



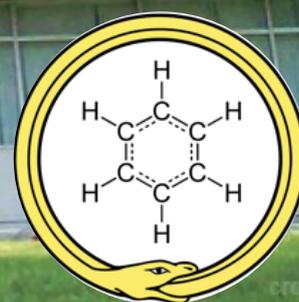
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

Colección CBI

Notas de curso

Química Orgánica II

2141071



Mural de Arnold Belkin en el edificio S de la UAM-Iztapalapa, demolido en septiembre de 2020

Perla Islas Jácome
Alejandro Islas Jácome
Eduardo González Zamora

Química Orgánica II

2141071

Perla Islas Jácome

Alejandro Islas Jácome

Eduardo González Zamora

Área de Química Inorgánica, Departamento de Química, CBI, UAM-I

Notas de curso



Casa abierta al tiempo

Dr. José Antonio de los Reyes Heredia

Rector General

Dra. Norma Rondero López

Secretaria General

Dra. Verónica Medina Bañuelos

Rector de la Unidad Iztapalapa

Dr. Juan José Ambriz García

Secretario de Unidad

Dr. Román Linares Romero

Director de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Mtro. Federico Bañuelos Bárcena

Coordinador de Extensión Universitaria

Lic. Adrián Felipe Valencia Llamas

Jefe de la Sección de Producción Editorial

Química Orgánica II

Primera edición: 2022

© UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA

Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco No. 186, Col. Leyes de Reforma 1A Sección, Alcaldía Iztapalapa,

C. P. 09310, Ciudad de México

ISBN Colección: 978-607-477-998-1

Número interno: 05.0505.II.10.001.22

Impreso en México / Printed in Mexico



Índice general

1	El grupo carbonilo. Aldehídos y cetonas	13
1.1	Estructura del carbonilo: Aldehídos y cetonas	13
1.2	Reactividad del grupo carbonilo	13
1.3	Reacciones de adición nucleofílica y su estereoquímica	14
1.3.1	Adición de nitrilos: Síntesis de cianohidrinás	14
1.3.2	Efecto inductivo	15
1.3.3	Efecto de resonancia	16
1.3.4	Efecto estérico	17
1.3.5	Adición de agua: Hidratación de aldehídos y cetonas	17
1.3.6	Adición de alcoholes	18
1.3.7	Formación de acetales y cetales (protección de aldehídos y cetonas con etilenglicol)	19
1.3.8	Adición de tioles	21
1.3.9	Reducción con hidruros metálicos	21
1.3.10	Adición de aminas: Síntesis de iminas y enaminas	22
1.3.11	Adición de carbaniones y reactivos organometálicos	25
1.4	Otras reacciones del grupo carbonilo y grupos afines	26
1.4.1	Reacciones de condensación aldólica (condensación de Claisen)	26
1.4.2	Condensación aldólica cruzada (condensación de Claisen-Schmidt)	28
1.4.3	Adición nucleofílica a carbonilos α,β -insaturados:	29
1.4.4	Anillación de Robinson	29
1.4.5	Reducción de Wolff-Kishner	31
1.4.6	Reducción de Clemmensen	32
1.4.7	Obtención del grupo carbonilo: Oxidaciones	32
1.4.8	Obtención del grupo carbonilo: carboxilación de reactivos de Grignard	33
1.4.9	Obtención del grupo carbonilo: hidrólisis de nitrilos	33
1.4.10	Conversión de nitrilos en aminas	34
1.4.11	Síntesis de nitrilos α,β -insaturados	34
1.4.12	Reacciones de nitrilos con reactivos de Grignard	34
1.4.13	Reacción de Wittig	34
1.4.14	Reacción de Stork	36

2	Ácidos carboxílicos y grupos relacionados	37
2.1	Sustitución nucleofílica vs adición	37
2.2	Ácidos carboxílicos y sus derivados	37
2.3	Naturaleza del grupo saliente	38
2.4	Reactividad de los derivados de ácidos carboxílicos	39
2.4.1	Halogenuros de ácido	39
2.4.2	Anhídridos	40
2.4.3	Ésteres	41
2.4.4	Sustitución nucleofílica por alcoholes	42
2.4.5	Transesterificación	42
2.4.6	Saponificación	43
2.4.7	Amidas	43
2.4.8	Sustitución nucleofílica por aminas	43
2.4.9	Agentes de acoplamiento peptídico (AAPs)	44
2.4.10	Sustitución nucleofílica por hidruros y carbaniones organometálicos	47
2.4.11	Hidrólisis	47
2.5	Reacciones de condensación	48
2.5.1	Síntesis acetoacética	48
2.5.2	Síntesis malónica	50
2.5.3	Condensación de Dieckmann	51
2.5.4	Condensación de Knoevenagel	52
2.5.5	Condensación de Darzen	52
2.5.6	Condensación de Stobbe	52
2.5.7	Condensación de Perkin	53
2.5.8	Condensación de Mannich	53
3	Compuestos aromáticos	55
3.1	Antecedentes	55
3.2	Teoría de orbitales moleculares en compuestos orgánicos	56
3.3	Sistemas aromáticos y regla de Hückel	57
3.4	Mecanismo de reacción de sustitución electrofílica aromática (S_EAr)	58
3.5	Reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr)	60
3.5.1	Nitración	60
3.5.2	Sulfonación / protonación	61
3.5.3	Halogenación	61
3.5.4	La reacción de Friedel-Crafts	63
3.6	Orientación de la disustitución electrofílica aromática	65
3.6.1	Velocidad de reacción	66
3.6.2	Grupos orientadores: <i>orto</i> , <i>meta</i> y <i>para</i>	67
3.6.3	Reglas para la disustitución	68
3.7	Síntesis de compuestos aromáticos policíclicos (Reacción de Haworth)	71
3.8	Sustitución nucleofílica aromática	72
3.8.1	S_NAr asistida por grupos electroattractores en posiciones <i>orto</i> y <i>para</i>	72
3.8.2	S_NAr vía bencino	73
3.8.3	S_NAr vía sales de diazonio	73
3.9	Reacciones de acoplamiento diazónico	75
3.10	Síntesis de compuestos aromáticos	75
4	Bibliografía	81



Presentación

El presente material didáctico está escrito en formato de **notas de curso** y su contenido está basado en el temario oficial del programa de estudios vigente de la Unidad de Enseñanza Aprendizaje ‘**Química Orgánica II (2141071)**’. El objetivo de este material es que los estudiantes de Química Orgánica II cuenten con notas de curso en formato digital (PDF) con información condensada, ordenada, actualizada, precisa y adicional a los contenidos que, de forma considerablemente más extensa, se puede encontrar en los libros de texto clásicos de Química Orgánica como el *McMurry J. Química Orgánica*, 9ª ed., Cengage Learning: México, **2018**; *Carey F.A. Química Orgánica*, 9ª ed., Mc Graw-Hill: México, **2014**, *Wade L.G. Jr. Química Orgánica*, 9a ed. Pearson; México **2016**; *Bruice P.Y. Fundamentos de Química Orgánica*, 3ª ed., Pearson; México **2015**; *Solomons G. Química Orgánica*, 3ª ed., Limusa-Wiley: México, **2014** o *Klein D. Química Orgánica*, 1ª ed., Médica Panamericana: España **2013**, etc. El origen de estas notas de curso son los apuntes de la Q. Perla Islas-Jácome (coautora), tomados en la Clase de Química Orgánica II (17-P) impartida por el Dr. Eduardo González Zamora (coautor), profesor de química orgánica adscrito al Área de Química Inorgánica del Departamento de Química, responsable de la Academia de Química Orgánica del Departamento de Química y miembro del Cuerpo Académico PRODEP ‘Materiales Orgánicos e Inorgánicos UAMI-CA-95’, todos ellos en la UAM-Iztapalapa. El arte gráfico fue elaborado utilizando la versión 15.0.0.106 del software ChemDraw Professional by Perkin-Elmer, Cambridge, USA **2015**. Las imágenes tomadas de otras fuentes se encuentran citadas cuidando los créditos y los derechos de los autores correspondientes.

Los autores

Sobre los autores



Perla Islas Jácome

Licenciada en Química (2020) con opción terminal en química orgánica y farmacoquímica. Realizó su servicio social sintetizando ligantes tris- y hexa-dentados precursores de polímeros de coordinación porosos tipo MOF y su proyecto terminal en síntesis y aplicación de nuevos isonitrilos para reacciones de multicomponentes, ambos bajo la asesoría del Dr. Eduardo González Zamora.



Alejandro Islas Jácome, PhD

Profesor Titular en el Área de Química Inorgánica del Departamento de Química de la UAM-Iztapalapa. Enseña química orgánica desde 2012. Sus principales líneas de investigación son la síntesis de poliheterociclos vía reacciones de multicomponentes, síntesis de tetrazoles, química click, química biomolecular, estudio de mecanismos de reacción y síntesis de ligantes precursores de nuevas MOFs.



Eduardo González Zamora, PhD

Profesor Titular en el Área de Química Inorgánica del Departamento de Química de la UAM-Iztapalapa. Enseña química orgánica desde 1986. Sus principales líneas de investigación son la síntesis de compuestos heterocíclicos por reacciones de multicomponentes, síntesis total, síntesis peptídica, estudio de mecanismos de reacción y uso de MOFs para la captura de gases con efecto invernadero.

Programa de estudios vigente



Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DSE-11 10M1094

PROGRAMA DE ESTUDIOS

1/2

UNIDAD:	IZTAPALAPA		DIVISIÓN	CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA	
NIVEL:	LICENCIATURA	EN	QUÍMICA		
CLAVE:	UNIDAD DE ENSEÑANZA - APRENDIZAJE:			TRIM:	V-VII
	2141071				CRÉDITOS:
HORAS	QUÍMICA ORGÁNICA II				7
TEORÍA: 3	SERIACIÓN				OPT/OBL:
HORAS	2141070				OBL.
PRÁCTICA: 1					

OBJETIVO(S):

GENERALES

Que al final del curso el alumno sea capaz de:

- Conocer y aplicar los mecanismos involucrados en las reacciones de adición y sustitución nucleofílica al grupo carbonilo.
- Aplicar los diferentes tipos de reacciones orgánicas en la preparación de compuestos aromáticos

ESPECÍFICOS

Que al final del curso el alumno sea capaz de:

- Desarrollar los diferentes mecanismos de acción de los compuestos carbonílicos y grupos relacionados.
- Establecer estrategias de síntesis en Reacciones de adición nucleofílica y transformaciones orgánicas de compuestos específicos.
- Identificar y sintetizar compuestos aromáticos con uno o más sustituyentes.

CONTENIDO SINTÉTICO:

1. El grupo carbonilo. Aldehídos y cetonas.
Reactividad del grupo carbonilo. Reacciones de adición nucleofílica. Estereoquímica. Adición de nitrilos, aminas, alcoholes, tioles y agua. Reducción con hidruros metálicos. Adición de carbaniones y reactivos organometálicos (Reactivo Grignard). Otras reacciones del grupo carbonilo y grupos afines, Reacción de Wittig, Wolf-Kishner, Clemmensen y reacciones de condensación aldólica. Reacción de Claisen-Schmidt. Reacción de Stork. Equilibrio ceto-enólico. Adición nucleofílica a carbonilos α , β insaturados, (adición 1,4 vs 1,2). Anilación de Robinson. Oxidación de alcoholes. Obtención del grupo carbonilo.
2. Ácidos carboxílicos y grupos relacionados.
Reactividad de los derivados de ácidos carboxílicos. Sustitución nucleofílica vs Adición. Naturaleza del grupo saliente. Halogenuros de ácido. Anhídridos. Ésteres, transesterificación e hidrólisis. Amidas. Sustitución nucleofílica por aminas, alcoholes, hidruros y carbaniones organometálicos. Reacciones de condensación. Condensación de Claisen, Mannich, Stobbe, Knoevenagel, Darzen, Dieckmann, Perkin, etc.
3. Compuestos Aromáticos.
Antecedentes. Teoría de orbitales moleculares en compuestos orgánicos. Sistemas aromáticos y regla de Hückel. Mecanismo de reacción de la sustitución electrofílica aromática (S_EA). Velocidad de reacción. Halogenación. Acilación y alquilación. Sulfonación. Nitración. Talación. Protonación. Nitrosación y sales de diazonio. Orientación de la disustitución electrofílica aromática. Síntesis de compuestos Aromáticos policíclicos. Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NA). Síntesis de compuestos aromáticos.

NIVEL: LICENCIATURA	EN QUÍMICA
CLAVE: 2141071	UNIDAD DE ENSEÑANZA - APRENDIZAJE: QUÍMICA ORGÁNICA II

MODALIDADES DE CONDUCCIÓN DEL PROCESO DE ENSEÑANZA-APRENDIZAJE:

La exposición de los temas será por parte del profesor, se recomienda que en la exposición se introduzcan los conceptos haciendo uso de ejemplos y ejercicios, así como trabajar con la ayuda de software de química para conocer la estructura y conformación de moléculas orgánicas.

MODALIDADES DE EVALUACIÓN:

Evaluación Global:

- Dos evaluaciones periódicas y una evaluación terminal a juicio del profesor.

Evaluación de Recuperación:

El curso podrá acreditarse mediante una evaluación de recuperación.

BIBLIOGRAFÍA NECESARIA O RECOMENDABLE:

1. Bruice P. Y., *Química Orgánica*, 5ª ed.; Pearson: México, 2008.
2. Carey F. A., *Química Orgánica*, 5ª ed.; Mac Graw Hill: México, 2006.
3. Fox M. A., *Química Orgánica*, 2ª ed.; J. K. Whitesell, Prentice Hall, Pearson Education, Addison Wesley: México 2000.
4. Graham Solomons T. W., *Química Orgánica*, 2ª ed.; Limusa-Wiley: México, 2004.
5. March J.; Smith M. B., *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 6th ed.; John Wiley and Sons: 2007. (libro de consulta).
6. Mc-Murry J., *Química Orgánica*, 6ª ed.; Thomson LearningTM: México, 2004.
7. Morrison R.T. y Boyd R. N., *Química Orgánica*, 5ª ed.; Pearson-Addison-Wesley: México, 1998.
8. Pine S.H.; Hendrickson J., Cram y Hammond D. J. *Química Orgánica*, 5ª ed.; Mc Graw Hill, 1989.
9. Quiñoa E.; Riguera R., *Cuestiones y Ejercicios de Química Orgánica*, McGraw-Hill: España, 1994.
10. Sykes P., *A guidebook to Mechanism in Organic Chemistry* 3ª ed.; Longman: New York, 1995.
11. Wade L.G. Jr., *Química Orgánica*, 5ª ed.; Pearson-Prentice-Hall; España 2004.

1. El grupo carbonilo. Aldehídos y cetonas

1.1 Estructura del carbonilo: Aldehídos y cetonas

En química orgánica se define a los “grupos funcionales” como las colecciones de átomos que les confieren a las moléculas sus características especiales para reaccionar de forma determinada con otras moléculas, es decir, los grupos funcionales son parte de la estructura de las moléculas y, en consecuencia, determinan su reactividad. Los grupos funcionales, en su mayoría están constituidos por átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre, al igual que las moléculas.

Los aldehídos y las cetonas son compuestos orgánicos que contienen el grupo funcional carbonilo. En los aldehídos, el grupo carbonilo se une a un átomo de hidrógeno y a un sustituyente diferente a hidrógeno (*e.g.* acetaldehído), con excepción del formaldehído o metanal, en que el carbonilo se enlaza a dos átomos de hidrógeno. En el caso de las cetonas, el grupo carbonilo está enlazado a dos grupos diferentes a hidrógeno, que pueden ser iguales (*e.g.* acetona) o diferentes (*e.g.* acetofenona). En cuanto a su estructura, los compuestos y grupos funcionales basados en el grupo carbonilo (aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, anhídridos, cloruros de ácido, ésteres, amidas, etc.) presentan geometría trigonal plana e hibridación sp^2 en el átomo de carbono carbonílico. De forma natural, el carbonilo es un dipolo. El vector de momento dipolar apunta hacia el átomo de oxígeno con dos pares de electrones libres, que es más electronegativo (3.5) que el carbono (2.5). En el mismo contexto, el carbonilo tiene carácter nucleofílico en el oxígeno y electrofílico en el carbono, **figura 1**.

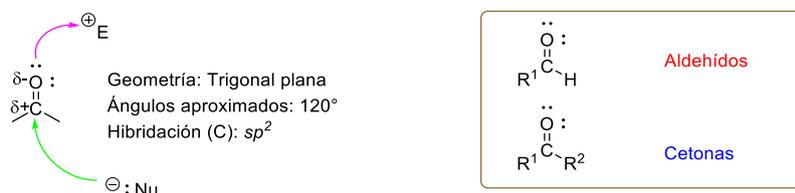
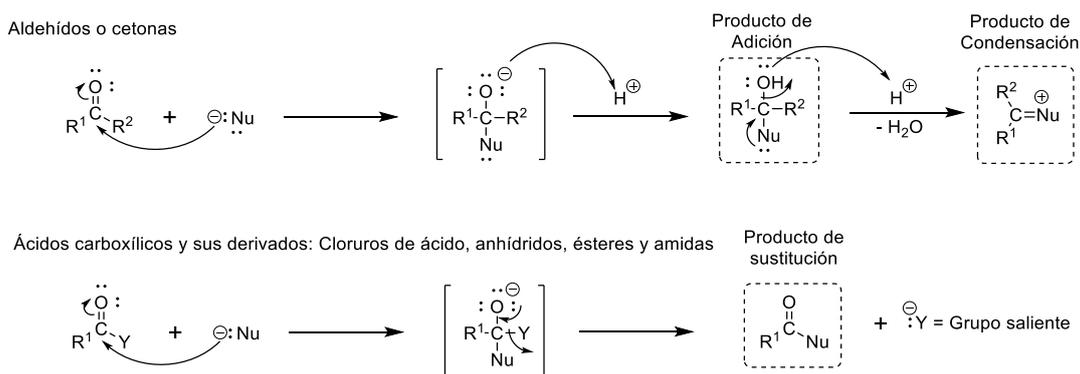


Figura 1. Estructura del grupo carbonilo: aldehídos y cetonas.

1.2 Reactividad del grupo carbonilo

En cuanto a su reactividad, los compuestos que contienen grupos carbonilo en sus estructuras se pueden clasificar en dos grupos: *i*) Aldehídos y cetonas, y *ii*) Ácidos carboxílicos y sus derivados (cloruros de ácido, anhídridos, ésteres y amidas). Los primeros llevan a cabo reacciones de adición y/o condensación. Los segundos prefieren las reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo

debido a que contienen buenos grupos salientes, **esquema 1**. Ambos temas se revisarán a detalle en estas notas de curso.

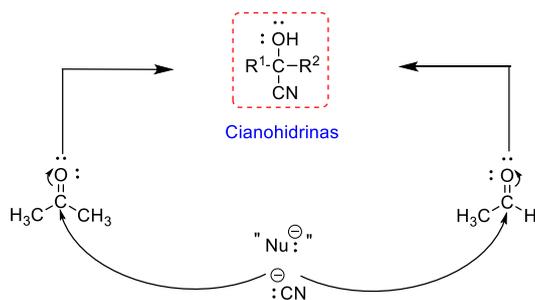


Esquema 1. Reactividad del grupo carbonilo.

1.3 Reacciones de adición nucleofílica y su estereoquímica

1.3.1 Adición de nitrilos: Síntesis de cianohidrinas

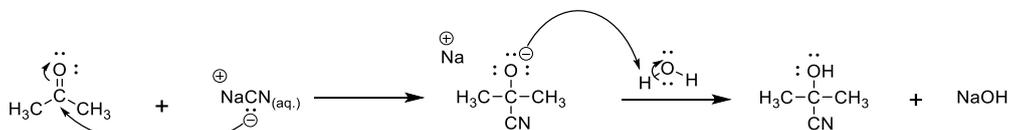
La reacción de aldehídos o cetonas con cianuro o ácido cianhídrico vía un mecanismo de adición nucleofílica da lugar a compuestos que contienen un grupo ciano y un hidroxilo enlazados al mismo átomo de carbono (cianohidrinas), **esquema 2**.



Esquema 2. Síntesis de cianohidrinas por adición de CN a cetonas y aldehídos.

1.3.1.1 Primer caso: Adición del anión cianuro a aldehídos y cetonas

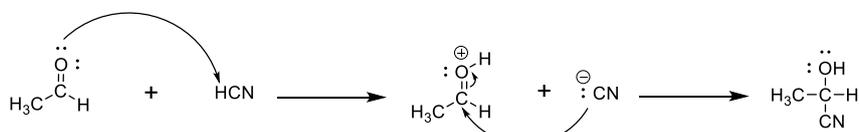
La primera etapa consiste en una adición nucleofílica del anión cianuro al grupo carbonilo. En la segunda etapa el alcóxido se protona a expensas del medio acuoso para generar la cianohidrina, **esquema 3**.



Esquema 3. Síntesis de cianohidrinas por adición de cianuro a una cetona.

1.3.1.2 Segundo caso: Adición de ácido cianhídrico a aldehídos y cetonas

En la primera etapa hay una adición electrofílica de un protón del ácido cianhídrico al grupo carbonilo. En la segunda etapa, el ion cianuro ataca nucleofílicamente al catión oxonio para generar la cianohidrina correspondiente, **esquema 4**.



Esquema 4. Síntesis de cianohidrinas por adición de ácido cianhídrico a un aldehído.

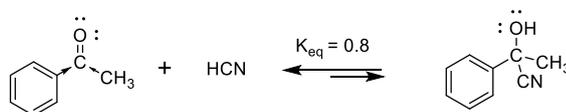
1.3.2 Efecto inductivo

El efecto inductivo juega un rol fundamental en las reacciones de adición nucleofílica a aldehídos y cetonas. En este contexto, la **tabla 1** muestra la reactividad relativa, en términos de la constante de equilibrio, para la adición de HCN a benzaldehídos con dos diferentes sustituyentes en la posición *para*.

Tabla 1.1: Reactividad relativa en la síntesis de cianohidrinas

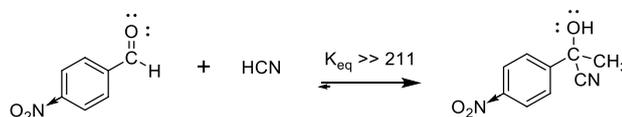
	$K_{eq} = \frac{[\text{cianohidrina}]}{[\text{aldehído}] [\text{HCN}]}$
Síntesis de cianohidrinas	K_{eq}
	211
	110

Caso 1 Efecto electrodonador ($\overset{\delta^-}{\text{O}}-\overset{\delta^+}{\text{C}}-\text{H}$): el nucleófilo ataca con menor eficiencia al aldehído o cetona porque el carbono carbonílico se hace menos electrodeficiente al recibir densidad electrónica por parte de grupo(s) electrodonador(es), por ejemplo, los grupos alquilo (R), **esquema 5**.



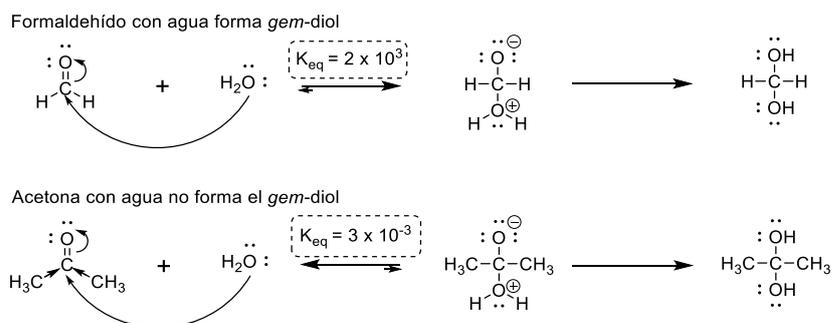
Esquema 5. Efecto inductivo: grupos electrodonadores.

Caso 2 Efecto electrotractor ($\overset{\delta^+}{\text{O}}-\overset{\delta^-}{\text{C}}-\text{H}$): el nucleófilo ataca más rápido porque el sustituyente electrotractor (R) disminuye la densidad electrónica del carbono carbonílico, por ejemplo, grupos nitro o nitrilo, **esquema 6**.



Esquema 6. Efecto inductivo: grupos electroattractores.

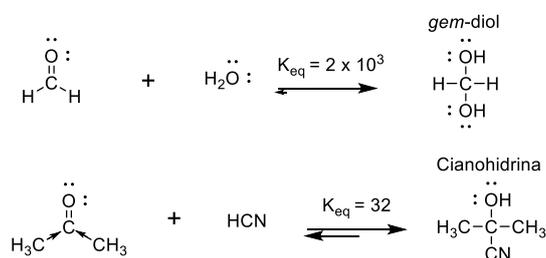
Otro ejemplo del efecto inductivo en la adición nucleofílica a aldehídos y cetonas es el que se observa en la síntesis de gem-dioles, **esquema 7**. Como puede observarse, los aldehídos se hidratan con relativa facilidad (*e.g.* el formaldehído o metanal), mientras que las cetonas no. Esto se debe al efecto inductivo de dos grupos electrodonadores en las cetonas en comparación con uno o ninguno en los aldehídos. Otros efectos paralelos son el efecto de resonancia y el factor estérico, que se discutirán más adelante. En las cetonas, el factor estérico es mayor que en los aldehídos. Esto ayuda que los aldehídos se hidraten con mayor facilidad que las cetonas.



Esquema 7. Efecto inductivo y factor estérico en la hidratación de aldehídos y cetonas.

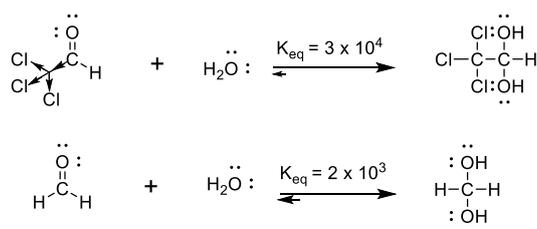
Nota: En el equilibrio con agua, los aldehídos prefieren estar en forma de hidratos (*gem*-dioles) y las cetonas en su forma nativa.

En general, los aldehídos son más reactivos que las cetonas. En este contexto, el formaldehído es uno de los compuestos carbonílicos más reactivos vía mecanismos de adición debido a su bajo factor estérico y al nulo efecto inductivo por parte de sus hidrógenos, **esquema 8**.



Esquema 8. Reactividad relativa: aldehídos vs cetonas.

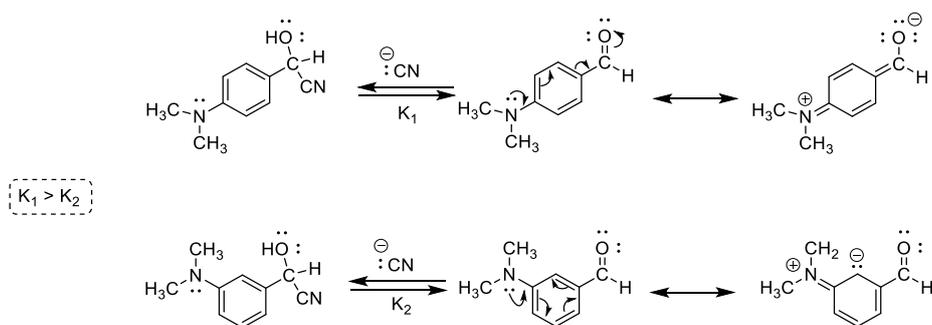
El cloro es un átomo más electronegativo (3.0) que el hidrógeno (2.1). Por la tanto, tiene mayor capacidad para atraer densidad electrónica de los átomos o grupos a los que está enlazado. Como ejemplo, el α -tricloroacetaldehído se hidrata considerablemente más rápido que el formaldehído, es decir, que el efecto inductivo es más importante que el factor estérico en las reacciones de adición nucleofílica a derivados carbonílicos, **esquema 9**.



Esquema 9. Hidratación de aldehídos.

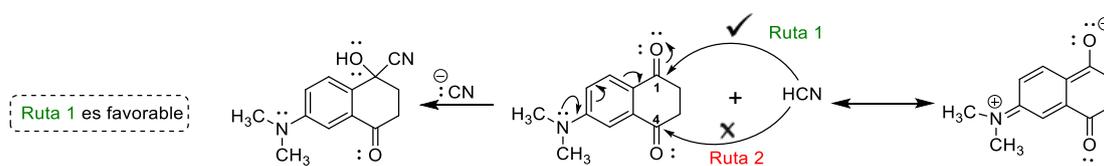
1.3.3 Efecto de resonancia

El efecto de resonancia o efecto mesómero igual influye de forma considerable a la reactividad relativa de las adiciones nucleofílicas a aldehídos y cetonas. Por ejemplo, el **esquema 10** muestra la reactividad relativa de dos benzaldehídos, uno sustituido con el grupo *N,N*-dimetilamino en la posición 4 y otro en la 3. El primero tiene asistencia del grupo amino a las estructuras de resonancia, aumentando la electrofilia del carbono carbonílico del aldehído, por lo que la velocidad de la adición será mayor que en el segundo, en el que no hay participación del grupo amino.



Esquema 10. Efecto de resonancia en adiciones nucleofílicas a aldehídos.

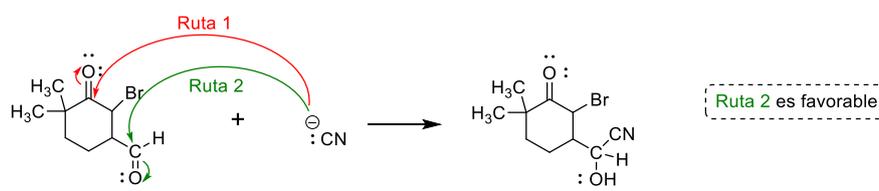
En otro ejemplo, la adición de ácido cianhídrico a la 6-(dimetilamino)-2,3-dihidronaftalen-1,4-diona se lleva a cabo de forma casi exclusiva en el grupo carbonilo de la posición 1 debido a que esa posición se encuentra favorecida por estructuras de resonancia desde el grupo amino, **esquema 11**.



Esquema 11. Efecto de resonancia en adiciones nucleofílicas a cetonas.

1.3.4 Efecto estérico

El factor estérico (efecto estérico) justifica la reactividad relativa favorable para los aldehídos en comparación con las cetonas. La presencia de un solo sustituyente enlazado al átomo de carbono carbonílico ($C=O$) de un aldehído frente a los dos sustituyentes de una cetona permite que el nucleófilo sea capaz de aproximarse a un aldehído con mayor facilidad que a una cetona, **esquema 12**.

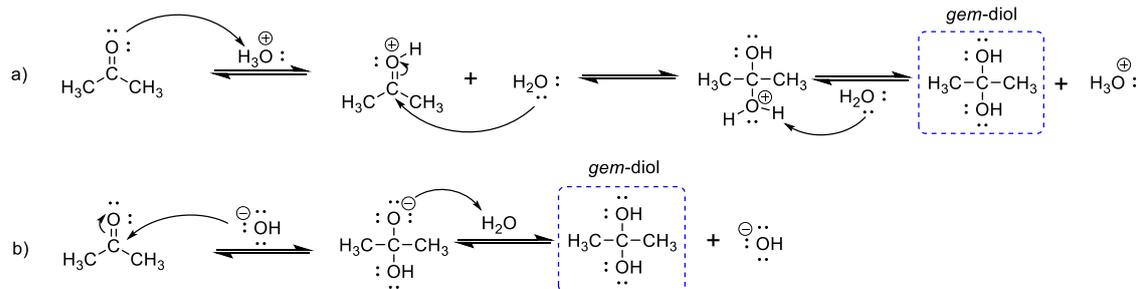


Esquema 12. Efecto estérico en adiciones nucleofílicas a aldehídos y cetonas.

1.3.5 Adición de agua: Hidratación de aldehídos y cetonas

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con agua para producir 1,1-dioles (dioles geminales o *gem*-dioles). La reacción de hidratación es reversible y un *gem*-diol puede eliminar agua para regenerar un aldehído o una cetona. La adición nucleofílica de agua puede llevarse a cabo en condiciones neutras. Sin embargo, el tiempo de reacción puede ser considerablemente largo para el caso de las cetonas. En este contexto, típicamente los aldehídos, y sobre todo las cetonas, se pueden hidratar rápidamente en condiciones ácidas o básicas, **esquema 13**.

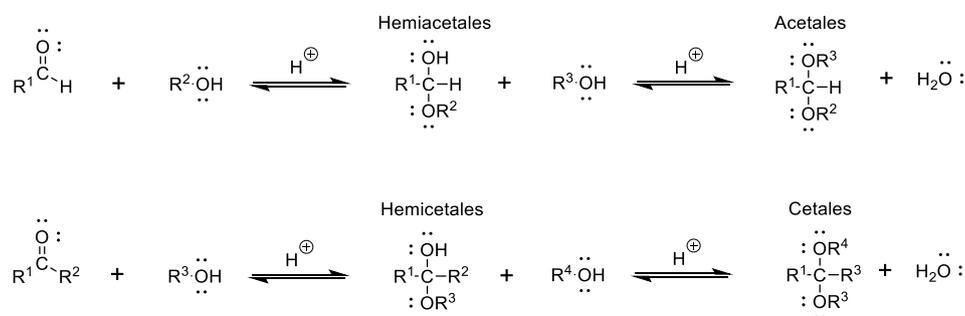
- En condiciones ácidas la protonación del grupo carbonilo por el catión hidronio ocurre primero. Después el agua se adiciona. Por último, otra molécula de agua desprotona al intermediario para regenerar el catión hidronio.
- En condiciones básicas, el anión hidróxido se adiciona al grupo carbonilo para dar un anión alcóxido, que posteriormente se protona a expensas del agua para regenerar el medio básico.



Esquema 13. Síntesis de *gem*-dioles: a) hidratación ácida de compuestos carbonílicos; b) hidratación básica de compuestos carbonílicos.

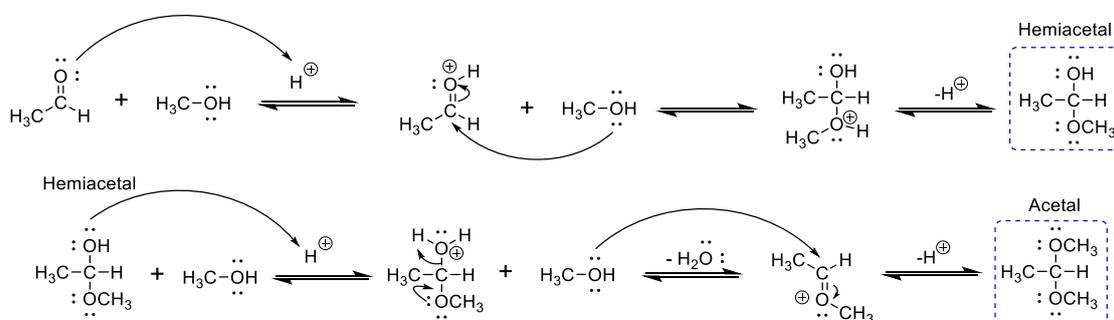
1.3.6 Adición de alcoholes

Los aldehídos reaccionan reversiblemente con uno o dos equivalentes de un alcohol (el mismo o diferente) en condiciones ácidas para producir hemiacetales o acetales, respectivamente. En el caso de las cetonas, los productos de adición de un equivalente de alcohol se llaman hemicetales, y los de dos, cetales, **esquema 14**.



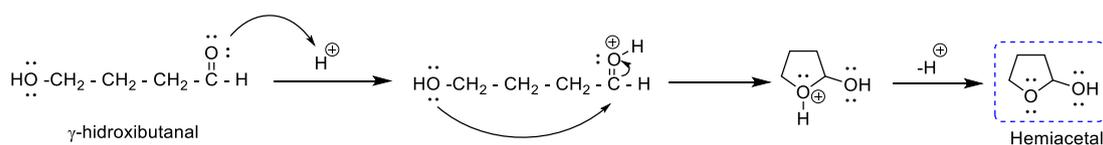
Esquema 14. Adición nucleofílica de alcoholes a aldehídos y cetonas.

La síntesis de hemiacetales y hemicetales es similar a la hidratación de compuestos carbonílicos. Al igual que el agua, los alcoholes son nucleófilos débiles que se adicionan lentamente a los aldehídos y a las cetonas. Sin embargo, en condiciones ácidas, la electrofilia del carbono carbonílico se incrementa de forma considerable por la protonación del oxígeno, resultando en una adición rápida del alcohol al centro electrofílico. En el mismo contexto, la adición de una segunda molécula de alcohol a un hemiacetal o a un hemicetal se ve favorecida en medio ácido debido a que se genera agua como grupo saliente. El **esquema 15** muestra la síntesis de un hemiacetal y su correspondiente acetal a partir del acetaldehído y dos equivalentes de metanol.



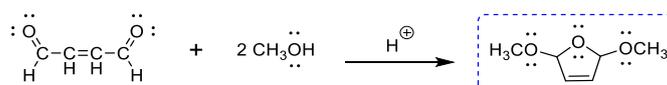
Esquema 15. Adición nucleofílica de alcoholes a aldehídos: formación de hemiacetales y acetales.

Un ejemplo de adición de alcoholes a aldehídos se muestra en el **esquema 16**. El gamma-hidroxiбутanal reacciona de forma intramolecular en condiciones ácidas suaves para generar su correspondiente hemiacetal cíclico.



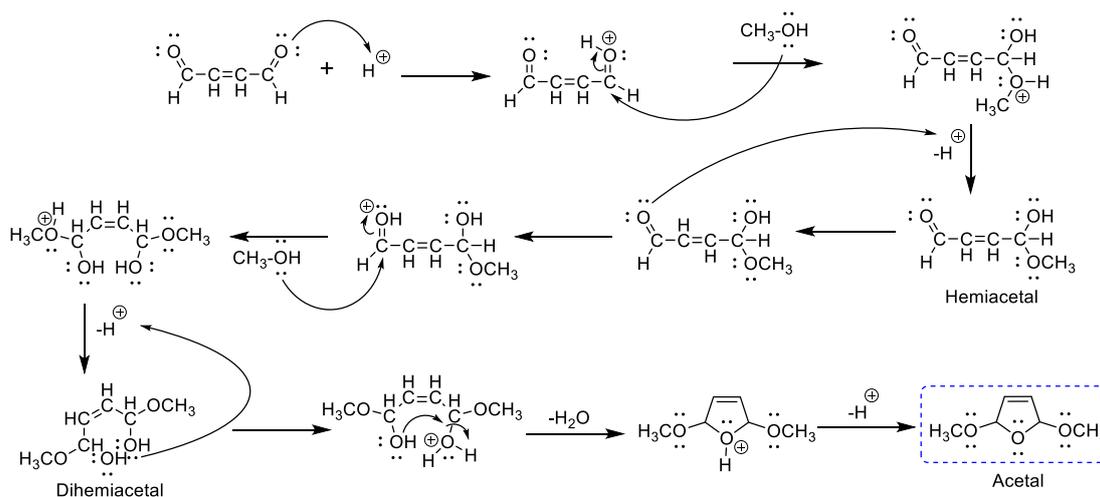
Esquema 16. Formación de hemiacetales cíclicos.

Otro ejemplo de síntesis de acetales se puede ver en el **esquema 17**. El but-2-enodial reacciona con dos equivalentes de metanol en medio ácido para generar el 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofurano. Estas reacciones son de suma importancia en bioquímica porque las aldosas y las cetosas reaccionan de forma intramolecular dando lugar a sus correspondientes hemiacetales y hemicetales cíclicos, respectivamente, generando carbonos anoméricos. Cabe resaltar que un carbono anomérico es un carbono carbonílico que se transforma en un nuevo centro estereogénico tras una ciclación para formar un hemiacetal o hemicetal.



Esquema 17. Síntesis de un acetal cíclico.

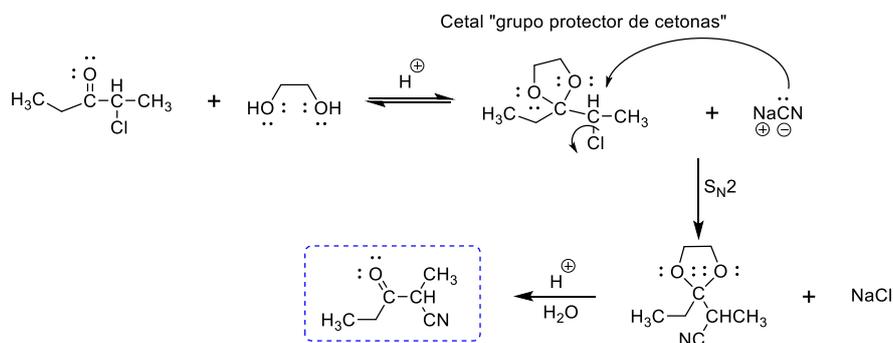
El mecanismo de la reacción anterior se detalla en el **esquema 18**. Cabe resaltar que la catálisis ácida es indispensable, sobre todo cuando se parte de cetonas, las cuáles son menos reactivas que los aldehídos debido al factor estérico y efectos inductivos.



Esquema 18. Síntesis de acetales cíclicos.

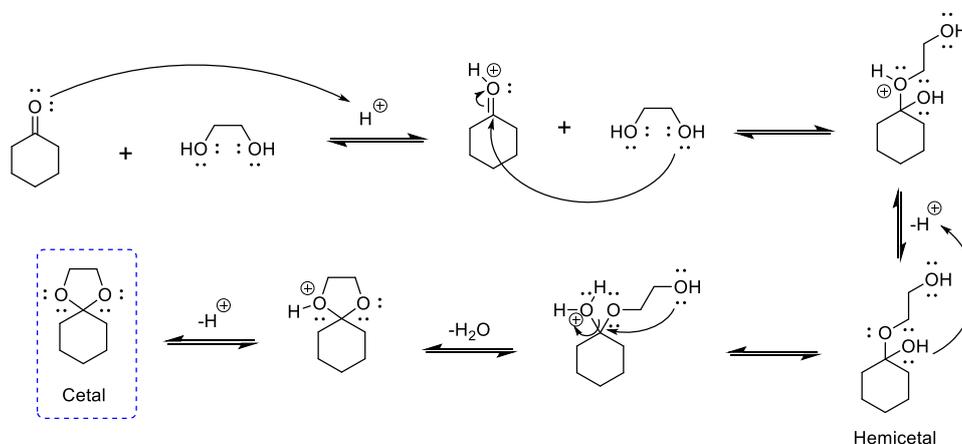
1.3.7 Formación de acetales y cetales (protección de aldehídos y cetonas con etilenglicol)

Un acetal es la forma protegida de un aldehído, mientras que un cetal lo es de una cetona. El **esquema 19** muestra la protección de una cetona con etilenglicol para generar el correspondiente cetal. Como puede observarse, en la segunda etapa del proceso, el anión cianuro ataca nucleofílicamente al cloruro secundario sin afectar a la cetona protegida (cetal). De otra forma, el cianuro se añadiría al carbonilo de la cetona de forma competitiva para generar la correspondiente cianohidrina antes de sustituir al cloro. Como última etapa, el grupo ceto original se recupera al desproteger el cetal en condiciones ácidas suaves.



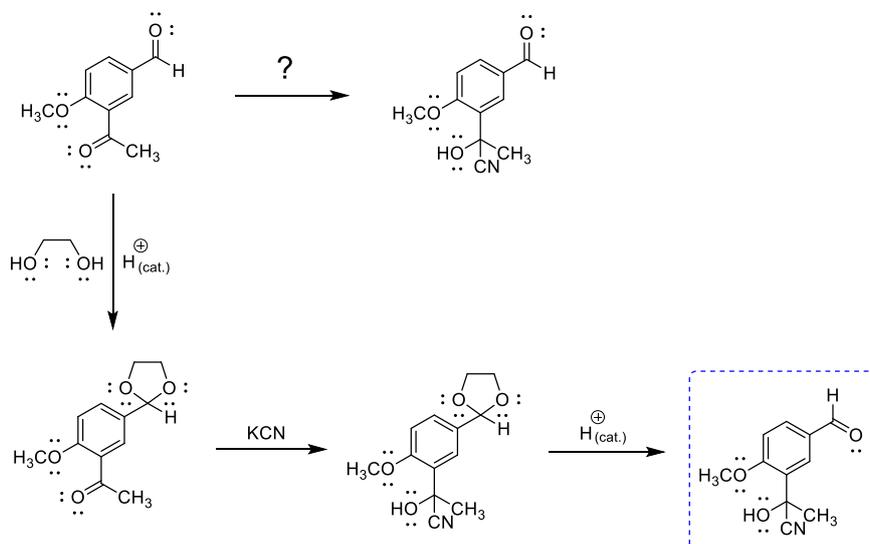
Esquema 19. Protección del grupo funcional cetona con etilenglicol.

Como ejemplo adicional, la ciclohexanona se protege fácilmente con etilenglicol en condiciones ácidas, por ejemplo, con una cantidad catalítica de ácido clorhídrico, **esquema 20**. El cetal generado puede ser convertido a la ciclohexanona original bajo las mismas condiciones en que se preparó el cetal, es decir, en condiciones ácidas.



Esquema 20. Protección de la ciclohexanona con etilenglicol.

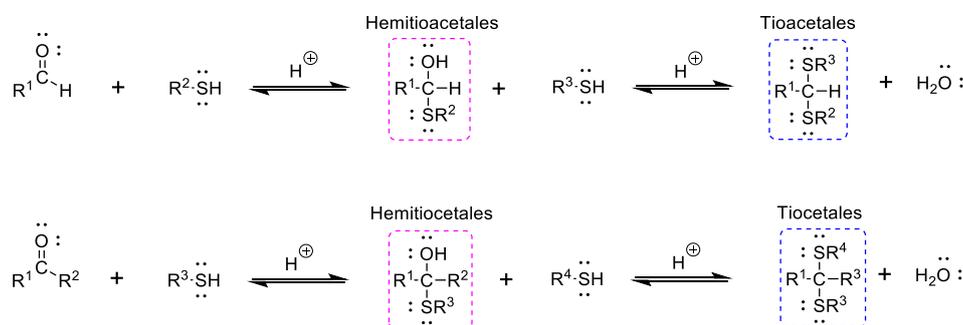
Los aldehídos son también fácilmente protegibles con etilenglicol bajo condiciones ácidas suaves, por ejemplo, con una cantidad catalítica de ácido cítrico (0.01 equiv.). El ejemplo del **esquema 21** muestra una protección quimioselectiva de un aldehído sobre una cetona. El aldehído es más reactivo y, en este caso, las condiciones ácidas suaves serán suficientes para proteger solo al aldehído y no a la cetona.



Esquema 21. Formación de acetales vía protección quimioselectiva de aldehídos con etilenglicol.

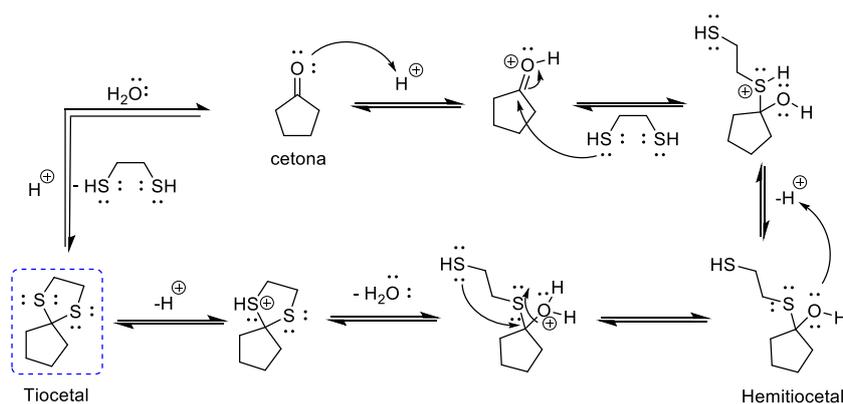
1.3.8 Adición de tioles

Los tioles (RSH) son los equivalentes azufrados de los alcoholes (ROH). En este contexto, los aldehídos y las cetonas reaccionan reversiblemente con 1 o 2 equivalentes de un tiol (el mismo o diferente) en condiciones ácidas para generar los correspondientes hemitioacetales, tioacetales, hemitioacetales y tioacetales, **esquema 22**.



Esquema 22. Formación de tioacetales y tioacetales.

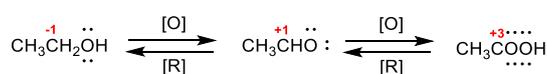
Menos utilizado que el etilenglicol, el 1,2-ditioetanol (tioetilenglicol) se condensa doblemente con un aldehído o cetona para protegerlo. El **esquema 23** muestra la protección del carbonilo de la ciclopentanona en condiciones ácidas. Cabe resaltar que el proceso es reversible también en condiciones ácidas para regenerar el compuesto carbonílico original.



Esquema 23. Protección de una cetona con tioetilenglicol.

1.3.9 Reducción con hidruros metálicos

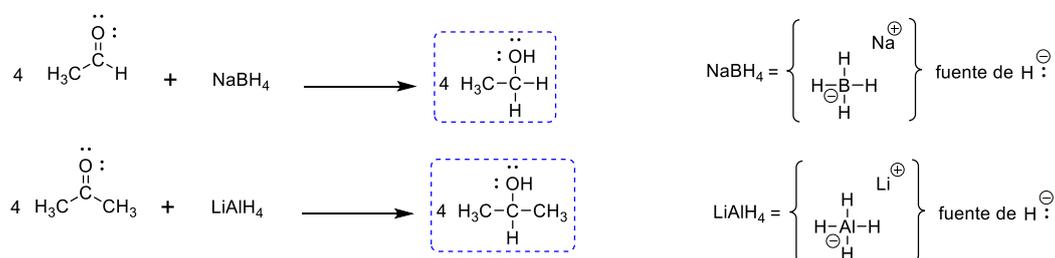
Entre las reacciones más importantes en química orgánica se encuentran las adiciones, eliminaciones, sustituciones y transposiciones. Sin embargo, las reacciones óxido-reducción (redox) permiten la interconversión entre ciertos grupos funcionales que se diferencian entre ellos por el estado de oxidación de sus átomos principales. En las notas de curso de la **química orgánica 1 (2141070)**, se puede encontrar una revisión amplia de los estados de oxidación. Por ejemplo, los aldehídos son la forma oxidada de los alcoholes primarios, siendo a su vez los alcoholes primarios la forma reducida de los aldehídos. De igual forma, el grupo ácido carboxílico es la forma oxidada del grupo aldehído, y viceversa, el grupo aldehído es la forma reducida de un ácido carboxílico, **esquema 24**.



Esquema 24. Relación redox entre el etanol, acetaldehído y ácido acético (en rojo los estados de oxidación).

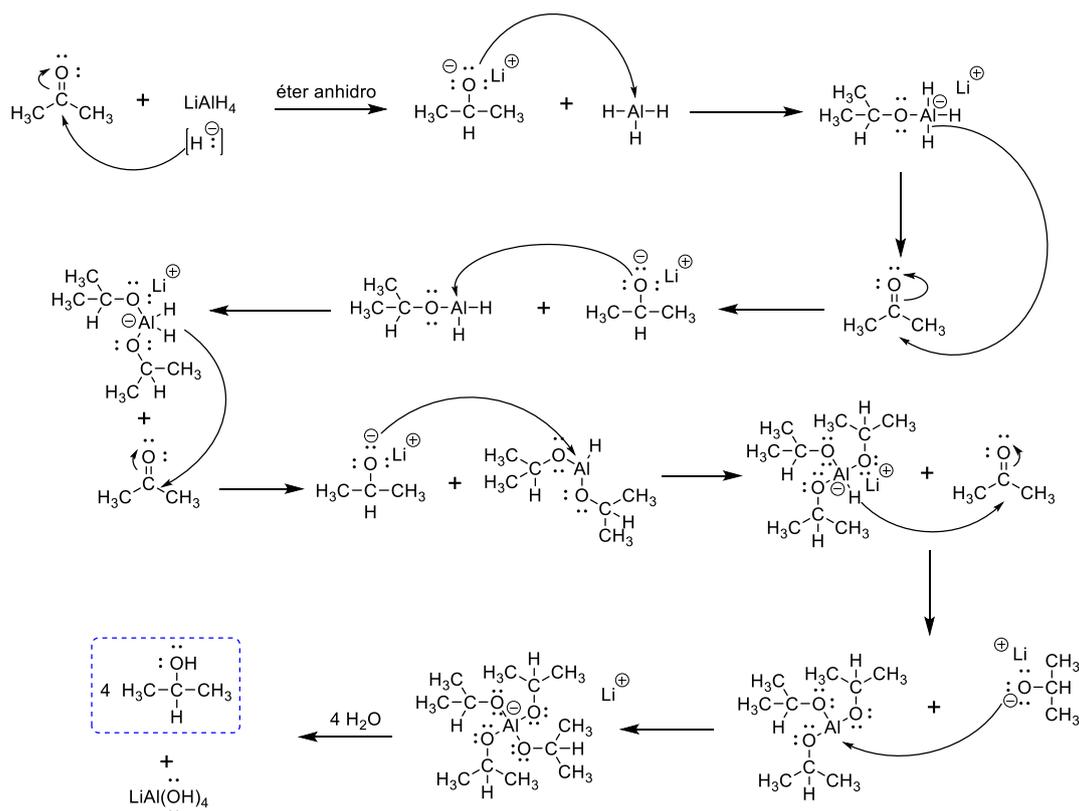
En este contexto, un método importante para sintetizar alcoholes primarios y secundarios es vía la reducción de aldehídos y cetonas, respectivamente. Los reactivos más utilizados para estas

reducciones son el borohidruro de sodio (NaBH_4) para los aldehídos y el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) para las cetonas, **esquema 25**. El NaBH_4 es un reductor débil, por eso se usa para reducir aldehídos, que son más reactivos que las cetonas; mientras que el LiAlH_4 es un reductor fuerte, por lo que se emplea para reducir cetonas, que son considerablemente menos reactivas que los aldehídos.



Esquema 25. Reducción de aldehídos y cetonas.

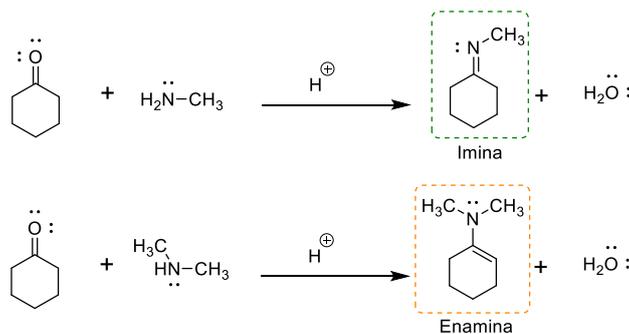
El **esquema 26** ilustra el mecanismo de la conversión de la acetona en isopropanol vía una reducción con hidruro de litio y aluminio. Cabe resaltar que al inicio del proceso se requieren condiciones anhidras porque los agentes reductores reaccionan exotérmicamente con agua. Sin embargo, al final del proceso se requiere de una hidrólisis bajo condiciones controladas de temperatura para liberar el alcohol y el producto secundario (hidróxido metálico).



Esquema 26. Reducción de acetona con hidruro de litio y aluminio para generar isopropanol.

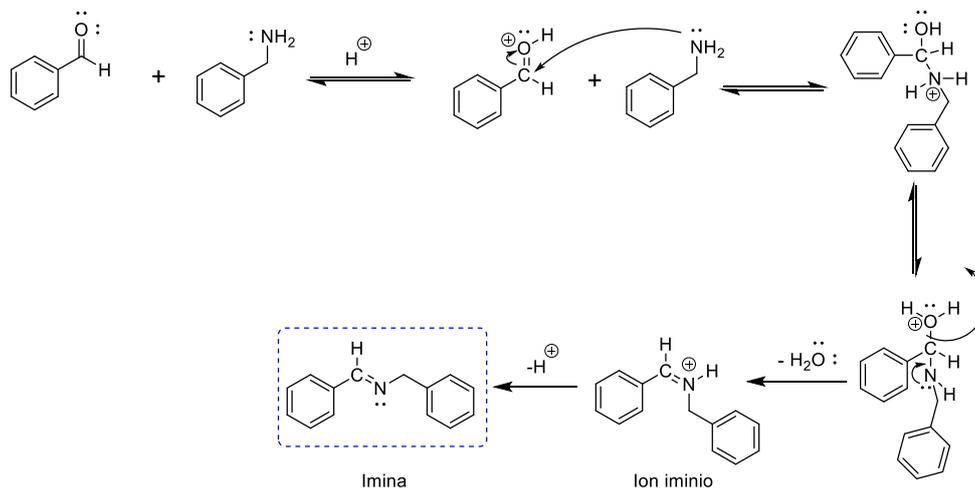
1.3.10 Adición de aminas: Síntesis de iminas y enaminas

Las aminas primarias (RNH_2) se adicionan a cetonas (RCOR') y aldehídos (RCHO) para producir iminas ($\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$). Por su parte, las aminas secundarias (R_2NH) se adicionan a cetonas y aldehídos para producir enaminas ($\text{R}_2\text{N}-\text{CR}=\text{CR}_2$). En el esquema 27 se muestra un ejemplo para cada caso. Partiendo de ciclohexanona y metilamina se genera una imina. Partiendo de *N,N*-dimetilamina se obtiene la correspondiente enamina. Cabe destacar que las iminas presentan carácter básico. De hecho, a las iminas se les conoce como bases de Schiff.



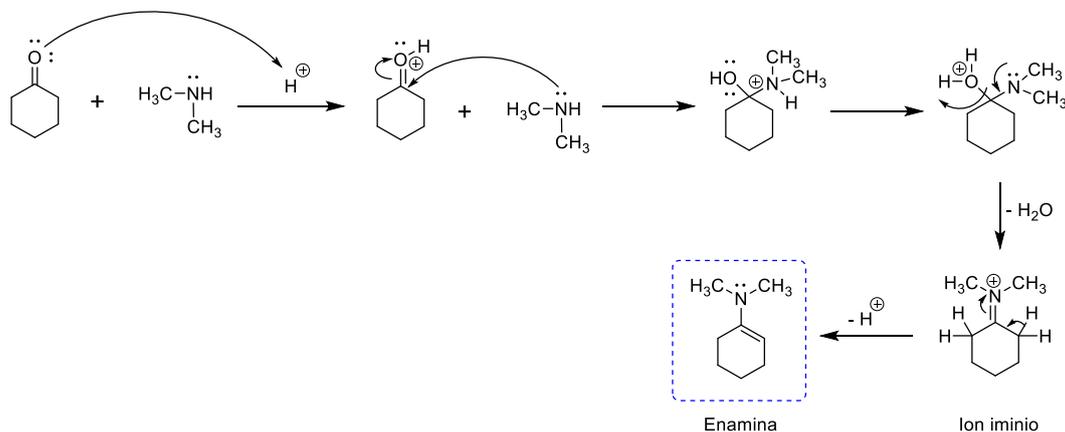
Esquema 27. Adición de aminas a compuestos carbonílicos.

Las iminas se forman bajo un proceso reversible catalizado por ácido. En este contexto, la síntesis comienza con la adición nucleofílica de la amina primaria al compuesto carbonílico protonado para producir un aminoalcohol (carbinolamina o hemiaminal). La protonación del oxígeno de la carbinolamina por el catalizador ácido convierte al OH en agua (excelente grupo saliente), lo que resulta en una deshidratación por un mecanismo similar al de la eliminación E1 para producir un ion iminio. La pérdida subsiguiente de un protón en el átomo de nitrógeno del iminio permite la formación de la imina, al tiempo que se regenera el catalizador ácido, **esquema 28**.



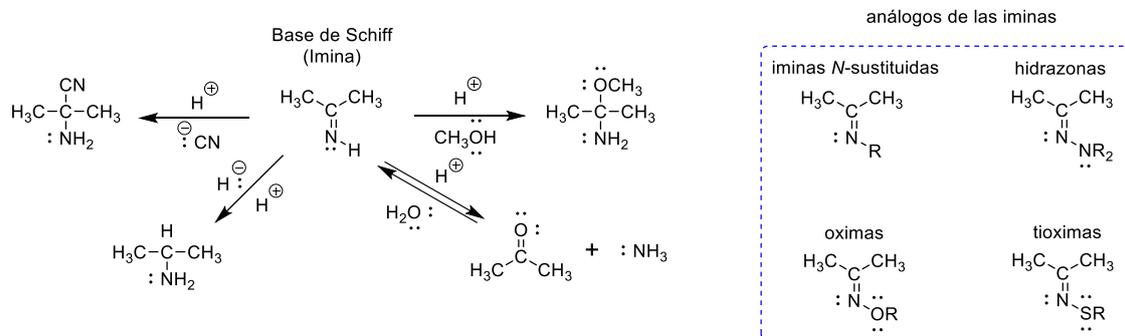
Esquema 28. Mecanismo de la formación de una imina.

La reacción de un aldehído o de una cetona con una amina secundaria produce una enamina. El proceso es similar a la formación de las iminas hasta el paso del ion iminio; pero en este punto no hay un protón del nitrógeno que pueda perderse para formar una imina. En cambio, un protón se remueve del carbono vecino (alfa), lo que produce una enamina, **esquema 29**.



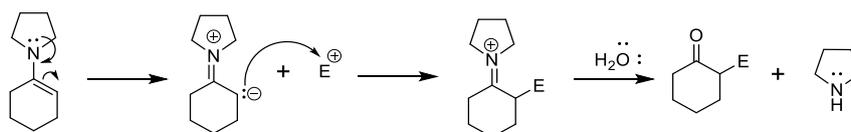
Esquema 29. Mecanismo de la formación de una enamina.

Las iminas son particularmente reactivas debido tres factores fundamentales: i) su nitrógeno básico, ii) la electrofilia de su posición α (en forma protonada “ion iminio”) y iii) a su capacidad para hidrolizarse en medio ácido, esquema 30. Hay grupos funcionales análogos al grupo imina: las hidrazonas, las oximas y las tioximas. Estos compuestos, en consecuencia, presentan una reactividad similar a las iminas.



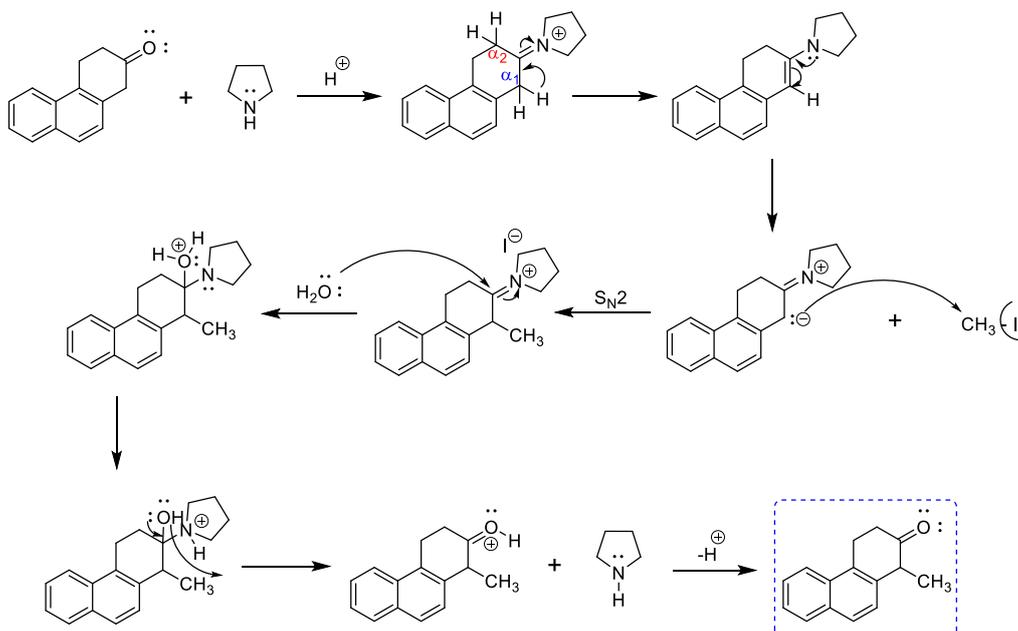
Esquema 30. Reactividad de los análogos de las bases de Schiff.

Por su parte, las enaminas presentan un carácter nucleofílico π , y son útiles para llevar a cabo sustituciones electrofílicas en la posición alfa más sustituida de los compuestos carbonílicos (con protones alfa) vía un mecanismo que involucra una deprotonación inicial en la posición mencionada, esquema 31. Este tema se discutirá con mayor detalle en una sección posterior.



Esquema 31. Mecanismo de sustitución alfa de compuestos carbonílicos vía enaminas.

El esquema 32 muestra un ejemplo de sustitución en la posición más impedida (α_1) de una cetona derivada del naftaleno. Si se desea sustituir en la posición menos impedida (α_2) bastará con hacer reaccionar la cetona con una base apropiada y yoduro de metilo (sin el intermediario enamina).

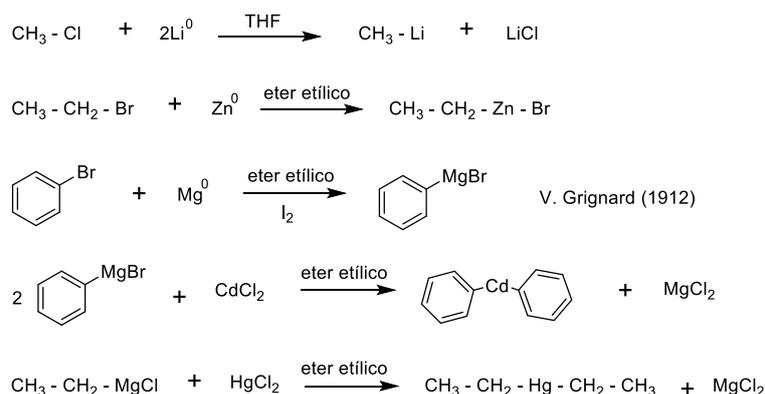


Esquema 32. Metilación en la posición α_1 más impedida de compuestos carbonílicos vía enaminas.

1.3.11 Adición de carbaniones y reactivos organometálicos

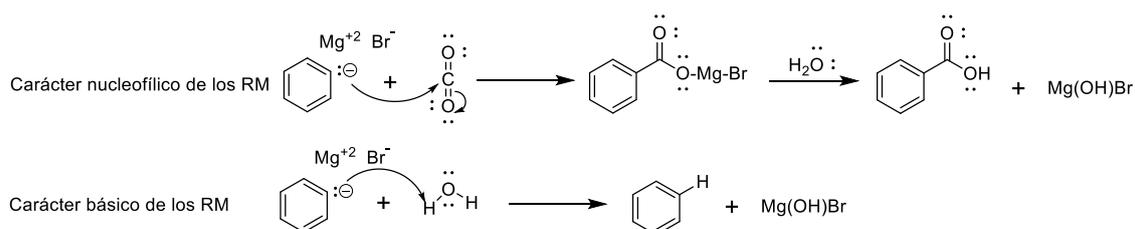
Algunos metales (M^0) como el litio (Li^0) y el magnesio (Mg^0) reaccionan con los halogenuros de alquilo en condiciones anhidras para formar compuestos organometálicos (RM), en los que el átomo de carbono se encuentra unido al metal mediante un enlace muy polarizado hacia el átomo de carbono. Debido a la diferencia de electronegatividad, la densidad electrónica se encuentra de forma mayoritaria en el átomo de C. De hecho, es común representar a los compuestos organometálicos como par iónico ($R^{\delta-}M^{\delta+}$ o R^-M^+). Entre los más comunes se encuentran los reactivos de Grignard ($RMgX$), los compuestos organolitados (RLi) y los organocupratos de Gilman (R_2CuLi).

El **esquema 33** muestra la síntesis de algunos compuestos organometálicos.



Esquema 33. Síntesis de reactivos organometálicos comunes.

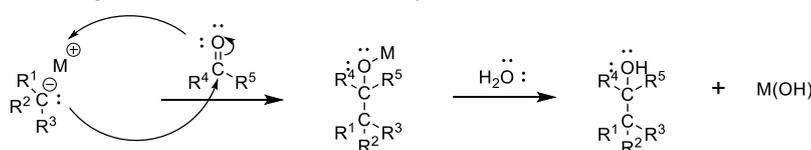
Los compuestos organometálicos presentan un carácter fuertemente nucleofílico de tipo σ , una reactividad privilegiada en síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C, por ejemplo, un reactivo de Grignard reacciona de forma eficiente con dióxido de carbono para formar carboxilatos de magnesio, que después de hidrolizarse permiten acceder a los correspondientes ácidos carboxílicos. Sin embargo, su manipulación experimental precisa de condiciones completamente anhidras debido a que también exhiben propiedades básicas, por ejemplo, un reactivo de Grignard reacciona de forma espontánea con agua para formar el correspondiente producto de hidrogenación, **esquema 34**.

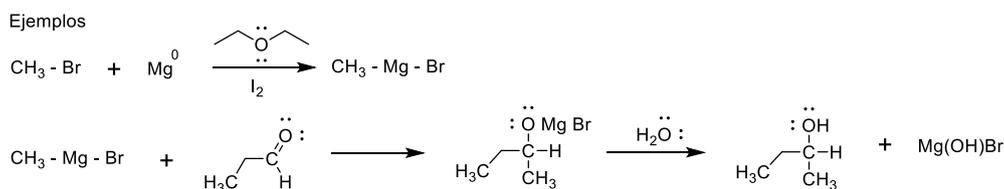


Esquema 34. Reactividad dual de los reactivos organometálicos comunes.

Los RM, como los reactivos de Grignard, se adicionan fácilmente a aldehídos y cetonas en condiciones anhidras para formar sus correspondientes alcóxidos metálicos, los cuales son hidrolizados en una segunda etapa para generar alcoholes, **esquema 35**.

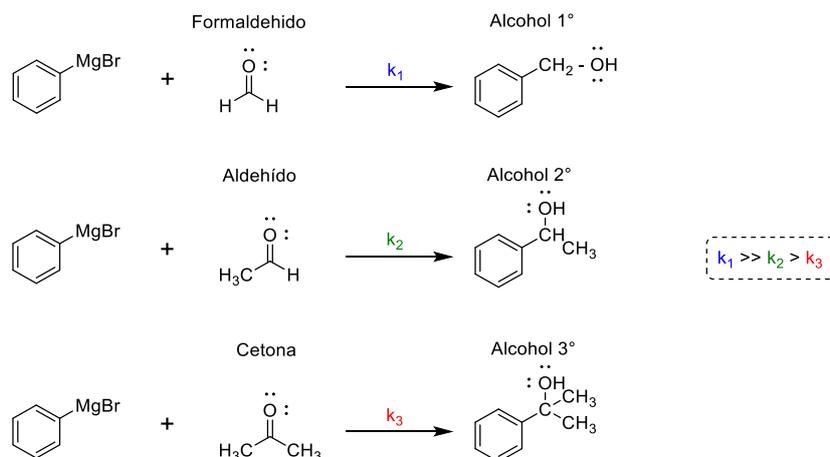
Reacción general de adición de RM a aldehídos y cetonas





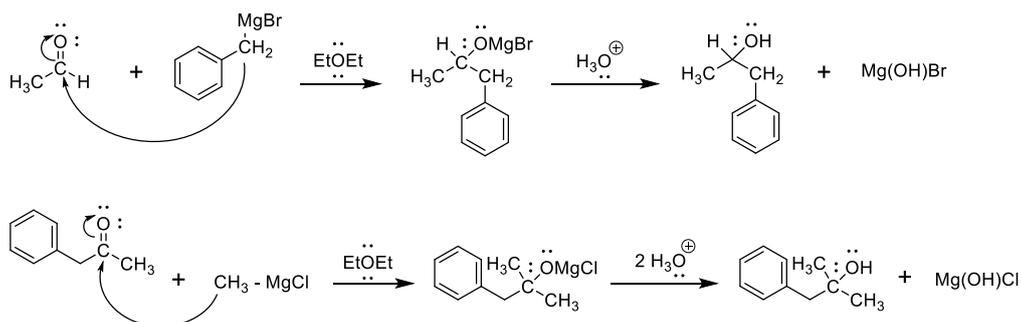
Esquema 35. Mecanismo de adición de RM a aldehídos y cetonas.

En este contexto, los carbaniones de Grignard (RMgX) se adicionan al formaldehído para generar alcoholes primarios, a otros aldehídos para sintetizar alcoholes secundarios y a cetonas para obtener alcoholes terciarios, **esquema 36**. Cabe resaltar que, debido a la alta reactividad del formaldehído en comparación con otros aldehídos, y a su vez, de los aldehídos sobre las cetonas, la velocidad de reacción en la síntesis de alcoholes primarios es mucho mayor que para los secundarios, y ésta a su vez es mayor que para los alcoholes terciarios.



Esquema 36. Síntesis de alcoholes a partir de reactivos de Grignard.

Las adiciones de Grignard son irreversibles debido a que un grupo R no es buen grupo saliente, por lo que no puede ser expulsado en una etapa posterior. El **esquema 37** muestra dos ejemplos adicionales sobre este tipo de adiciones de Grignard a aldehídos y cetonas..

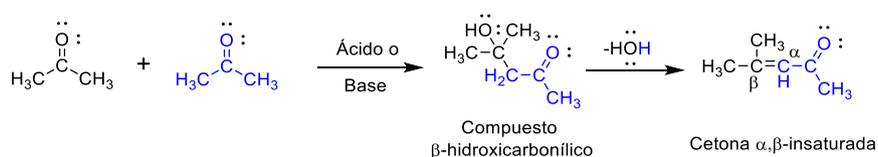


Esquema 37. Adición nucleofílica e irreversible de reactivos de Grignard.

1.4 Otras reacciones del grupo carbonilo y grupos afines

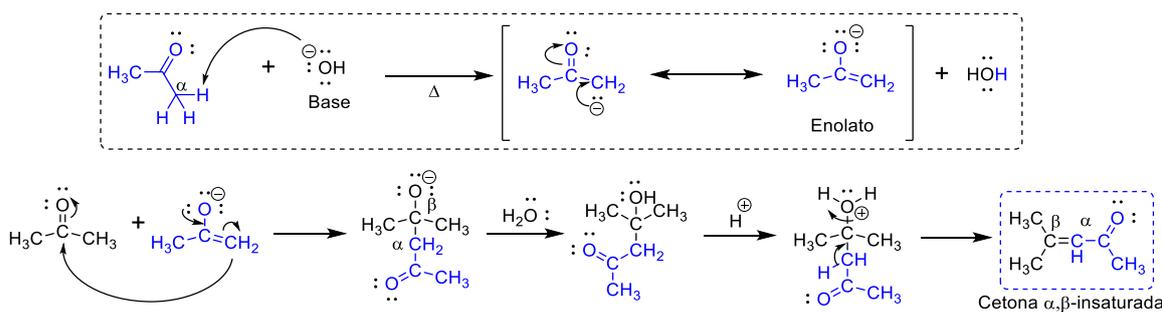
1.4.1 Reacciones de condensación aldólica (condensación de Claisen)

La condensación aldólica o condensación carbonílica de Claisen es una reacción muy importante en química orgánica, en la que un compuesto carbonílico con carácter nucleofílico se adiciona a uno electrofílico para generar productos β -hidroxicarbonílicos. Estos intermediarios estables, posteriormente, se convierten en compuestos carbonílicos α , β -insaturados vía una deshidratación de su grupo alcohol, esquema 38. Cabe resaltar que es condición fundamental que el reactivo carbonílico nucleofílico tenga al menos un protón ácido en la posición α para que se pueda enolizar por tautomería ceto-enólica.



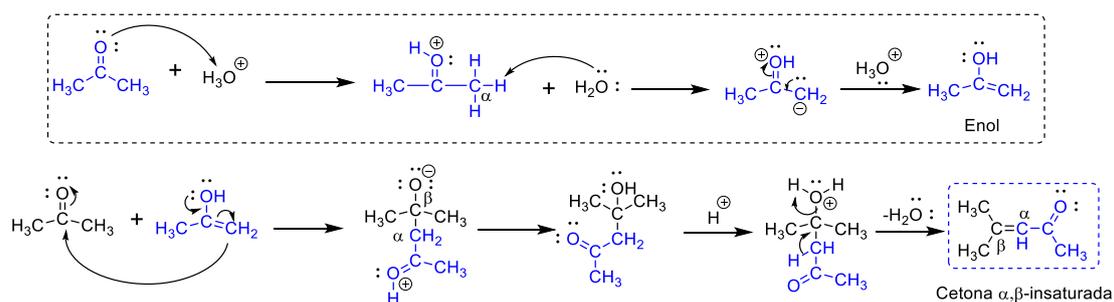
Esquema 38. Condensación aldólica de la acetona.

El mecanismo inicia con la formación de un enol (medio ácido) o de un enolato (medio básico). Los enoles o los enolatos son los nucleófilos π que se adicionan al grupo carbonilo del sustrato para generar el correspondiente alcohol (compuesto β -hidroxicarbonílico). Entonces, el compuesto carbonílico receptor (sustrato) lleva a cabo una adición nucleofílica, mientras que el enol/enolato una sustitución en el $\text{C}\alpha$. En esta reacción de condensación se forma un nuevo enlace C-C entre el carbono carbonílico del electrófilo y el $\text{C}\alpha$ del nucleófilo. Como paso final, se lleva a cabo una deshidratación del alcohol en la posición β para acceder a los compuestos carbonílicos α,β -insaturados, que son excelentes aceptores en adiciones conjugadas 1,4 tipo Michael, que se revisarán más adelante en el presente material didáctico. El **esquema 39** muestra el mecanismo de la condensación aldólica en medio básico (vía enolato). En el paso inicial, una base desprotona el $\text{C}\alpha$ para generar el correspondiente enolato. En el caso de la acetona, una solución de hidróxido de bario en condiciones de calentamiento es suficiente para formar el enolato de acetona, que atacará a la acetona electrofílica para generar el alcóxido, que mediante una protonación posterior dará lugar al producto β -hidroxicarbonílico. Este intermediario estable, finalmente se deshidrata en medio ácido para generar la cetona α,β -insaturada.



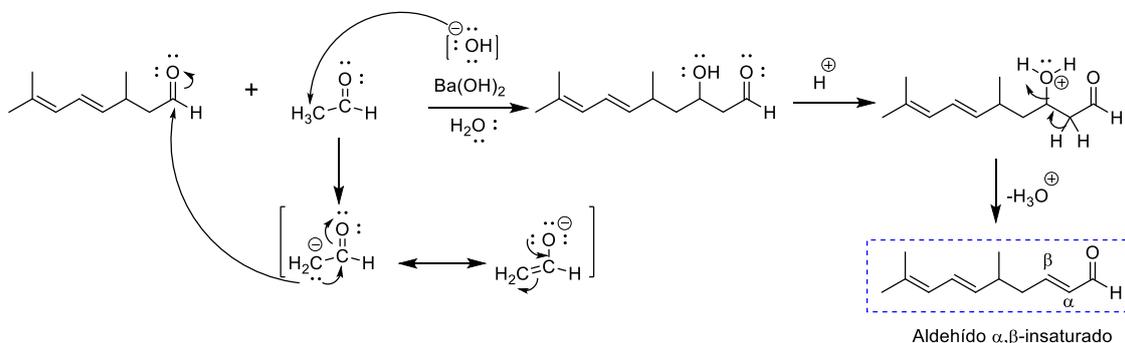
Esquema 39. Condensación aldólica vía enolato.

El **esquema 40** ilustra el mecanismo de la condensación aldólica en medio ácido (vía enol). En este contexto, el oxígeno carbonílico de la acetona se protona para producir el enol de la acetona vía una tautomería ceto-enólica. El enol ataca nucleofílicamente a la acetona electrofílica (forma ceto) para generar el correspondiente alcóxido, que al protonarse, da lugar al compuesto β -hidroxicarbonílico. Este intermediario estable se deshidrata en medio ácido para acceder al producto α,β -insaturado. Cabe señalar que, de ambos métodos, el que procede con catálisis ácida es el más utilizado porque las dos etapas se llevan a cabo bajo las mismas condiciones experimentales, es decir, tanto la formación del enol (nucleófilo) como la deshidratación del alcohol ocurren en medio ácido, y, en consecuencia, en la mayoría de las veces no es necesario el aislamiento del intermediario (compuesto β -hidroxicarbonílico).



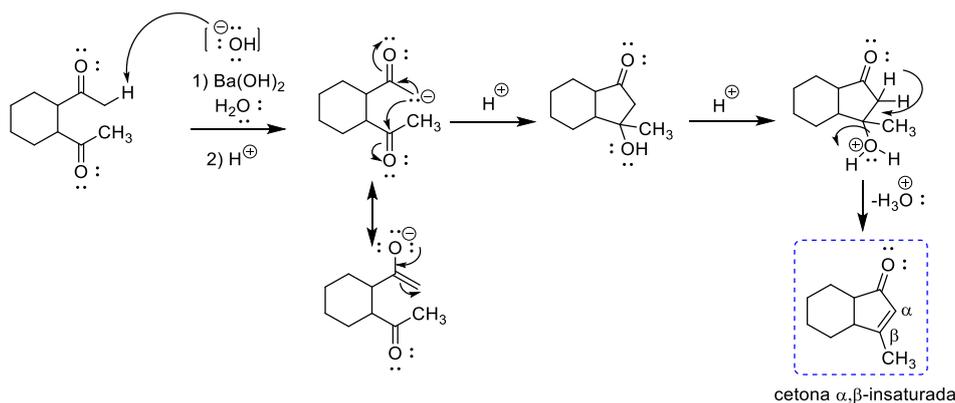
Esquema 40. Condensación aldólica vía enol.

Es conveniente mencionar que no solo las cetonas son reactivos útiles en las condensaciones aldólicas, también los aldehídos se utilizan con frecuencia. Como ejemplo, el (*E*)-3,7-dimetilocta-4,6-dienal se condensa con el enolato de acetaldehído para generar el correspondiente aldehído α,β -insaturado, **esquema 41**.



Esquema 41. Síntesis de aldehídos α,β -insaturados vía condensación aldólica.

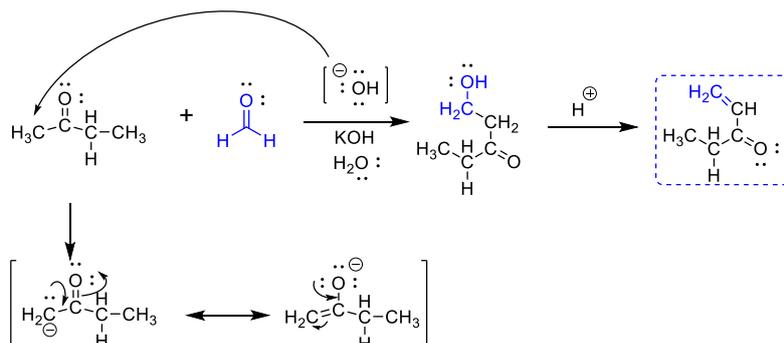
Como ejemplo adicional, el **esquema 42** muestra una condensación aldólica vía enolato en versión intramolecular partiendo de una dicetona simétrica.



Esquema 42. Síntesis de cetonas α,β -insaturadas vía condensación aldólica.

1.4.2 Condensación aldólica cruzada (condensación de Claisen-Schmidt)

Una condensación aldólica mixta o condensación de Claisen-Schmidt involucra la combinación de dos compuestos carbonílicos diferentes (aldehídos y/o cetonas). Comúnmente se parte de un aldehído o cetona enolizable (con al menos un $H\alpha$) y uno no enolizable (sin $H\alpha$) para evitar la formación de mezclas de productos, **esquema 43**.

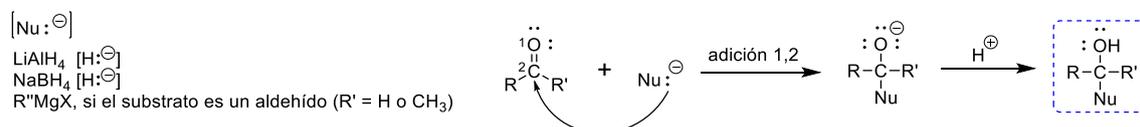


Esquema 43. Condensación aldólica mixta tipo Claisen-Schmidt.

1.4.3 Adición nucleofílica a carbonilos α,β -insaturados:

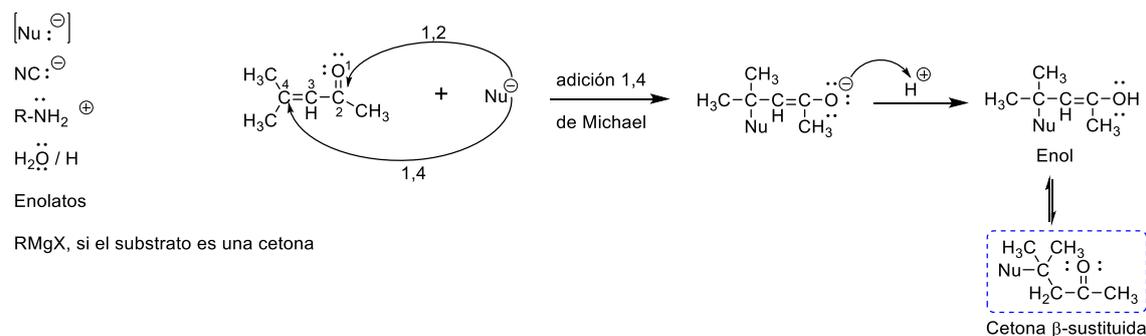
Adición 1,2 vs 1,4 tipo Michael

La adición nucleofílica directa o 1,2 se produce sobre los átomos contiguos (1,2) del sistema carbonílico en aldehídos y cetonas. El centro electrofílico del grupo carbonílico tiene un factor estérico considerable, por lo que solo nucleófilos pequeños y con gran densidad de carga llevan a cabo este tipo de reacciones con buenos rendimientos, **esquema 44**.



Esquema 44. Adición directa 1,2.

La adición nucleofílica conjugada o vinílica se produce sobre los átomos de carbono externos del sistema conjugado (1,4), es decir, en la posición vinílica β . Solo hay una posibilidad de reacción ya que la parte nucleofílica se une al carbono deficiente en electrones. Comúnmente los alquenos no reciben ataques nucleofílicos, a menos, que se encuentren conjugados con un grupo funcional que pueda estabilizar su carga por resonancia, como un grupo carbonilo, **esquema 45**.

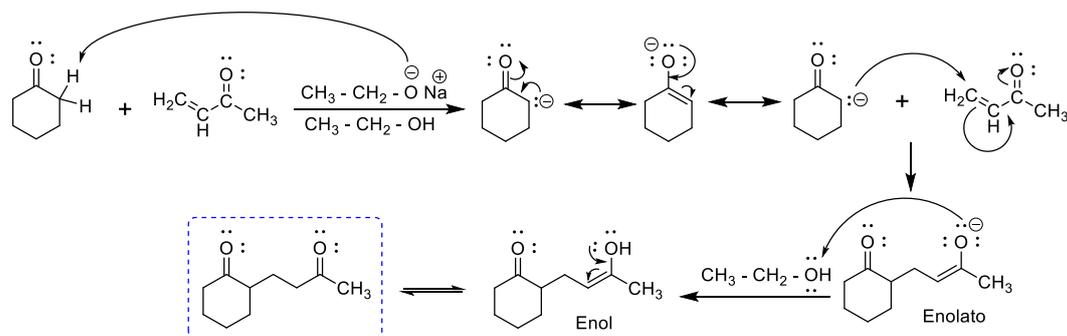


Esquema 45. Adición conjugada 1,4 tipo Michael.

1.4.4 Anillación de Robinson

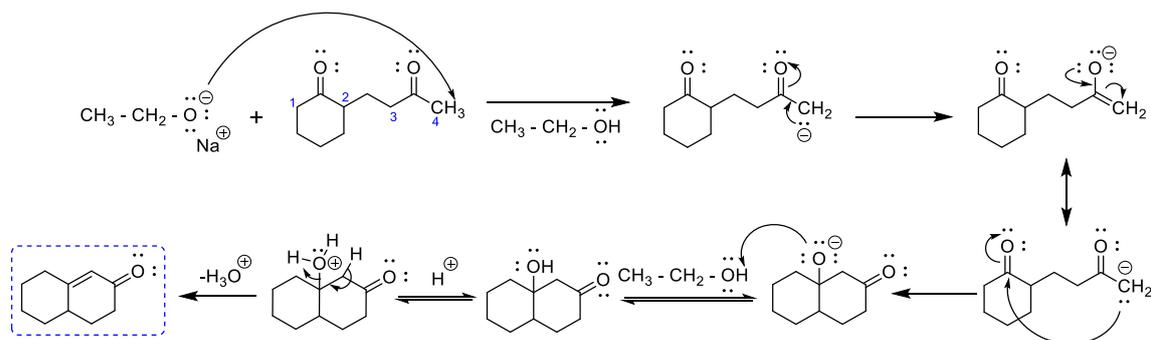
La anillación de Robinson es un proceso que combina una adición conjugada 1,4 tipo Michael con una condensación aldólica en su versión intramolecular. Esta reacción requiere de un donador nucleofílico como una cetona con al menos un $\text{H}\alpha$, un β -ceto éster o una β -dicetona, y una cetona α,β -insaturada como aceptor de Michael, por ejemplo, la 3-buten-2-ona. El producto en general es una 2-ciclohexenona sustituida.

El esquema 46 muestra la primera parte de la anillación de Robinson partiendo de la ciclohexanona y la 3-buten-2-ona. Una base, como el etóxido de sodio, desprotona la posición α de la ciclohexanona para generar su correspondiente enolato de cetona, el cual ataca nucleofílicamente a la posición conjugada del aceptor de Michael (3-buten-2-ona) para acceder inicialmente a un enolato, que se protona a expensas del ácido conjugado (EtOH) para generar el correspondiente enol, el cual está en equilibrio tautomérico con la forma ceto. Finalmente, este equilibrio se desplaza hacia la formación de la cetona.



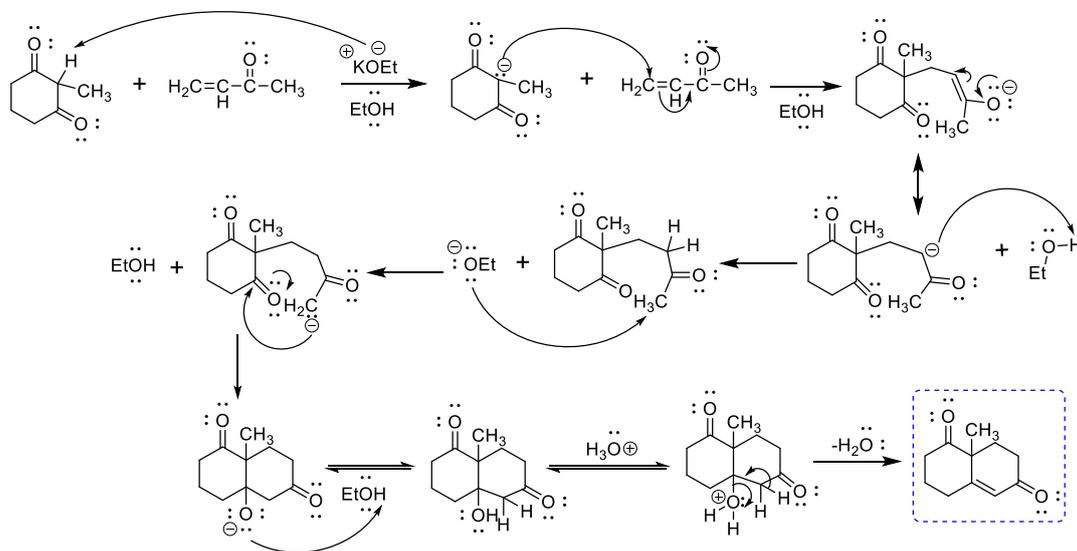
Esquema 46. Primera etapa de la anilación de Robinson: Adición conjugada 1,4 tipo Michael.

El **esquema 47** muestra la segunda etapa de la anilación de Robinson partiendo de la 1,5-dicetona sintetizada en la etapa previa y una base. En este contexto, véase que la 1,5-dicetona tiene 4 posiciones alfa no equivalentes, es decir, que hay 4 posiciones con diferente grado de acidez. Sin embargo, la base solo abstraerá el protón más ácido, que se encuentra en la posición 4. Los H del metilo presentan menor impedimento estérico. El enolato ataca, entonces, al carbonilo de la ciclohexanona de forma intramolecular para formar el biciclo, que por protonación del alcóxido por el disolvente y pérdida subsecuente de una molécula de agua se genera el compuesto α,β -insaturado. Observe que el producto ya contiene 2 ciclos, a diferencia de la ciclohexanona que contiene solo 1.



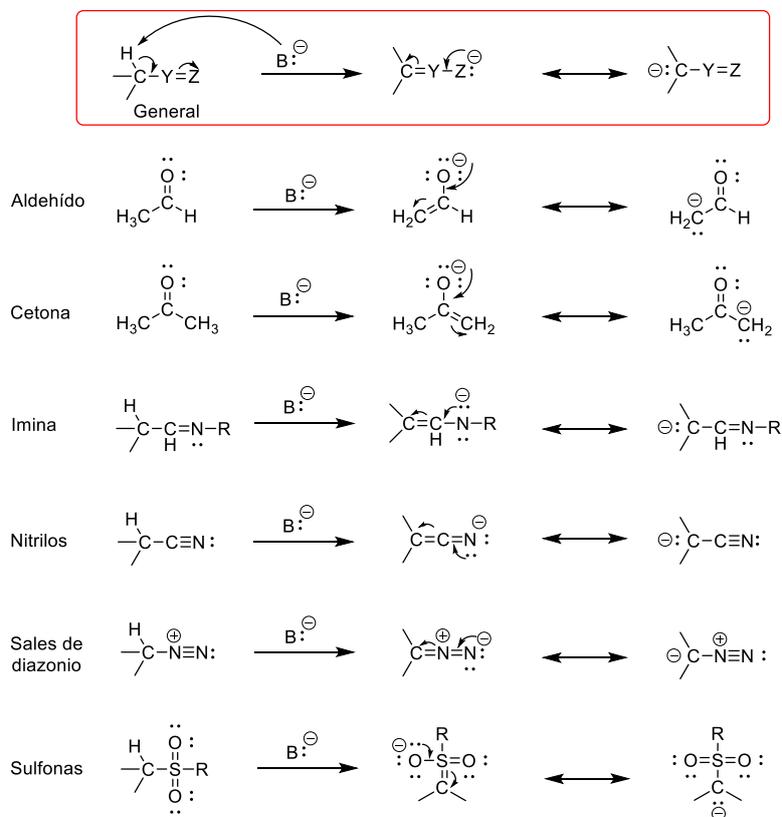
Esquema 47. Segunda etapa de la anilación de Robinson: Condensación aldólica intramolecular.

Como ejemplo adicional, la 2-metilciclohexan-1,3-diona reacciona con la 3-buten-2-ona en presencia de potasa y etanol para generar el producto de la anilación de Robinson correspondiente, **esquema 48**. Observe que la base inicialmente abstrae el protón estéricamente más impedido. Sin embargo, este protón es el más ácido por la influencia de dos grupos carbonilo.



Esquema 48. Anilación de Robinson.

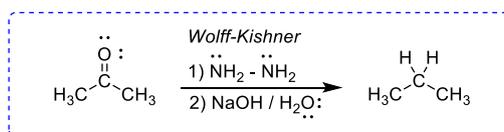
No solo los enoles/enolatos (preparados a partir de aldehídos y cetonas con protones ácidos en la posición α) pueden funcionar como nucleófilos en las reacciones de condensación aldólica. Se pueden generar excelentes nucleófilos también tipo π a partir de iminas, nitrilos, sales de diazonio y sulfonas, entre otros, **esquema 49**.



Esquema 49. Formación de nucleófilos tipo π .

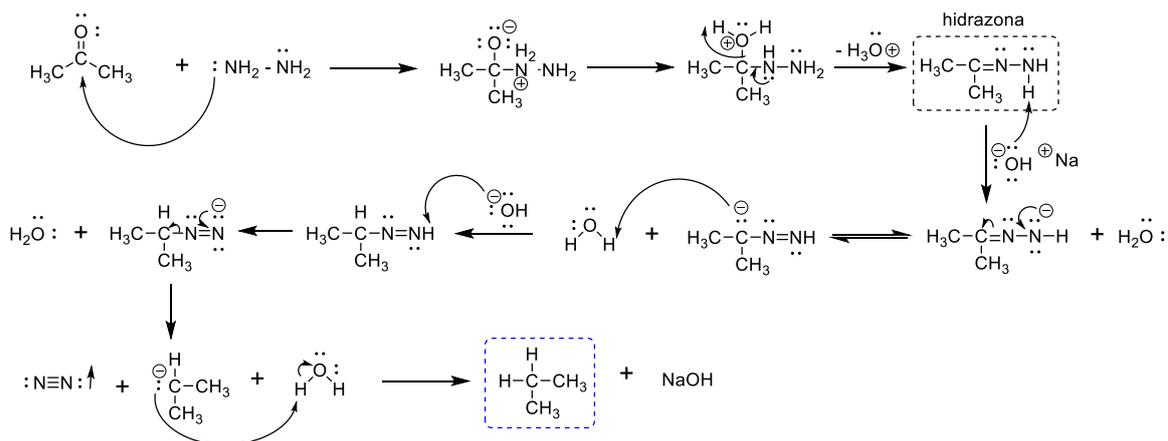
1.4.5 Reducción de Wolff-Kishner

La reducción de Wolff-Kishner es una reacción química que permite reducir completamente una cetona o un aldehído para generar el alcano correspondiente, **esquema 50**.



Esquema 50. Reducción de Wolff-Kishner.

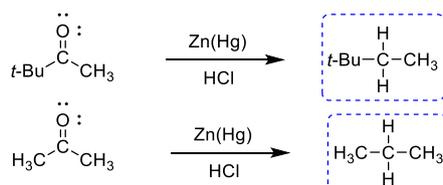
El mecanismo de la reducción de Wolff-Kishner ocurre en dos etapas, la primera involucra la formación de una hidrazona a partir de la hidrazina y un sustrato carbonílico (aldehído o cetona), la segunda etapa consiste en la formación del alcano por acción de una base en la hidrazona. La base sustrae los protones ácidos del nitrógeno generando un carbanión, que se protona rápidamente para generar el alcano, **esquema 51**.



Esquema 51. Mecanismo de la reducción de Wolff-Kishner.

1.4.6 Reducción de Clemmensen

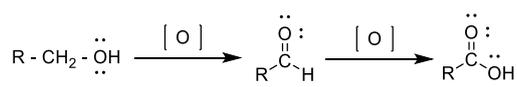
La combinación de aldehídos o cetonas con una amalgama de zinc-mercurio en medio ácido permite su reducción completa a alcanos. Este método es alternativo a la reducción de Wolff-Kishner, **esquema 52**.



Esquema 52. Reducción de Clemmensen.

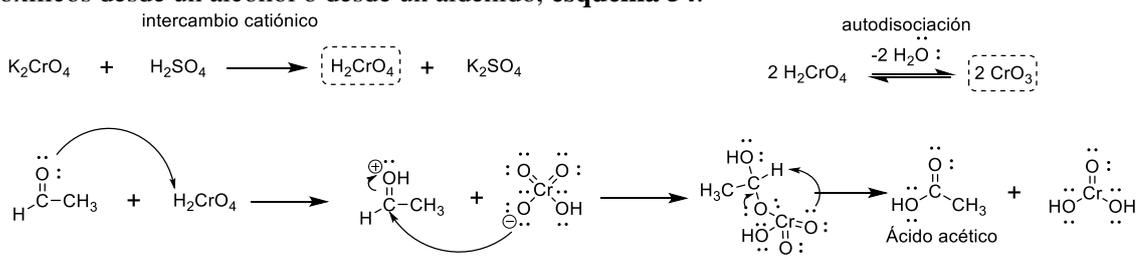
1.4.7 Obtención del grupo carbonilo: Oxidaciones

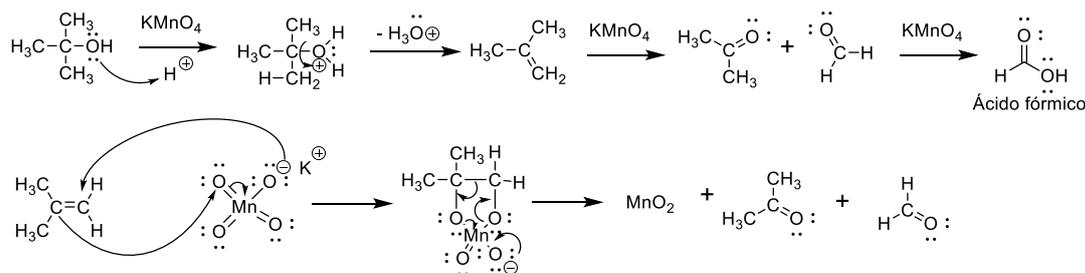
Así como el grupo carbonilo se puede reducir a sus correspondientes alcoholes con hidruro de litio y aluminio o hasta alcanos con la reducción de Wolff-Kishner o Clemmensen, el carbonilo de un aldehído se puede oxidar para obtener ácidos carboxílicos, **esquema 53**.



Esquema 53. Oxidación de aldehídos para obtener sus correspondientes ácidos carboxílicos.

En este contexto, hay varios agentes oxidantes útiles para convertir los alcoholes en sus especies oxidadas (aldehídos y cetonas), y para convertir aldehídos en ácidos carboxílicos. Los más comunes son el periodinano de Dess-Martin (DMP) para convertir alcoholes primarios en aldehídos, CrO_3 para generar cetonas a partir de alcoholes secundarios, y KMnO_4 o H_2CrO_4 para sintetizar ácidos carboxílicos desde un alcohol o desde un aldehído, **esquema 54**.

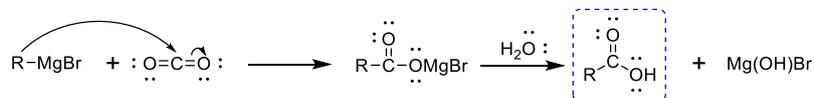




Esquema 54. Oxidación de alcoholes y compuestos carbonílicos.

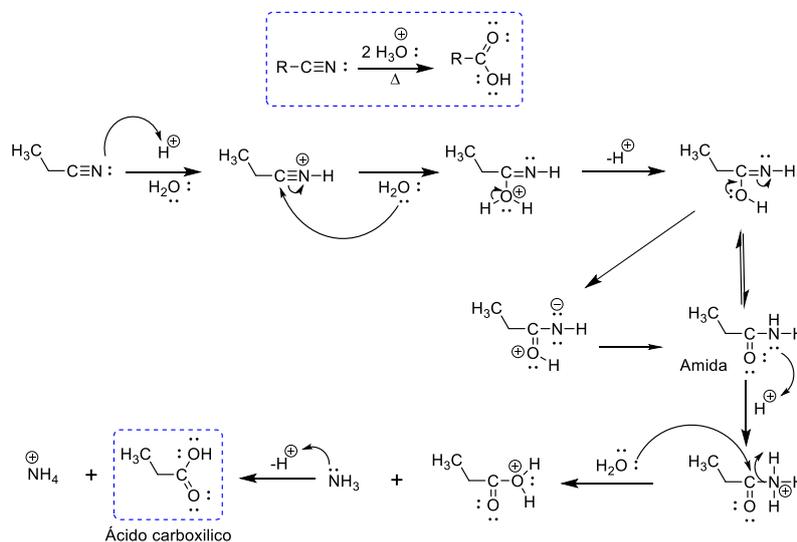
1.4.8 Obtención del grupo carbonilo: carboxilación de reactivos de Grignard

Un método alternativo para sintetizar ácidos carboxílicos es mediante la carboxilación de los reactivos de Grignard (RMgX), esquema 55. Cabe señalar que este método requiere en un inicio condiciones completamente anhidras, y posteriormente se requiere de una hidrólisis al carboxilato de Grignard para dar lugar al correspondiente ácido carboxílico.

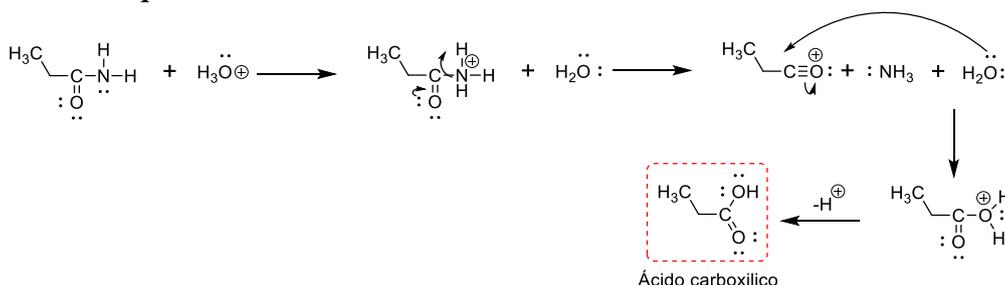
Esquema 55. Síntesis de ácidos carboxílicos vía carboxilación de RMgX .

1.4.9 Obtención del grupo carbonilo: hidrólisis de nitrilos

En la hidrólisis de nitrilos (RCN) se produce primero una amida y después un ácido carboxílico, esquema 56. En este contexto, es posible hidrolizar nitrilos o hidrolizar amidas para acceder a ácidos carboxílicos, esquema 57. Estos métodos de síntesis de ácidos carboxílicos son de los más utilizados. La reacción se produce en cualquier solución acuosa, ácida o básica.



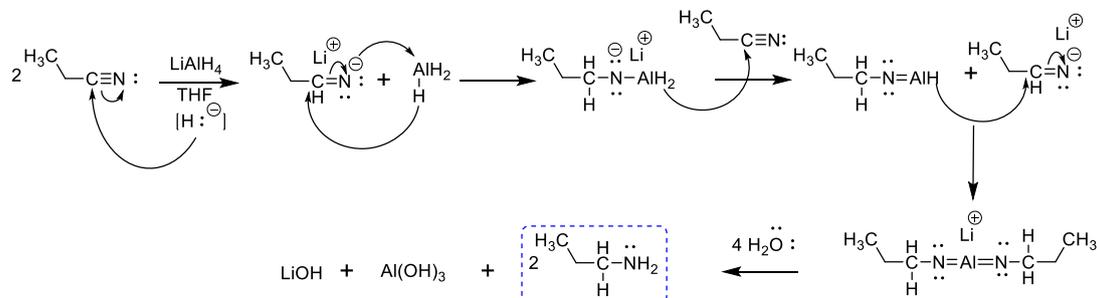
Esquema 56. Síntesis de ácidos carboxílicos vía hidrólisis de nitrilos.



Esquema 57. Síntesis de ácidos carboxílicos vía hidrólisis de amidas.

1.4.10 Conversión de nitrilos en aminas

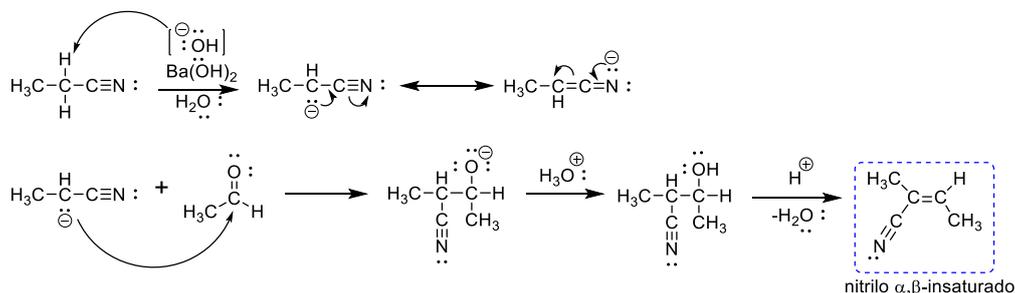
La reducción de un nitrilo con LiAlH_4 da lugar a una amina primaria RNH_2 . La reacción ocurre por una adición nucleofílica del ion hidruro al carbono del nitrilo produciendo un anión imina, el cual sigue conteniendo un enlace $\text{C}=\text{N}$ y, por lo tanto, experimenta una segunda adición nucleofílica del hidruro para generar una especie aniónica que continúa con la adición de otro hidruro a una segunda molécula de nitrilo. La protonación del anión de aluminio por la adición de agua en un paso subsecuente (hidrólisis) permitirá la generación de la amina primaria, **esquema 58**.



Esquema 58. Reducción de nitrilos para sintetizar aminas primarias.

1.4.11 Síntesis de nitrilos α,β -insaturados

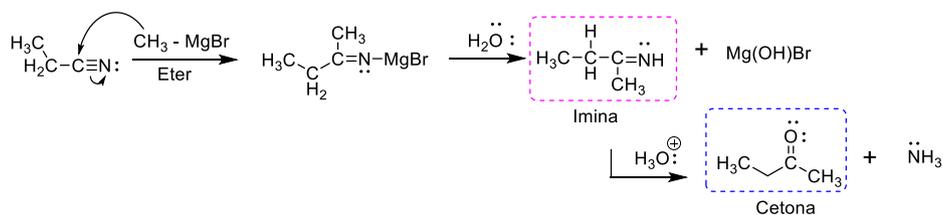
Hay varios tipos de aceptores en las reacciones de adición conjugada 1,4 tipo Michael. Además de las cetonas α,β -insaturadas, los nitrilos α,β -insaturados son de gran importancia debido a las modificaciones posteriores a que puede someterse el grupo funcional nitrilo. El **esquema 59** ilustra el mecanismo involucrado en la formación de los nitrilos α,β -insaturados.



Esquema 59. Síntesis de nitrilos α,β -insaturados.

1.4.12 Reacciones de nitrilos con reactivos de Grignard

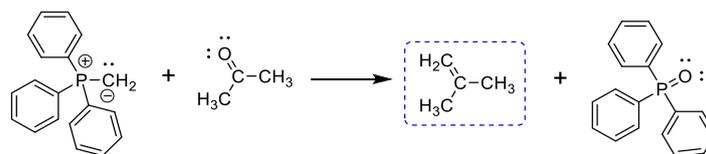
Los reactivos de Grignard se adicionan a nitrilos para generar iminas, que son intermediarios hidrolizables por la adición de ácidos para producir cetonas, **esquema 60**.



Esquema 60. Síntesis de cetonas vía adición de reactivos de Grignard a nitrilos y posterior hidrólisis de iminas.

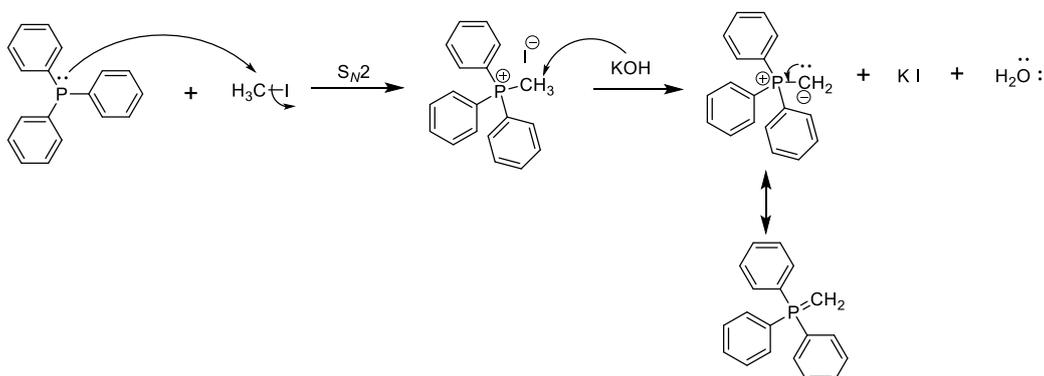
1.4.13 Reacción de Wittig

Los aldehídos y las cetonas se convierten en alquenos vía la adición nucleofílica de un iluro de fósforo bajo condiciones anhidras. Este método de síntesis de alquenos se llama reacción de Wittig, **esquema 61**.



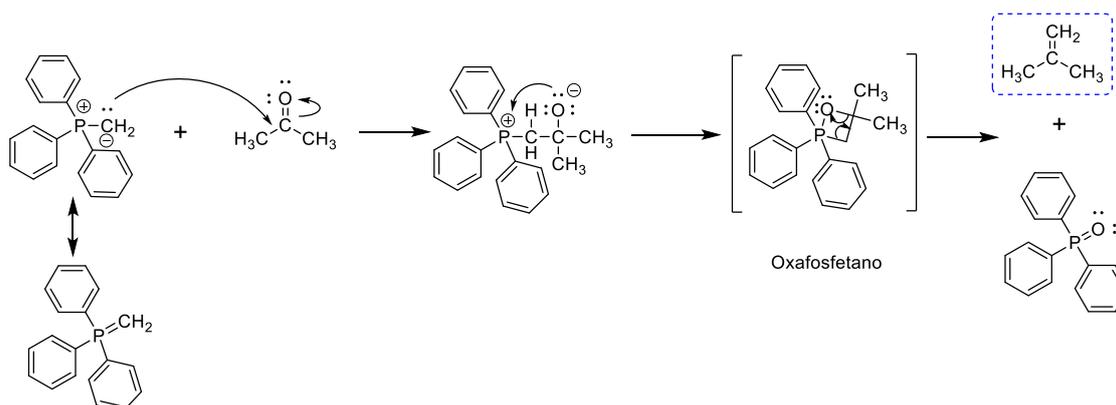
Esquema 61. Reacción de Wittig.

El iluro de fósforo necesario para la reacción de Wittig se prepara por medio de una reacción S_N2 entre un halogenuro de alquilo primario o secundario con trifetilfosfina seguida por el tratamiento con una base. La trifetilfosfina es un buen nucleófilo en reacciones S_N2 y los rendimientos de las sales resultantes de aquiltrifetilfosfonio son altos. Debido a la carga positiva en el fósforo, el hidrógeno en el carbono vecino es débilmente ácido y puede ser eliminado por una base fuerte para generar el iluro neutro. Cabe recalcar que el iluro de fósforo se estabiliza debido a los dos híbridos de resonancia, uno en forma de doble enlace y el otro en forma zwitteriónica, **esquema 62**.



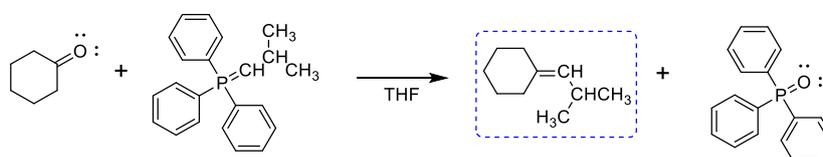
Esquema 62. Iluro de fósforo preparado por una reacción de S_N2 .

En el mecanismo de la reacción de Wittig, el iluro de fósforo y el compuesto carbonílico se combinan para formar un oxafosfetano, intermediario bastante reactivo que se fragmenta para liberar un alqueno y un equivalente de óxido de trifetilfosfina, **esquema 63**.



Esquema 63. Mecanismo de la reacción de Wittig.

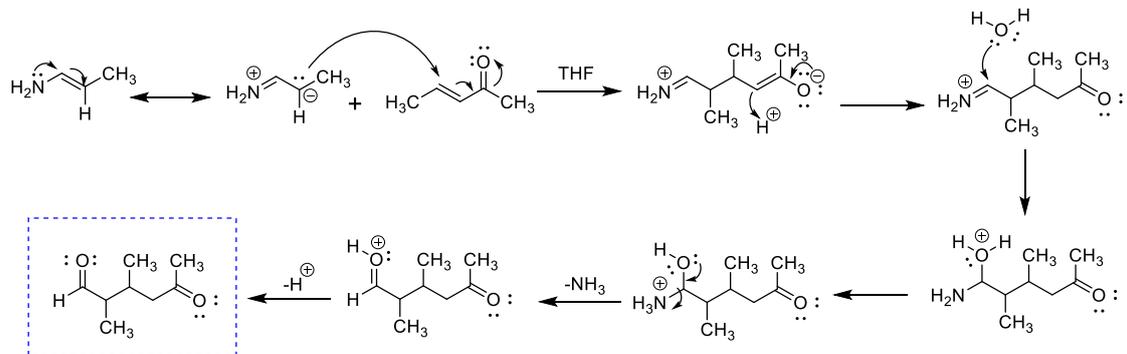
El **esquema 64** muestra un ejemplo adicional de una reacción de Wittig partiendo de ciclohexanona e iluro de fósforo (carbanión isobutilo).



Esquema 64. Ejemplo de una reacción de Wittig.

1.4.14 Reacción de Stork

Otra reacción típica de los compuestos carbonílicos es la condensación de Stork. El mecanismo ocurre en dos etapas; primero, una enamina ataca nucleofílicamente al compuesto carbonílico α,β -insaturado vía una adición conjugada 1,4 tipo Michael para generar un compuesto δ -amino carbonílico. Posteriormente, este intermediario se hidroliza para generar el correspondiente producto 1,5-dicarbonílico, **esquema 65**. Cabe señalar que esta reacción puede llevarse a cabo bajo una adición secuencial de tres reactivos, es decir, una amina secundaria se combina con una cetona/aldehído para producir la enamina e *in situ* se adiciona el compuesto carbonílico α,β -insaturado.



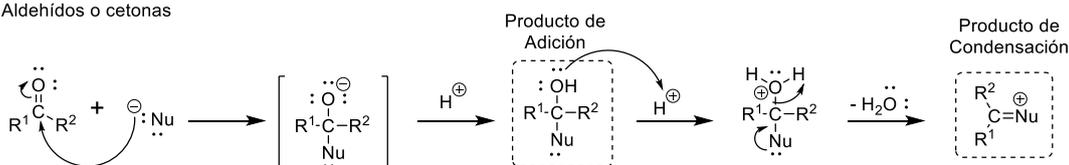
Esquema 65. Condensación de Stork.

2. Ácidos carboxílicos y grupos relacionados

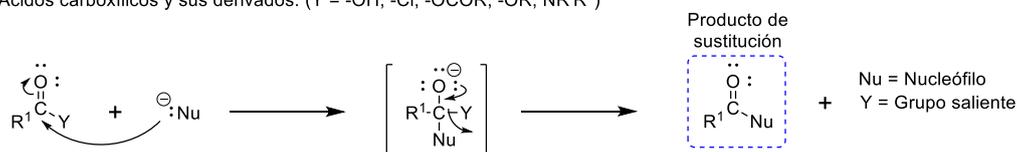
2.1 Sustitución nucleofílica vs adición

Los compuestos orgánicos que contienen al grupo carbonilo (C=O) en sus estructuras se dividen en dos grupos: i) los que llevan a cabo reacciones de adición/condensación (aldehídos y cetonas), y ii) los que llevan a cabo reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo (ácidos carboxílicos y sus derivados), **esquema 66**. La diferencia entre ambos grupos radica en la naturaleza del sustituyente del grupo acilo (recordar que el grupo acilo es un carbonilo con un sustituyente R). Los aldehídos y las cetonas tienen -H y -R, respectivamente. Ambos sustituyentes son malos grupos salientes. La química de los compuestos orgánicos con estos grupos funcionales se revisó en el capítulo anterior de estas notas de curso.

i) Aldehídos o cetonas



ii) Ácidos carboxílicos y sus derivados: (Y = -OH, -Cl, -OCOR, -OR, NR'R'')



Esquema 66. Reactividad de los compuestos orgánicos basados en el grupo carbonilo.

2.2 Ácidos carboxílicos y sus derivados

Los ácidos carboxílicos (RCOOH) son compuestos orgánicos que contienen al menos un grupo carboxilo (COOH) en sus estructuras, es decir, un sustituyente R enlazado a un carbonilo (CO), que a su vez se enlaza a un hidroxilo (OH). En el mismo contexto, su conectividad se puede leer de la siguiente forma: un grupo acilo (RCO) enlazado a un grupo hidroxilo (OH). Las bases conjugadas de los ácidos carboxílicos son los carboxilatos (RCOO⁻), o bien, ácidos carboxílicos que han perdido su protón por efecto de una base. El ácido carboxílico más simple es el ácido fórmico (HCOOH). A partir de los ácidos carboxílicos se puede sintetizar una serie de compuestos orgánicos

(derivados de los ácidos carboxílicos), entre los que destacan los cloruros de ácido (RCOCl), anhídridos ($\text{RCOOCOR}'$), ésteres (RCOOR') y las amidas ($\text{RCONR}'\text{R}''$), **figura 2**.

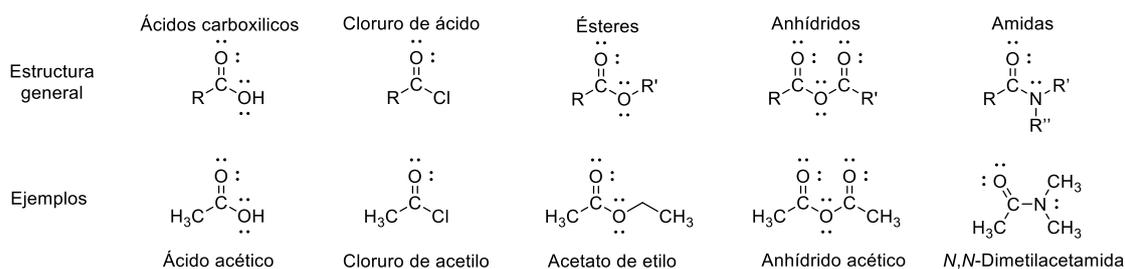
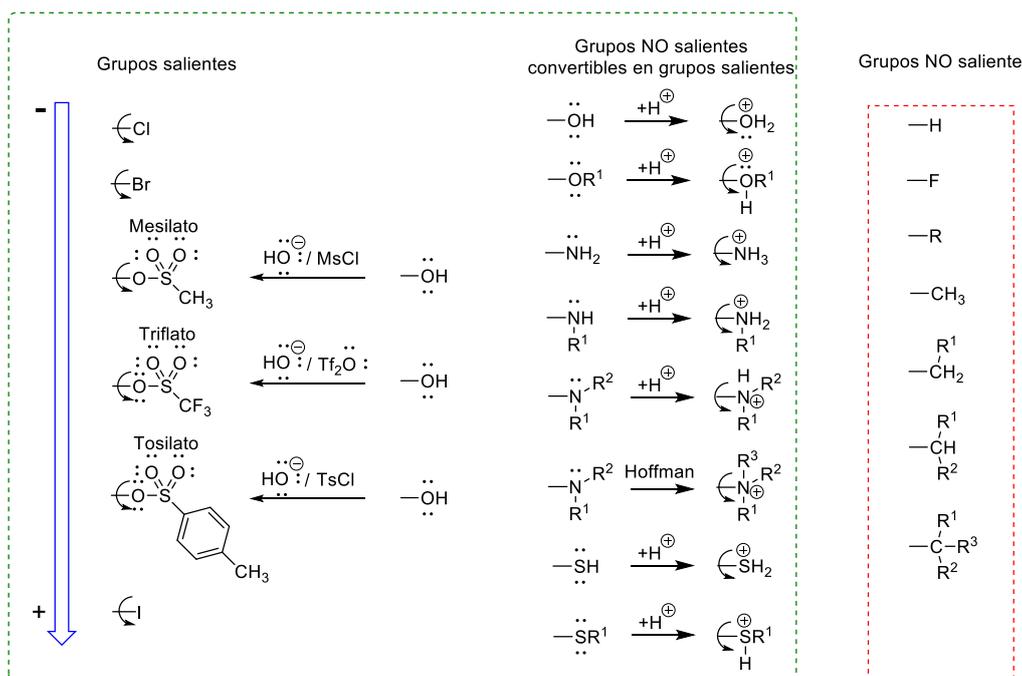


Figura 2. Ácidos carboxílicos y sus derivados.

2.3 Naturaleza del grupo saliente

Como se mencionó con anterioridad, la razón por la cual los ácidos carboxílicos y sus derivados llevan a cabo reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo es la capacidad de sus sustituyentes para actuar como grupos salientes. Aunque el grupo $-\text{OH}$ no es precisamente un buen grupo saliente, se puede convertir en uno de los mejores ($-\text{H}_2\text{O}$) mediante una reacción de protonación. Los mejores grupos salientes son bases débiles, **esquema 67**.

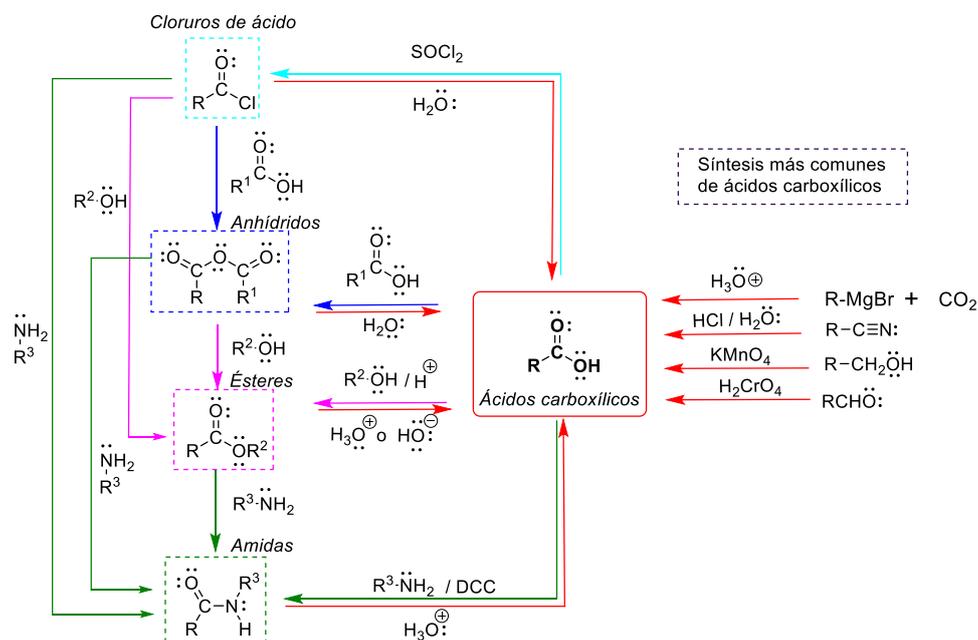


Esquema 67. Grupos salientes, grupos NO salientes convertibles en grupos salientes y grupos NO salientes. La flecha azul indica que la habilidad como grupo saliente se incrementa de arriba hacia abajo.

En la química de los ácidos carboxílicos y sus derivados, el cloruro ($-\text{Cl}$) es el único buen grupo saliente (ver **esquema 67**) que puede estar enlazado a un grupo acilo y ser estable en condiciones normales (cloruros de ácido). Por ejemplo, el bromuro ($-\text{Br}$) es un poco mejor grupo saliente que el cloruro, pero los bromuros de ácido no son estables en las condiciones experimentales de temperatura y presión a las que se llevan a cabo la mayoría de las reacciones en química orgánica. Por otro lado, la gran reactividad de los cloruros de ácido los hace susceptibles a reaccionar con las bases de Lewis, sobre todo con el agua. Un cloruro de ácido se hidroliza con facilidad en presencia de humedad para generar su correspondiente ácido carboxílico y cloruro de hidrógeno en fase gas. Estos procesos suelen ser exotérmicos.

2.4 Reactividad de los derivados de ácidos carboxílicos

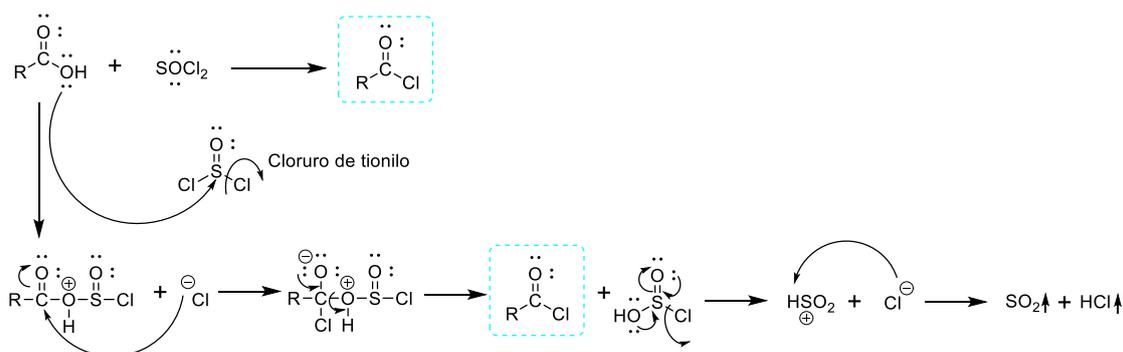
Los métodos de síntesis más comunes y la reactividad de los ácidos carboxílicos y sus derivados se resumen en el **esquema 68**. Los ácidos carboxílicos pueden sintetizarse por reacción de reactivos de Grignard con dióxido de carbono, por hidrólisis de nitrilos y por oxidación de alcoholes o aldehídos. En el mismo contexto, a partir de los ácidos carboxílicos se pueden preparar todos sus derivados, es decir, los cloruros de ácido con cloruro de tionilo, los anhídridos por condensación con otro ácido carboxílico, los ésteres por reacción con alcoholes en medio ácido (esterificación de Fischer), y las amidas por reacción con aminas y un agente de acoplamiento peptídico. De forma inversa, todos los derivados de los ácidos carboxílicos pueden hidrolizarse para producir ácidos carboxílicos y los ácidos conjugados de sus correspondientes grupos salientes. Por último, algunos derivados de ácidos carboxílicos pueden prepararse a expensas de otros derivados. A partir de los cloruros de ácido se pueden preparar anhídridos, ésteres y amidas. A partir de los anhídridos se pueden preparar ésteres y amidas. Y a partir de los ésteres solo se pueden preparar amidas.



Esquema 68. Esquema general de síntesis y reactividad de los ácidos carboxílicos y sus derivados.

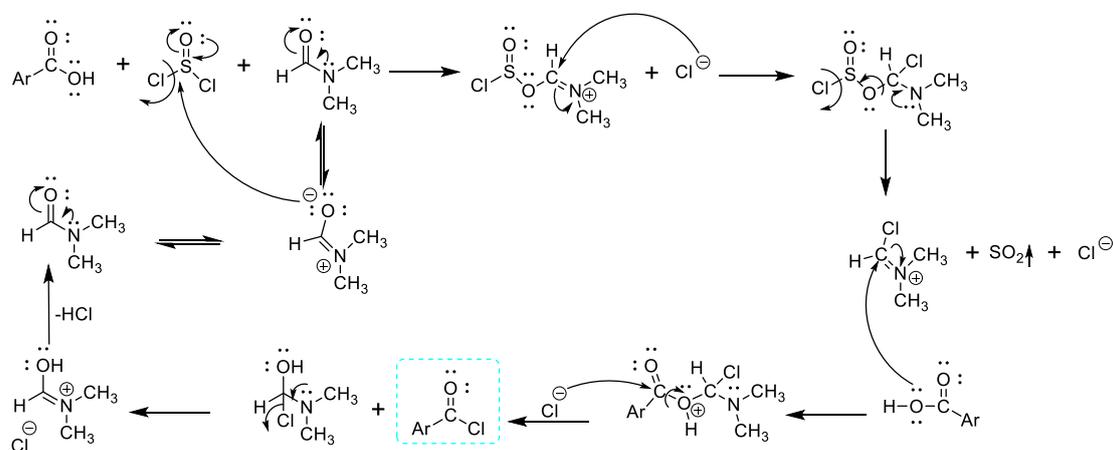
2.4.1 Halogenuros de ácido

Los halogenuros de ácido o de acilo son compuestos orgánicos que se obtienen al sustituir el grupo hidroxilo ($-OH$) de los ácidos carboxílicos por un halógeno ($-X$). Como se mencionó con anterioridad, solo los cloruros de ácido son lo suficientemente estables como para existir en las condiciones normales de temperatura y presión en las que se llevan a cabo la mayoría de las reacciones en química orgánica. Aunque es importante recordar que son muy fáciles de hidrolizar, por lo que su manipulación experimental requiere de condiciones absolutamente anhidras. El **esquema 69** muestra el mecanismo de reacción para su síntesis a partir de ácidos carboxílicos y cloruro de tionilo.



Esquema 69. Síntesis de cloruros de ácido.

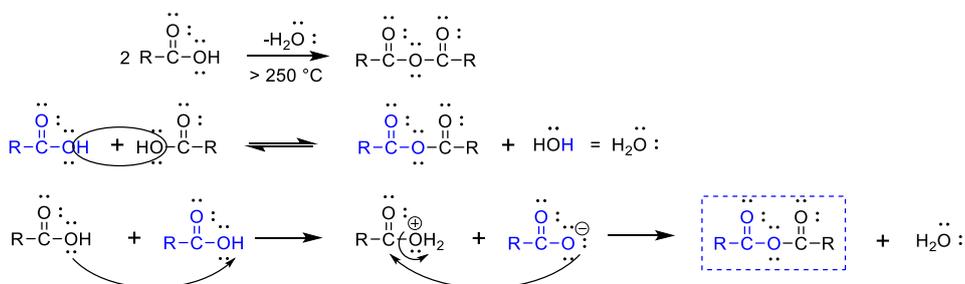
Los cloruros de ácido alquílicos se preparan por reacción directa entre ácidos carboxílicos y cloruro de tionilo, como se ilustra en el esquema anterior. Sin embargo, los cloruros de ácido aromáticos requieren de un catalizador, la *N,N*-dimetilformamida (DMF), para generar un mejor sustrato para el ácido carboxílico aromático, cuyo poder nucleofílico es muy bajo, **esquema 70**. La catálisis con DMF para generar electrófilos más fuertes se conoce como activación de Vilsmeier-Haack.



Esquema 70. Síntesis de cloruros de ácido aromáticos vía activación de Vilsmeier-Haack.

2.4.2 Anhídridos

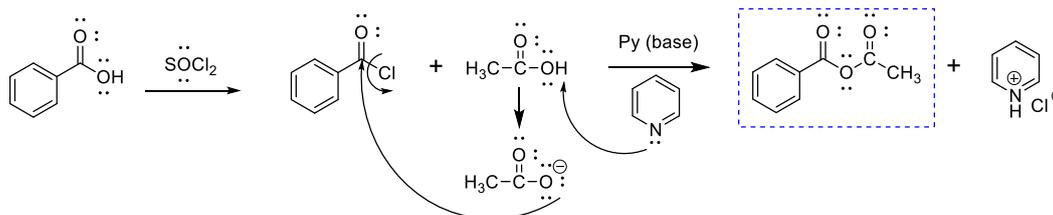
Los anhídridos simétricos provienen de la condensación térmica de dos ácidos carboxílicos idénticos. Como puede verse en el **esquema 71**, la síntesis de anhídridos simétricos involucra la pérdida de una molécula de agua. Por eso estos compuestos se llaman anhídridos, del término “anhidro, sin agua”.



Esquema 71. Preparación de anhídridos.

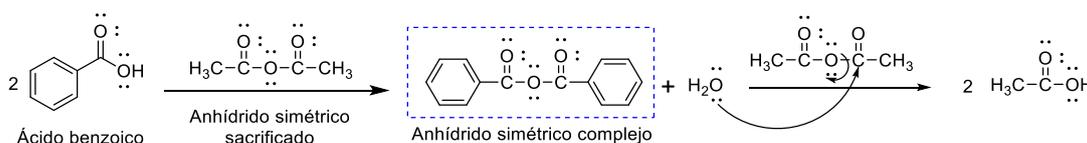
Sin embargo, preparar un anhídrido asimétrico, es decir, con sus dos sustituyentes R diferentes, no es posible obtenerlo mediante la condensación directa de dos ácidos carboxílicos diferentes porque daría lugar a una mezcla de varios anhídridos. En este contexto, la mejor alternativa es transformar primero un ácido en su correspondiente cloruro de ácido y condensarlo con el

carboxilato del otro ácido, **esquema 72**. De esta forma se evita la generación de mezclas difíciles de separar.



Esquema 72. Síntesis de anhídridos asimétricos a partir de cloruros de ácido.

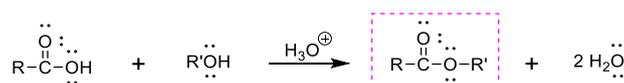
El esquema 73 muestra otro método alternativo para la síntesis de anhídridos simétricos complejos vía el “sacrificio” de un anhídrido simétrico “simple”. Comúnmente se usa anhídrido acético comercial para que reaccione con las moléculas de agua que se forman por condensación de las dos moléculas de ácido benzoico, generando dos moléculas de ácido acético.



Esquema 73. Formación de anhídridos simétricos complejos.

2.4.3 Ésteres

Los ésteres son de los derivados de ácidos carboxílicos más importantes en síntesis orgánica debido a su capacidad para transformarse en varios grupos funcionales, y en la industria química ya que constituyen la base de la mayoría de los aceites lubricantes y materiales poliméricos. Hay varios métodos eficientes para preparar ésteres. Sin embargo, el más común es por reacción entre ácidos carboxílicos y alcoholes en medio ácido bajo condiciones de calentamiento. A este método se le conoce como esterificación de Fischer, **esquema 74**.



Esquema 74. Esterificación de Fischer.

Cabe mencionar que este método está limitado al uso tanto de ácidos carboxílicos sencillos como de alcoholes sencillos, es decir, ácidos carboxílicos y alcoholes con bajo impedimento estérico, **figura 3**. En el caso de los alcoholes, el bajo impedimento estérico resulta en un buen nivel de nucleofilia en comparación con alcoholes de mayor impedimento estérico, que tienen un carácter más básico.

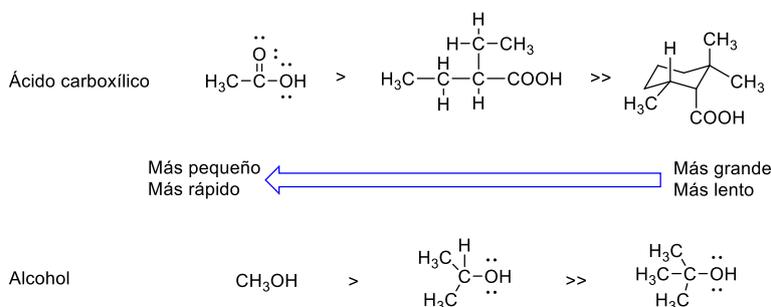
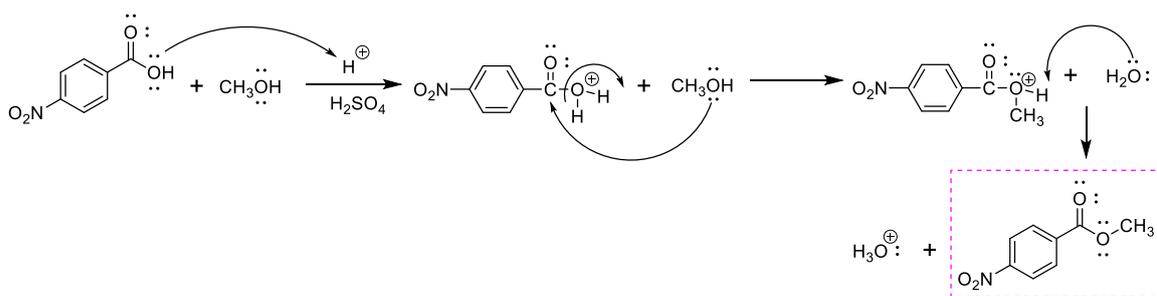


Figura 3. El factor estérico de los reactivos determina velocidad de la esterificación de Fischer.

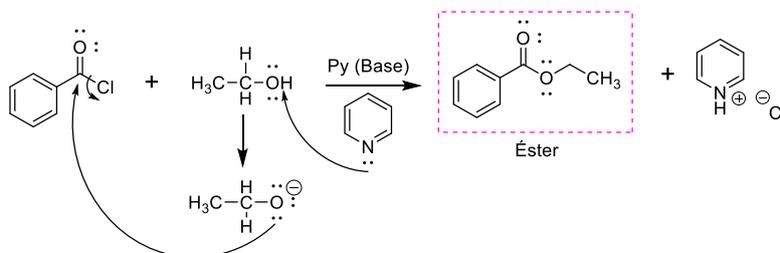
El **esquema 75** muestra un ejemplo de la esterificación de Fischer. Véase que debido al factor estérico e inductivo del ácido 4-nitrobenzoico se requiere de ácido sulfúrico para garantizar que la reacción proceda.



Esquema 75. Ejemplo de esterificación de Fischer.

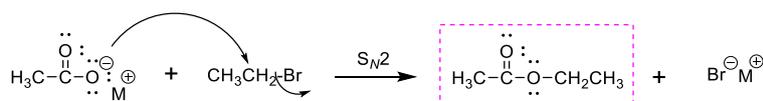
2.4.4 Sustitución nucleofílica por alcoholes

Hay un método alternativo a la esterificación de Fischer partiendo de un cloruro de ácido y un alcohol en medio básico. Este método es más general que la esterificación de Fischer y se conoce como alcoholólisis, pero tiene la desventaja de requerir primero una conversión del ácido carboxílico en un cloruro de ácido, que a su vez requiere de condiciones completamente anhidras para su manipulación experimental. El **esquema 76** muestra un ejemplo de síntesis de ésteres partiendo del cloruro de benzoilo y etanol en piridina como disolvente.



Esquema 76. Síntesis de ésteres a partir de cloruros de ácido y alcóxidos.

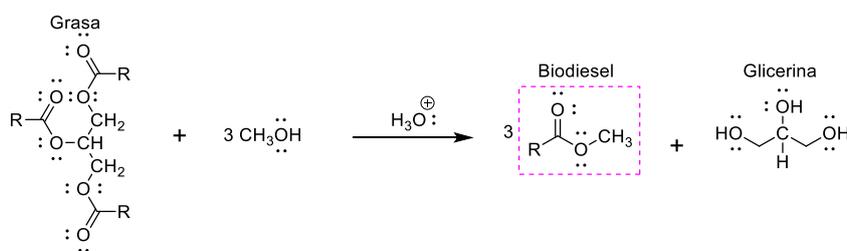
Otro método para preparar ésteres consiste en hacer reaccionar carboxilatos metálicos con halogenuros de alquilo vía S_N2 . El inconveniente de este método es que solo funciona con halogenuros de alquilo primarios debido a las restricciones estéricas de los substratos en las reacciones S_N2 . Cabe mencionar que los carboxilatos no son precisamente buenos nucleófilos debido a que su carga negativa se encuentra comprometida por efecto de resonancia. El **esquema 77** ilustra un ejemplo.



Esquema 77. Síntesis de ésteres a partir de carboxilatos y halogenuros de alquilo.

2.4.5 Transesterificación

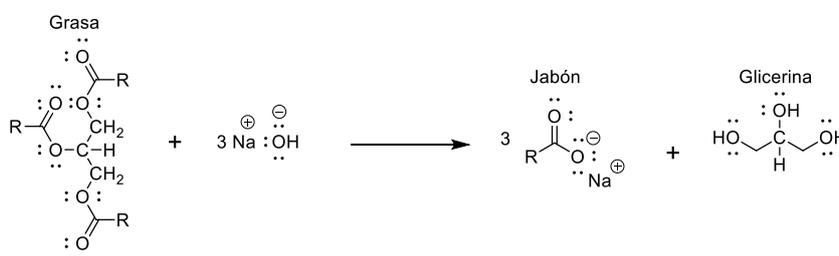
Un método de gran importancia en la industria química para preparar ésteres es a partir de otros ésteres y alcoholes. En química orgánica, la transesterificación es el proceso de intercambio del grupo R' de un éster con el grupo R'' de un alcohol. Estas reacciones a menudo se aceleran mediante la adición de un catalizador ácido o básico. El **esquema 78** muestra un ejemplo típico en la industria de los energéticos verdes, la transesterificación de triglicéridos (grasas de origen vegetal o animal) para obtener biodiesel (mezclas de ésteres simples) y glicerina, esta última molécula como subproducto de la transesterificación. Cabe resaltar que la búsqueda de una utilidad rentable para la glicerina sigue siendo un tema de investigación de vanguardia.



Esquema 78. Síntesis de biodiesel a partir de triglicéridos y metanol vía transesterificación.

2.4.6 Saponificación

La saponificación es un proceso químico, también de gran importancia para la industria química, que consiste en hidrolizar ésteres (grasas de origen vegetal o animal) en medio básico. Esta reacción consiste en que una grasa o triglicérido reacciona con sosa o potasa para generar jabón (carboxilatos de sodio o potasio) y glicerina, esta última molécula como subproducto de la reacción. El **esquema 79** muestra un ejemplo típico de saponificación de un éster natural (grasa).



Esquema 79. Síntesis de jabón a partir de triglicéridos y sosa vía saponificación de ésteres grasos.

2.4.7 Amidas

Las amidas son compuestos orgánicos de gran importancia en química medicinal, bioquímica y biología debido a que contienen el enlace peptídico en sus estructuras, es decir, un grupo carbonilo enlazado a un grupo amino. El enlace peptídico se encuentra presente en los aminoácidos; estos últimos son las unidades fundamentales de los péptidos, proteínas y enzimas, que, a su vez junto con los lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos, son las macromoléculas orgánicas de la “materia viva”.

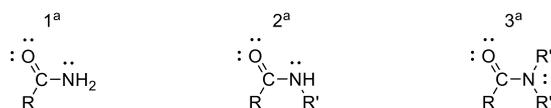
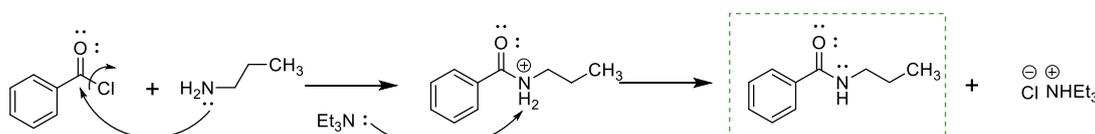


Figura 4. Amidas con diferente grado de sustitución.

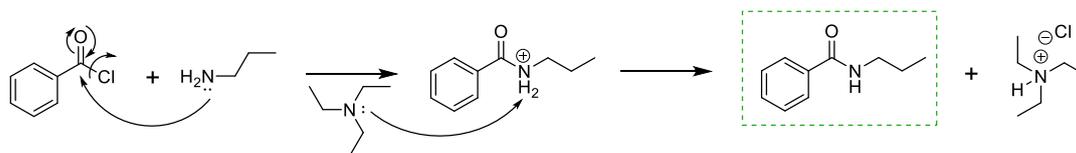
2.4.8 Sustitución nucleofílica por aminas

Las amidas se obtienen por varios métodos. El más eficiente es por aminólisis de cloruros de ácido con amoníaco, aminas primarias o aminas secundarias. El **esquema 80** muestra un ejemplo partiendo de cloruro de bencilo y una amina primaria. Sin embargo, hay que considerar que el uso de cloruros de ácido requiere de condiciones completamente anhidras para evitar su hidrólisis, y, en consecuencia, una disminución en el rendimiento.



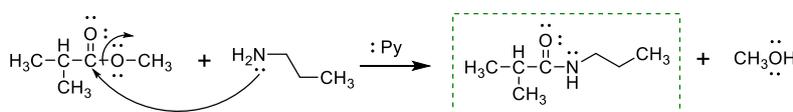
Esquema 80. Aminólisis de cloruros de ácido.

Los anhídridos también se utilizan con frecuencia para preparar amidas. La aminólisis de anhídridos es uno de los métodos más eficientes para este fin. El **esquema 81** muestra un ejemplo partiendo de anhídrido acético y dos equivalentes de etilamina, donde un equivalente actúa como nucleófilo y el segundo como base.



Esquema 81. Aminólisis de anhídridos.

La aminólisis de ésteres también permite generar amidas con excelentes rendimientos. Es común utilizar una amina nucleofílica como la propilamina y una amina básica como la piridina, **esquema 82**.



Esquema 82. Aminólisis de ésteres.

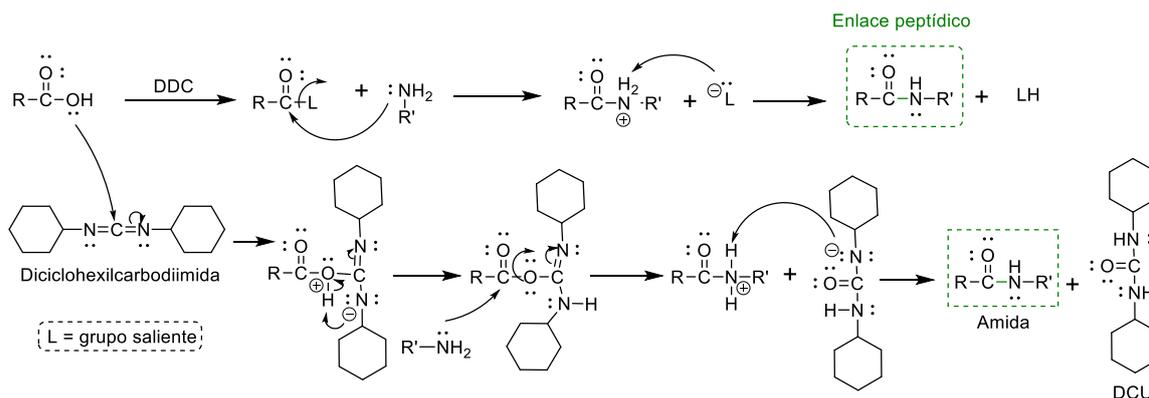
Las amidas son considerablemente menos reactivas que los ésteres. En consecuencia, no existen las reacciones de transamidación, es decir, que no se pueden preparar amidas a expensas de otras amidas. También es conveniente mencionar que en las reacciones de aminólisis comúnmente se adiciona un equivalente de trietilamina o de piridina para neutralizar el HCl formado, y también para aumentar el rendimiento de la reacción.

2.4.9 Agentes de acoplamiento peptídico (AAPs)

Como se describió con anterioridad, las aminólisis de los derivados de ácidos carboxílicos son muy útiles para preparar amidas. Sin embargo, el método más utilizado para la síntesis de amidas es el “acoplamiento peptídico”, que consiste en el tratamiento de los ácidos carboxílicos con aminas en presencia de un agente acoplante. El uso de agentes de acoplamiento para generar amidas es necesario, ya que la combinación directa de un ácido carboxílico con una amina no permite la formación del enlace amida debido a que la amina tiene, ante la presencia del ácido carboxílico, un comportamiento básico y forma, por un equilibrio ácido-base, la sal del carboxilato de amonio correspondiente, que por lo general precipita.

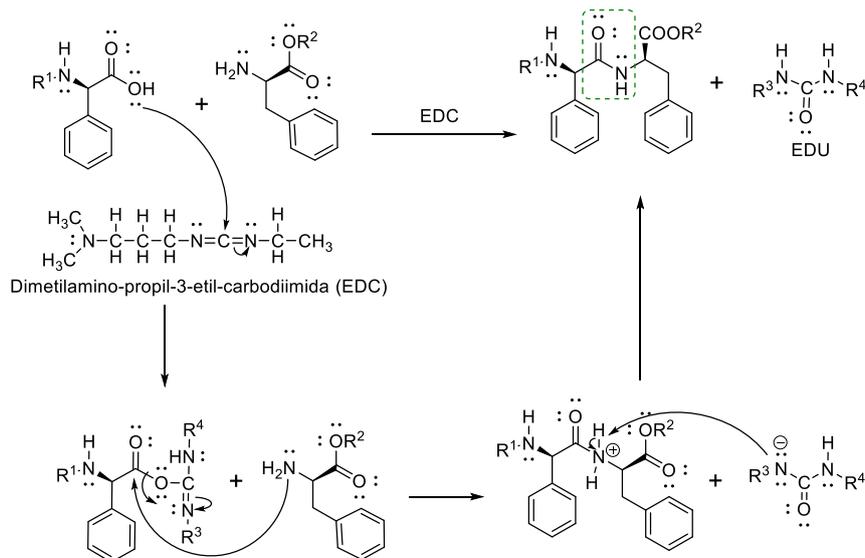
Diciclohexilcarbodiimida (DCC)

La DCC fue una de las primeras carbodiimidias sintetizadas específicamente para ser utilizada en la preparación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas (síntesis peptídica). Este reactivo se utiliza ampliamente en la actualidad para la síntesis de péptidos en fase sólida y en solución. La DCC ha alcanzado una enorme popularidad debido principalmente a tres factores: i) altos rendimientos, ii) el subproducto de la reacción, diciclohexilurea (DCU) es hidrosoluble, y iii) su bajo costo en comparación con otros AAPs. El **esquema 83** ilustra el mecanismo de un acoplamiento peptídico haciendo uso de DCC como agente acoplante.



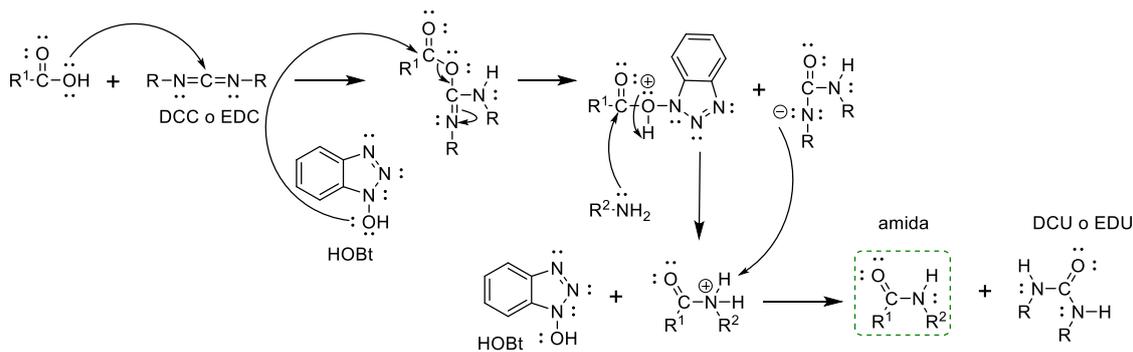
Dimetilamino-propil-3-etilcarbodiimida (EDC)

Otro agente de acoplamiento basado en el grupo funcional carbodiimida es la dimetilamino-propil-3-etilcarbodiimida. Este reactivo acoplante, a diferencia de la DCC, permite el acoplamiento peptídico de aminoácidos ópticamente puros debido a que no se da el fenómeno de racemización, que es la pérdida de la pureza óptica por formación de enantiómeros en proporción 1 a 1. El **esquema 84** muestra el mecanismo de acoplamiento entre un ácido carboxílico y una amina haciendo uso de EDC como agente de acoplamiento peptídico.



Hidroxibenzotriazol (HOBt)

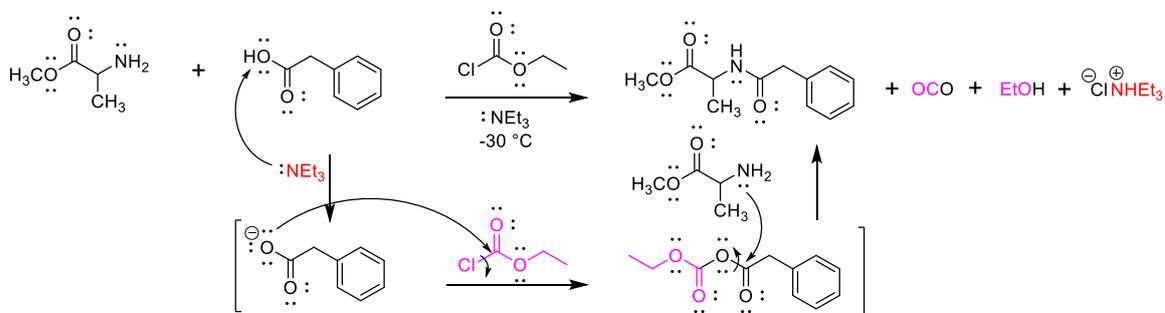
El hidroxibenzotriazol es un reactivo heterocíclico, que al igual que la EDC, se utiliza para la síntesis de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas o aminoácidos ópticamente puros debido a que también suprime la racemización. Sin embargo, para que su uso sea efectivo, el HOBt debe combinarse con algún otro APP basado en el grupo funcional carbodiimida, por ejemplo, la DCC o la EDC. El **esquema 85** muestra un acoplamiento peptídico utilizando HOBt como coagente acoplante.



Esquema 85. Acoplamiento peptídico con HOBT.

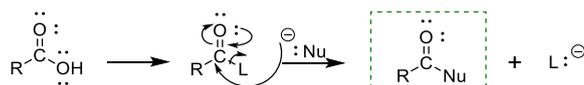
Cloroformiato de etilo (ClCOOEt)

El cloroformiato de etilo es también un agente de acoplamiento peptídico muy eficiente, que se utiliza también para evitar la racemización en sustratos quirales. El mecanismo involucra la activación del ácido carboxílico en condiciones básicas a baja temperatura, **esquema 86**.



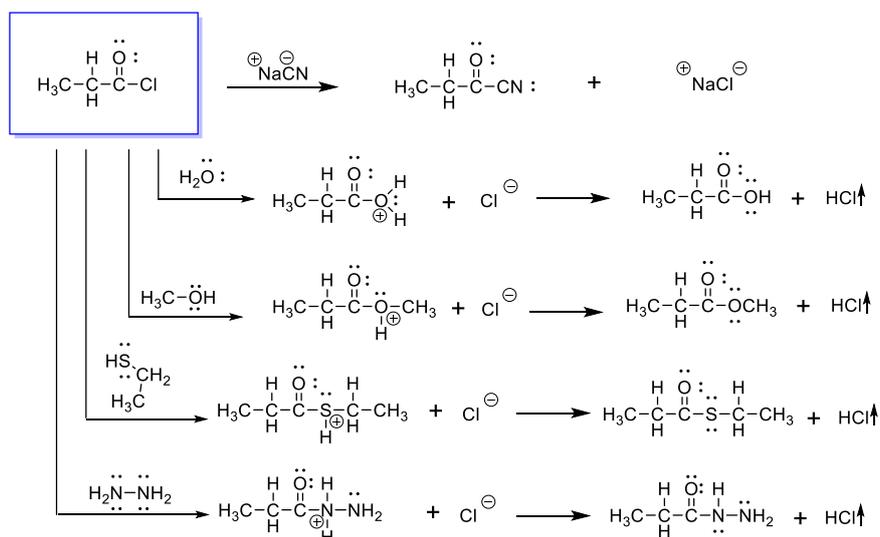
Esquema 86. Sustitución nucleofílica a carbono insaturado.

A continuación, se muestran algunos ejemplos de reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo a partir de derivados de ácidos carboxílicos. El esquema 87 muestra la reacción general.



Esquema 87. Sustitución nucleofílica a carbono insaturado sp^2 .

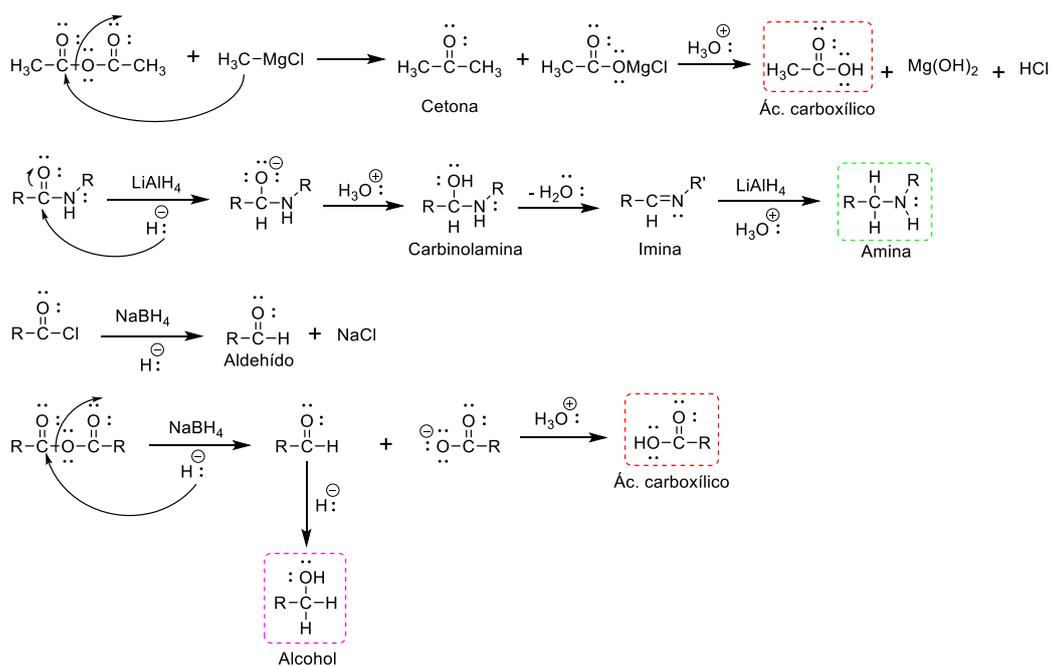
Los cloruros de ácido son los derivados de ácido carboxílico más reactivos. En consecuencia, a partir de ellos se puede preparar una gran variedad de productos. El **esquema 88** muestra las reacciones de sustitución nucleofílica partiendo de cloruro de propanoilo.



Esquema 88. Utilidad de las reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo partiendo de cloruros de ácido.

2.4.10 Sustitución nucleofílica por hidruros y carbaniones organometálicos

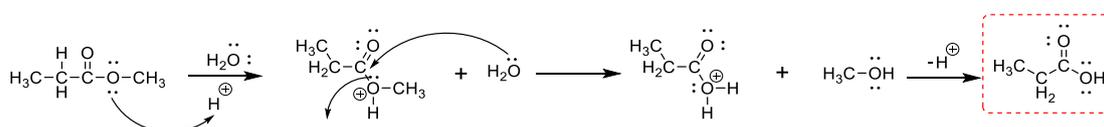
Menos reactivos que los cloruros de ácido, los anhídridos, los ésteres e incluso las amidas pueden reaccionar también con hidruros y carbaniones metálicos vía sustitución nucleofílica en el acilo. El **esquema 89** ilustra algunos ejemplos con ese tipo de reactividad.



Esquema 89. Reducción de los derivados de ácidos carboxílicos.

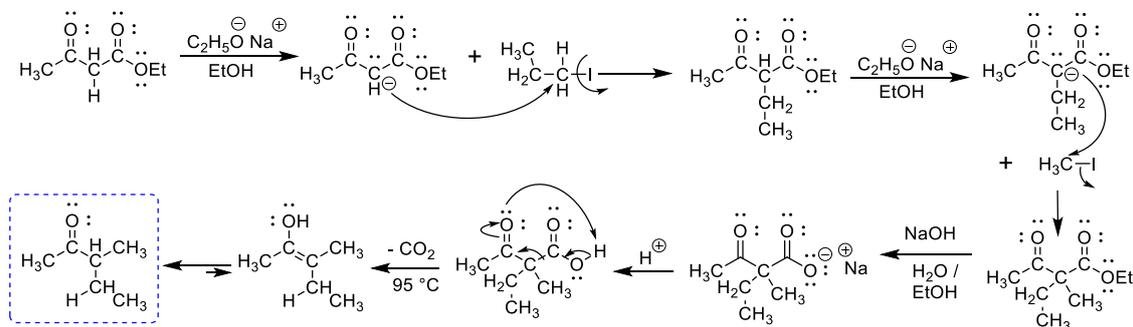
2.4.11 Hidrólisis

En el **esquema 79** se aprecia la saponificación de un éster, que no es más que su hidrólisis alcalina. Sin embargo, también se pueden llevar a cabo hidrólisis de ésteres y de otros derivados de ácidos carboxílicos en medio ácido, un ejemplo se aprecia en el **esquema 90**.



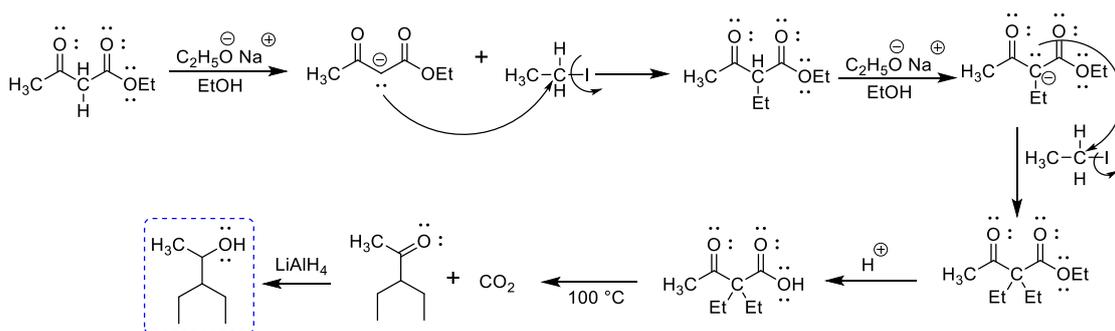
Esquema 90. Hidrólisis ácida de ésteres.

El **esquema 93** ilustra la síntesis de una cetona disustituida en la posición alfa. Nótese que después de la dialquilación, el intermediario basado en el grupo funcional éster se somete a una saponificación, después a un tratamiento térmico para eliminar CO_2 (descarboxilación) y finalmente se lleva a cabo una tautomería cetona-enólica para generar la cetona deseada.

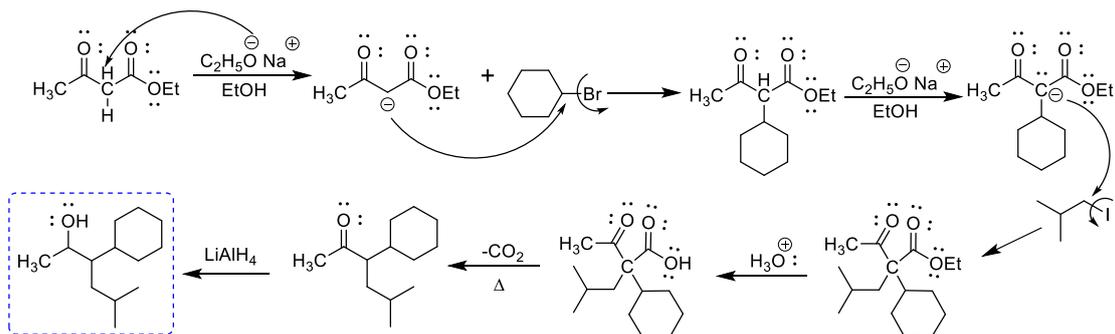


Esquema 93. Mecanismo de la síntesis acetoacética.

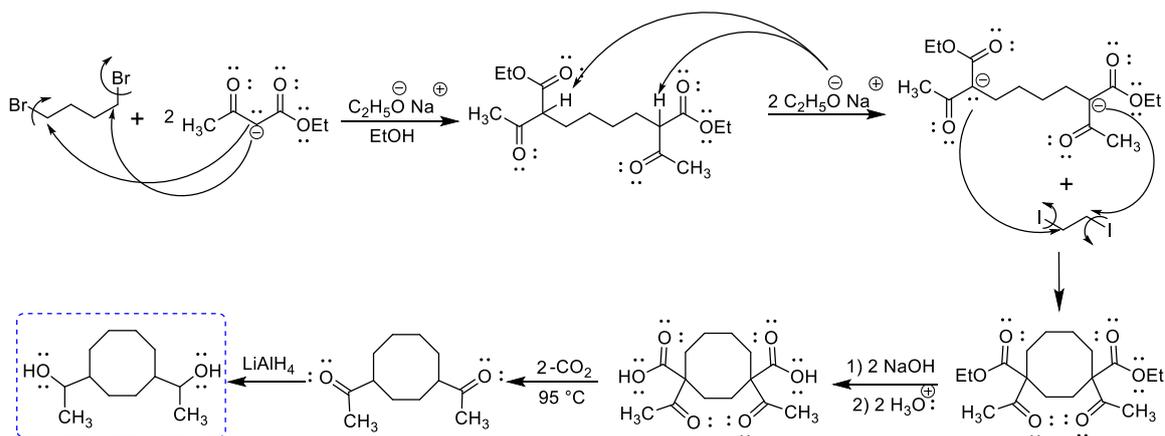
Los **esquemas 94-97** ilustran algunos ejemplos de síntesis acetoacéticas. Cabe resaltar la gran variedad de reacciones a las que se pueden someter las cetonas, entre las que destaca la reducción con hidruro de litio y aluminio para obtener alcoholes secundarios.



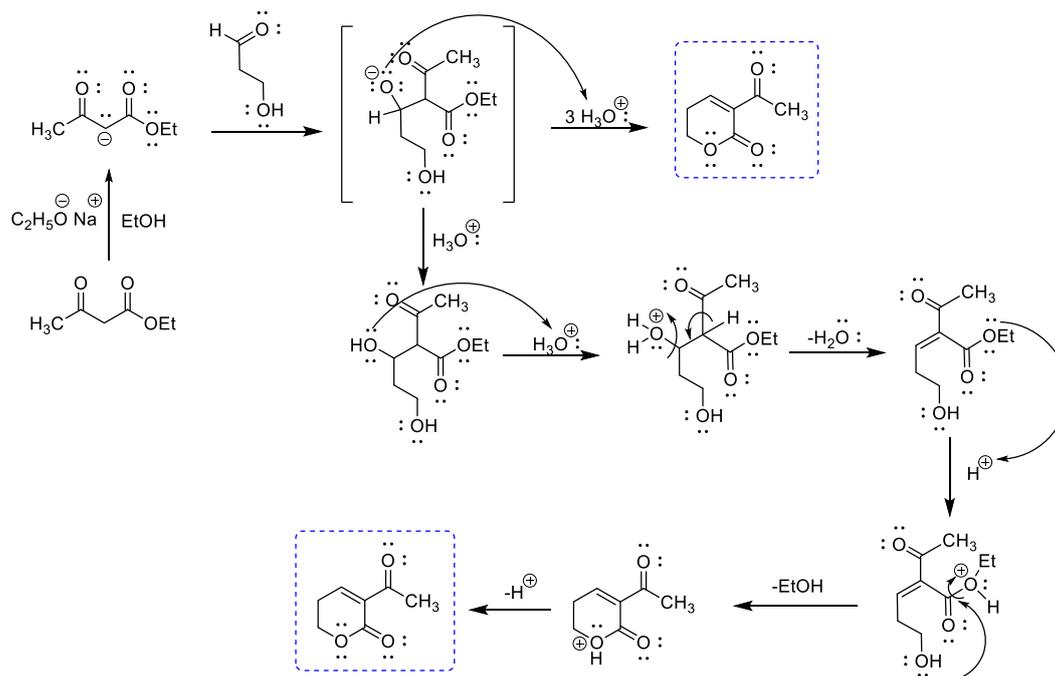
Esquema 94. Síntesis acetoacética / reducción.



Esquema 95. Síntesis acetoacética / reducción.



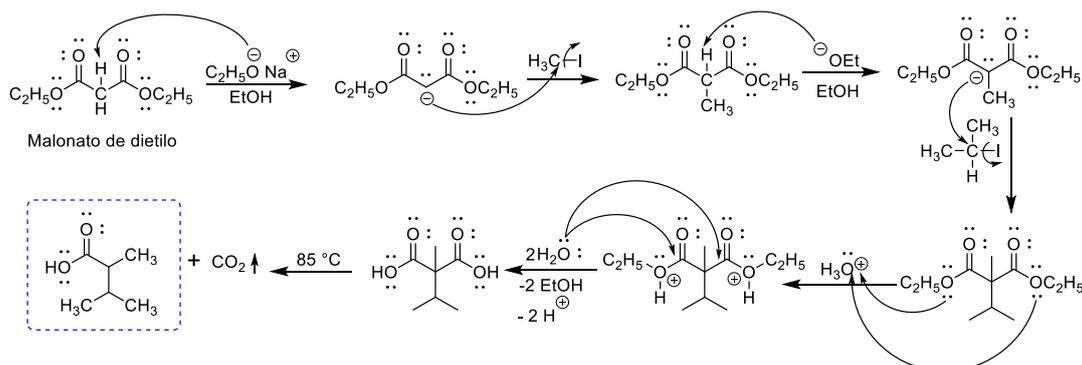
Esquema 96. Síntesis acetoacética / reducción.



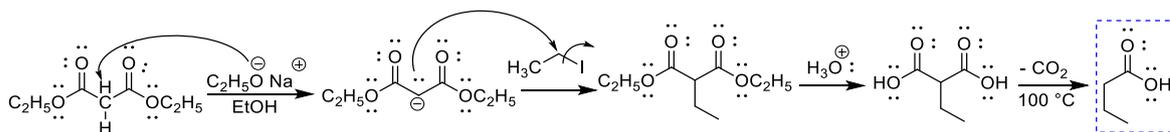
Esquema 97. Síntesis acetoacética / condensación intramolecular.

2.5.2 Síntesis malónica

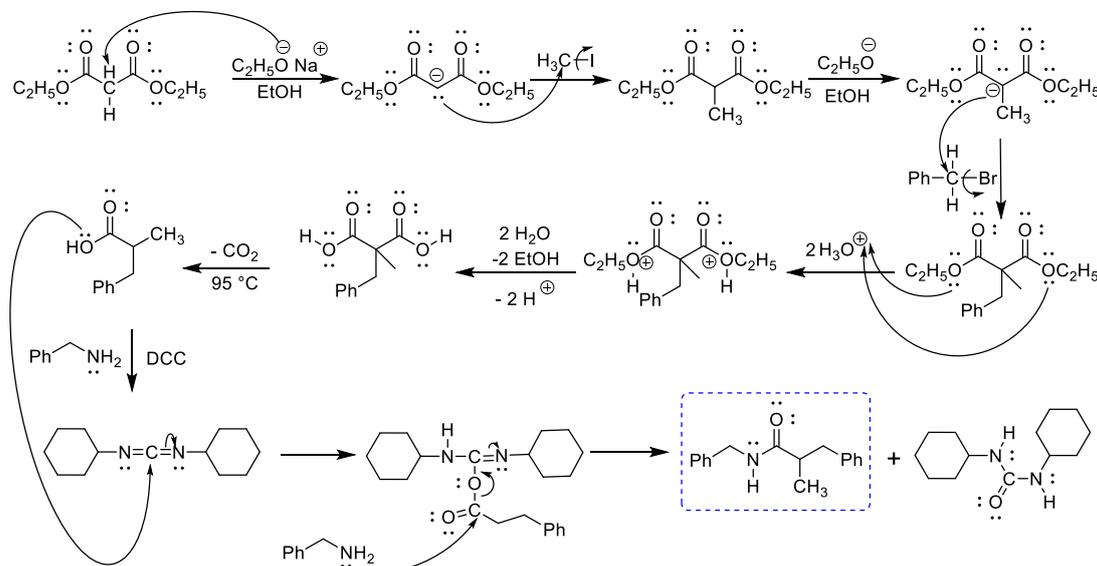
La síntesis malónica es un método alternativo para obtener ácidos carboxílicos con excelentes rendimientos. En esta síntesis se parte del propanodionato de dietilo (malonato de dietilo). De forma similar a la síntesis acetoacética, este reactivo se puede mono- o di-sustituir en el carbono alfa, para posteriormente saponificar y descarboxilar. La síntesis malónica incrementa dos unidades de carbono a los sustituyentes R de la posición alfa. Los **esquemas 98-101** muestran algunos ejemplos.



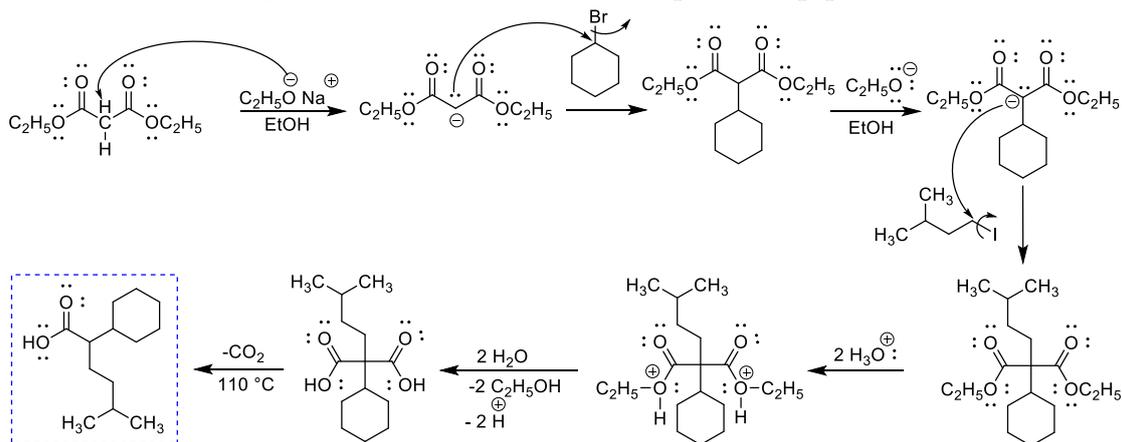
Esquema 98. Síntesis malónica.



Esquema 99. Síntesis malónica.



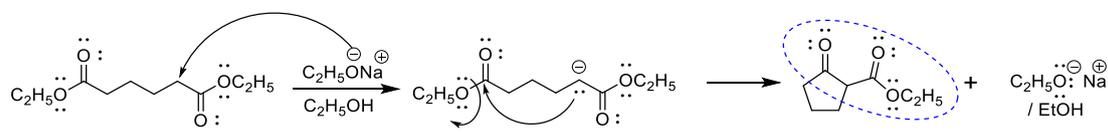
Esquema 100. Síntesis malónica / acoplamiento peptídico.



Esquema 101. Síntesis malónica.

2.5.3 Condensación de Dieckmann

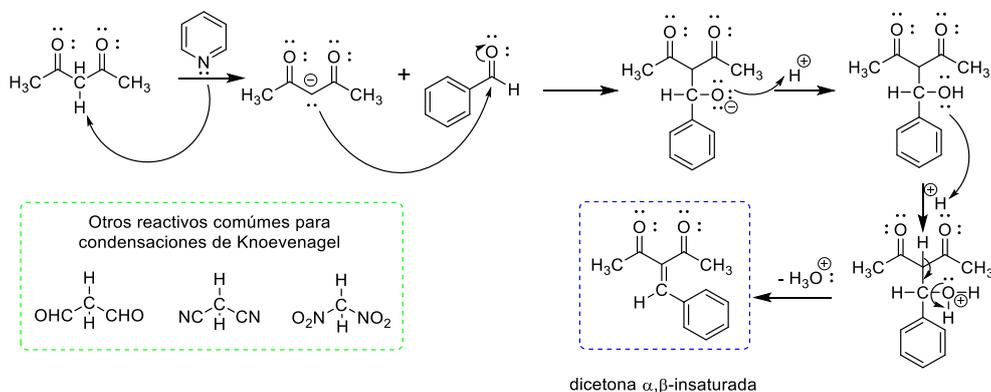
Aunque la síntesis acetoacética y la síntesis malónica son las condensaciones más comunes partiendo de derivados de ácidos carboxílicos como los ésteres, existen otro tipo de condensaciones más específicas que llevan el nombre de los químicos que las desarrollaron por vez primera. En este contexto, cuando un diéster simétrico participa en una condensación de Claisen intramolecular para formar un anillo se denomina condensación de Dieckmann. Los anillos más estables son los de 6, 5 y 7 miembros, en ese orden. Los anillos con más de 7 o menos de 5 eslabones son lo suficientemente inestables como para ser preparados por este método. El **esquema 102** muestra un ejemplo de una condensación de Dieckmann para sintetizar un análogo cíclico del acetoacetato de etilo.



Esquema 102. Condensación de Dieckmann.

2.5.4 Condensación de Knoevenagel

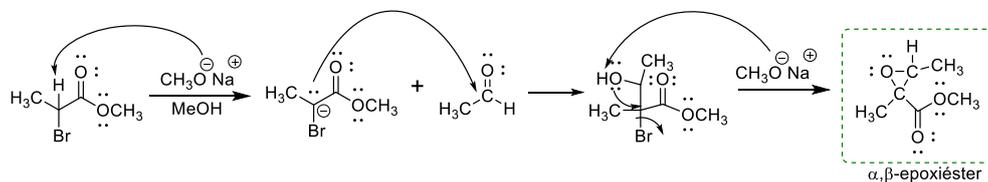
La adición nucleofílica de un carbanión ubicado entre dos grupos aceptores de electrones, por ejemplo, un compuesto 1,3-dicarbonílico sobre el carbonilo de un aldehído o cetona, seguida de una deshidratación bajo un mecanismo de condensación aldólica para generar productos α,β -insaturados con grupos aceptores en las posiciones 1 y 3 se le conoce como condensación de Knoevenagel. El **esquema 103** muestra el mecanismo general de una condensación de Knoevenagel con un ejemplo partiendo de una 1,3-dicetona. En el mismo contexto, en el recuadro punteado se muestran otros reactivos comúnmente utilizados en este tipo de condensaciones.



Esquema 103. Condensación de Knoevenagel.

2.5.5 Condensación de Darzen

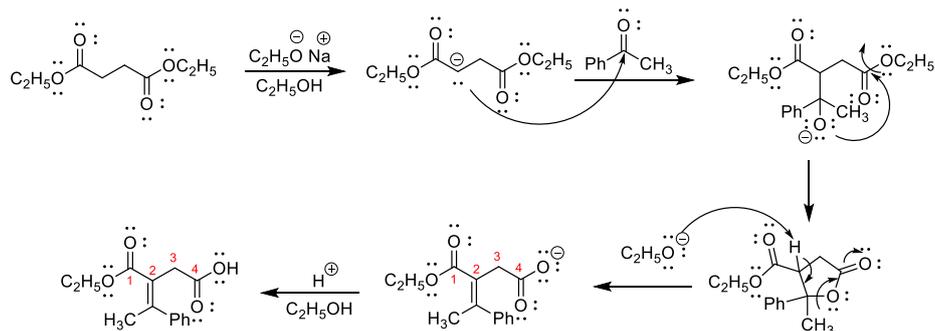
La condensación de Darzen es la reacción de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) con un α -haloéster para formar un α,β -epoxiéster. Esta reacción fue descrita por vez primera en 1904. Actualmente se utiliza para sintetizar análogos del ácido glicídico. El **esquema 104** muestra el mecanismo de la condensación de Darzen.



Esquema 104. Condensación de Darzen.

2.5.6 Condensación de Stobbe

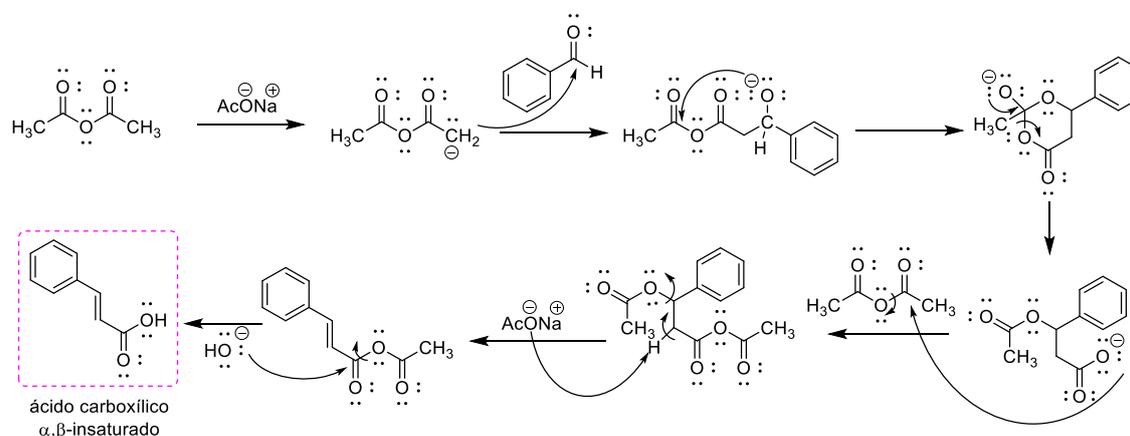
La reacción de Stobbe consiste en la condensación de un aldehído o cetona con el éster succínico en medio básico para generar un compuesto 1,4-dicarbonílico con una insaturación en la posición 2. Esta reacción se considera como una variante de la condensación de Knoevenagel. El mecanismo de la condensación de Stobbe inicia con la formación de un enolato de éster, que es el nucleófilo que ataca al carbonilo del aldehído o cetona para formar una lactona (intermediario), la cual se abre por efecto de una base para generar el producto 1,4-dicarbonílico, **esquema 105**.



Esquema 105. Condensación de Stobbe.

2.5.7 Condensación de Perkin

La reacción de Perkin consiste en una condensación aldólica entre el anhídrido acético y aldehídos aromáticos en presencia de una base como el acetato de sodio para generar ácidos carboxílicos α,β -insaturados. La importancia de esta reacción es que los productos que se obtienen son muy complicados de preparar por otros métodos. El **esquema 106** muestra un ejemplo partiendo del anhídrido acético y benzaldehído.

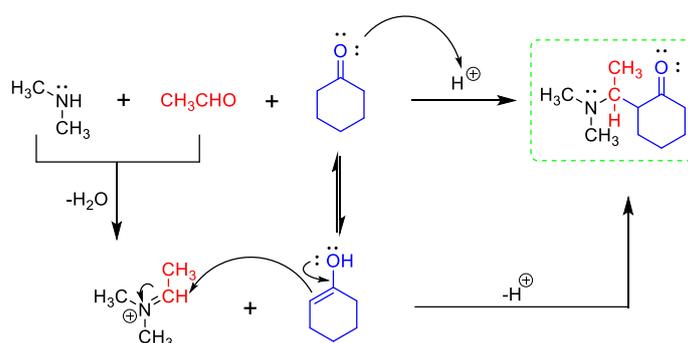


Esquema 106. Condensación de Perkin.

2.5.8 Condensación de Mannich

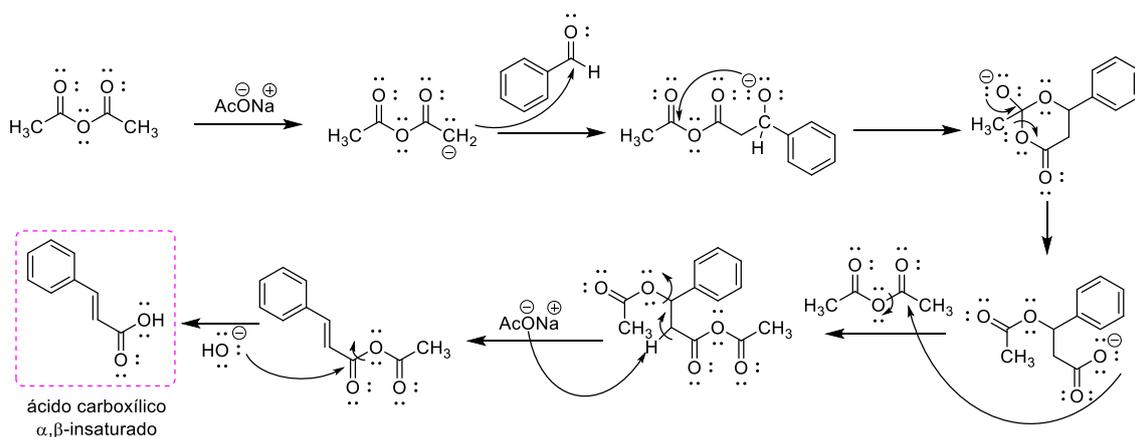
La condensación de Mannich se considera una reacción de multicomponentes; es decir, que al menos tres reactivos se combinan de forma sucesiva en el mismo matraz de reacción para generar productos complejos en una sola etapa experimental, eventualmente con buenos rendimientos químicos y con una excelente economía atómica. Este último término indica la cantidad de átomos provenientes de los reactivos que se conservan en el producto.

El **esquema 107** muestra una reacción de Mannich. La ciclohexanona se combina con dimetilamina y acetaldehído para generar un producto que contiene casi todos los átomos de los reactivos de partida, con excepción de una molécula de agua. El mecanismo de Mannich involucra una primera condensación entre la amina y el aldehído para generar un ion iminio, que es atacado por un enol (forma nucleofílica de la cetona).

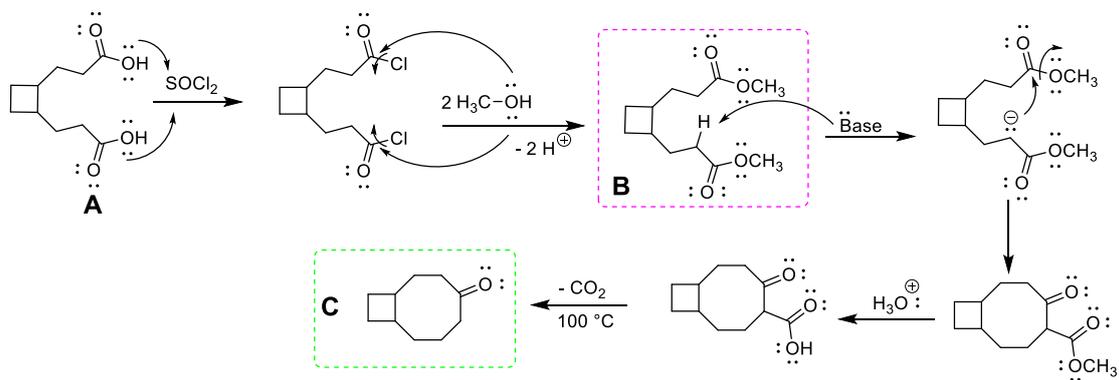


Esquema 107. Condensación multicomponente de Mannich.

Los **esquemas 108** y **109** muestra un ejemplo resuelto sobre los temas revisados en este segundo capítulo.



Esquema 108. Ejercicio resuelto (Hidrólisis de nitrilos).



Esquema 109. Ejercicio resuelto (Síntesis de cloruros de ácido / condensación de Dieckmann / descarboxilación).

3. Compuestos aromáticos

La química orgánica básicamente se divide en dos: i) química de los compuestos alifáticos y ii) química de los compuestos aromáticos. El benceno es una molécula cíclica análoga al ciclohexano, pero con tres dobles enlaces alternados. Este sistema molecular está presente en una gran variedad de compuestos con diferentes aplicaciones. La **figura 6** muestra algunas moléculas que contienen el anillo de benceno en sus estructuras.

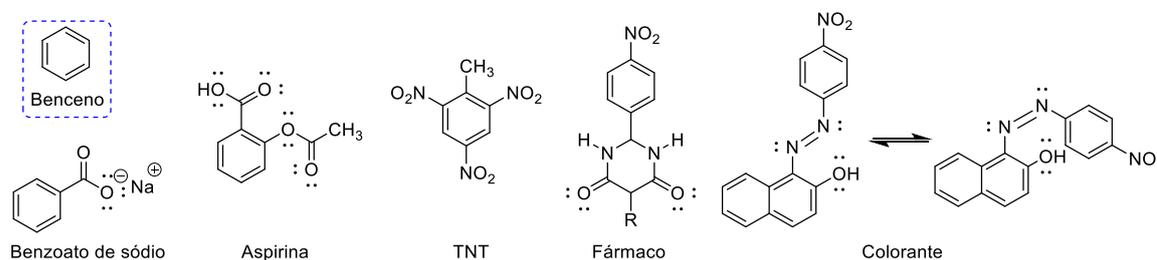


Figura 6. Compuestos aromáticos.

El benceno con fórmula mínima C_6H_6 tiene varios isómeros que cumplen con la regla del octeto, la teoría de enlace de valencia y la teoría de los orbitales moleculares. Sin embargo, algunos de ellos poseen más energía que otros, y por lo tanto son menos estables. La **figura 7** ilustra algunos isómeros del benceno.

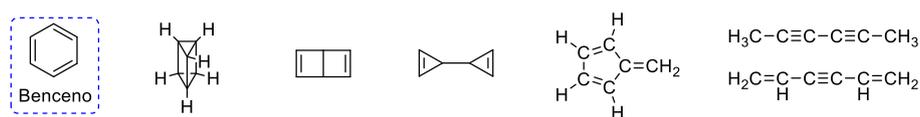
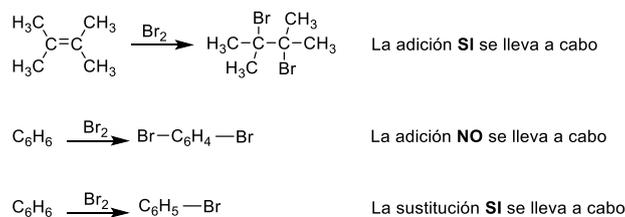


Figura 7. Benceno y algunos de sus isómeros.

3.1 Antecedentes

El benceno (C_6H_6) presenta una reactividad diferente con respecto a las moléculas alifáticas revisadas hasta ahora; incluso, presenta también una reactividad diferente con respecto a la de los alquenos, que llevan a cabo reacciones de adición con excelentes rendimientos y en tiempos cortos; pero el benceno prefiere las reacciones de sustitución, **esquema 110**.



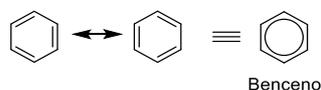
Esquema 110. Adición vs sustitución.

August Kekulé un buen día se durmió y, según su historia, vio a los seis átomos de carbono bailando ante sus ojos, uno detrás del otro. De pronto, vio cómo una serpiente se mordía su propia cola. Hay un famoso símbolo de la alquimia conocido como “ouroboros”, la serpiente que muerde su propia cola, resolviendo así, en un sueño, el misterio de la estructura del benceno, **figura 8**.



Figura 8. Ouróboros (imagen de dominio público tomada de wikipedia).

El ouroboros fue para Kekulé el equivalente a la bañera con la que Arquímedes elucidó la forma para medir el volumen de los objetos sólidos amorfos ¡eureka!. El benceno existe como un híbrido de resonancia, es decir que ninguna de sus dos formas canónicas es estable y/o aislable. En este contexto, la mejor forma de representarlo es con un círculo al interior del anillo, para expresar que los dobles enlaces se alternan, dando lugar a la aromaticidad, propiedad de algunas moléculas cíclicas como el benceno, **esquema 111**.



Esquema 111. Formas canónicas del benceno: origen de la aromaticidad.

3.2 Teoría de orbitales moleculares en compuestos orgánicos

La Teoría de Orbitales Moleculares (TOM) es útil para explicar la estructura del benceno y de sus análogos estructurales. Así, la combinación de seis orbitales atómicos p da lugar a seis orbitales moleculares para el benceno, donde tres de ellos son de enlace y tres de antienlace. Algunos están degenerados. La **figura 9** muestra el solapamiento de los orbitales en un plano superior al anillo y la función de onda que rige la aromaticidad. Con base en esta teoría, es posible calcular la energía del benceno y se puede comparar con la energía que presentan los dobles enlaces de tres ciclohexenos.

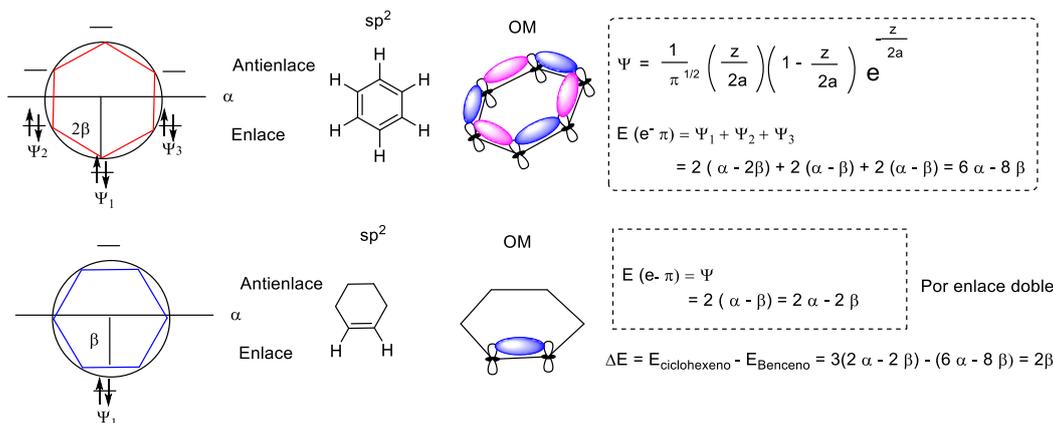
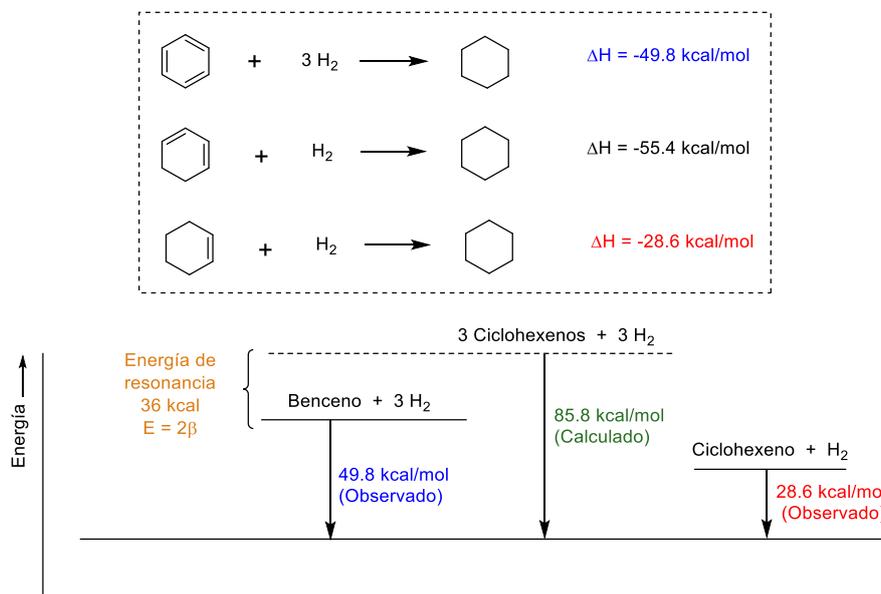


Figura 9. Teoría de Orbitales Moleculares para el benceno.

Los químicos orgánicos de principios del siglo pasado se preguntaban por qué el calor de hidrogenación del benceno no era equivalente a reducir tres moles de ciclohexeno. La respuesta era justamente que el fenómeno de aromaticidad representa una forma de estabilidad molecular a consecuencia de la resonancia, **esquema 112**.

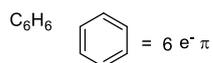


Esquema 112. Calores de hidrogenación del benceno y del etileno.

3.3 Sistemas aromáticos y regla de Hückel

Hay 3 condiciones mínimas que una molécula debe cumplir para que se pueda considerar aromática: 1) debe cumplir con la regla de Hückel ($4n + 2 = \# e^\pi$; $n =$ número entero), 2) debe ser cíclica, plana y sus vértices deben poseer hibridación sp^2 y 3) debe presentar conjugación (resonancia). La figura 10 muestra el caso del benceno. Hay moléculas que cumplen con los puntos 2 y 3, pero en vez de cumplir con el 1) regla de Hückel, cumplen con la regla de Möbius ($4n = \# e^\pi$; $n =$ número entero). Estas moléculas son antiaromáticas.

¿El benceno es aromático o antiaromático?



$$4n + 2 = 6 e^\pi$$

$$n = (6 - 2) / 4$$

$$n = 1$$

1) Regla de Huckel $4n + 2 = 6 e^\pi$ ($n = 1$)

2) Es cíclico, plano y sus carbonos sp^2

3) Presenta resonancia

Por lo tanto, el benceno es **aromático**

Figura 10. Características de los compuestos aromáticos.

Las moléculas pueden presentar aromaticidad total (como el benceno) o aromaticidad local (ver las moléculas de la **figura 6**). La **figura 11** muestra algunos ejemplos resueltos de moléculas aromáticas, antiaromáticas o simplemente no aromáticas como el ciclohexadieno o el ciclopropeno.

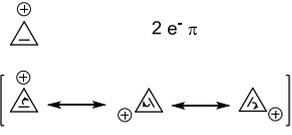
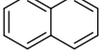
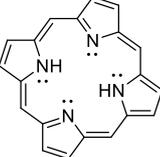
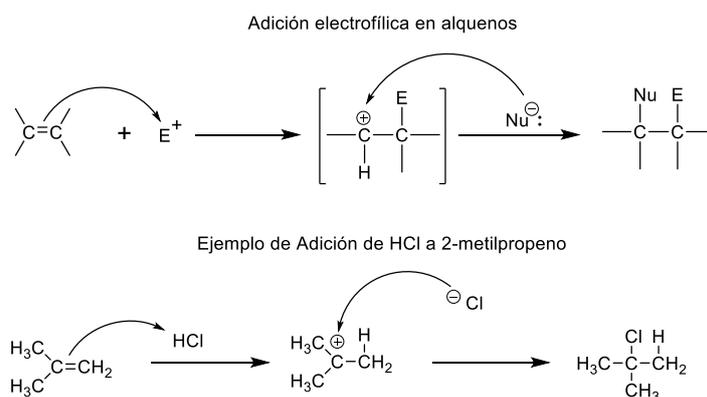
Molécula	Número de e ⁻	Regla de Hückel	Cumplimiento	Aromaticidad
	4 e ⁻ π	4n + 2 = 4 e ⁻ π n = 1/2	1) No 2) No 3) No	No aromática
	2 e ⁻ π	4n + 2 = 2 e ⁻ π n = 0	1) No 2) No 3) No	No aromática
	2 e ⁻ π	4n + 2 = 2 e ⁻ π n = 0	1) Si 2) Si 3) Si	Aromática
	4 e ⁻ π	4n + 2 = 4 e ⁻ π n = 1/2	1) No 2) Si 3) Si	Antiaromática
	4 e ⁻ π	4n + 2 = 4 e ⁻ π n = 1/2	1) No 2) Si 3) Si	Antiaromática
	6 e ⁻ π	4n + 2 = 6 e ⁻ π n = 1	1) Si 2) Si 3) Si	Aromática
	10 e ⁻ π	4n + 2 = 10 e ⁻ π n = 2	1) Si 2) Si 3) Si	Aromática
	6 e ⁻ π	4n + 2 = 6 e ⁻ π n = 1	1) Si 2) Si 3) Si	Aromática O aporta un par de e ⁻ π
	6 e ⁻ π	4n + 2 = 6 e ⁻ π n = 1	1) Si 2) Si 3) Si	Aromática S aporta un par de e ⁻ π
	6 e ⁻ π	4n + 2 = 6 e ⁻ π n = 1	1) Si 2) Si 3) Si	Aromática N aporta un par de e ⁻ π
	6 e ⁻ π	4n + 2 = 6 e ⁻ π n = 1	1) Si 2) Si 3) Si	Aromática N no aporta el par externo de e ⁻ π
	26 e ⁻ π	4n + 2 = 26 e ⁻ π n = 6	1) Si 2) Si 3) Si	Aromática

Figura 11. Ejercicios resueltos: Moléculas no aromáticas, aromáticas y antiaromáticas.

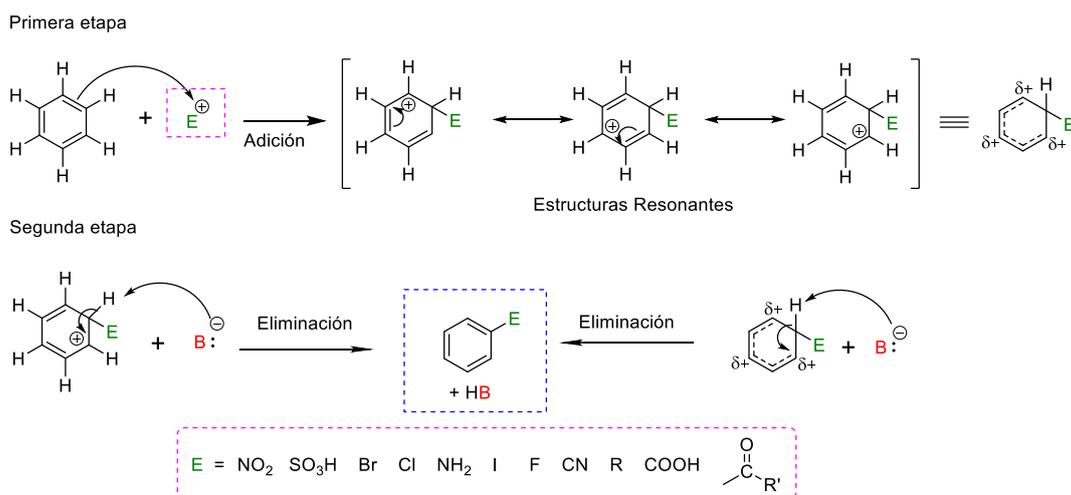
3.4 Mecanismo de reacción de sustitución electrofílica aromática (S_EAr)

Para ver cómo ocurren las reacciones de sustitución electrofílica aromática, recordemos brevemente las adiciones electrofílicas en alquenos. En las notas de curso de la [química orgánica 1 \(2141070\)](#), capítulo 9, se puede encontrar una revisión amplia del mecanismo de adición. Cuando se adiciona HCl a un alqueno, el electrófilo o bien el protón es atacado por los electrones π del doble enlace y forma un enlace con el carbono, dejando una carga positiva en el otro carbono siguiendo la regla de Markovnikov. Este carbocatión intermedio reacciona con la especie nucleofílica o Cl⁻ para formar el producto de adición, esquema 113.



Esquema 113. Adición a alquenos.

Para el caso de los compuestos aromáticos, como se mencionó con anterioridad, el benceno no lleva a cabo reacciones de adición. Sin embargo, inicia de una manera similar, debido a que su reactividad es casi siempre como nucleófilo. En la primera etapa de la reacción, el electrófilo acepta un par de electrones procedentes de la nube π del benceno, formándose un carbocatión estabilizado por resonancia. El intermediario (catión ciclohexadienilo) deslocaliza la carga positiva para estabilizarse generando otras estructuras resonantes. En la segunda etapa, se recupera la aromaticidad por pérdida de un protón. Esta última es una etapa rápida conocida como rearomatización del anillo, **esquema 114**.



Esquema 114. Mecanismo de la S_EAr .

Las estructuras resonantes son también apropiadas para describir el mecanismo de la sustitución electrofílica aromática, ya que permiten explicar cada uno de los intermediarios. La **figura 12** muestra un gráfico de “Energía Libre” vs “Coordenada de reacción”, donde se ven también las dos etapas, la primera con una energía de activación con un valor mayor que la energía libre de activación de la segunda etapa, lo que es consistente con lo observado experimentalmente, la primera (adición) es una etapa lenta y la segunda (eliminación) es una etapa rápida.

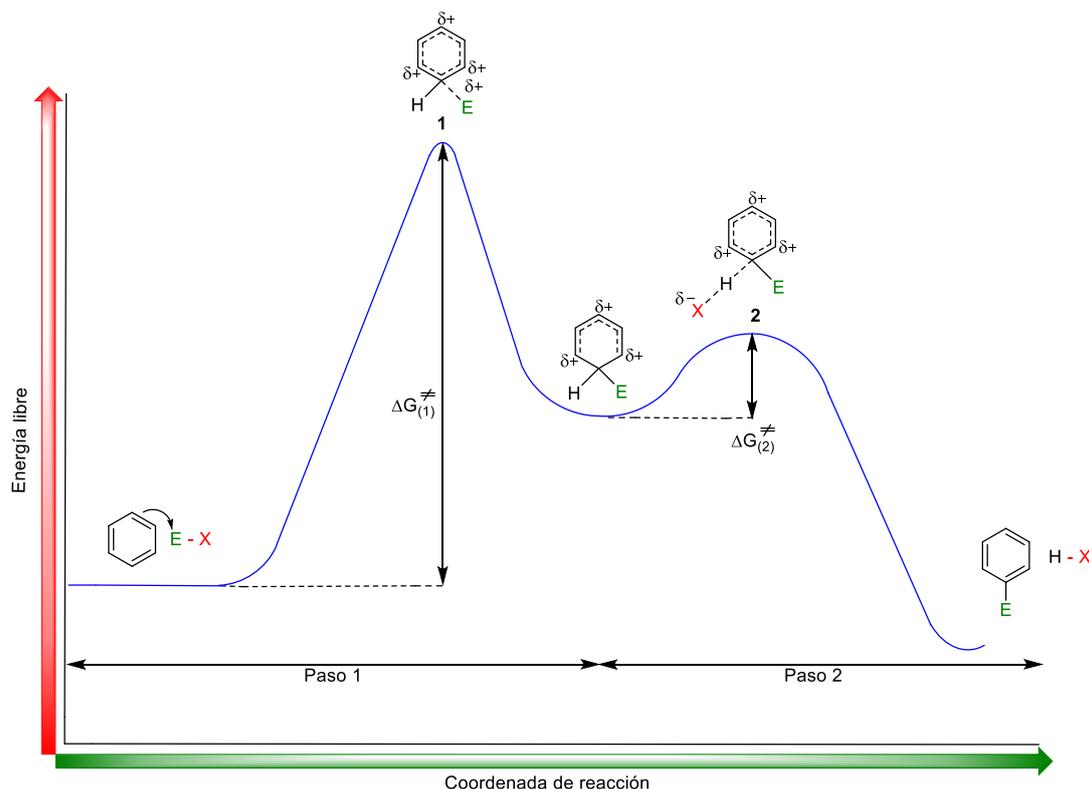
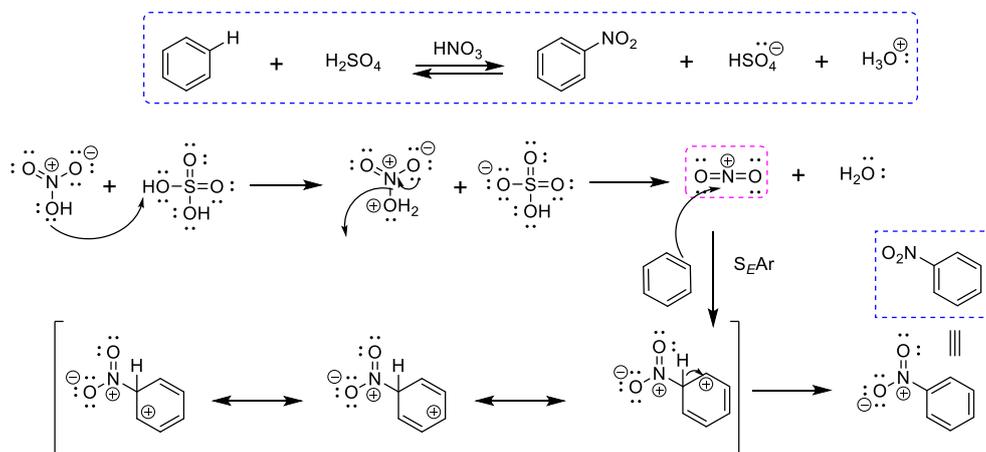


Figura 12. Perfil energético de la S_EAr.

3.5 Reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr)

3.5.1 Nitración

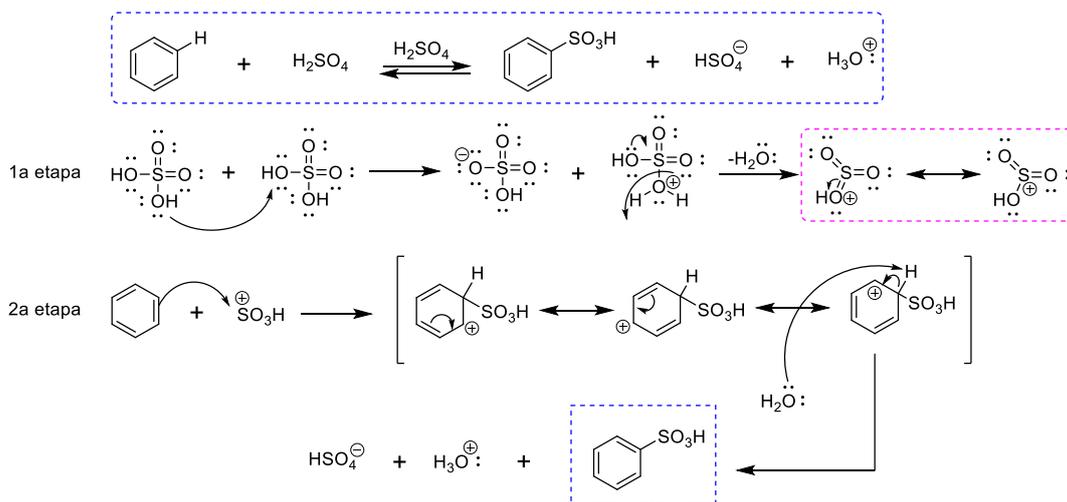
El grupo nitro es uno de los principales sustituyentes de los compuestos aromáticos. A través de los compuestos aromáticos nitrados se pueden preparar anilinas vía reducción, y con estas últimas se pueden sintetizar sales de diazonio, fundamentales para la Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr). La química de las sales de diazonio se revisará más adelante. El mecanismo de la nitración inicia con la formación del catión nitronio (⁺NO₂) combinando ácido nítrico con ácido sulfúrico. El ácido sulfúrico es más fuerte que el nítrico, por lo que le transfiere su protón para formar el ácido conjugado del ácido nítrico, el cual se deshidrata para generar el catión nitronio (electrófilo), **esquema 115**. Posteriormente, el anillo aromático lleva a cabo la S_EAr siguiendo el mecanismo discutido en el **esquema 114**.



Esquema 115. Mecanismo de la nitración del benceno.

3.5.2 Sulfonación / protonación

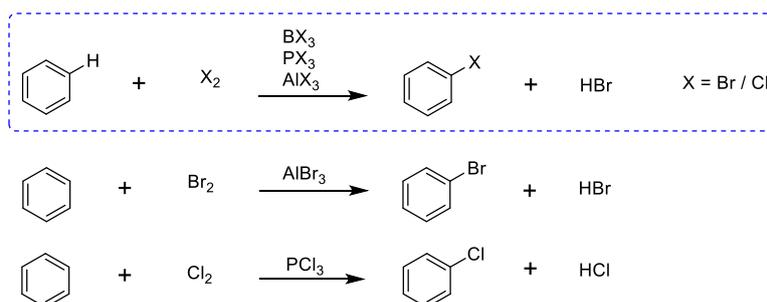
La sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo sulfonilo ($^+HSO_3$) se le conoce como sulfonación y es una de las S_EAr más importantes debido a que este grupo cumple con el principio de microrreversibilidad, lo que permite proteger una posición para efectuar otras reacciones y liberar posteriormente la posición apartada vía una protonación. Entonces, la sulfonación es una reacción reversible. El electrófilo $^+HSO_3$ se produce cuando el benceno se trata con dos equivalentes de ácido sulfúrico. El grupo sulfonilo se remueve fácilmente con las mismas condiciones con las que se colocó, es decir, vía una protonación con ácido sulfúrico, **esquema 116**.



Esquema 116. Mecanismo de la sulfonación del benceno.

3.5.3 Halogenación

El benceno reacciona con bromo o cloro molecular en presencia de un ácido de Lewis que contenga el mismo halógeno. En este contexto, el benceno produce derivados halogenados (halogenuros de arilo) mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno vía un mecanismo de S_EAr , **esquema 117**.

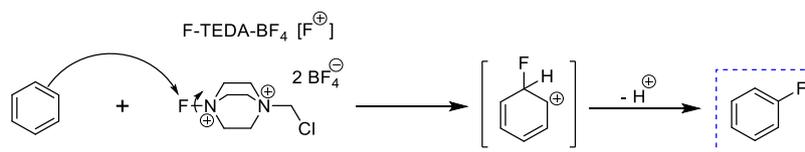


Esquema 117. Halogenación del benceno.

De forma similar, el benceno reacciona con moléculas que son fuente de cationes fluoronio o iodonio para producir los 4 tipos de halogenuros de arilo mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno.

Fluoración

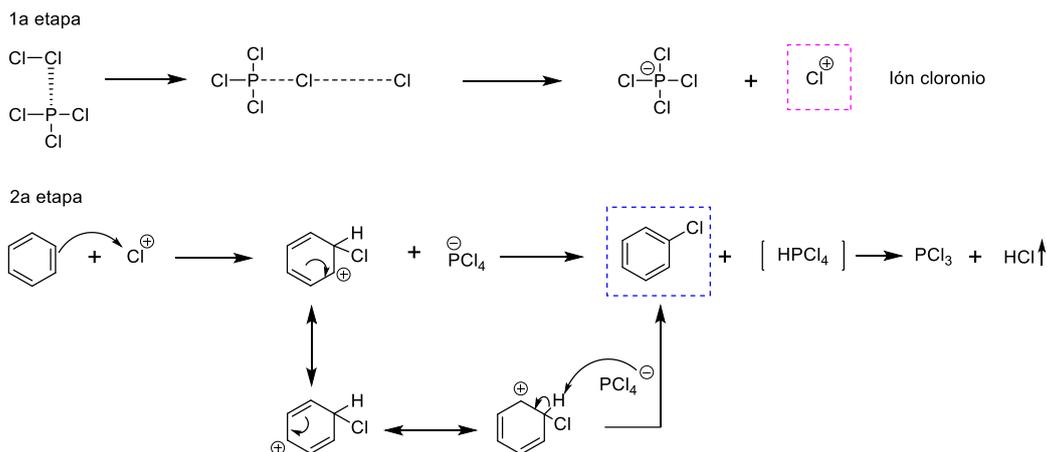
Los compuestos aromáticos como el benceno se pueden fluorar vía una S_EAr haciendo uso del reactivo F-TEDA- BF_4 (fuente del catión fluoronio), **esquema 118**. Los rendimientos obtenidos en estos procesos son bajos en comparación con las otras halogenaciones. Aun así, este es el método de fluoración más utilizado en síntesis orgánica.



Esquema 118. Mecanismo de la fluoración del benceno.

Cloración

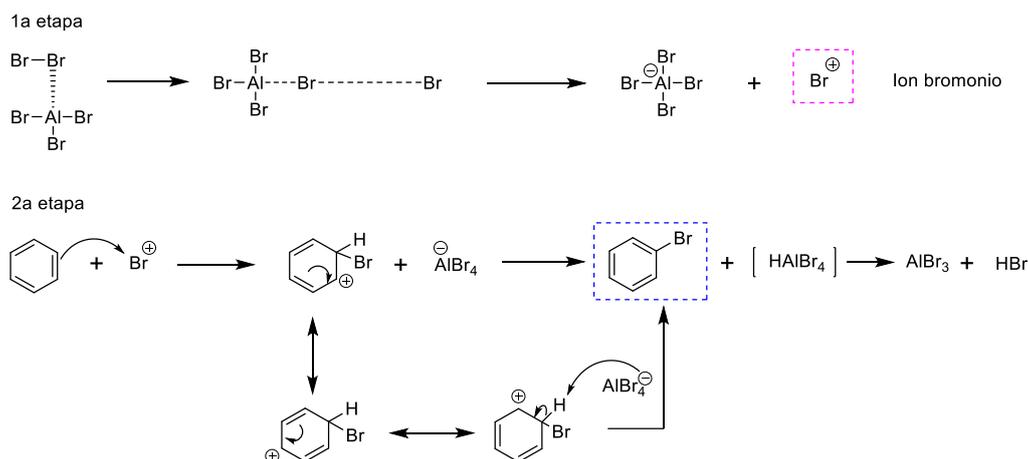
Hay varios reactivos para clorar compuestos aromáticos, por ejemplo, el AlCl_3 o el PCl_3 . El **esquema 119** muestra el mecanismo de la cloración del benceno en dos pasos, donde el primero es la formación del electrófilo (catión cloronio) y el segundo la $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$.



Esquema 119. Mecanismo de la cloración del benceno.

Bromación

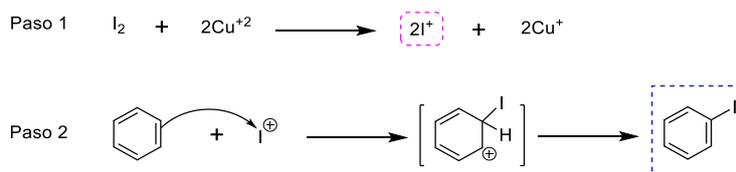
El esquema 120 ilustra el mecanismo de la bromación del benceno utilizando AlBr_3 y bromo molecular para generar el electrófilo (catión bromonio).



Esquema 120. Mecanismo de la bromación del benceno.

Iodación

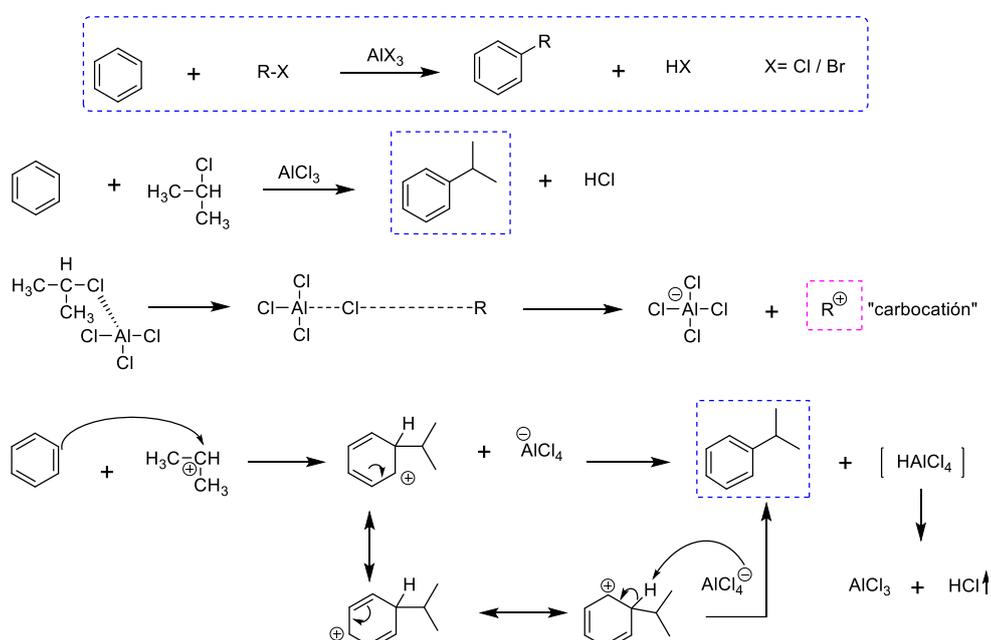
Hay pocos métodos reportados en la literatura en los que se describe cómo llevar a cabo iodaciones de compuestos aromáticos. El catión iodonio es menos estable que los cationes correspondientes a los otros tres halógenos. En consecuencia, este tipo de reacciones son más complicadas. Así que, el electrófilo requiere ser formado *in situ* vía un intercambio catiónico entre el yodo molecular y sulfato de cobre (II) anhidro, **esquema 121**. Una vez formado el electrófilo, el benceno lo ataca bajo un mecanismo típico de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$.

**Esquema 121.** Mecanismo de la iodación del benceno.

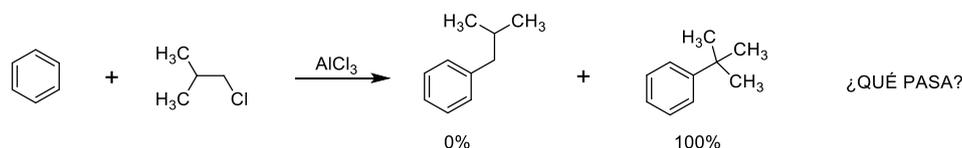
3.5.4 La reacción de Friedel-Crafts

Alquilación de Friedel-Crafts

El benceno y sus derivados reaccionan con los halogenuros de alquilo en presencia de un catalizador (generalmente un ácido de Lewis como el cloruro de aluminio $AlCl_3$ o bromuro de aluminio $AlBr_3$) para producir compuestos aromáticos alquilados. Esta reacción es muy importante desde el punto de vista sintético, pues permite colocar grupos alquilo de forma selectiva en los anillos aromáticos. El **esquema 122** muestra la reacción general de Friedel-Crafts y el mecanismo de dos pasos por el que procede la alquilación.

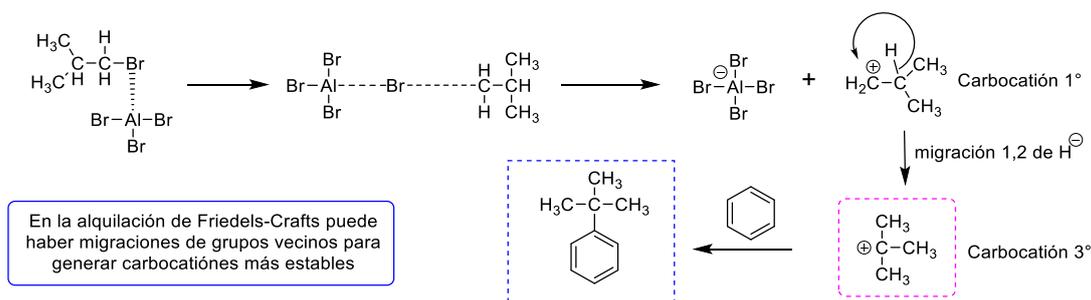
**Esquema 122.** Mecanismo de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts del benceno.

La alquilación de Friedel-Crafts está limitada al uso de halogenuros de alquilo simples. Como puede observarse en el **esquema 123**, el producto deseado no se obtiene. En su lugar, se obtiene un producto sustituido con un grupo alquilo ramificado.

**Esquema 123.** Alquilación de Friedel-Crafts competitiva.

La razón de esta competitividad en la alquilación de Friedel-Crafts es que el intermediario carbocatiónico se estabiliza por migración 1,2 de grupos vecinos, por ejemplo, hidruros, metilos, fenilos u otros sustituyentes que al migrar den lugar a carbocationes más estables. Recuerde la estabilidad de los carbocationes: bencilo > alilo > 3° > 2° > 1° > CH_3 . En las notas de curso de la [química orgánica 1 \(2141070\)](#) se puede encontrar una revisión profunda sobre la estabilidad de los carbocationes con base en las estructuras de resonancia, hiperconjugación y migración de grupos vecinos, que son los mecanismos de estabilización típicos de este tipo de intermediarios de vida corta.

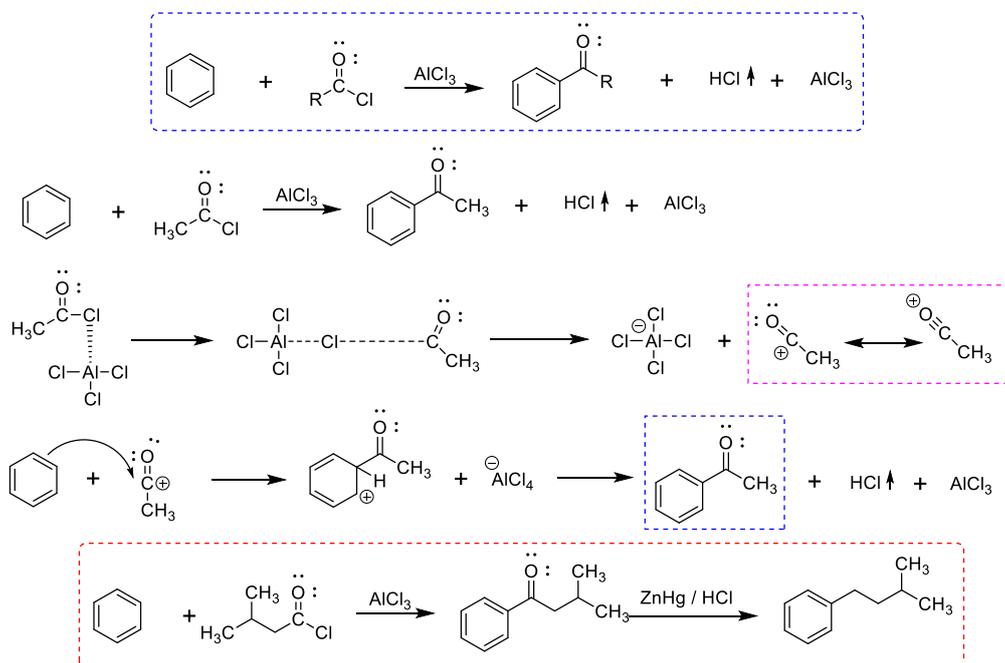
El **esquema 124** muestra la estabilización del intermediario; un carbocatión primario se convierte en uno terciario mediante la migración de un hidruro en el iso-butilo para dar lugar al carbocatión *tert*-butilo, este último reacciona con benceno para dar exclusivamente el *tert*-butilbenceno.



Esquema 124. Estabilización de intermediarios en la alquilación de Friedel-Crafts.

Acilación de Friedel-Crafts

La acilación de Friedel-Crafts tiene dos finalidades principales: 1) introducir sustituyentes acilo a compuestos aromáticos, y 2) resolver el problema de la migración de grupos vecinos en la alquilación de Friedel-Crafts. La reacción requiere de cloruros de ácido, compuestos aromáticos como el benceno y una cantidad catalítica de cloruro de aluminio AlCl_3 , **esquema 125**. Entonces, el mecanismo inicia con la interacción entre el ácido de Lewis y el cloruro de ácido para generar el carbocatión acilo (estabilizado por resonancia), que es atacado por el benceno. Cabe destacar que este intermediario no lleva a cabo migraciones para estabilizarse, por lo que la acilación de Friedel-Crafts produce solo el producto deseado. En una etapa posterior, es posible reducir el carbonilo del grupo acilo para transformarlo en un alquilo. Las reducciones de Wolff-Kishner y Clemmensen son las más utilizadas para este fin.



Esquema 125. Mecanismo de la acilación de Friedel-Crafts.

Restricciones en la reacción de Friedel-Crafts

No existen las vinilaciones ni las arilaciones de Friedel-Crafts debido a que se requeriría la formación de intermediarios muy inestables, por ejemplo, carbocationes vinilo o arilo. Para ponerlo en perspectiva, estas especies serían más inestables que el carbocatión metilo. En el mismo contexto, tanto para la alquilación como para la acilación de Friedel-Crafts existen algunas restricciones en cuanto a los compuestos aromáticos que se pueden utilizar como reactivos de partida. Si bien el benceno se puede alquilar o acilar con facilidad, sus derivados nitrados, por ejemplo, no llevan

a cabo reacciones de Friedel-Crafts por la desactivación del anillo aromático. La factibilidad y orientación en segundas sustituciones se revisará en un tema posterior. La **figura 13** ilustra los sustituyentes con las que las reacciones Friedel-Crafts (alquilaciones y acilaciones) no son compatibles.

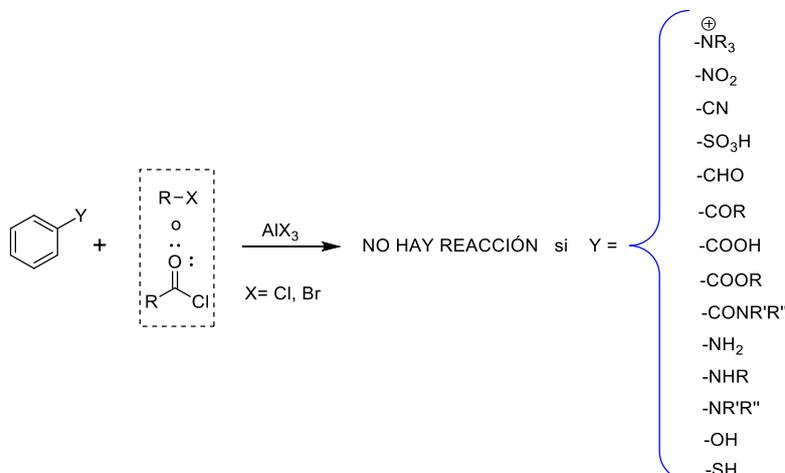


Figura 13. Restricciones para la reacción Friedel-Crafts en segundas sustituciones.

3.6 Orientación de la disustitución electrofílica aromática

Cuando un benceno tiene un primer sustituyente diferente a hidrógeno, es posible colocar un segundo sustituyente con una orientación específica, que va a depender de la naturaleza estereoelectrónica del primero. Antes de discutir la orientación de la S_EAr en segundas sustituciones, conviene mencionar las posiciones relativas con respecto a un primer sustituyente en el sistema bencénico, **figura 14**.

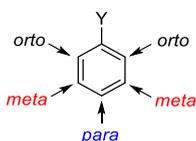
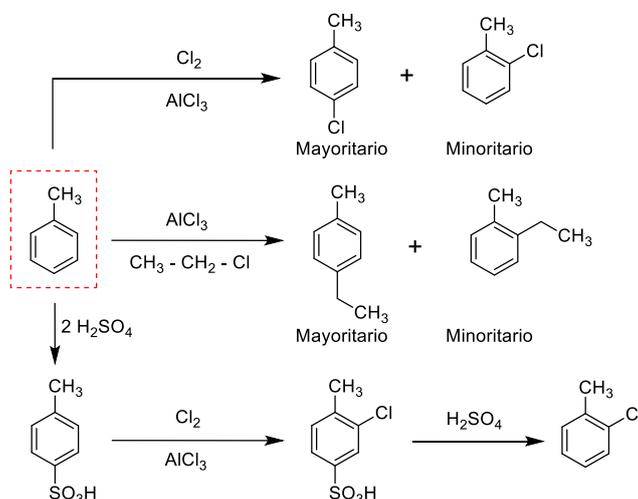


Figura 14. Posiciones relativas en el benceno monosustituido.

El tolueno (PhMe) es un benceno (PhH) en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo metilo (CH₃ o Me). El metilo, como sustituyente en el benceno, es de naturaleza electroinductora, por lo que orienta la segunda sustitución en las posiciones *orto* y *para*, mayoritariamente en la posición *para*, **esquema 126**.



Esquema 126. Segunda sustitución partiendo de tolueno.

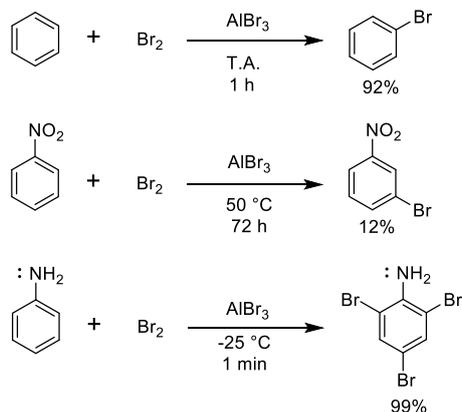
3.6.1 Velocidad de reacción

Con respecto a los sustituyentes nitrogenados en el benceno, el caso de los grupos nitro y amino es de particular interés debido a los efectos inductivo y mesómero radicalmente opuestos. Por un lado, el nitro es uno de los grupos con mayor poder desactivador, mientras que el grupo amino es de los activadores más fuertes. Este efecto repercute en la velocidad ante una eventual segunda sustitución con respecto al benceno de referencia, **figura 15**.



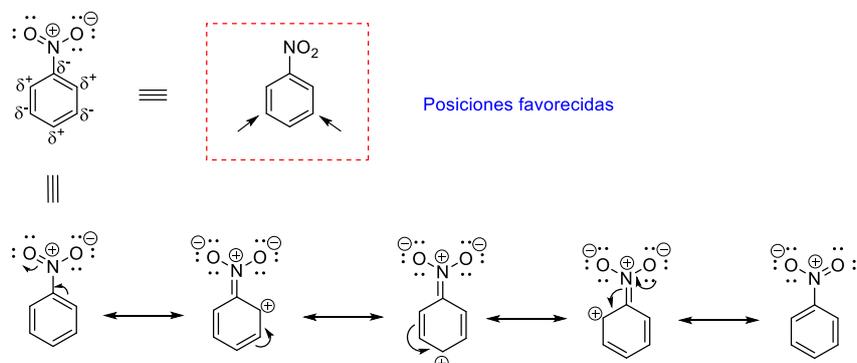
Figura 15. Escala de reactividad relativa para el grupo NO_2 y NH_2 .

El efecto de los sustituyentes nitro (NO_2) y amino (NH_2) en la velocidad de la $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ es tal que el nitrobenzono se bromo con un rendimiento muy bajo; mientras que la anilina lleva a cabo una triple bromación cuantitativa en cuestión de segundos, esquema 127. Cabe destacar que en el grupo nitro, el nitrógeno tiene una carga formal positiva; mientras que, en la anilina, el nitrógeno tiene un par libre que introduce al anillo para activar las posiciones *orto* y *para* por resonancia.



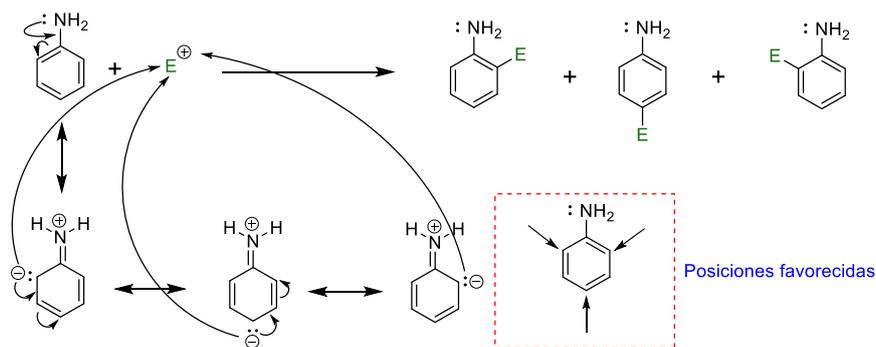
Esquema 127. Bromación de benceno y anilina.

El **esquema 128** ilustra el mecanismo y las estructuras mesoméricas (mesómeras) que explican por qué el grupo nitro como sustituyente del benceno orienta la sustitución electrofílica aromática en la posición *meta* (la única por la que pasa una carga parcial negativa). En el mismo contexto, las estructuras de resonancia explican por qué el nitro es un grupo desactivador fuerte, a través del anillo solo se observan cargas positivas



Esquema 128. Nitrobenzono: grupo nitro desactivante fuerte orientador *meta*.

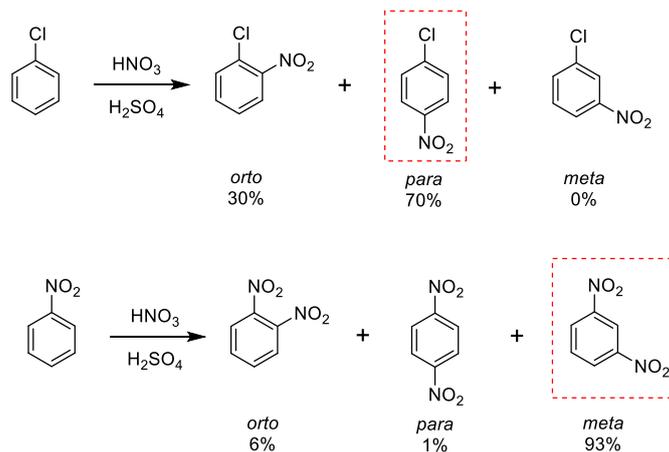
El **esquema 129** ilustra el mecanismo y las estructuras de resonancia que explican la triple sustitución electrofílica aromática partiendo de la anilina:



Esquema 129. Anilina: grupo amino activante fuerte orientador *orto/para*.

3.6.2 Grupos orientadores: *orto*, *meta* y *para*

Básicamente los grupos electroattractores orientan la segunda sustitución en *meta*, y los grupos electrodonadores orientan en *orto* y en *para*. Los mecanismos para la orientación son dos, 1) por efecto de resonancia (en su gran mayoría) y 2) por efecto inductivo en el caso de los sustituyentes alquilo, que carecen de pares de electrones libres para inducir, pero al tener una densidad electrónica negativa (el carbono es más electronegativo que el hidrógeno), transfieren esa densidad de carga a las posiciones *orto* y *para*. El **esquema 130** muestra dos ejemplos.



Esquema 130. Orientación en segundas sustituciones.

Del esquema anterior, nótese que hay una pequeña proporción de los productos *orto*- y *para*-disustituidos que se forman en el caso del grupo nitro, lo que se debe al efecto mesómero (combinación del efecto inductivo con el efecto de resonancia).

La **figura 16** muestra las proporciones en la síntesis de algunos productos disustituidos partiendo de derivados del benceno monosustituidos.

	Orto	Meta	Para	
	40	0	60	} Grupos <i>orto/para</i> directores
	60	0	40	
	30	0	70	
	40	2	58	} Grupos <i>meta</i> directores
	6	93	1	
	20	78	2	

Figura 16. Grupos *orto/para* directores y *meta*-directores.

La figura 17 muestra una lista más extensa de grupos orientadores, además de su fuerza, lo que se relaciona directamente con las velocidades de reacción en las que participan. Cabe resaltar la capacidad de los halógenos para orientar en *orto* y *para*, a pesar de ser desactivadores. Esto se logra por la introducción de uno de sus pares de electrones libre al anillo aromático, como si fueran grupos activantes.

	Activadores fuertes	Activadores moderados	Activadores débiles
Activadores orientadores <i>orto/para</i>	$\begin{matrix} \text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \end{matrix}$	
Desactivadores orientadores <i>meta</i>	$\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \\ \text{N}^+ \\ \\ \text{R}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R} \end{matrix}$
Desactivadores orientadores <i>orto/para</i>	F	Cl Br	$\begin{matrix} \text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{I} \end{matrix}$

Figura 17. Grupos activadores y desactivadores.

3.6.3 Reglas para la disustitución

- 1) Un sustituyente electrodonador activa el anillo bencénico y es un *orto/para* director, figura 18.

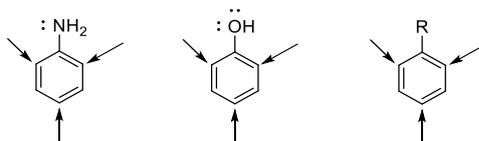


Figura 18. Grupos electrodonadores *orto/para* directores.

- 2) Un halógeno es *orto/para* director debido a que introduce un par de electrones al anillo y los distribuye por resonancia, pero desactiva al sistema aromático por su efecto inductivo electroattractor, figura 19.

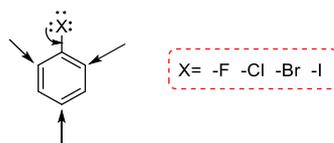


Figura 19. Grupos electroattractores *orto/para* directores.

- 3) Un sustituyente que atrae electrones desactiva el anillo aromático, especialmente las posiciones *orto* y *para*, por lo que favorece la sustitución en orientación *meta*, **figura 20**.

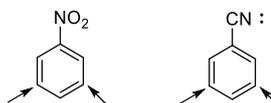


Figura 20. Grupos electroattractores *meta* directores.

- 4) Si dos sustituyentes dirigen al grupo entrante en la misma posición, esta será la posición principal para un eventual tercer sustituyente; es decir, que el efecto es aditivo, **figura 21**.



Figura 21. Efecto orientador aditivo.

- 5) Si dos grupos se oponen en la orientación para introducir un tercer sustituyente, predomina el efecto director del grupo activador más fuerte, **figura 22**. En este caso, el grupo OH (rojo) orienta mejor la segunda sustitución.

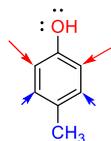


Figura 22. Competitividad de orientación entre sustituyentes electrodonadores.

- 6) Si dos grupos sustituyentes se encuentran en posición relativa *meta*, el anillo no introduce un tercer sustituyente entre ellos, incluso si el anillo está activado; es decir, que la posición *orto* para ambos está bloqueada por impedimento estérico, **figura 23**. De igual forma que en el caso anterior, el grupo OH (rojo) orienta la tercera sustitución dado que es un grupo electrodonador fuerte, a diferencia del CHO, que es electroattractor moderado.

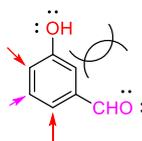


Figura 23. Efecto estérico.

- 7) Si en el anillo aromático hay dos grupos desactivadores independientemente de su posición, difícilmente se podrá llevar a cabo una tercera sustitución. La regla es definitiva cuando ambos sustituyentes son electroattractores fuertes, **figura 24**.

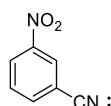
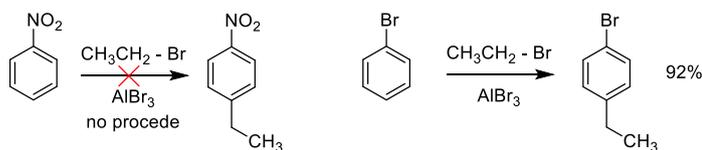


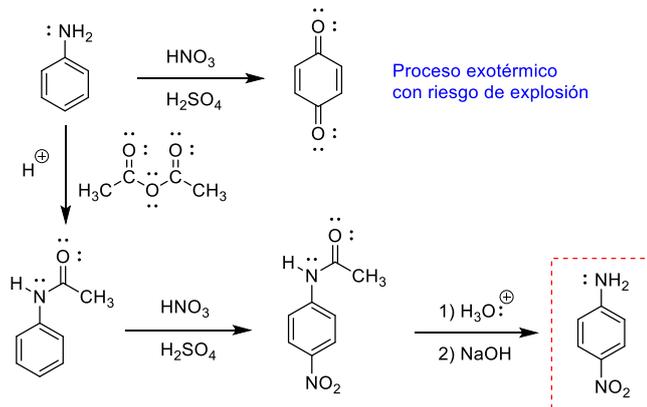
Figura 24. Doble efecto inductivo electroattractor.

- 8) Los grupos desactivadores moderados y fuertes no son compatibles con las reacciones de Friedel-Crafts, **esquema 131**. La excepción a esta regla son los halógenos.



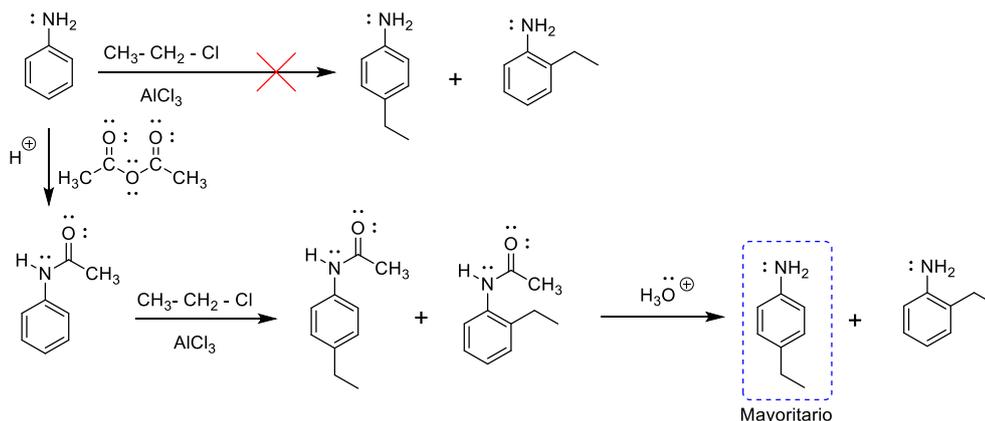
Esquema 131. Reacción de Friedel-Crafts.

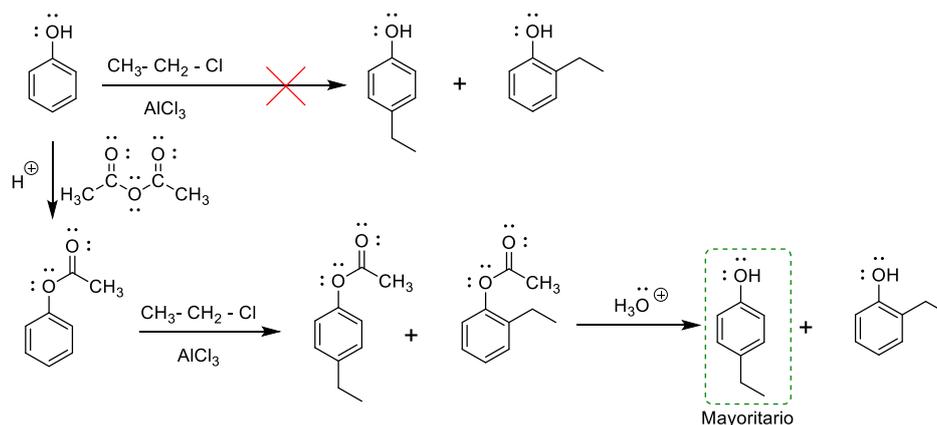
- 9) La anilina, en particular, no se puede nitrar directamente por el método del catión nitronio. El anillo aromático está tan activado que la presencia de los ácidos sulfúrico y nítrico son condiciones fuertemente oxidantes, por lo que se genera la 1,4-ciclohexendienona bajo un proceso altamente exotérmico y explosivo. En su lugar, conviene acetilar el grupo amino, luego nitrar y finalmente desacetilar, **esquema 132**.



Esquema 132. Síntesis de *para*-nitro anilina.

- 10) Al igual que el nitrobeneno, la anilina y el fenol (bencenos sustituidos con grupos electrodonadores fuertes), no llevan a cabo reacciones de Friedel-Crafts, ni acilaciones ni alquilaciones, **esquema 133**. Por ejemplo, la anilina se comporta como base ante la presencia del ácido Lewis y forma la sal de amonio correspondiente, por lo que no hay reacción, ver **figura 13**. Es necesario acetilar el grupo amino y oxidrilo previamente, realizar la reacción de Friedel-Crafts y finalmente desproteger los grupos funcionales.

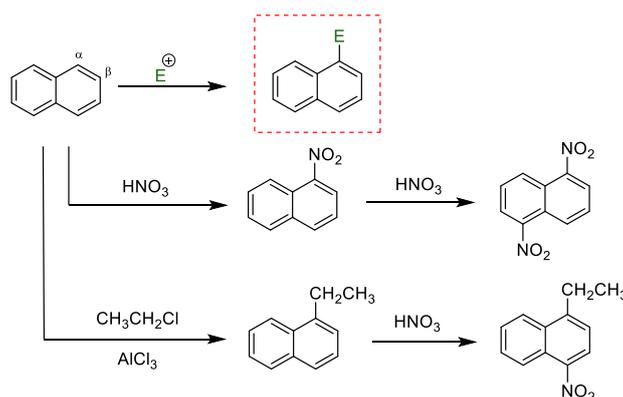




Esquema 133. Reacciones de Friedel-Crafts.

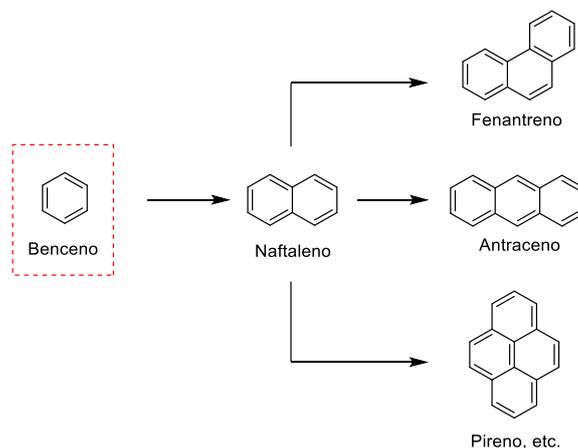
3.7 Síntesis de compuestos aromáticos policíclicos (Reacción de Haworth)

El naftaleno y los sistemas aromáticos policíclicos superiores tienen una reactividad similar al benceno, es decir, que se pueden utilizar para llevar a cabo reacciones de S_EAr , por ejemplo, nitraciones, halogenaciones, reacciones de Friedel-Crafts, etc., **esquema 134**. La posición más reactiva es la α . Si se desea introducir un sustituyente en β , será necesario proteger con el grupo funcional sulfonilo, sustituir en β y luego desproteger α .



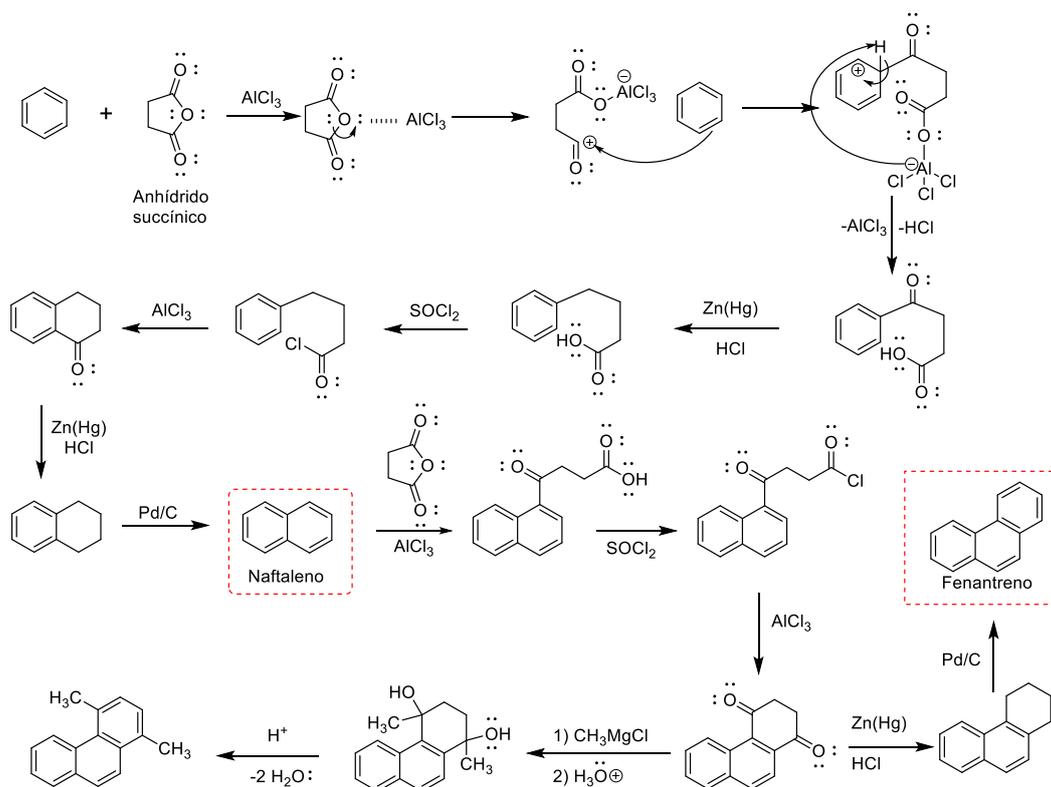
Esquema 134. Reacciones con naftaleno.

La síntesis de Haworth permite fusionar anillos bencénicos a un sistema aromático de partida. Esta reacción, entonces, es útil para sintetizar naftaleno, fenantreno, antraceno, pireno, etc. De hecho, es posible, haciendo uso del sulfonilo como grupo protector, sintetizar a la carta cualquier tipo de sistema aromático policíclico. El **esquema 135** muestra el panorama general de la síntesis de Haworth.



Esquema 135. Fusión de anillos aromáticos.

El **esquema 136** muestra el mecanismo de la síntesis de Haworth, la cual inicia con la combinación de benceno con anhídrido succínico en presencia de cloruro de aluminio para activar el grupo funcional anhídrido.



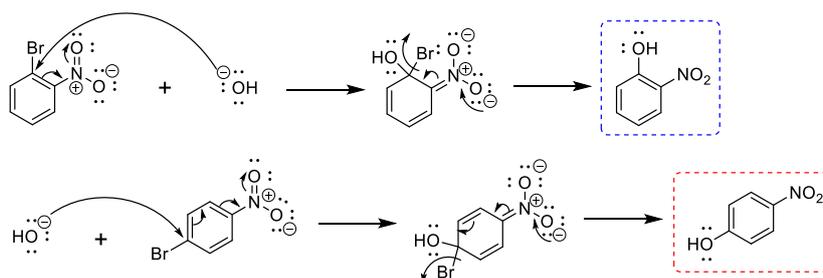
Esquema 136. Mecanismo de la síntesis del naftaleno y fenantreno vía Reacción de Haworth.

3.8 Sustitución nucleofílica aromática

Debido a que los sistemas aromáticos son ricos en densidad electrónica, normalmente se comportan como nucleófilos en las S_EAr . Sin embargo, bajo ciertas condiciones, se pueden comportar como electrófilos débiles y recibir ataques de nucleófilos fuertes vía mecanismos de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr). En este contexto, existen tres formas de llevar a cabo este tipo de reacciones: 1) S_NAr asistida por grupos electroattractores en posición *orto* y *para*, 2) vía bencino y 3) partiendo de sales de diazonio.

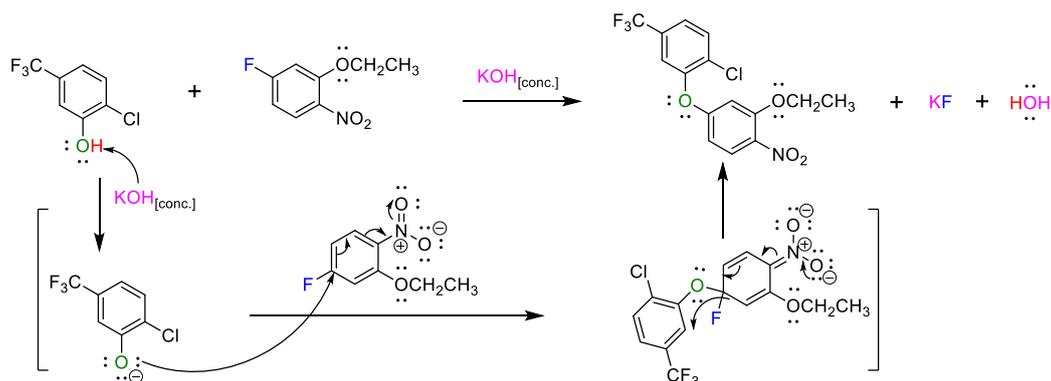
3.8.1 S_NAr asistida por grupos electroattractores en posiciones *orto* y *para*

La S_NAr asistida por grupos electroattractores en posiciones *orto* y *para* requiere de un benceno con un buen grupo saliente y un grupo electroattractor en *orto* o *para*, además de un nucleófilo fuerte, como un anión hidroxilo, ciano o tiol, **esquema 137**. Cabe resaltar que, debido a la alternancia de cargas por efecto de resonancia, no se pueden llevar a cabo S_NAr con grupos salientes y electroattractores en posición relativa *meta*.



Esquema 137. S_NAr asistida por grupos electroattractores en posición *orto* o *para*.

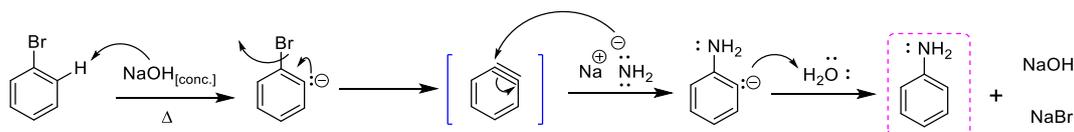
El oxifluoreno, un agente herbicida, se prepara vía una S_NAr asistida por un grupo nitro en la posición *para* como etapa final del proceso de síntesis, **esquema 138**.



Esquema 138. Síntesis de oxifluoreno vía una S_NAr asistida por un grupo nitro en la posición *para*.

3.8.2 S_NAr vía bencino

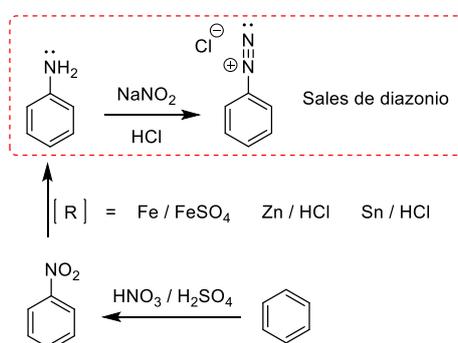
El bencino es un intermediario de vida corta, análogo al benceno, con fórmula mínima C_6H_4 , que posee un carácter fuertemente electrofílico. El bencino se genera al adicionar una base al clorobenceno, bromobenceno o iodobenceno. Posteriormente, un nucleófilo fuerte ataca en cualquiera de las dos posiciones electrofílicas para generar el producto de sustitución después de una neutralización ácido-base. Como puede observarse, la reacción S_NAr vía bencino es una combinación de una eliminación con una adición, **esquema 139**.



Esquema 139. S_NAr vía bencino.

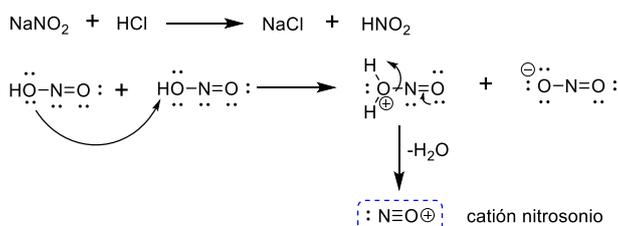
3.8.3 S_NAr vía sales de diazonio

La anilina reacciona con una mezcla de nitrito de sodio en ácido clorhídrico para generar sales de diazonio, **esquema 140**. Estas sales son excelentes sustratos para llevar a cabo sustituciones nucleofílicas aromáticas y acoplamiento diazótico, dependiendo de la dureza del nucleófilo.

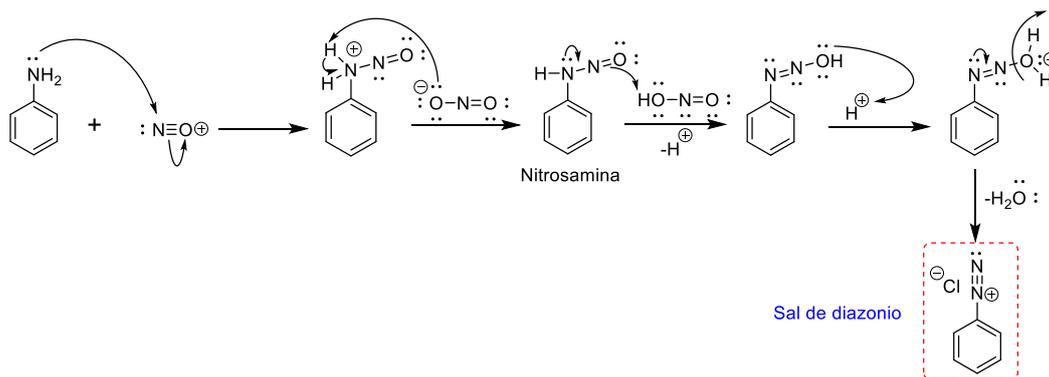


Esquema 140. Síntesis de sales de diazonio.

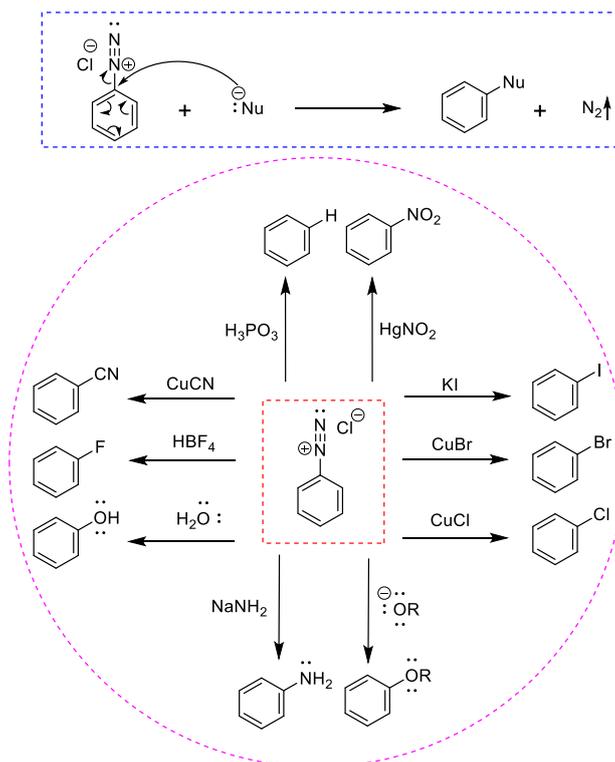
La síntesis de las sales de diazonio a partir de la anilina se lleva a cabo bajo un proceso de tres etapas: 1) formación del catión nitrosonio, 2) nitrosación y 3) diazotación. En este contexto, el electrófilo es el catión nitrosonio (NO^+), que se forma por la deshidratación de un ácido nitroso a expensas de otro ácido nitroso, **esquema 141**. A veces se requiere de la catálisis de un ácido más fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico.

**Esquema 141.** Formación del catión nitroso.

Posteriormente, el grupo NH₂ de la anilina ataca al electrófilo para generar una nitrosamina, con lo que concluye la etapa de nitrosación. La tercera etapa es la diazotación, que consiste en la formación de la sal de diazonio, **esquema 142**.

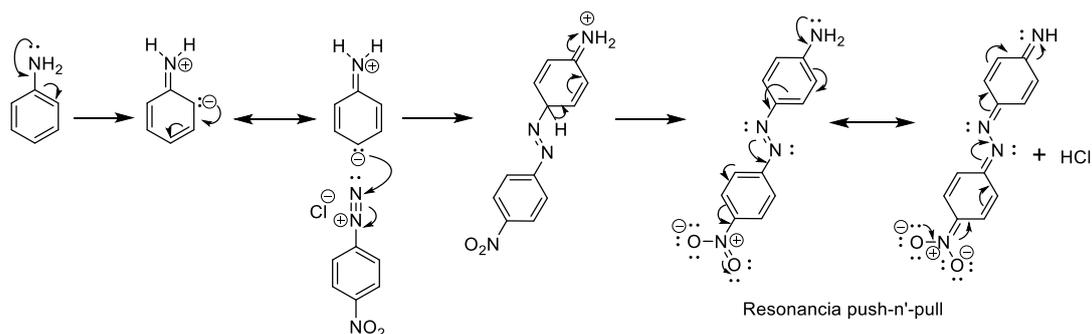
**Esquema 142.** Nitrosación-diazotación: formación de las sales de diazonio.

El **esquema 143** muestra la versatilidad de las sales de diazonio y el mecanismo por el cual son atacadas por nucleófilos vía reacciones de S_NAr. Las reacciones de las sales de diazonio con sales de cobre (I) para llevar a cabo cloraciones y bromaciones reciben el nombre de Sandmeyer, en honor al investigador que las reportó por vez primera. La gran electrofilia de las sales de diazonio se debe al potencial químico generado por el diazo como grupo saliente, el cual se convierte en una estable molécula de nitrógeno.

**Esquema 143.** Reacciones de S_NAr con sales de diazonio.

3.9 Reacciones de acoplamiento diazónico

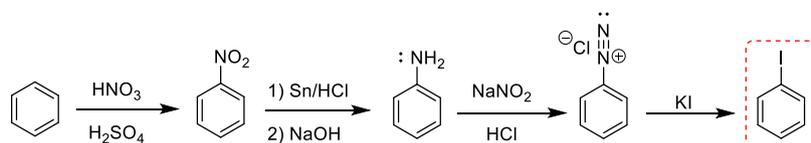
Como puede observarse en el **esquema 143**, los nucleófilos que atacan a las sales de diazonio son duros, es decir, son pequeños y tienen gran densidad de carga. Sin embargo, las sales de diazonio tienen dos sitios electrofílicos, uno duro y uno blando. El primero, permite reacciones de S_NAr ; mientras que el segundo da lugar a la formación de compuestos tipo diazo mediante un mecanismo conocido como acoplamiento diazónico o azocoplación. El **esquema 144** muestra un ejemplo partiendo de anilina y la sal sódica del 4-nitrofenil diazonio. Estos procesos son útiles a nivel industrial para la preparación de colorantes y moléculas con actividad óptica por medio de mecanismos de resonancia tipo push and pull.



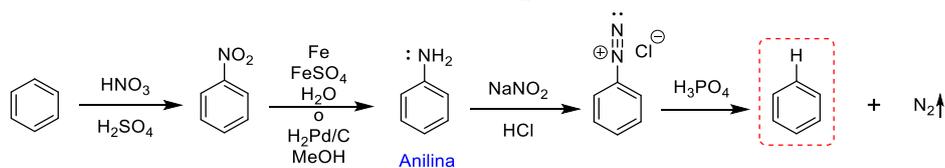
Esquema 144. Acoplamiento diazónico.

3.10 Síntesis de compuestos aromáticos

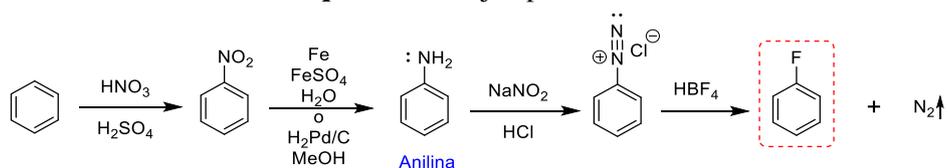
Los siguientes esquemas muestran ejemplos resueltos de procesos sintéticos multietapas, en los que se preparan varios compuestos aromáticos polisustituídos y polifuncionalizados.



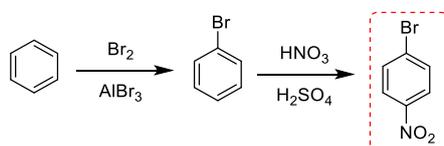
Esquema 145. Ejemplo resuelto.



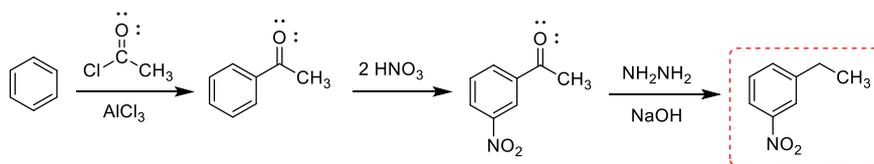
Esquema 146. Ejemplo resuelto.



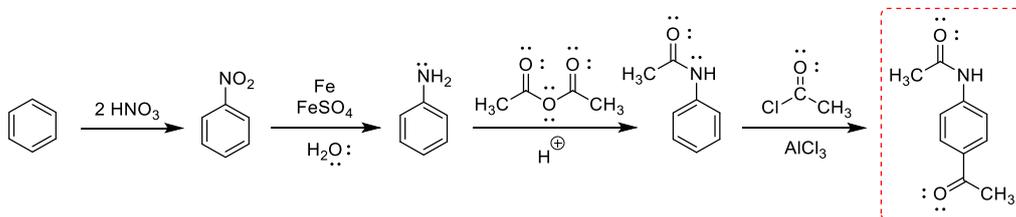
Esquema 147. Ejemplo resuelto.



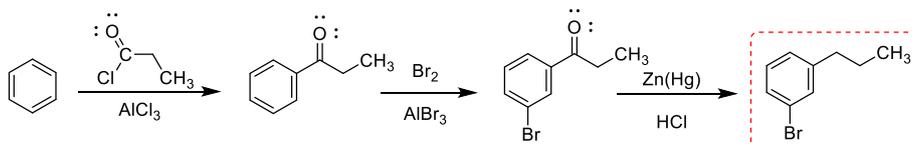
Esquema 148. Ejemplo resuelto.



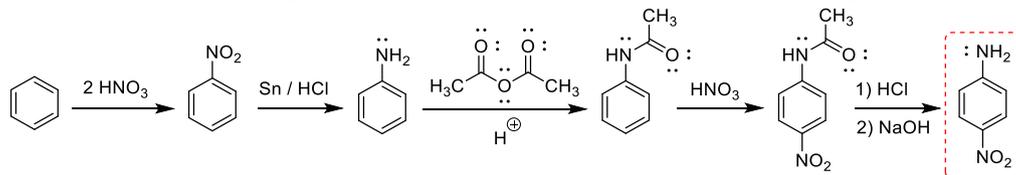
Esquema 149. Ejemplo resuelto: Reducción Wolff-Kishner del grupo carbonilo.



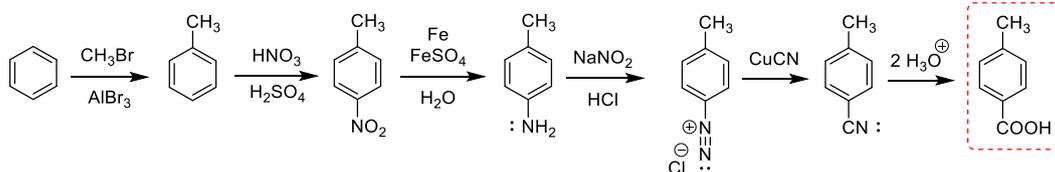
Esquema 150. Ejemplo resuelto.



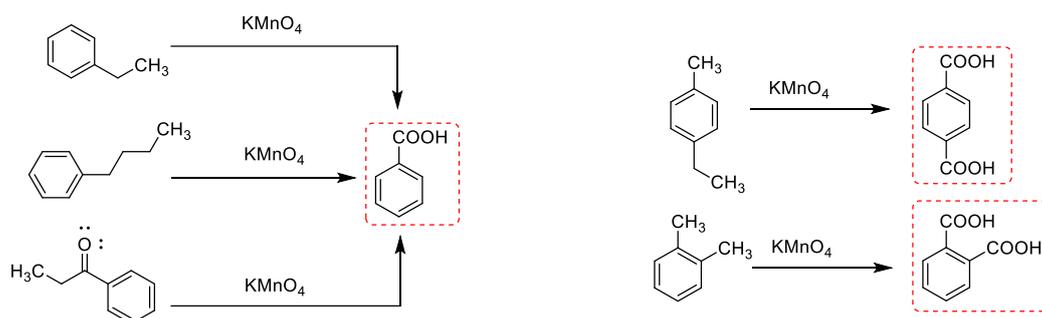
Esquema 151. Ejemplo resuelto: Reducción de Clemmensen del grupo carbonilo.



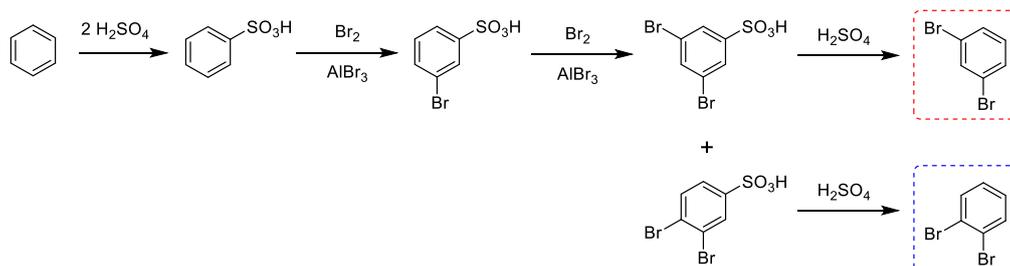
Esquema 152. Ejemplo resuelto.



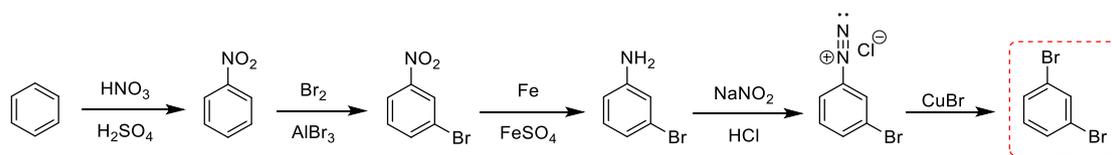
Esquema 153. Ejemplos resueltos.



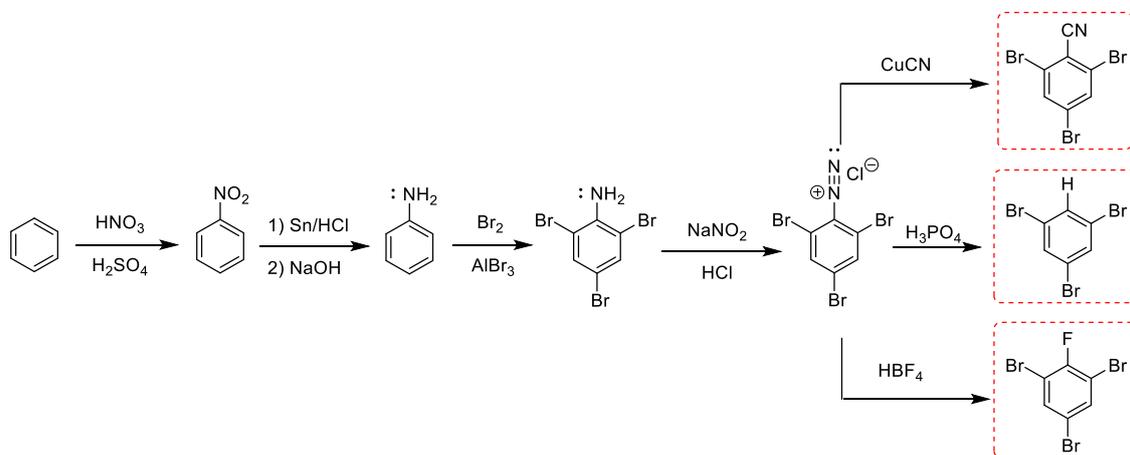
Esquema 154. Ejemplo resuelto.



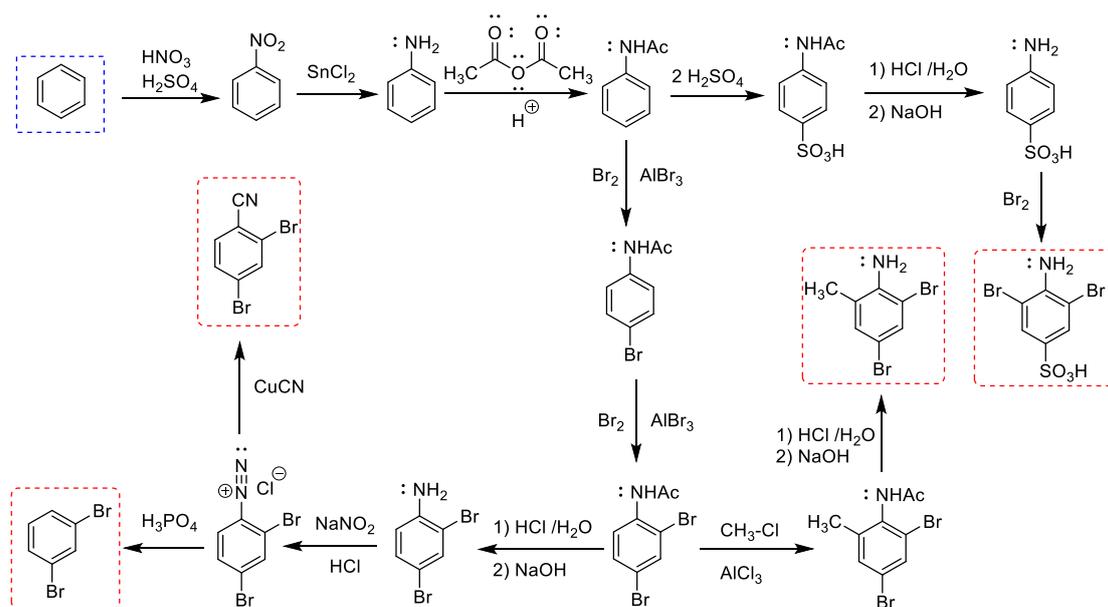
Esquema 155. Ejemplo resuelto.



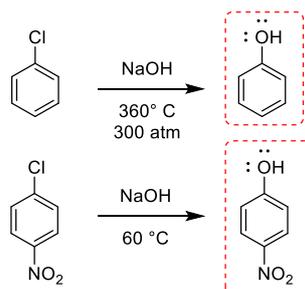
Esquema 156. Ejemplo resuelto.



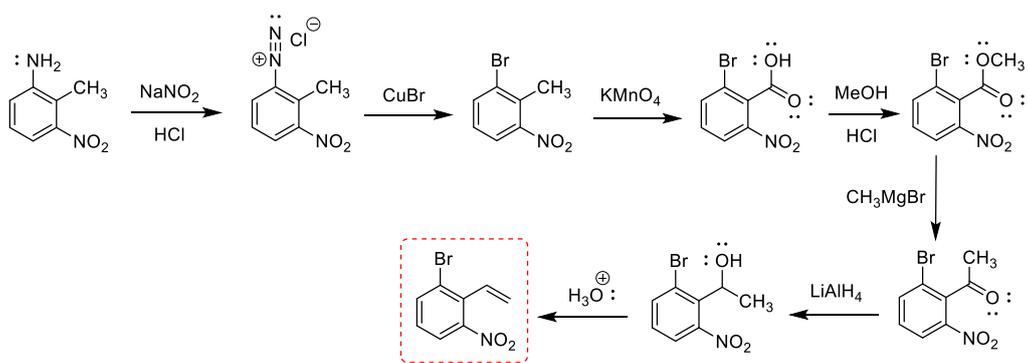
Esquema 157. Ejemplo resuelto.



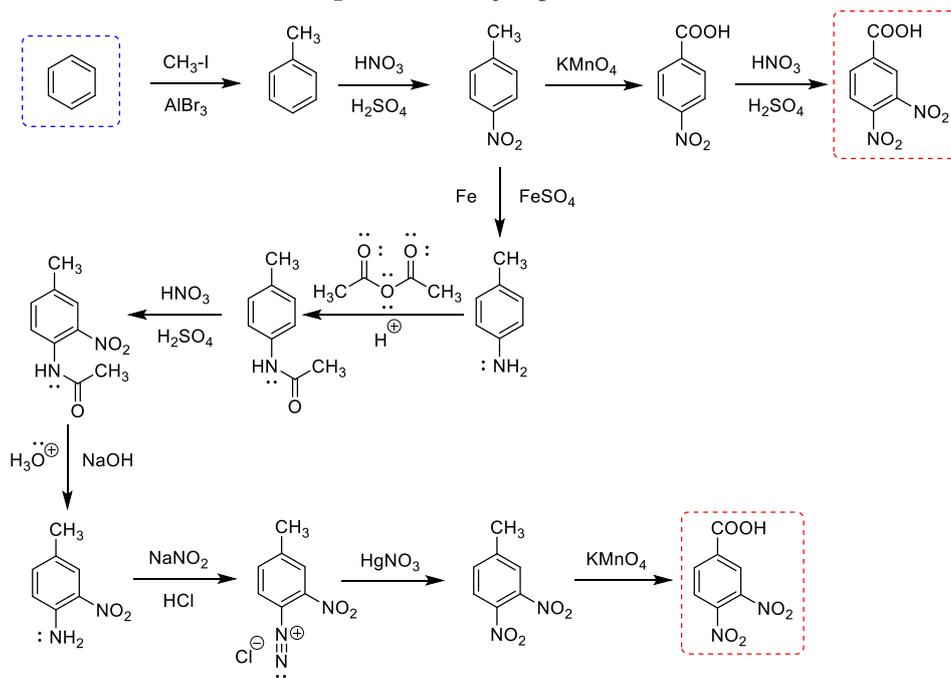
Esquema 158. Ejemplo resuelto.



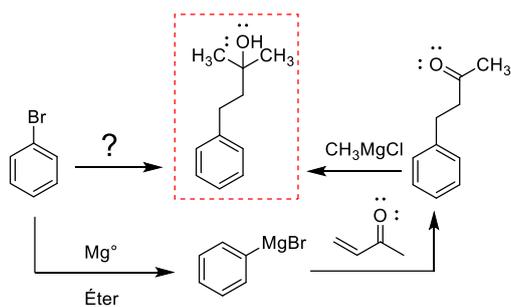
Esquema 159. Ejemplo resuelto.



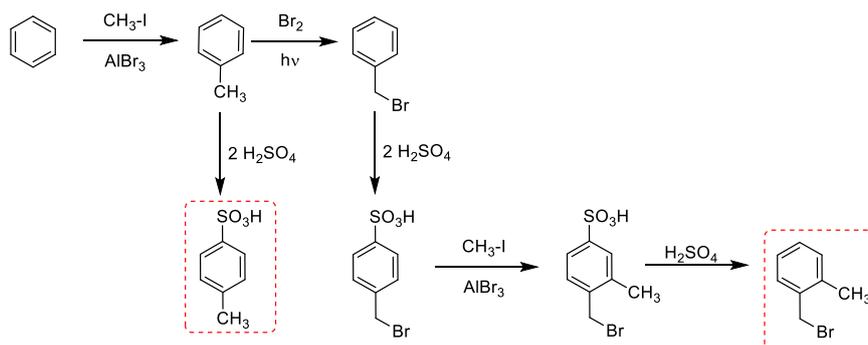
Esquema 160. Ejemplo resuelto.



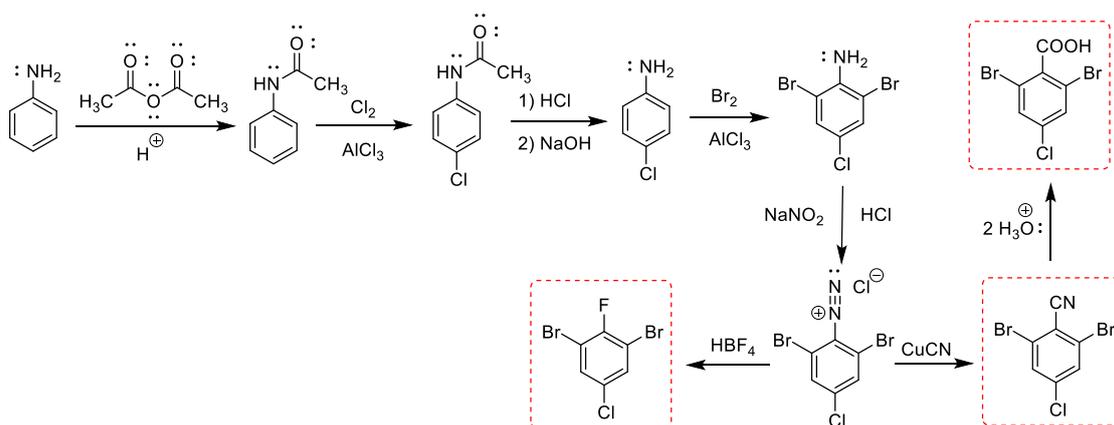
Esquema 161. Ejemplo resuelto.



Esquema 162. Ejemplo resuelto.



Esquema 163. Ejemplo resuelto.



Esquema 164. Ejemplo resuelto.

Primaria

- McMurry J. Química Orgánica, 9ª ed.; Cengage Learning: México, 2018.
- Wade L.G. Jr. Química Orgánica, 9ª ed.; Pearson; México 2016.
- Carey F.A. Química Orgánica, 9ª ed.; Mac Graw Hill: México, 2014.

Secundaria

- Bruice P.Y. Fundamentos de Química Orgánica, 3ª ed.; Pearson; México 2015.
- Solomons G. Química Orgánica, 3ª ed.; Limusa-Wiley: México, 2014.
- Klein D. Química Orgánica, 1ª ed.; Medica Panamericana: España 2013
- Fernández G. Nomenclatura en Química Orgánica, 1ª ed.; Academia Minas: España 2011.
- Bruice P.Y. Química Orgánica 5ª ed.; Pearson Education: México 2008.
- Ege S. Química Orgánica 1ª ed.; Reverté: España 2004.

