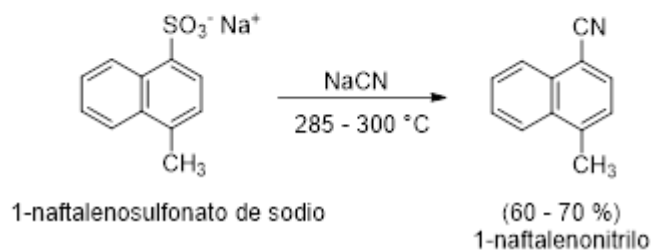
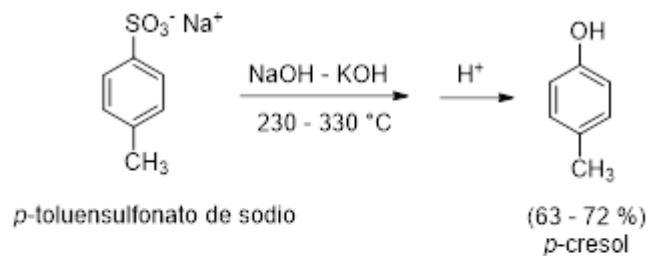
Reacciones

- Los ácidos arenosulfónicos son ácidos fuertes, con una fuerza análoga a la del HCl. Se disocian por completo en solución acuosa y son bastante solubles en agua, lo que constituye un problema para su aislamiento, por lo que los productos de las reacciones de sulfonación se suelen aislar en forma de sales.

Las sales sódicas de los ácidos benzenosulfónicos que posean una cadena lateral alquímica larga actúan como detergentes. La parte sulfonato es hidrófila y se disuelve en agua, mientras que la del alcano es hidrófoba y soluble en grasas, la combinación de las dos sirve para emulsionar las sustancias grasas. Los detergentes, sales de ácidos alquilbenzenosulfónico, se obtienen por sulfonación del alquilbenzeno y luego tratamiento con hidróxido.

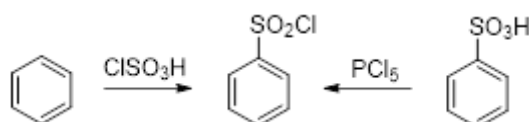


El grupo sulfonato de los ácidos sulfónicos aromáticos se puede reemplazar mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática, requiriéndose condiciones drásticas como fusión con NaOH u otras sales a temperaturas de 200-300°C.

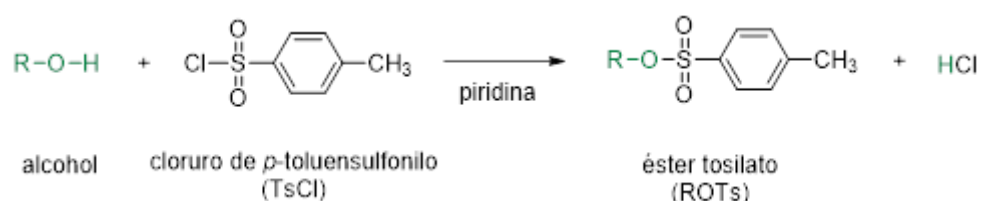


Las condiciones de reacción son compatibles con muy pocos grupos funcionales, por lo que el alcance de la reacción es restringido.

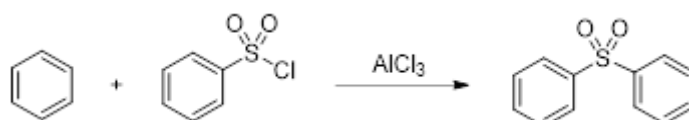
- Al igual que los ácidos sulfónicos alifáticos, una de las reacciones más importantes de los ácidos arenosulfónicos es su transformación en el correspondiente cloruro de sulfonilo, lo que se realiza generalmente tratando la sal sódica con PCl_5 o POCl_3 o por medio de una sulfonación de los compuestos aromáticos con ácido clorosulfónico.



- El cloruro de *p*-toluensulfonilo (cloruro de tosilo) se utiliza para preparar ésteres *p*-toluensulfonato (tosilatos) a partir de alcoholes.



- Los cloruros de sulfonilo dan bien la acilación de Friedel y Crafts, produciendo sulfonas aromáticas.



Por reacción de los cloruros de sulfonilo con el amoníaco y las aminas se obtienen las correspondientes sulfonamidas. Muchos de estos compuestos tienen importantes aplicaciones en medicina como agentes antibacterianos.

Ésteres sulfato

El ácido sulfúrico es un ácido inorgánico dibásico fuerte, con un $\text{p}K_1 \sim -5$ y un $\text{p}K_2 \sim 1,99$.

Se conocen mono y diésteres del ácido sulfúrico. Al igual que lo que sucede con el ácido sulfúrico, sus ésteres se consideran a menudo como híbridos de resonancia de formas que contienen un azufre con el octeto expandido (Figura 4.11).

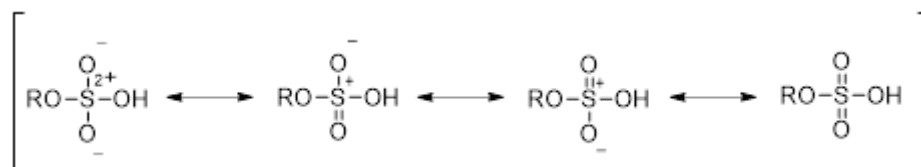


Figura 4.11. Estructuras resonantes del grupo sulfato.

Los diésteres del ácido sulfúrico se nombran combinando el nombre (s) del grupo alquilo con la palabra sulfato como si se tratara de sales del ácido sulfúrico (Figura 4.12).

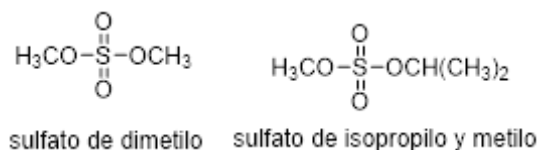


Figura 4.12. Ejemplos de diésteres sulfato.

Los monoésteres se nombran como sulfatos ácidos de alquilo (Figura 4.13).

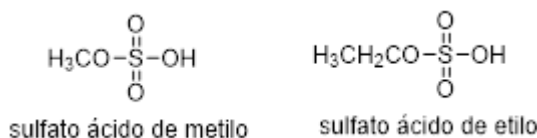


Figura 4.13. Ejemplos de monoésteres sulfato.

Los sulfatos de dialquilo son compuestos muy polares y, por lo general, tienen puntos de ebullición bastante altos. Su solubilidad en agua es sorprendentemente baja.

Los sulfatos ácidos de alquilo son tan ácidos como el ácido sulfúrico. Forman con facilidad sales inorgánicas que se nombran como sulfatos de alquilo y metal.

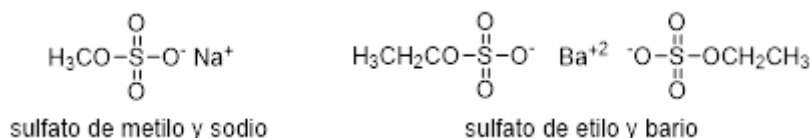
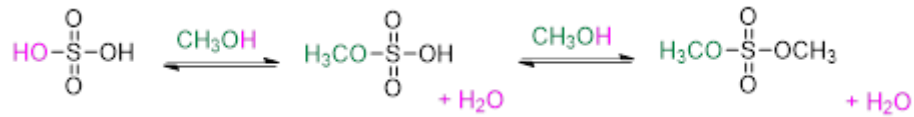


Figura 4.14. Ejemplos de sales de ésteres sulfato.

Los monoésteres se utilizan raras veces como reactivos en química orgánica. El sulfato ácido de etilo es un intermedio en la hidratación industrial de etileno a etanol.

Síntesis

Los sulfatos de dimetilo y de dietilo, productos poco costosos y de fácil obtención, se suelen emplear como reactivos orgánicos. Se obtienen a partir del alcohol correspondiente y H_2SO_4 .

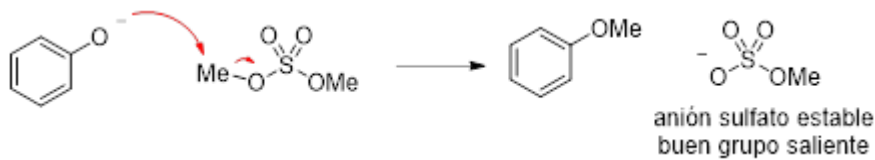


Reacciones

Dado que los sulfatos ácidos de alquilo son ácidos tan fuertes, su base conjugada (ion sulfato de alquilo) es un muy buen grupo saliente, casi comparable al ion ioduro, por eso los sulfatos de dimetilo y de dietilo intervienen con facilidad en reacciones de desplazamiento S_N2.

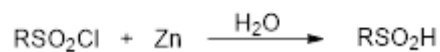
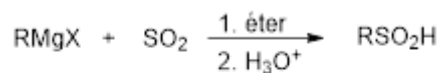


En química orgánica se utilizan sobre todo como agentes alquilantes.



Ácidos sulfénicos y sulfínicos

Los ácidos sulfínicos, RSO₂H, pueden prepararse por acción del SO₂ sobre reactivos de Grignard o por reducción de cloruros de sulfonilo.



Los ácidos sulfínicos no son particularmente estables, pero sus sales, amidas, ésteres y cloruros sí lo son. Las amidas y los ésteres pueden obtenerse en formas ópticamente activas.

Los ácidos sulfénicos, RSOH, son inestables y normalmente no se aíslan. Los derivados de los ácidos sulfénicos como los ésteres (RSOR), las amidas, (RSNH₂) y los halogenuros (RSCI) son sustancias relativamente estables. Los cloruros de sulfenilo se preparan por adición de un mol de cloro a un mol disulfuro.



Sulfóxidos y sulfonas

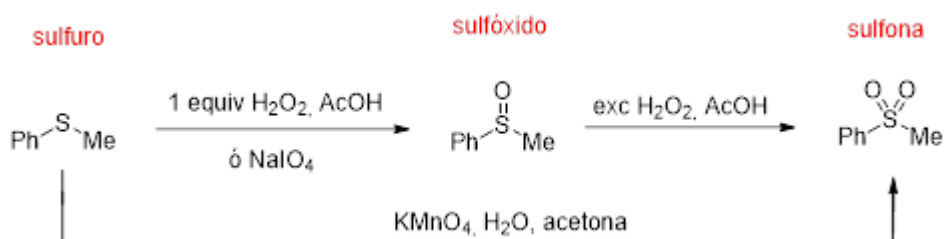
Los sulfóxidos suelen ser representados por la fórmula $R-S(=O)-R'$ (Figura 4.15); donde R y R' son grupos orgánicos. El enlace entre el azufre y el oxígeno difiere del convencional doble enlace entre el carbono y el oxígeno (por ejemplo, en las cetonas). La interacción azufre-oxígeno tiene un carácter electrostático, que produce un significativo carácter dipolar, con la carga negativa centrada en el oxígeno.



Figura 4.15. Estructuras resonantes del grupo sulfóxido.

Síntesis

Los sulfóxidos y las sulfonas se obtienen por oxidación de los correspondientes sulfuros. En el caso de las sulfonas no existen prácticamente dificultades de preparación. Los sulfuros o los sulfóxidos se convierten cuantitativamente en sulfonas por tratamiento con permanganato o con un exceso de peróxido de hidrógeno.

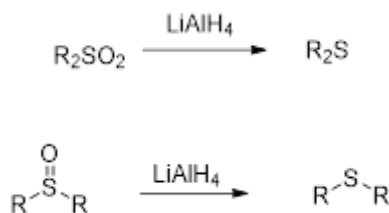


Los sulfóxidos son un poco más difíciles de obtener. El dimetilsulfóxido (DMSO) se prepara industrialmente por oxidación de sulfuro de dimetilo con aire, catalizada por NO_2 .

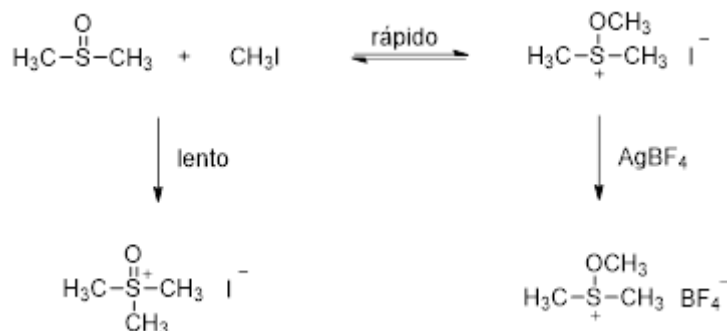
Es un disolvente aprótico y con elevada constante dieléctrica. Disuelve muy bien iones inorgánicos y compuestos orgánicos. Como medio de reacción es particularmente útil en las reacciones S_N2 . Penetra fácilmente la piel. El DMSO tiene interés en medicina, no sólo por su poder de penetración en los tejidos, sino también por su efecto calmante de dolores.

Reacciones

- Los sulfóxidos y las sulfonas se reducen a sulfuros por acción del hidruro de aluminio y litio.



- Los sulfóxidos con pares electrónicos no compartidos en el oxígeno y en el azufre, actúan como nucleófilos ambidentados.



Las sulfonas son mucho menos reactivas frente a ataques directos sobre el azufre o el oxígeno. Otras reacciones de las sulfonas son las que ocurren principalmente sobre el carbono α .

Compuestos tiocarbonílicos

A diferencia del fósforo y del silicio, el azufre es capaz de formar compuestos en los que esté implicado en enlaces π p-p. Este tipo de enlace se encuentra preferentemente en compuestos tiocarbonílicos.

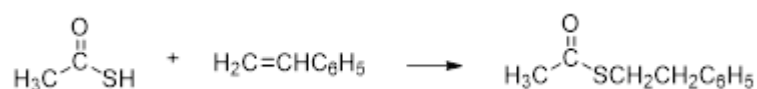
En general, no son muy estables, y su química tiene una importancia limitada.

El ácido tioacético existe casi exclusivamente en la forma tior (Figura 4.16).



Figura 4.16. Equilibrio tautomérico del ácido tioacético.

Como tior que es, se adiciona fácilmente a compuestos no saturados, la reacción ocurre normalmente de forma espontánea y completa.



El ácido tioacético reacciona con aminas aromáticas, incluso en solución acuosa y a temperatura ambiente.



Las tioamidas y los ditioésteres son bastante estables (Figura 4.17).

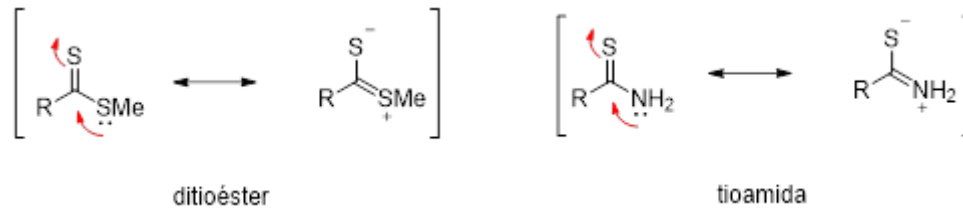
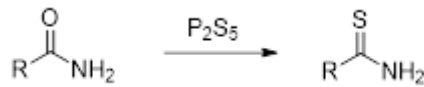
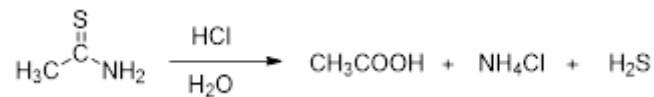


Figura 4.17. Estructuras resonantes en tioamidas y tioésteres.

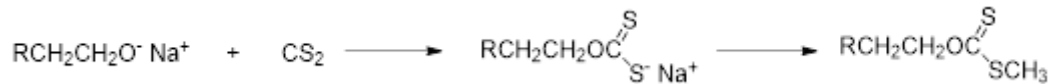
Las tioamidas se preparan a partir de las amidas por acción del pentasulfuro de fósforo (P_2S_5).



La hidrólisis catalizada por ácido de la tioacetamida suministra sulfuro de hidrógeno de tal forma que se utiliza como fuente "in situ" del mismo en el análisis cualitativo inorgánico.



Los alcóxidos se adicionan al sulfuro de carbono produciendo xantatos (ditiocarbonatos) que se convierten en xantatos de metilo por reacción con yoduro de metilo.



Las tiocetonas y los tioaldehídos son generalmente inestables y tienden a dimerizar o polimerizar. Es excepcional el caso de la tiobenzofenona que se prepara y manipula fácilmente.

Compuestos orgánicos con fósforo

Propiedades generales

Existen muchas semejanzas con los compuestos del nitrógeno. El fósforo tiene orbitales d accesibles, es más grande, más polarizable y más electropositivo que el nitrógeno.

Los compuestos de fósforo trivalente y los aniones de fósforo son mejores nucleófilos que los análogos del nitrógeno.

Mientras que la coordinación del nitrógeno está limitada a 4, el fósforo puede llegar a 5 o 6. El fósforo presenta estados de oxidación desde -3 hasta +5 (Tabla 4.2).

-3	-1	0	+1	+3	+5
PH_3 fosfina	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{P}=\text{O} \\ \\ \text{R} \end{array}$ óxido de fosfina	P elemental	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{P}=\text{O} \\ \\ \text{R} \end{array}$ ácido fosfénico	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{P}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ ácido fosfónico	P_2O_5
R_3P trialquilfosfonio				$\begin{array}{c} \text{OR} \\ \\ \text{RO}-\text{P}-\text{OR} \end{array}$ ésteres fosfitos	$\begin{array}{c} \text{OR} \\ \\ \text{RO}-\text{P}-\text{OR} \\ \\ \text{O} \end{array}$ ésteres fosfatos
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{P}^+-\text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$ tetralquilfosfonio					

Tabla 4.2. Estado de oxidación del fósforo en distintos compuestos

Fosfinas y sales de fosfonio

Las fosfinas son los análogos de fósforo de las aminas. Se nombran añadiendo el sufijo – fosfina a los nombres de los grupos alquilo unidos al fósforo (Figura 4.18).

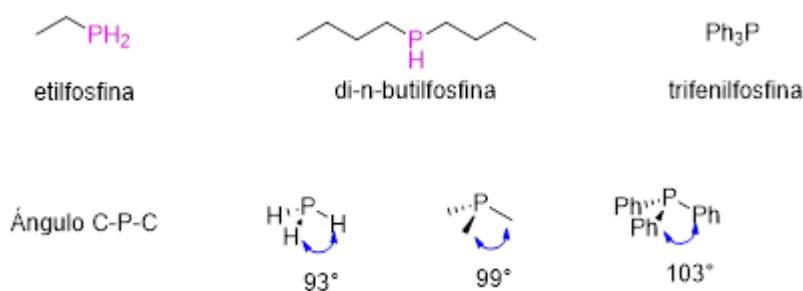


Figura 4.18. Ejemplos de fosfinas y ángulos de enlace.

La fosfina PH_3 , a diferencia del amoníaco, es prácticamente insoluble en agua y mucho menos básica.

Las fosfinas son más piramidales que las aminas, pero presentan una variación considerable en los ángulos de enlace en torno al fósforo. La trimetilfosfina tiene un ángulo C-P-C de 99°, un poco mayor que el ángulo H-P-H de 93° de la fosfina. La trifenilfosfina tiene un ángulo C-P-C de 103°.

La inversión en el P es sustancialmente más lenta que la inversión en el N, por lo que pueden aislarse fosfinas quirales estables (Figura 4.19).

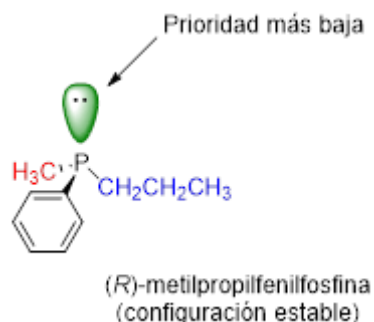


Figura 4.19. Prioridad de los sustituyentes en la determinación de la configuración de fosfinas.

Dado que las fosfinas son análogas a las aminas, es de esperar que el par no compartido del fósforo muestre propiedades básicas. En efecto, las fosfinas actúan como bases de Lewis, pero la basicidad depende mucho de su estructura, sobre todo del grado de sustitución del fósforo. Los cambios dependen en parte de las variaciones del ángulo de enlace entre la fosfina piramidal y la sal de fosfonio tetraédrica. Los valores de pKa representativos de las formas protonadas de algunas fosfinas se muestran a continuación.

Basicidad de las fosfinas		Basicidad de las aminas	
R_3P	pK_{ah}	R_3N	pK_{ah} 25 °C
$i-C_4H_9PH_2$	-0.02	NH_3	9.24
$n-C_8H_{17}PH_2$	0.43	$CH_3CH_2NH_2$	10.64
$(C_4H_9)_2PH$	4.51	$(CH_3)_3CNH_2$	10.68
$(CH_3)_2PH$	3.91	$(CH_3)_2NH$	10.73
$(C_2H_5)_3P$	8.69	$(C_2H_5)_2NH$	10.94
$(n-C_4H_9)_3P$	8.43	$(CH_3)_3N$	9.79
$(C_6H_5)_3P$	2.73	$(C_2H_5)_3N$	10.75

$R_3PH^+ \rightleftharpoons R_3P + H^+$	$R_3NH^+ \rightleftharpoons R_3N + H^+$
En relación a la acidez de iones fosfonio	En relación a la acidez de iones alquilamonio

Tabla 4.3. Valores de pK_a de fosfinas y aminas

Se puede observar que las fosfinas son menos básicas que las aminas, pero el átomo de fósforo es muy polarizable por lo que las fosfinas son muy nucleófilas e intervienen con facilidad en reacciones S_N2 (Figura 4.20).

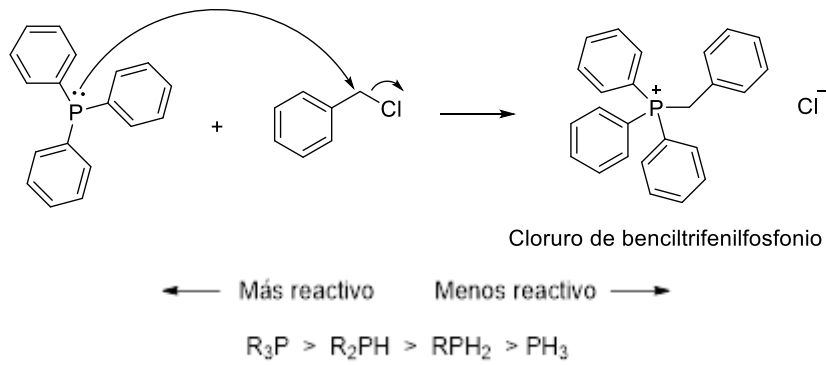
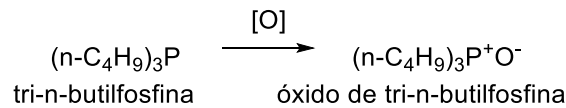


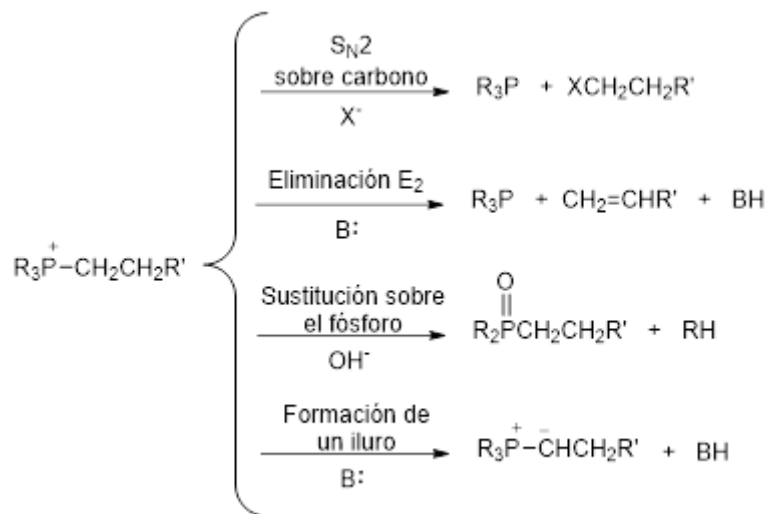
Figura 4.20. Carácter nucleofílico de las fosfinas.

Reacciones

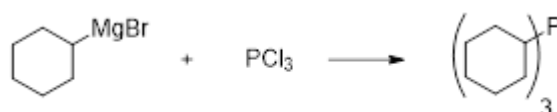
Las trialquilfosfinas se oxidan con facilidad, incluso por el aire, a los correspondientes óxidos de fosfina.



Las sales de fosfonio obtenidas a partir de trialquilfosfinas y un haluro de alquilo, pueden sufrir diversas reacciones.



Las fosfinas terciarias son las más importantes, se preparan por reacción de los reactivos de Grignard con tricloruro de fósforo.



Iluros de fósforo

Son moléculas dipolares neutras con cargas positiva y negativa adyacentes. Se obtienen por reacción de las sales de alquilfosfonio con una base fuerte como n-butil-litio.

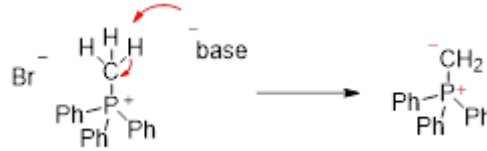
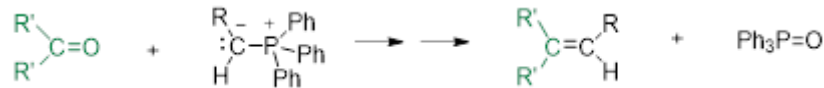


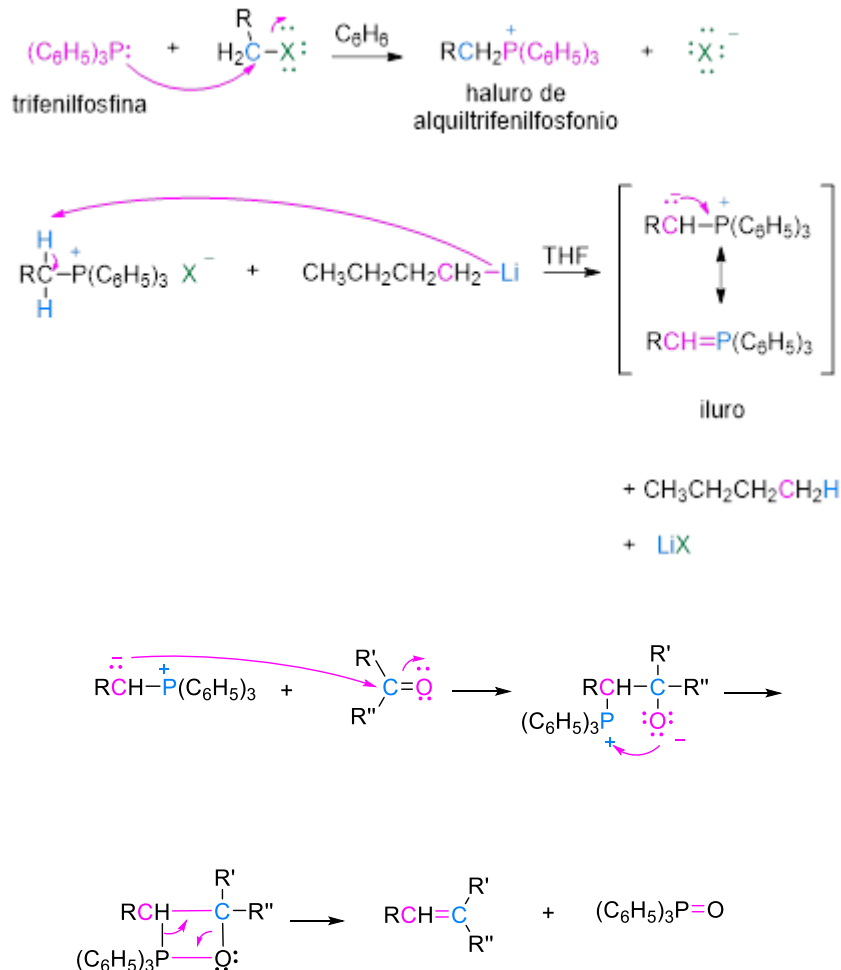
Figura 4.21. Formación del iluro de fósforo.

Reacción de Wittig

Es el principal método de obtención de alquenos, consiste en la reacción de un compuesto carbonílico con un iluro de fósforo.



Mecanismo:



Ésteres fosfato

Hay varios oxiácidos del fósforo, siendo el más corriente el ácido ortofosfórico. Este ácido es tribásico, pudiendo formar mono, di y triésteres (Figura 4.22).

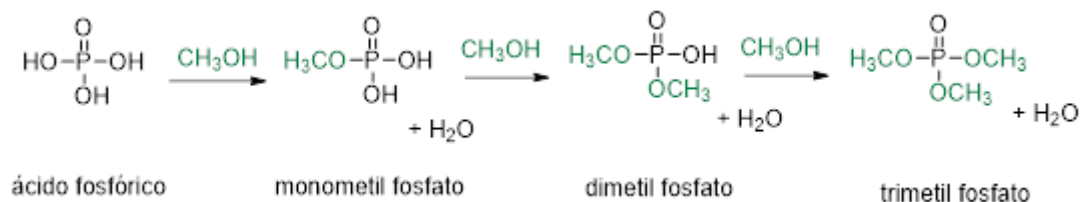


Figura 4.22. Ésteres de fosfato.

Los mono y diésteres contienen todavía grupos -OH y por lo tanto, propiedades ácidas. En realidad, son ácidos más fuertes que el ácido fosfórico (Figura 4.23).

H_3PO_4 $\text{pK}_{a1} = 2,15$; $\text{pK}_{a2} = 7,2$ y $\text{pK}_{a3} = 12,38$

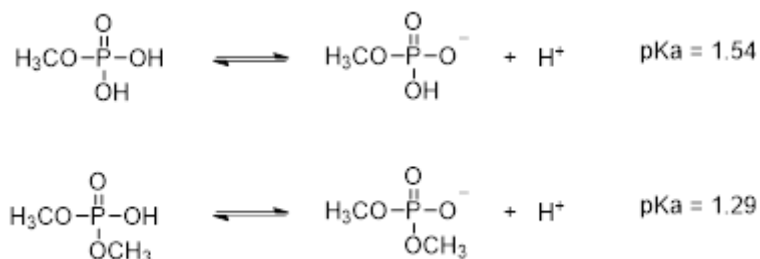
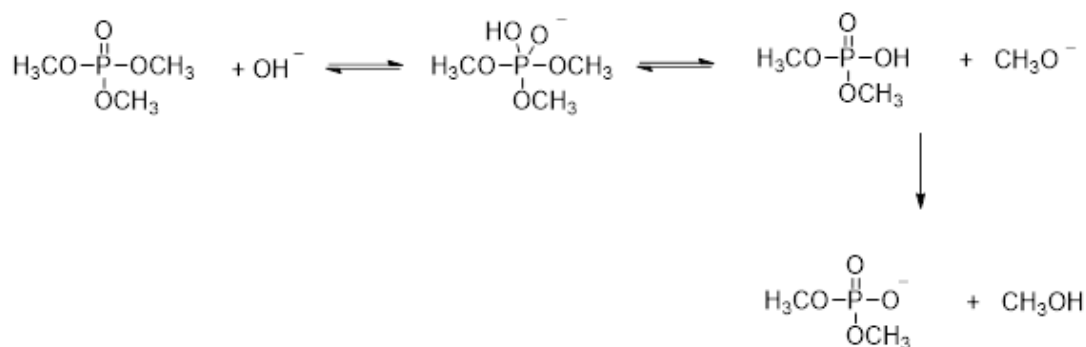


Figura 4.23. Constante ácida de ésteres de fosfato.

La hidrólisis de los ésteres fosfato puede ser catalizada por ácidos o bases y puede tener lugar por ruptura del enlace C-O o del enlace P-O.

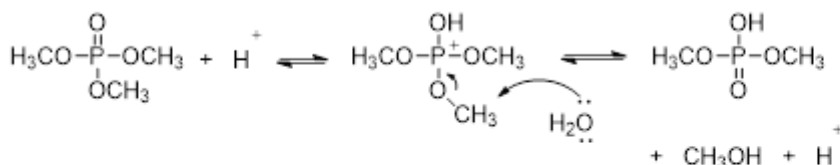
En condiciones básicas la hidrólisis ocurre por un mecanismo de adición-eliminación análogo al de la hidrólisis de los ésteres de ácidos carboxílicos.



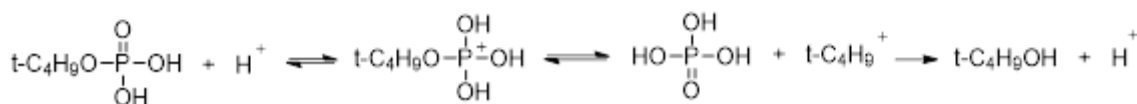
El primer grupo alquilo de un fosfato de trialquilo se hidroliza con mayor facilidad que el segundo y el tercero, ocurriendo la hidrólisis de éstos con mayor lentitud.

En condiciones ácidas, la hidrólisis ocurre predominantemente por ruptura del enlace C-O, aunque también se observa la del P-O. La ruptura de los enlaces C-O puede ocurrir tanto por el mecanismo S_N2 como por el S_N1, siendo el primero el preferido con los fosfatos de alquilo primarios y secundarios y el segundo con los terciarios.

S_N2:



S_N1:



Como grupo saliente en estas reacciones de sustitución, el fosfato es comparable al ion bromuro.

Ésteres de fosfito y fosfonatos

El ácido fosforoso, H₃PO₃, es menos importante que el fosfórico. Las estructuras posibles del ácido fosforoso (H₃PO₃) y de sus ésteres son las que se muestran en la Figura 4.24.

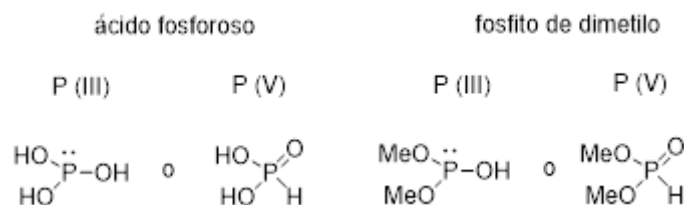
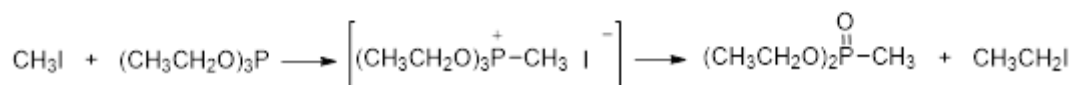
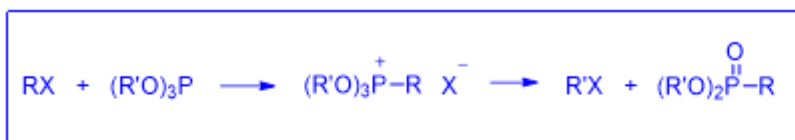


Figura 4.24. Posibles estructuras del ácido fosforoso y sus derivados.

Mediante RMN se ha demostrado que las estructuras con P(V) son las correctas.

Los ácidos fosfónicos contienen el grupo funcional PO₃H₂ unido a un carbono y se nombran como ácidos alquilfosfónicos. Sus derivados más corrientes son los diésteres.

- Los fosfitos de trialquilo se obtienen por reacción de PCl₃ con alcohol y piridina.
- El mejor método para preparar fosfonatos de dialquilo es a partir de trialquilfosfitos es la *reacción de Arbuzov*.



Si el halogenuro producto es más reactivo que el RX inicial, se obtendrán mezclas.

El mecanismo implica dos $\text{S}_{\text{N}}2$ sucesivas. Dado que se regenera el halogenuro de alquilo en la segunda etapa, sólo se necesita una cantidad catalítica para iniciar la reacción.

Carbaniones estabilizados por azufre y fósforo

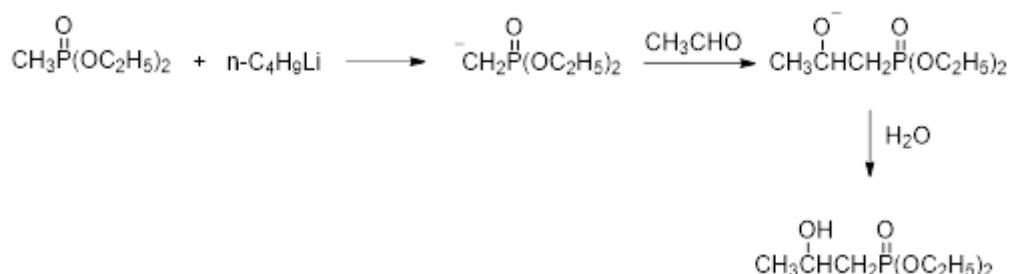
Los grupos funcionales conteniendo azufre y fósforo estabilizan los carbaniones adyacentes con distinta intensidad, dependiendo de la naturaleza exacta de la función. Esta propiedad da lugar a reactivos carbaniónicos que tienen importantes aplicaciones en química orgánica.

Los más importantes y útiles son los iluros ya estudiados. Al igual que en el caso del enlace azufre-oxígeno, una gran parte del enlace en los iluros es de naturaleza electrostática. Pero las sales de trialquilamonio no se pueden convertir en iluros en las condiciones que se emplean para obtener los iluros de fósforo, a pesar que el enlace electrostático en el iluro de nitrógeno debería ser tan importante como en un iluro de fósforo.

La mayor polarizabilidad de los electrones de valencia del fósforo probablemente contribuya a estabilizar la estructura dipolar del iluro. Esta polarización se puede considerar como un dipolo inducido sobre el fósforo.

Las sales de trialquilfosfonio son un poco más ácidas que las cetonas.

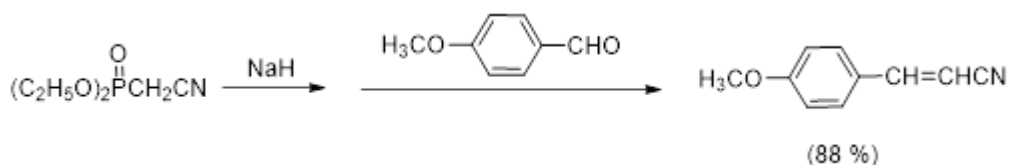
Los fosfonatos sencillos se desprotonan con bases fuertes como el n-butillitio y los carbaniones resultantes se adicionan a los aldehídos y cetonas.



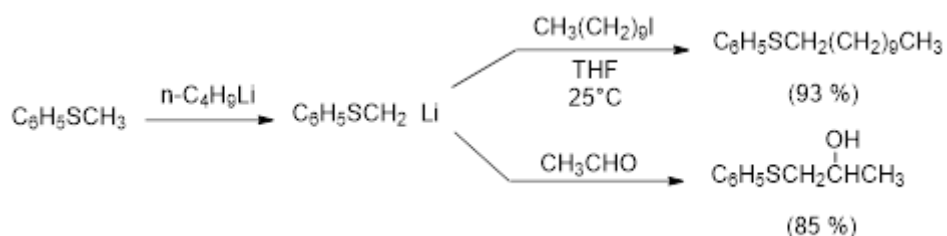
Los fosfonatos que tienen un grupo carbonilo unido al carbono α son más ácidos.

Al comparar el pKa del fosfonoacetato de trietilo (aprox. 15) con los de los ésteres acetoacéticos y malónicos se deduce que el grupo dialquilfosfono $(RO)_2PO^-$ no estabiliza un carbanión adyacente de forma tan eficaz como un grupo carbonilo.

Los aniones de estos fosfonatos activados se adicionan a aldehídos y cetonas y los productos resultantes eliminan ion dialquilfosfonato, produciendo ésteres o cetonas α, β no saturadas.

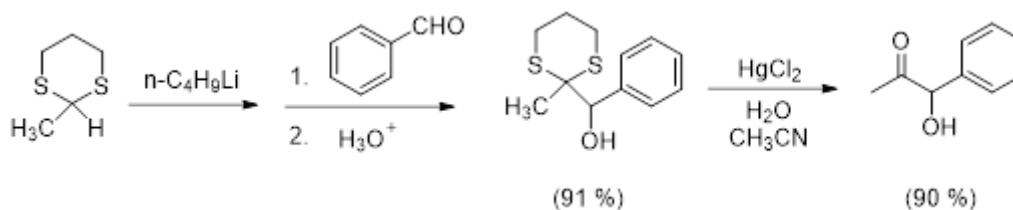


El azufre también estabiliza los carbaniones adyacentes. Por ejemplo, el tioanisol se desprotona con n-butil-litio y el compuesto de litio resultante se alquila con haluros de alquilo primarios y reacciona también con aldehídos y cetonas.



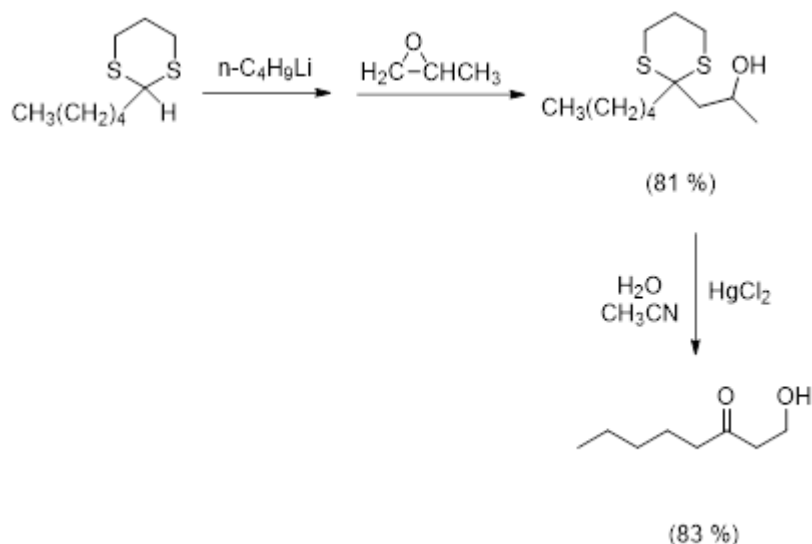
Los protones acetálicos de los ditionoacetales están activados por dos átomos de azufre, siendo más ácidos que los sulfuros sencillos.

Los aniones 1,3-ditianilo son nucleófilos y se adicionan al carbonilo de un aldehído o cetona, los tioacetales resultantes son estables frente a las condiciones de hidrólisis normales, pero se hidrolizan con facilidad cuando se tratan con cloruro mercúrico en acetonitrilo acuoso.



El proceso global constituye una síntesis de α -hidroxicetonas.

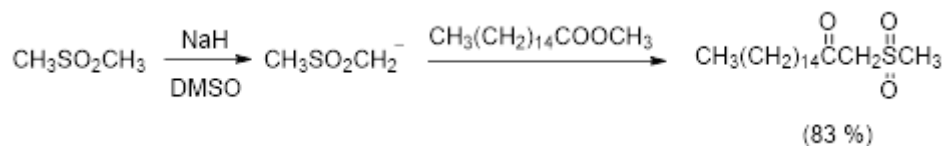
El método del ditiono sirve también para preparar β -hidroxicetonas. En este caso, el anión ditiono se utiliza para abrir el anillo de un epóxido, la hidrólisis del hidroxiditiono resultante produce la β -hidroxicetona.



Al igual que las sales de fosfonio, las sales análogas de sulfonio son ácidas. Dado que el azufre lleva una carga positiva, que ayuda a estabilizar la base conjugada las sales de sulfonio son mucho más ácidas que los sulfuros o que los ditioacetales.

Los sulfóxidos y sulfonas son también bastante ácidos. Los aniones derivados de las sulfonas reaccionan con los electrófilos del mismo modo que los otros aniones estabilizados del azufre.

Por ejemplo, el anión de la dimetilsulfona reacciona con los ésteres de los ácidos carboxílicos para dar β -cetosulfonas.



Esta reacción es análoga a la de *Claisen* cruzada.

CAPÍTULO 5

Hidrocarburos aromáticos polinucleares

*Matías N. Pila, Danila L. Ruiz, Diego D. Colasurdo
y Patricia E. Allegretti*

Los hidrocarburos aromáticos polinucleares, o policíclicos, se encuentran sobre todo en fuentes naturales como el petróleo, el carbón y depósitos de alquitrán, productos de la degradación de la materia orgánica; y también a partir de la descomposición incompleta de combustibles (ya sean fósiles o biomasa).

Como contaminantes han despertado preocupación debido a que algunos compuestos han sido identificados como carcinógenos, mutágenos y teratógenos.

Nomenclatura

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, se dividen en dos clases principales: los diarilos (bifenilos) y los hidrocarburos bencenoides condensados.



Diarilos

Los diarilos, también conocidos como bifenilos, son compuestos bencenoides con dos anillos unidos entre sí mediante un enlace sencillo. El sistema fundamental de esta clase es el bifenilo.

Para numerar las posiciones anulares se considera que los anillos se unen por la posición 1, y se distinguen mediante el uso de primas en uno de ellos (Figura 5.1).

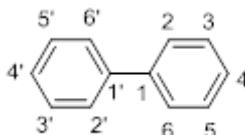
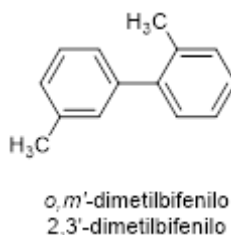


Figura 5.1. Estructura y numeración de bifenilos.

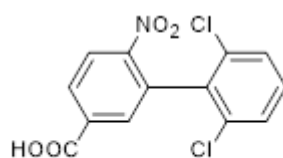
Los números primados y no primados se disponen en orden creciente.

Cuando hay sustituyentes en distintas posiciones, se asignan según la regla anterior, y se considera que un número no primado es menor que el mismo número primado.

Los derivados sencillos se pueden nombrar utilizando la nomenclatura *orto*, *meta* y *para*.



Los compuestos más complejos se nombran mediante números. Los sustituyentes en uno de los anillos se designan también con primas.



ácido 2',6'-dicloro-6-nitrobifenil-3-carboxílico

Hidrocarburos bencenoides condensados

Son aquellos que se forman por la unión de dos o más núcleos bencénicos, unión que se realiza mediante las aristas de los hexágonos (Figura 5.2).

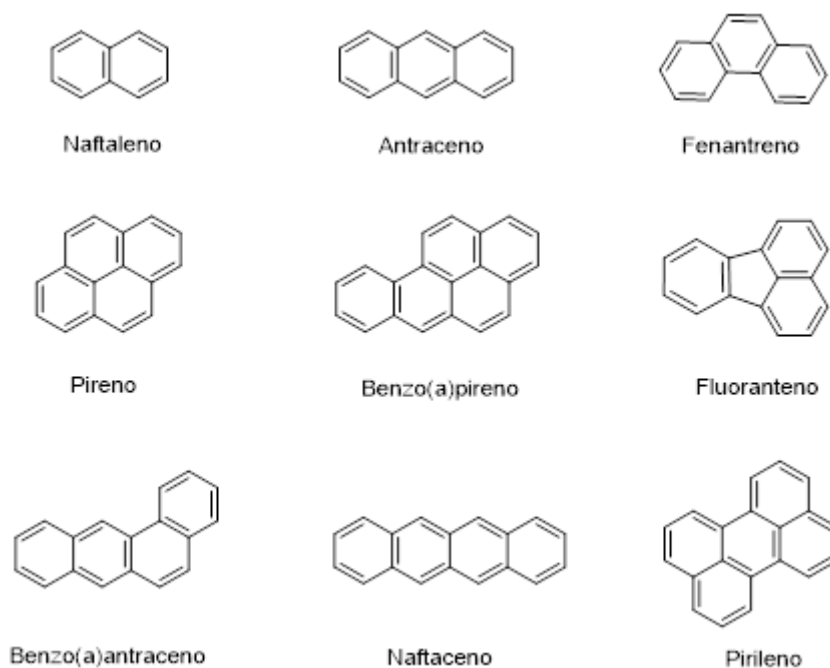


Figura 5.2. Ejemplos de hidrocarburos bencenoides condensados.

Según el sistema IUPAC, se numeran todos los carbonos que puedan llevar un sustituyente. Los carbonos que forman parte de una unión anular se indican mediante el número del carbono anterior seguido de una *a* o *b* minúscula.

Numeración y nomenclatura de los hidrocarburos aromáticos policíclicos más sencillos

Centraremos nuestro análisis en naftaleno, antraceno y fenantreno (Figura 5.3).

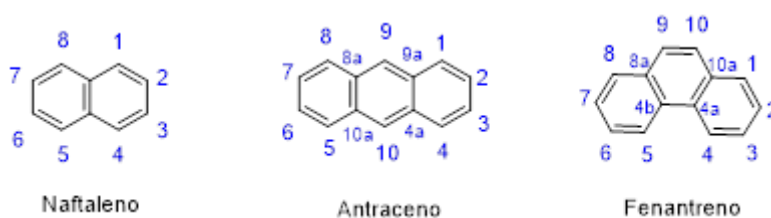
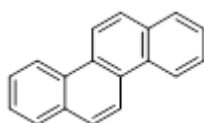


Figura 5.3. Estructura y numeración de naftaleno, antraceno y fenantreno.

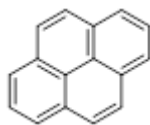
Existen dos tipos de fusión:

1) Aquella en la que por cada dos anillos adyacentes tiene sólo dos átomos y un enlace común. Esta fusión se denomina **orto**. Dichos sistemas tienen *n* lados comunes y *2n* átomos comunes.



3 lados comunes, 6 átomos comunes: sistema de fusión *orto*

2) Aquella en la que además de presentarse una fusión *orto* simple, contiene otro anillo fusionado con dos enlaces y tres átomos en común. Este sistema se denomina ***orto-peri*** fusionado. Dichos sistemas cíclicos tienen n lados comunes y menos de $2n$ átomos comunes.

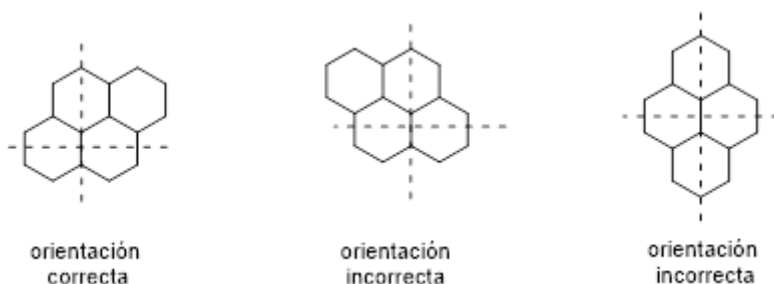


5 lados comunes, 6 átomos comunes: fusión *orto-peri*

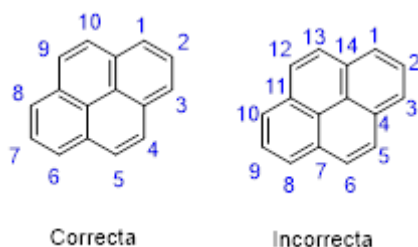
Para efectos de numeración, los anillos individuales de un sistema de hidrocarburos policíclicos fusionados *orto* u *orto-peri* se orientan de modo que:

- el mayor número de anillos están en una fila horizontal.
- un número máximo de anillos están por encima y a la derecha de la fila horizontal (cuadrante superior derecho).

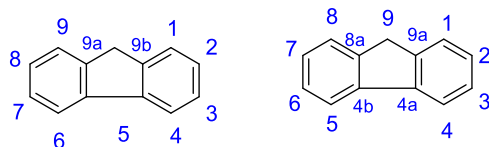
Si dos o más orientaciones cumplen con estos requisitos, la numeración que se elige es aquella que tenga el mayor número posible de anillos en el cuadrante inferior izquierdo.



Una vez orientado el sistema, la numeración comienza en el carbono ubicado en la posición más alta de primer cuadrante (superior derecho) que no pertenezca a una fusión. La numeración prosigue en dirección de las manecillas del reloj. Cuando hay más de una opción, se elige el que se encuentre más a la izquierda dentro del cuadrante. Se omiten en la numeración los carbonos comunes de fusión.



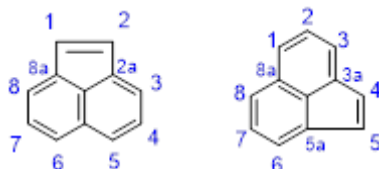
Los átomos comunes a dos o más anillos se designan mediante la adición de letras del alfabeto latino "a", "b", "c", etc. con el número de la posición anterior. Una serie de átomos de fusión consecutivos se numeran siguiendo la dirección de las manecillas del reloj. Cuando se puede elegir entre dos numeraciones, los átomos de carbono comunes a dos o más anillos deben tener los números localizadores más bajos posibles.



Incorrecto

Correcto

4,4,8,9 es más bajo que 4,5,9,9

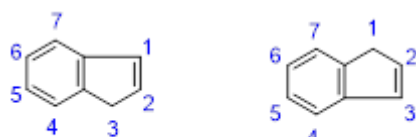


Correcto

Incorrecto

2,5,8 es más bajo que 3,5,8

Cuando hay más de una opción posible en anulenos impares, se toma la que corresponda al hidrógeno indicado más bajo:



Incorrecto

Correcto

En la Figura 5.4 se ilustran las únicas excepciones permitidas por la IUPAC.



Antraceno

Fenantreno

1-H-ciclopenta(a)fenantreno

Figura 5.4. Excepciones en nomenclatura permitidas por la IUPAC.

En ciertas operaciones de fusión, se requiere que se etiqueten los enlaces utilizando letras del alfabeto latino (Figura 5.5). La letra "a" se asigna al enlace donde se encuentre el átomo donde inicia la numeración con el átomo que le sigue. El resto de las letras se asignan en dirección de las manecillas del reloj sin omitir ningún enlace. Sólo se asignan los enlaces en el exterior.

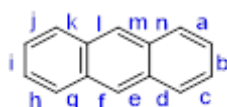


Figura 5.5. Notación de las caras.

Los **polialenos** son hidrocarburos que constan de dos anillos idénticos fusionados (Figura 5.6). Se nombran citando el prefijo numérico que indica el número de átomos de carbono del anuleno, seguido del término “-leno”. La única excepción es el hexaleno, que se denomina comúnmente como naftaleno.

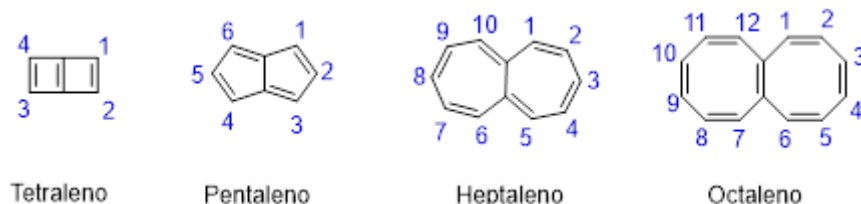


Figura 5.6. Ejemplos de polialenos.

Los **polícenos** (Figura 5.7) consisten en varios anillos de benceno *orto*-fusionados en una disposición rectilínea. Son nombrados citando un prefijo de multiplicidad que indica el número de anillos de benceno, seguido del sufijo “-ceno”. Las únicas excepciones son los compuestos de 3 y 4 cuyos nombres triviales se conservan.

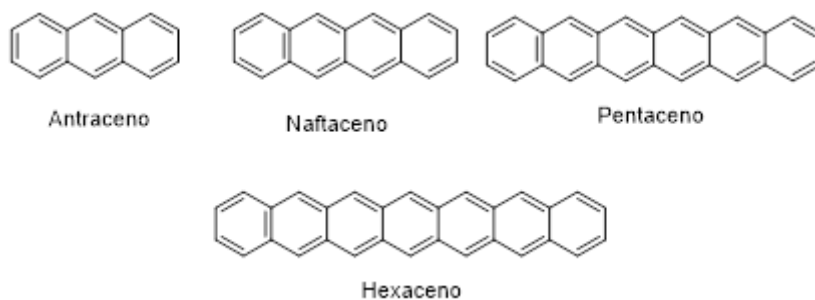


Figura 5.7. Ejemplos de polícenos.

Los **polifenos** (Figura 5.8) son hidrocarburos que consisten en anillos de benceno *orto*-fusionados en un anillo central en disposición 1,2 de un lado y 3,4 otro. Se menciona el número de anillos fusionados totales (n) por medio de un prefijo numeral y el sufijo “-feno”.

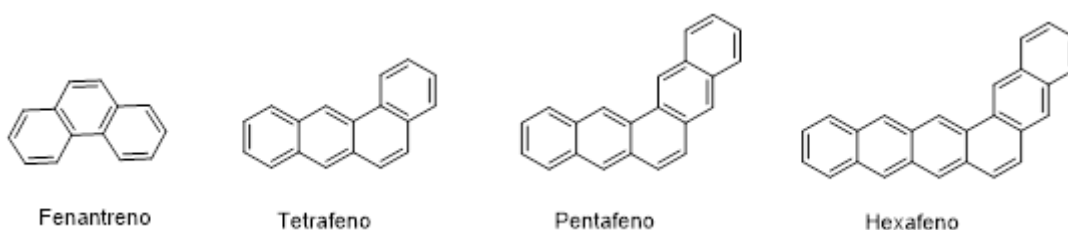


Figura 5.8. Ejemplos de polifenos.

Si n es impar, el polifeno es simétrico y tiene la misma cantidad de anillos fusionados tanto de un lado como del otro en el anillo central. Si n es par, el polifeno es asimétrico, en donde el número de anillos de cada lado difieren en un anillo (Figura 5.9). La única excepción es el caso en el que $n = 3$, ya que tiene un nombre trivial propio.

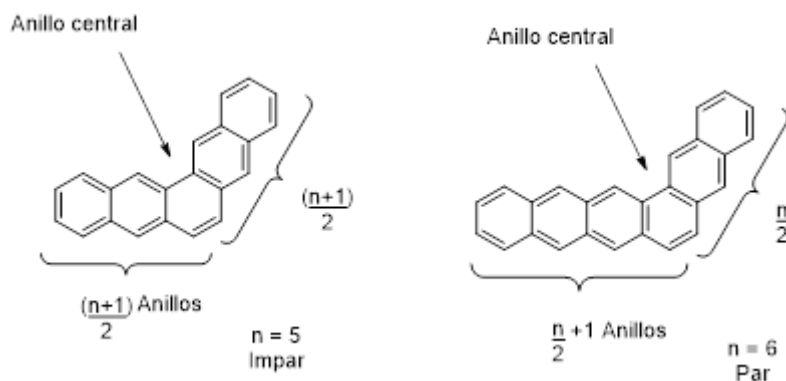


Figura 5.9. Polifenos simétricos y asimétricos.

Los **polifenilenos** (Figura 5.10) son hidrocarburos que consisten en un [n]anuleno de n par fusionado en todos sus lados posibles con benceno. Estos compuestos se nombran colocando un prefijo numeral correspondiente al número de anillos de benceno fusionados, seguido del sufijo “-fenileno”.

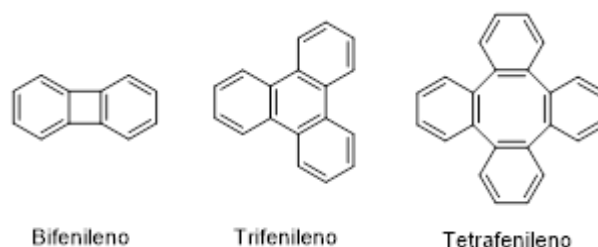


Figura 5.10. Ejemplos de polifenilenos.

Los **polinaftilenos** (Figura 5.11) son hidrocarburos formados por la fusión *orto* del naftaleno en una disposición 2,3 con todos los enlaces posibles de un anuleno con n par. El nombre se construye colocando un prefijo numeral correspondiente al número de anillos de naftaleno fusionados, seguido del sufijo “-naftileno”.

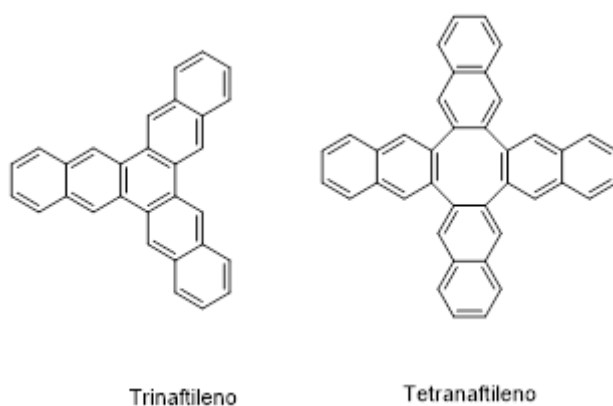


Figura 5.11. Ejemplos de polinaftilenos.

Los **polihelicenos** (Figura 5.12) son hidrocarburos que consisten en fusiones de cinco o más anillos de benceno orto-fusionados que forman una disposición helicoidal. Son nombrados por medio de un prefijo numérico que indica el número de anillos de benceno seguido de la terminación “-heliceno”.

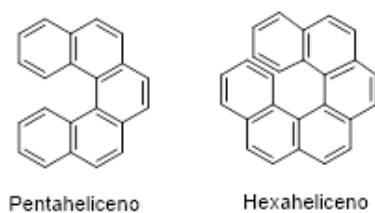


Figura 5.12. Ejemplos de polihelicenos.

La nomenclatura de muchos hidrocarburos fusionados parte de una serie de nombres triviales de hidrocarburos con fusiones de anillos de benceno. En la Figura 5.13 se muestran ejemplos de compuestos fusionados con nombres triviales aceptados por la IUPAC.

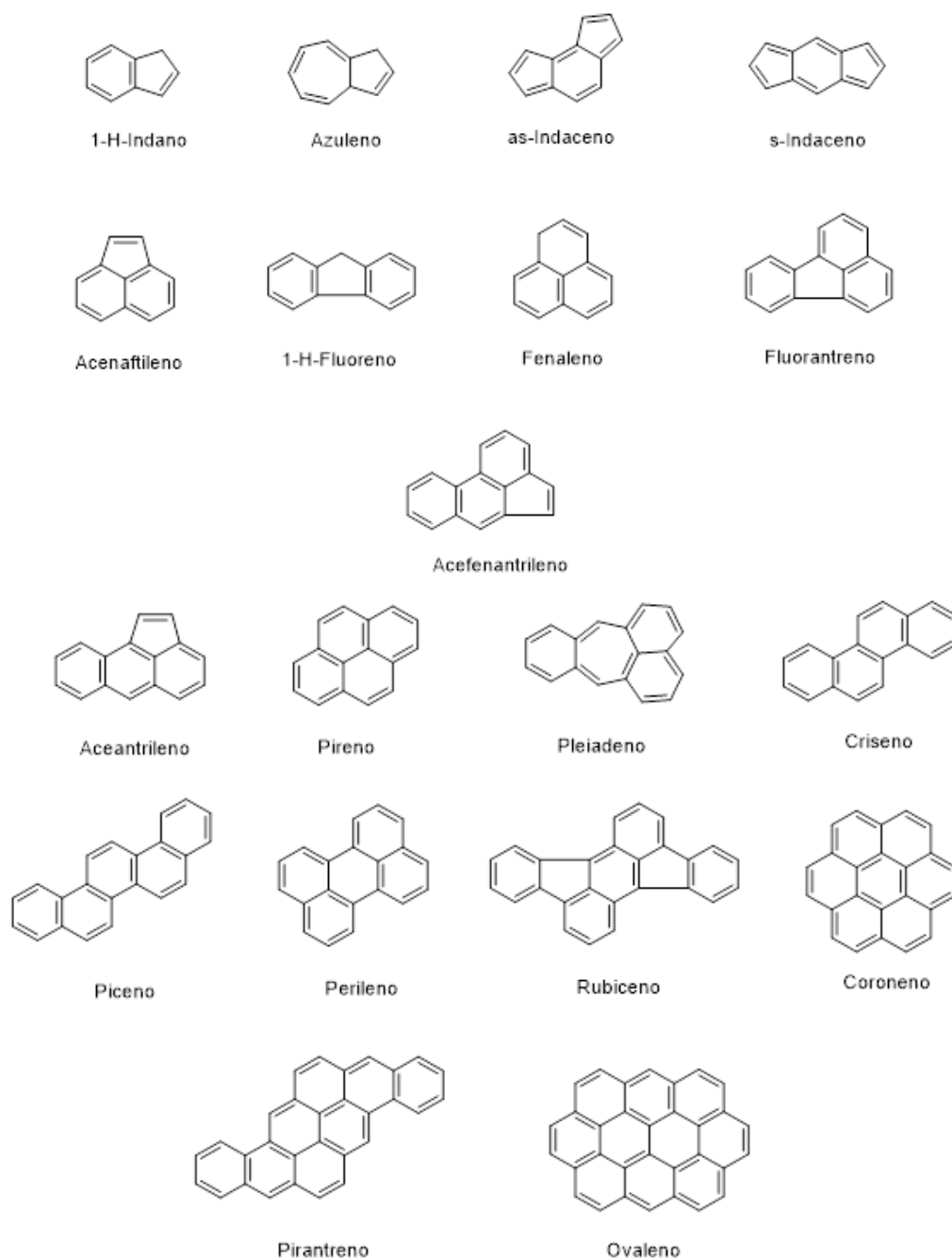
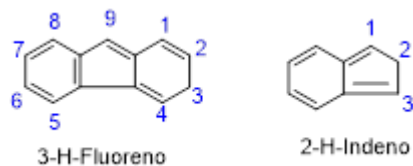


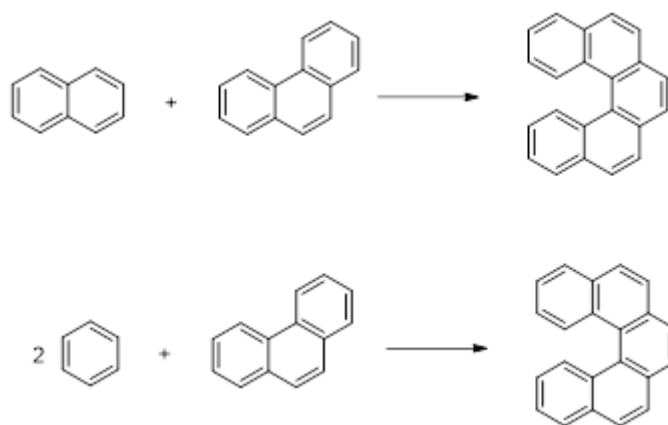
Figura 5.13. Ejemplos de compuestos fusionados con nombres triviales aceptados por la IUPAC.

Cuando un nombre trivial puede aplicarse en un isómero de posición de un sistema fusionado con hidrógeno indicado, se puede nombrar únicamente indicando el hidrógeno isomérico.



Un sistema de más de dos anillos fusionados que no tiene un nombre trivial aceptado por la IUPAC, se nombra considerando las reglas siguientes:

- 1) Se identifica el sistema fusionado más grande posible que presente nombre trivial.
- 2) Se identifica el resto de los anillos en fusión. Debe procurarse encontrar los anillos más simples.



- 3) Se identifican las etiquetas de los enlaces de fusión en el sistema fusionado principal.

4) El nombre se construye indicando el prefijo correspondiente al anillo fusionado seguido de la etiqueta del enlace de fusión encerrada en corchetes; si el sistema es orto-peri se indican los dos enlaces en común. Por último, se escribe el nombre del sistema fusionado principal.

Para anillos secundarios, se pueden utilizar los prefijos ciclopenta, ciclohepta, cicloocta, ciclonona, etc. A continuación, se muestran ejemplos de los prefijos correspondientes a los anillos fusionados secundarios: Si se requiere más de un prefijo, éstos se nombran en orden alfabético.

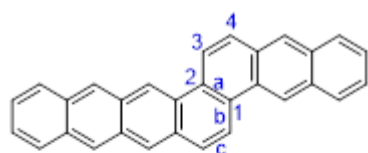
Prefijo	Compuesto fusionado
Acenafto	Acenaftileno
Antra	Antraceno
Benzo	Benceno
Nafto	Naftaleno
Perilo	Perileno
Fenantro	Fenantreno

Tabla 5.1. Prefijos correspondientes a diferentes sistemas fusionados

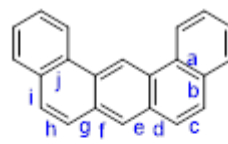
A continuación, se listan los sistemas fusionados en jerarquía ascendente de mención:

Pentaleno – Indeno – Naftaleno – Azuleno – Heptaleno - Bifenileno - s-Indacene - as-Indaceno – Acenaftileno - Fluoreno - Fenaleno – Fenantreno - Antraceno – Fluoranteno - Acefenantrileno – Aceantrileno - Trifenileno - Pireno – Criseno – Tetraceno - Pleiadeno - Piceno - Perileno - Pentafeno - Pentaceno - Tetrafenileno - Hexafeno - Hexaceno - Rubiceno - Coroneno - Trinaftileno - Heptafeno - Heptaceno - Pirantreno – Ovaleno.

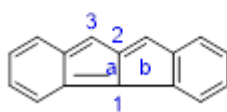
Si al mencionar únicamente la etiqueta del enlace se genera confusión por la posibilidad de un isómero por la fusión en otro enlace, se mencionan los localizadores del anillo secundario más bajos posibles, siempre y cuando se cumplan las leyes de numeración. También deben coincidir con la dirección de las letras del sistema fusionado principal. Cuando dos o más prefijos se refieren a posiciones equivalentes, de manera que hay una selección de letras, los prefijos se citan en orden alfabético.



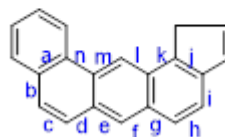
Antra[2,1-a]naftaceno



Dibenz[a,j]antraceno

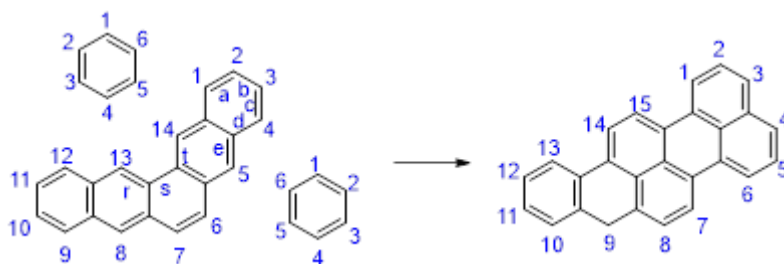


Indeno[1,2-a]indeno

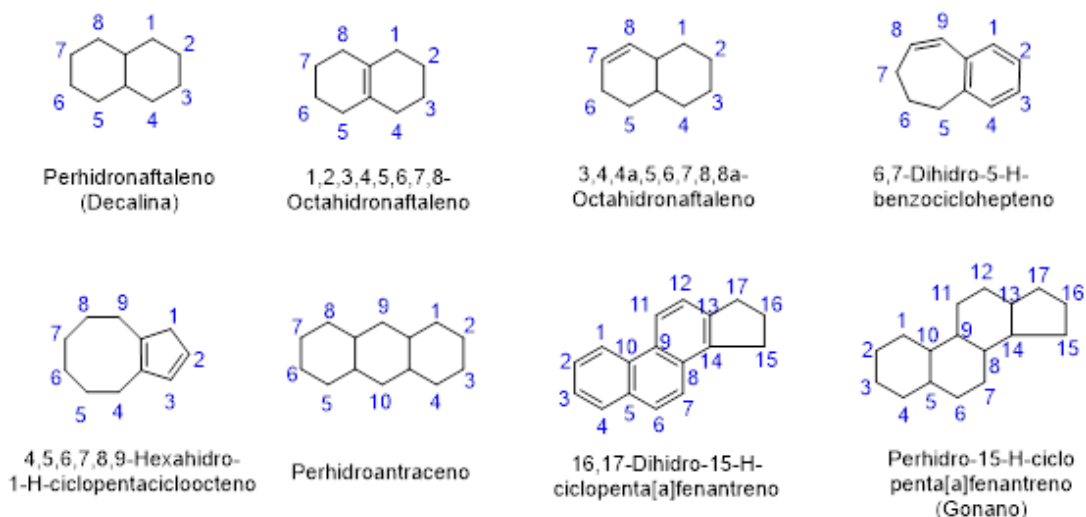


1-H-Benzo[a]ciclopent[j]antraceno

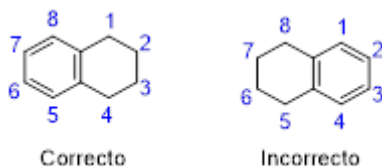
El sistema resultante debe numerarse sin considerar la numeración anterior a la fusión, sino se vuelven a aplicar las reglas de numeración descritas previamente.



Los hidrocarburos que sean derivados de saturación de sistemas fusionados se nombran a partir de un prefijo "dihidro-", "tetrahidro-", etc. de acuerdo al sistema de nomenclatura aditivo. Seguido de esto se menciona el nombre del hidrocarburo fusionado patrón. El prefijo "perhidro-" significa hidrogenación completa. Cuando hay una opción para un hidrógeno indicado, a éste se le asigna el número más bajo disponible.



Cuando hay dos numeraciones posibles, los hidrógenos deben ser asignados con los números localizadores más bajos posibles.

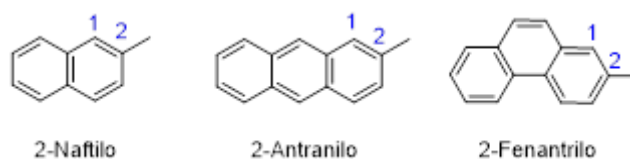


En el caso de compuestos tanto saturados como insaturados que presenten cadenas laterales, el nombre se construye con los mismos principios que los establecidos en la nomenclatura de hidrocarburos monocíclicos.

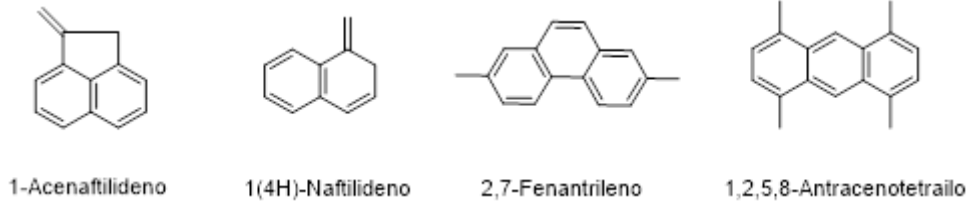
Los sustituyentes generados en sistemas policíclicos fusionados indican las valencias libres de acuerdo a lo establecido en la nomenclatura de hidrocarburos monocíclicos, con la diferencia de que la numeración establecida se conserva y la (o las) valencias libres deben coincidir con ella. Se puede utilizar el sufijo “-enilo” para sistemas aromáticos.



A continuación, se muestran las excepciones para los casos aceptados por la IUPAC:



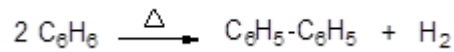
Para sustituyentes de valencias múltiples, se siguen las mismas reglas establecidas en la nomenclatura de hidrocarburos monocíclicos:



Bifenilos

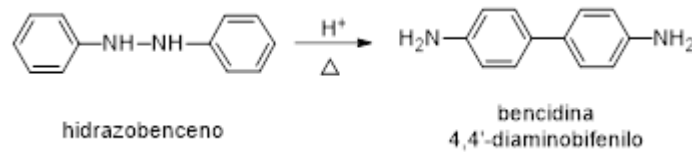
Síntesis

Comercialmente el bifenilo se prepara por pirólisis del benceno. Es un sólido cristalino, incoloro, de p.f. 70 °C.

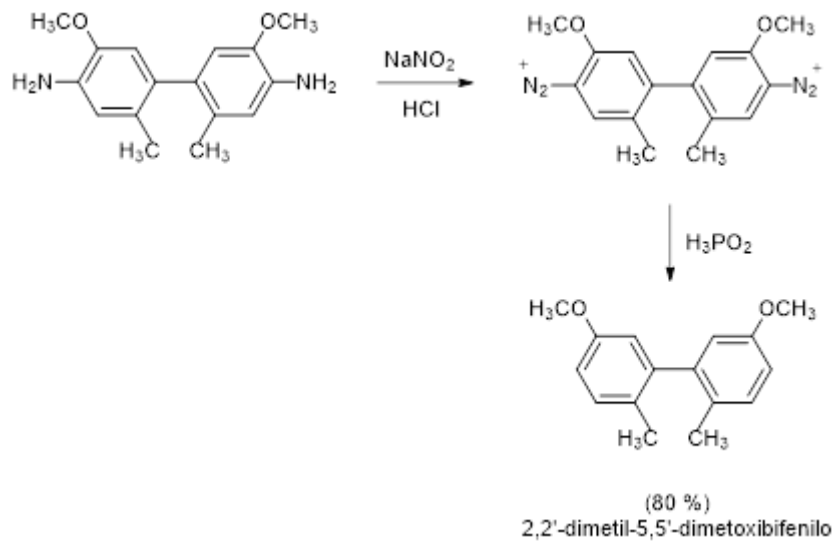


Los bifenilos sustituidos se preparan mediante reacciones de SEA sobre el hidrocarburo, fundamentalmente a partir de derivados bencénicos, usando reacciones ya estudiadas.

Uno de los métodos más útiles es la transposición bencídica y la reacción de Ullman.

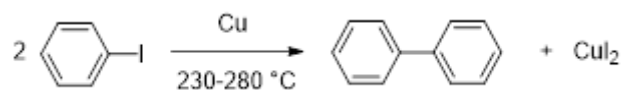


Los grupos amino de la bencidina se pueden convertir en otros muchos grupos funcionales a través de la sal de diazonio.



Reacción de Ullman

Se acoplan dos moléculas de un halogenuro de arilo al calentar con polvo de cobre. La reacción es satisfactoria con Cl-, Br- y I-, se ve facilitada por grupos atractores de electrones como nitro y ciano.

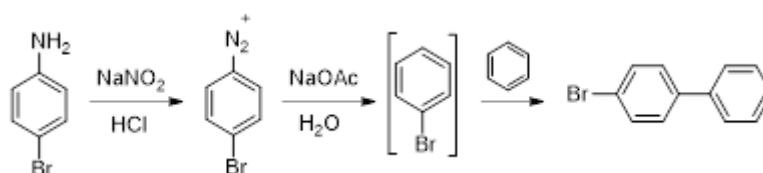


La reacción comprende la formación de un intermediario aril-cobre que experimenta un acoplamiento de tipo radicalario, probablemente cuando aún está coordinado con el cobre.

Reacción de Gomberg-Bachmann

Es útil para la preparación de bifenilos no simétricos. Es una sustitución del grupo diazonio por un anillo aromático.

La diazotación se realiza de la forma habitual, pero utilizando una mínima cantidad de agua.



El mecanismo de la reacción es muy complicado, se cree que es un proceso en cadena, mediante radicales libres.

Los rendimientos suelen ser bajos, pero las sustancias de partida son fáciles de obtener.

Estructura de los bifenilos

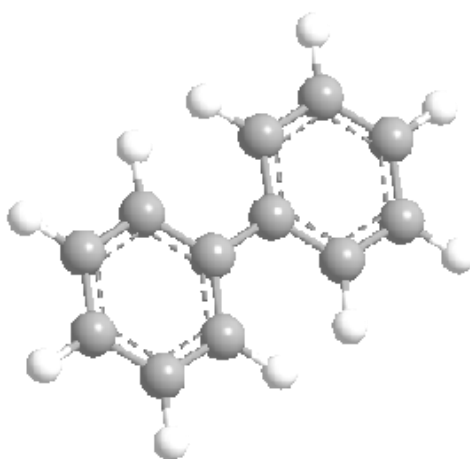


Figura 5.14. Estructura del bifenilo.

En estado cristalino, los dos anillos bencénicos del bifenilo están en el mismo plano (Figura 5.14), pero en solución y en fase gaseosa ambos anillos presentan entre sí un ángulo de torsión de unos 45° como consecuencia de las interacciones estéricas entre los pares de H 2,2' y 6, 6'.

La magnitud de estas fuerzas es de unas pocas kcal/mol, siendo en el estado cristalino mayor la estabilización que se obtiene al apilar bifenilos en retículos coplanares. Estas fuerzas de empaquetamiento no existen en fase gaseosa, por lo que se produce una torsión de los anillos para lograr una mayor separación entre los mencionados hidrógenos.

Estos efectos son mayores cuando existen sustituyentes más voluminosos que el hidrógeno en posición *orto*. Cuando los grupos son lo suficientemente grandes (Figura 5.15), la rotación mutua de los dos anillos se dificulta o impide (impedimento estérico a la rotación de 15 a 30 kcal/mol). Por ejemplo, el ácido 6,6'-dinitrobifenil-2,2'-dicarboxílico se puede resolver en enantiómeros estables debido a que sus grupos nitro y ácido carboxílico son tan voluminosos que impiden la rotación entre los dos anillos. Se los denomina *atropoisómeros*. Poseen planos disimétricos perpendiculares.

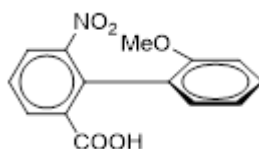


Figura 5.15. Bifenilo con rotación mutua impedida.

Las conformaciones se transforman en configuraciones por ser aislables a temperatura ambiente. En los compuestos bifenílicos, si las interacciones estéricas entre los grupos unidos a C2, C2' y a C6, C6' son intensas, los dos anillos bencénicos no son coplanares. Entonces, si los dos anillos tienen sustituyentes distintos, pueden existir moléculas con un eje estereogénico que sean ópticamente activas.

La rotación, alrededor del enlace σ que une los dos núcleos bencénicos, no tiene lugar cuando el tamaño de los sustituyentes es suficientemente grande. Que un bifenilo sustituido asimétricamente pueda resolverse en un par de enantiómeros, depende del tamaño de los grupos situados en *orto* y, el tamaño crítico sólo se puede determinar experimentalmente (Figura 5.16).

Se ha comprobado que si la suma de los radios de van der Waals de los grupos que interfieren es mayor de 2,90 Å, es posible la resolución en enantiómeros estables. Si la suma es menor que este valor, la resolución no es posible.

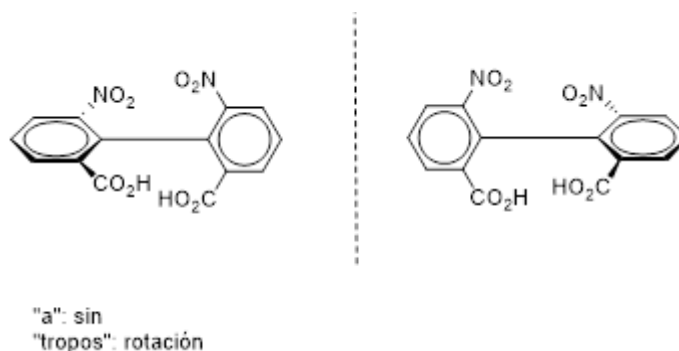


Figura 5.16. Atropisomería de bifenilos.

Los atropoisómeros se distinguen por las siguientes características:

- Vida media: $t_{1/2}$ 1000 s
- Barrera de energía

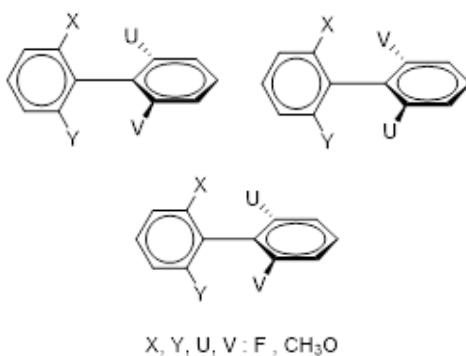
22. 3 kcal/mol a 300 K

26. 2 kcal/mol a 350 K

14. 7 kcal/mol a 200 K

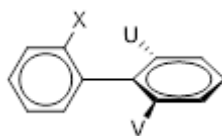
- Bifenilos tetra *orto*-sustituidos

Poseen quiralidad conformacional, no tienen centros estereogénicos, la rotación está restringida en torno a un enlace sencillo.



Los isómeros son separables y bastantes estables a la racemización.

- Bifenilos tri *orto*-sustituidos

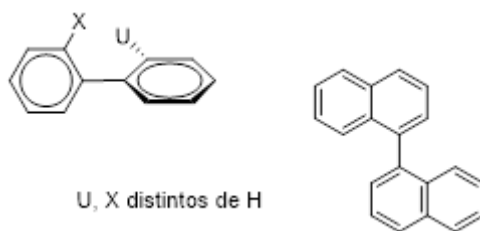


Cuando los grupos son pequeños racemizan rápidamente U, V, X = F, CH₃O.

Caso contrario, la racemización es lenta pero posible con el aumento de la temperatura.

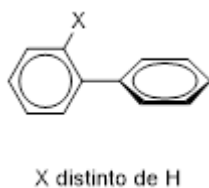
- Bifenilos di *orto*-sustituidos

Se pueden obtener los dos isómeros en el caso de que los sustituyentes sean voluminosos, por ejemplo.



- Bifenilos mono *orto*-sustituidos.

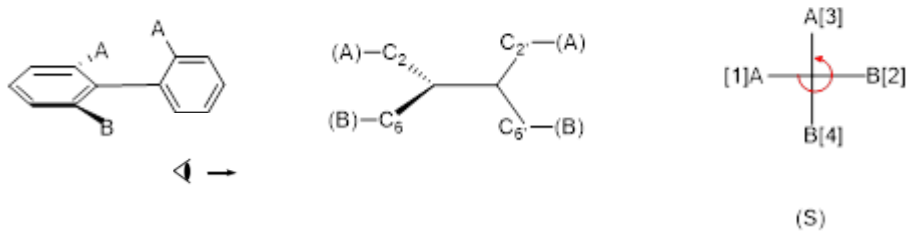
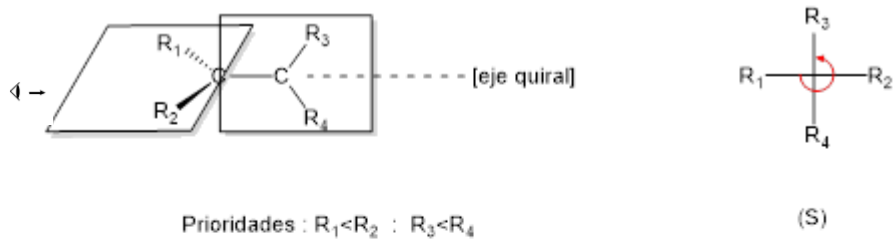
Como es dable esperar, en este caso no es posible obtener los isómeros.



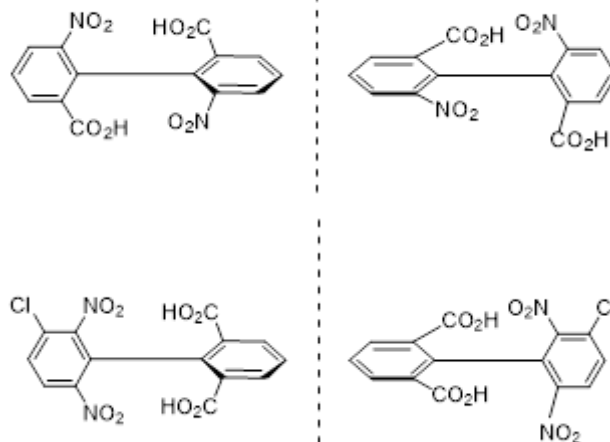
Para la asignación de la configuración en bifenilos se debe tener en cuenta que los sustituyentes perpendiculares al plano del papel más próximos al observador (C2 y C6) tienen prioridad sobre los más alejados (los situados en el plano: C2' y C6'):



Para asignar la configuración de un bifenilo o-disustituido se procede del siguiente modo:



Ejemplos de bifenilos quirales:



Reacciones de los bifenilos

El bifenilo experimenta reacciones de SEA más fácilmente que el benceno, ya que el sustituyente fenilo activa el anillo hacia la SEA y dirige a las posiciones *orto* y *para*.

La nitración en solución de anhídrido acético da como producto mayoritario 2-nitrobifenilo, pero en la mayoría de las otras SEA se obtiene fundamentalmente el isómero *para*.

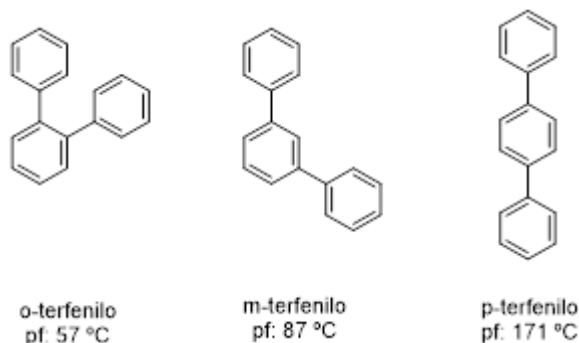
Por ejemplo, la bromación produce 4-bromobifenilo casi de forma exclusiva, y en presencia de reactivo en exceso se obtiene fácilmente el 4, 4'-dibromobifenilo.

La acilación de Friedel-Crafts con cloruro de acetilo y AlCl_3 da como resultado 4-acetil ó 4,4'-diacetilbifenilo, dependiendo de las condiciones.

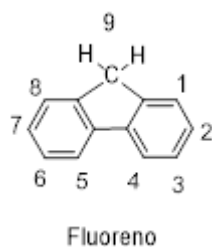
En general, los bifenilos 4-sustituídos y 4,4'-disustituídos pueden prepararse mediante reacciones de sustitución electrofílica del bifenilo.

Otros compuestos relacionados: terfenilos

Constan de tres anillos bencénicos unidos entre sí.

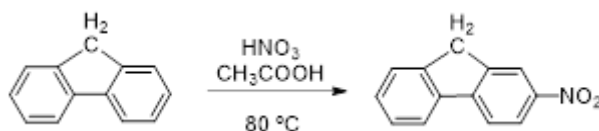


El fluoreno es un bifenilo con un puente metileno entre dos posiciones *orto*.

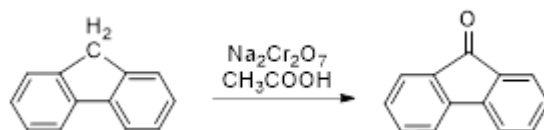


Las posiciones 2 y 7 corresponden a las *para* del bifenilo y por lo tanto son las más reactivas frente a la SEA.

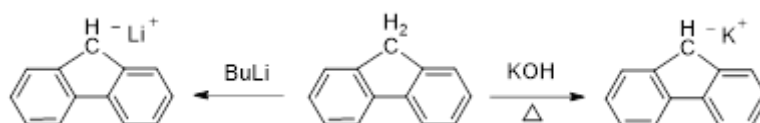
Con HNO_3 en ácido acético a 80°C se obtiene 2-nitrofluoreno con 79% de rendimiento.



El grupo metileno del C9 es un centro importante para otras reacciones. Por oxidación se produce la fluorenona, de color amarillo.



Uno de los aspectos más interesantes del fluoreno es su acidez ($pK_a \sim 23$, parecido a cetonas y ésteres).



Esta acidez tan elevada se debe a la estructura del anillo central de cinco miembros. El ciclo-pentadieno es un hidrocarburo extremadamente ácido (pK_a aprox. 16) con una acidez comparable a la del agua y a la de los alcoholes. Esto se debe a la aromaticidad del anión. Si uno de los dos dobles enlaces se sustituye por un anillo bencénico, pierde estabilidad el anión debido a que la deslocalización de la carga negativa rompe la conjugación bencénica (Figura 5.17).

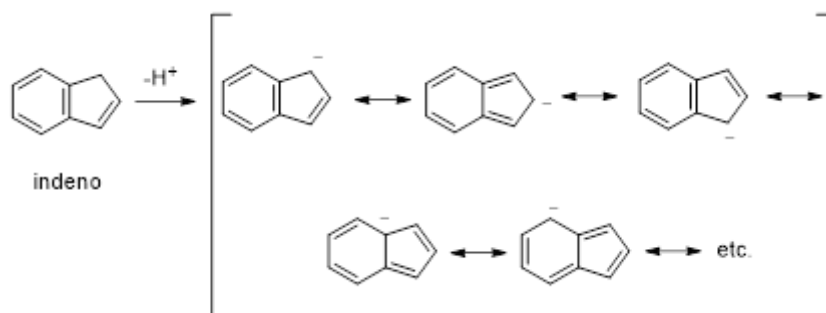


Figura 5.17. Estabilización por resonancia del anión del indeno.

Hidrocarburos bencenoides condensados

Generalidades

Los compuestos bencenoides condensados se caracterizan por tener dos o más anillos bencénicos fusionados o superpuestos en posiciones orto, de modo tal que cada par de anillos comparte dos carbonos. El naftaleno, el antraceno y el fenantreno son los tres miembros más simples de esta clase.

Todos están presentes en el alquitrán de hulla, una mezcla de sustancias orgánicas formadas cuando el carbón es convertido en coque al calentarlo a temperaturas elevadas ($\approx 1000\text{ }^{\circ}\text{C}$) en ausencia de aire.

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) son una clase importante de contaminantes o xenobióticos que persisten en suelos, sedimentos y material particulado suspendido en el aire.

Son sustancias liposolubles que se forman como productos de la combustión del petróleo y residuos del procesamiento del carbón.

Puede decirse que son contaminantes ubicuos, derivados de la utilización del petróleo y del carbón, y sus consecuencias en el ambiente son nocivas, ya que tienen propiedades tóxicas, mutagénicas o cancerígenas.

Por su persistencia en el ambiente y la genotoxicidad, se están encarando investigaciones para la remediación de estos compuestos, ya que son removidos de los sitios contaminados principalmente por la degradación microbiana. Sin embargo, pueden sufrir procesos tales como volatilización, fotoxidación, oxidaciones químicas, bioacumulación, adsorción y adhesión a la matriz del suelo.

Los HAPs con 4 o 5 anillos de benceno son más resistentes a la biodegradación que aquellos constituidos por 2 o 3 anillos. Su efecto cancerígeno y liposolubilidad implican que estas sustancias representan un riesgo para la salud humana y para el equilibrio ecológico.

Se han encontrado bacterias, así como también cianobacterias, algas eucariontes y un cierto número de hongos inferiores y superiores, capaces de metabolizar naftaleno, fenantreno y antraceno.

Origen

Los hidrocarburos aromáticos simples que se usan como material de partida para elaborar productos más complejos provienen de dos fuentes principales, el carbón (o hulla) y el petróleo.

El carbón es una sustancia mineral enormemente compleja formada en mayor medida por grandes arreglos de anillos insaturados del tipo del benceno unidos entre sí.

Cuando se calienta a 1000°C en ausencia de aire, las moléculas de la hulla experimentan desintegración térmica (pirólisis), y destila una mezcla de productos volátiles llamada alquitrán de hulla.

La destilación fraccionada posterior de esta mezcla produce benceno, tolueno, xileno (dimetilbenceno), naftaleno.

El petróleo, consiste principalmente en alcanos y contiene pocos compuestos aromáticos. Sin embargo, durante la refinación del petróleo se forman moléculas aromáticas cuando los alcanos se hacen pasar sobre un catalizador a una temperatura aproximada de $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ a altas presiones.

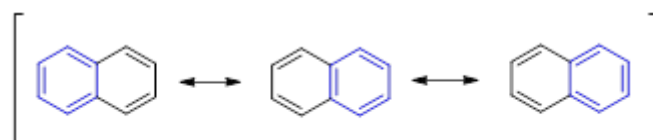
Los HAPs se forman durante la combustión incompleta del carbón, petróleo y gasolina, basuras y otras sustancias orgánicas como tabaco y carne preparada en la parrilla.

En cuanto a sus propiedades físicas, son compuestos de baja polaridad, insolubles en agua.

Naftaleno

El naftaleno es un hidrocarburo sólido cristalino incoloro, con punto de fusión 80 °C, que sublima fácilmente y se aísla en cantidad a partir del alquitrán de hulla.

Puede considerarse un híbrido de resonancia de las tres estructuras de Kekulé mostradas en la Figura 5.18.



Sólo un anillo bencenoide en cada estructura

Figura 5.18. Estructuras resonantes del naftaleno.

La energía de resonancia es de 255 kJ/mol, menos del doble de la del benceno (151 kJ/mol). El análisis de rayos X demuestra que los valores de las longitudes de los enlaces C-C no son todos exactamente iguales, pero son próximos al valor de 140 pm del benceno (Figura 5.19).

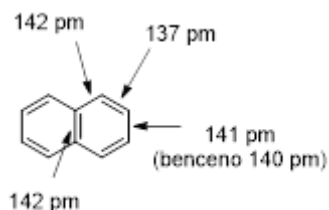
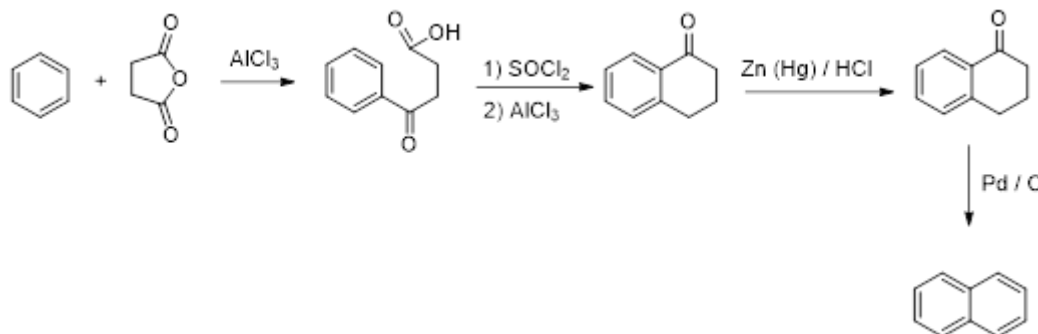


Figura 5.19. Longitudes de enlace del naftaleno.

Síntesis de naftaleno

En el laboratorio se puede obtener mediante la Síntesis de Haworth, una secuencia de reacciones que incluyen: acilación, reducción, ciclación, nuevamente reducción, deshidratación y deshidrogenación.



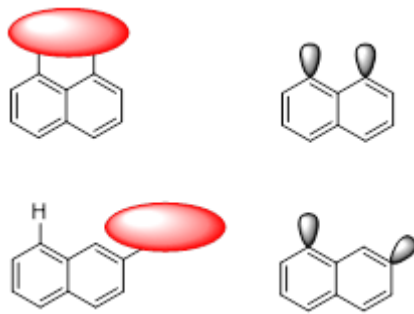
Reacciones del naftaleno

Reacciones de SEA

El naftaleno experimenta varias de las reacciones de sustitución electrofílica aromática típicas, siendo incluso más reactivo que el benceno, ya que el carbocatión intermediario es más estable por conservar un anillo aromático.

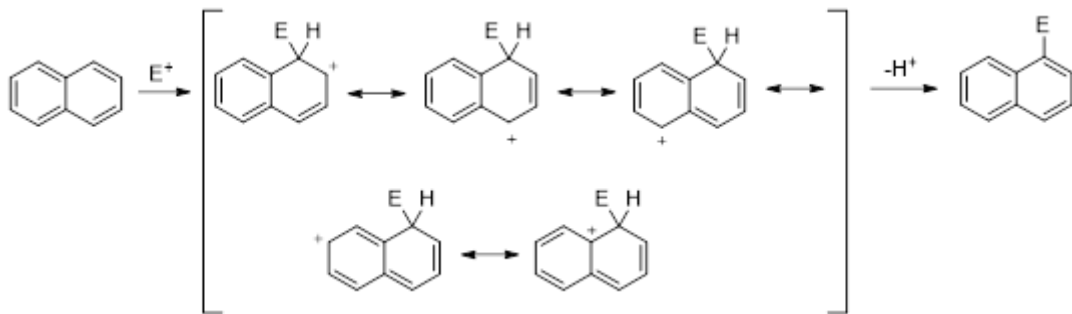
Las condiciones experimentales para efectuar las reacciones suelen ser más suaves que las empleadas en las reacciones del benceno. Por ejemplo, la bromación no requiere de un ácido de Lewis que actúe como catalizador.

El naftaleno experimenta SEA en la posición 1 (α) con mayor rapidez que en la posición 2 (β), a pesar de que el producto sustituido en dicha posición presenta interacciones estéricas.

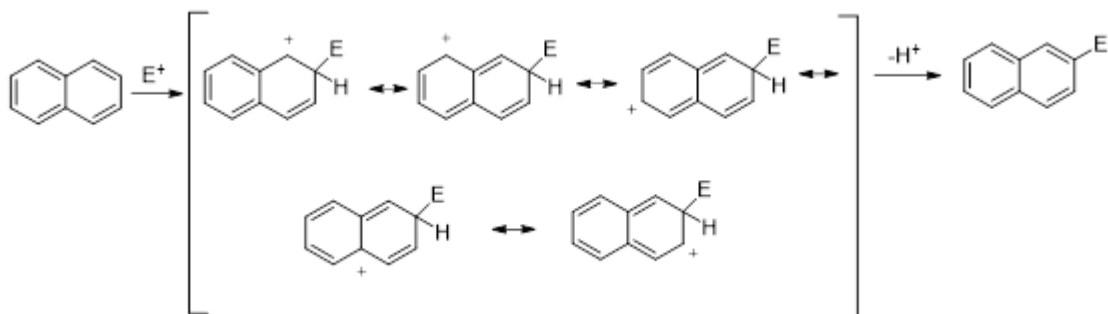


La explicación de este hecho experimental radica en la estabilidad del intermediario de la reacción.

Ataque en α :



Ataque en β :



Aunque este resultado podría a primera vista indicar que el ataque es energéticamente similar en cualquier posición, existe una diferencia importante entre los dos modos:

El ataque en α permite dos estructuras en resonancia que mantienen intacto un anillo benzeno con todos los beneficios de la deslocalización. El ataque en β permite únicamente una de tales estructuras.

El intermediario sustituido en β resulta entonces menos aromático y por lo tanto menos estable que el obtenido al sustituir en α . El camino de la sustitución en α resulta así más bajo en energía, porque el intermediario correspondiente es más estable (Figura 5.20).

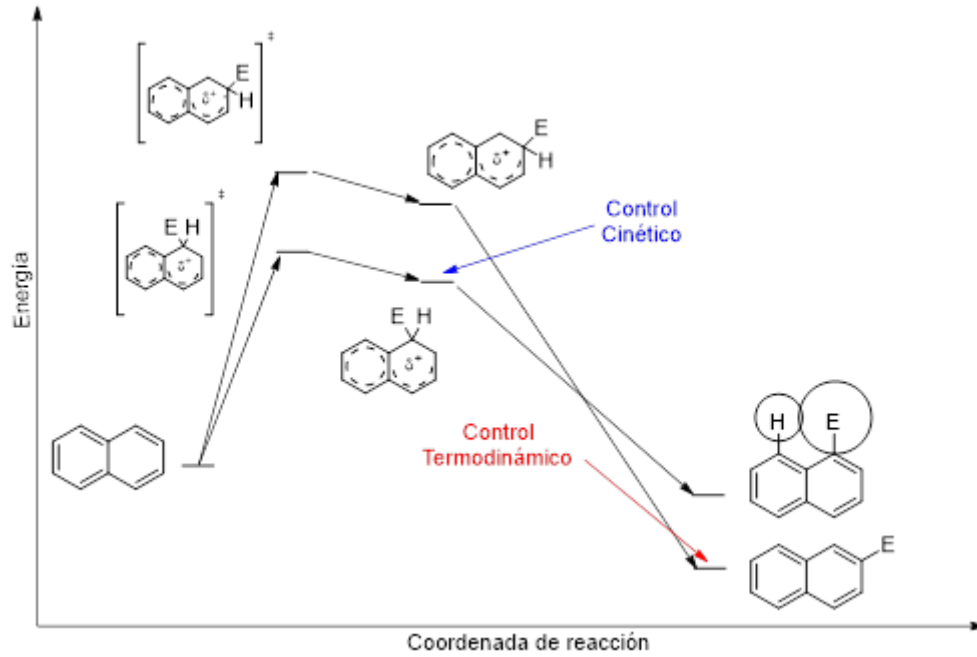
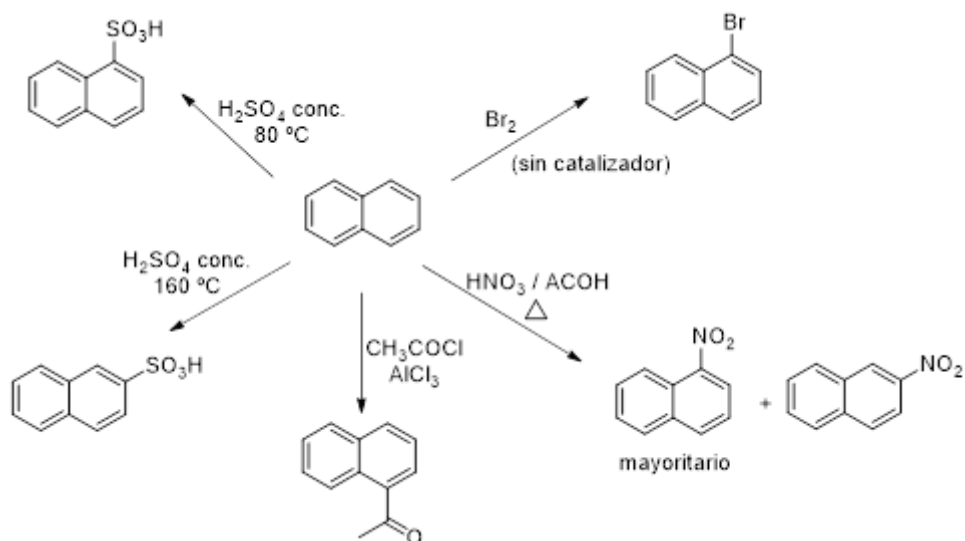


Figura 5.20. Diagrama de reacción de la SEA del naftaleno.

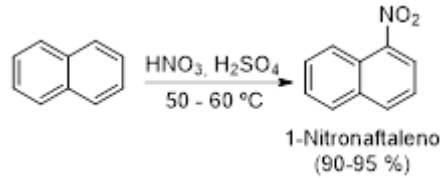
Esta es la razón fundamental por la que predomina la sustitución en α en la mayoría de las reacciones de SEA.

Principales reacciones de SEA en el anillo naftalénico



Nitración

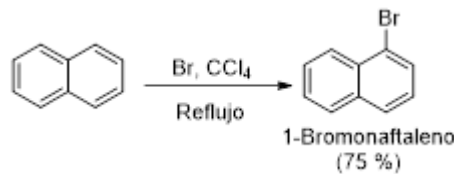
Como se mencionó antes, el producto mayoritario de la reacción de nitración es el sustituido en la posición α . La pequeña cantidad de 2-nitronaftaleno que se forma se elimina con facilidad por recristalización, por lo que la reacción de nitración es una ruta muy satisfactoria para obtener el 1-nitronaftaleno.



Usar condiciones más vigorosas de reacción no conduce al producto sustituido en β sino a productos dinitrados, siendo el 1,5- y el 1,8-dinitronaftaleno los productos mayoritarios. El 2-nitronaftaleno no se puede obtener por nitración directa del naftaleno.

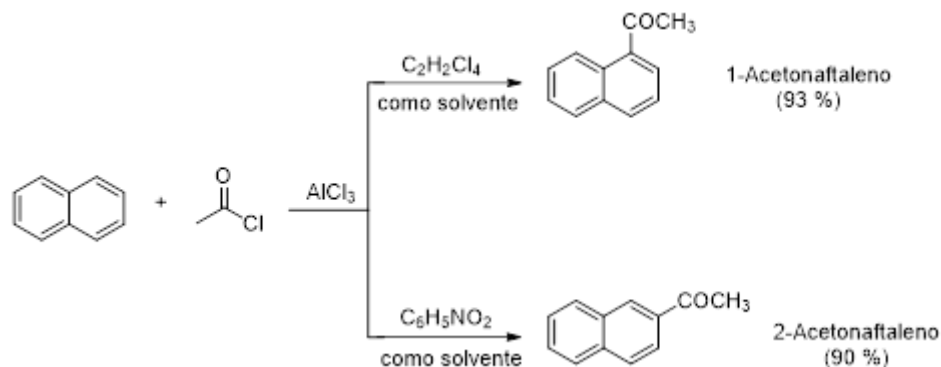
Bromación

La bromación no requiere catalizador y produce 1-bromonaftaleno esencialmente puro.

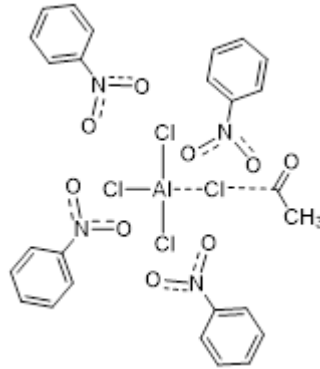


Acilación de *Friedel y Craft*

Se puede obtener con buen rendimiento tanto el sustituido en α como el sustituido en β , dependiendo del solvente empleado. La reacción en disulfuro de carbono o en solventes halogenados (diclorometano, tetracloroetano, tetracloruro de carbono), produce un ataque predominantemente en la posición α , sin embargo, en solución de nitrobenceno, el tamaño del agente electrofílico atacante se incrementa por solvatación con el nitrobenceno, atacándose la posición β , que es menos impedida estéricamente.

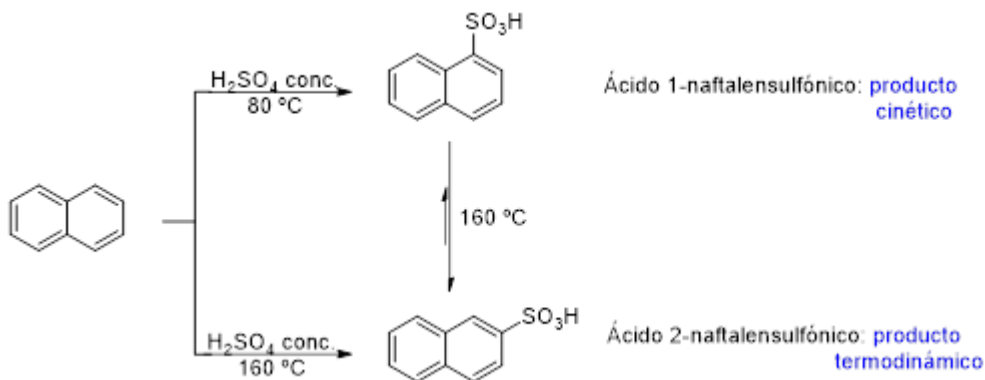


El nitrobenzoceno forma un complejo voluminoso con el agente acilante, que sólo puede atacar al naftaleno en la posición β , que está menos impedida estéricamente.



Sulfonación

En esta reacción el sustituyente puede dirigirse mediante el control de la temperatura, de modo de obtener el ácido α o β naftalenosulfónico. La sulfonación en condiciones suaves (70-80 °C) produce el ácido 1-sulfónico, mientras que a temperaturas superiores se obtiene el ácido naftaleno-2-sulfónico (control cinético vs control termodinámico). La reacción es reversible.



El producto de sustitución en 1 se obtiene más rápidamente (control cinético). Sin embargo, al ser la reacción reversible, si la reacción se prolonga en el tiempo y con una temperatura elevada, el producto que se obtiene es el de sustitución en 2 (control termodinámico).

SEA en naftalenos sustituidos

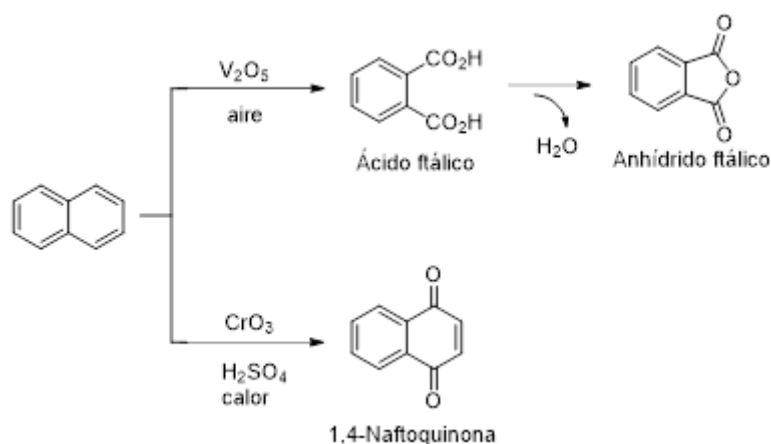
Las reglas de orientación en el ataque en bencenos sustituidos pueden hacerse fácilmente extensivas al núcleo de naftaleno.

El anillo sustituido es el más afectado por los sustituyentes ya presentes: un grupo activante normalmente dirige al electrófilo entrante al mismo anillo, mientras que un grupo desactivante lo dirige al otro.

Reacciones de Oxidación y de reducción

El naftaleno, al igual que polinucleares superiores, puede sufrir reacciones de oxidación y reducción a expensas de consumir la aromaticidad de algún anillo bencénico.

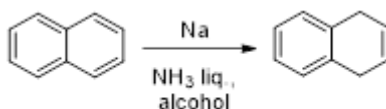
La oxidación enérgica del naftaleno produce la ruptura de uno de los anillos. La oxidación suave da lugar a 1,4-naftoquinona, pero los rendimientos con frecuencia son bajos.



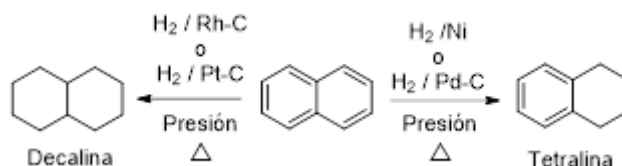
La oxidación más vigorosa da lugar a la pérdida de un anillo y constituye una preparación comercial de anhídrido ftálico.

La reducción conduce a diferentes productos según las condiciones de la reacción:

En condiciones en las que el benceno no se reduce en absoluto, el naftaleno es capaz de aceptar cuatro electrones desde el sodio. La reducción de Birch del naftaleno produce 1,4-dihidronaftaleno, que aún conserva la aromaticidad de un anillo.

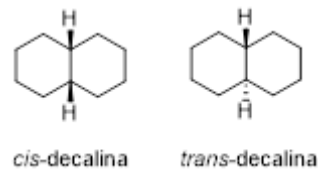


La hidrogenación catalítica da origen al 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (tetralina) o decahidronaftaleno (decalina) dependiendo del catalizador o las condiciones de reacción.



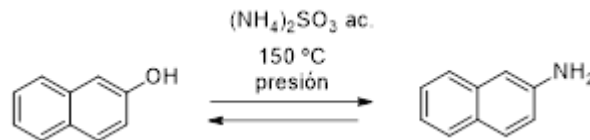
La *cis* decalina es el producto principal de la hidrogenación total. Tanto la tetralina como la decalina son líquidos de elevado punto de ebullición que se emplean como solventes en numerosas reacciones.

La decalina posee dos formas diastereoisoméricas, según que los hidrógenos en los carbonos de la unión de los anillos sean *cis* o *trans*.



Reacción de *Bucherer*

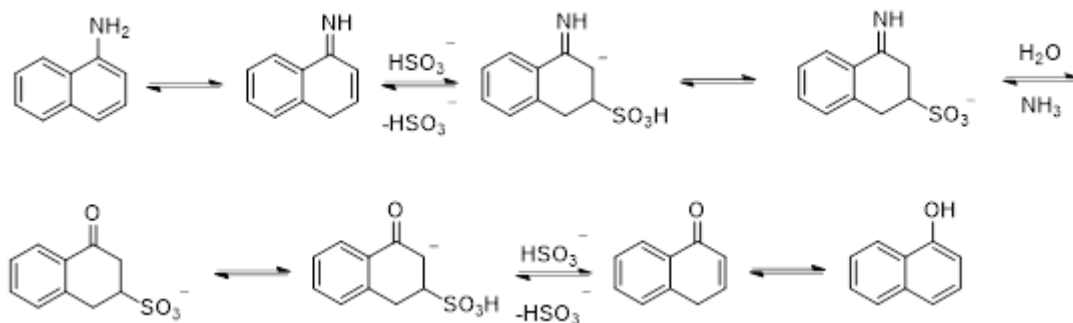
Es una de las reacciones más importantes del naftaleno y no es aplicable a la serie del benceno. Consiste en la conversión reversible de α -naftol hacia α -naftilamina en presencia de amoníaco y bisulfito de sodio. También es aplicable a la interconversión de β -naftol y β -naftilamina.



La reacción es reversible y es una ruta muy útil para pasar de amina a naftol.

Mecanismo

El ion sulfito o el bisulfito es esencial para esta reacción. La amina y el naftol están en equilibrio con una pequeña cantidad de forma imina y ceto respectivamente.

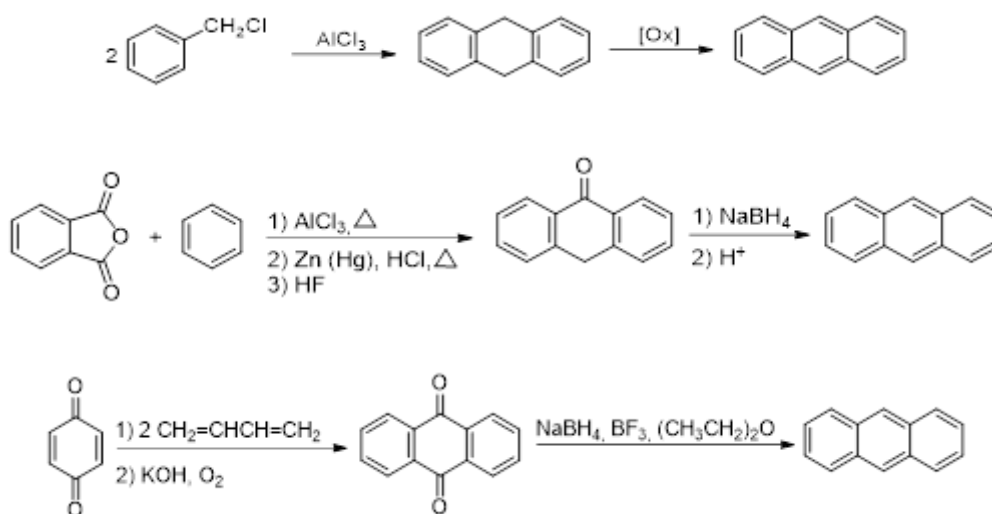


Hidrocarburos bencénicos tricíclicos: antraceno y fenantreno

Debido a sus propiedades, también el antraceno y el fenantreno se clasifican como aromáticos.

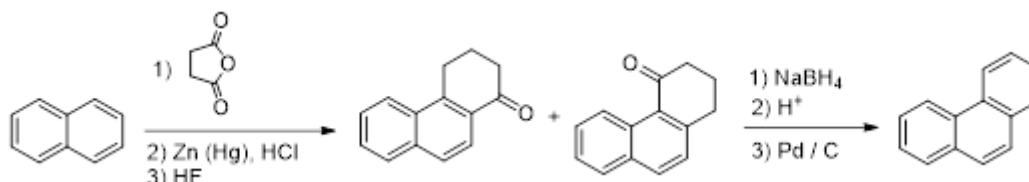
La descripción de los orbitales atómicos sigue el mismo esquema para el naftaleno y conduce al mismo tipo de resultados: estructuras planas con nubes p que se traslapan parcialmente por encima y por debajo del plano de la molécula.

Síntesis de antraceno



Síntesis de fenantreno

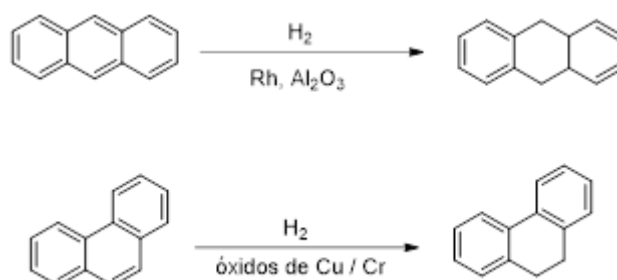
El método es muy similar a la obtención de naftaleno, y consiste en una reacción de Friedel-Crafts del naftaleno con anhídrido butanodioico (succínico) en nitrobenceno que conduce a la sustitución en α y β , los dos productos así obtenidos se reducen en las condiciones de *Clemmensen* para a continuación ciclarse y dar el esqueleto del fenantreno, por reducción, eliminación y deshidrogenación.



Reacciones de antracenos y fenantrenos

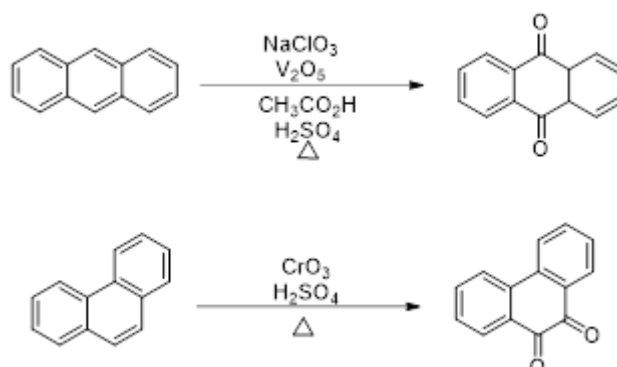
Reducción

El antraceno acepta dos electrones y el anillo central se reduce, conservándose la aromaticidad de dos anillos.

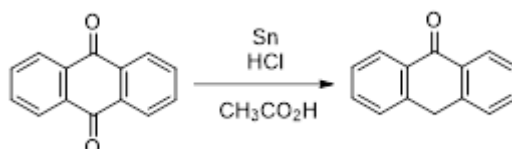


Oxidación

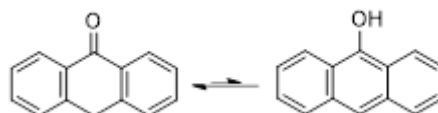
Tanto en el antraceno como en el fenantreno la oxidación se produce en el anillo central, para preservar el máximo grado de aromaticidad en los anillos extremos. Fácilmente se oxidan a quinonas.



La antraquinona obtenida se puede luego reducir parcialmente a antrona.

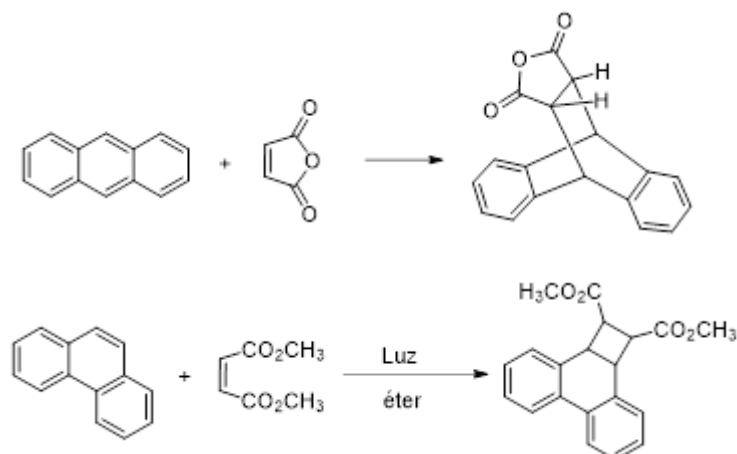


La antrona es la forma ceto del 9-antranol.



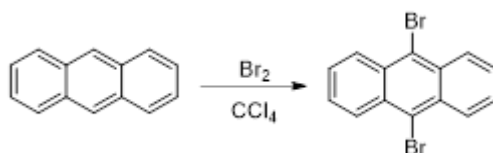
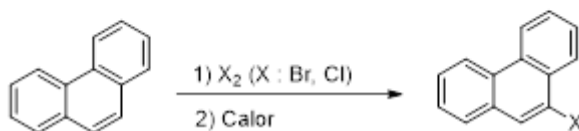
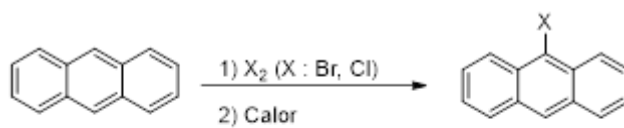
Estas reacciones muestran la reactividad característica de las posiciones 9 y 10 debido a que la contribución del tercer anillo bencénico a la estabilización por resonancia es baja.

Esta reactividad se observa por la capacidad del antraceno de actuar como dieno en las reacciones de Diels –Alder (Cicloadiciones).



Sustitución electrofílica aromática

Las reacciones de SEA en el antraceno y fenantreno ocurren más fácilmente en la posición 9 y frecuentemente dan productos disustituidos.



Debido a la reactividad de los hidrocarburos aromáticos polibencenoides, se deben establecer condiciones especiales para cada tipo de reacción.

CAPÍTULO 6

Heterociclos

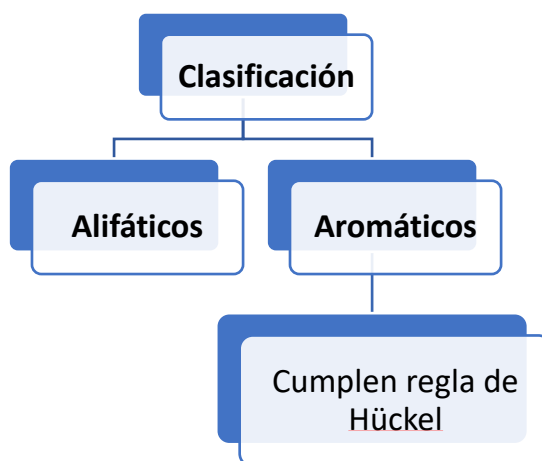
*Diego D. Colasurdo, Matías N. Pila, Danila L. Ruiz
y Patricia E. Allegretti*

Un heterociclo es un compuesto cíclico que, además de átomos de carbono, contiene al menos un heteroátomo formando parte del anillo. Los heteroátomos más frecuentes son: oxígeno, azufre, selenio, telurio, nitrógeno y fósforo.

Los heterociclos constituyen una de las familias más grandes y diversas dentro de los compuestos orgánicos. Existen compuestos monocíclicos, bicíclicos y mayores.

Dada la inmensa diversidad estructural de este tipo de compuestos, sistematizaremos su estudio haciendo una primera clasificación en dos grandes categorías, alifáticos y aromáticos. Recordemos que un compuesto es aromático si cumple los siguientes requisitos: es cíclico, plano y con $4n+2$ electrones π ubicados en un sistema conjugado, con $n=0, 1, 2, \dots$ (Regla de Hückel).

Los compuestos alifáticos poseen las propiedades físicas y químicas típicas del heteroátomo específico que incorporan.



Importancia de los heterociclos

Los heterociclos se encuentran en la naturaleza, formando parte de la vida, por ejemplo, en los ácidos nucleicos y en los azúcares, y en muchos alcaloides.

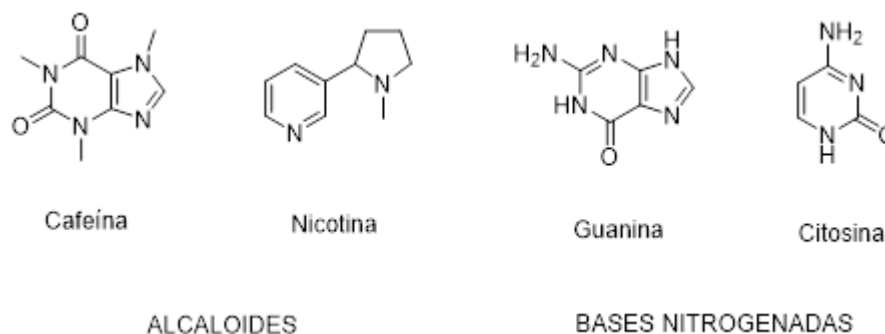


Figura 6.1. Ejemplos de heterociclos en la naturaleza.

Los heterociclos sintéticos tienen un amplio uso como aditivos en alimentos, pesticidas y fármacos, entre otras aplicaciones. Algunos ejemplos se muestran en la Figura 6.2.

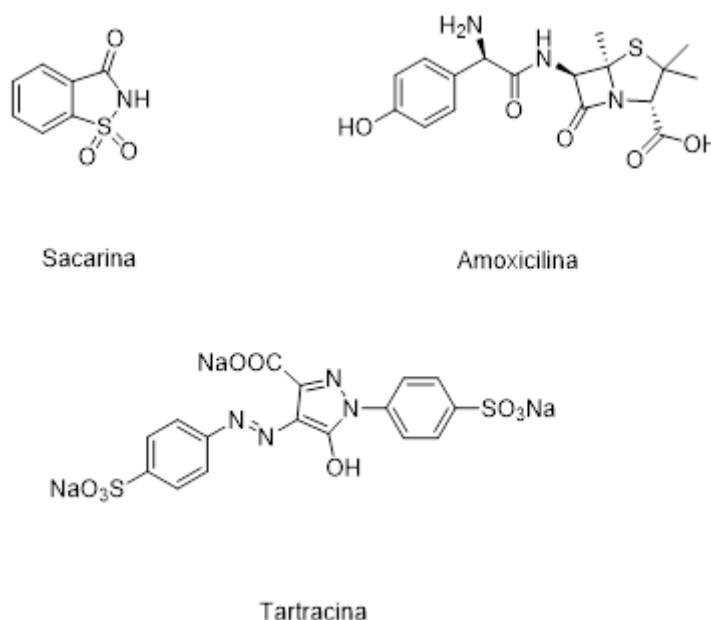


Figura 6.2. Ejemplos de heterociclos sintéticos de uso industrial.

En este capítulo introduciremos los conceptos básicos de la química heterocíclica, comenzando con una descripción de los sistemas de nomenclatura, para continuar con el estudio de los sistemas heterocíclicos más relevantes.

Nomenclatura

Algunos heterociclos son mejor conocidos por sus nombres triviales o comunes, pero dada la enorme cantidad y diversidad de compuestos heterocíclicos se hace necesario establecer reglas universalmente aceptadas para la nomenclatura inequívoca de estos compuestos, de modo que puedan ser clasificados y sus estructuras deducidas partir de sus nombres. Fue hacia la segunda

mitad del siglo XIX que surgieron sistemas de nomenclatura efectivos. De forma independiente, Arthur Hantzsch en 1887 y Oskar Widman en 1888, formularon sistemas de nomenclatura similares para nombrar anillos de 5 y 6 miembros conteniendo nitrógeno. El sistema se aplicó luego a otros tamaños de anillos y a anillos conteniendo otros heteroátomos. Ahora se conoce como la nomenclatura de Hantzsch – Widman, y constituye la base de la nomenclatura utilizada actualmente por la Internacional Unión de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

Las reglas de nomenclatura de la IUPAC permiten la continuación del uso de nombres triviales para algunos de estos sistemas fundamentales de anillos. Ya veremos que gran parte de la química heterocíclica se centra alrededor de los anillos de 5 o 6 miembros.

A continuación se describen algunas orientaciones generales sobre los diferentes sistemas de nomenclatura.

Nomenclatura trivial

Antes de que se conociera la estructura, composición química y existieran reglas específicas para nombrar los compuestos químicos, ya se conocían una gran cantidad de sustancias cuyos nombres estaban relacionados con el origen, propiedad física o biológica. En términos generales, los nombres triviales dan escasa o nula información estructural; sin embargo, son ampliamente usados en la literatura química y, como se mencionó antes, son reconocidos por la IUPAC (Figura 6.3).

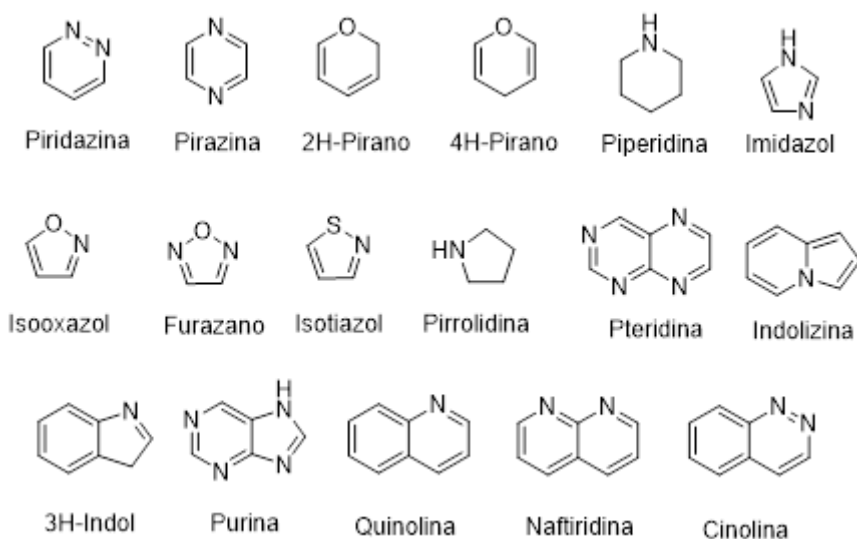


Figura 6.3. Ejemplos de nombres triviales

Nomenclatura de reemplazo

Cuando en un compuesto cíclico determinado se reemplaza un CH_2 por O o por S, o un CH por N, se puede usar el nombre del hidrocarburo cíclico empleando un prefijo "de reemplazo" según sea el tipo de heteroátomo presente en el anillo: oxa para O, tia para S, y aza para N.

Oxa para el O

Tia para el S

Aza para el N

En la Figura 6.4 se muestran algunos ejemplos de la nomenclatura de reemplazo.

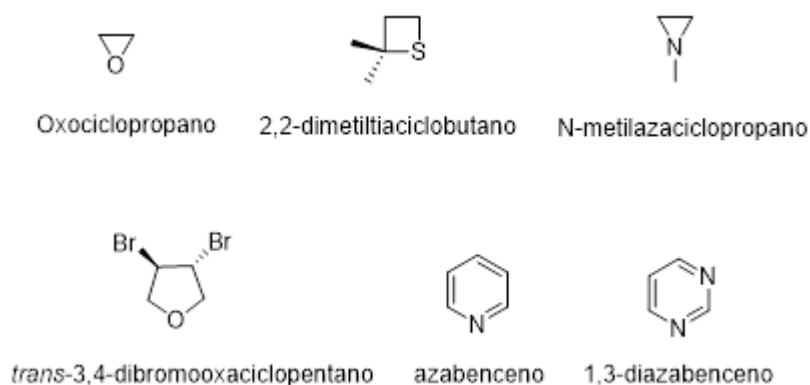


Figura 6.4. Ejemplos de nomenclatura por reemplazo

Cuando dos o más heteroátomos de un mismo elemento están presentes en el heterociclo, es necesario indicarlos mediante la adición de un prefijo apropiado (di, tri, tetra, etc.), seguido del prefijo correspondiente a dicha entidad. La numeración del anillo se inicia con uno de los heteroátomos y prosigue de tal forma que a los otros les corresponda la menor numeración posible.

En caso de que el heterociclo contenga diferentes heteroátomos, se asigna el localizador 1 al heteroátomo de mayor prioridad. El orden de prioridades se establece teniendo en cuenta el número de grupo al cual pertenece el heteroátomo. Y si pertenecen al mismo grupo, tendrá prioridad el de menor número atómico. Por ejemplo, si el heterociclo contiene N y O, tendrá prioridad el O por pertenecer al grupo VI (N pertenece al grupo V); en cambio, si el heterociclo contiene O y S, ambos del grupo VI, tendrá prioridad el O por ser el de menor número atómico.

Nomenclatura de Hantzsch-Widman

Este sistema es de los más empleados en la actualidad. Para anillos monocíclicos, la nomenclatura apropiada se deriva combinando un prefijo que tiene en cuenta el tipo de heteroátomos presentes, y un sufijo para describir el tamaño del anillo, grado de insaturación y presencia o ausencia de nitrógeno. Para ello se aplican las siguientes reglas:

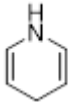
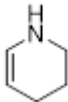

- La naturaleza del heteroátomo se denota mediante prefijos como oxo, tio o aza para oxígeno, azufre o nitrógeno respectivamente.
- La multiplicidad del mismo heteroátomo se designa mediante un prefijo adicional como di, tri, tetra, etc.
- Cuando existen dos o más heteroátomos distintos los prefijos se colocan en el orden de prioridades $O > S > N$.
- El tamaño del anillo se denota mediante la raíz adecuada seleccionada de la Tabla 6.1.
- El grado de insaturaciones se especifica mediante el sufijo como se observa en la Tabla 6.1. Notar que el sufijo se modifica ligeramente según haya, o no, nitrógeno en el anillo heterocíclico.

PREFIJOS				
Heteroátomo	O	N	S	
Prefijo	oxa	Aza	tia	
SUFIJOS				
Nº átomos ciclo	Ciclos insaturados		Ciclos saturados	
	Con N	Otros heteroátomos	Con N	Otros heteroátomos
3	irina	ireno	Iridina	irano
4	eto	eto	Etidina	etano
5	ol	ol	Olidina	olano
6	ina	ino	*	ano
7	epina	epino	*	epano

Tabla 6.1. Raíz y sufijos para heterociclos monocíclicos de tres a siete miembros

Se expresa mediante el prefijo “perhidro” unido al sufijo del compuesto insaturado.

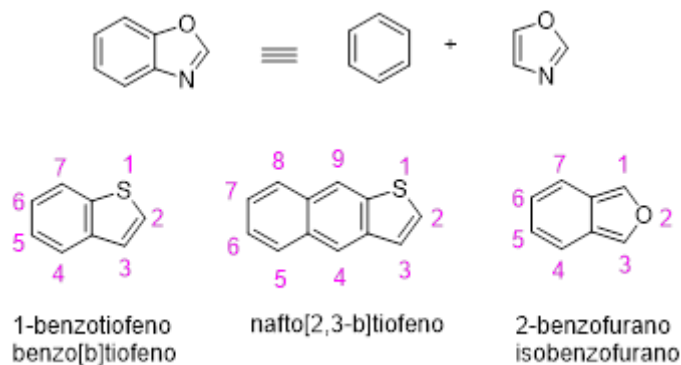
Los sistemas heterocíclicos parcialmente insaturados se nombran como si fuesen completamente insaturados, anteponiendo un prefijo para indicar cuántos pares de hidrógeno se deben agregar para pasar al compuesto parcialmente insaturado (dihidro, tetrahidro, hexahidro, etc.), y con números arábigos se indican las posiciones saturadas correspondientes. Veamos algunos ejemplos.

	Sistema insaturado	Azina
	Ausencia de un doble enlace	Dihidro
	Posiciones	1,4
	Nombre del compuesto	1,4-dihidroazina
	Sistema insaturado	azina
	Ausencia de dos dobles enlaces	tetrahidro
	Posiciones	1,2,3,4
	Nombre del compuesto	1,2,3,4,-tetrahidroazina
	Sistema insaturado	oxol
	Ausencia de un doble enlace	dihidro
	Posiciones	2,3
	Nombre del compuesto	2,3-dihidrooxol

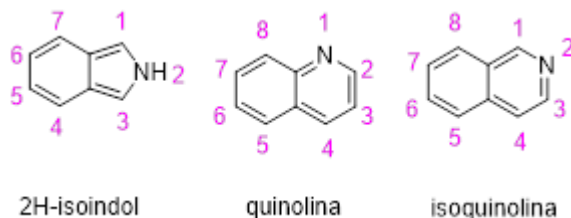
Nomenclatura de heterociclos fusionados

Los sistemas policíclicos se nombran según las siguientes reglas:

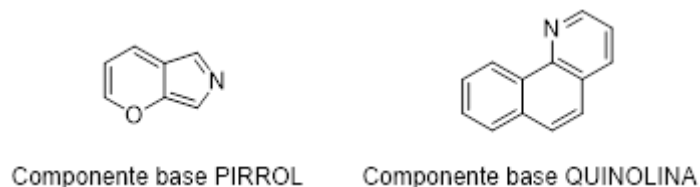
a) Se elige el nombre del heteroanillo como el compuesto base y se le añade como prefijo el nombre del anillo unido a él. Por ejemplo:



b) Los nombres de los componentes de los sistemas fusionados se eligen, siempre que sea posible, de la lista de nombres triviales. Se selecciona el componente mayor que posee un nombre reconocido (p. ej., “indol” mejor que “pirrol” si está presente un fragmento de indol en el sistema policíclico). Cuando un componente monocíclico no tiene un nombre trivial reconocido, se utiliza su nombre sistemático, que se deduce de la tabla anterior.



c) Cuando hay dos o más anillos con heteroátomos, se elige anillo base, al que contenga nitrógeno. Si no hay N la preferencia es O > S. No obstante, al nombrar el compuesto se sigue la secuencia O > S > N, tal como vimos antes para los monocíclicos.

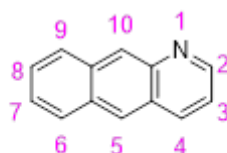


d) El segundo anillo fusionado se añade como prefijo al nombre del componente base. Dicho prefijo se deduce reemplazando la “a” final del nombre sistemático anular por “o”. Así, “pirazina” se convierte en “pirazino”, etc. Hay algunas excepciones, que se indican en la Tabla 6.2.

Heterociclo	Prefijo
Furano	Furo
Imidazo	Imidazo
Isoquinolina	Isoquino
Piridina	Pirido
Quinolina	Quino
Tiofeno	Tieno

Tabla 6.2. Prefijos no estándar en nombres de fusión

e) Se da preferencia al sistema de anillo heterocíclico de mayor tamaño que tenga nombre sencillo. En el siguiente ejemplo, el nombre correcto es benzoquinolina, y no naftopiridina.



Benzoquinolina y NO naftopiridina

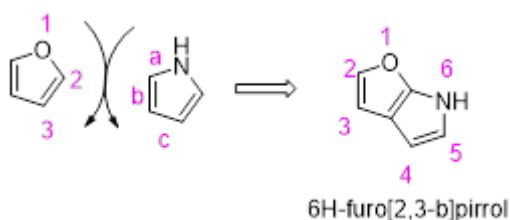
f) Si los anillos son de distinto tamaño y ambos contienen el mismo heteroátomo se escoge como sistema base el anillo el más grande.

g) Para indicar la fusión de los anillos:

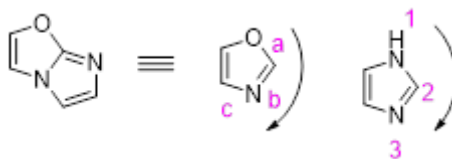
1. Para sistemas heterocíclicos fusionados con anillos hidrocarbonados la fusión se representa con una letra minúscula cursiva encerrada entre corchetes, la cual representará la cara de la parte heterocíclica a la que se ha fusionado la parte hidrocarbonada. La cara "a" representa la comprendida entre los átomos 1 y 2; "b" entre los átomos 2 y 3, etc., tal como vimos en el capítulo anterior.

2. La fusión a otro sistema heterocíclico se indica entre corchetes, con letra minúscula cursiva y números apropiados, mencionando primero, los números del anillo fusionado en la secuencia en que se presenta en el componente base. [Posición 1° átomo unido, Posición 2° átomo unido – cara sistema base].

Para dar nombre al compuesto heterocíclico se sigue el siguiente esquema: sustituyentes + prefijo + fusión + base.



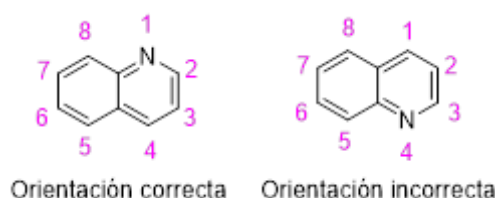
h) Si una posición de la fusión está ocupada por un heteroátomo, el nombre de los anillos se escoge de tal forma que cada uno contenga al heteroátomo.



i) Nombrar el Sistema fusionado como: **Prefijo[fusión]componente base**

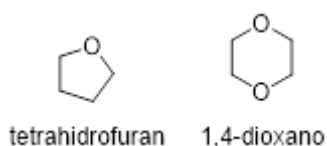
j) Al enumerar la periferia de un compuesto policíclico, la estructura se debe orientar primero siguiendo las reglas vistas en el capítulo anterior.

k) Cuando los demás factores son iguales, la orientación de los anillos debe ser tal que el heteroátomo tenga el menor número posible.



Heterociclos alifáticos

Los compuestos alifáticos poseen las propiedades físicas y químicas típicas del heteroátomo específico que incorporan. Por ejemplo, el tetrahidrofurano y el 1,4-dioxano son éteres y se comportan de forma similar a sus análogos acíclicos, pero el tamaño del anillo puede jugar un papel relevante.



La existencia de un sistema anular impone restricciones a la molécula que pueden estar ausentes en el sistema acíclico. Cuanto más restringido al movimiento mayor será la diferencia entre ambos sistemas. Las moléculas flexibles adoptan, preferentemente, conformaciones en las que se favorecen las interacciones de enlace y se minimizan las interacciones repulsivas no enlazantes.

Las tensiones anulares en los heterociclos alifáticos se pueden considerar como la suma de una serie de factores:

- Tensión angular de los enlaces.
- Tensión o compresión de enlace.
- Torsión de enlace.
- Interacciones no enlazantes.

De alguna manera todos estos factores están interrelacionados y combinando cualquiera de ellos se modifican los otros.

En los anillos de 3 miembros se encuentran las mayores distorsiones. Los anillos saturados de 3 miembros presentan ángulos de enlace de 60° , que si se comparan con los casi 110° de un carbono con hibridación sp^3 , le corresponde una gran tensión angular. Llegando incluso a ser mayor para los anillos insaturados. Estos efectos de la distorsión de los ángulos de enlace se minimizan debido a cambios en la hibridación de los átomos que forman los anillos.

Por ejemplo, en los anillos saturados de tres miembros, los enlaces que forman el anillo no están constituidos por híbridos sp^3 , sino que tienen más carácter “p”, permitiendo un solapamiento más efectivo de los orbitales dirigidos hacia fuera de los ejes que unen a los núcleos de los átomos del anillo.

Se pueden considerar a los átomos del anillo como unidos por enlaces doblados o en forma de banana, (enlace entre σ y π) con una densidad de carga baja y dirigida hacia fuera del anillo.

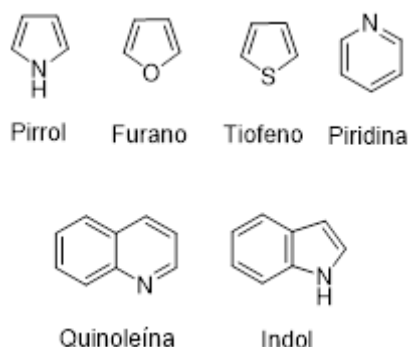
Consecuencias de esta tensión angular, los heterociclos de 3 miembros son muy reactivos y de fácil apertura.

Al igual que en los cicloalcanos, los heterociclos de 5 y 6 miembros son los más estables, y los más frecuentes. De la misma manera que el ciclohexano y derivados adoptan la conformación silla, también lo hacen los heterociclos de 6 miembros.

Heterociclos aromáticos

Cuando los anillos heterocíclicos son totalmente insaturados, pueden ser aromáticos si el número de electrones π cumple con la regla de Hückel ($4n + 2$, donde n es un número entero pequeño). Todos los anillos de 6 miembros con seis electrones π que contienen uno o más átomos de nitrógeno cumplen esta especificación. Los anillos de seis miembros que contienen oxígeno o azufre solo pueden tener dos enlaces dobles y no son aromáticos, aunque, como se discutirá, los anillos tienen algunas características de aromaticidad si el heteroátomo está cargado positivamente (como en el ion oxonio). Los anillos de cinco miembros con N, O o S tienen cuatro electrones π formando parte de dos dobles enlaces, y dos electrones π no enlazados en el heteroátomo (par libre) que pueden participar del sexteto aromático. Estos anillos cumplen entonces con la especificación de Hückel. Presentan aromaticidad y una química típica del benceno, aunque la presencia del heteroátomo modifica esta reactividad. En el curso previo ya se estudió que la aromaticidad tiene un efecto profundo en las propiedades de los sistemas cíclicos, controlando muchos aspectos de su química.

A continuación, examinaremos las propiedades de algunos sistemas heterocíclicos aromáticos fundamentales: pirrol, furano, tiofeno, piridina, quinoleína e indol.



La aromaticidad está íntimamente relacionada con las características estructurales y electrónicas de la molécula cíclica. La deslocalización de electrones proporciona una mayor estabilidad comparada con la de sus análogos acíclicos, y una tendencia a retener la aromaticidad en el curso de las transformaciones químicas.

Cabe destacar que la aromaticidad no es una propiedad física bien definida; se han utilizado varias estrategias para medirla a partir de sus efectos sobre otras propiedades, y se han hecho numerosos intentos para cuantificarla, incluso mediante cálculos teóricos. Una medida cuantitativa del grado de aromaticidad está dada por el valor de la *energía de resonancia*. Un análisis de los calores de combustión y de hidrogenación ha permitido observar que el benceno y compuestos análogos muestran diferencias excepcionalmente grandes entre los calores calculados y los medidos. Esta diferencia recibe el nombre de energía de resonancia.

Las energías de resonancia, determinadas a partir del calor de combustión para diferentes heterociclos se muestra en la tabla 6.3, donde se incluye también al benceno y al ciclopentadieno para su comparación.

Compuesto	Energía de resonancia (kcal/mol)
Benceno	36
Tiofeno	29
Piridina	28
Pirrol	21
Furano	16
Ciclopentadieno	3

Tabla 6.3. Energías de resonancia para algunos heterociclos

Lo cual genera que estos compuestos sean más susceptibles a presentar reacciones de adición respecto al benceno.

Los compuestos heteroaromáticos se pueden dividir en dos clases:

- Los que utilizan un par de electrones libres del heteroátomo para completar el sistema aromático.
- Los que no usan electrones libres del heteroátomo.

En la primera clase están el pirrol, el furano y el tiofeno. La cantidad de carácter aromático que exhiben estos compuestos está directamente relacionada con las energías de los orbitales que contienen el par libre y los orbitales p que constituyen el sistema p del dieno, porque estos son los que se combinan para dar el sistema deslocalizado. Como se mostró en la tabla 6.1, el orden decreciente de carácter aromático es: Tiofeno > Pirrol > Furano. Al existir seis electrones π en el sistema aromático, pues el heteroátomo contribuye con un par de electrones, y al estar formado el ciclo por un total de 5 átomos, se obtiene en los átomos de carbono una cantidad promedio de electrones π mayor que la correspondiente al benceno (al que le corresponde uno). Estos heterociclos se denominan π *excedentes*.

En el segundo tipo está la piridina. Los electrones libres del heteroátomo no forman parte del sistema aromático dado que este ya posee 6 electrones π . Sobre el heteroátomo existirá una mayor densidad electrónica π debido a su mayor electronegatividad comparada con la del C, con la consiguiente pérdida de densidad electrónica de los átomos de C del anillo. Por este motivo a estos heterociclos se los denominan π *deficientes*.

Heterociclos π -excedentes: pirrol, furano y tiofeno

Como ya ha sido mencionado, hay exceso de carga en los átomos de C del anillo de estos heterociclos, lo cual queda de manifiesto mediante las siguientes estructuras de resonancia (Figura 6.5).

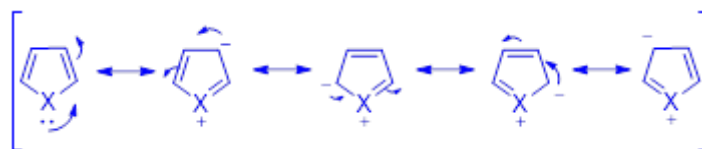


Figura 6.5. Efectos inductivos y de resonancia.

Tal polarización se opone al efecto inductivo atractor de electrones del heteroátomo (Figura 6.6).

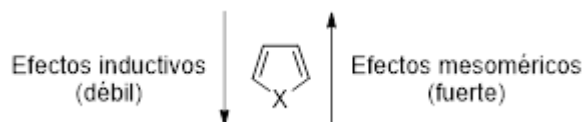


Figura 6.6. Efectos inductivos y de resonancia.

Resultado de estos dos efectos contrapuestos, los momentos dipolares de estos heterociclos presentan grandes diferencias (Figura 6.7). Cabe destacar que el valor preciso del momento dipolar depende de las condiciones experimentales.

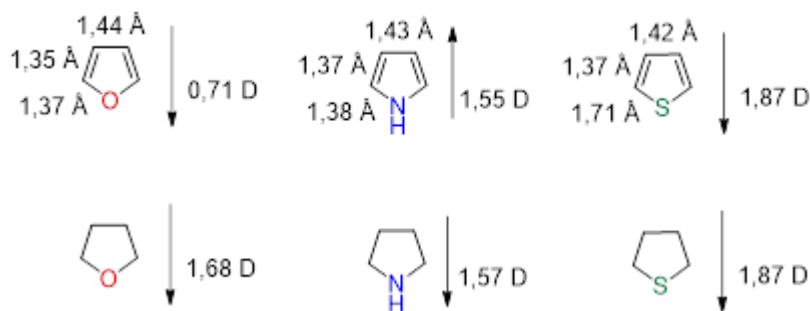


Figura 6.7. Momentos dipolares y longitudes de enlace

En el furano y en el tiofeno los momentos dipolares se dirigen hacia el heteroátomo, como en sus análogos alifáticos, pero la magnitud es menor. El efecto inductivo prevalece por sobre el de resonancia. En el pirrol el efecto de resonancia es tan grande que el vector momento dipolar no se dirige hacia el heteroátomo, como lo hace en su análoga alifática la pirrolidina. El efecto inductivo atractor de electrones del heteroátomo es en gran parte contrarrestado por la deslocalización electrónica por resonancia.

No hay que perder de vista que en el caso del pirrol hay un enlace N-H que se encuentra en el plano del anillo, alejándose del mismo, mientras que en el furano y en el tiofeno, hay un par de electrones sin compartir en aproximadamente la misma posición. Este par libre que apunta en dirección opuesta al anillo tiene un efecto muy significativo en el vector momento dipolar.

El grado de deslocalización, y por tanto de aromaticidad (según lo determinado por las energías de resonancia), varía con la electronegatividad del heteroátomo (Figura 6.8). El O es el más electronegativo de los tres heteroátomos, y por ende retiene con mayor fuerza el par de electrones que involucra en el sexteto aromático, disminuyendo la aromaticidad.

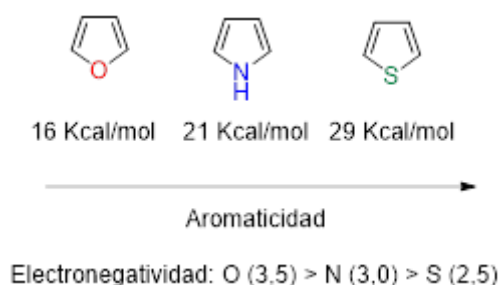
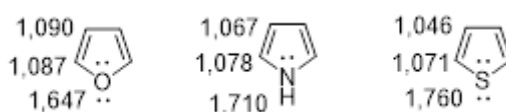


Figura 6.8. Energía de resonancia

Los cálculos de densidad de electrones mostrados en Figura 6.9 confirman esta deslocalización. Todos los carbonos tienen densidades superiores a 1, y el heteroátomo tiene un valor inferior al correspondiente al heterociclo alifático análogo, donde el par solitario no se deslocaliza.

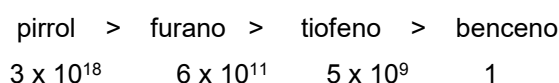

 Figura 6.9. Densidad electrónica π sobre los átomos del heterociclo

Reacciones de sustitución electrofílica aromática

El furano, el tiofeno y el pirrol, como el benceno y el naftaleno, experimentan reacciones de sustitución aromática electrofílica, siendo de hecho más reactivos que el benceno. Este aumento de susceptibilidad al ataque electrofílico se debe a la distribución asimétrica de carga en dichos heterociclos, debido a la cual los átomos de carbono del anillo tienen más carga negativa que en el benceno.

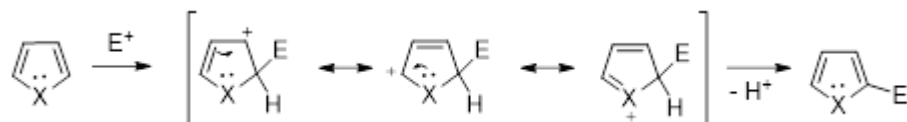
Las reacciones más frecuentes son: bromación, cloración, nitración y acilación de Friedel-Crafts.

Aunque las relaciones de reactividad precisas dependen de la reacción en particular, la tendencia observada es siempre la misma, y a modo de ejemplo citaremos las velocidades relativas de bromación tomando como referencia la reacción sobre benceno:

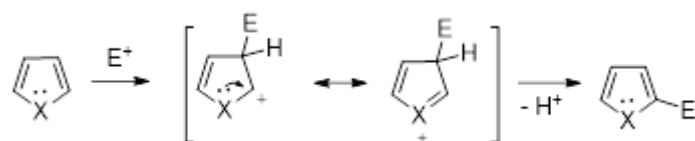


El orden de reactividad de los heterociclos es una consecuencia de las capacidades relativas de los heteroátomos para estabilizar la carga positiva en los carbocationes intermedios. Intentemos predecir el carbono del anillo en el que se produce la sustitución en estos compuestos examinando los carbocationes intermedios implicados en las reacciones de sustitución en las dos posiciones diferentes y aplicando el postulado de Hammond.

Ataque en C-2 (sustitución en α)



Ataque en C-3 (sustitución en β)

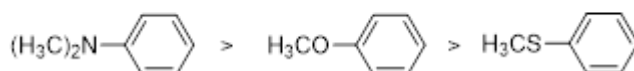


El carbocatión resultante de la sustitución en el carbono 2 tiene más estructuras de resonancia que contribuyen a su estabilización que el carbocatión resultante de la sustitución en el carbono 3. Aplicando el postulado de Hammond, predecimos que la reacción que involucra al intermedio más estable debería ser la reacción más rápida. En consecuencia, la SEA debería ocurrir en el carbono 2.

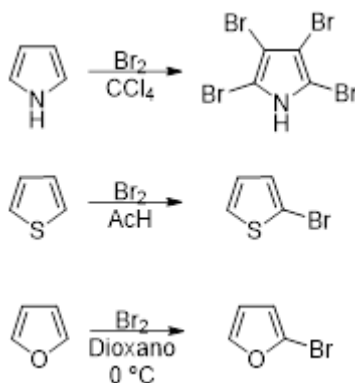
¿Cómo explicamos entonces el orden de reactividad observado para estos heterociclos? No existe paralelismo entre el carácter aromático y la reactividad frente a SEA. El orden de reactividad es una consecuencia de las capacidades relativas de los heteroátomos para estabilizar la carga positiva en los carbocationes intermedios. Tanto el pirrol como el furano tienen heteroátomos del segundo período de la tabla periódica. Debido a que el nitrógeno es mejor

que el oxígeno para soportar la carga positiva (el nitrógeno es menos electronegativo), el pirrol es más reactivo que el furano. El azufre del tiofeno es un elemento del tercer período y, aunque es menos electronegativo que el oxígeno, sus orbitales 3p se superponen de manera menos eficiente con los orbitales 2p del sistema de electrones π . De hecho, el orden de reactividad de los heterociclos en la SEA es paralelo al orden de reactividad de los derivados de benceno correspondientemente sustituidos:

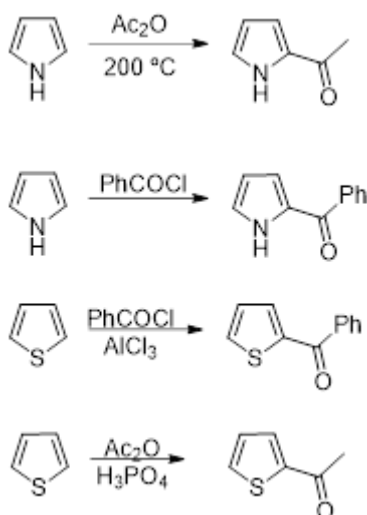
Reactividad relativa:



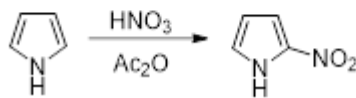
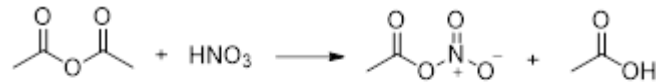
Dada la elevada reactividad de estos heterociclos hacia las reacciones de SEA, las condiciones experimentales bajo las cuales se efectúan son diferentes a las utilizadas en la serie del benceno, siendo mucho más suaves. Por ejemplo, la bromación o la cloración no requiere de un ácido de Lewis como catalizador, siendo frecuentes las polihalogenaciones, sobre todo en el pirrol.



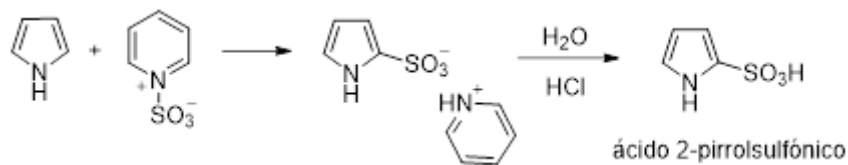
La acilación de Friedel y Craft también puede efectuarse sin el AlCl_3 catalizador.



El furano y el pirrol no resisten condiciones extremadamente ácidas, entonces la reacción de nitración no se puede efectuar con la mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico usada para nitrar benceno. Se usa un agente nitrante más suave, el nitrato de acetilo, que se prepara disolviendo ácido nítrico en anhídrido acético. El anhídrido acético actúa como agente deshidratante y genera iones nitronio a partir del ácido nítrico.



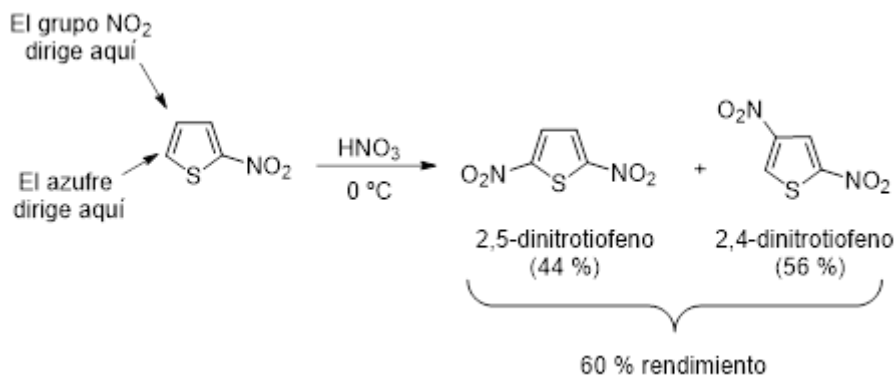
Del mismo modo, la sulfonación no puede efectuarse con ácido sulfúrico fumante, se utiliza N-sulfonato de piridinio (aducto obtenido a partir de piridina y trióxido de azufre).



Efecto de los sustituyentes en la SEA – reactividad y regioselectividad

Los sustituyentes presentes pueden afectar la velocidad y posición del ataque electrofílico (tal como vimos que ocurría en el benceno en el curso previo). Consideraremos los mismos efectos activadores y directores de los sustituyentes en los anillos de furano, pirrol y tiofeno. Sustituyentes donores de electrones, aumentan la reactividad, mientras que los atractores de electrones la disminuyen (aumentan la estabilidad del anillo).

Superpuesto a estos efectos está el efecto normal del átomo heterocíclico al dirigir la sustitución a la posición 2. Cuando compiten los efectos directores de los sustituyentes y el anillo, no es inusual observar mezclas de productos.



En definitiva, para predecir los productos de las reacciones de SEA basta comparar las formas resonantes de los intermedios que resultan del ataque del electrófilo al carbono 2 y al carbono 3 del anillo del heterociclo, considerando el efector donador o atractor de electrones de los sustituyentes.

Analizaremos de forma particular los aspectos más importantes de estos tres heterociclos.

Pirrol

Se trata de un líquido de p.e 130 °C, incoloro pero que tiende a oscurecerse cuando se expone al aire o la luz. Se encuentra en pequeñas cantidades en el alquitrán de hulla.

Los compuestos del pirrol son comunes en los sistemas biológicos. Por ejemplo, forma parte de la estructura de las porfirinas del grupo hemo en la hemoglobina y en la clorofila, y también en otros productos naturales importantes como la vitamina B12.

La geometría de la molécula es plana, lo cual indica que el nitrógeno ha de tener hibridación sp^2 . El nitrógeno forma tres enlaces σ (dos con dos carbonos y uno con un hidrógeno) que se sitúan en el plano de la molécula, mientras que su par de electrones sin compartir se encuentra en un orbital p, perpendicular a ese plano. Este orbital p interacciona con los otros cuatro orbitales p que provienen de cada átomo de carbono del ciclo. Los orbitales se superponen como se muestra en la Figura 6.10, y los seis electrones están deslocalizados alrededor del anillo.

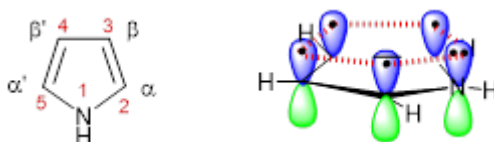
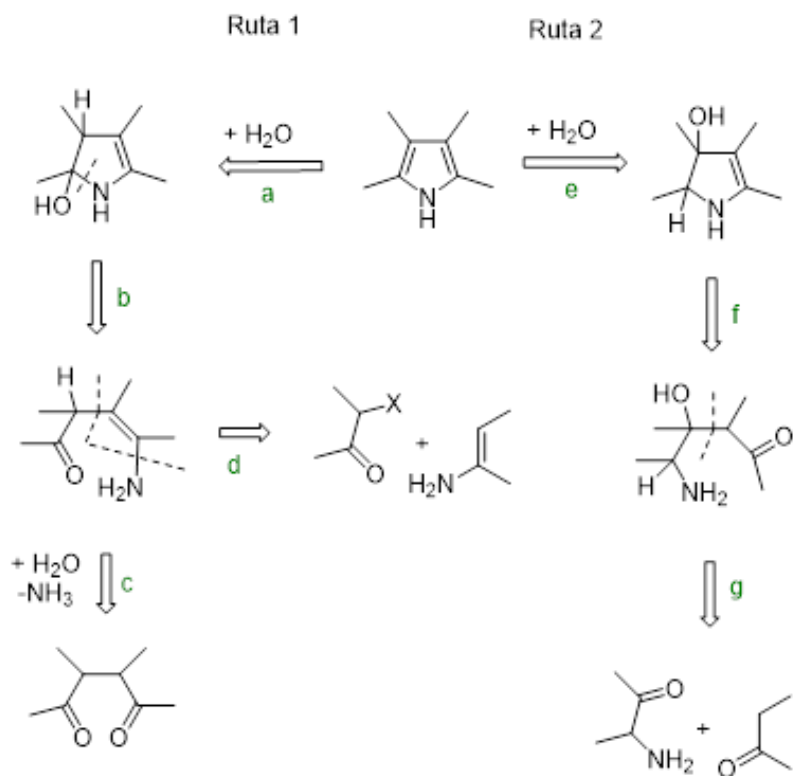


Figura 6.10. Estructura y sistema de numeración del pirrol

Obtención de pirroles

En este momento del aprendizaje resulta muy interesante proponer un esquema de retrosíntesis, que consiste, explicado de manera muy sencilla, en partir de la molécula a sintetizar y observar dónde se puede romper para ver cuáles podrían ser los productos de partida, veamos en el caso del pirrol.



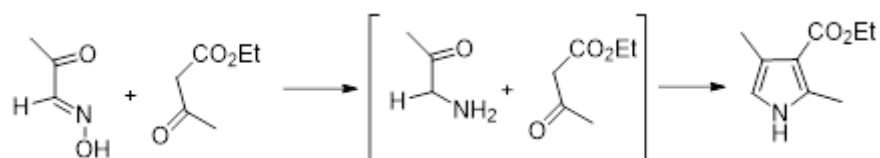
Entonces podemos inferir los compuestos de partida de las diferentes síntesis: un α -amino carbonílico y una cetona, o un compuesto 1,4-dicarbonílico.

Los métodos más utilizados para construir el sistema anular del pirrol implican, todos ellos, reacciones de ciclación. Las más importantes son la síntesis de Knorr, la síntesis de Paal-Knorr y la de Hantzsch.

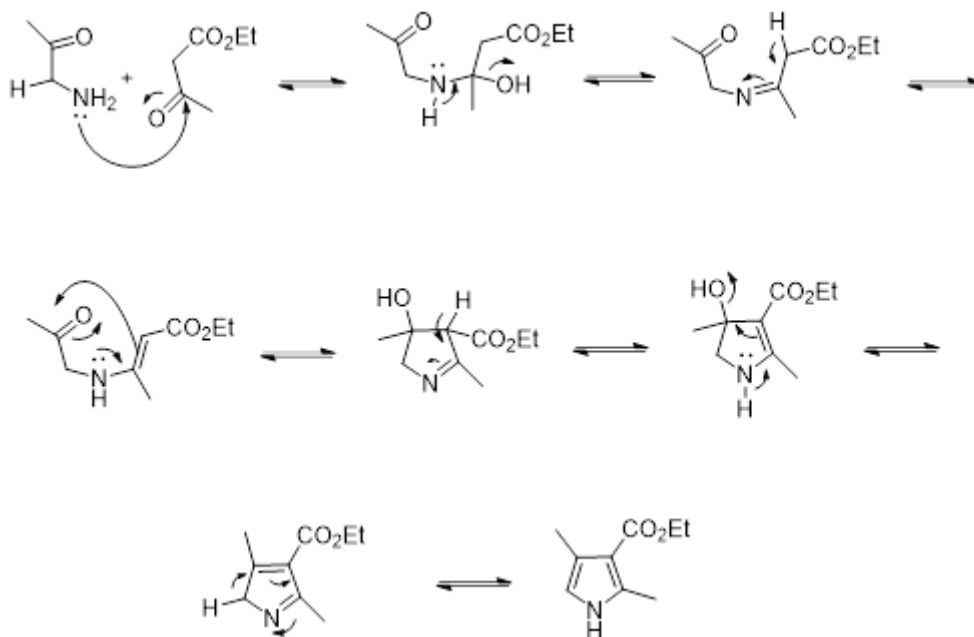
Síntesis de Knorr

Este método de síntesis consiste en la condensación de un compuesto β -dicarbonílico con una α -aminocetona, empleando catálisis básica.

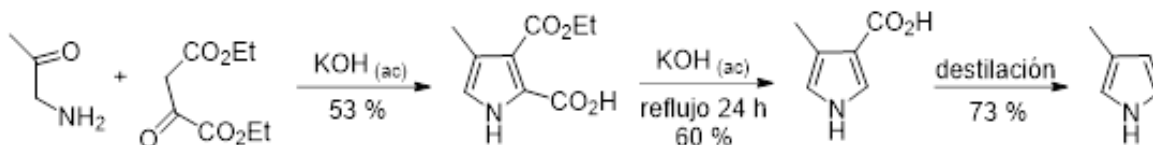
Debido a que las α -aminocetonas se autocondensan muy fácilmente, suelen prepararse in situ. La forma habitual de hacer esto es a partir de la oxima correspondiente.



Mecanismo:

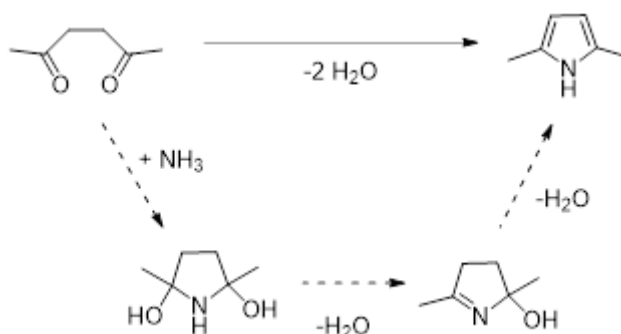


Ejemplos

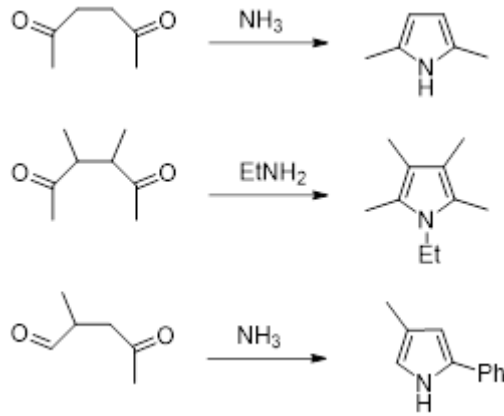
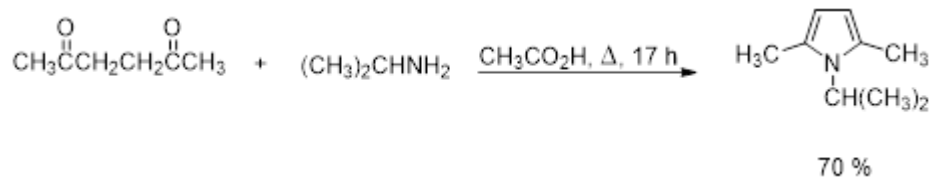


Síntesis de Paal-Knorr

Para la síntesis del pirrol por este método se hacen reaccionar compuestos 1,4-dicarbonílicos con aminas primarias. Del mismo modo, el furano y el tiofeno se pueden obtener por ciclización del compuesto 1,4-dicarbonílico enolizable con P_2O_5 o P_2S_5 respectivamente.

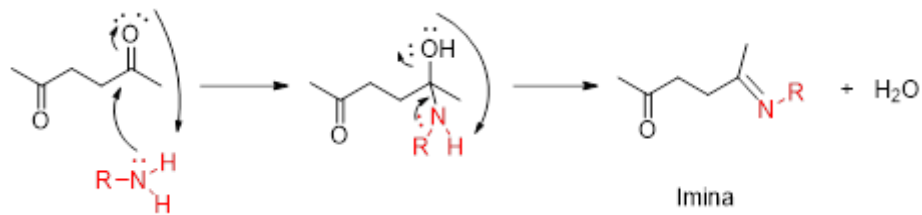


Ejemplos de la síntesis de Paal-Knorr:

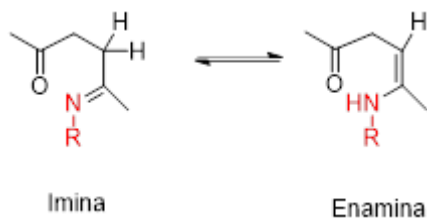


Mecanismo:

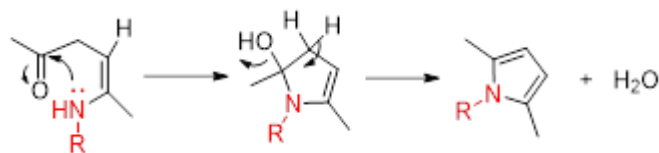
Primeramente, ocurre una condensación entre el carbonilo y la amina para producir una imina y agua.



La imina se encuentra en equilibrio tautomérico con la enamina.

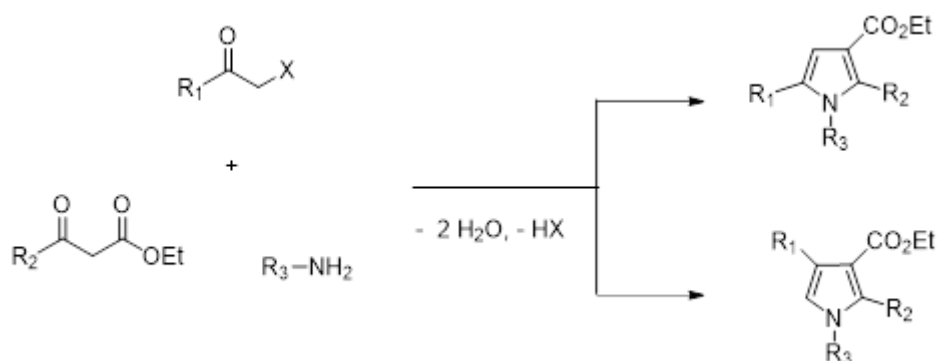
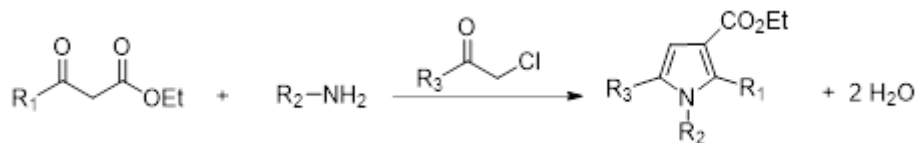


Cuando el equilibrio anterior se encuentra en la forma enamina, y el carbonilo presenta la orientación adecuada, el nitrógeno ataca al carbono del carbonilo para producir un heterociclo de cinco miembros, que al eliminarse el $-\text{OH}$ junto con un protón del metileno (para formar agua) se obtiene el pirrol.

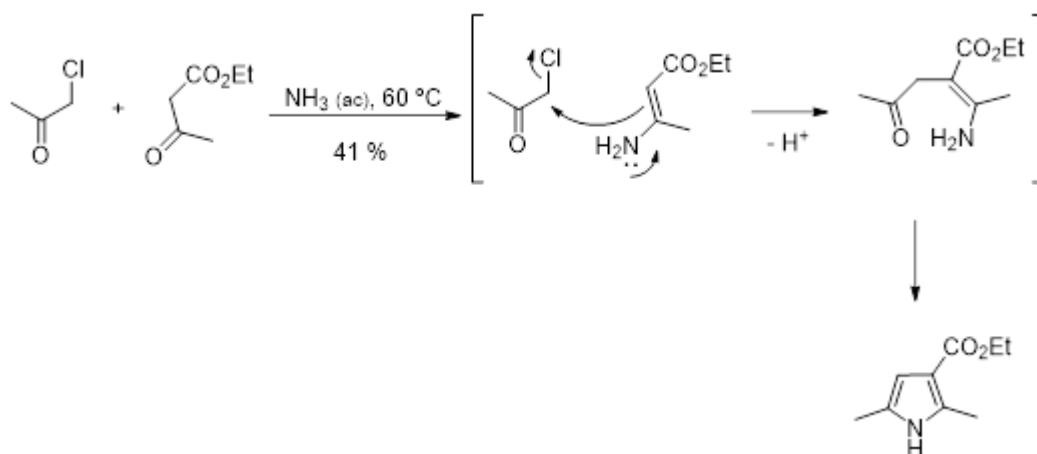


Síntesis de Hantzsch

Se utiliza un β -cetoéster con amoníaco ó una amina primaria, el producto se hace reaccionar con una α -halocetona.

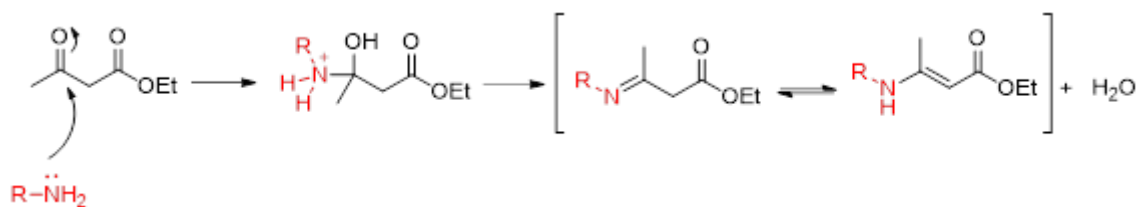


Ejemplos:

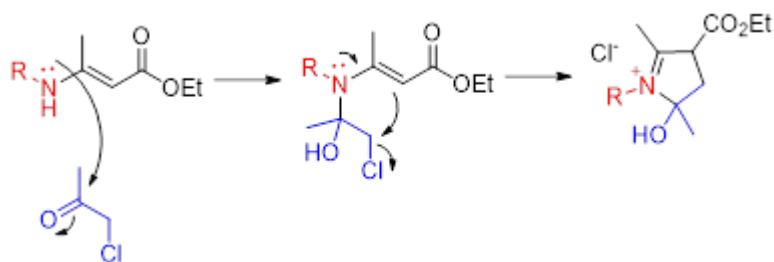


Mecanismo:

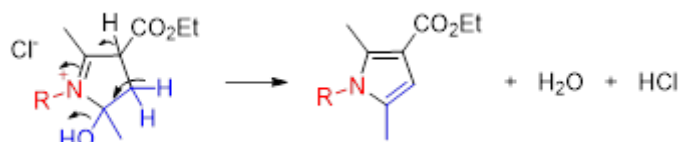
El nitrógeno de la amina ataca al carbono base del carbonilo (la cetona), para obtener la imina, que se encuentra en equilibrio tautomérico con la enamina.



La enamina se adiciona a la α -halocetona, posteriormente el carbono α al éster ataca al carbono halogenado para cerrar el heterociclo de cinco miembros.

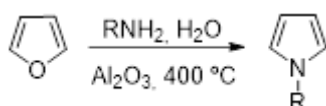


Posteriormente por eliminación del hidrógeno del carbono base del éster y por eliminación del -OH junto con un protón del metileno se forma el sistema aromático del pirrol.



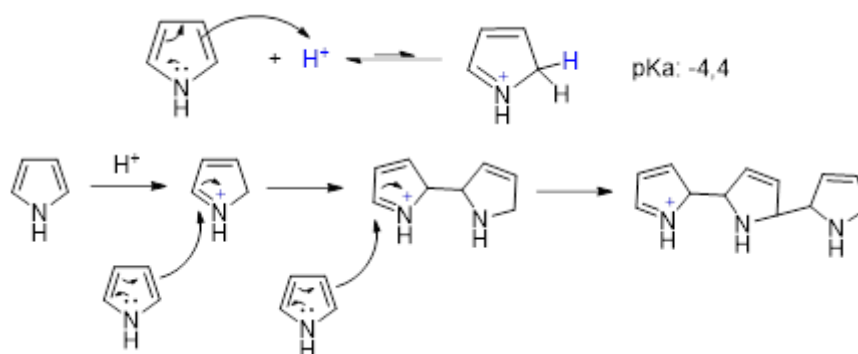
Obtención industrial de pirroles

Industrialmente, el pirrol se obtiene mediante destilación fraccionada de alquitrán de hulla y aceite de hueso, o haciendo pasar furano, amoníaco y vapor sobre catalizador de alúmina a $400\text{ }^{\circ}\text{C}$. En un segundo proceso se puede añadir amina primaria y se obtiene pirrol N-sustituido.



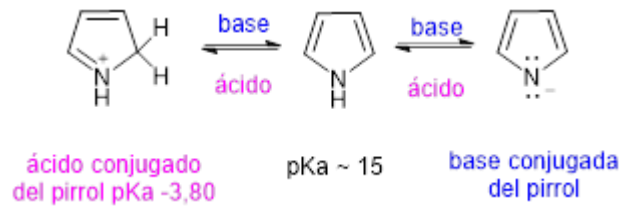
Basicidad del pirrol

El pirrol es mucho menos básico que las aminas o su análogo saturado (pirrolidina) ya que el par libre está deslocalizado por conjugación, y si se protona en el nitrógeno se pierde la aromaticidad del sistema. No obstante, en medio ácido el pirrol tiende a descomponerse, y la protonación no ocurre en el N sino en el C-2, pudiendo darse polimerizaciones.

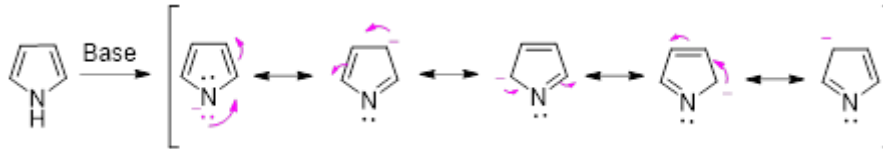


Acidez del pirrol

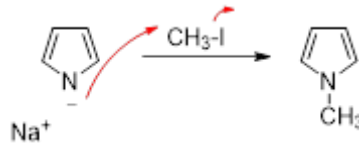
El pirrol tiene propiedades anfóteras. No sólo es base débil sino también ácido débil. El valor de pK_a es de aproximadamente 15, es mucho más ácido que su análogo saturado, la pirrolidina, cuyo pK_a es del orden de 44.



La mayor acidez se debe al cambio de hibridación de sp^3 a sp^2 y a la deslocalización de la carga negativa.



El anión del pirrol es un buen nucleófilo que puede reaccionar con RX.

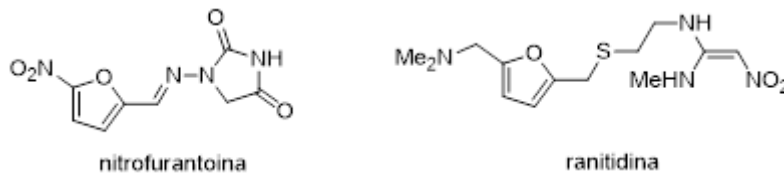


Furano

El furano es un líquido incoloro, altamente inflamable y muy volátil. Su punto de ebullición es de 31,3 °C. Es tóxico y puede ser carcinógeno.

El anillo de furano se forma en diversos compuestos de diferente naturaleza biosintética. El anillo de tetrahydrofurano se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza en forma de γ -lactonas y furanosas.

Varios fármacos incluyen anillos de furano en su estructura molecular. Por ejemplo la nitrofurantoína, un antibiótico utilizado para las infecciones de las vías urinarias, y la ranitidina, utilizada en el tratamiento de úlceras estomacales.



El átomo de oxígeno presenta una hibridación sp^2 de manera que uno de los pares de electrones solitarios ocupa uno de los orbitales sp^2 . Los otros dos orbitales sp^2 se emplean en la formación de los enlaces σ con los átomos de carbono adyacentes. El otro par de electrones no compartidos ocupa el orbital p no hibridado que se solapa con los orbitales p de los átomos de carbono contiguos para formar el sexteto de electrones, que son los responsables de la aromaticidad del furano (Figura 6.11).

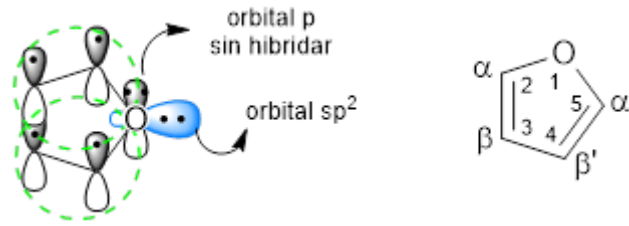
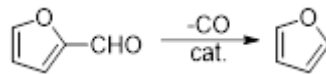


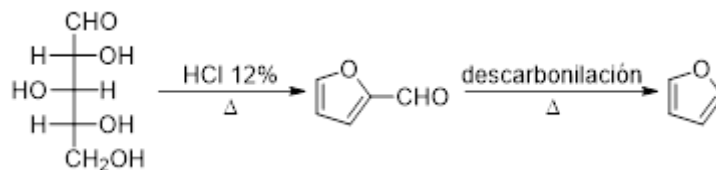
Figura 6.11. Estructura y sistema de numeración del furano

Obtención de furano

El furano se puede obtener de diversas maneras, por ejemplo, industrialmente se obtiene a partir de furfural, por descarbonilación catalítica.

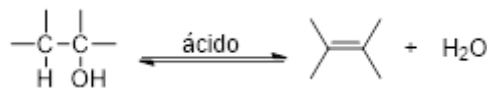


El furfural constituye una materia prima barata, que se obtiene por hidrólisis de polisacáridos de cáscaras de avena u otras sustancias naturales que contienen fragmentos de pentosas, como mazorcas de maíz y paja, refluendo en ácido sulfúrico acuoso.

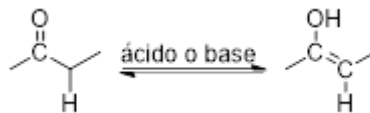


Antes de considerar otras síntesis, debemos tener en cuenta algunas reacciones

- Deshidratación de alcoholes



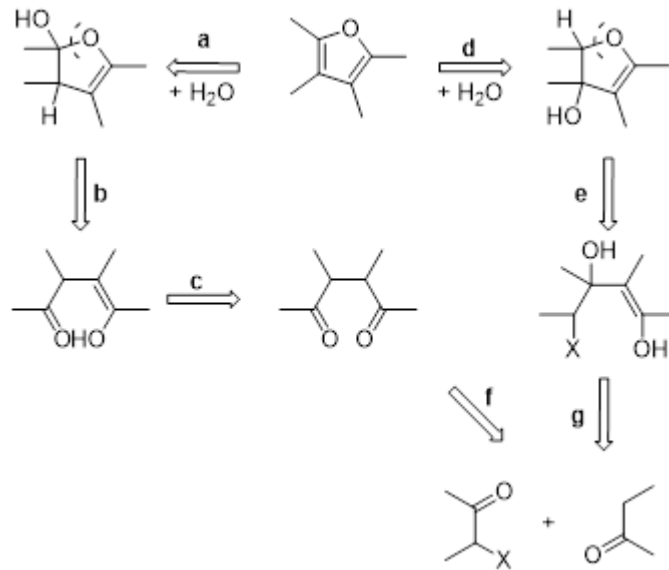
- Tautomería



- Adición al carbonilo



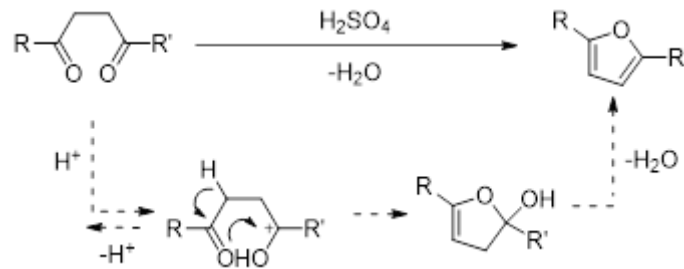
Nuevamente recalamos que, en este momento del aprendizaje resulta muy interesante proponer un esquema de retrosíntesis, para ver cuáles podrían ser los precursores orgánicos accesibles a fin de sintetizar furano.



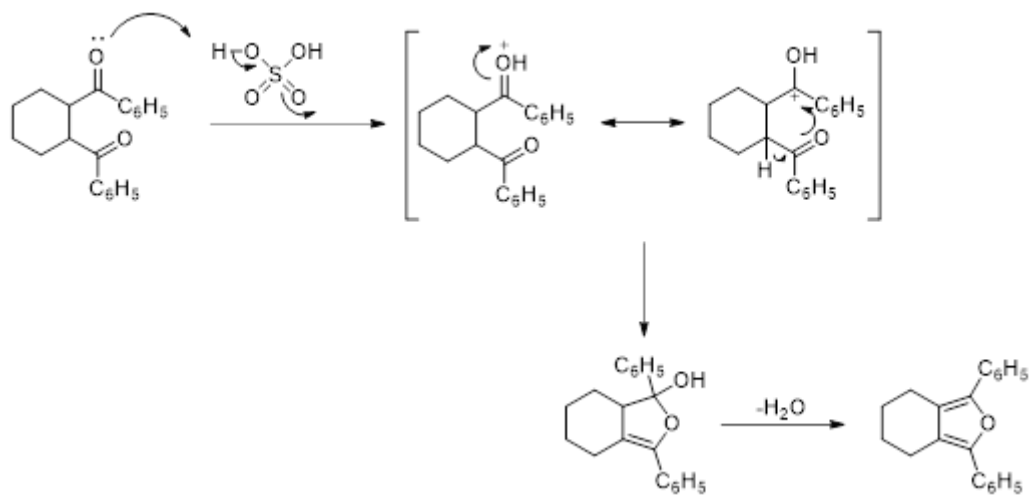
Podemos partir de una α -halocetona y una cetona, o de una dicetona, como veremos en las siguientes síntesis.

Síntesis de Paal-Knorr

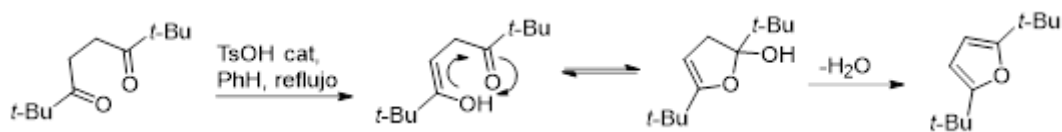
Se hacen reaccionar compuestos 1,4-dicarbonílicos enolizables con P_2O_5 u otro agente deshidratante, como ácido sulfúrico o ácido fosfórico.



Ejemplo:

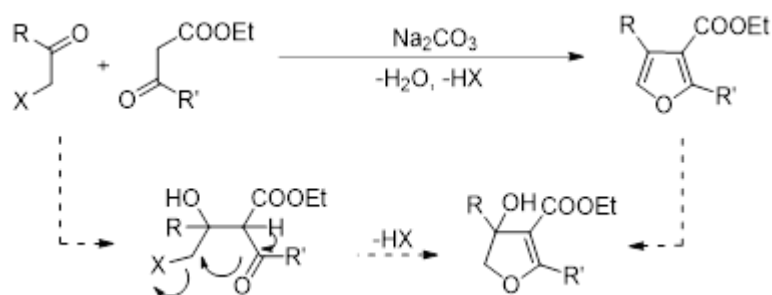


Otro ejemplo:

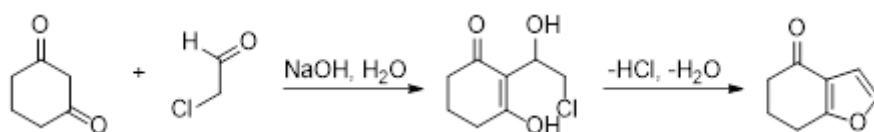


Síntesis de Feist-Benary

Se trata de la reacción de compuestos α -halocarbonílicos con β -cetoésteres en presencia de base.

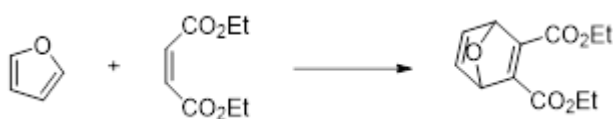


Ejemplo:



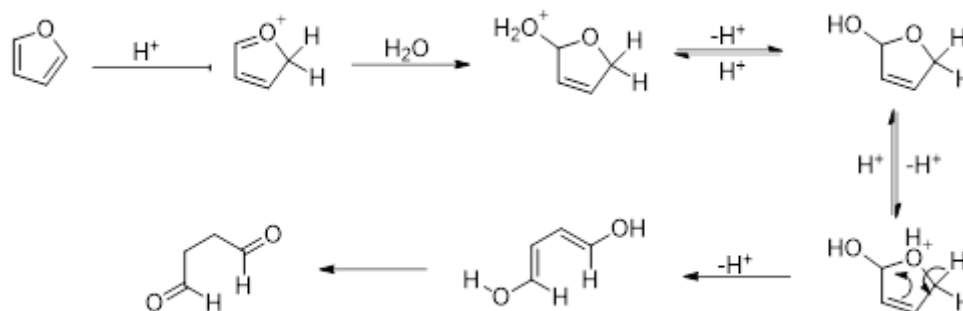
Reactividad del furano

El furano tiene una energía de resonancia de aproximadamente 16 kcal/mol. Esta energía, como se mencionó antes, es inferior a la del benceno y también a la del tiofeno y el pirrol. Esto es consecuencia de que el sextete de electrones π del furano está sólo parcialmente deslocalizado. Por lo que el furano es menos aromático que todos los compuestos antes mencionados. En consecuencia, el furano tiene propiedades químicas intermedias entre las de un sistema aromático altamente deslocalizado como el benceno, y las de un dieno cíclico sencillo que sea también un éter de enol. Por ejemplo, puede actuar como dieno cíclico en ciertas reacciones de cicloadición [4 + 2] (reacciones de Diels-Alder).

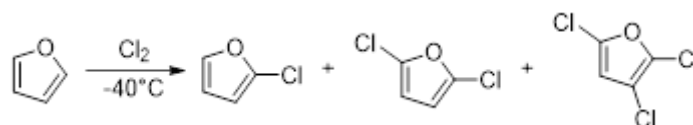


La sustitución electrofílica es 10^{11} veces más rápida que en el benceno. Sin embargo, muchas de las reacciones de este tipo (por ejemplo la cloración, nitración y sulfonación) no tienen demasiada importancia práctica principalmente por dos razones:

- el furano es muy sensible a los ácidos fuertes, por ejemplo en ácido sulfúrico concentrado se produce su descomposición.

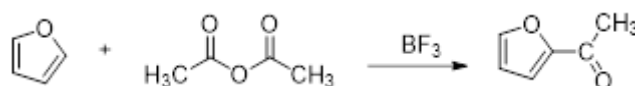


- se produce polisustitución, aún a bajas temperaturas es muy difícil controlar el número de sustituyentes entrantes.



Además, el halogenuro de hidrógeno liberado puede producir la descomposición del furano.

Una de las reacciones de sustitución electrofílica más segura del furano es la acilación de Friedel-Crafts, que se efectúa en condiciones muy suaves utilizando un anhídrido como agente acilante (recordar que los anhídridos son menos reactivos que los cloruros de ácido).



Tiofeno

El tiofeno es un líquido que hierve a $84^\circ C$, y está presente en la fracción de benceno procedente de la destilación del alquitrán de hulla. Al igual que con el furano, el mismo tipo de formas de resonancia contribuyen a su constitución molecular general, y el compuesto es de carácter aromático.

El átomo de azufre presenta una hibridación sp^2 de manera que uno de los pares de electrones solitarios ocupa uno de los orbitales sp^2 y el otro ocupa el orbital p no hibridizado que se solapa con los orbitales p de los átomos de carbono contiguos para formar el sexteto de electrones (Figura 6.12).

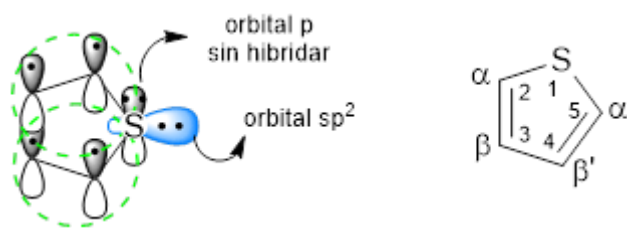


Figura 6.12. Estructura del tiofeno

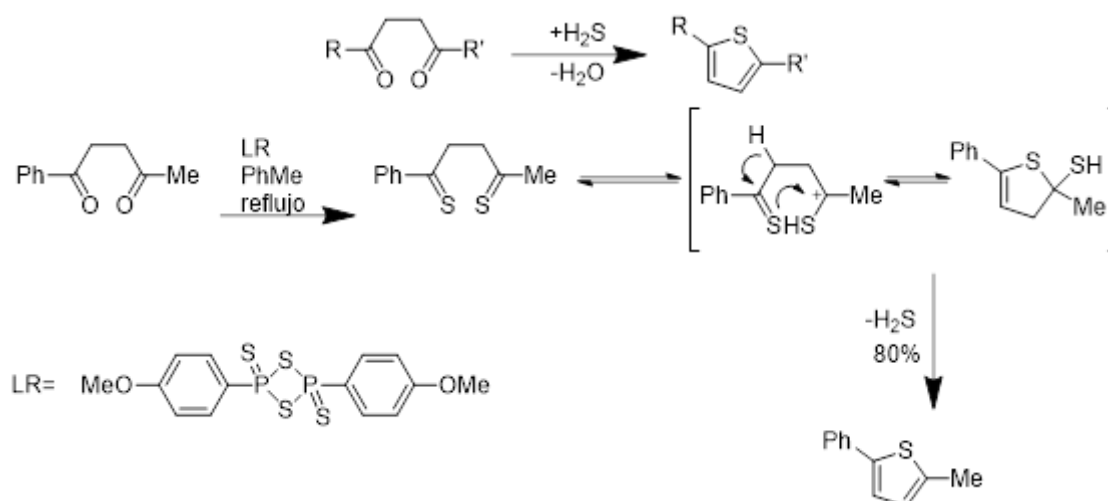
Sin embargo, existe una diferencia entre el tiofeno y el furano, porque el azufre es menos electronegativo que el oxígeno. Por tanto, la química del tiofeno tiende a ser más cercana a la del pirrol que a la del furano. Así, la gran aromaticidad hace que el tiofeno no sea reactivo frente a dienos en la reacción de Diels-Alder.

Reactividad

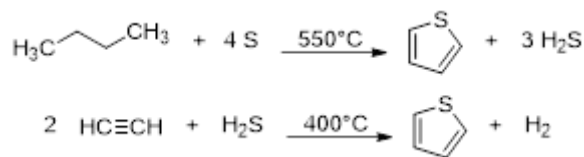
El tiofeno es mucho más estable a los ácidos que el furano o el pirrol; esto permite que las condiciones para la sustitución electrofílica del tiofeno sean más amplias, mientras que para los otros dos heterociclos es necesario evitar medios fuertemente ácidos, que favorecerían la polimerización o apertura de anillo. Por ejemplo, la sulfonación de tiofeno se efectúa con rapidez en ácido sulfúrico al 95% a temperatura ambiente para dar ácido tiofén-2-sulfónico con rendimiento de 69-76%. Esta reacción, reversible, es muy útil para separar el tiofeno del benceno, que son difíciles de separar por destilación debido a sus puntos de ebullición similares (solo 4 °C de diferencia a presión ambiente). El benceno no es sulfonado en estas condiciones. El ácido tiofeno-2-sulfónico, formado de esta manera, se disuelve en álcali diluido, lo que permite eliminar fácilmente el tiofeno en el destilado de alquitrán de hulla. Luego, el tiofeno se puede regenerar a partir de su ácido sulfónico calentando este último en vapor.

Preparación de tiofenos

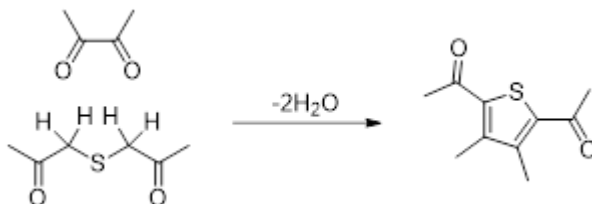
Síntesis de Paal-Knorr:



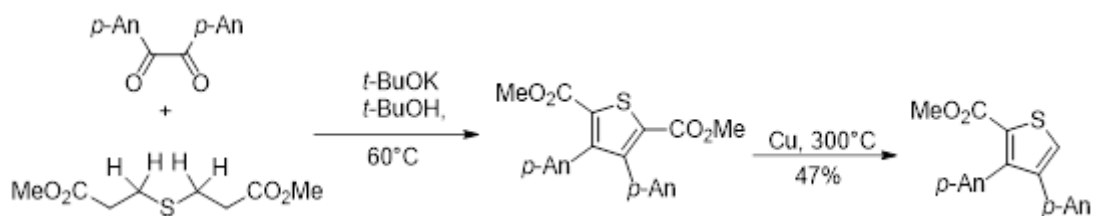
A partir de hidrocarburos:



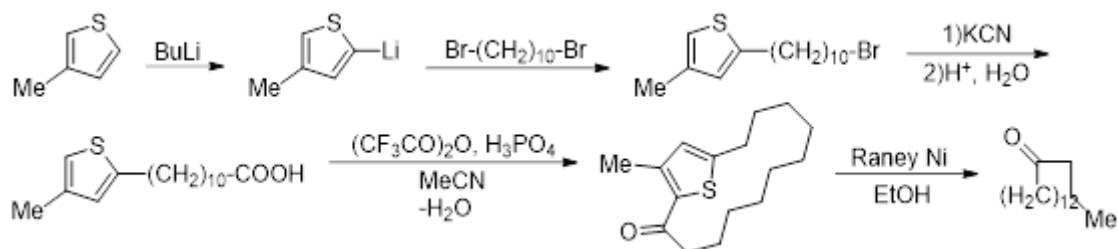
Síntesis de Hinsberg:



Ejemplo:



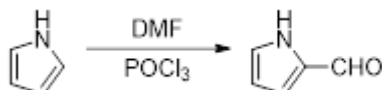
Uso de tiofenos en síntesis



[Síntesis de \(+/-\)-Muscona](#)

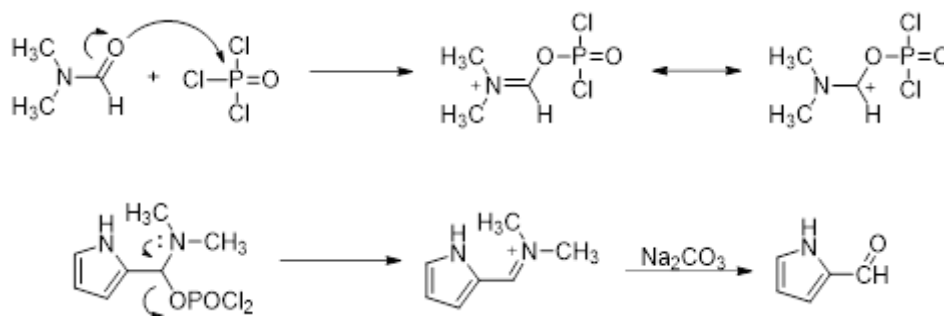
Reacción de Vilsmeier

Consiste en la reacción del pirrol con oxicluro de fósforo en dimetilformamida, dando como resultado un compuesto formilado, se introduce un grupo aldehído en la posición alfa.



Mecanismo

Entre el oxicluro de fósforo y DMF se forma el electrófilo, que luego reaccionará con el pirrol.



Heterociclos π -excedentes: piridinas

Importancia de los compuestos derivados de la piridina

La piridina y sus derivados encuentran gran utilidad como disolventes, en análisis químicos y como reactivos para la síntesis de fármacos, insecticidas, herbicidas, saborizantes, colorantes, adhesivos, pinturas, explosivos, desinfectantes y productos químicos para el caucho. También es utilizada, junto con las picolininas, como desnaturalizante en mezclas anticongelantes y en el alcohol etílico, en fungicidas, y en la tinción de textiles. En la naturaleza, el anillo de piridina se encuentra formando parte de ciertas biomoléculas, como los nucleótidos de piridina y alcaloides, entre ellos el NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), la nicotina, la vitamina B3 o niacina (cuya falta causa pelagra), y la vitamina B6 o piridoxina. En la naturaleza casi no se encuentra de forma libre, como piridina pura, porque es nociva por inhalación, ingestión o si se absorbe por la piel.

Los derivados saturados de la piridina tales como la piperidina y la piperidina también se encuentran presentes en algunos alcaloides tales como la conina, manojirimicina, peletierina, mimosina, ricinina, anabasina y anaferina. En la vida diaria se encuentran trazas de piridina como componentes volátiles de compuestos orgánicos que se generan en los procesos de tostación y enlatado, como es el caso del pollo frito, tocino frito, el queso *Beaufort*, el aroma del café, el té negro y la miel de girasol. El humo del tabaco y el de la marihuana también contienen piridina. Sin embargo, la piridina pura no está muy extendida en la naturaleza, es una sustancia nociva si se la inhala, ingiere o si se absorbe por la piel. Los síntomas de exposición más comunes son: dolor de cabeza, tos, dificultad respiratoria, laringitis, náuseas y vómitos.

Piridina

La piridina es un líquido incoloro cuyo punto de ebullición es de 115,2 °C. Se trata de un heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno. Los cinco átomos de carbono tienen hibridación sp^2 y cada uno contribuye con un electrón π al sexteto aromático. A diferencia del pirrol, el par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno ocupa un orbital sp^2 en el plano del anillo y no participa del sexteto aromático (Figura 6.13).

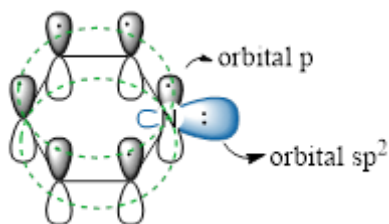


Figura 6.13. Estructura de la piridina

La piridina es el sistema heterocíclico que más se parece al benceno en términos de estructura y estabilidad general. Por ejemplo, la piridina, al igual que el benceno, es muy resistente a la oxidación, y se emplea con frecuencia como solvente junto a agentes oxidantes como el trióxido de cromo para efectuar la oxidación de moléculas orgánicas. La conjugación cíclica se deduce por su energía de estabilización de 21 kcal/mol.

Otra descripción de la piridina desde el punto de vista del enlace de valencia es que se trata de un heterociclo π deficiente, tal como describimos al inicio de este capítulo. El átomo de nitrógeno tiene una carga parcial negativa, mientras que los átomos de carbono tienen deficiencia electrónica, lo cual se puede apreciar al considerar las estructuras contribuyentes (Figura 6.14).

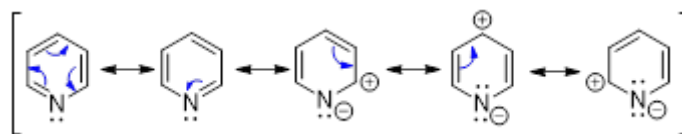


Figura 6.14. Resonancia en la piridina.

Se cree que en este caso las estructuras con separación de cargas contribuyen mucho al híbrido, debido al momento dipolar observado en la piridina de 2,26 D (Figura 6.15).

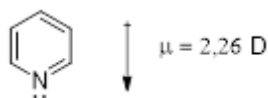
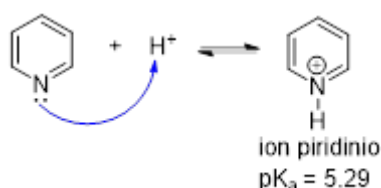


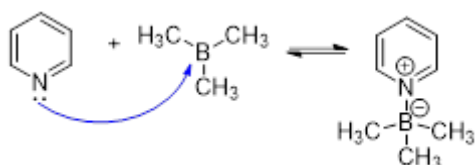
Figura 6.15. Momento dipolar de la piridina.

Basicidad de la piridina

La presencia del par de electrones libres del nitrógeno, ubicado en un orbital sp^2 ajeno al sistema π aromático, hace que la piridina sea débilmente básica, factor que afecta profundamente sus propiedades químicas.



Dado que el par libre del N no está comprometido en la conjugación, puede protonarse con ácidos fuertes, dando sales de piridinio. Pero también puede reaccionar con un ácido de Lewis dando complejos como el de piridina-trióxido de azufre, que vimos anteriormente como reactivo sulfonante de furano, tiofeno y pirrol. Del mismo modo reacciona con boranos.



Comparada con aminas alifáticas ($pK_a \approx 10$ para los iones amonio), la piridina es menos básica ($pK_a \approx 5,2$ para los iones piridinio). Esto puede explicarse en términos de la hibridación sp^2 del nitrógeno. A mayor carácter s del orbital, mayor dificultad para unirse a un protón, entonces el orden de basicidad decreciente según la hibridación del nitrógeno es: $sp^3 > sp^2 > sp$.

En el caso de piridinas sustituidas la fuerza básica se altera según la naturaleza de los sustituyentes del anillo; los grupos donores de electrones aumentan el valor del pK_a , mientras que los grupos atrectores de electrones lo disminuyen.

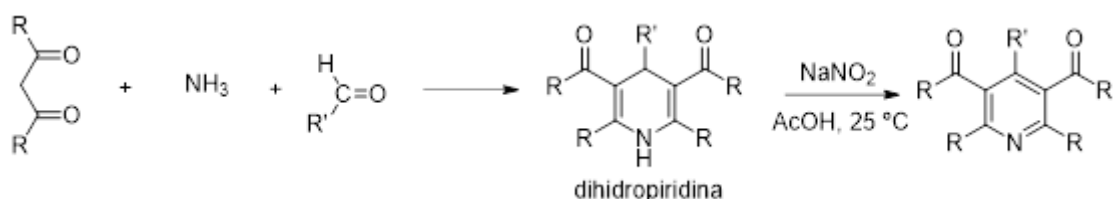
Obtención de piridinas

Comercialmente es obtenida por destilación del petróleo y en menor medida, del alquitrán de hulla (en el cual su concentración es de aproximadamente 0,1%). En el laboratorio, el principal método de obtención es mediante la síntesis de Hantzsch.

Síntesis de Hantzsch

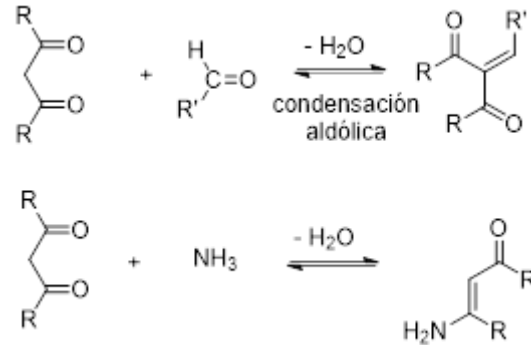
Se conocen muchas variaciones de esta síntesis. En su versión original, se produce la condensación de un β -cetoéster, un aldehído y amoníaco para dar una dihidropiridina que a continuación se oxida para obtener la piridina correspondiente.

De forma general, en este proceso se combinan dos equivalentes de un compuesto 1,3-dicarbonílico, un aldehído y una molécula que contenga nitrógeno, como amoníaco o acetato de amonio, para dar la 1,4-dihidropiridina. Mediante posterior oxidación con ácido nítrico, tricloruro de hierro o nitrito de sodio, se obtiene el correspondiente derivado de piridina, siendo la fuerza impulsora la aromatización que tiene lugar.

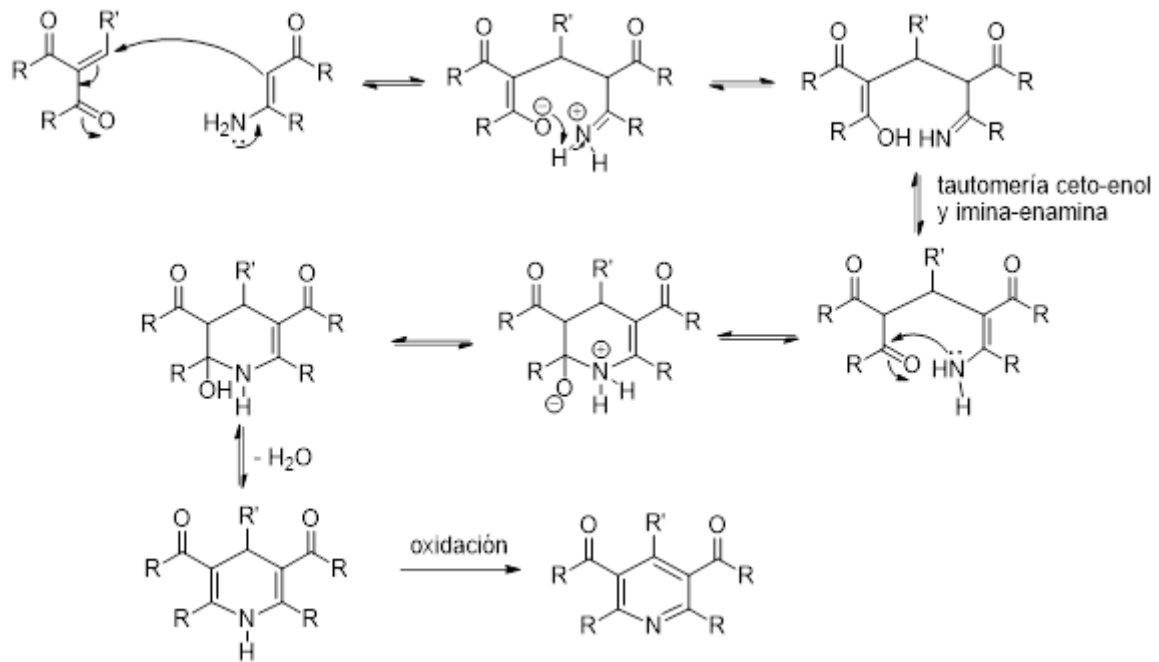


Mecanismo

Entre el compuesto dicarbonílico y el aldehído se produce una condensación aldólica mixta, y entre el compuesto dicarbonílico y el amoníaco se genera la imina, que se encuentra en equilibrio tautomérico con la enamina.



La enamina, como nucleófilo, se adiciona de forma conjugada al compuesto dicarbonílico α,β -insaturado producto de la aldólica. Luego de transferencias protónicas se produce la ciclización.



Reacciones de la piridina

Reacciones sobre el átomo de nitrógeno

- Los ácidos de Lewis se adicionan fácilmente al átomo de nitrógeno de la piridina formando sales de piridinio como vimos anteriormente.

• La reacción con haluros de alquilo conduce a la alquilación en el átomo de nitrógeno. Esto, crea una carga positiva en el anillo que incrementa la reactividad de la piridina tanto frente a la oxidación como a la reducción.

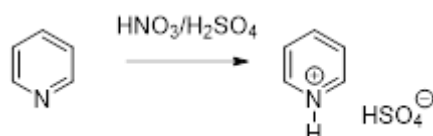


Reacciones de sustitución electrofílica aromática

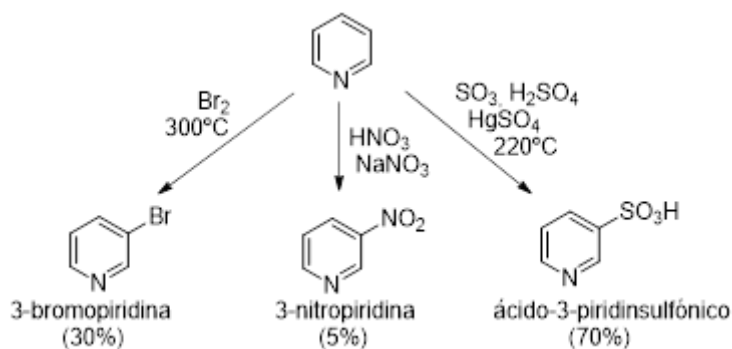
Algunas reacciones características del benceno también ocurren en la piridina, pero bajo condiciones más drásticas y/o con bajos rendimientos.

La baja reactividad de la piridina hacia la sustitución electrofílica aromática se debe a una combinación de factores. Lo más importante es que la densidad electrónica del anillo está disminuida por el efecto inductivo atractor de electrones del átomo de nitrógeno. Así la piridina, con su marcado momento dipolar, origina que los carbonos del anillo actúen como el extremo positivo del dipolo, por lo que el ataque electrofílico sobre los átomos de carbono polarizados con carga positiva es difícil.

Un segundo factor que disminuye la reactividad hacia el ataque electrofílico del anillo de piridina es que la formación del complejo ácido-base entre el átomo de nitrógeno del anillo y el electrófilo atacante coloca una carga positiva en el anillo y lo desactiva hacia la SEA.



Esta disminución de la reactividad de la piridina se ve reflejada en las condiciones necesarias para que se efectúe la reacción con electrófilos, como se ve en los siguientes ejemplos:

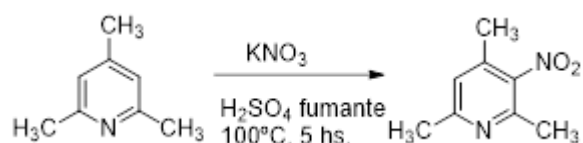


La nitración directa de la piridina requiere condiciones extremas y da solamente un bajo rendimiento.

La sulfonación puede llevarse a cabo con rendimientos aceptables mediante el calentamiento de la piridina en exceso de ácido sulfúrico a 320 °C. La reacción con SO₃ facilita la reacción, especialmente en presencia de un catalizador de sulfato de mercurio (II).

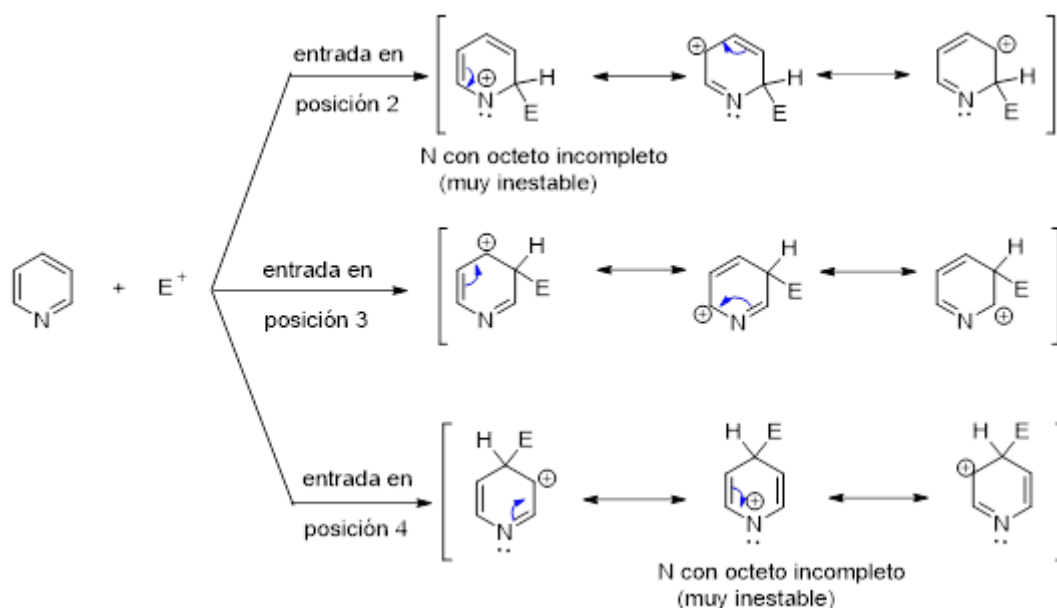
Las reacciones de alquilación y acilación de Friedel Crafts usualmente no ocurren debido a que solo conducen a la adición al átomo de nitrógeno.

Se ha observado que los sustituyentes alquilo activan al anillo de la piridina, favoreciendo la sustitución electrofílica.



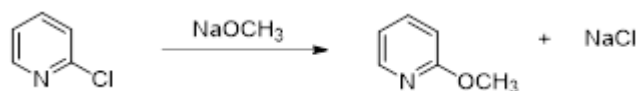
Regioselectividad en la SEA

Las sustituciones, usualmente tienen lugar en la posición 3, que es el átomo de carbono más rico en electrones del anillo y por lo tanto es la posición más susceptible a la adición electrofílica. Compararemos la entrada del electrófilo a las diferentes posiciones analizando el intermediario de reacción.



Reacciones de sustitución nucleofílica aromática

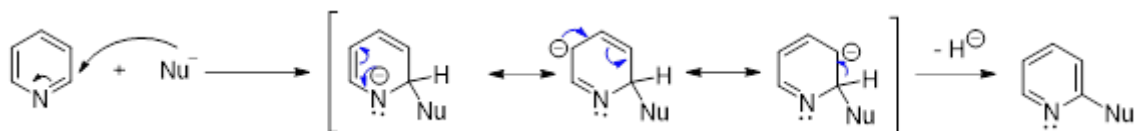
La piridina experimenta reacciones de SNA con mayor facilidad que el benceno dado que el anillo es deficiente de electrones. Muchas sustituciones son experimentadas fácilmente con piridinas sustituidas con buenos grupos salientes como son bromo, cloro, flúor o ácido sulfónico. Los nucleófilos pueden ser alcóxidos, tiolatos, aminas o amoníaco (este último a presión elevada).



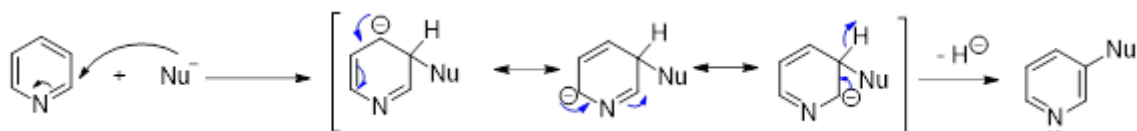
En caso de no haber otro buen grupo saliente, las reacciones transcurren con eliminación de un ion hidruro.

Usualmente el ataque ocurre en el C-2 y en el C-4. Este hecho experimental puede justificarse mediante la estabilidad del intermediario de la reacción.

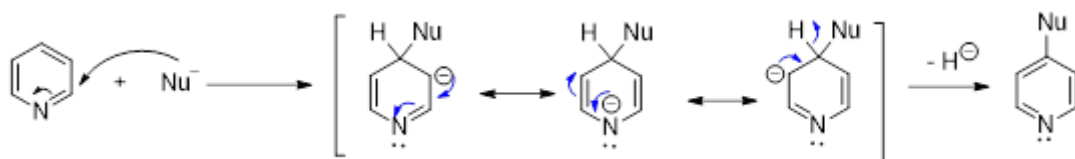
Entrada en C-2:



Entrada en C-3:



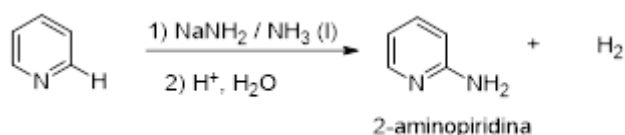
Entrada en C-4:



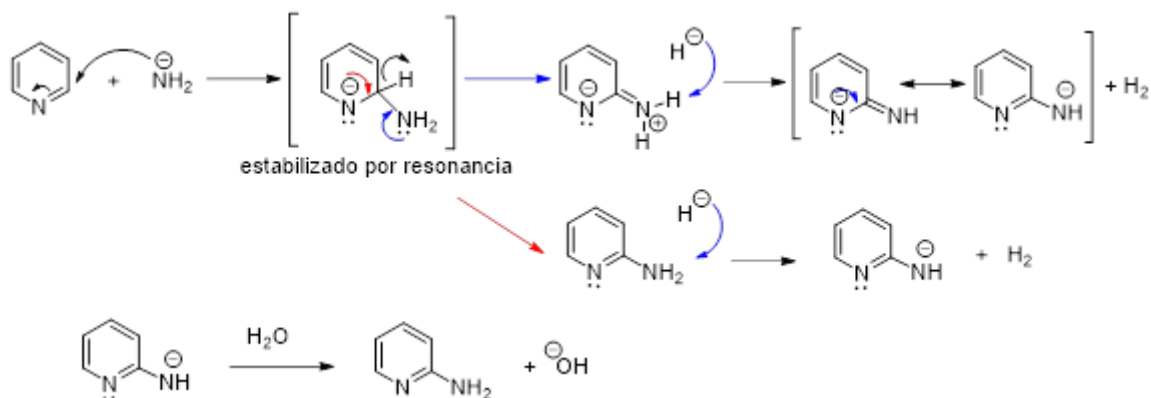
El intermediario de la sustitución en C-2 y C-4 se encuentra más estabilizado, ya que la carga negativa reside en el átomo más electronegativo del anillo, en el N.

El ion hidruro es un pobre grupo saliente y actúa como tal solamente en algunas reacciones donde se favorece su salida de algún modo. Es el caso de la reacción de Chichibabin, en la cual el amiduro de sodio es utilizado como nucleófilo y se obtiene 2-aminopiridina como producto.

Reacción de Chichibabin:

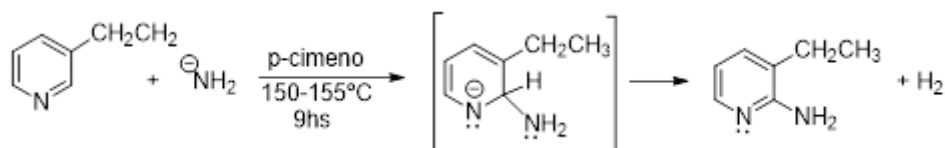


Mecanismo:



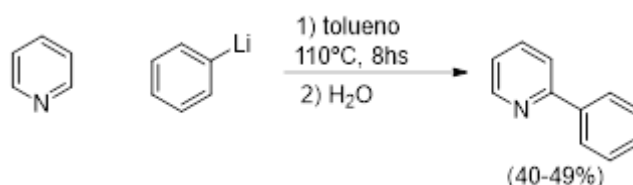
La expulsión de un ion hidruro es la etapa lenta de la reacción. El hidruro capta luego un protón, posiblemente del grupo amino unido a la piridina, con la formación de hidrógeno molecular (gas) que deja la fase líquida impulsando cinéticamente la reacción. Si bien se desconoce el donante de protones inicial, ciertamente se desprende gas hidrógeno durante la reacción. El equilibrio de la reacción está desplazado hacia la formación del producto debido al principio de Le Châtelier. El último paso es la neutralización del ácido que permite alcanzar un rendimiento notable de 2-amino piridina.

La utilidad de la reacción de aminación reside en la gran variedad de derivados que se pueden obtener fácilmente a partir de aminopiridinas.

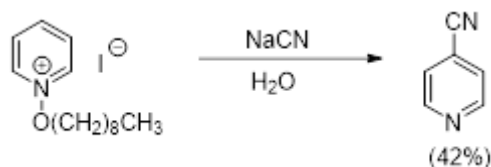


Reacción con organometálicos

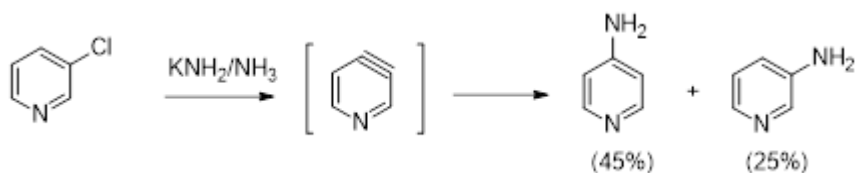
Los reactivos de Grignard y los organolitícos reaccionan con las piridinas mediante SNA, de forma similar al amiduro. Generalmente se prefieren los compuestos de litio porque su nucleofiliidad es mayor.



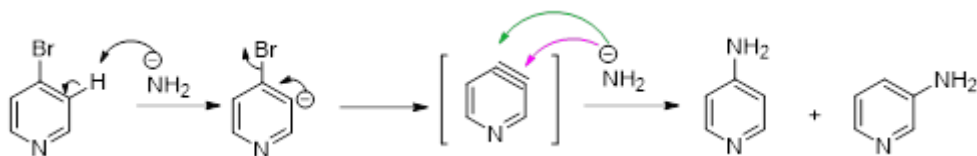
El ion hidróxido reacciona con piridinas sólo en condiciones forzadas, y nucleófilos más débiles, como los iones cianuro o halogenuro, no reaccionan con la piridina, pero atacan con facilidad a las sales de piridinio y de alcoxipiridinio.



Las 2-halopiridinas experimentan sustitución nucleofílica exclusivamente mediante mecanismo de adición-eliminación para dar productos sin transposición. Pero cuando se tratan las 3- y 4-halopiridinas con nucleófilos fuertemente básicos suelen obtenerse productos con transposición. Estos resultados han sido interpretados en términos de un intermediario análogo al bencino, mediante un mecanismo de eliminación-adición.

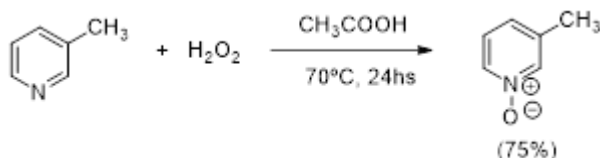


Mecanismo:

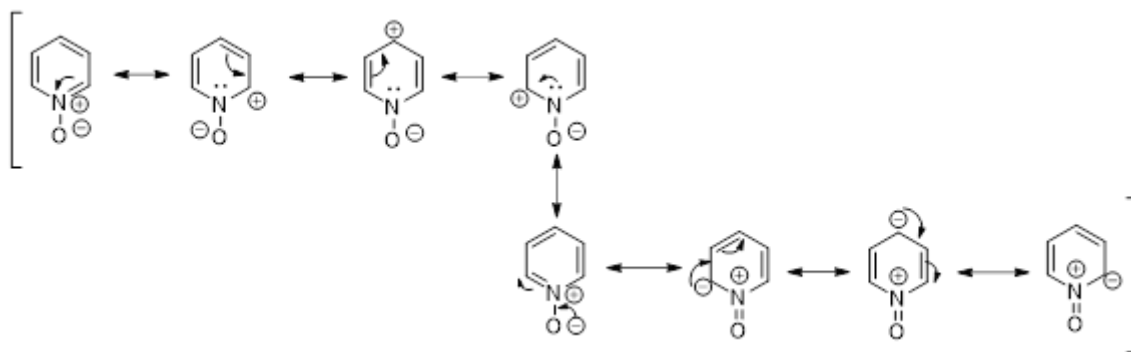


Oxidación de la piridina

La oxidación se puede efectuar con peróxido de hidrógeno en ácido acético, dando como producto N-óxido de piridina.

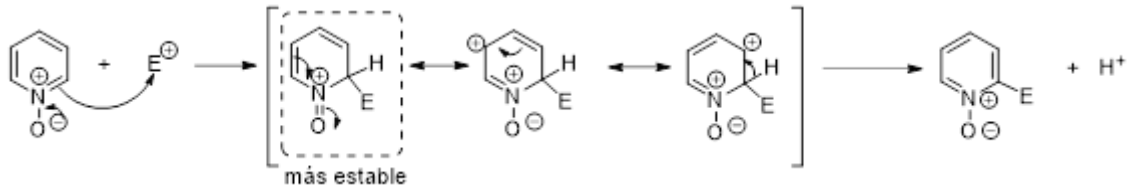


Desde el punto de vista estructural, los N-óxidos de la piridina resultan de particular interés porque tienen la capacidad de aumentar la intensidad electrónica en diversas posiciones del anillo, o a la inversa, dependiendo del reactivo frente al cual se encuentre. Este fenómeno se hace evidente en las estructuras que contribuyen al híbrido de resonancia.

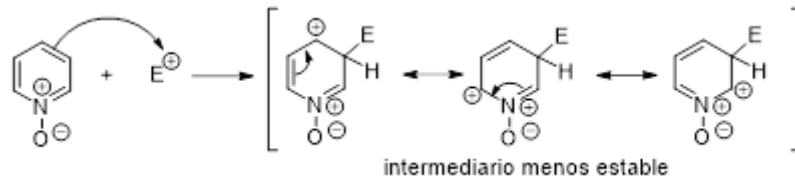


La importancia de los N-óxido de piridinas radica en que permiten obtener productos de SEA en posición *para* debido al estado de transición que es más favorable desde el punto de vista energético y que se produce cuando el ataque se efectúa en dicha posición. Esto puede deducirse al comparar la estabilidad de los intermediarios de Wheland.

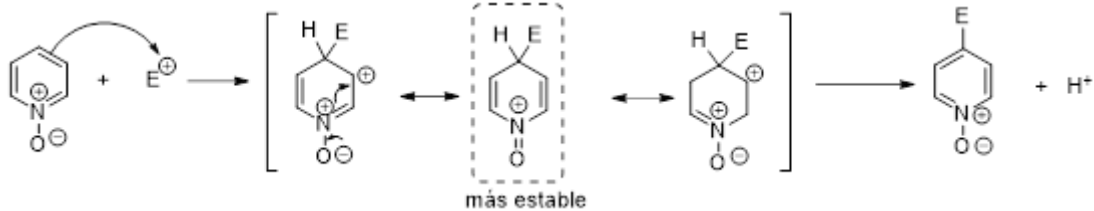
Sustitución en C-2:



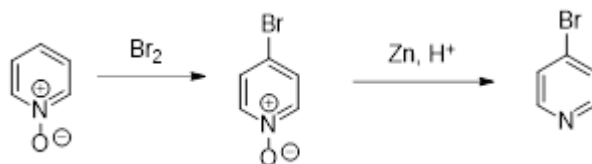
Sustitución en C-3:



Sustitución en C-4:

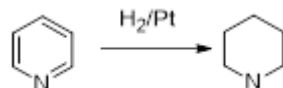


Ejemplo:



Reducción de la piridina

La piridina se hidrogena algo más fácilmente que el benceno por ser deficiente en electrones. La reacción se lleva a con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador como platino o níquel Raney.

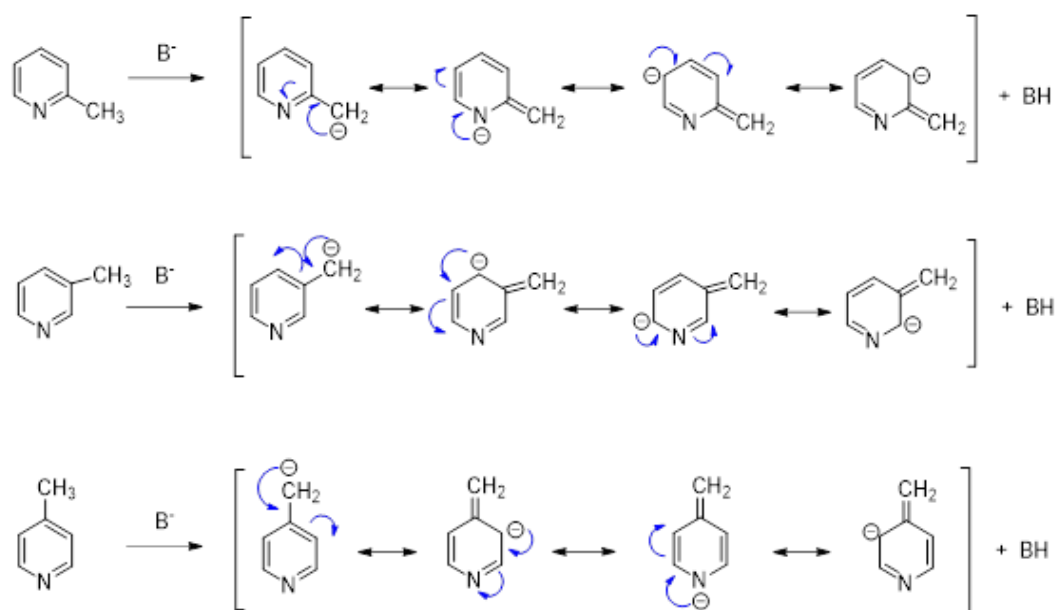


Se pueden obtener derivados parcialmente hidrogenados con condiciones más suaves. Por ejemplo, la reducción con hidruro de litio y aluminio da una mezcla de 1,4-dihidropiridina, 1,2-dihidropiridina y 2,5-dihidropiridina.

Metilpiridinas (picolinas)

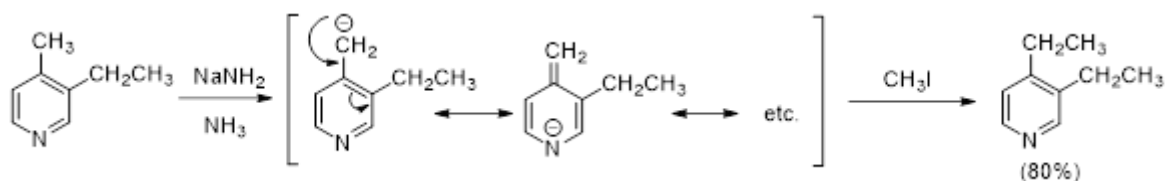
Los hidrógenos metílicos de las metilpiridinas presentan una acidez inusual, y sus aniones se pueden utilizar en alquilaciones y otras reacciones con electrófilos.

La acidez de estos hidrógenos queda manifiesta al considerar las estructuras contribuyentes al híbrido de resonancia.



Se deduce entonces que la 2-metilpiridina y la 4-metilpiridina, son las de mayor acidez debido a que sus aniones pueden deslocalizar la carga negativa hacia el nitrógeno, obteniendo así mayor estabilidad de la base conjugada.

En general, los protones en la posición alfa de las 2- y 4-alquilpiridinas suelen ser muy ácidos y se eliminan con facilidad ante diversas bases fuertes. Los carbaniones resultantes experimentan reacciones características de dichos intermediarios.



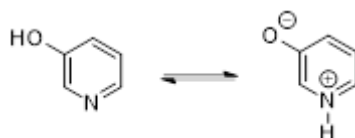
Los anillos de piridina sustituidos con grupos alquilo pueden oxidarse a los ácidos carboxílicos correspondientes empleando gran diversidad de reactivos. Este comportamiento es semejante al que se observa en la serie bencénica.

Piridonas (hidroxipiridinas)

Las 2-hidroxi y 4-hidroxipiridinas están en equilibrio tautomérico con sus formas carbonílicas. Estas se denominan 2- y 4- piridonas, respectivamente. La forma piridona se favorece en disolventes iónicos y también en estado sólido.



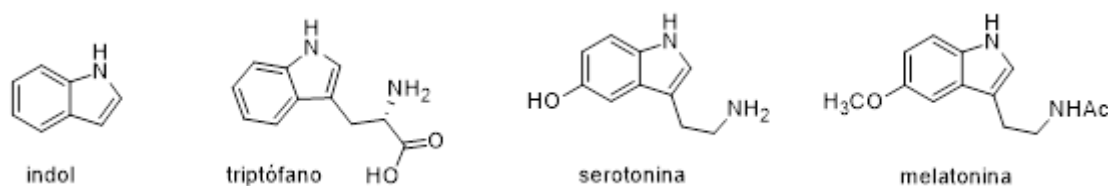
La 3-hidroxipiridina adopta una constitución dipolar (zwitteriónica) en disolventes polares.



Indol

El indol a temperatura ambiente es un sólido cristalino volátil, con punto de fusión 52 °C, de olor persistente. Es la estructura base para un gran número de alcaloides y compuestos químicos con interés terapéutico. Sus reacciones, y particularmente la síntesis de derivados complejos, ocupan un lugar central en la química heterocíclica.

El triptófano tiene estructura de indol y es esencial para promover la liberación del neurotransmisor serotonina, involucrado en la regulación del sueño y del placer. Tanto la serotonina como la melatonina mantienen la estructura de indol.



Muchos indoles son biológicamente activos, como triptamina, precursor de las hormonas serotonina y melatonina.

Estructura del indol

La definición de aromaticidad concebida por Hückel se aplica estrictamente a los sistemas de anillos monocíclicos, pero el indol, construido a partir de la fusión de benceno y pirrol, se comporta como un compuesto aromático, como la quinolina y la isoquinolina. Sin embargo, la fusión del anillo afecta las propiedades de ambos componentes. Esto se refleja en la descripción del enlace de valencia del indol (Figura 6.16), donde las estructuras resonantes muestran la densidad de electrones repartida entre el N y el C-3 en la unidad pirrol (lo que implica el carácter enamina). Las estructuras donde los electrones del par solitario se deslocalizan en el anillo bencenoide son de menor importancia, ya que su contenido de energía es relativamente alto por romper la aromaticidad del anillo de benceno.

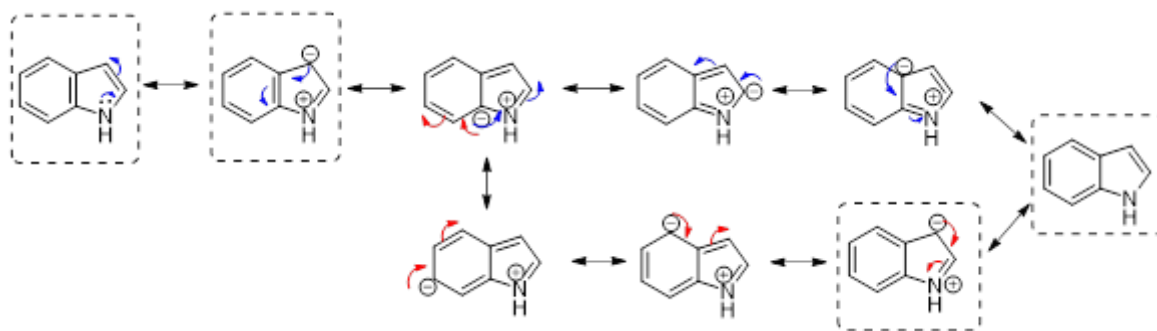
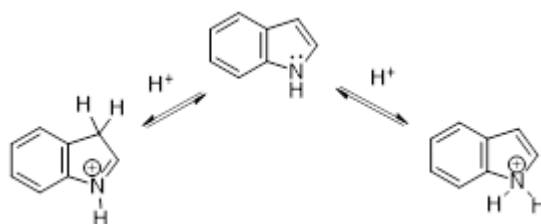


Figura 6.16. Resonancia en el indol.

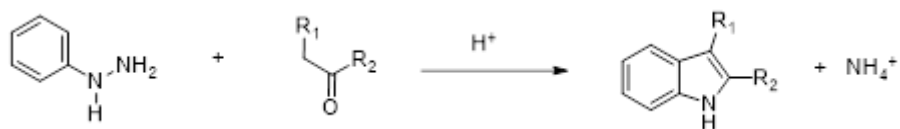
Basicidad

El indol no es básico, al igual que el pirrol, el carácter aromático del anillo significa que el único par de electrones del átomo de nitrógeno no está disponible para la protonación. Los ácidos fuertes como el ácido clorhídrico pueden, sin embargo, protonar indol. El indol se protona principalmente en el C-3, en lugar de en el N, debido a la reactividad similar a la enamina de la porción de la molécula ubicada fuera del anillo de benceno. La forma protonada tiene un pK_a de $-3,6$.



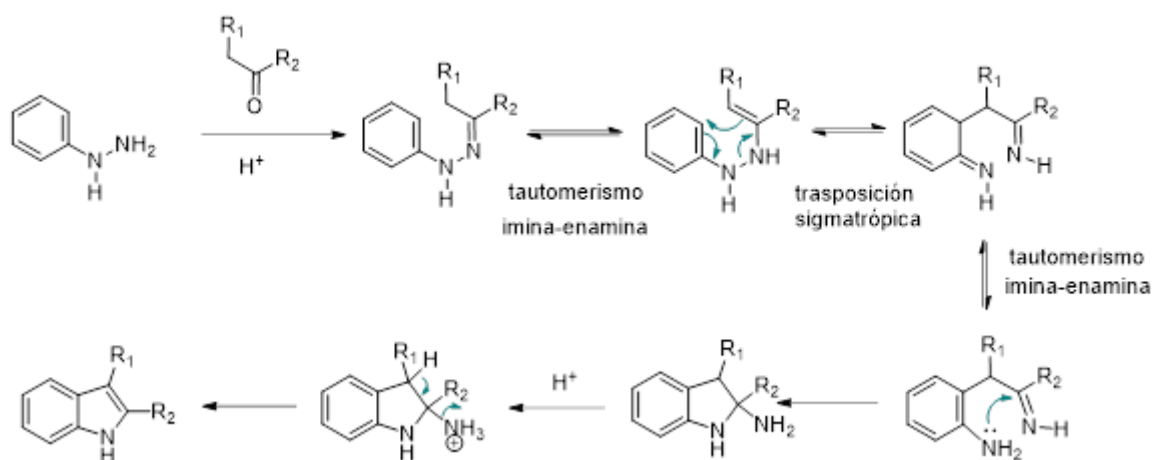
Síntesis de índoles

La reacción de síntesis de índoles más conocida es la indolización de Fischer (1883). La reacción consiste en la adición nucleofílica de una fenilhidrazina a un aldehído o cetona con grupo metileno en posición α en medio ácido.



Mecanismo de la síntesis de indoles de Fischer

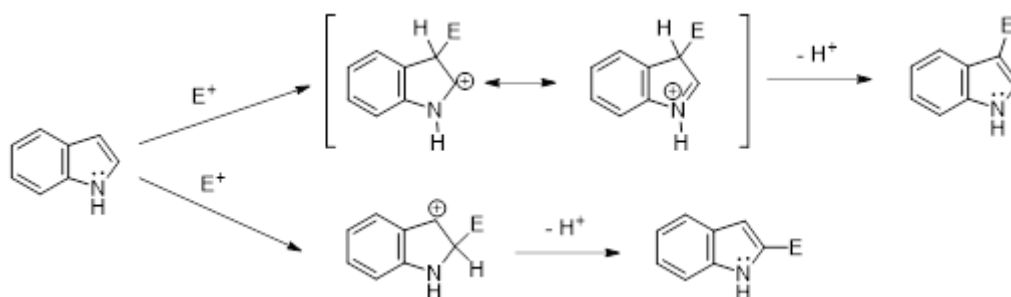
La reacción de una fenilhidrazina con un carbonilo (de aldehído o cetona) forma inicialmente una fenilhidrazona que isomeriza a la respectiva enamina (tautomerismo imina-enamina). Luego se produce una transposición sigmatrópica que conduce a una imina. La imina resultante forma un aminoacetal cíclico, que bajo catálisis ácida elimina NH_3 , dando como resultado el indol aromático energéticamente favorable.



La transposición sigmatrópica es una reacción pericíclica (reacción concertada con un estado de transición cíclico), donde un átomo o grupo de átomos se trasladan de una posición de la molécula a otra, rompiéndose un enlace σ y uno o varios π para formarse el mismo número de enlaces σ y π . Las reacciones pericíclicas se verán en detalle en Química Orgánica III.

Reacciones de sustitución electrofílica en el indol

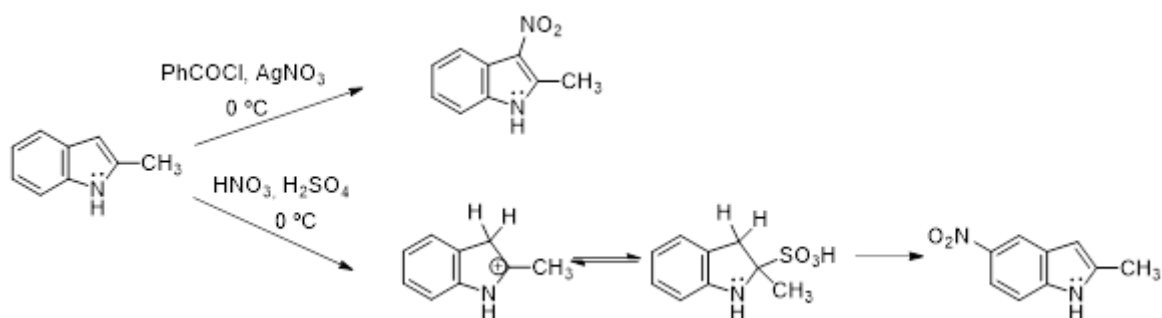
El indol es 10^{13} veces más reactivo que el benceno hacia la sustitución electrofílica. Dado que el anillo pirrólico es la porción más reactiva del indol, la sustitución electrofílica del anillo bencénico generalmente tiene lugar solo después de que el N, el C-2 y el C-3 estén sustituidos. La sustitución se da preferentemente en el carbono 3 debido a la mayor estabilidad del intermedio, repartiéndose la carga entre C-3 y el N. La posición C-2 no permite la resonancia con el par electrónico del nitrógeno y la deslocalización de la carga positiva implica interrumpir la aromaticidad del benceno.



Se produce una notable excepción cuando la sustitución electrofílica se lleva a cabo en condiciones suficientemente ácidas para protonar exhaustivamente el C-3. En este caso, el C-5 es el sitio más común de ataque electrofílico.

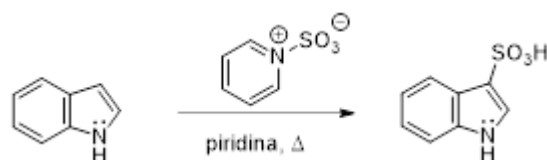
Nitración

La nitración de derivados del indol parece ser muy sensible al medio de reacción. La nitración en ácido sulfúrico produce casi exclusivamente derivados nitrados en posición 5. La protonación inicial seguida de ataque nucleofílico del anión bisulfato provoca la eliminación del sistema π -excedente y posterior nitración del anillo benzénico en posición 5. La nitración del pirrol se puede conseguir en condiciones no ácidas empleando nitrato de benzoilo (generado a partir de cloruro de benzoilo y nitrato de plata).



Sulfonación

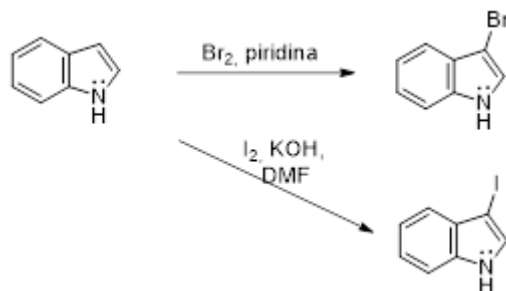
La sulfonación del indol sólo se da en posición 3 y se consigue utilizando el complejo piridina-trióxido de azufre en piridina como solvente.



Halogenación

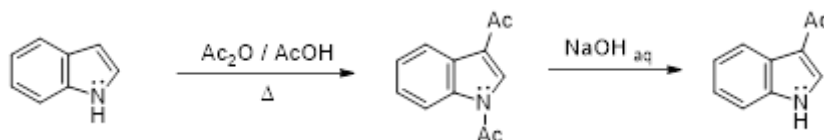
Los derivados halogenados en posición 2 o 3 son inestables. La reacción con indoles sustituidos en posición 3, ocurren a través de la adición inicial del halógeno sobre el carbono 3 seguida

de transposiciones a posiciones vecinas. La iodación se consigue mediante la formación de "I⁺" mediante la utilización de iodo en presencia de KOH en DMF.



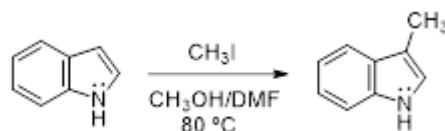
Acilación

La acilación con anhídrido acético ocurre a elevada temperatura (140 °C) dando lugar a la formación de 1,3-diacetilindol que luego de hidrólisis básica proporciona 3-acetilindol.



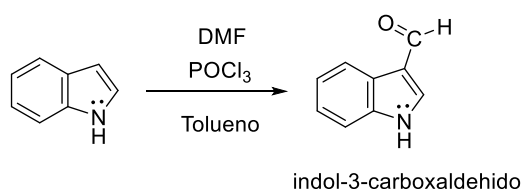
Alquilación

El indol no reacciona con haluros de alquilo a temperatura ambiente. El 3-metilindol se puede obtener con yoduro de metilo a 80°C en DMF. Por encima de esa temperatura se observan poli-metilaciones.



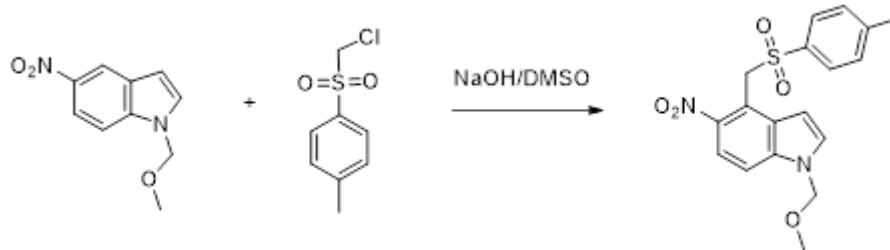
Reacción de Vilsmeier-Haack

Al igual que en el caso del pirrol es posible la reacción de formilación del indol. La reacción tiene lugar a temperatura ambiente y se produce la sustitución exclusivamente en C-3.



Reacciones de sustitución nucleofílica aromática

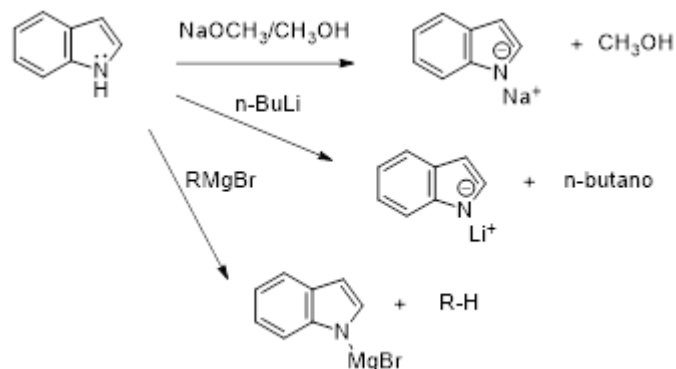
El indol, como el pirrol o el furano, experimenta pocos procesos de sustitución nucleofílica. La reacción se favorece en aquellos ciclos con sustituyentes nitro en el anillo bencénico y cuando el nitrógeno está sustituido.



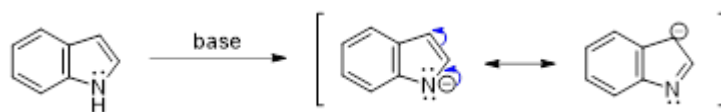
En el caso de haloindoles es difícil que se produzca un desplazamiento nucleofílico directo de un átomo de halógeno unido al núcleo a menos que el halógeno se active por un sustituyente electrofílico vecino.

Reacciones de metalación

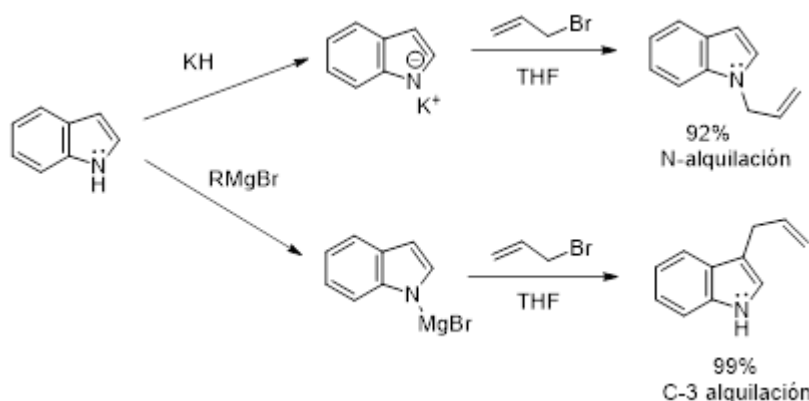
El indol presenta un hidrógeno unido a un nitrógeno (pK_a 21 en DMSO) y, al igual que el pirrol, reacciona con bases fuertes (NaH, $NaNH_2$, NaOMe, etc.), con reactivos de Grignard o el n-butil-litio, para formar el anión indolilo o los compuestos organometálicos correspondientes.



El anión indolilo presenta resonancia, repartiendo la carga negativa sobre el nitrógeno y sobre el C-3.



Estas estructuras explican la diferente reactividad de los aniones y de los organometálicos que tienen mayor carácter covalente. Las sales más iónicas, como los compuestos de sodio o potasio, tienden a reaccionar con electrófilos mediante el nitrógeno, mientras que los metal-indoles con litio o magnesio reaccionan con electrófilos mediante el C-3.



El solvente también es determinante en la reactividad de los metal-indoles. Los solventes polares apróticos, como DMF o DMSO, tienden a favorecer el ataque mediante el nitrógeno, mientras que los disolventes no polares, como el tolueno, favorecen el ataque por el C-3.

Quinolinas e isoquinolinas

La quinolina y la isoquinolina son dos compuestos en los cuales la piridina se encuentra fusionada a un benceno (Figura 6.17). Ambas son líquidos incoloros de alto punto de ebullición (238 y 242 °C respectivamente).

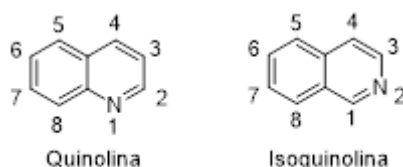


Figura 6.17. Estructuras y numeración de la quinolina e isoquinolina.

Las quinolinas e isoquinolinas son muy importantes porque sus derivados, principalmente alcaloides, muestran efectos biológicos útiles. De hecho, las propiedades medicinales de las plantas que biosintetizan estos alcaloides han sido reconocidas durante siglos, mucho antes de que se conociera la naturaleza de los compuestos responsables. Dos de estos productos naturales son el agente antipalúdico quinina, de la corteza de los árboles de Cinchona, y la morfina, un derivado de tetrahydroisoquinolina, que se encuentra en el látex de las cápsulas de semillas de amapola. La morfina y su derivado di-O-acetil, la heroína, todavía se usan para controlar el dolor intenso, a pesar de ser drogas adictivas.

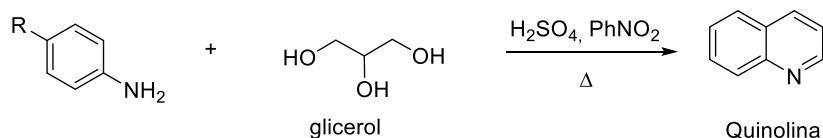
Reactividad

Al igual que la piridina, el N posee un par de electrones no compartido en orbital sp^2 , que no participa de la resonancia interna y les confiere propiedades básicas y nucleofílicas. En cuanto a basicidad, se asemejan a la piridina, pero existen algunas diferencias fundamentales en su reactividad general. Los pK_a de los ácidos conjugados son 4,9 para la quinolina y 5,4 para la isoquinolina.

Tanto la quinolina como la isoquinolina son sistemas aromáticos con una estabilidad de resonancia de ≈ 33 kcal/mol (menor a la mitad de la suma de las energías de resonancia del benceno y la piridina). En estos sistemas el benceno modifica la reactividad de la piridina y ésta la del benceno.

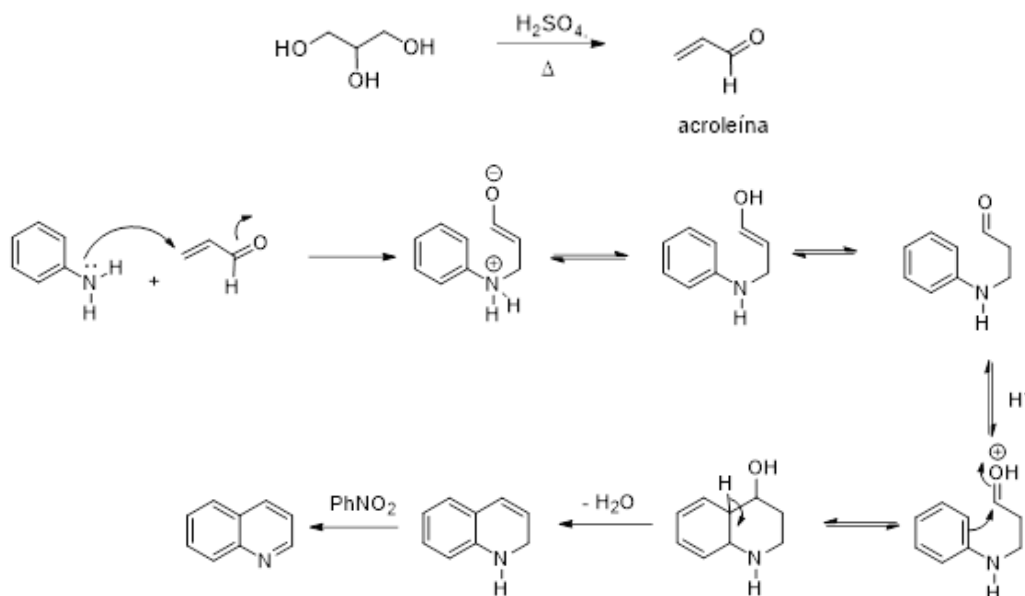
Síntesis de quinolinas: Método de Skrap

Es el método más común de obtención de quinolinas. Aquí una mezcla de glicerol, anilina, ácido sulfúrico, nitrobenceno y sulfato ferroso se calientan juntos. El nitrobenceno, actúa como oxidante (alternativamente puede ser yodo o tetracloro-1,4-benzoquinona) para convertir el producto, 1,2-dihidroquinolina, en quinolina. El sulfato ferroso se agrega como moderador de la reacción, ya que sino tiende a ser violenta.



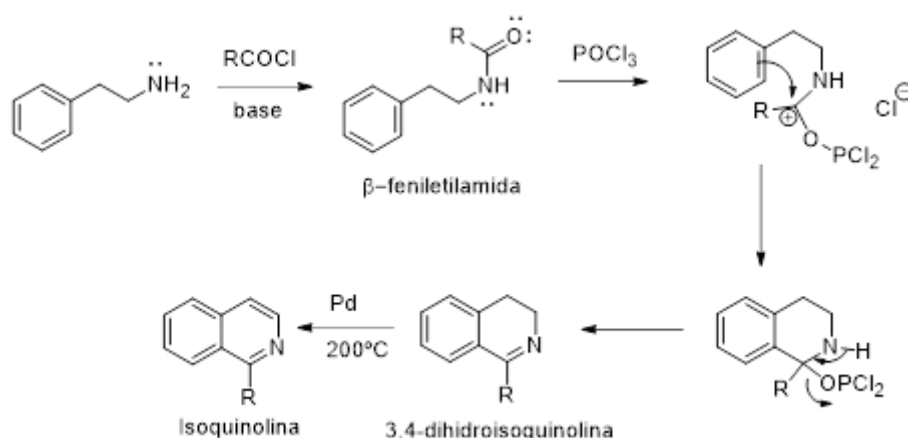
Mecanismo

Por deshidratación del glicerol se obtiene la acroleína (propenal), que experimenta una adición 1,4- por parte de la anilina. Mediante una sustitución electrofílica aromática intramolecular, donde el carbonilo es el electrófilo, se logra ciclar la molécula. El producto ciclado pierde agua y se obtiene una dihidroquinolina que por oxidación suave conduce a la quinolina.



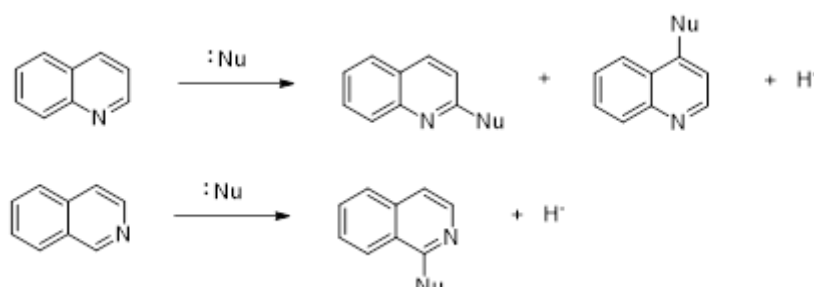
Isoquinolinas: síntesis de Bischler–Napieralski

También es una reacción de sustitución electrofílica aromática de ciclización intramolecular. Se parte de una β -feniletilamina y un cloruro de ácido para obtener la β -feniletilamida que puede ciclar utilizando un agente deshidratante como el P_2O_5 o el $POCl_3$. El proceso de ciclodeshidratación se puede considerar como una sustitución electrofílica intramolecular del anillo aromático, inducida por ataque inicial del agente deshidrogenante en el átomo de oxígeno del enlace amídico. Se obtiene así una dihidroisoquinolina que por oxidación en presencia de paladio, azufre o sulfuro de difenilo conduce a la isoquinolina.

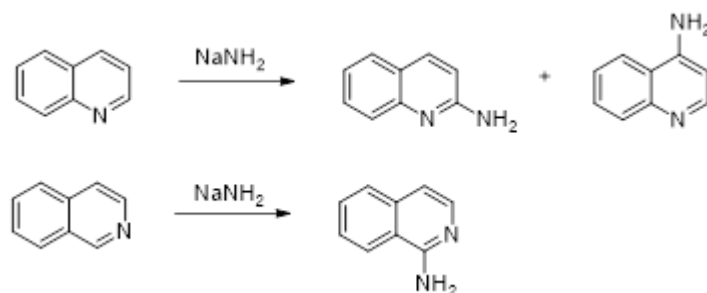


Sustitución nucleofílica aromática en quinolinas e isoquinolinas

La SNA es una reacción característica de la quinolina e isoquinolina, de hecho, son más reactivas que la piridina para esta reacción. La quinolina reacciona frente a nucleófilos fuertes (amidos, alquiluros de litio, carbaniones) con los carbonos 2- y 4- (α y γ), la isoquinolina presenta reacciones de sustitución nucleofílica sólo sobre el carbono 1-.

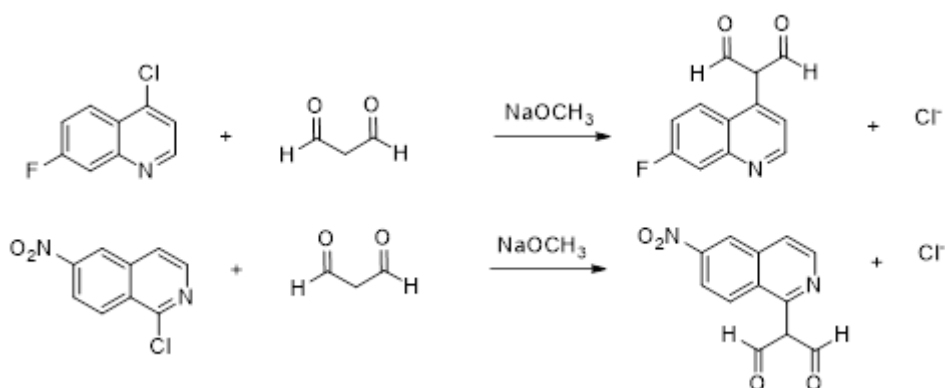


Ejemplo: reacción con amiduro.



El intermediario en ambos compuestos tiene una carga negativa sobre el nitrógeno, se le adiciona un agente oxidante (nitrobenceno) para eliminar un hidrógeno con su par de electrones (hidruro) y regenerar el sistema aromático, el mecanismo de reacción es similar al presentado en la piridina en la reacción de Chichibabín.

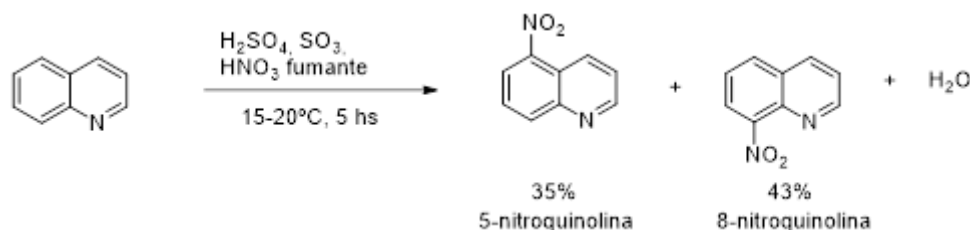
Las quinolinas con grupos salientes sobre los carbonos 2- o 4-, y la isoquinolina en la posición 1-, reaccionan fácilmente con nucleófilos para dar reacciones de sustitución (del grupo saliente) en estas posiciones.



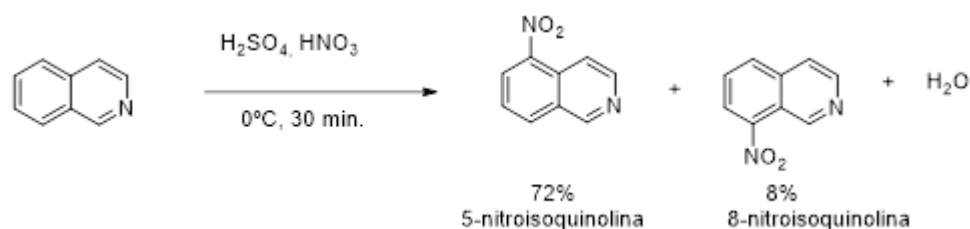
Reacciones de sustitución electrofílica aromática

Nitración

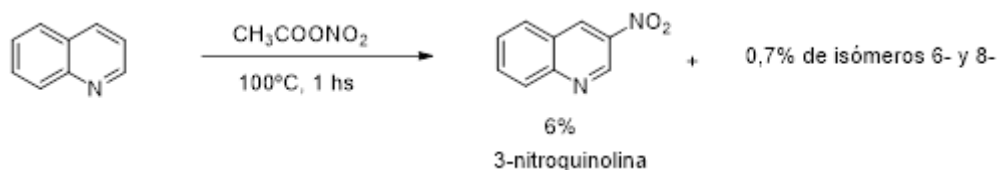
Los ácidos y los ácidos de Lewis reaccionan con la quinolina en el átomo de nitrógeno básico para formar sales de quinolinio, y surge entonces la pregunta sobre la naturaleza del sustrato que ataca al electrófilo, es decir, ¿es la quinolina o el catión quinolinio? La respuesta no es simple y parece depender de los reactivos y las condiciones de reacción. Así, mientras que el nitrato de acetilo a $20\text{ }^\circ\text{C}$ da principalmente 3-nitroquinolina, el ácido nítrico fumante en ácido sulfúrico concentrado a $15\text{-}20\text{ }^\circ\text{C}$ produce una mezcla de 5-nitroquinolina (35%) y 8-nitroquinolina (43%).



Así también la nitrición de la isoquinolina ocurre con el ácido nítrico, en condiciones más suaves, preferentemente sobre C-5.



Este patrón de orientación es el esperado si se tiene en cuenta la desactivación del núcleo de la piridina como consecuencia de la protonación. En cambio, si la reacción se efectúa con nitrato de acetilo, la sustitución ocurre en C-3, aunque los rendimientos son muy bajos.



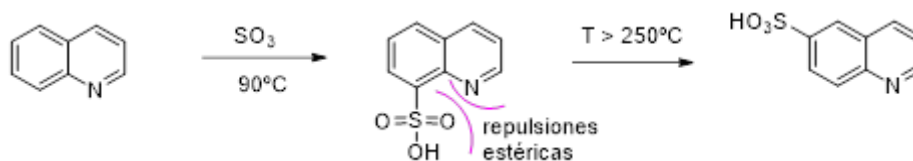
Halogenación

Ambas benzopiridinas presentan reacciones de halogenación (cloración y bromación), en la quinolina se obtienen los productos halogenados en C-5 o C-8 en la misma proporción, pero en la isoquinolina se obtiene casi exclusivamente el compuesto halogenado en C5. Si la reacción de halogenación se lleva a cabo utilizando el AlCl_3 o FeBr_3 sobre la quinolina sólo se obtiene el producto halogenado sobre C-5, esto se debe a que el ácido de Lewis se coordina al nitrógeno y genera impedimento estérico al ataque electrofílico sobre C-8.

Sulfonación

La posición de la sulfonación de la quinolina con $\text{SO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ depende de la temperatura, de 25°C a 90°C se obtiene la 8-sulfonilquinolina, conforme se incrementa la temperatura se incrementa la proporción de la 5-sulfonilquinolina. A 170°C sólo se obtiene la 5-sulfonilquinolina. A 300°C ambas quinolinas sulfonadas se transforman en la 6-sulfonilquinolina. Esta transposición es similar a la mostrada por el ácido naftaleno-1-sulfónico, el producto cinético de la sulfonación

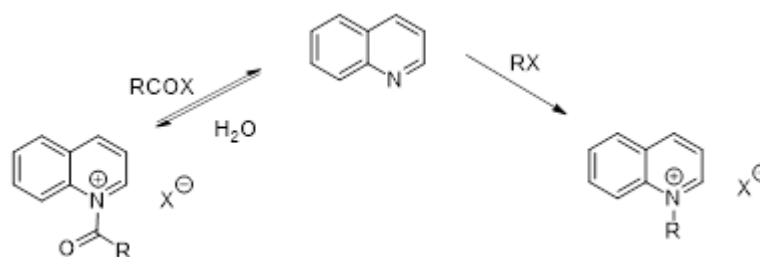
del naftaleno, que al calentar se isomeriza al ácido naftaleno-2-sulfónico termodinámicamente favorecido (menos impedido).



La sulfonación de la isoquinolina es a la inversa, a baja temperatura se obtiene la 5-sulfonilisoquinolina y al aumentar la temperatura se incrementa la proporción de la 8-sulfonilisoquinolina.

Alquilación y acilación

Los haluros de alquilo y acilo reaccionan directamente con la quinolina para dar sales de N-alquilo o N-acilquinolinio. Mientras que las sales de N-alquilo son estables y a menudo se pueden aislar como sólidos cristalinos, los análogos de N-acilo son inestables y experimentan una rápida hidrólisis en aire húmedo o en solución acuosa.



Los autores

Coordinadora

Allegretti, Patricia Ercilia

Licenciada en Química (UBA, 1980) y Doctora en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCE-UNLP) (1994). Es Profesora Titular Dedicación Exclusiva y Profesora Asociada en asignaturas de la División de Química Orgánica (FCE-UNLP). Ha publicado varios libros y dictado varios cursos de posgrado. Tiene categoría I en el Programa de Incentivos. Actualmente es directora de un proyecto de investigación acreditado y subsidiado por la UNLP, en la temática de remediación de aguas contaminadas. Sus contribuciones científicas incluyen más de 80 publicaciones en revistas científicas internacionales, más de 90 presentaciones a congresos, varios libros y dos capítulos de libros. Ha dirigido y codirigido varias tesis doctorales de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP). E-mail: pallegre@quimica.unlp.edu.ar.

Autores

Colasurdo, Diego Damián

Licenciado en Química (2015) y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata- Área Química (FCE-UNLP) (2020). Es Jefe de Trabajos prácticos en asignaturas de la División de Química Orgánica (FCE-UNLP). Ha publicado un libro docente y ha participado como colaborador en tres cursos de posgrado. Desde 2015 es integrante de un proyecto de investigación acreditado y subsidiado por la UNLP, en la temática de remediación de aguas contaminadas. Sus contribuciones científicas incluyen 6 publicaciones en revistas científicas internacionales, 16 presentaciones a congresos nacionales e internacionales, un libro científico y dos capítulos de libro. E-mail: diego.colasurdo@quimica.unlp.edu.ar.

Pila, Matías Nicolás

Licenciado en Química (2015) y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (FCE-UNLP) (2020). Es Jefe de Trabajos prácticos en asignaturas de la División de Química Orgánica (FCE-UNLP). Ha publicado un libro y ha participado como colabo-

rador en 2 cursos de posgrado. Desde 2017 es integrante de un proyecto de investigación acreditado y subsidiado por la UNLP, en la temática de remediación de aguas contaminadas. Sus contribuciones científicas incluyen 5 publicaciones en revistas científicas internacionales, 13 presentaciones a congresos, y un libro. E-mail: mpila@quimica.unlp.edu.ar.

Ruiz, Danila Luján

Licenciada en Química (2006) y Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (FCE-UNLP) (2009). Es Profesora Adjunta y Jefa de Trabajos Prácticos en asignaturas de la División de Química Orgánica (FCE-UNLP). Ha publicado un libro y dictado 2 cursos de posgrado. En 2015 ingresó a la carrera del investigador de CONICET, donde permanece en categoría de adjunto. Desde 2017 es co-directora de un proyecto de investigación acreditado y subsidiado por la UNLP, en la temática de remediación de aguas contaminadas. Sus contribuciones científicas incluyen 17 publicaciones en revistas científicas internacionales, más de 40 presentaciones a congresos, un libro y un capítulo de libro. Ha co-dirigido tres tesis doctorales de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP), actualmente dirige una y codirige otra, en la misma unidad académica. E-mail: druiz@quimica.unlp.edu.ar.

Química Orgánica II : guía de estudio para estudiantes de Licenciatura en Química /
Patricia Ercilia Allegretti... [et al.] ; coordinación general de Patricia Ercilia Allegretti.-
1a ed.- La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; EDULP, 2022.
Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-950-34-2129-1

1. Química Orgánica. I. Allegretti, Patricia Ercilia, coord.
CDD 547.00711

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

EduLP integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2022
ISBN 978-950-34-2129-1
© 2022 - EduLP

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA