

CAPÍTULO 1

Compuestos carbonílicos

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

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

Tipos de compuestos carbonílicos

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

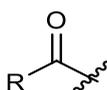


Figura 1.1. Estructura del grupo acilo.

Los compuestos carbonílicos se pueden dividir en dos grandes grupos:

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

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

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

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

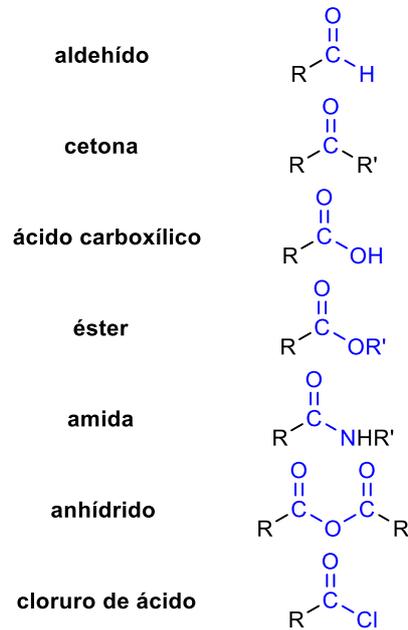


Figura 1.2. Tipos de compuestos carbonílicos.

Estructura del grupo carbonilo

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

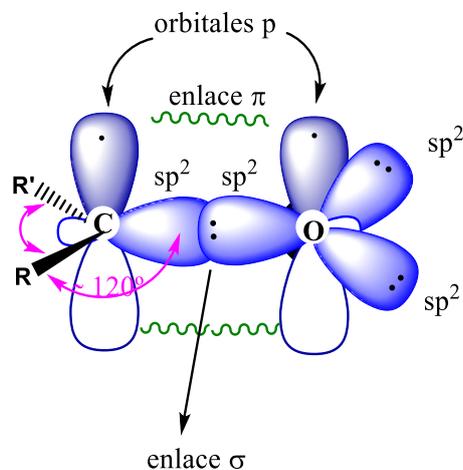


Figura 1.3. Dibujo de orbitales del grupo carbonilo (se omiten los orbitales sp^2 que enlaza al C con R y R').

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

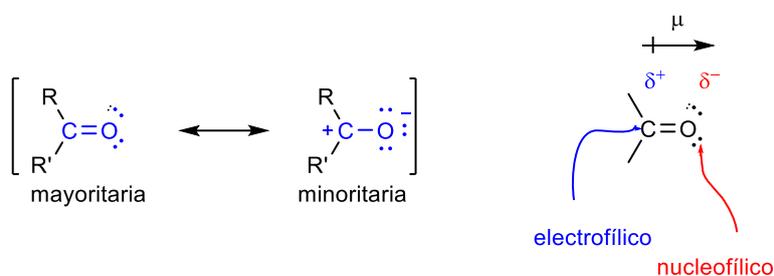


Figura 1.4. Resonancia y polaridad del carbonilo.

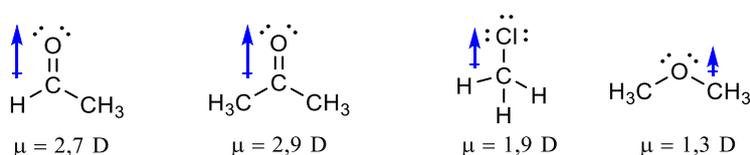


Figura 1.5. Comparación del momento dipolar de compuestos carbonílicos con otros compuestos.

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

Propiedades físicas de aldehídos y cetonas

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

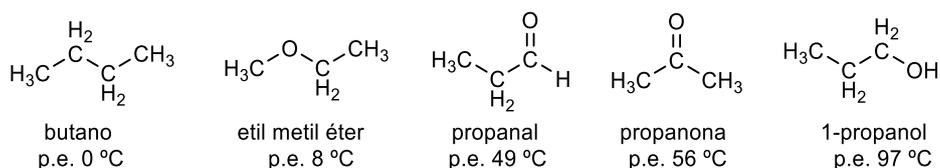


Figura 1.6. Comparación de puntos de ebullición de propanona y propanal con otros compuestos de similar peso molecular

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

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

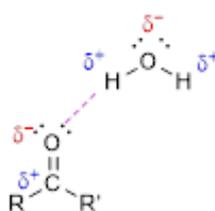


Figura 1.7. Puentes de hidrógeno entre compuestos carbonílicos y agua

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

Tabla 1.1. Solubilidad en agua de diferentes compuestos carbonílicos

Aldehídos y cetonas en la naturaleza y en la industria química

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

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

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

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

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

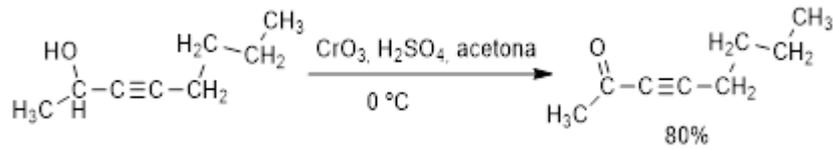
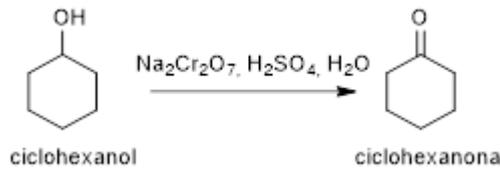
Múltiples compuestos de este tipo son empleados en la síntesis de fármacos y productos de cosmética.

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

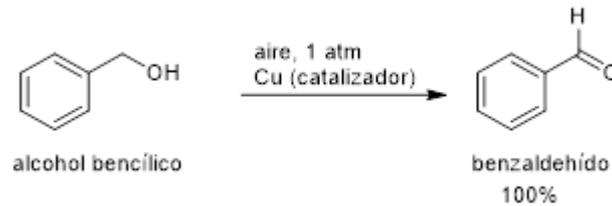
La ciclopentanona y la ciclohexanona, se utilizan como disolventes y en gran medida para la obtención de la caprolactama, un monómero en la fabricación del *Nylon 6* y *Nylon 6,6*.

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

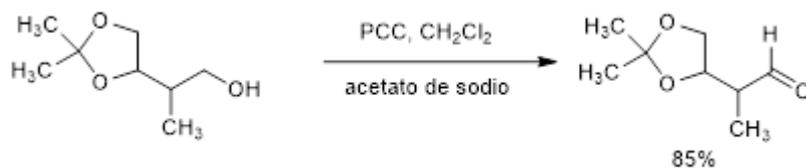
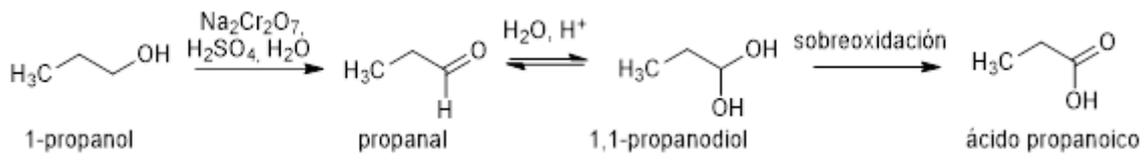
La hidrocortisona es una hormona esteroideal que segregan las glándulas suprarrenales para regular el metabolismo de las grasas, las proteínas y los carbohidratos. (Figura 1.8)



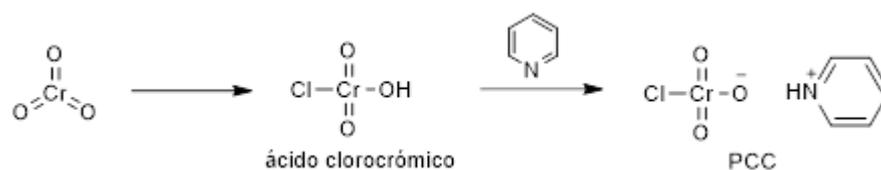
Ejemplo de una reacción considerada “verde”:



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



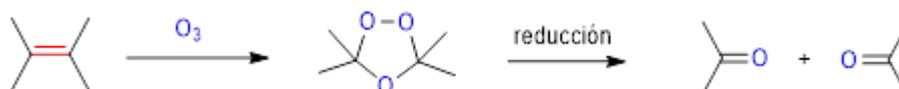
El PCC se puede preparar a partir del ácido clorocrómico, formado por reacción de trióxido de cromo y ácido clorhídrico. La neutralización del ácido clorocrómico con piridina forma el clorocromato de piridinio.



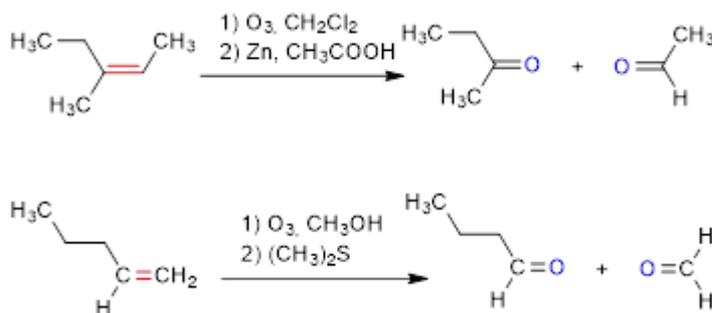
- Ozonólisis de alquenos

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

Reacción general:



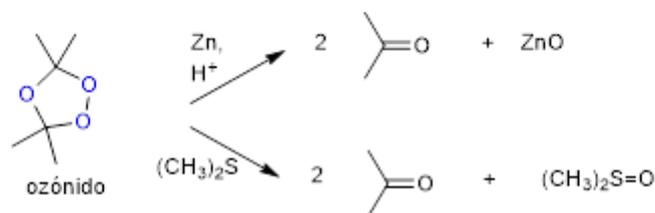
Ejemplo:



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



Reducción:

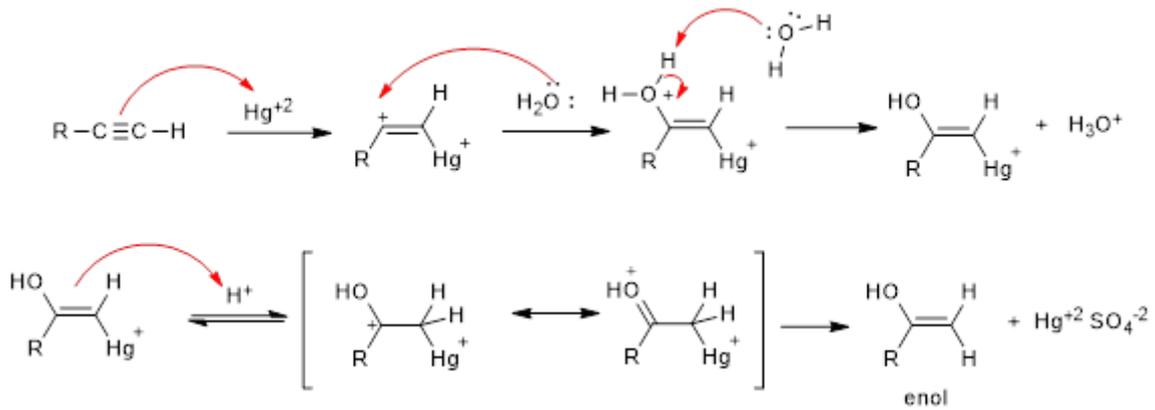


- Hidratación de alquinos:

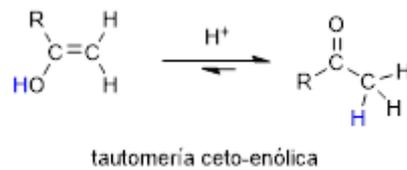
a) Con H₂SO₄ y HgSO₄ en agua (adición tipo Markovnikov):



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

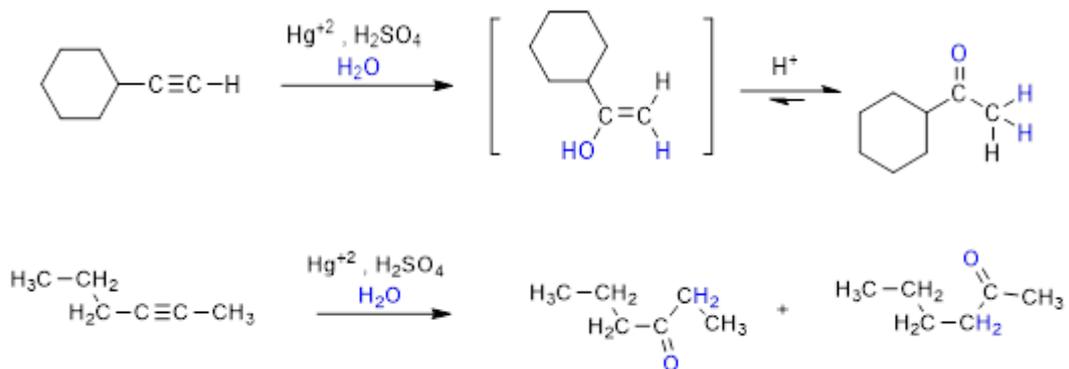


Los enoles tienden a ser inestables y se isomerizan en la forma de cetona mediante el desplazamiento de un protón y un enlace doble. Este tipo de equilibrio rápido se conoce como tautomería ceto-enólica, y lo profundizaremos más adelante.

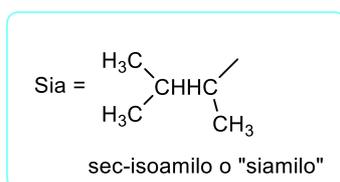
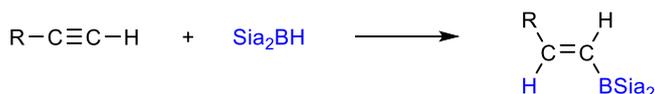


La forma ceto es la que generalmente predomina.

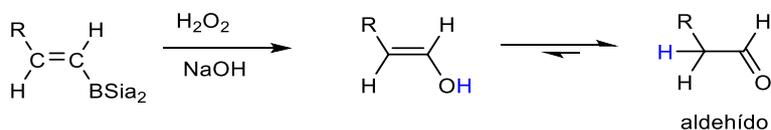
Ejemplo:



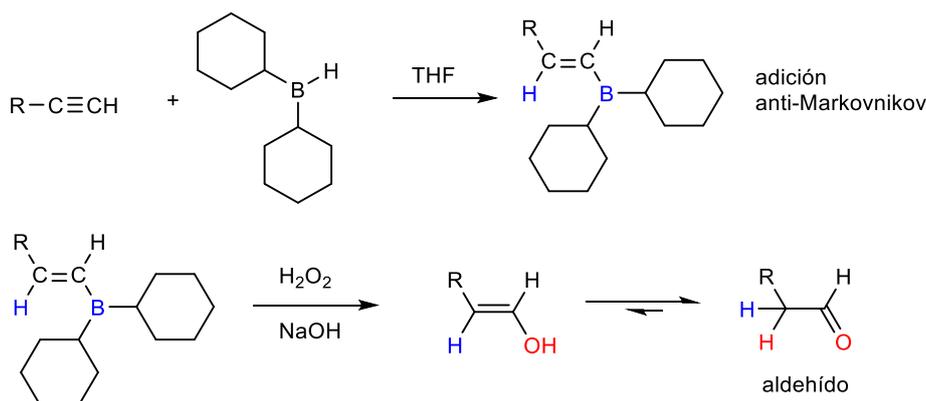
b) Hidroboración – oxidación (adición tipo anti-Markovnikov): debe utilizarse un dialquilborano impedido para evitar la adición de dos moléculas de borano al triple enlace. El di (sec-isoamil) borano, conocido como “disiamilborano”, se adiciona al enlace triple sólo una vez para formar un vinilborano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



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



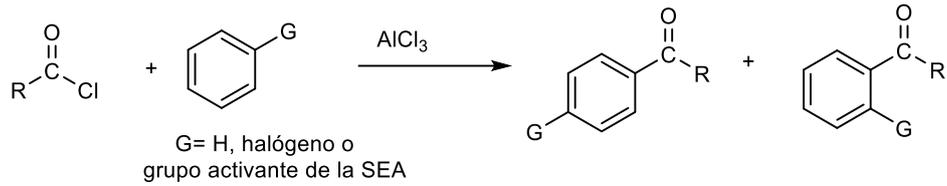
Otro borano muy utilizado es el dicitclohexilborano:



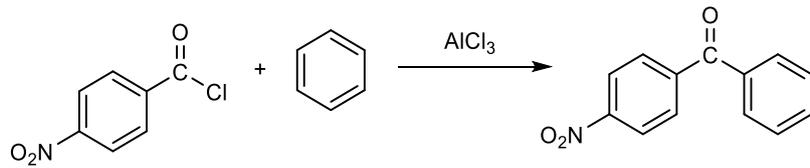
La reacción es regioselectiva ya que el átomo de boro se une al carbono menos sustituido (anti-Markovnikov). La adición es *syn*, el H y el B se unen por el mismo lado.

- Acilación de Friedel y Crafts

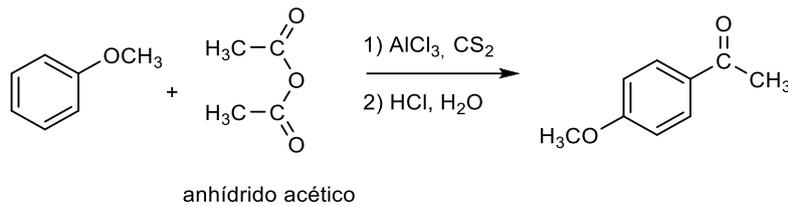
Es una sustitución electrofílica aromática (SEA), donde se sustituye un protón por el ión acilio.



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



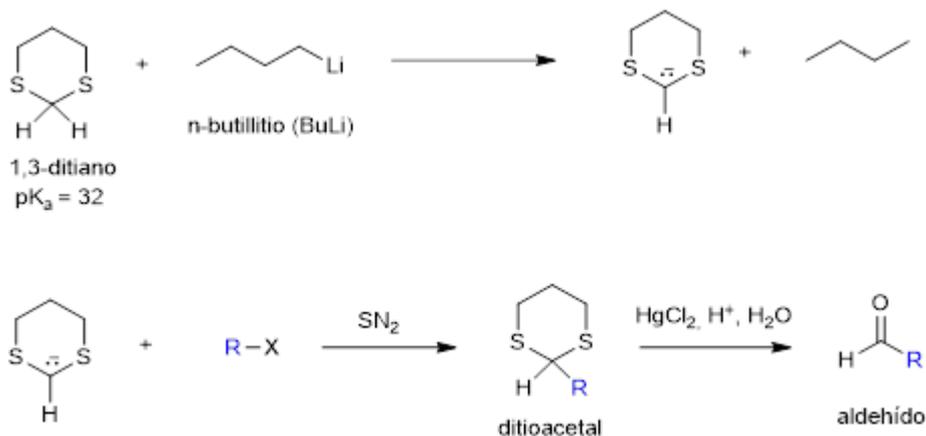
El reactivo acilante también puede ser un anhídrido:



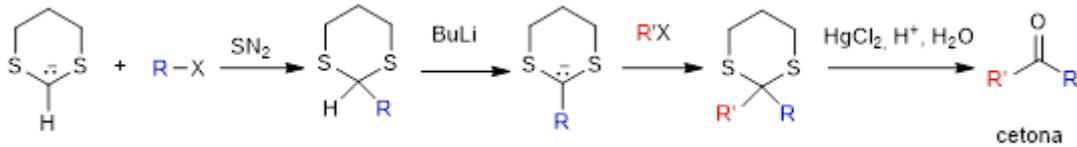
Otros métodos de obtención

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

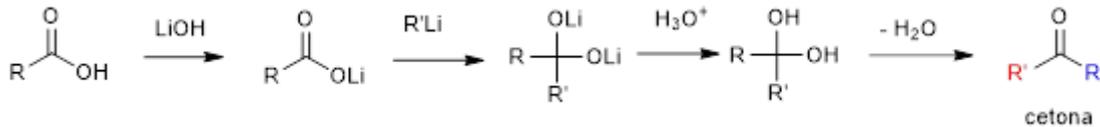
En el caso de aldehídos:



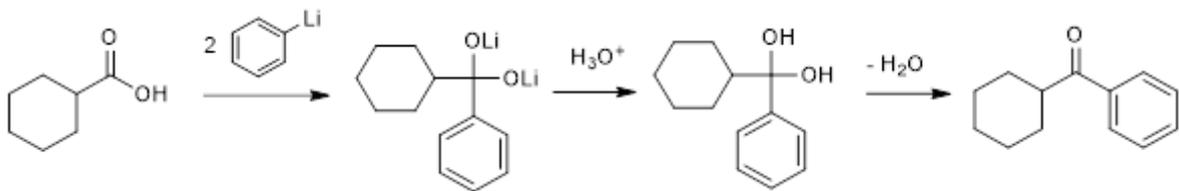
En el caso de cetonas:



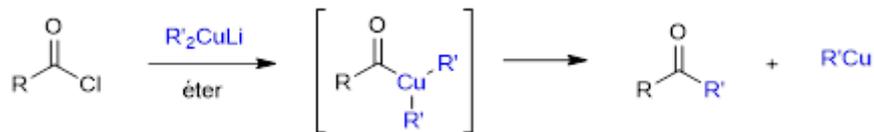
- A partir de ácidos carboxílicos y reactivos organolíticos.



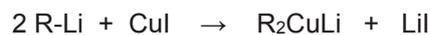
Es habitual colocar dos moles del reactivo organolítico por cada mol del ácido carboxílico en lugar de preformar el carboxilato de litio.



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



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

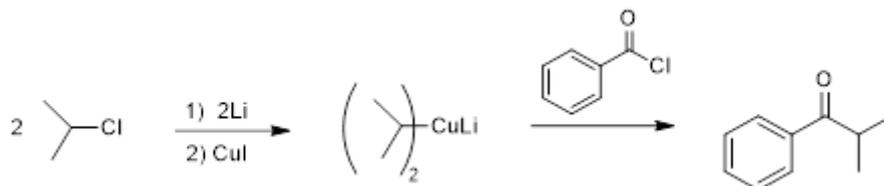


Al igual que ocurría con los reactivos de *Grignard*, no se conoce la estructura exacta de los reactivos organocúpricos; la fórmula anterior representa únicamente la estequiometría observada para la reacción.

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

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

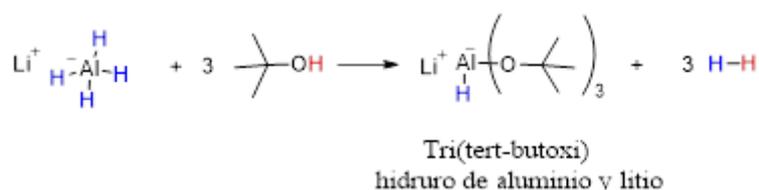
Ejemplo:



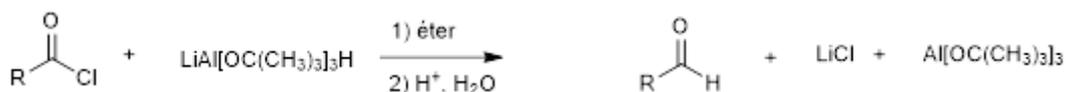
La reacción se realiza por lo general a -78°C en disolución de éter etílico, y con frecuencia los rendimientos son excelentes.

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

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



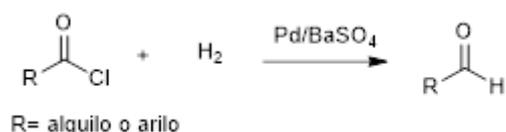
Se neutralizan tres de los hidruros reactivos, por lo que solo queda un hidruro y está impedido. Además, los grupos *tert*-butoxi son atractores de electrones y disminuyen la reactividad del enlace $\text{Al}-\text{H}$.



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

- Reducción de Rosenmund.

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



- Obtención de aldehídos a partir de un éster:

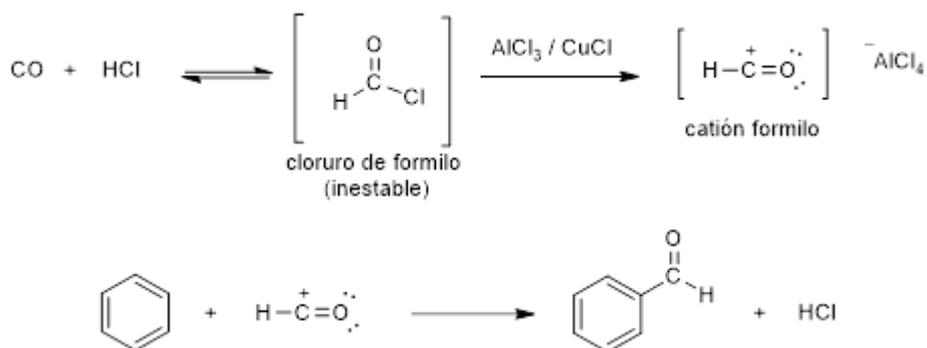
Mediante reducción parcial de un éster por el hidruro de diisobutilaluminio (*DIBALH*).



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

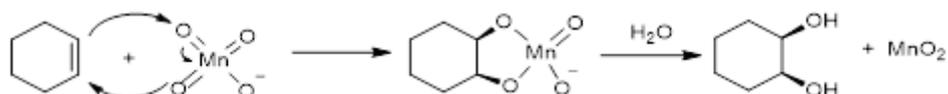
- Formilación de Gatterman-Koch:

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

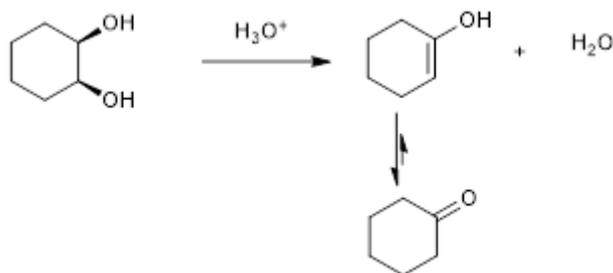


- Deshidratación de dioles vecinales:

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



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



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

Reacciones generales de aldehídos y cetonas

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

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

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

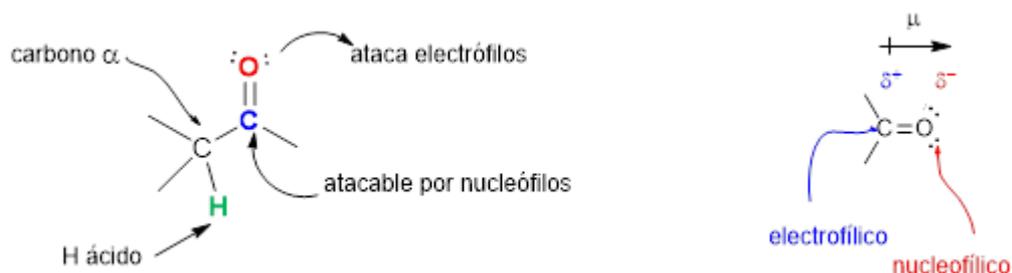


Figura 1.9. Estructura y reactividad del carbonilo

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

Encontramos así las siguientes reacciones generales de aldehídos y cetonas:

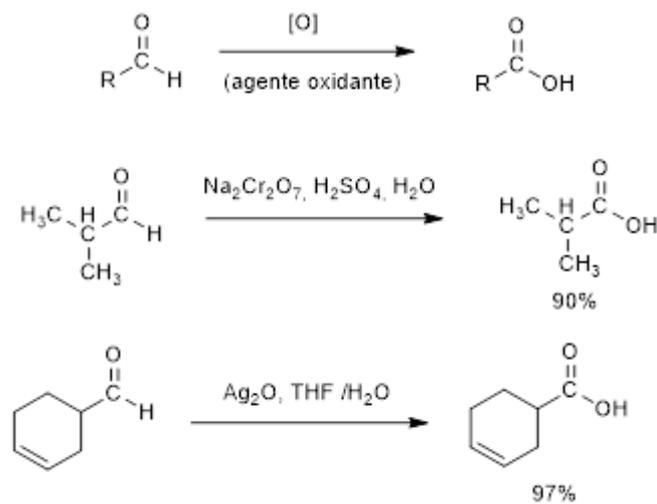
- Reacciones redox
- Reacciones de adición nucleofílica
- Reacciones de sustitución en el carbono alfa (las veremos más adelante).

Reacciones redox de compuestos carbonílicos

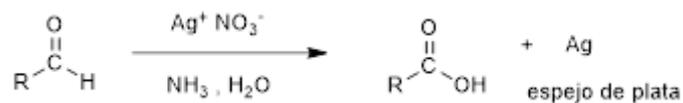
Los aldehídos se oxidan fácilmente, mientras que las cetonas no son oxidadas sino en condiciones muy extremas y con ruptura de enlaces. La reducción se puede llevar a cabo fácilmente tanto en el caso de aldehídos como en el de cetonas, pudiendo obtener alcoholes o alcanos según el reductor empleado.

- Reacciones de oxidación de aldehídos

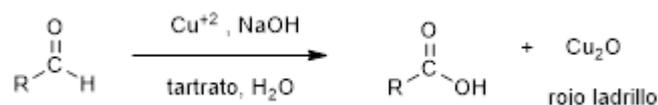
Los aldehídos se oxidan fácilmente a ácidos carboxílicos. Oxidantes suaves, como el óxido de plata, resultan eficaces.



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



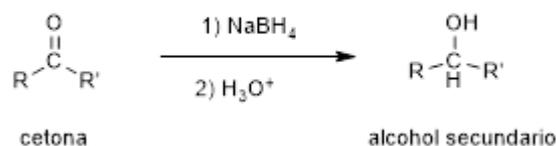
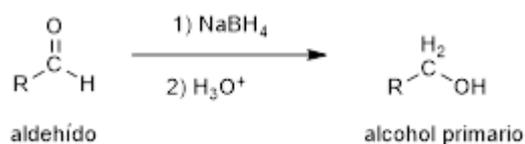
Otro es el *Test de Fehling*, que utiliza CuSO_4 como oxidante, en medio alcalino y se forma un precipitado color rojo ladrillo si estamos en presencia de un aldehído.



- Reacciones de reducción del carbonilo

- a. Reducción de carbonilos a alcoholes

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



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

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

Tabla 1.2. Facilidad hacia la reducción de algunos grupos funcionales

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

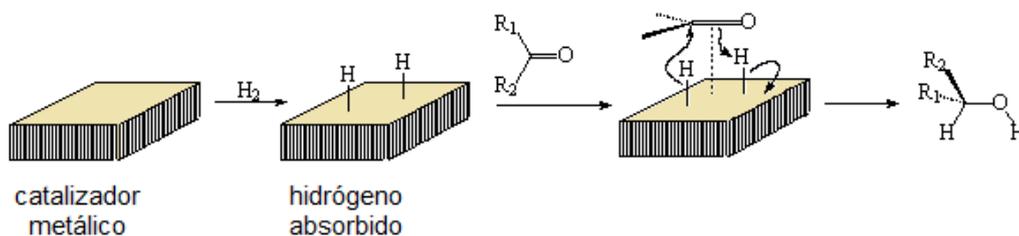


Figura 1.10. Representación de la reacción de hidrogenación catalítica de un compuesto carbonílico.

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

b. Reducción de carbonilos a alcanos

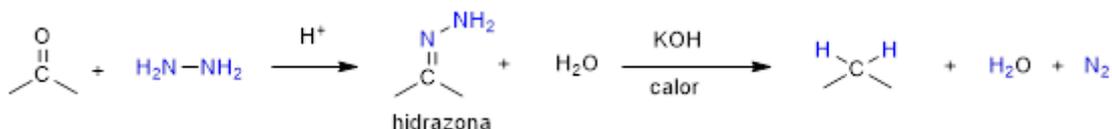
Se puede efectuar en medio ácido (reducción de *Clemmensen*) o en medio alcalino (reducción de *Wolff-Kishner*). Elegiremos una u otra dependiendo de la sensibilidad de los demás grupos funcionales de la molécula al medio ácido o básico.

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



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

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



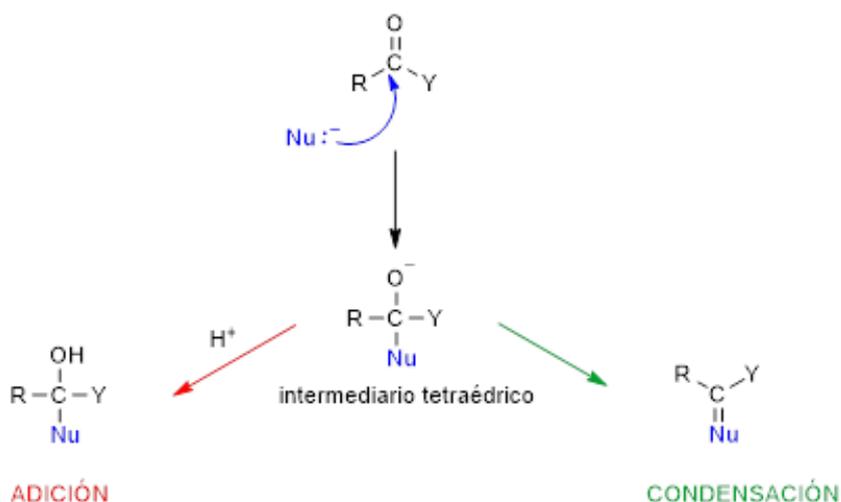
Esta reacción es también una reacción de adición nucleofílica, tema que veremos a continuación.

Reacciones de adición nucleofílica

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

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

Estudiaremos en detalle cada una de estas reacciones.



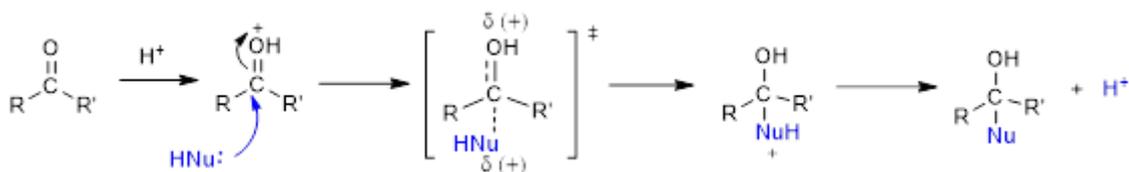
Analicemos en primer lugar la adición nucleofílica a aldehídos y cetonas. Un nucleófilo ataca al átomo de carbono del grupo carbonilo (electrófilo), en una dirección aproximadamente perpendicular al plano de los orbitales sp^2 del carbono carbonílico. El carbono carbonílico experimenta un cambio en la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

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

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

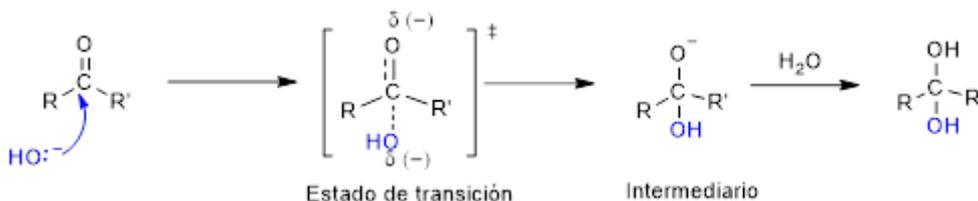
Electrónicamente, el mayor grado de polaridad del grupo carbonilo de los aldehídos los hace más reactivos que las cetonas. La manera más fácil de ver esa diferencia en polaridad es recordando el orden de estabilidad de los carbocationes. Los carbocationes primarios son menos estables que los secundarios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

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

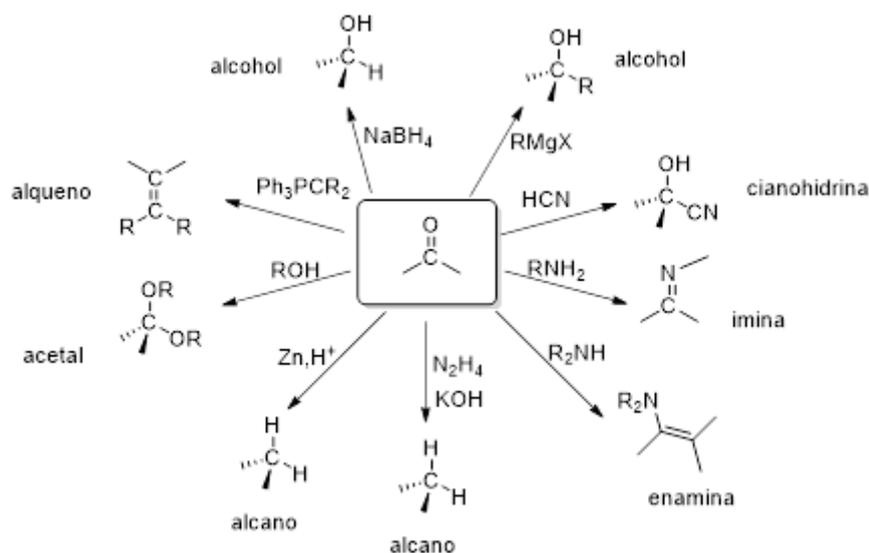


El ácido se regenera, actúa como catalizador de la reacción.

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



Resumen de reacciones de adición nucleofílica en aldehídos y cetonas



Formación de alcoholes

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

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

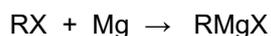
Los detalles exactos de la reducción del grupo carbonilo por hidruros son complejos, ya que el ion hidruro no existe como entidad discreta. Sin embargo, los agentes reductores mencionados, funcionan como si fueran “equivalentes de iones hidruros” y el paso fundamental en la reducción del grupo carbonilo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

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

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

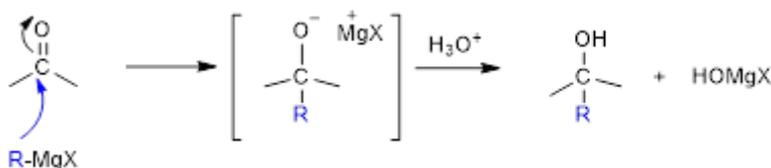
La síntesis de alcoholes por reacción de reactivos de Grignard con cetonas y aldehídos es simplemente una adición nucleofílica. Las adiciones de Grignard suelen ser irreversibles.

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



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

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

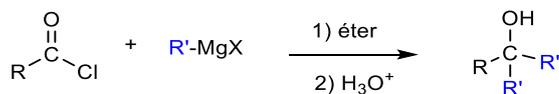


Observemos que se forma un nuevo enlace C—C. (Reacción de construcción). Los aldehídos dan alcoholes secundarios (excepto el formaldehído, que da un alcohol primario), y las cetonas dan alcoholes terciarios.

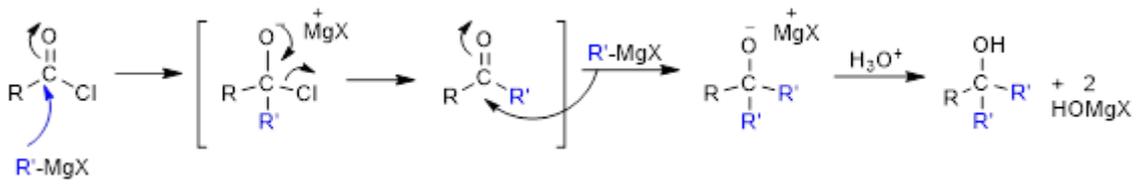
Reacción de Grignard con derivados de ácidos carboxílicos

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

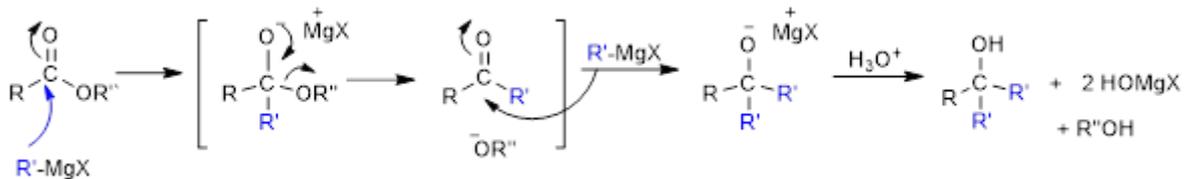
Los halogenuros de ácido con reactivos de Grignard suelen producir alcoholes terciarios en los cuales los dos sustituyentes son idénticos, el mecanismo es igual a la reducción con LiAlH_4 , pasándose por una cetona intermedia, la cual reacciona rápidamente con el segundo equivalente de organometálico,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



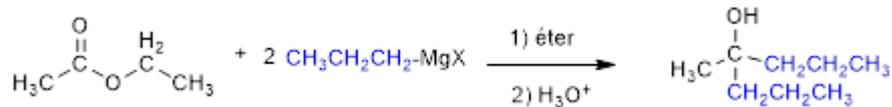
Mecanismo



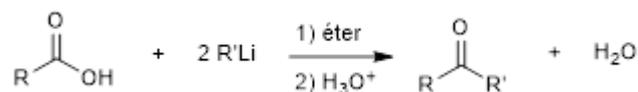
Las reacciones químicas de los reactivos de Grignard con anhídridos y con ésteres son muy similares a las de los halogenuros de ácido, con la única diferencia que estas reacciones son más lentas.



Ejemplo:

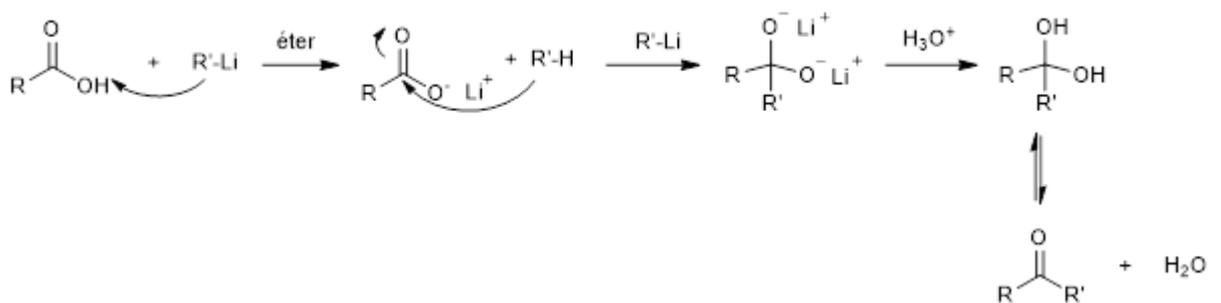


Como vimos anteriormente, los ácidos carboxílicos reaccionan con *reactivos organolíticos*, para dar cetonas, vía la formación del carboxilato correspondiente. A pesar de que el ataque nucleofílico sobre una especie cargada negativamente es difícil, los reactivos organolíticos pueden dar la adición nucleofílica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



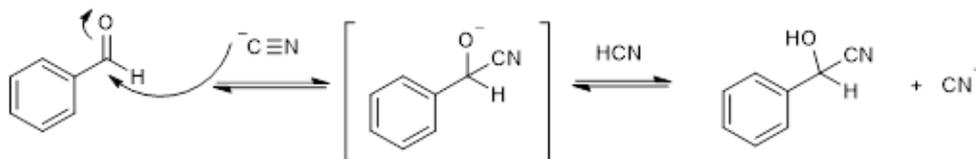
La reacción pasa por un intermedio del tipo dianión del diol geminal el cual es tratado con agua y la deshidratación de este da la correspondiente cetona.

Mecanismo:



Adición Nucleofílica de HCN: *cianohidrin*s

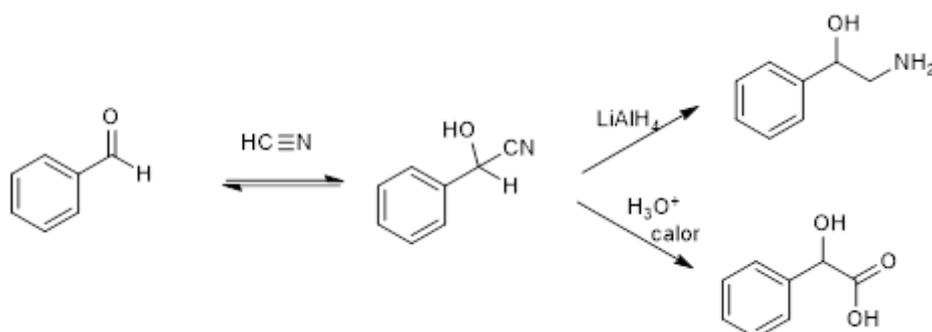
La adición ocurre de manera favorable en los ales y mayoría de cetonas (excepto en las que están muy impedidas). El producto obtenido se denomina **cianohidrina**. La reacción está catalizada por bases (en este caso, cianuro), el mecanismo es el siguiente:



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

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

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



Adición de agua

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

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

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

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

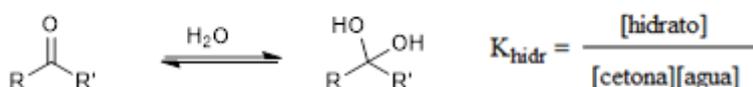
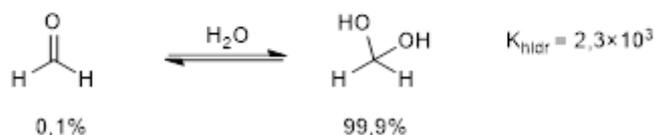
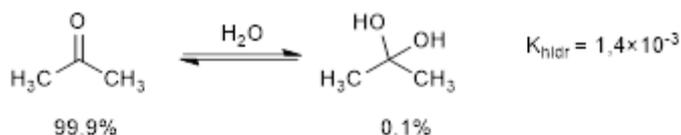


Tabla 1.3. K_{hidr} a 25 °C para algunos aldehídos y cetonas

Ejemplos:



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

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

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

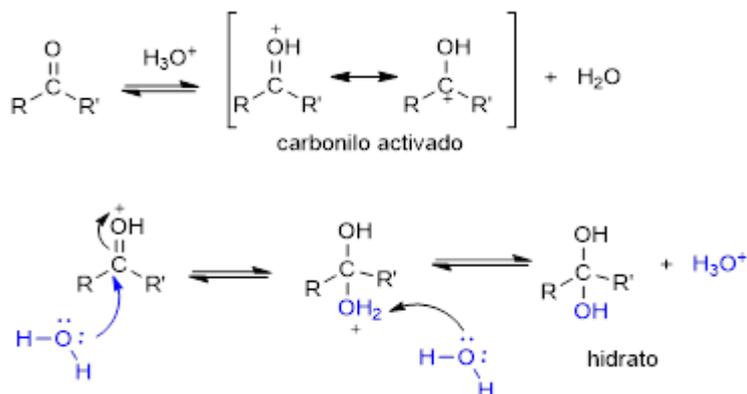
Los efectos electrónicos y estéricos influyen en la velocidad de la hidratación de la misma manera que afectan al equilibrio (Tabla 1.4).

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

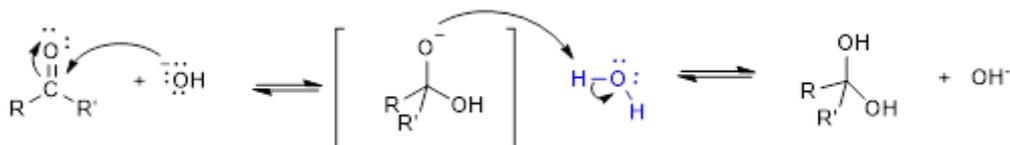
Tabla 1.4. Velocidad relativa de hidratación de algunos aldehídos y cetonas

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

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



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



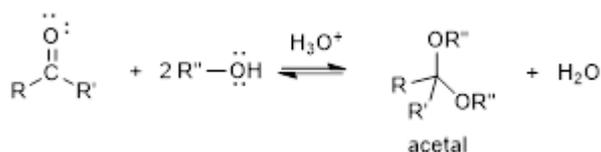
La adición de agua para dar gem-dioles no es una reacción importante desde el punto de vista sintético dado que estos compuestos raramente se aíslan, ya que son inestables y se deshidratan.

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

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

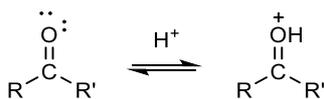
Adición de alcoholes

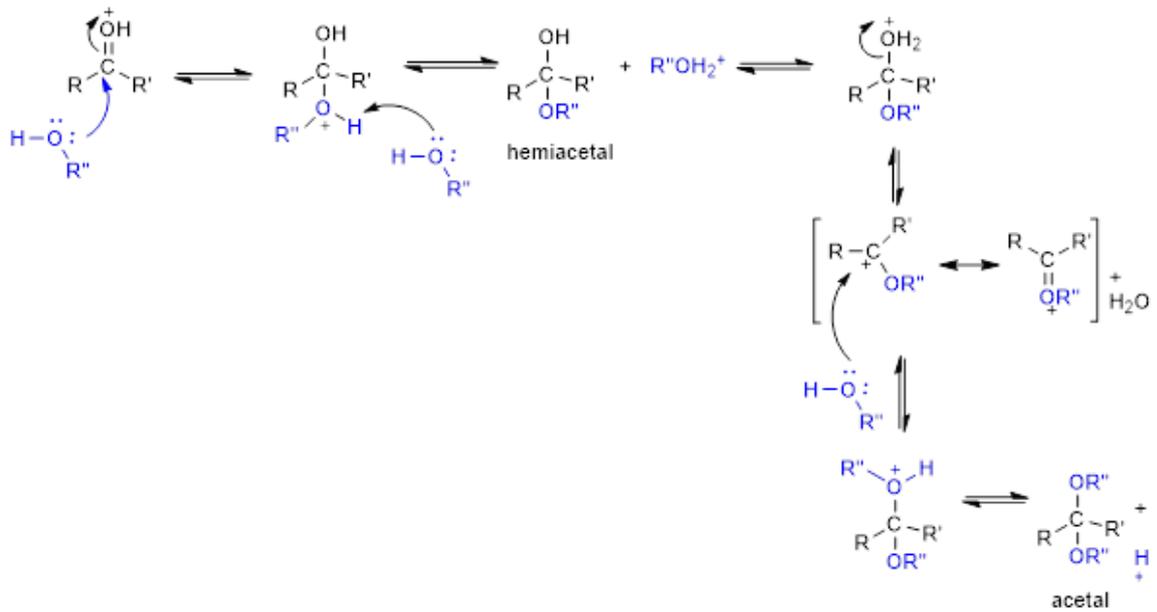
Los aldehídos y las cetonas reaccionan con alcoholes para formar acetales. En la formación de un acetal se agregan dos moléculas de un alcohol al grupo carbonilo y se elimina una molécula de agua. La formación de un acetal es reversible y debe catalizarse con un ácido.



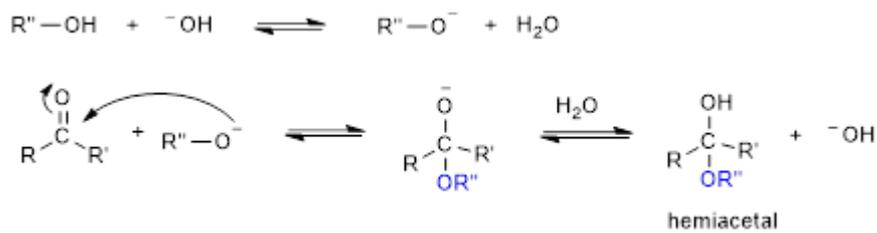
Los alcoholes son nucleófilos relativamente débiles que se unen lentamente a cetonas y aldehídos en condiciones neutras. Sin embargo, en condiciones ácidas el oxígeno del carbonilo se protona y el compuesto es mucho más reactivo que su antecesor neutro, de este modo la adición ocurre con rapidez.

a) Catálisis ácida

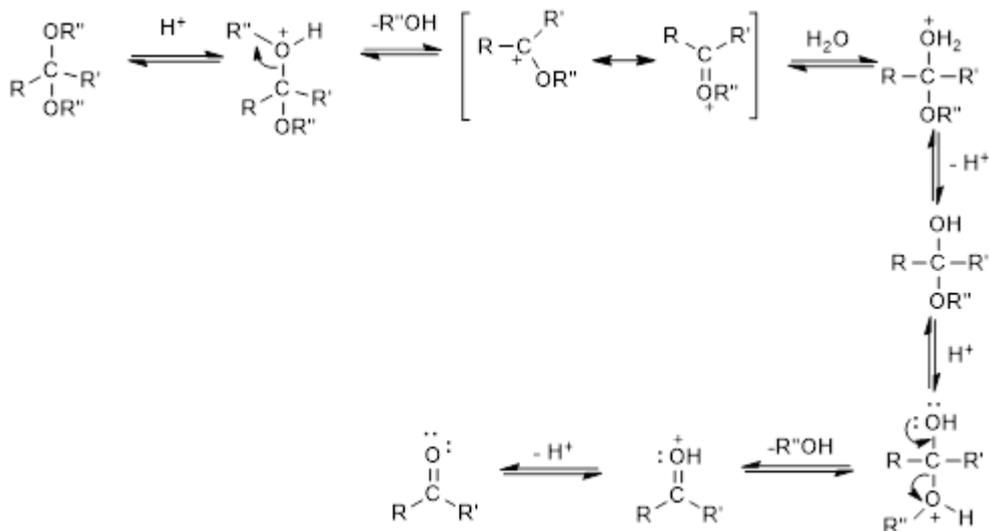




b) Catálisis básica



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

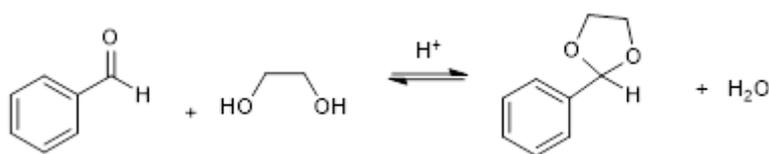


En el caso de las cetonas la constante de equilibrio para la formación de los acetales es desfavorable. Esta característica es consecuencia del papel de la entropía en dichos equilibrios. Vemos que se combinan tres moléculas de reactivos para formar dos moléculas de producto. Hay una disminución en el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

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

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

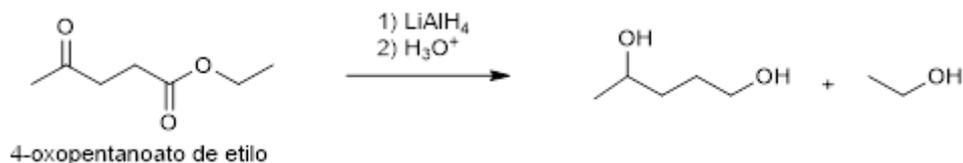
Ejemplo:



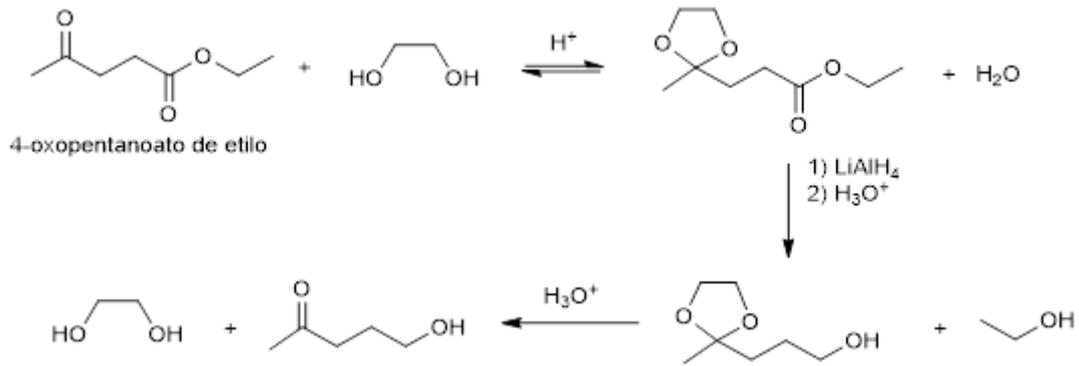
Todos los pasos de la reacción de formación del acetal son reversibles, la reacción hacia la derecha se favorece eliminando el agua por destilación tan pronto como se forma, y la reacción de hidrólisis, se favorece tratando el acetal con un ácido inorgánico en presencia de gran exceso de agua.

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

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



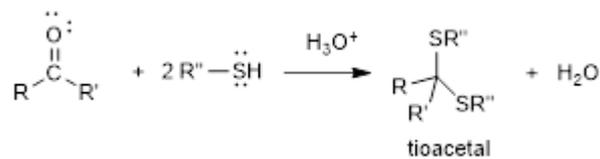
El problema anterior, puede evitarse protegiendo al grupo ceto como un acetal:



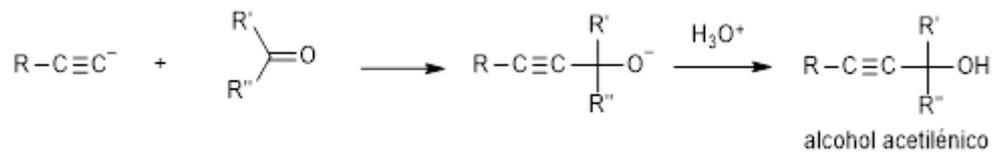
Adición de H₂S y tioles

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

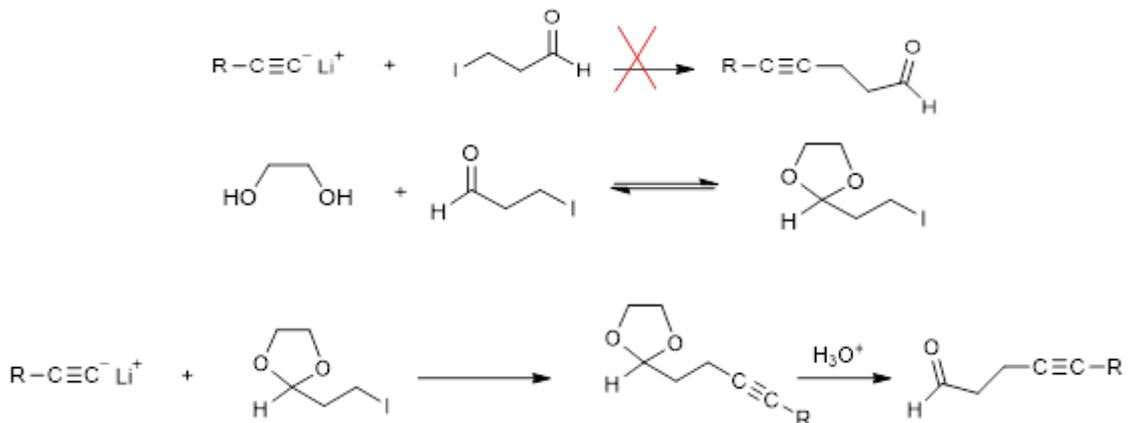
La reacción es catalizada muy efectivamente por ácidos de Lewis, como F₃B. El equilibrio es muy favorable hacia el producto, con lo que la sustancia obtenida no se hidroliza fácilmente para dar los productos de partida.



Adición de acetiluros



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



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

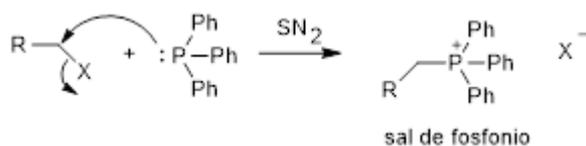
Adición de iluros: reacción de Wittig

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

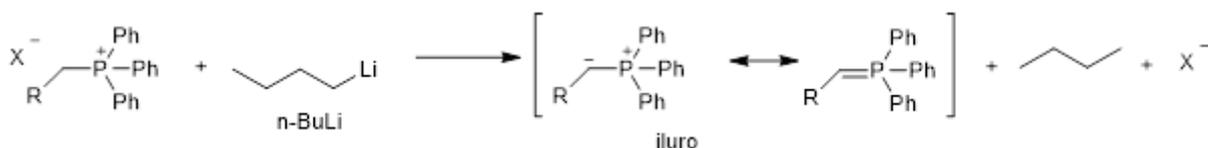


Los iluros de fósforo se preparan a partir del halogenuro de alquilo y trifenilfosfina, en un proceso en dos etapas:

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



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

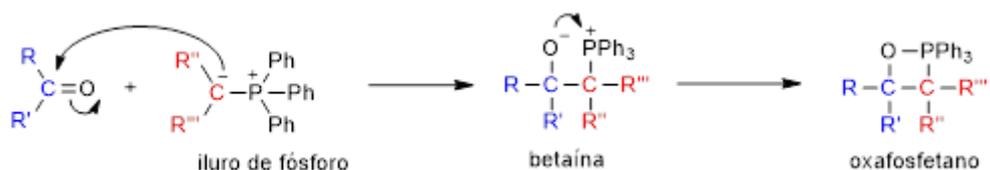


Estos compuestos poseen una estructura en la cual se supone una expansión del octeto electrónico del fósforo y un solapamiento entre los orbitales 3d del P y 2p del C. Este tipo de enlace es minoritario respecto a la estructura dipolar.

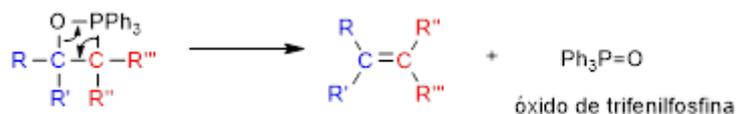
El iluro normalmente no se aísla, sino que se añade directamente el aldehído o la cetona.

Mecanismo de la reacción de Wittig

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



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



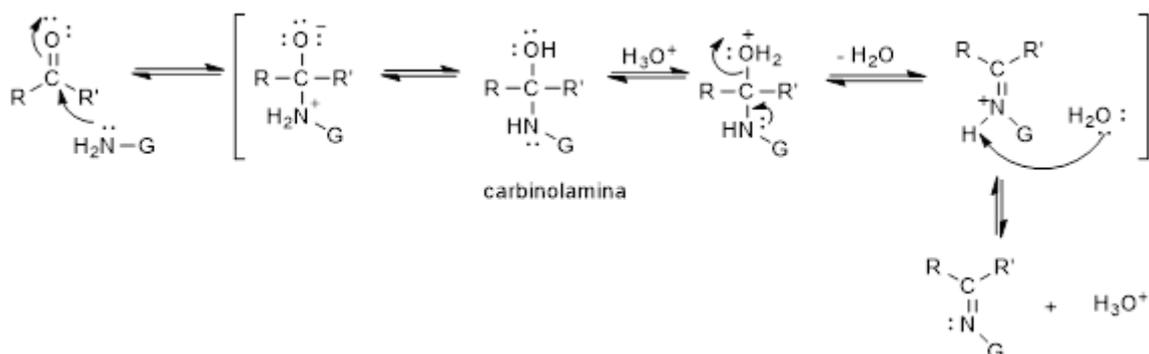
La fuerza impulsora de esta reacción es la estabilidad del enlace doble O-P.

Esta reacción permite preparar una gran variedad de alquenos. La estereoselectividad de la reacción de Wittig es variable. Los iluros simples dan una mezcla de estereoisómeros en la que predomina el alqueno Z, mientras que los iluros del tipo $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHX}$, donde X es un sustituyente que atrae electrones como C=O o CN, dan principalmente el alqueno E.

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

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

El segundo modo de adición nucleofílica, en la cual a menudo actúan las aminas como nucleófilos, es la pérdida completa de oxígeno con formación de un doble enlace C=Nu. Por ejemplo, las cetonas y los aldehídos reaccionan con amoníaco o aminas primarias para formar iminas $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$, también conocidas como bases de Schiff. Estas reacciones ocurren a través de un intermediario tetraédrico que pierde agua para formar una imina. La reacción es reversible, y en una solución ácida acuosa la imina se hidroliza de vuelta al compuesto carbonílico y a la amina.



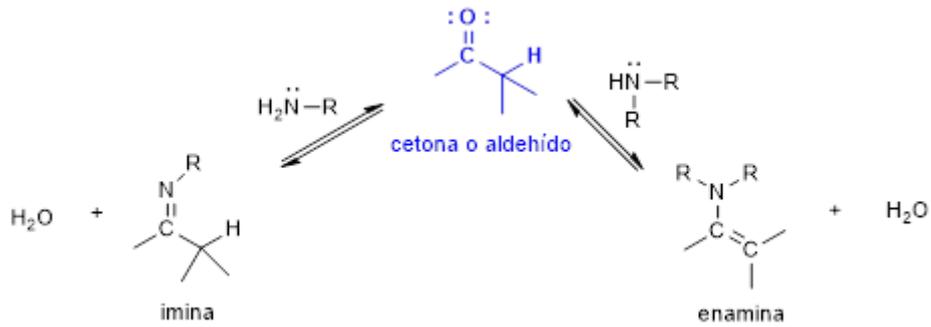
El ataque nucleofílico a una cetona o un aldehído por el par electrónico de una amina forma un intermediario tetraédrico dipolar. Luego se transfiere un protón del nitrógeno al oxígeno, lo que produce una carbinolamina neutra. El catalizador ácido protona el oxígeno del hidroxilo. El par electrónico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

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

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

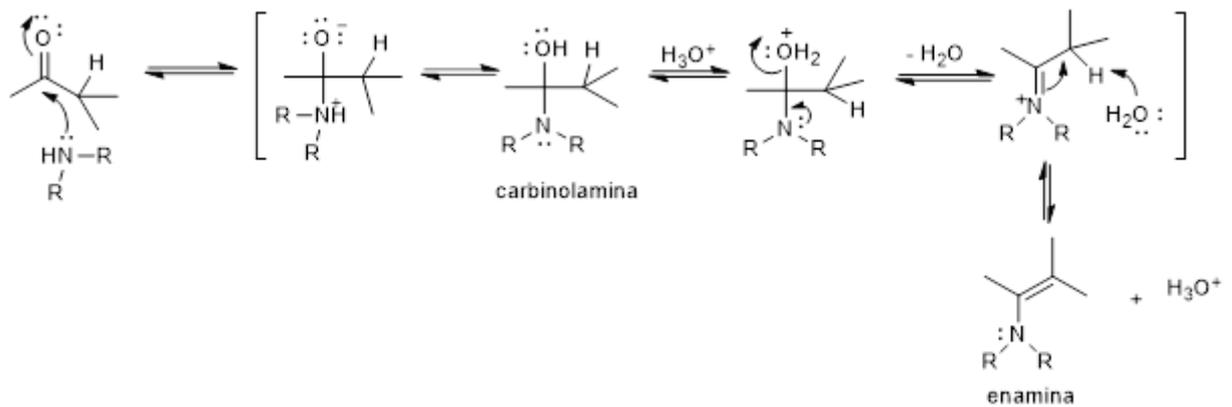
Tabla 1.5. Productos de adición de amoníaco, aminas y derivados a aldehídos y cetonas

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

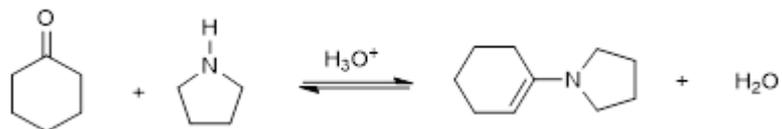


Mecanismo de formación de la enamina

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



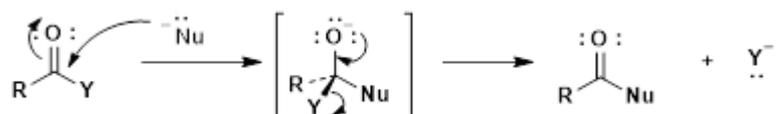
Ejemplo:



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

Evidentemente, un pH entre 4 y 5 representa un punto medio entre la necesidad de un poco de ácido para catalizar el paso de deshidratación, que es el limitante de la velocidad, y no demasiado ácido, a fin de evitar la protonación total de la amina.

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



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

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

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

Reactividades relativas

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

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

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

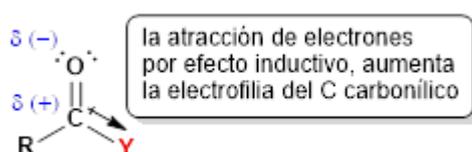


Figura 1.11. Polarización del carbonilo.

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

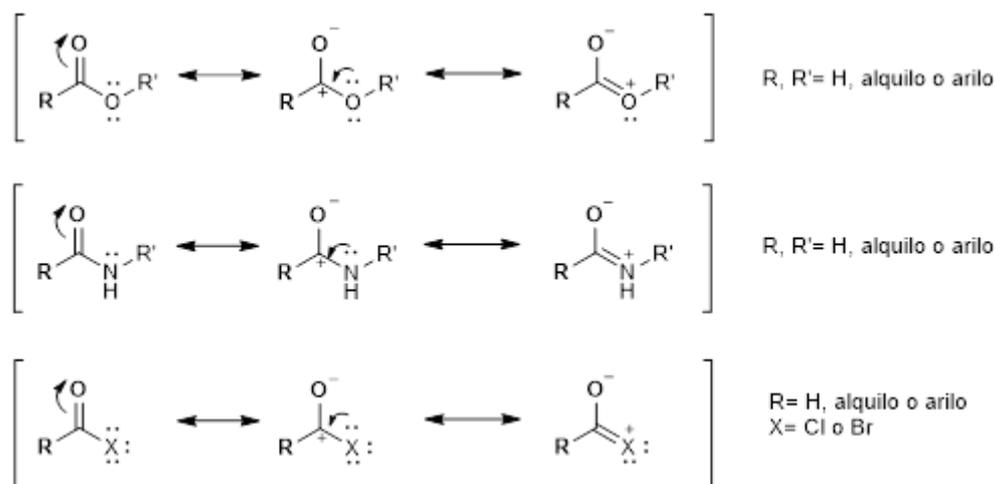


Figura 1.12. Estabilización por resonancia de los diferentes compuestos carbonílicos

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

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

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

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

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

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

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

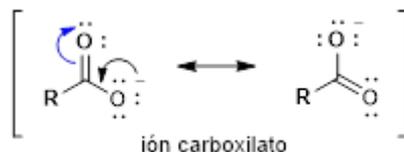


Figura 1.13. Estabilización por resonancia del anión carboxilato

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

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

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

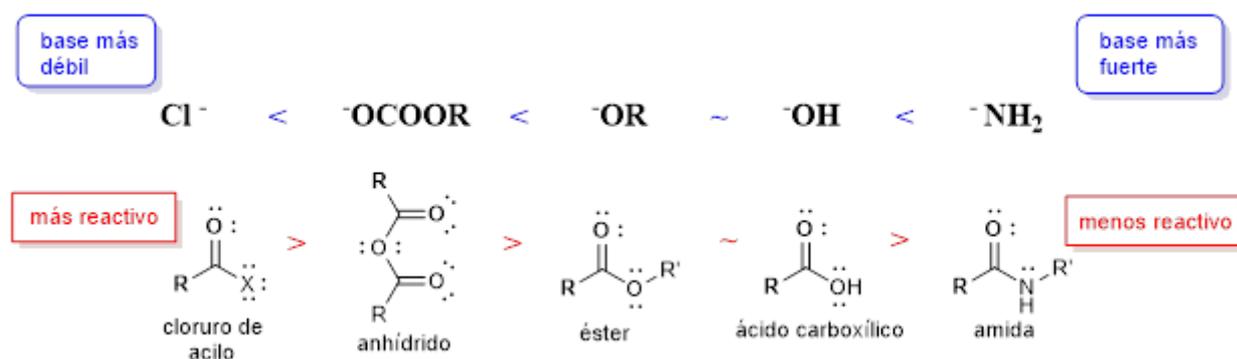


Figura 1.14. Comparación de los grupos salientes.

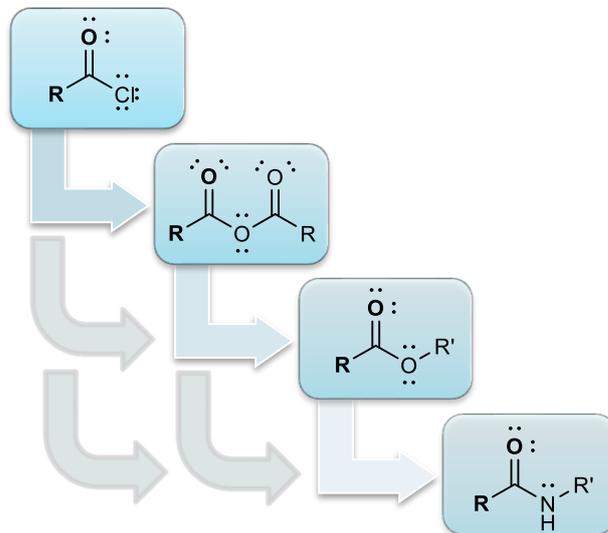
Si el nuevo grupo en el intermediario tetraédrico es una base más fuerte que el grupo que estaba unido al acilo, la ruta más fácil es cuando el intermediario tetraédrico expulsa al grupo que estaba unido al grupo acilo en el reactivo y forma el producto de sustitución.



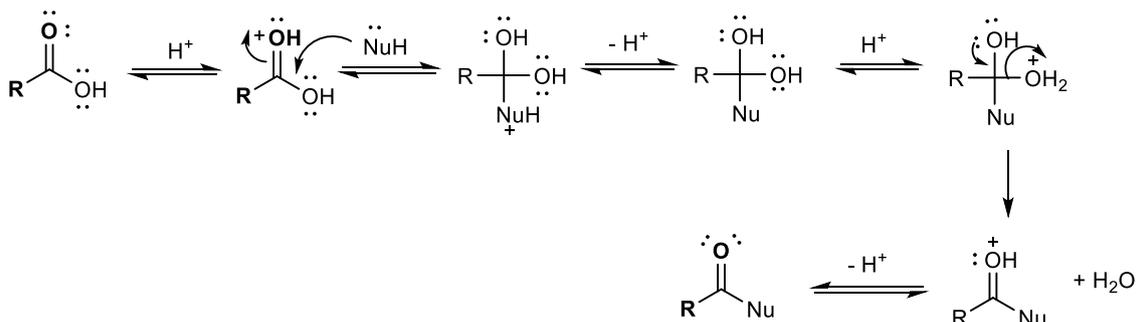
Si ambos grupos en el intermediario tetraédrico tienen basicidad parecida, el intermediario puede expulsar a cada grupo con facilidad similar. Resultará una mezcla del reactivo y del producto de sustitución.

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

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



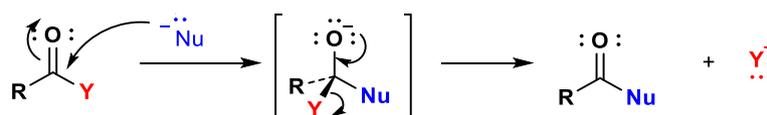
Mediante sustitución en el acilo en un ácido carboxílico se pueden obtener ésteres y amidas, por reacción con alcoholes y amoníaco (o aminas) respectivamente. Para ello es necesario catálisis ácida, porque los ácidos carboxílicos no son muy electrofílicos, y como ya hemos visto, la protonación del carbonilo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



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Ácidos carboxílicos y derivados presentes en la naturaleza. Importancia industrial

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

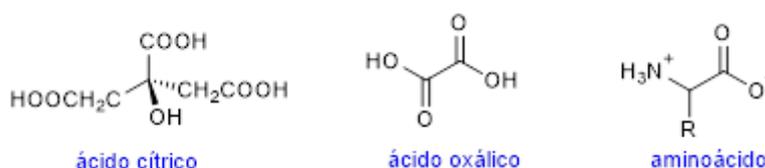


Figura 1.15. Ácidos carboxílicos presentes en la naturaleza.

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

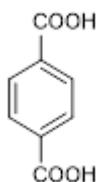


Figura 1.16. Estructura del ácido tereftálico.

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

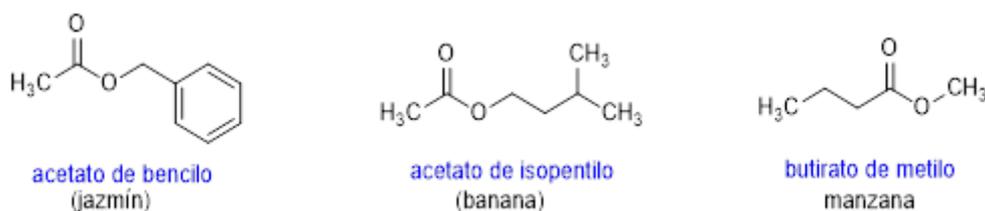


Figura 1.17. Ésteres en la naturaleza.

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

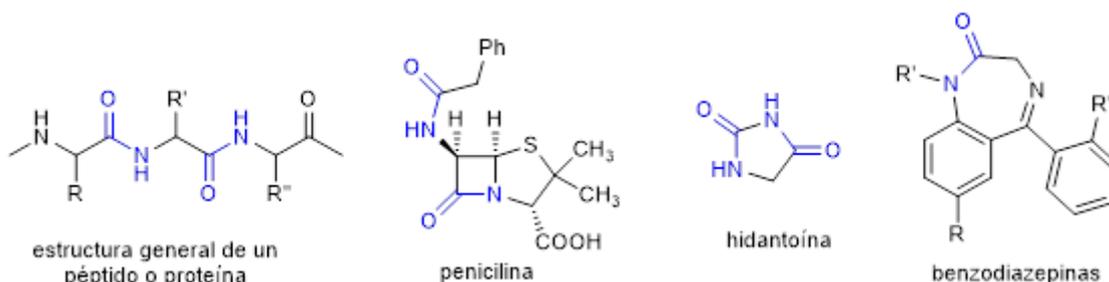


Figura 1.18. Amidas en la naturaleza.

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

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

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

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

Propiedades físicas de los ácidos carboxílicos

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

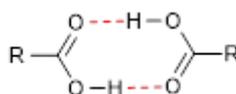


Figura 1.19. Dímero de un ácido carboxílico.

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

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

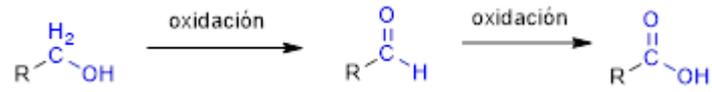
Tal como vimos en el curso previo, los ácidos carboxílicos tienen propiedades ácidas porque el anión resultante puede estabilizar la carga negativa por resonancia. Con sus valores de pK_a del orden de 5, aproximadamente, son ácidos mucho más fuertes que el agua y los alcoholes.



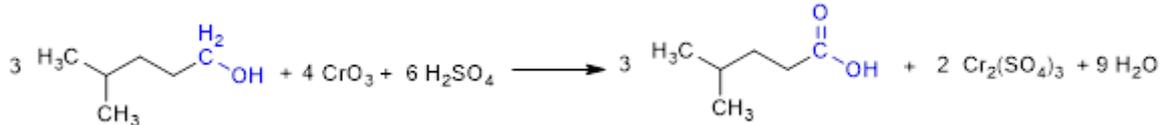
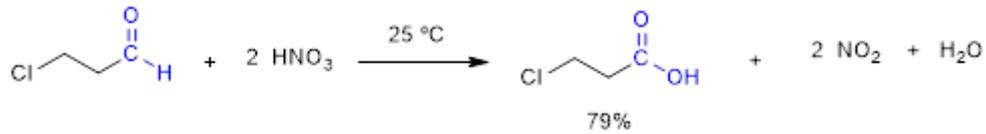
Obtención de ácidos carboxílicos

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

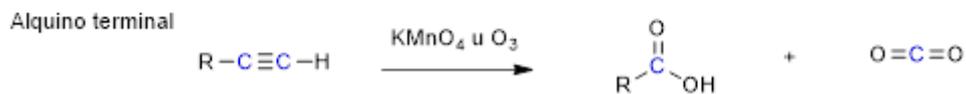
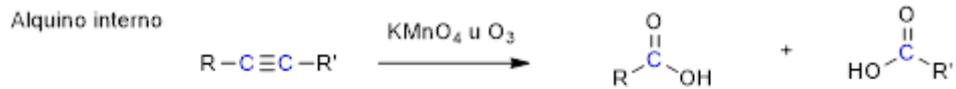
- Oxidación de alcoholes primarios o aldehídos



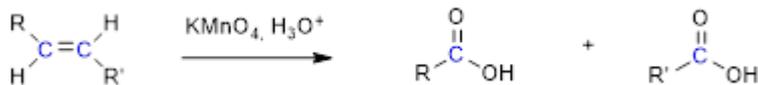
Los oxidantes comúnmente empleados son: CrO₃, KMnO₄ y HNO₃



- Ruptura oxidativa de alquenos o alquinos

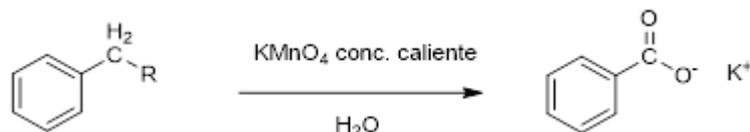


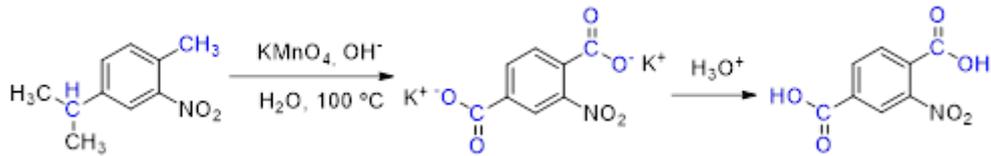
Los alquenos que contengan al menos 1H en el carbono del doble enlace, por tratamiento con permanganato de potasio en medio ácido y calentando, proporcionan ácidos carboxílicos.



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

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

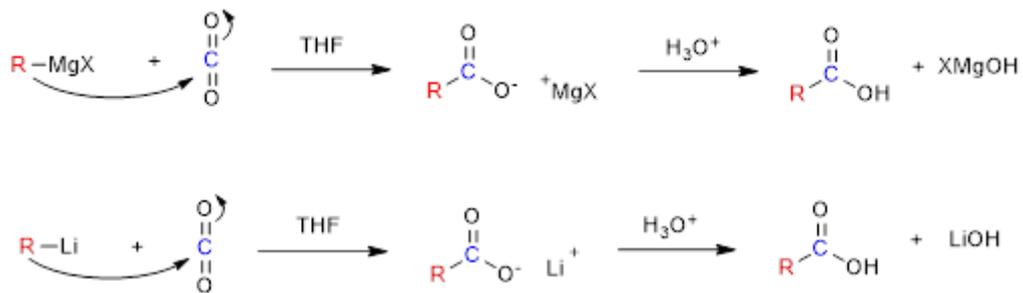




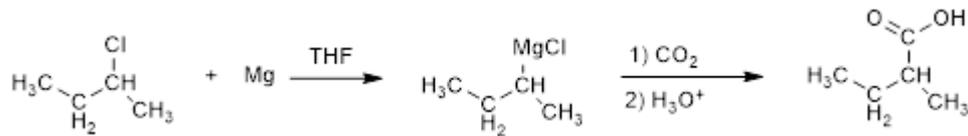
Un sustituyente del tipo $-CR_3$ carece de hidrógenos bencílicos, y no es susceptible de oxidación bajo estas condiciones.

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

- Carboxilación de un organometálico

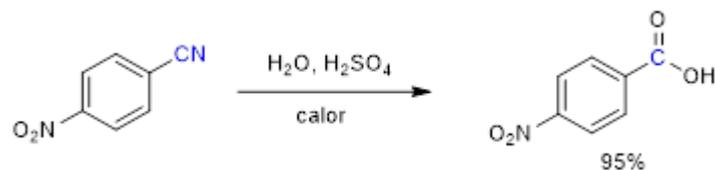
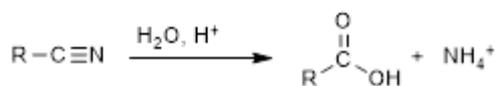
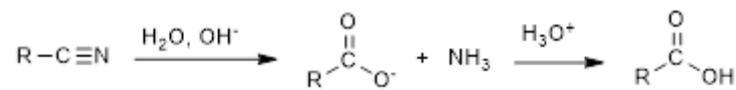


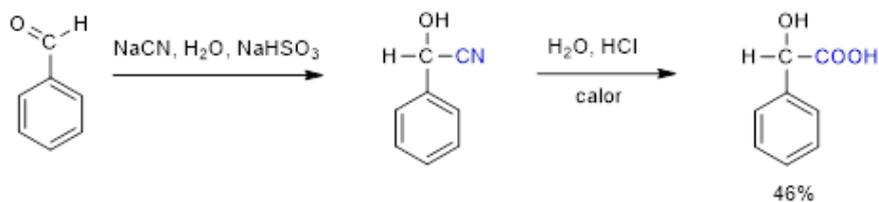
La reacción debe efectuarse a baja temperatura, por lo que generalmente se utiliza “hielo seco” (CO_2 en estado sólido) cuya temperatura es de $-78\text{ }^\circ C$, y de esa forma se evita el inconveniente de tener que trabajar con dióxido de carbono gaseoso y además emplear una mezcla frigorífica.



- Hidrólisis de nitrilos

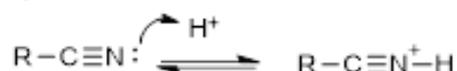
La hidrólisis se puede hacer en medio ácido o en medio alcalino.



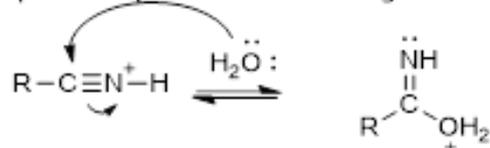


Mecanismo de la hidrólisis de un nitrilo en medio ácido

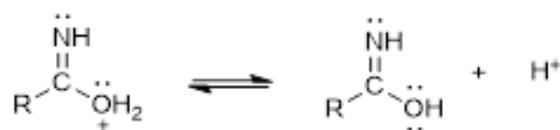
Etapa 1. Protonación del nitrilo



Etapa 2. Ataque nucleofílico del agua



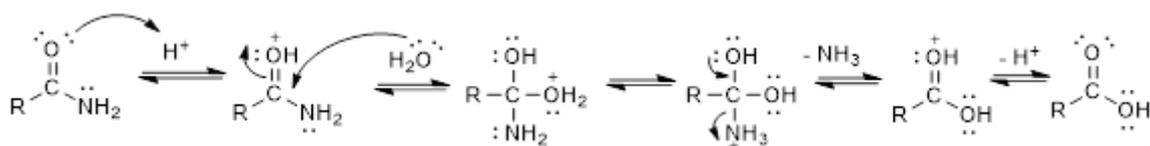
Etapa 3. Desprotonación



Etapa 4. Tautomería

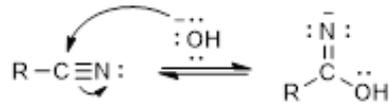


La amida se sigue hidrolizando para dar como producto final el ácido carboxílico.

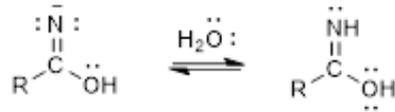


Mecanismo de la Hidrólisis de un nitrilo en medio alcalino

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



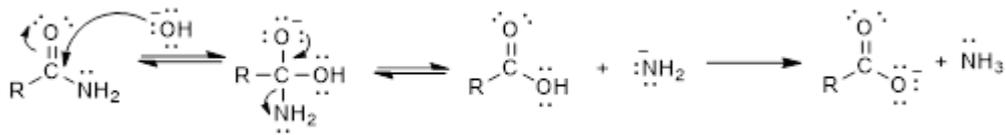
Etapa 2. Protonación del nitrógeno con el agua del medio



Etapa 3. Tautomerización



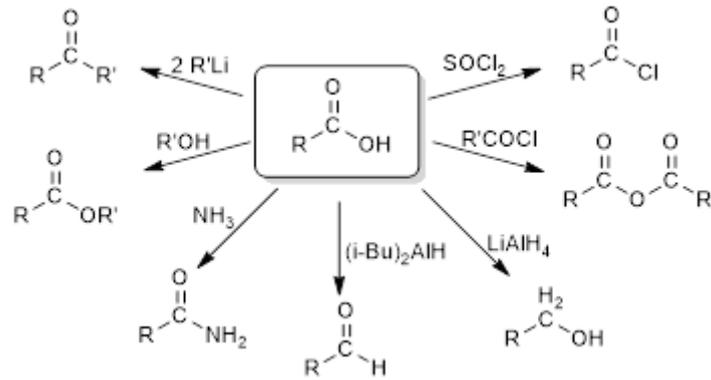
La amida formada se hidroliza a carboxilato con desprendimiento de amoníaco. Luego, por acidificación se puede obtener el ácido carboxílico.



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

Reacciones de los ácidos carboxílicos

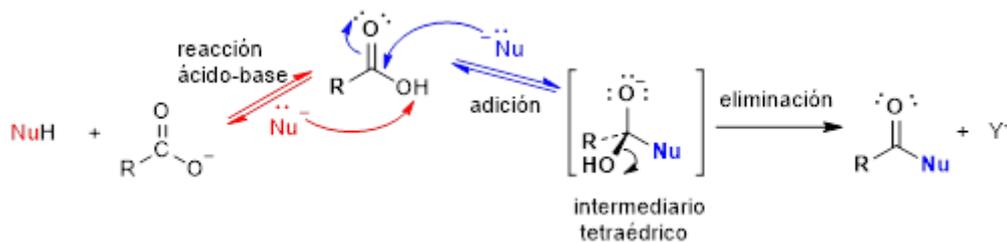
Las principales reacciones de los ácidos carboxílicos son sustituciones nucleofílicas en el acilo y reducciones. El siguiente esquema resume dichas reacciones.



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

Competencia adición nucleofílica vs ácido-base

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



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

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

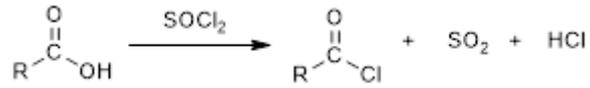
Propiedades físicas de los haluros de ácido

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

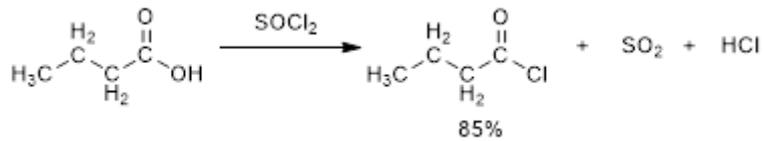
Los haluros de acilo son insolubles en agua, pero se hidrolizan fácilmente; los inferiores, tales como el cloruro de acetilo, reaccionan violentamente con el agua. Son solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos.

Obtención de haluros de ácido

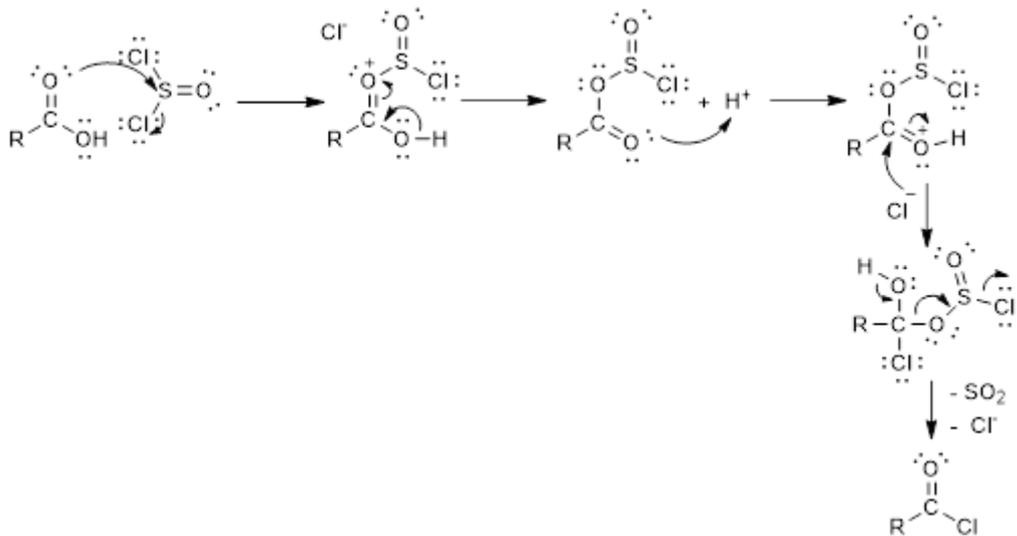
Los haluros de ácido más utilizados son los cloruros. Para obtenerlos se utiliza cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo como agente clorante.



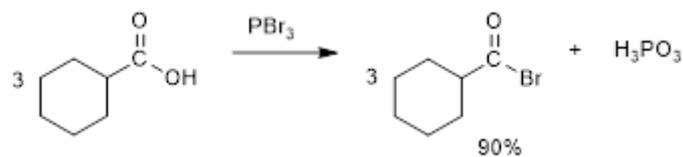
Ejemplo:



Mecanismo

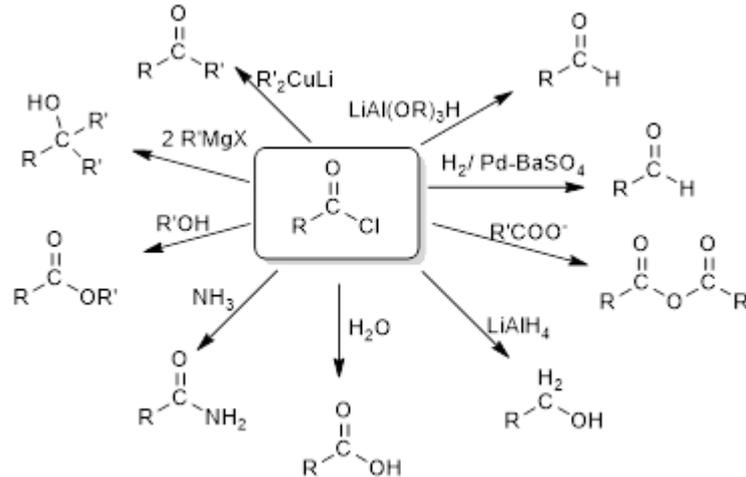


Para obtener bromuros de ácido se utiliza tribromuro de fósforo:



Reacciones de los cloruros de ácido

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



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

Propiedades físicas de los anhídridos

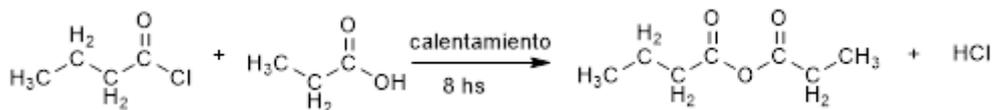
El grupo funcional anhídrido tiene cierta polaridad, por lo que las moléculas presentarán fuerzas de dispersión de Van der Waals y atracciones dipolo-dipolo, que justifican los elevados puntos de ebullición comparados con alcanos de forma y peso molecular similares. Sin embargo, no forma enlaces de hidrógeno.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

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

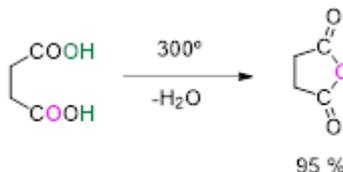
Obtención de anhídridos

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





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



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

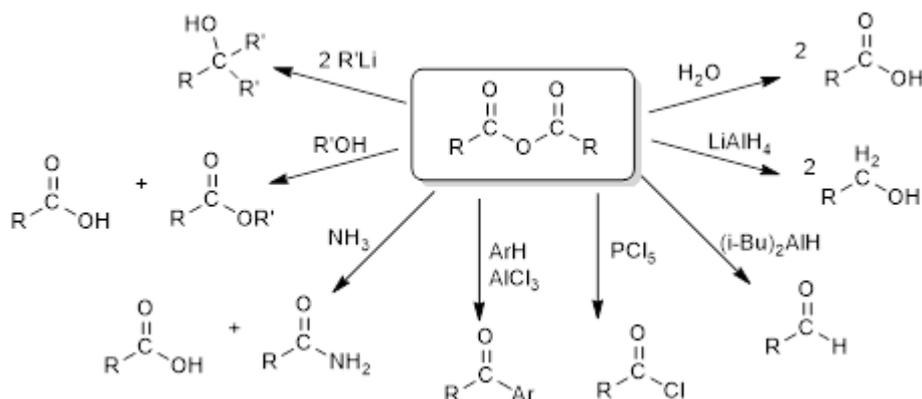
Reacciones de los anhídridos

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

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

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

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



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

Propiedades físicas de los ésteres

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

Los ésteres superiores son sólidos cristalinos, inodoros.

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

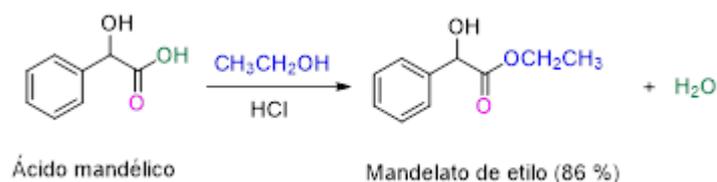
Las fuerzas de atracción dipolo-dipolo ocasionan que los puntos de ebullición de los ésteres sean más altos que los de los hidrocarburos de forma y peso molecular similares. Sin embargo, al carecer de grupos hidroxilo, las moléculas de los ésteres no pueden formar puentes de hidrógeno entre sí; en consecuencia,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

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

Obtención de ésteres

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

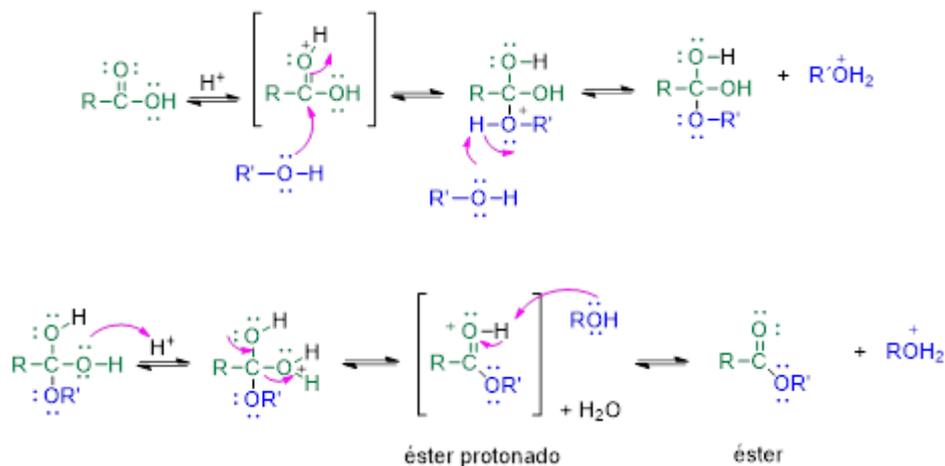
Es una reacción reversible. Necesita catálisis ácida porque el ácido carboxílico no es buen electrófilo y el alcohol no es nucleófilo fuerte. Como catalizador se utiliza principalmente ácido sulfúrico. Por protonación del carbonilo del ácido carboxílico se mejora su electrofilia, pudiendo darse entonces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



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

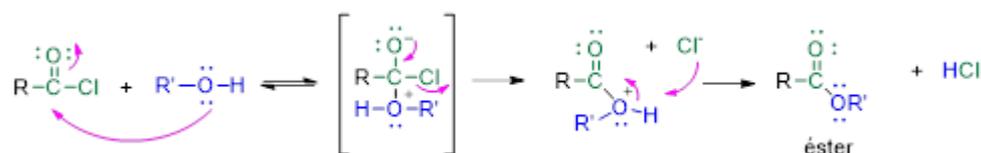
Para desplazar el equilibrio hacia la formación del éster se suele utilizar el alcohol en exceso, actuando el mismo como solvente de la reacción. Otra forma de desplazar el equilibrio es retirando el agua que se va formando, por ejemplo, agregando una sustancia higroscópica para que absorba el agua que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

Mecanismo:



- Reacción de un cloruro de ácido y un alcohol

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

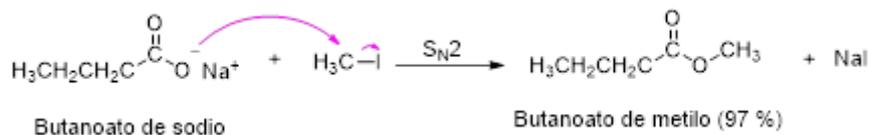


El inconveniente de esta reacción es que se libera cloruro de hidrógeno, pero se soluciona agregando piridina o $NaOH$ para capturarlo.

Los mejores rendimientos se obtienen con sustratos poco impedidos.

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

- Ésteres a partir de un carboxilato



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

- Ésteres metílicos empleando diazometano

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

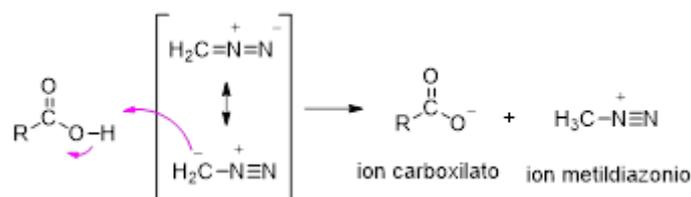


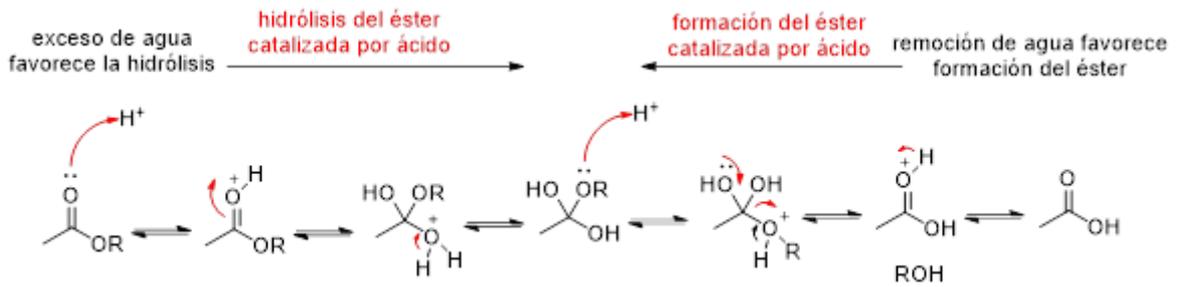
El diazometano es un gas muy tóxico que bajo ciertas condiciones puede llegar a ser explosivo, por eso se lo manipula disuelto en éter etílico. En el laboratorio, generalmente se prepara el diazometano cuando se lo necesita a partir de hidrólisis de una solución etérea de N-metilnitrosoamina con hidróxido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

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

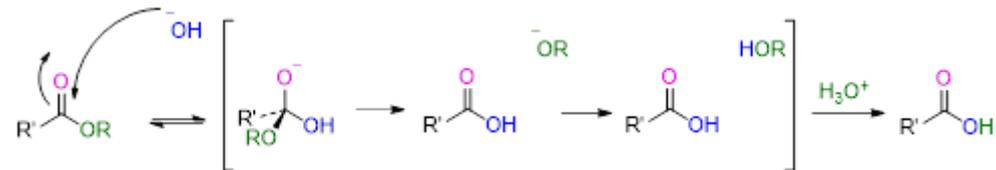
Esta reacción esterificación, con diazometano o TMS-diazometano, es útil en el laboratorio, pero no se utiliza a nivel industrial.

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



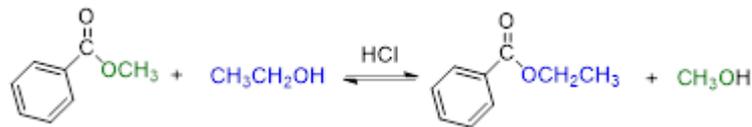


La hidrólisis también se puede llevar a cabo empleando una solución básica, reacción conocida como saponificación. Luego de un calentamiento prolongado se obtiene el carboxilato y el alcohol, y la acidificación del carboxilato da el ácido carboxílico. Generalmente antes de acidificar se remueve el alcohol,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

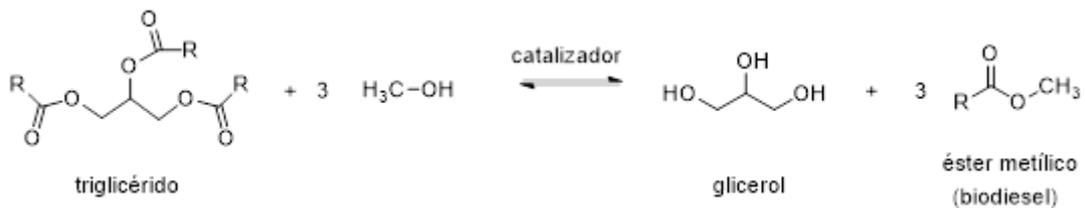


- Transesterificación

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



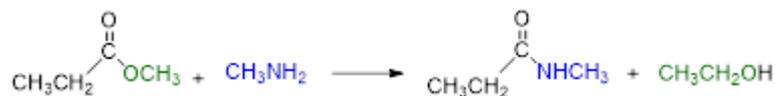
Esta reacción es de gran utilidad industrial. Por ejemplo, el biodiesel se obtiene por transesterificación de triacilglicéridos (presentes en aceites vegetales y grasas animales) con un alcohol pequeño en presencia de catalizadores. El alcohol generalmente es metanol o etanol, y el catalizador es hidróxido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



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

- Aminólisis

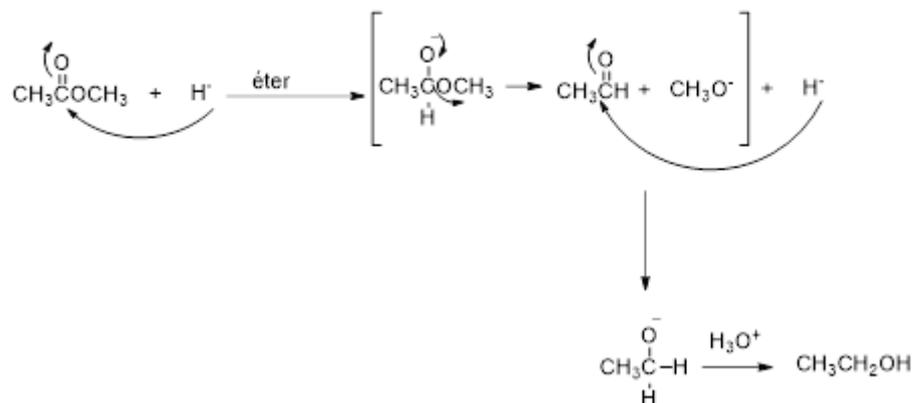
La reacción de un éster con amoníaco o con una amina (primaria o secundaria) proporciona amidas. Para ello es necesario un calentamiento externo.



- Reducción

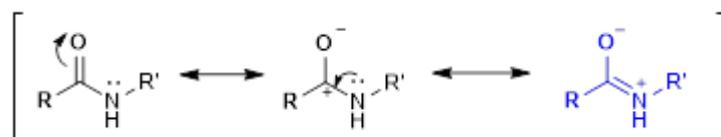
Los ésteres se reducen fácilmente por tratamiento con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) para producir alcoholes primarios, el mecanismo consiste en la unión de un hidruro al grupo carbonilo, a lo cual sigue la eliminación del ion alcóxido para producir un aldehído como intermedio. La posterior adición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

Mecanismo:



Propiedades físicas de las amidas

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



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

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

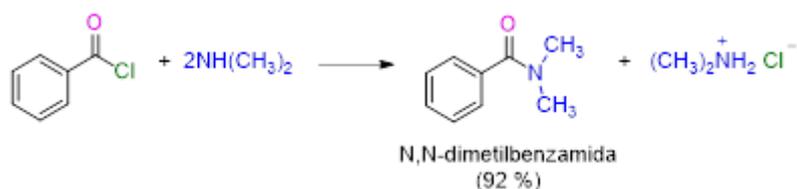
En cuanto a la acidez, ya que el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el grupo N-H de una amida es un ácido más débil que el O-H de un ácido carboxílico. Las amidas típicas tienen valores de pK_a cercanos a 16, que las hace aproximadamente de la misma acidez que el agua.

Preparación de amidas

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



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



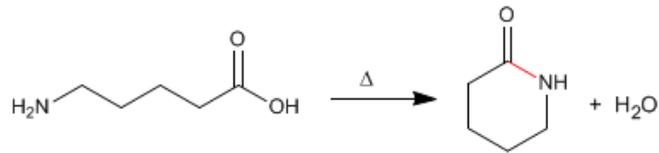
- Método directo: a partir del ácido carboxílico.

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

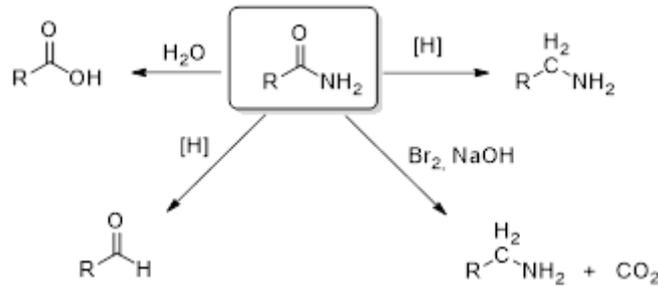


Preparación de amidas cíclicas (lactamas)

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

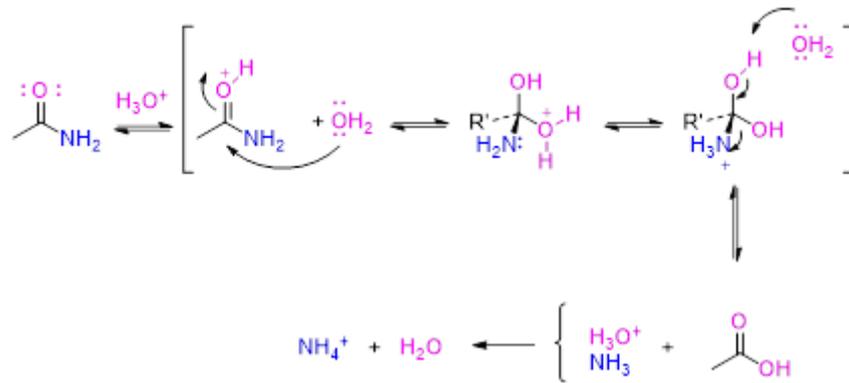


Reacciones de las amidas



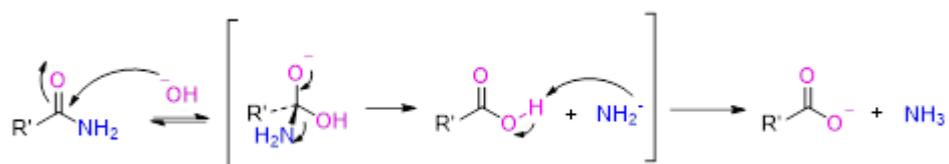
Como ya se comentó antes, las amidas son muy poco reactivas hacia la sustitución en el acilo. Aun así es posible hidrolizarlas en medio ácido o alcalino, obteniendo el ácido carboxílico o la sal de dicho ácido respectivamente.

- Hidrólisis en medio ácido:



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

- Hidrólisis en medio alcalino



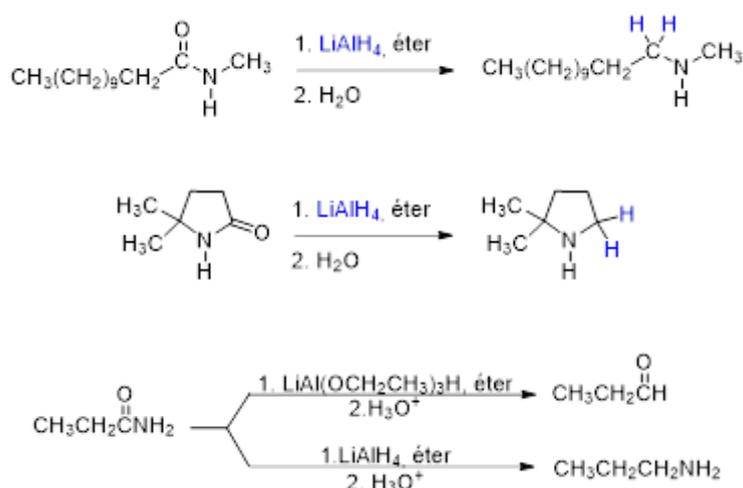
Los pasos son reversibles, con el equilibrio desplazado hacia el producto por la desprotonación final del ácido carboxílico.

La hidrólisis básica es sustancialmente más difícil que la reacción análoga catalizada por ácido debido a que el ion amiduro es un mal grupo saliente, lo que dificulta el paso de la eliminación.

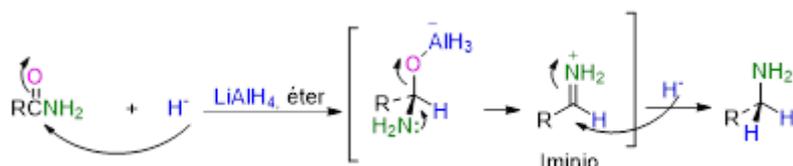
- Reducción: Conversión de amidas en aminas

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

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



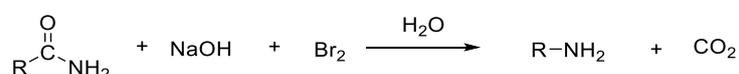
Mecanismo:



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

- Transposición de Hofmann

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



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

Propiedades físicas de los nitrilos

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

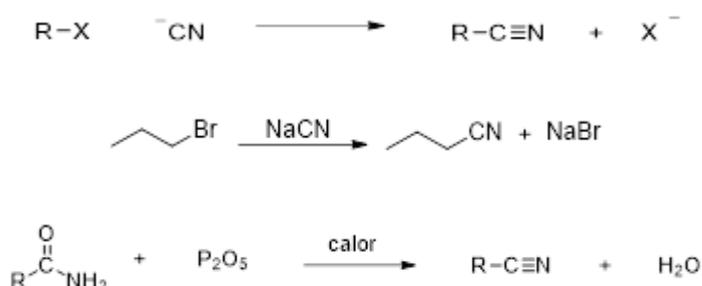
El grupo ciano está polarizado de forma tal que el átomo de carbono es el extremo positivo del dipolo. Tal polarización y la linealidad del grupo funcional aumenta las fuerzas de cohesión molecular, dando como resultado puntos de ebullición elevados (incluso más elevados que alcoholes de similar tamaño).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

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

Tabla 1.8. Comparación de propiedades físicas de distintos nitrilos

Obtención de nitrilos

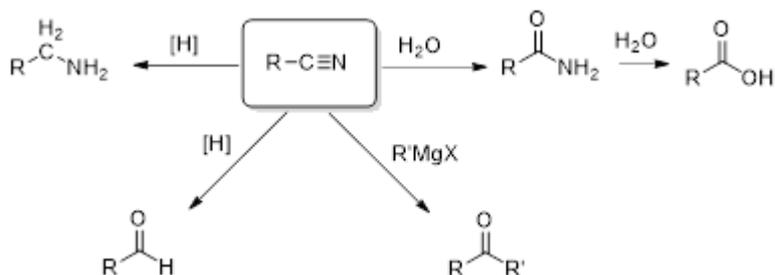
Los nitrilos se obtienen por acción del cianuro de sodio o de potasio sobre los halogenuros de alquilo, y también calentando las amidas en presencia de un deshidratante (el más utilizado es pentóxido de fósforo, P₂O₅). Ya hemos visto también que el ión cianuro puede adicionarse al carbonilo de un aldehído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



Reacciones de los nitrilos

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

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



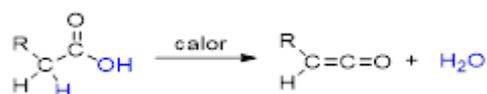
En el Capítulo 3 se retomarán estas reacciones con mayor detalle.

Cetenas

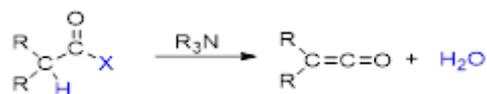
Las cetenas, debido a su gran reactividad, generalmente no se aíslan y se dejan reaccionar *in situ*, a medida que se forman.

Métodos de obtención:

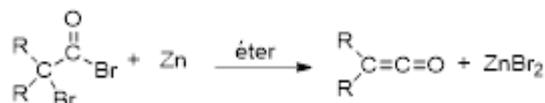
1) Deshidratación de ácidos carboxílicos por pirólisis:



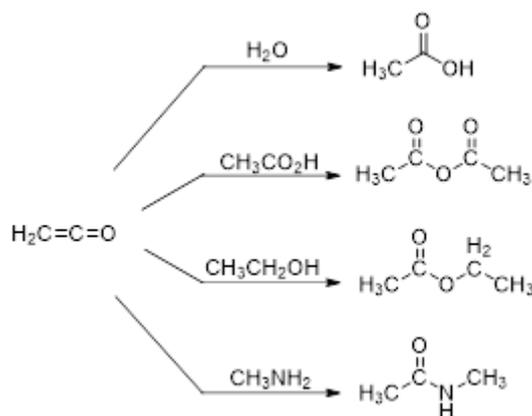
2) Por tratamiento de haluros de acilo con aminas terciarias:



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



Reacciones de las cetenas:



Reacciones de sustitución en alfa

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

Tautomería ceto-enólica

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

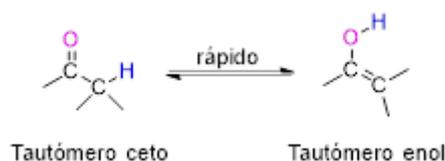


Figura 1.20. Equilibrio tautomérico ceto-enólico.

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

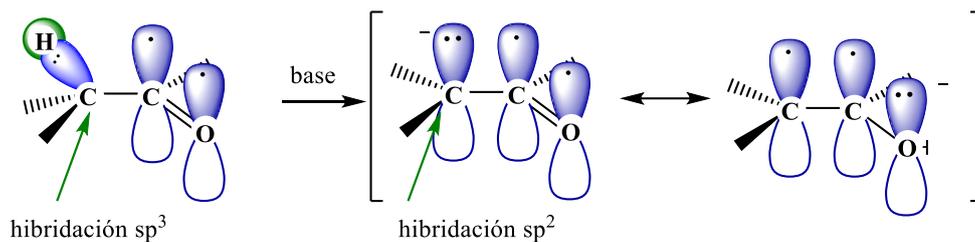


Figura 1.21. Formación del enolato.

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

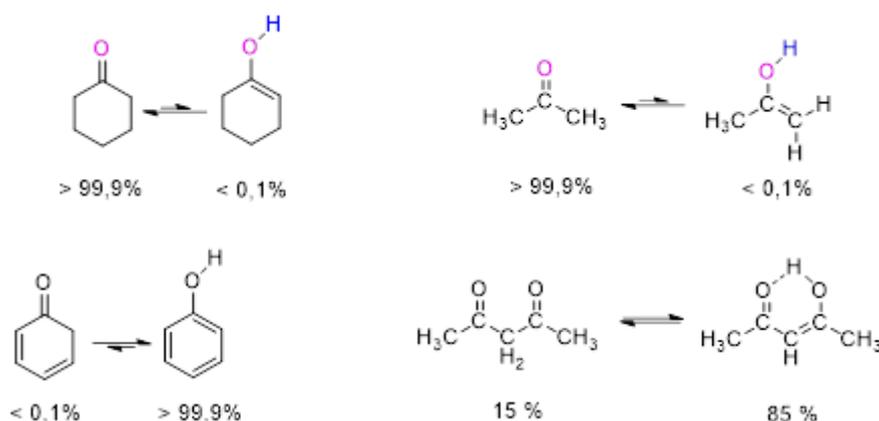


Figura 1.22. Contenido enólico en algunas cetonas.

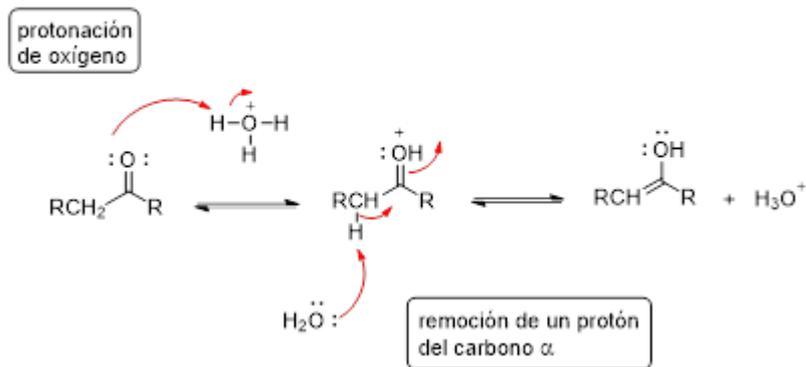
El mayor contenido enólico en los compuestos β -dicarbonílicos (por ejemplo 15% en la 2,4-pentanonodiona) refleja la estabilización del enol por conjugación del doble enlace carbono-carbono con el otro grupo carbonilo y la formación del enlace por puente de hidrógeno intramolecular del OH enólico con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

Mecanismo de la tautomerización

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

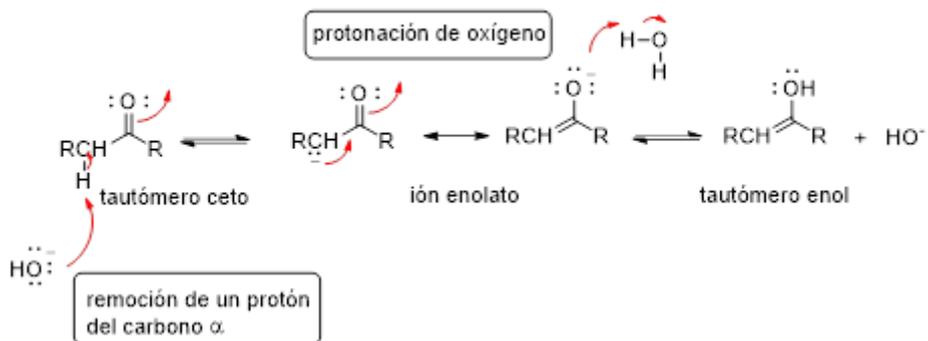
En la catálisis ácida el primer paso es la protonación del oxígeno carbonílico, lo cual aumenta la acidez del hidrógeno α y da lugar al segundo paso que es la remoción de un protón del carbono α por parte del agua.

Interconversión ceto-enol catalizada por ácido



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

Interconversión ceto-enol catalizada por base



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

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

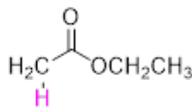
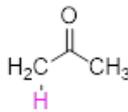
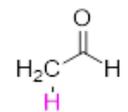
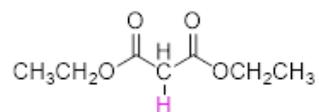
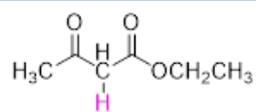
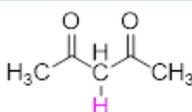
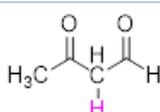
Compuesto	pK _a
	25
	20
	17
	13,3
	10,7
	8,9
	5,9

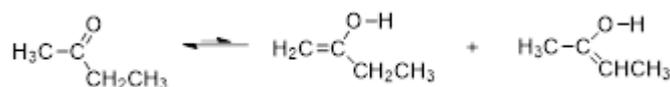
Tabla 1.9. Valores de pK_a de algunos compuestos carbonílicos

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

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

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

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



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

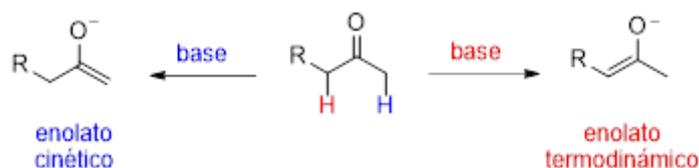


Figura 1.23. Formación de enolato cinético y enolato termodinámico.

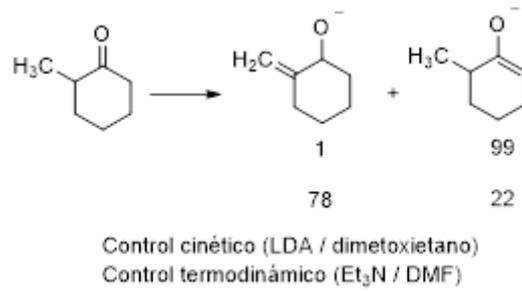
Enolato cinético	Enolato termodinámico
<ul style="list-style-type: none"> • doble enlace menos sustituido • menos estables • favorecido por: bases fuertes y voluminosas, bajas temperaturas y cortos tiempos de reacción. 	<ul style="list-style-type: none"> • doble enlace más sustituido • más estables •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

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

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

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

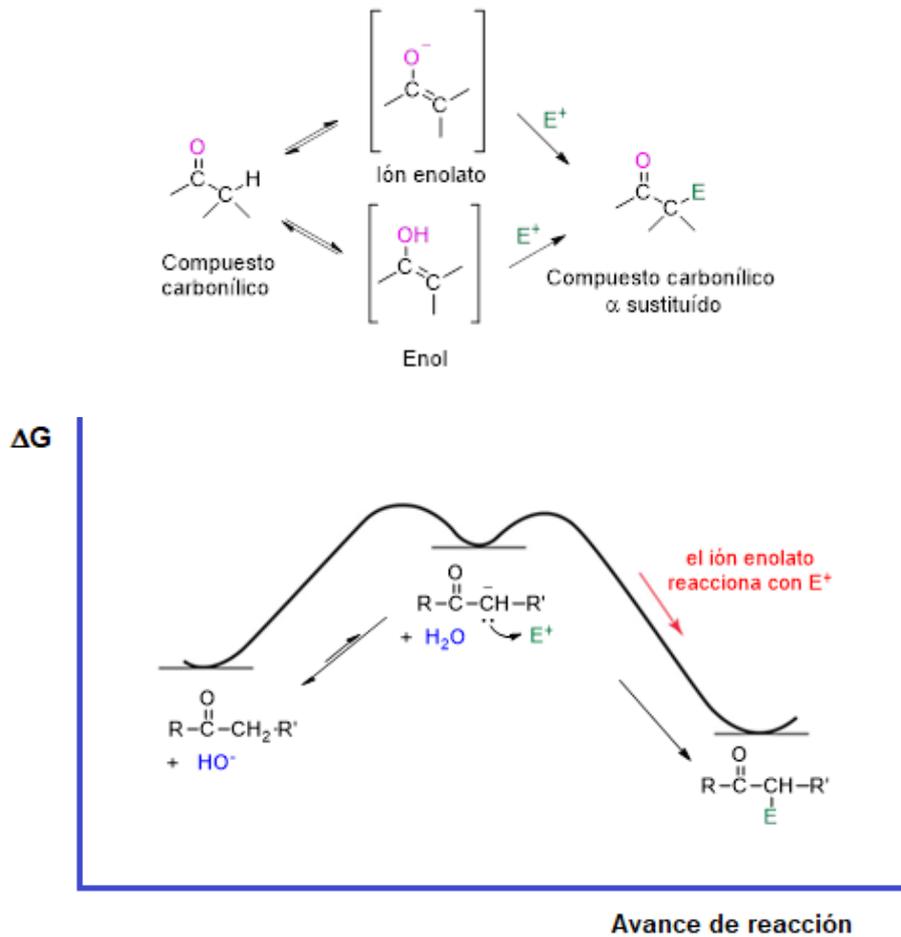
En el siguiente ejemplo se puede apreciar como la utilización de diferentes bases y condiciones de reacción permite formar selectivamente un enolato u otro.



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

Reacciones de sustitución en alfa en aldehídos y cetonas

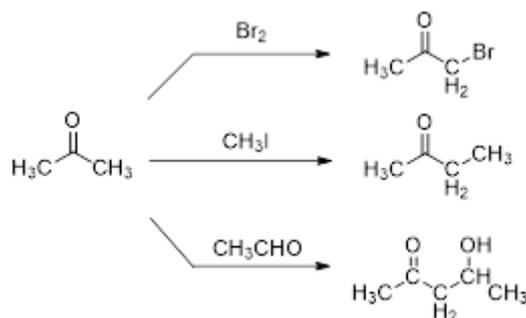
Anteriormente vimos que el tratamiento de aldehídos y cetonas con bases como hidróxidos y alcóxidos forma una solución que contiene tanto el compuesto carbonílico como su enolato. Este enolato puede reaccionar con un electrófilo para producirse la sustitución en el carbono alfa (Figura 1.24). También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



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

- Halogenación en alfa
- Condensación aldólica
- Alquilación en alfa

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

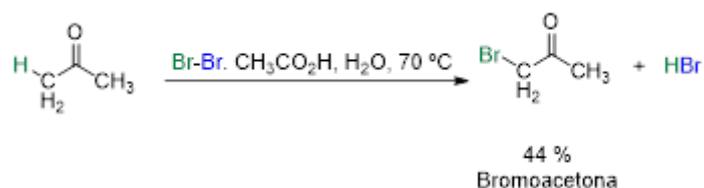


Halogenación en α de aldehídos y cetonas

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

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

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

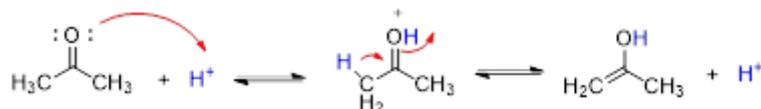


Estudios mecanísticos de reacciones de halogenación en alfa en medio ácido indicaron que la velocidad de la halogenación resultó independiente del halógeno y de su concentración. Veamos el mecanismo propuesto y aceptado para esta reacción a fin de justificar este hecho experimental.

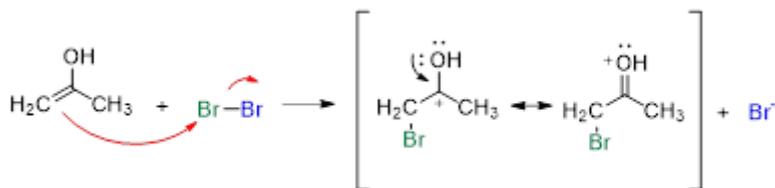
Mecanismo de la halogenación catalizada por ácido

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

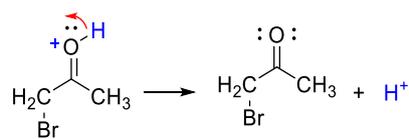
1º paso: enolización (etapa lenta)



2º paso: ataque al halógeno



3º paso: desprotonación



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

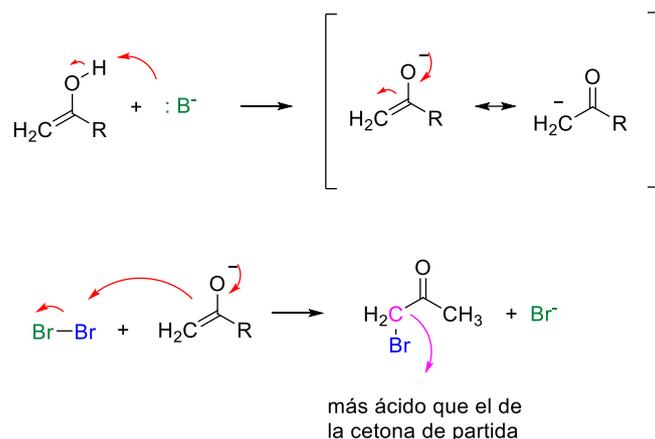
La halogenación de cetonas es importante en síntesis orgánica ya que permite introducir un halógeno que luego puede ser reemplazado por otros nucleófilos.

Mecanismo de la halogenación promovida por base

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

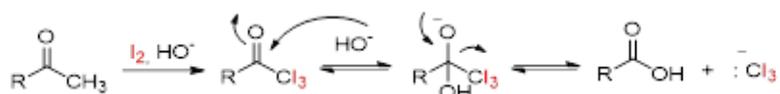
La especie reactiva es un ion enolato, que se forma al tratar el compuesto carbonílico con una base. Este enolato reacciona con el halógeno y, diferencia de la reacción catalizada por ácido, en medio básico generalmente no se obtiene el producto monohalogenado.

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



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

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



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



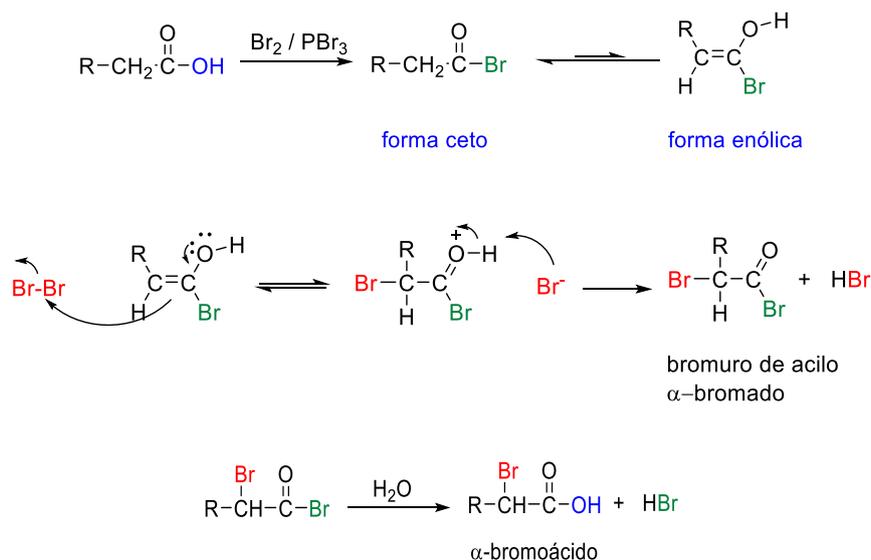
La reacción de iodoformo se utiliza como ensayo cualitativo para las metilcetonas, aprovechando que el producto es un sólido cristalino amarillo que precipita en el medio de reacción a medida que se va formando. La formación de dicho sólido indica la presencia de una metilcetona. Se debe tener en cuenta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

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

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

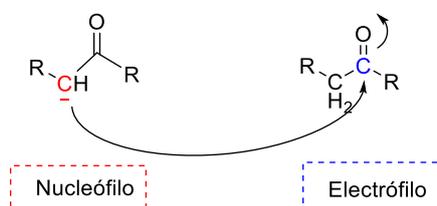
El PBr_3 sustituye el hidroxilo del grupo carboxílico con un bromuro, resultando en un bromuro de ácido carboxílico, que tautomeriza a la forma enólica con mayor facilidad que el ácido carboxílico de partida. Recordemos que un haluro de ácido tiene un carbonilo menos estabilizado y, por lo tanto, un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

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



Condensación aldólica

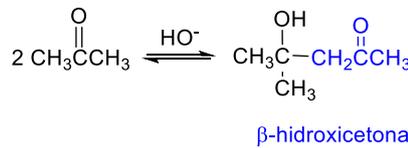
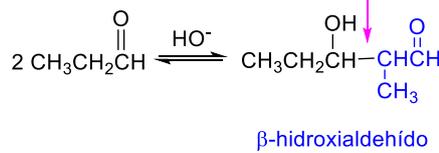
Ya hemos mencionado que el tratamiento de aldehídos y cetonas con bases como hidróxidos y alcóxidos forma una solución que contiene tanto el compuesto carbonílico como su enolato. Sin embargo, en lugar de simplemente mantener un equilibrio entre los dos, puede ocurrir la formación de un enlace carbono-carbono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



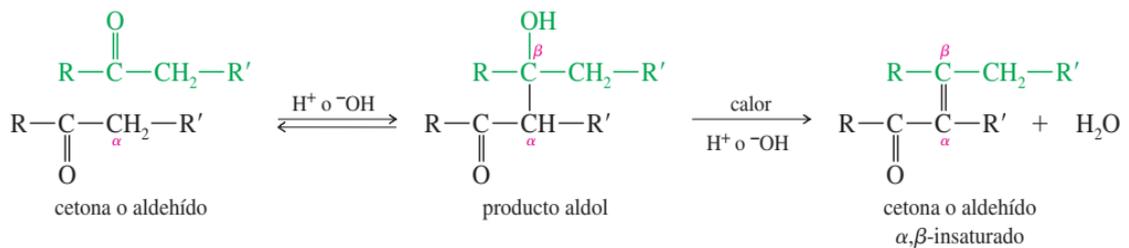
El producto es un β -hidroxialdehído, denominado un aldol, porque contiene tanto una función aldehído como una función alcohol, y la reacción se llama *adición aldólica*. Es una reacción con todos los pasos reversibles.



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

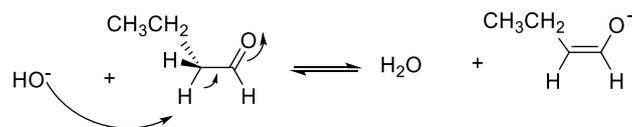


Los productos β-hidroxicarbonílicos experimentan deshidratación por calentamiento para producir compuestos carbonílicos α,β-insaturados. Las reacciones de este tipo se llaman condensaciones aldólicas. El término *condensación* hace referencia a que la combinación de dos o más moléculas ocurre con pérdida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

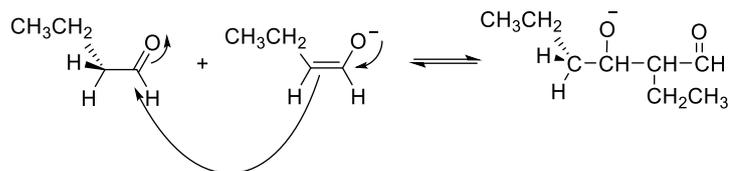


Mecanismo de la condensación aldólica catalizada por base:

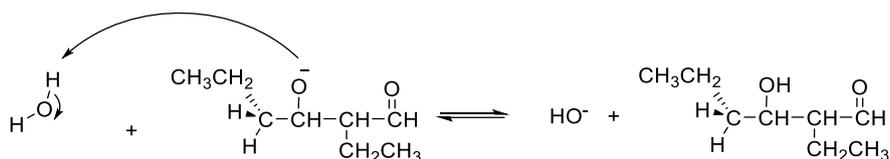
Paso 1: La base, en este caso el ion hidróxido, convierte una parte del butanal en su enolato, sustrayendo un protón del carbono α.



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

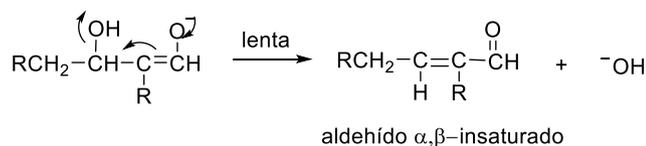
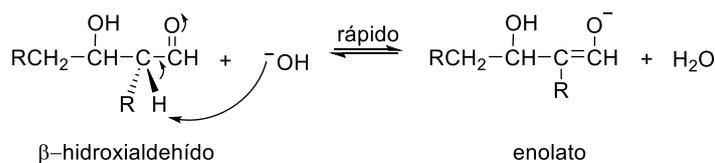


Paso 3: El ion alcóxido formado en el paso 2 toma un protón del agua y forma el producto de la adición aldólica.



Mecanismo de la deshidratación:

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



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

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

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

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

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

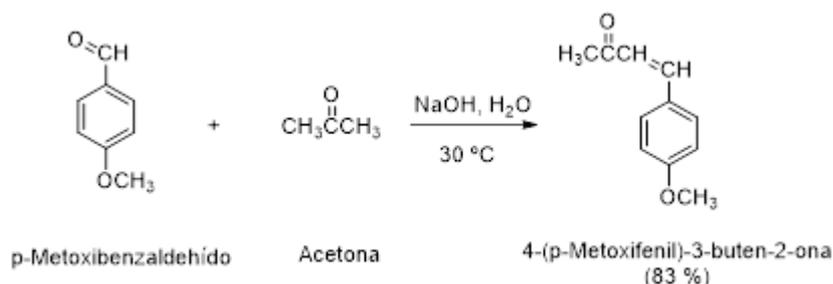
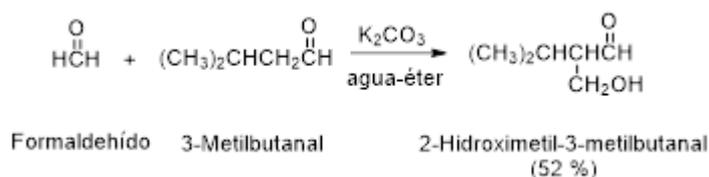
Por lo tanto, la condensación aldólica, seguida por la deshidratación, forma un nuevo doble enlace carbono-carbono, y constituye un sencillo y económico método para unir dos moléculas mediante un enlace doble.

Condensación aldólica mixta

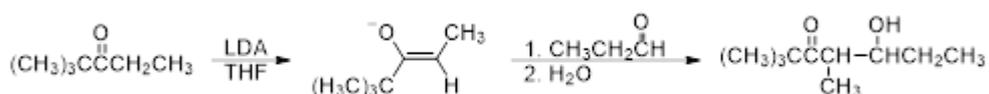
Involucra dos compuestos carbonílicos diferentes. Uno forma el enolato y se adiciona al carbonilo del otro. Estas condensaciones aldólicas mixtas o cruzadas sólo son útiles si:

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

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



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

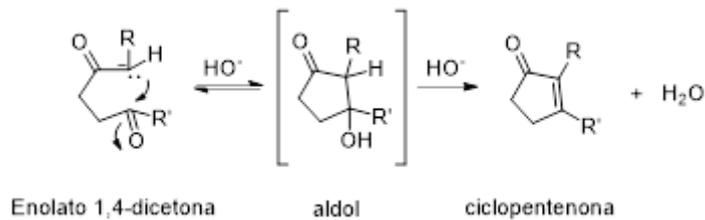


El LDA es una base tan fuerte, que la formación del enolato es virtualmente instantánea y cuantitativa.

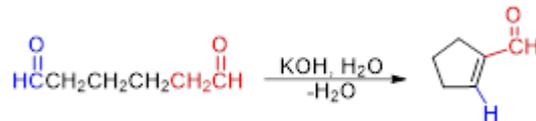
Condensación aldólica intramolecular

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

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

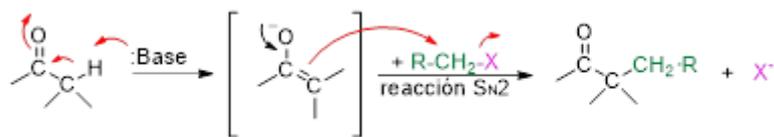


También el hexanodial y heptanodial dan este tipo de reacción.



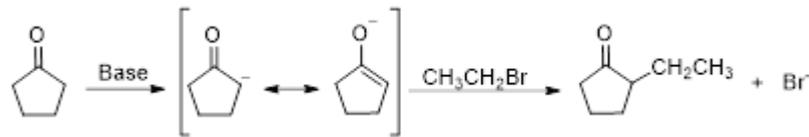
Alquilación de enolatos

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



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

Ejemplo:



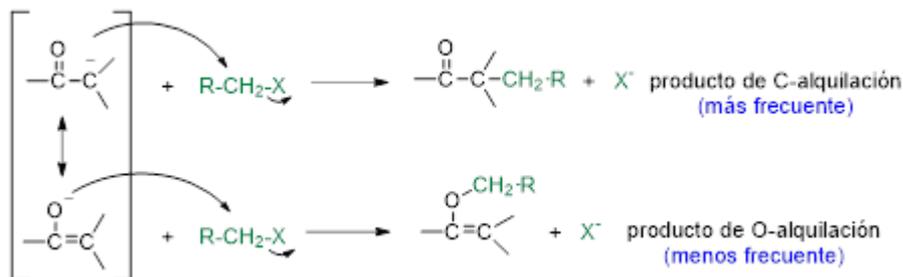
Las bases comunes como el hidróxido de sodio o un ion alcóxido no pueden usarse para formar enolatos en la alquilación debido a dos motivos:

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

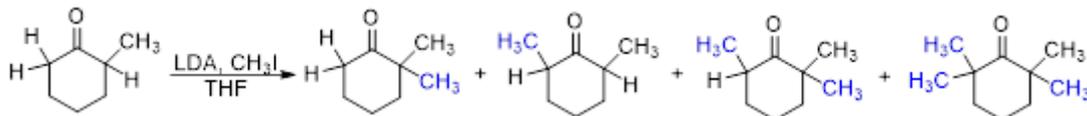
2) en el equilibrio queda aldehído o cetona que puede autocondensar.

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

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



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

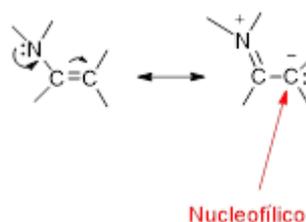


Por otro lado, los aldehídos no son adecuados para la alquilación directa debido a que experimentan reacciones secundarias cuando se tratan con LDA.

Alquilación vía enaminas

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

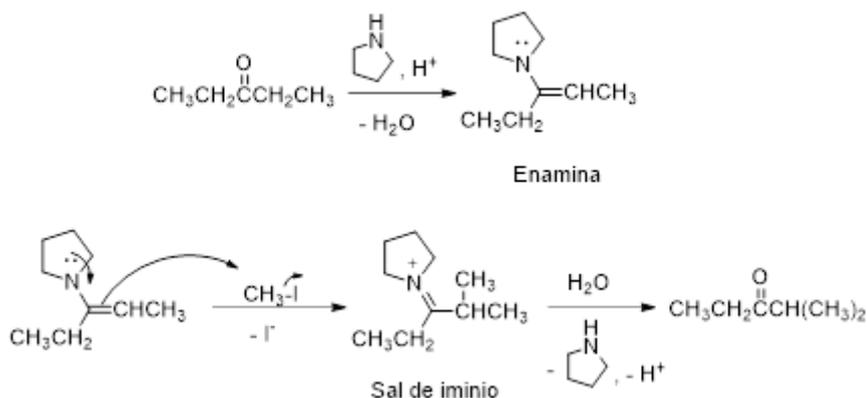
Una enamina resulta de la reacción de una cetona o aldehído con una amina secundaria, y es el análogo nitrogenado de un enol. La figura muestra la resonancia de una enamina donde se puede ver que tiene cierto carácter de carbanión. Éste es el átomo de carbono nucleofílico de la enamina.



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

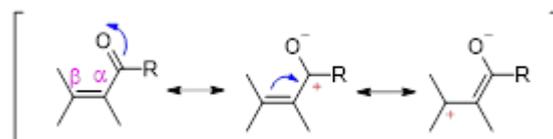
Por lejos, la alquilación empleando enaminas es mejor que con enolatos. Ventajas:

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

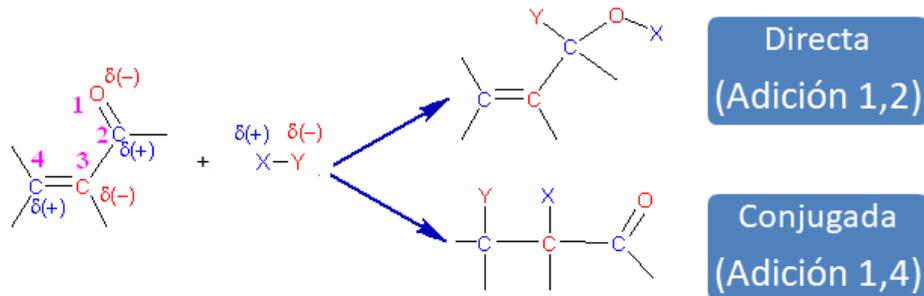


Carbonilos α,β -insaturados

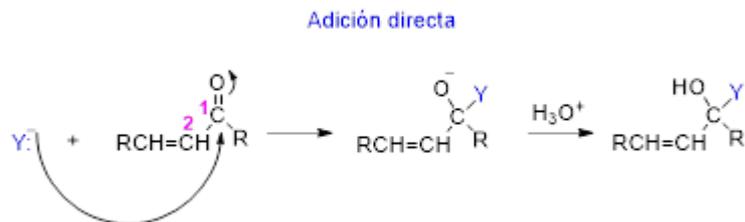
En primer lugar, al igual que con otros sistemas conjugados de electrones π , los aldehídos y cetonas α,β -insaturados son más estables que sus isómeros no conjugados. El efecto resonante atractor de electrones del grupo C=O genera una deslocalización electrónica que se puede representar como resonancia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



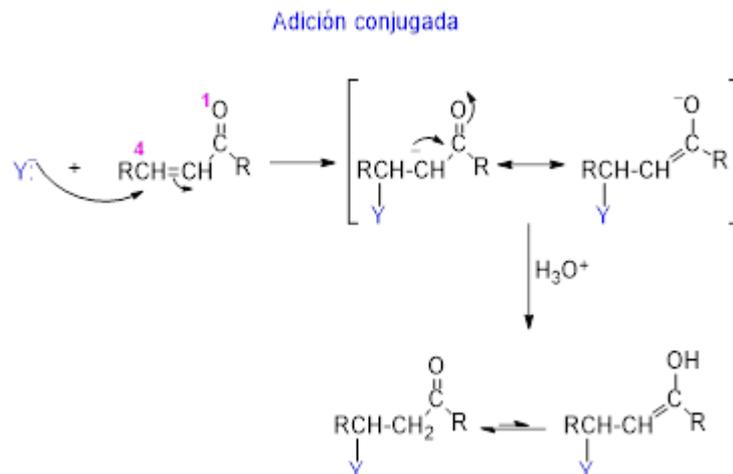
Como consecuencia de esta distribución electrónica, los compuestos carbonílicos α,β -insaturados poseen dos centros electrofílicos. Además del carbono carbonílico, el átomo de carbono β también es electrofílico. Por lo que un nucleófilo puede adicionarse a cualquiera de estas dos posiciones electrofílicas.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



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

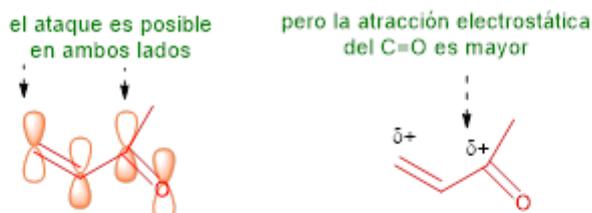


La adición conjugada se produce sobre los átomos extremos (1,4) del sistema conjugado. La parte nucleófila del reactivo (Y) se une al carbono deficiente en electrones. El doble enlace se mueve a la posición central del sistema.

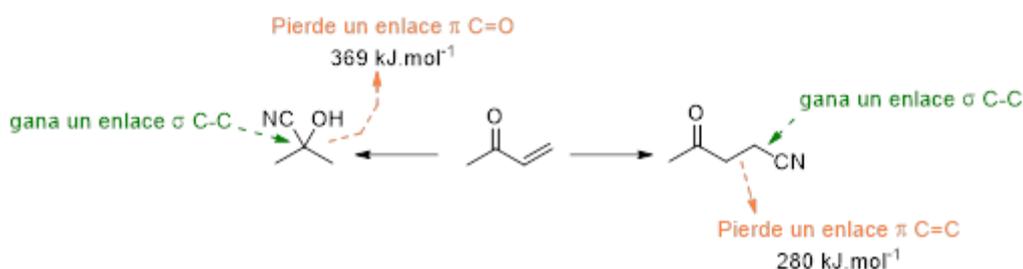


La reacción pasa a través de un intermediario relativamente estabilizado, un enolato, que corresponde a un estado de transición de baja energía y a una pequeña energía de activación. Por eso la reacción tiene lugar con facilidad. Por protonación se obtiene un enol que tautomeriza para dar el compuesto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

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



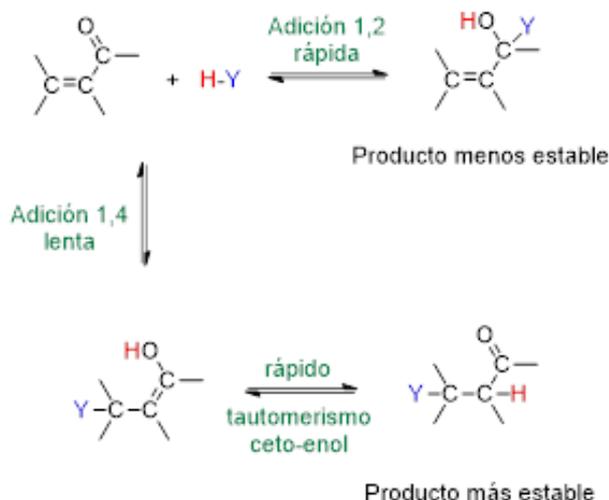
¿Por qué el aducto 1,4 es el producto de control termodinámico?



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

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

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



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

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

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

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

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

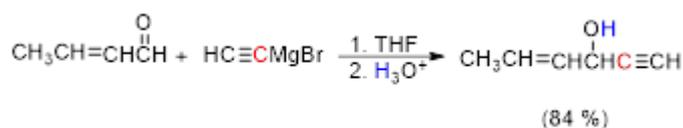
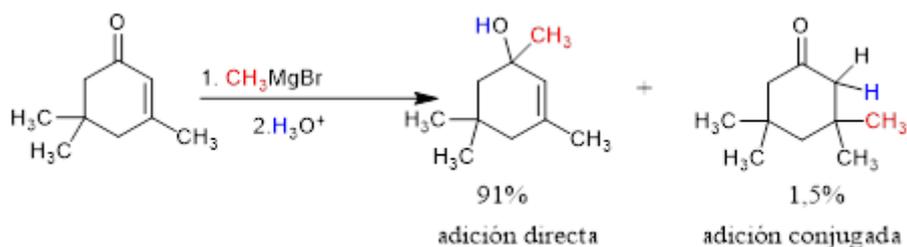
Las bajas temperaturas favorecerán la selectividad bajo ciertas condiciones. La temperatura ideal para una reacción bajo control termodinámico es la menor temperatura a la que se alcanzará el equilibrio en un período de tiempo razonable. Cuando la diferencia en estabilidad de producto es muy grande,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

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

Adición directa de reactivos de Grignard

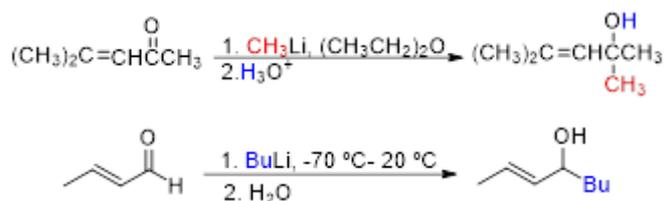
Los reactivos de Grignard pueden dar tanto adición 1,2- como 1,4-, o incluso ambas, dependiendo de las estructuras de las especies reaccionantes y de las condiciones de reacción, pero generalmente el producto mayoritario es el de adición 1,2.

Ejemplos:

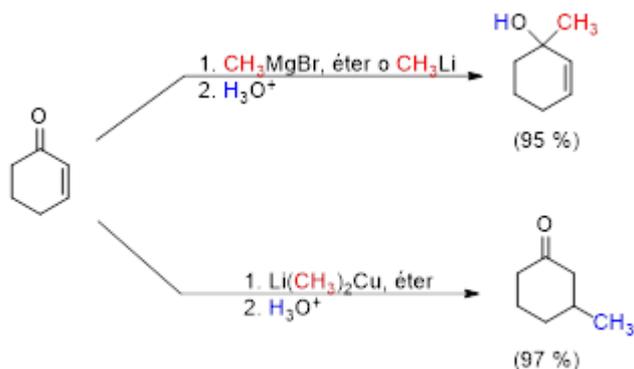


Adición directa de reactivos organolíticos

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

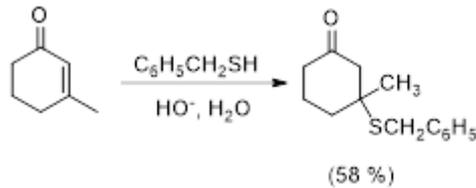


La reacción con reactivos de Grignard puede conducir también al producto de adición conjugada, siendo generalmente mayoritario el de adición directa. Con los reactivos organolíticos nos aseguramos de obtener el de adición directa, y con organocupratos el de adición conjugada.



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

Adición conjugada de tioles



Adición conjugada de cianuro

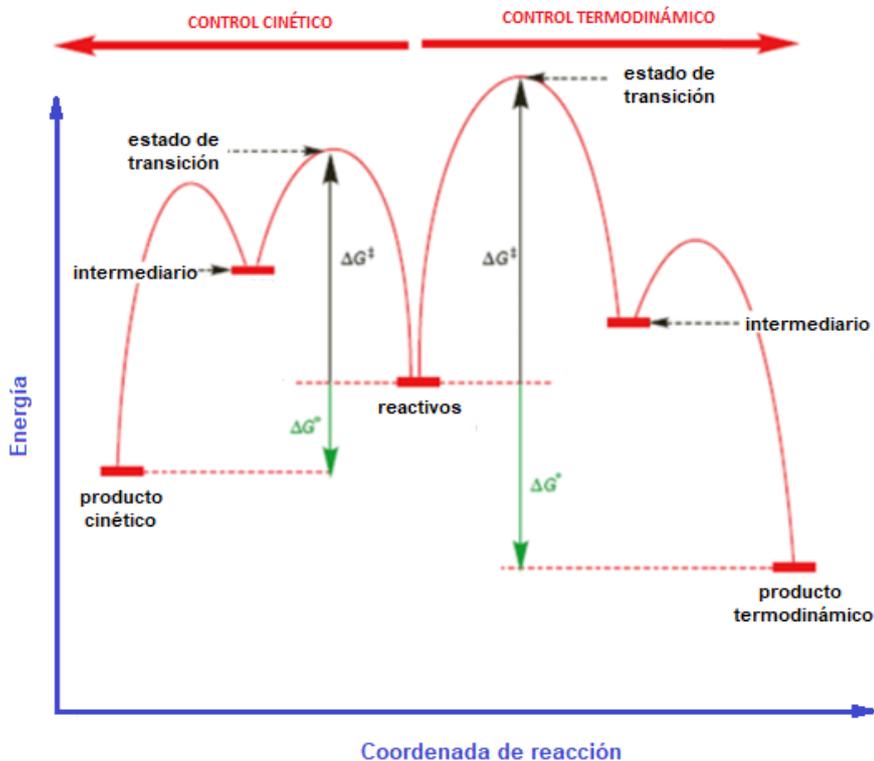
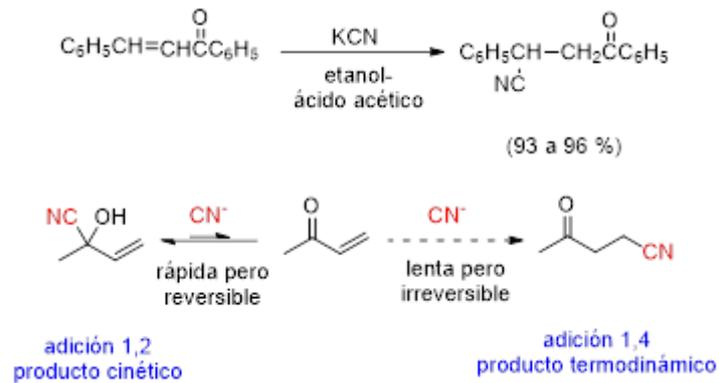
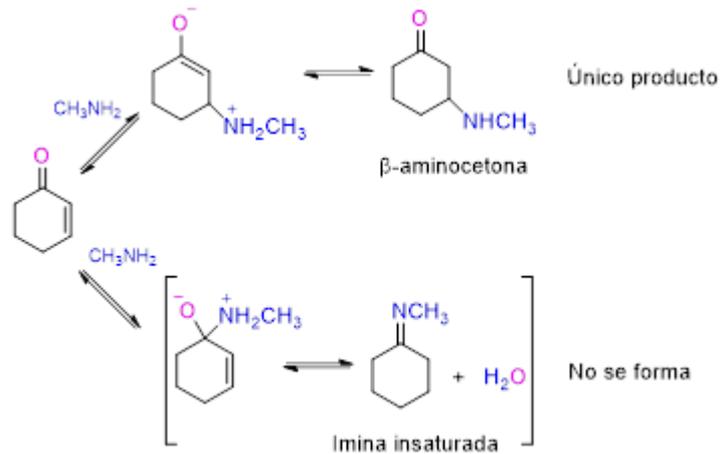


Figura 1.25. Diagrama de coordenada de reacción para la adición 1,2 y la adición 1,4.

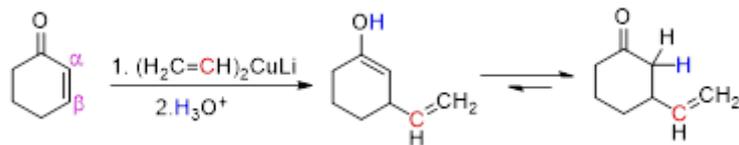
Adición conjugada de aminas

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



Adición conjugada de organocupratos

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

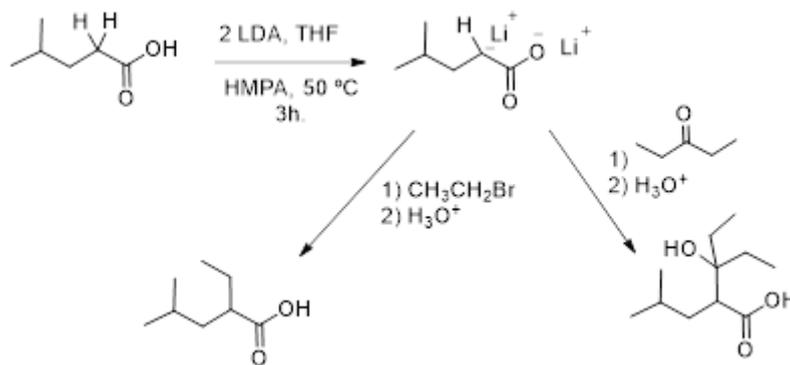


El mecanismo exacto de la reacción se desconoce. Al ser necesario un exceso de organocuprato se han sugerido mecanismos que implican la formación de un complejo entre el reactivo organometálico y el compuesto carbonílico.

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

Reacciones de enolatos de ácidos carboxílicos

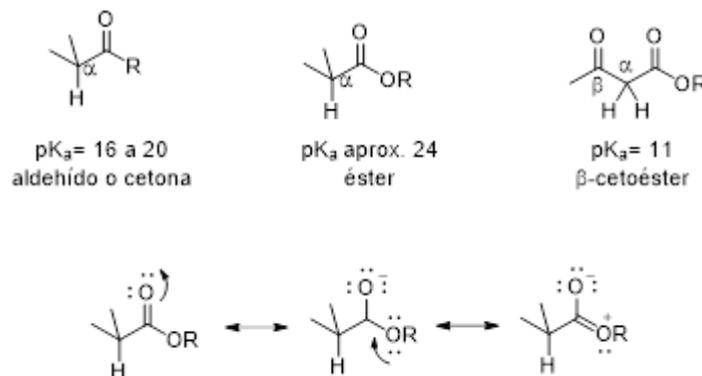
Los ácidos carboxílicos, al igual que otros compuestos carbonílicos, pueden dar iones enolatos, que participen en reacciones de sustitución nucleófila (vía ion carboxilato). Los ácidos carboxílicos en presencia de una base fuerte, como lo es LDA y un codisolvente muy polar y aprótico, como la hexametilfosfotriamida,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



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

Reacciones de enolatos de ésteres

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

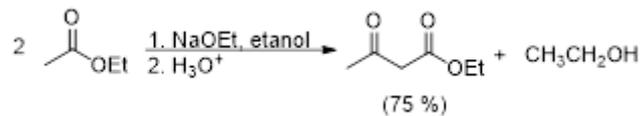


La deslocalización de electrones disminuye el carácter positivo del carbonilo, y reduce su capacidad de retirar electrones del hidrógeno α .

Condensación de ésteres: Condensación de Claisen

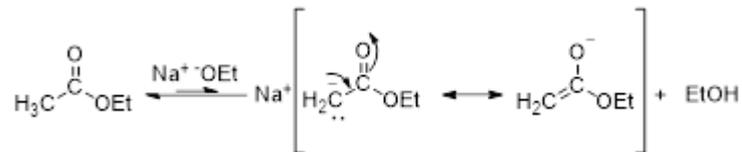
Así como los aldehídos y cetonas pueden experimentar reacción de condensación aldólica, la autocondensación de ésteres permite obtener β -cetoésteres, con la particularidad de que el enolato ahora da una sustitución nucleofílica de acilo (no una adición).

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

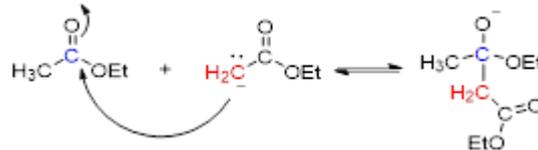


Mecanismo:

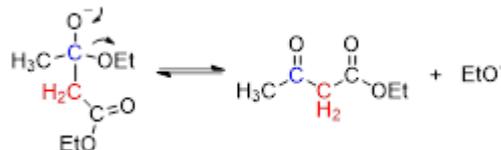
1º Paso: formación del enolato.



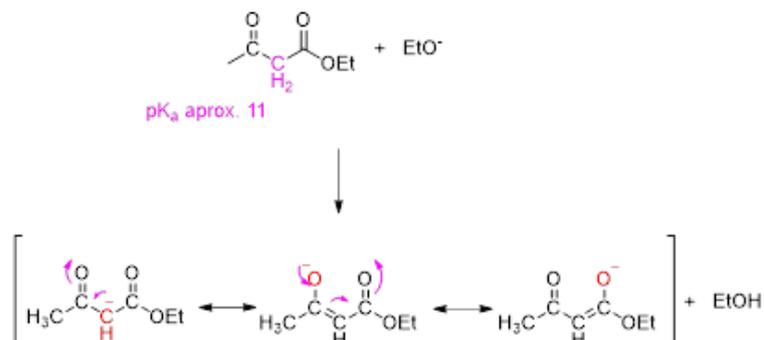
2º Paso: adición nucleofílica.



3º Paso: eliminación.

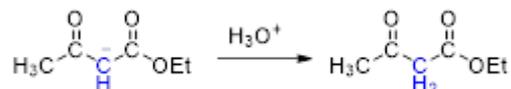


4º Paso: desprotonación (controla el equilibrio).



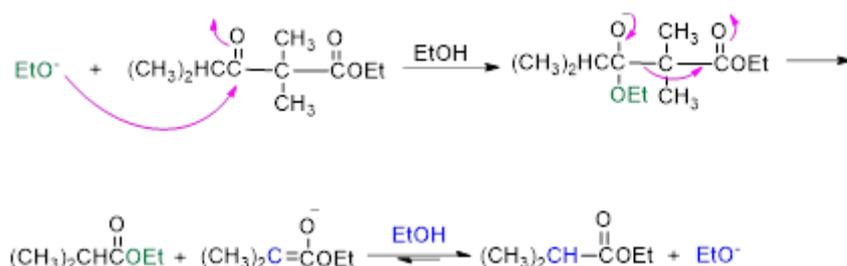
La constante de equilibrio para la desprotonación es favorable y desplaza al equilibrio hacia la formación del producto.

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



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

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

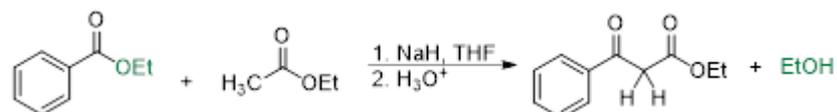


Los β -cetoésteres disustituídos en el carbono α experimentan la reacción reversa (retro-Claisen) cuantitativamente.

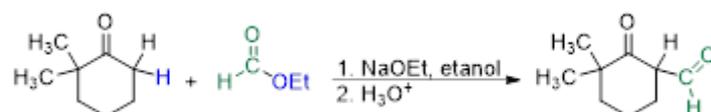
Condensación de Claisen Mixta

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

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

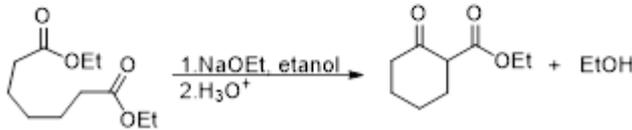
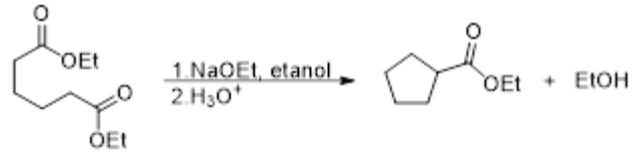


También se pueden condensar ésteres con otros compuestos carbonílicos.

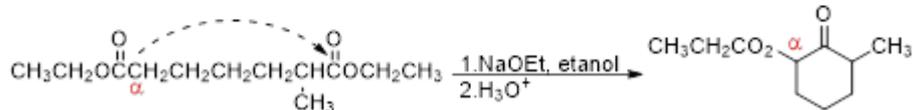
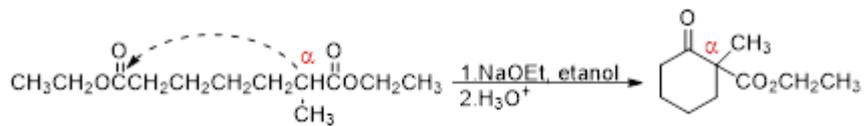


Claisen intramolecular: ciclación de Dieckmann

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



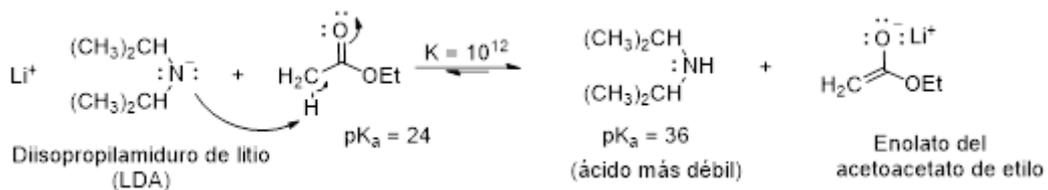
Veamos la siguiente reacción ¿Cuál de los dos productos se formará?



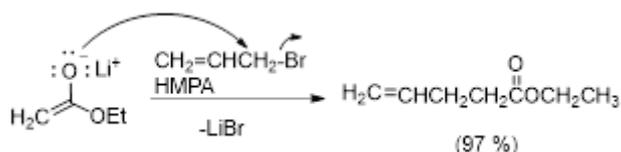
Lo que debemos comparar es qué enolato se formará en cada caso. En la primera reacción se contempla la formación de un enolato más sustituido, más estable, que el de la segunda propuesta. Por lo tanto, el producto esperable de esta reacción es el primero.

Alquilación de ésteres

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



El enolato de un éster se puede alquilar.



Síntesis acetoacética y síntesis malónica

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

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

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

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

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

En resumen:

- **Síntesis malónica**

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

- **Síntesis acetoacética**

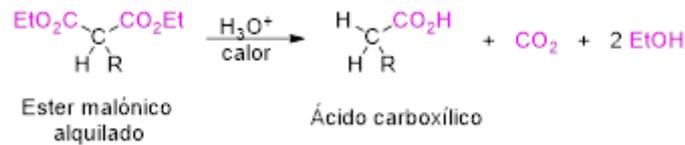
Buen método de síntesis de metilcetonas a partir de un RX y acetoacetato de etilo.

Veamos más en detalle cada una de estas síntesis.

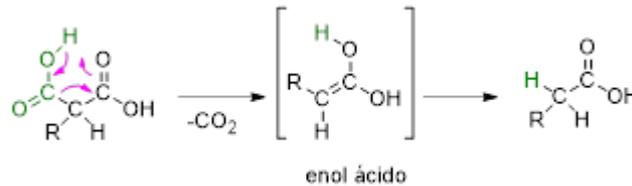
Síntesis malónica



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



Mecanismo de la descarboxilación:

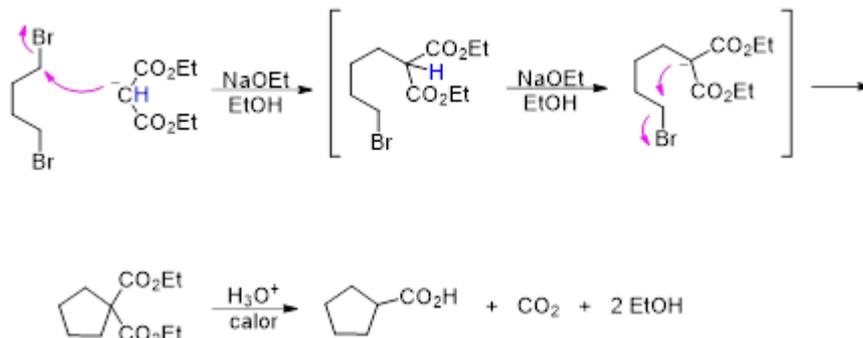


La descarboxilación por calentamiento se da en ácidos malónicos sustituidos y en β -cetoácidos

Preparación de ácidos cicloalcanocarboxílicos

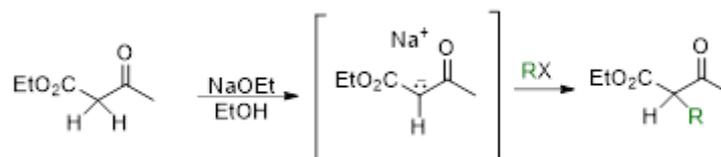
A partir de dihalogenuros de alquilo es posible una reacción de dialquilación intramolecular, y luego de la descarboxilación se obtiene ácidos carboxílicos cíclicos.

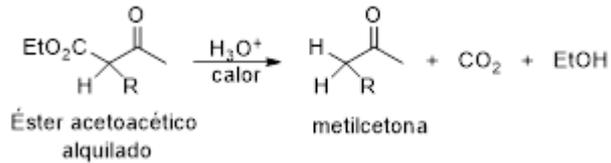
El mecanismo es igual al descrito anteriormente salvo que el segundo paso de alquilación ocurre de manera *intramolecular*.



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

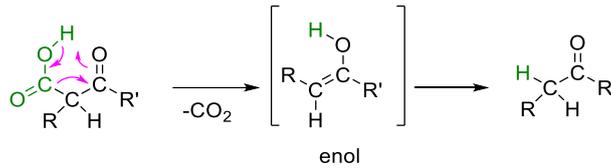
Síntesis acetoacética



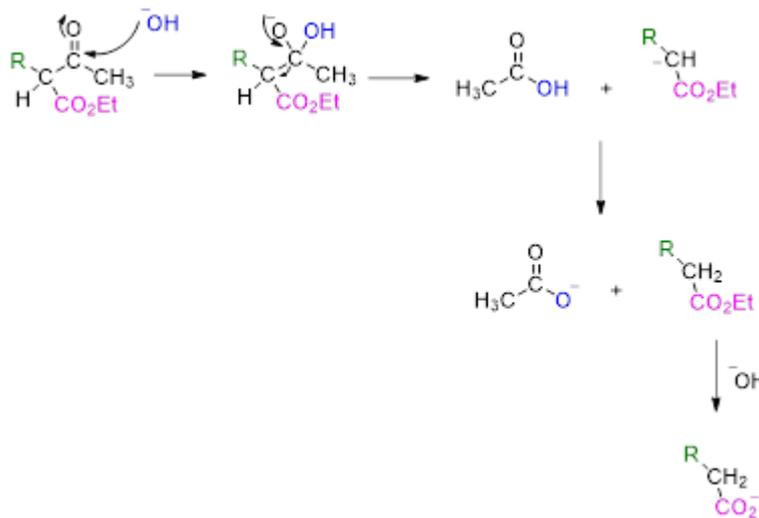


La reacción es aplicable a todos los β -cetoésteres con hidrógenos ácidos en la posición α , no sólo para el éster acetoacético.

Descarboxilación del β -cetoácido:



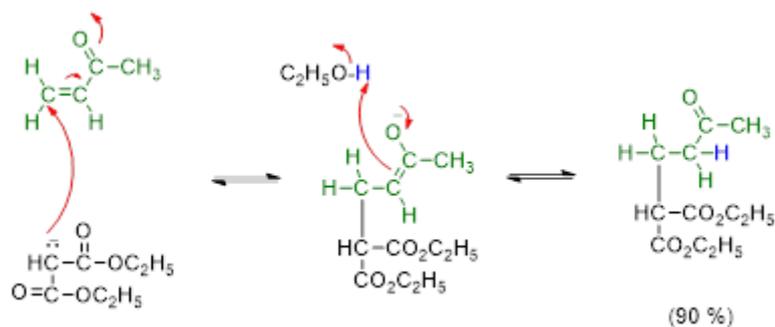
Si en lugar de la hidrólisis ácida se hace un tratamiento con hidróxido concentrado:



Adiciones conjugadas de enolatos

Adición de Michael

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

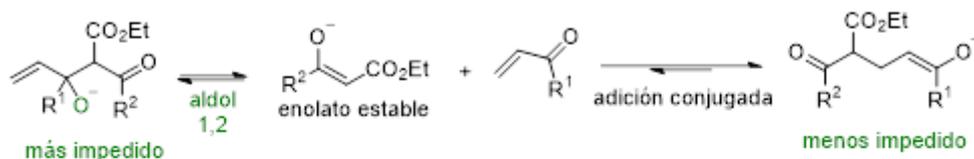


El compuesto que contiene el carbono nucleófilo se denomina **dador de Michael** y el compuesto que posee el doble enlace polarizado se conoce como **aceptor de Michael** (Figura 1.26).

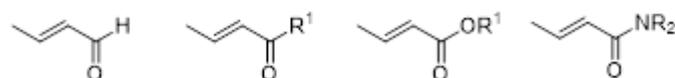
Receptores de Michael	Donores de Michael
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}$ propenal	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}'$ β -dicetona
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CHCCH}_3$ 3-buten-2-ona	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COEt}$ β -ceto éster
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CHCOEt}$ propenoato de etilo	$\text{EtOC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COEt}$ malonato de dietilo
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CHCNH}_2$ propenamida	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ β -ceto nitrilo
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}\equiv\text{N}$ propenonitrilo	$\text{RC}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\text{NO}_2$ compuesto nitro
$\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{NO}_2}{\parallel}\text{CH}$ nitroetileno	

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

Influencia estérica en la reacción de Michael



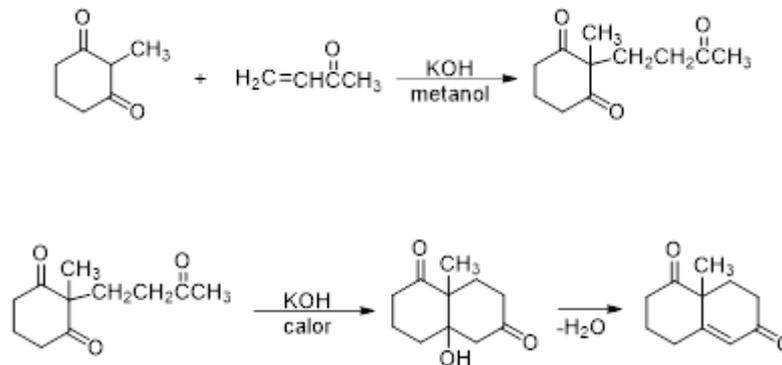
Influencia del compuesto α,β -insaturado (aceptor de Michael)



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

Anelación de Robinson

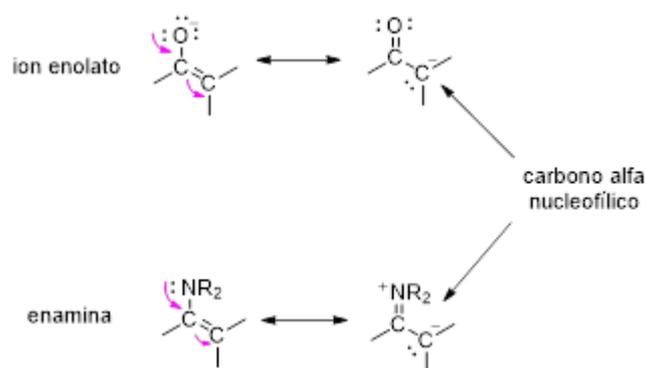
El producto de una reacción de Michael es a menudo un compuesto carbonílico que enliza en las condiciones de la reacción o en presencia de la base añadida. Si la estructura lo permite, el nuevo ion enolato reacciona con otros grupos funcionales de la misma molécula formando anillos. Por ejemplo, un β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



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

Reacción de Stork

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



Ventajas del uso de enaminas:

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

