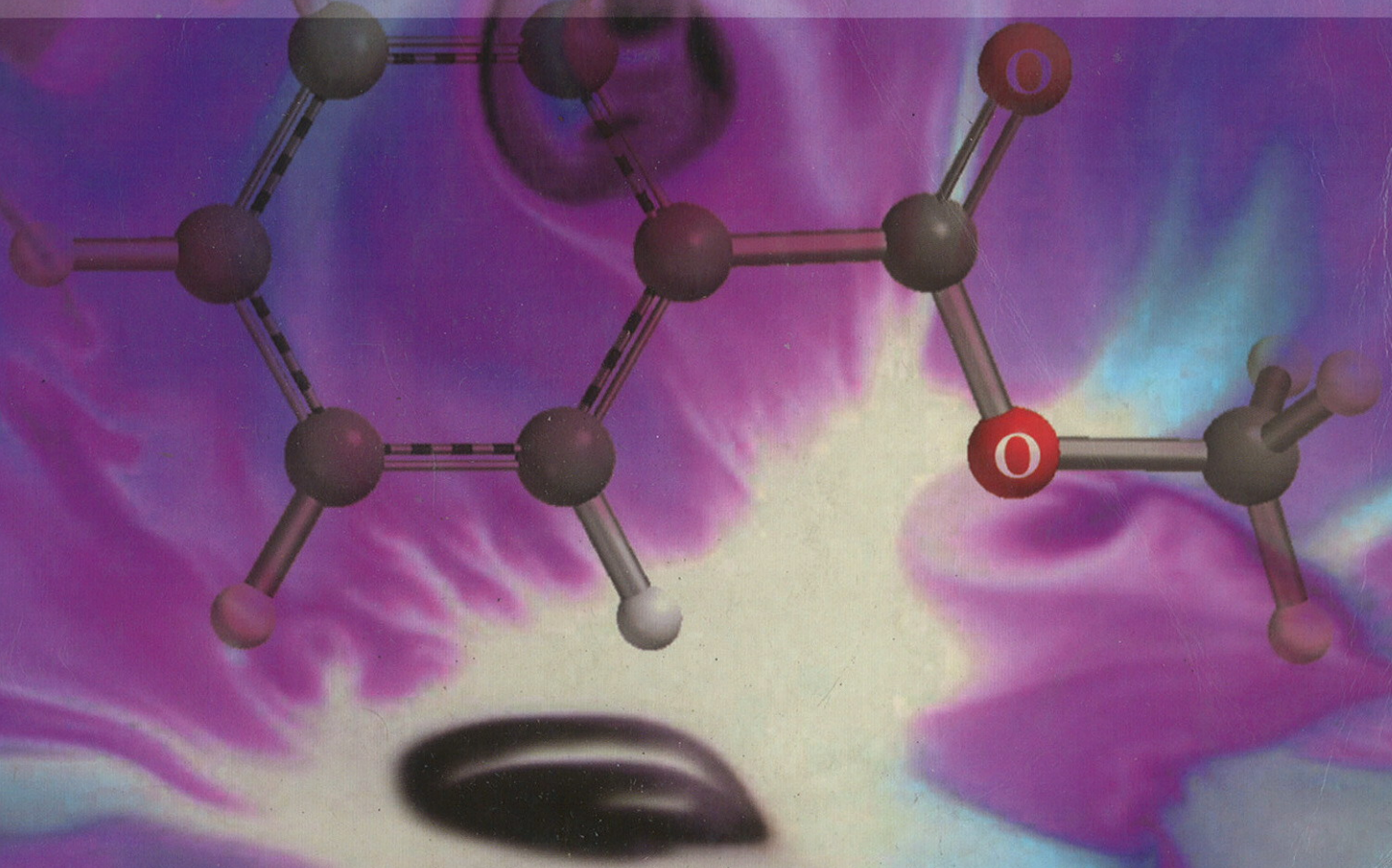
Química orgánica

HAROLD HART · LESLIE E. CRAINE
DAVID J. HART · CHRISTOPHER M. HADAD

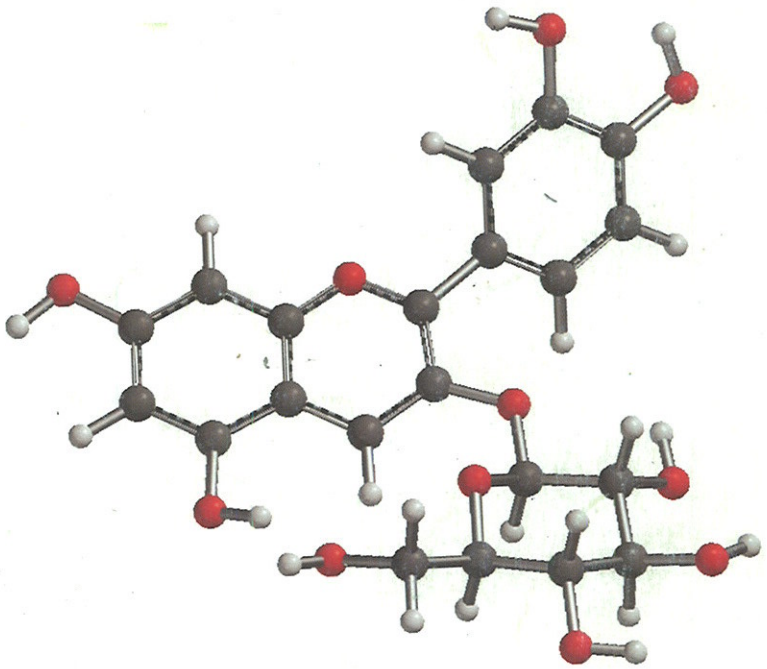


Mc Graw Hill

DECIMOSEGUNDA EDICIÓN

LIBRERIA Y PAPELERIA
HERMANOS SOLANO
Tels.: 809-687-1260
809-682-9625
809-685-2581
Santo Domingo, R.D.

Química Orgánica



Profesora:

Química Orgánica

12ª EDICIÓN

HAROLD HART
Universidad del Estado de Michigan

LESLIE E. CRAINE
Universidad Central del Estado de Connecticut

DAVID J. HART
Universidad del Estado de Ohio

CHRISTOPHER M. HADAD
Universidad del Estado de Ohio

TRADUCCIÓN Y REVISIÓN TÉCNICA

DR. TOMÁS GARCÍA MARTÍN
DRA. MARTA MUÑOZ HERNÁNDEZ
DR. PEDRO RINCÓN ARÉVALO
ING. JOSÉ GERARDO PALENCIA ROJAS
Profesores del Departamento de Tecnología Industrial
Universidad Alfonso X el Sabio

MADRID • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MÉXICO
NUEVA YORK • PANAMÁ • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • PARÍS
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TOKIO • TORONTO

QUÍMICA ORGÁNICA. Decimosegunda edición
No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del copyright.

DERECHOS RESERVADOS © 2007, respecto a la decimosegunda edición por
McGRAW-HIL INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S.A.U.
Edificio Valrealty, 1ª planta
Basauri, 17
28023 Aravaca (Madrid)

Traducido de la decimosegunda edición en inglés de
Organic Chemisty. A Short Course
ISBN: 0-618-59073-0
Copyright © 2007 por Houghton Mifflin Company. Todos los derechos reservados.

ISBN: 978-84-481-5657-2

Editor: Carmelo Sánchez González
Técnico editorial: Israel Sebastián
Composición: Gesbiblo, S. L.
Diseño de cubierta: Gesbiblo, S. L.
Imagen de la portada: (cc) Kave Wall New Media

IMPRESO EN COREA - PRINTED IN COREA

ÍNDICE RESUMIDO

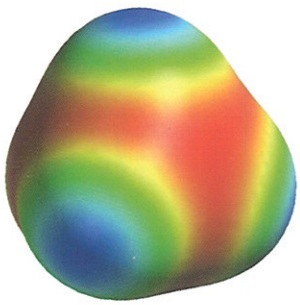
1	Enlace e isomería	6
2	Alcanos y cicloalcanos; isomería conformacional y geométrica	41
3	Alquenos y alquinos	73
4	Compuestos aromáticos	119
5	Estereoisomería	149
6	Compuestos orgánicos halogenados; reacciones de sustitución y eliminación	182
7	Alcoholes, fenoles y tioles	207
8	Éteres y epóxidos	234
9	Aldehídos y cetonas	253
10	Ácidos carboxílicos y sus derivados	285
11	Aminas y compuestos nitrogenados relacionados	325
12	Espectroscopia y determinación de estructuras	353
13	Compuestos heterocíclicos	388
14	Polímeros sintéticos	409
15	Lípidos y detergentes	436
16	Carbohidratos	458
17	Aminoácidos, péptidos y proteínas	489
18	Nucleótidos y ácidos nucleicos	524

ÍNDICE

Prólogo xvii

Al estudiante 1

1 Enlace e isomería 6



1.1 Cómo se encuentran ordenados los electrones en los átomos 7
1.2 Enlace iónico y covalente 8
1.2.a Compuestos iónicos 9
1.2.b Enlace covalente 10
1.3 El átomo de carbono y el enlace covalente 12
1.4 Enlaces simples carbono–carbono 13
1.5 Enlaces covalentes polares 14
1.6 Enlaces covalentes múltiples 15
1.7 Valencia 17
1.8 Isomería 18
1.9 Escritura de las fórmulas estructurales 19
1.10 Fórmulas estructurales abreviadas 21
1.11 Carga formal 23
1.12 Resonancia 24
1.13 Formalismo de las flechas 26
1.14 La visión orbital de los enlaces: el enlace sigma 27
1.15 Orbitales híbridos sp^3 del átomo de carbono 28
1.16 El carbono tetraédrico: Los enlaces en el metano 30
1.17 Clasificación de acuerdo con el esqueleto molecular 32
1.17.a Compuestos acíclicos 32
1.17.b Compuestos carbocíclicos 33
1.17.c Compuestos heterocíclicos 33
1.18 Clasificación de acuerdo con el grupo funcional 35

Problemas adicionales 37

2 Alcanos y cicloalcanos; isomería conformacional y geométrica 41

2.1 Estructura de los alcanos 42
2.2 Nomenclatura de los compuestos orgánicos 43
2.3 Reglas de la IUPAC para nombrar alcanos 44
2.4 Sustituyentes alquilo y halógenos 46
2.5 Uso de las reglas de la IUPAC 48



2.6 Fuentes de alcanos 49
2.7 Propiedades físicas de los alcanos e interacciones intermoleculares no enlazantes 49
2.8 Conformación de los alcanos 51
2.9 Nomenclatura y conformación de los cicloalcanos 53
2.10 Isomería *cis-trans* en cicloalcanos 58
2.11 Resumen de isomería 59

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los isómeros: Lo posible y lo imposible 60

2.12 Reacciones de los alcanos 60
2.12.a Oxidación y combustión; los alcanos como combustibles 61
2.12.b Halogenación de alcanos 63
2.13 Mecanismo de halogenación mediante cadenas de radicales libres 64

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El metano, el gas de los pantanos y el experimento de Miller 65

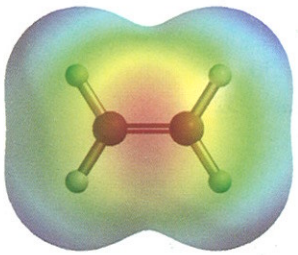
Resumen de reacciones 68
Resumen de mecanismos 68
Problemas adicionales 68

3 Alquenos y alquinos 73

3.1 Definición y clasificación 74
3.2 Nomenclatura 75
3.3 Algunos aspectos acerca de los dobles enlaces 78
3.4 Modelo orbital de un doble enlace; el enlace pi 79
3.5 Isomería *cis-trans* en los alquenos 81

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
La química de la visión 82

3.6 Comparación de las reacciones de adición y sustitución 84
3.7 Reacciones de adición polar 84
3.7.a Adición de halógenos 84
3.7.b Adición de agua (hidratación) 85
3.7.c Adición de ácidos 86
3.8 Adición de reactivos no simétricos a alquenos no simétricos: Regla de Markovnikov 86
3.9 Mecanismo de adición electrófila a alquenos 88
3.10 Explicación de la regla de Markovnikov 90
3.11 Equilibrio de reacción: ¿Qué hace que una reacción tenga lugar? 92
3.12 Velocidades de reacción: ¿Con qué velocidad tiene lugar una reacción? 93
3.13 Hidroboración de alquenos 96
3.14 Adición de hidrógeno 97
3.15 Adición a sistemas conjugados 98
3.15.a Adición electrófila a dienos conjugados 98
3.15.b Cicloadición a dienos conjugados: La reacción de Diels-Alder 100



3.16 Adición de radicales libres; polietileno 101
3.17 Oxidación de alquenos 102
3.17.a Oxidación con permanganato; un ensayo químico 103
3.17.b Ozonolisis de alquenos 103

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El etileno: Materia prima y hormona de las plantas 104

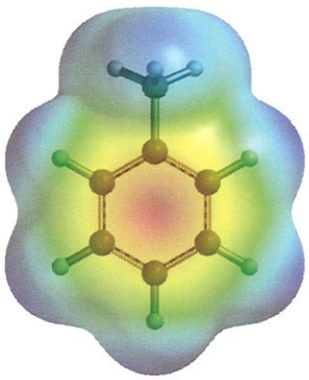
3.17.c Otras oxidaciones de los alquenos 105
3.18 Algunos aspectos acerca de los enlaces triples 106
3.19 Modelo orbital de un triple enlace 106
3.20 Reacciones de adición de los alquinos 107

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El petróleo, la gasolina y el índice de octano 108

3.21 Acidez de los alquinos 110

Resumen de reacciones 112
Resumen de mecanismos 113
Problemas adicionales 114

4 Compuestos aromáticos 119



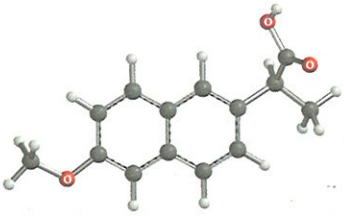
4.1 Algunos aspectos acerca del benceno 120
4.2 La estructura del benceno según Kekulé 121
4.3 Modelo de resonancia para el benceno 122
4.4 Modelo orbital para el benceno 122
4.5 Símbolos para el benceno 123
4.6 Nomenclatura de los compuestos aromáticos 123
4.7 La energía de resonancia en el benceno 126
4.8 Sustitución electrófila aromática 127
4.9 Mecanismo de la sustitución electrófila aromática 128
4.9.a Halogenación 130
4.9.b Nitración 130
4.9.c Sulfonación 131
4.9.d Alquilación y acilación 131
4.10 Sustituyentes activantes y desactivantes del anillo aromático 132
4.11 Grupos *orto*-, *para*-orientadores y *meta*-orientadores 133
4.11.a Grupos *orto*-, *para*-orientadores 134
4.11.b Grupos *meta*-orientadores 136
4.11.c Efecto de los sustituyentes sobre la reactividad 138
4.12 Importancia de los efectos de la orientación en la síntesis 138
4.13 Hidrocarburos aromáticos policíclicos 139

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el cáncer 140

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
C_{60}, una esfera aromática: Los fulerenos 142

Resumen de reacciones 144
Resumen de mecanismos 145
Problemas adicionales 145

5 Estereoisomería 149



5.1 Quiralidad y enantiómeros 150
5.2 Centros estereogénicos: El átomo de carbono estereogénico 151
5.3 Configuración y convenio *R-S* 155
5.4 Convenio *E-Z* para los isómeros *cis-trans* 159
5.5 Luz polarizada y actividad óptica 160

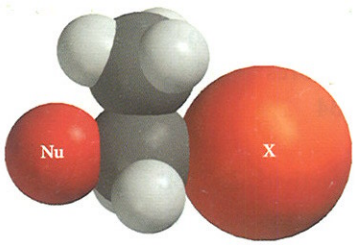
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los experimentos de Pasteur y la explicación de van't Hoff-LeBel 162

5.6 Propiedades de los enantiómeros 164
5.7 Fórmulas de la proyección de Fischer 165
5.8 Compuestos con más de un centro estereogénico: Diastereómeros 167
5.9 Compuestos *meso*: Los estereoisómeros del ácido tartárico 169
5.10 Estereoquímica: Un resumen de las definiciones 171
5.11 Estereoquímica y reacciones químicas 172

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los enantiómeros y la actividad biológica 174

5.12 Resolución de una mezcla racémica 175
Problemas adicionales 177

6 Compuestos orgánicos halogenados; reacciones de sustitución y eliminación 182



6.1 Sustitución nucleófila 183
6.2 Ejemplos de sustituciones nucleófilas 183
6.3 Mecanismos de sustitución nucleófila 187
6.4 Mecanismo S_N2 188
6.5 Mecanismo S_N1 190
6.6 Comparación entre los mecanismos S_N1 y S_N2 193

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Las reacciones S_N2 en la naturaleza: Metilaciones biológicas 194

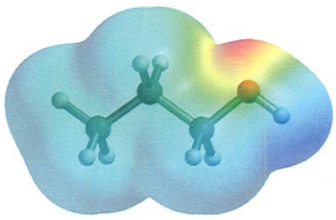
6.7 Deshidrohalogenación: Una reacción de eliminación. Los mecanismos E2 y E1 195
6.8 Competición entre la sustitución y la eliminación 197
6.8.a Halogenuros terciarios 197
6.8.b Haluros primarios 197
6.8.c Haluros secundarios 198
6.9 Compuestos alifáticos polihalogenados 199

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los CFCs, la capa de ozono y solución de compromiso 200

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los compuestos orgánicos halogenados procedentes del mar 202

Resumen de reacciones 203
Resumen de mecanismos 203
Problemas adicionales 204

7 Alcoholes, fenoles y tioles 207



7.1 Nomenclatura de los alcoholes 208

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los alcoholes industriales 209

7.2 Clasificación de los alcoholes 210
7.3 Nomenclatura de los fenoles 210
7.4 El enlace de hidrógeno en alcoholes y fenoles 211
7.5 Revisión de la acidez y basicidad 212
7.6 Acidez de alcoholes y fenoles 214
7.7 Basicidad de alcoholes y fenoles 217
7.8 Deshidratación de alcoholes a alquenos 217
7.9 Reacción entre alcoholes y halogenuros de hidrógeno 219
7.10 Otras vías para preparar halogenuros de alquilo a partir de alcoholes 220
7.11 Comparación entre alcoholes y fenoles 221
7.12 Oxidación de alcoholes a aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos 221

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Alcoholes y fenoles biológicamente importantes 223

7.13 Alcoholes con más de un grupo hidroxilo 224
7.14 Sustitución aromática en fenoles 225

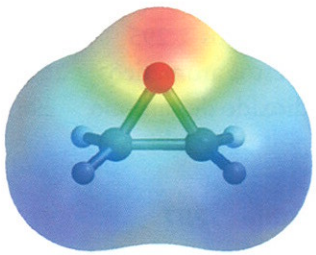
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Las quinonas y el escarabajo bombardero 226

7.15 Oxidación de fenoles 227
7.16 Los fenoles como antioxidantes 227
7.17 Tioles: Análogos de azufre de alcoholes y fenoles 228

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Cabello rizado o liso 229

Resumen de reacciones 230
Problemas adicionales 231

8 Éteres y epóxidos 234



8.1 Nomenclatura de los éteres 235
8.2 Propiedades físicas de los éteres 236
8.3 Los éteres como disolventes 237
8.4 El reactivo de Grignard: Un compuesto organometálico 237
8.5 Preparación de éteres 240
8.6 Ruptura de éteres 242

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El éter y la anestesia 243

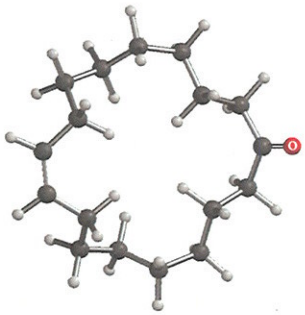
8.7 Epóxidos (oxiranos) 244
8.8 Reacciones de los epóxidos 244

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El epóxido de la polilla gitana (*gypsy moth*) 245

8.9 Éteres cíclicos 247

Resumen de reacciones 249
Problemas adicionales 250

9 Aldehídos y cetonas 253



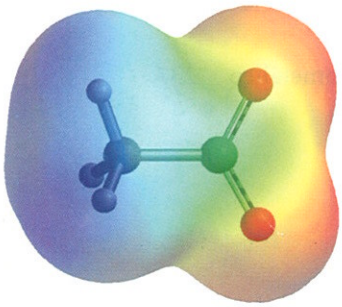
9.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas 254
9.2 Algunos aldehídos y cetonas comunes 255
9.3 Síntesis de aldehídos y cetonas 257
9.4 Aldehídos y cetonas en la naturaleza 258
9.5 El grupo carbonilo 259
9.6 Adición nucleófila a grupos carbonilo: Visión general 260
9.7 Adición de alcoholes: Formación de hemiacetales y acetales 261
9.8 Adición de agua: Hidratación de aldehídos y cetonas 265
9.9 Adición de reactivos de Grignard y acetiluros 265
9.10 Adición de cianuro de hidrógeno; cianohidrinas 268
9.11 Adición de nitrógenos nucleófilos 269
9.12 Reducción de compuestos carbonílicos 270
9.13 Oxidación de compuestos carbonílicos 271
9.14 Tautomería ceto-enólica 272
9.15 Acidez de α-hidrógenos: El anión enolato 274
9.16 Intercambio de deuterio en compuestos carbonílicos 275
9.17 Condensación aldólica 276
9.18 La condensación aldólica mixta 277

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El tratamiento de agua y la química de enoles/enolatos 278

9.19 Síntesis comercial vía condensación aldólica 279

Resumen de reacciones 280
Resumen de mecanismos 281
Problemas adicionales 281

10 Ácidos carboxílicos y sus derivados 285



10.1 Nomenclatura de los ácidos 286
10.2 Propiedades físicas de los ácidos 289
10.3 Acidez y constante de acidez 290
10.4 ¿Qué provoca que un ácido carboxílico presente acidez? 291
10.5 Efecto de la estructura sobre la acidez, retorno al efecto inductivo 293
10.6 Conversión de ácidos en sales 294
10.7 Preparación de ácidos 294
10.7.a Oxidación de alcoholes primarios o de aldehídos 295
10.7.b Oxidación de cadenas laterales en compuestos aromáticos 295
10.7.c Reacción de reactivos de Grignard con dióxido de carbono 296
10.7.d Hidrólisis de cianuros (nitrilos) 296

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
La química verde e ibuprofeno: Caso de estudio 297

10.8 Derivados de ácidos carboxílicos 298
10.9 Ésteres 299
10.10 Preparación de ésteres: Esterificación de Fischer 300
10.11 Mecanismo de esterificación catalizada por ácido: Sustitución acil-nucleófila 300

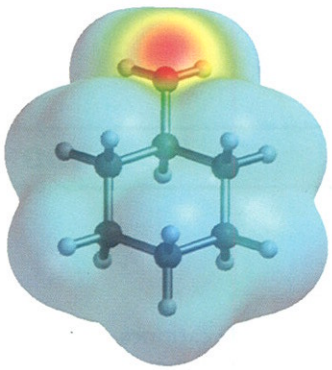
10.12 Lactonas 302
10.13 Saponificación de ésteres 303
10.14 Amonólosis de ésteres 304
10.15 Reacción de ésteres con reactivos Grignard 304
10.16 Reducción de ésteres 305
10.17 La necesidad de compuestos con acilos activados 305
10.18 Halogenuros de acilo 306
10.19 Anhidros de acético 308

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los tioésteres, activadores naturales del grupo acilo 310

10.20 Amidas 310
10.21 Resumen de los derivados de ácidos carboxílicos 313
10.22 El hidrógeno α de los ésteres: La condensación de Claisen 315

Resumen de reacciones 318
Resumen de mecanismos 319
Problemas adicionales 320

11 Aminas y compuestos nitrogenados relacionados 325



11.1 Clasificación y estructura de las aminas 326
11.2 Nomenclatura de las aminas 327
11.3 Propiedades físicas e interacciones intermoleculares de las aminas 328
11.4 Preparación de aminas: Alquilación de amoníaco y aminas 329
11.5 Preparación de aminas: Reducción de compuestos nitrogenados 331
11.6 Basicidad de las aminas 333
11.7 Comparación de la basicidad y la acidez de aminas y amidas 336
11.8 Reacción de aminas con ácidos fuertes: Sales de aminas 337

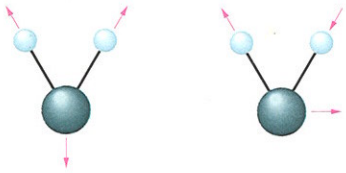
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los alcaloides y las ranas venenosas 339

11.9 Aminas quirales como agentes para resolver mezclas racémicas 340
11.10 Acilación de aminas con derivados de ácido 341
11.11 Compuestos de amonio cuaternarios 342
11.12 Compuestos aromáticos de diazonio 343
11.13 Acoplamiento diazoico: Colorantes diazoicos 346

Resumen de reacciones 348
Resumen de mecanismos 349
Problemas adicionales 349

12 Espectroscopia y determinación de estructuras 353

12.1 Principios de espectroscopia 354
12.2 Espectroscopia mediante resonancia magnética nuclear (RMN) 356
12.2.a Medición de un espectro RMN 356
12.2.b Desplazamientos químicos y áreas bajo los picos 357
12.2.c Desdoblamiento espín-espín 361



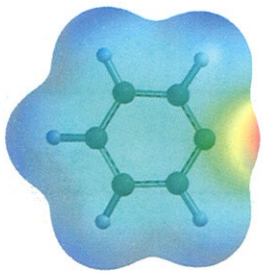
12.3 Espectroscopia RMN con ^{13}C 365

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
La RMN en biología y en medicina 366

12.4 Espectroscopia infrarroja 369
12.5 Espectroscopia visible y ultravioleta 373
12.6 Espectrometría de masas 376

Problemas adicionales 380

13 Compuestos heterocíclicos 388



13.1 Piridina: Enlace y basicidad 389
13.2 Sustitución en la piridina 390
13.3 Otros heterociclos de seis componentes 393
13.4 Heterociclos de cinco componentes: Furano, pirrol y tiofeno 396
13.5 Sustitución electrofílica en el furano, el pirrol y el tiofeno 398
13.6 Otros heterociclos de cinco componentes: Azoles 399

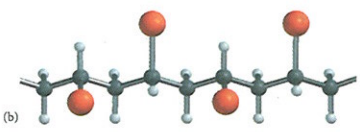
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Las porfirinas: ¿Qué hace que la sangre sea roja y la hierba verde? 400

13.7 Anillos fundidos, heterociclos de cinco componentes: Indoles y purinas 401

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
La morfina y otras drogas con contenido en nitrógeno 403

Resumen de reacciones 405
Resumen de mecanismos 406
Problemas adicionales 406

14 Polímeros sintéticos 409



14.1 Clasificación de los polímeros 410
14.2 Polimerización por crecimiento en cadena por medio de radicales libres 410
14.3 Polimerización con crecimiento en cadena por medio de cationes 416
14.4 Polimerización con crecimiento en cadena por medio de aniones 417
14.5 Polímeros estereorregulares; polimerización de Ziegler-Natta 418

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Poliacetileno y polímeros conductores 419

14.6 Polímeros de dieno: Caucho natural y sintético 420
14.7 Copolímeros 422
14.8 Polimerización con crecimiento por pasos: Dacrón y nylon 423

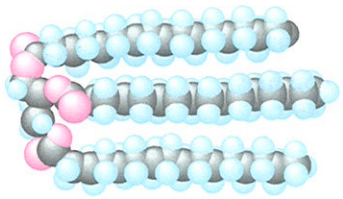
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Polímeros degradables 424

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Aroamidas, lo más reciente en poliamidas 425

14.9 Poliuretanos y otros polímeros con crecimiento por pasos 427

Resumen de reacciones 431
Resumen de mecanismos 432
Problemas adicionales 433

15 Lípidos y detergentes 436



15.1 Grasas y aceites: Triésteres de glicerol 437
15.2 Hidrogenación de aceites vegetales 440
15.3 Saponificación de grasas y aceites; jabón 441
15.4 ¿Cómo trabajan los jabones? 442
15.5 Detergentes sintéticos (sindets) 443

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Detergentes comerciales 445

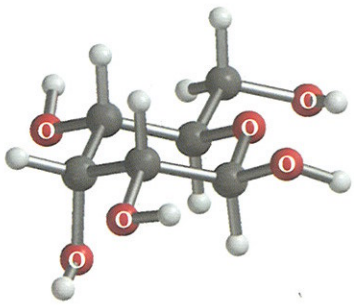
15.6 Fosfolípidos 447

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Prostaglandinas, aspirinas y dolor 448

15.7 Prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas 448
15.8 Ceras 450
15.9 Terpenos y esteroides 450

Resumen de reacciones 455
Problemas adicionales 455

16 Carbohidratos 458



16.1 Definiciones y clasificación 459
16.2 Monosacáridos 459
16.3 Quiralidad en monosacáridos: Fórmulas de proyecciones de Fischer y D, L-azúcares 460
16.4 Las estructuras hemiacetálicas, cíclicas y de los monosacáridos 464
16.5 Carbonos anoméricos: Mutarrotación 466
16.6 Estructuras de la piranosa y la fructosa 467
16.7 Conformaciones de la piranosa 468
16.8 Ésteres y éteres provenientes de los monosacáridos 469
16.9 Reducción de monosacáridos 470
16.10 Oxidación de monosacáridos 470
16.11 Formación de glicósidos a partir de monosacáridos 471
16.12 Disacáridos 473
16.12.a Maltosa 473
16.12.b Celobiosa 474
16.12.c Lactosa 474
16.12.d Sacarosa 475

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Sabor dulce y edulcorantes 477

16.13 Polisacáridos 478
16.13.a Almidón y glicógeno 478
16.13.b Celulosa 479

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Sustitutos de grasas provenientes de carbohidratos 480

16.13.c Otros polisacáridos 81
16.14 Fosfatos de azúcar 482
16.15 Desoxiazúcares 482

16.16 Aminoazúcares 482
16.17 Ácido ascórbico (vitamina C) 483

Resumen de reacciones 484
Problemas adicionales 485

17 Aminoácidos, péptidos y proteínas 489

17.1 Aminoácidos de origen natural 490
17.2 Las propiedades ácido-base de los aminoácidos 492
17.3 Las propiedades ácido-base de los aminoácidos con más de un grupo ácido o más de un grupo básico 495
17.4 Electroforesis 497
17.5 Reacciones de los aminoácidos 497
17.6 La reacción de la ninhidrina 498
17.7 Péptidos 499

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Algunos péptidos de origen natural 500

17.8 El enlace disulfuro 501
17.9 Proteínas 502
17.10 La estructura primaria de las proteínas 502
17.10.a Análisis de aminoácidos 502
17.10.b Determinación de la secuenciación 503
17.10.c Ruptura de selectividad de enlaces peptídicos 505
17.11 La lógica en la determinación de la secuencia 506

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
La secuenciación de las proteínas y la evolución 507

17.12 Síntesis de péptidos 508
17.13 Estructura secundaria de las proteínas 512
17.13.a Geometría del enlace peptídico 512
17.13.b Puente de hidrógeno 512
17.13.c La hélice α y la lámina plegada 513
17.14 Estructura terciaria: Proteínas fibrosas y globulares 514
17.15 Estructura cuaternaria de una proteína 516

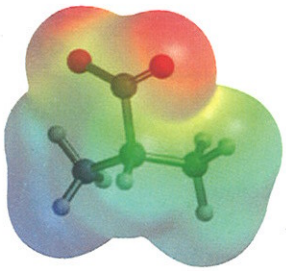
Resumen de reacciones 518
Problemas adicionales 519

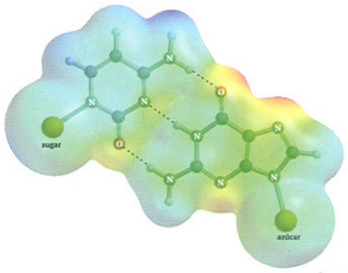
18 Nucleótidos y ácidos nucleicos 524

18.1 La estructura general de los ácidos nucleicos 525
18.2 Componentes del ácido desoxirribonucleico (ADN) 525
18.3 Nucleósidos 526
18.4 Nucleótidos 528
18.5 La estructura primaria del ADN 529
18.6 Secuenciación de los ácidos nucleicos 530

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El ADN y el crimen 531

18.7 Síntesis de ácidos nucleicos en el laboratorio 532
18.8 Estructura secundaria del ADN; la doble hélice 532





18.9 La replicación del ADN 534
18.10 Ácidos ribonucleicos; ARN 536
18.11 El código genético y la biosíntesis de proteínas 537

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El genoma humano 539

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los ácidos nucleicos y los virus 540

18.12 Otros nucleótidos de importancia biológica 542

Resumen de reacciones 545
Problemas adicionales 545

Créditos fotográficos 548

Apéndice 549

Tabla A: Energías de enlace para la disociación de algunos enlaces habituales según la reacción A—X → AT+ XT(en kcal/mol) 549

Tabla B: Longitudes de enlace de algunos sistemas habituales (en angstroms, Å) 549

Tabla C: Acidez típica de algunos grupos funcionales orgánicos 550

Índice/Glosario 553

PRÓLOGO

Propósito

Han transcurrido más de cincuenta años desde que se publicó la primera edición de este texto. A pesar de que el contenido y la apariencia del libro han cambiado a lo largo de este tiempo, el propósito al escribir *Química Orgánica* continúa siendo el mismo: presentar de manera clara y atrayente una breve introducción a la química orgánica moderna.

Este libro se ha escrito para estudiantes que, en su mayoría, no pretenden ser especialistas en química, pero las titulaciones en las que están interesados requieren ciertos conocimientos de química orgánica, tales como ingeniería agrícola, biología, medicina, veterinaria, farmacia, enfermería, tecnologías de la salud, ciencias de la vida, ingenierías, nutrición, forestales y otros. Con el fin de mantener el interés de este tipo de estudiantes, se ha realizado un esfuerzo especial en considerar aplicaciones prácticas de la química orgánica relacionadas con la vida cotidiana y los procesos biológicos. El éxito de esta metodología ha quedado demostrado por el amplio uso de este libro de texto por parte de cientos de miles de estudiantes en Estados Unidos y en todo el mundo, a través de sus numerosas traducciones.

Química Orgánica se ha diseñado para impartir durante un curso introductorio de una duración de un semestre, aunque puede adaptarse fácilmente a cursos de otro tipo de duración. A menudo, se ha empleado para cursos de uno o dos cuatrimestres de duración. En algunos países (Francia o Japón, por ejemplo), se emplea como texto introductorio para titulaciones en química, siendo complementario de textos más extensos y detallados de un año completo de duración. En Estados Unidos, incluso se ha empleado para cursos de un año de duración en carreras de ciencias (con un adecuado aporte por parte del profesor). En muchas escuelas de ingeniería, se ha empleado como texto para un segundo curso, como continuación de un curso básico de química general.

Novedades en la 12ª edición

El texto ha sido completamente revisado de cara a pulir el estilo de escritura y aclarar los conceptos de mayor dificultad. Además de muchos cambios menores, se han realizado cambios importantes, incluyendo gráficos que facilitan un uso más pedagógico. Por ejemplo: (1) se han introducido muchas estructuras nuevas, con modelos de esferas y barras, de cara a ayudar a los estudiantes a visualizar las moléculas en tres dimensiones; (2) se han añadido nuevos problemas que requieren al estudiante el desarrollo de sus habilidades para visualizar las estructuras tridimensionales; (3) se han incluido mapas de potenciales electrostáticos en los lugares donde sirven de ayuda a la hora de explicar la química ácido-base; (4) se han incluido también estructuras tridimensionales asociadas a varios diagramas de energía de reacción que ilustran mejor los cambios estructurales producidos en las reacciones químicas a medida que tienen lugar las transformaciones de reactivos a productos.

Se han incluido otras modificaciones que fomentan el empleo del formalismo de las flechas para facilitar la comprensión y la explicación de los mecanismos de reacción. Los autores han sido muy conscientes de la necesidad de un libro de extensión manejable, teniendo en cuenta un curso de un semestre de duración. Por ello, se ha prescindido de la información anticuada y, en algunos casos, se ha procedido a reemplazar dicha información por contenidos nuevos. En definitiva, los lectores de esta edición la encontrarán prácticamente idéntica a la anterior en cuanto a extensión se refiere.

Organización del texto

La organización del texto es la ya habitual, con algunas excepciones. Después del capítulo de introducción al enlace, isomería y una visión general acerca de la química orgánica (Capítulo 1), los tres siguientes tratan, de manera secuencial, acerca de los hidrocarburos saturados, insaturados y aromáticos. El concepto de mecanismo de reacción se presenta antes con respecto a anteriores ediciones, y se han introducido ejemplos en prácticamente todos los capítulos posteriores. También se presenta antes el tema de estereoisomería, de forma concisa, en los capítulos 2 y 3, y posteriormente se ha prestado atención a este tema de forma independiente en un capítulo completo (Capítulo 5). En el Capítulo 6 se han empleado los compuestos halogenados a modo de introducción a los mecanismos de sustitución alifática y de eliminación, así como a la estereoquímica dinámica.

Los capítulos del 7 al 10 cubren la materia relativa a la funcionalidad del oxígeno en orden creciente de los estados de oxidación del carbono: alcoholes y fenoles, éteres, aldehídos y cetonas, y ácidos y sus derivados. En estos capítulos también se hace una sucinta mención a los compuestos análogos del azufre. El Capítulo 11 versa sobre las aminas. Los capítulos del 2 al 11 contemplan cada uno de los grupos funcionales principales y constituyen la materia central del curso. Posteriormente, el capítulo 12 versa sobre espectroscopia, haciendo especial énfasis en la RMN y en las aplicaciones a la determinación de estructuras. Esto permite dar respuestas al estudiante acerca de una frecuente pregunta: ¿cómo puede saberse que las moléculas presentan realmente la estructura que se dice que tienen?

Seguidamente, se recogen dos capítulos con temas que no siempre se tratan en textos introductorios, pero que resultan especialmente importantes en el ámbito de la química orgánica práctica: el Capítulo 13 trata los compuestos heterocíclicos y el Capítulo 14 desarrolla los polímeros. El libro se completa con cuatro capítulos adicionales que versan sobre sustancias con importancia biológica: lípidos, carbohidratos, aminoácidos y proteínas, y ácidos nucleicos.

Los apartados *Unas palabras acerca de...*

A pesar de que a lo largo del texto se hace hincapié en las aplicaciones más relevantes de la química orgánica, se recogen unos apartados cortos bajo la rúbrica general *Unas palabras acerca de...* que enfatizan ciertas aplicaciones en otros ámbitos de la ciencia y de la vida humana. Estos apartados, que han resultado de cierta divulgación, aparecen en los lugares adecuados en el texto insertados a modo de artículos independientes. Estos artículos sobresalen del contenido general del texto, de modo que el profesor puede hacer uso de ellos o no según desee. Se recogen treinta y siete de estos artículos, que tratan acerca de diferentes temas, desde los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el cáncer hasta los éteres y la anestesia, pasando por el tratamiento de aguas y la química de los enoles y los enolatos, la química verde y el ibuprofeno, el sabor dulce y los edulcorantes o el ADN y la criminología.

Ejemplos y problemas

La resolución de problemas resulta esencial para el aprendizaje de la química orgánica. Los ejemplos (problemas resueltos) aparecen en los lugares adecuados dentro de cada capítulo con el fin de ayudar al estudiante a desarrollar las técnicas propuestas. Dichos ejemplos, así como sus resoluciones, se encuentran claramente identificados. En cada capítulo se proporcionan problemas sin resolver que sirven de refuerzo inmediato a los conceptos adquiridos y que se complementan con abundantes problemas al final de cada capítulo. En total, el número de problemas y ejemplos es de aproximadamente 960, lo que supone un promedio de más de 50 por capítulo.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los siguientes profesores, que han llevado a cabo la revisión técnica, por contribuir diligentemente con sus opiniones a esta edición de *Química Orgánica:*

Ardeshir Azadnia, *Universidad del Estado de Michigan;* Long Y. Chiang, *Universidad de Massachusetts,* Lowell; Urmila Deo Jangra, *Colegio Capilano;* F. E. Du Prez, *Universidad de Ghent;* Matora Fiorey, *Colegio Estatal de Keene;* Peter Hanson, *Universidad de Wittenburg;* Bettina Heinz, *Colegio Palomar;* William A. Meena, *Colegio Rock Valley;* Corey S. Reed, *Estado de Penn,* Altoona; Robert F. Volp, *Universidad del Estado de Murray.*

Los autores han incorporado muchas de sus recomendaciones, con lo que el libro ha mejorado de manera ostentosa. Además es deseo de los autores agradecer a **Narayan G. Bhat** (Universidad Panamericana de Texas) por su meticulosidad en la revisión de esta edición.

Ha sido un placer para el equipo de autores recibir cartas de los estudiantes (y de sus profesores) que se han beneficiado del libro. Los autores quieren agradecer a todas las personas, de todas partes del mundo, que les han escrito desde que se publicó la última edición; muchas de las sugerencias realizadas se han incorporado a esta nueva versión. Agradecerían recibir noticias procedentes de lectores y no lectores, facultades y estudiantes, que tengan sugerencias al respecto para el próximo proyecto.

Harold Hart
Profesor Emérito de Química

Leslie E. Craine
Departamento de Química, Universidad Central del Estado de Connecticut

David J. Hart
Departamento de Química, Universidad del Estado de Ohio

Christopher M. Hadad
Departamento de Química, Universidad del Estado de Ohio

Bienvenida a los coautores

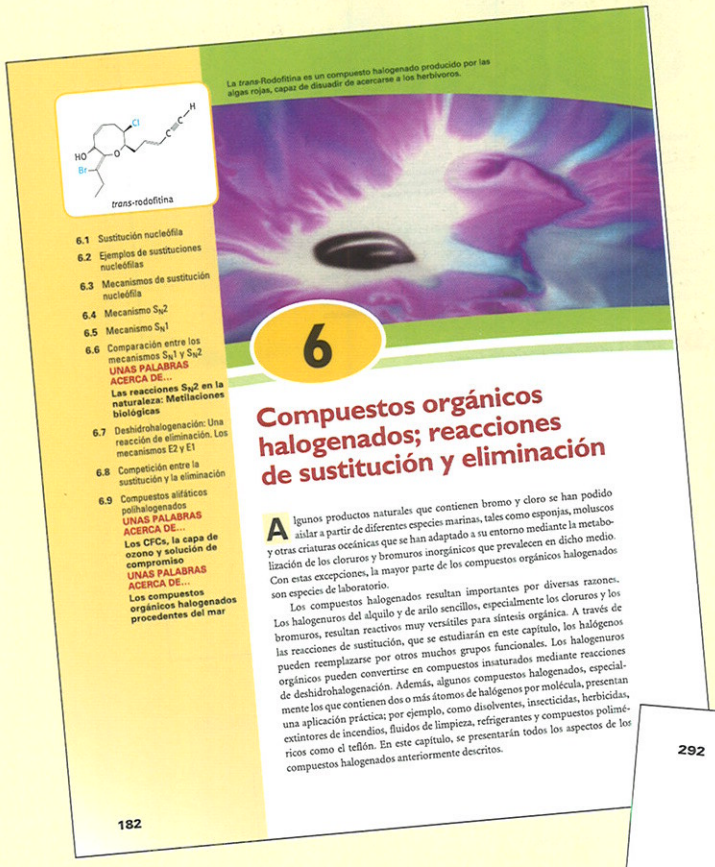
Los autores están encantados de dar la bienvenida al profesor Christopher M. Hadad como coautor para esta edición de *Química Orgánica.* Chris se encuentra en la facultad de la Universidad del Estado de Ohio, donde enseña química orgánica a cientos de estudiantes de grado cada año. Su interés por la investigación está relacionado con las áreas de química física, química orgánica, química del medioambiente y química computacional. También es un placer para los autores dar la bienvenida al profesor T. K. Vinod como coautor del Manual de Laboratorio que sirve de complemento a este texto. Vinod es un antiguo colega posdoctoral bajo la dirección de Harold Hart y, actualmente, se encuentra en la facultad de la Universidad del Oeste de Illinois, donde imparte clases y laboratorio en cursos de química orgánica, y está interesado en la investigación dentro del área de la química verde. Los autores han cubierto sus expectativas trabajando con Chris y Vinod en la 12ª edición de este texto y en el manual de laboratorio, respectivamente, y pueden afirmar que su experiencia ha servido como material sustancial para estas publicaciones. Bienvenidos de nuevo, Chris y Vinod.

Harold Hart

Leslie E. Craine

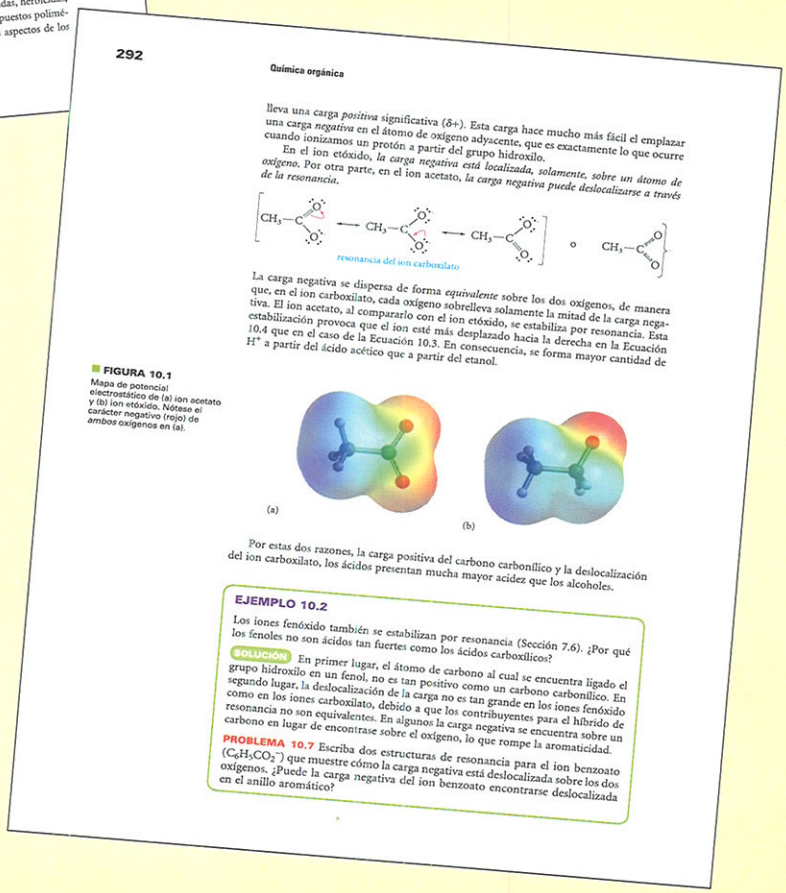
David J. Hart

Guía para Química Orgánica



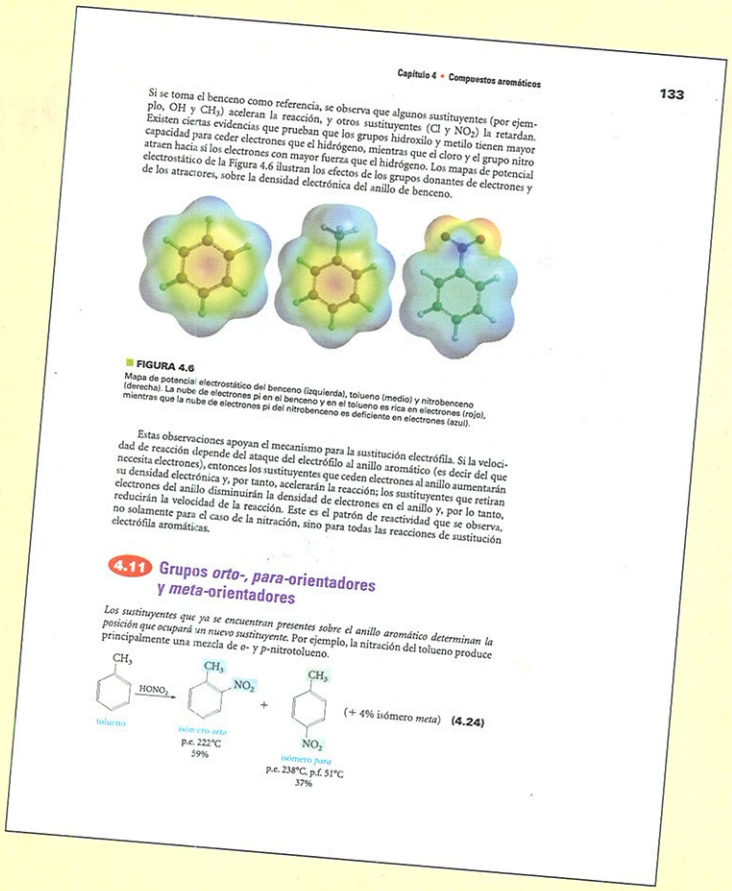
Cada **portada de capítulo** incluye un texto que reseña una aplicación de la química orgánica a la vida cotidiana e incluye un modelo molecular de la sustancia adecuada.

El **esquema del capítulo** le da una visión global al estudiante acerca del desarrollo de los conceptos.



A continuación de los numerosos conceptos recogidos en cada capítulo, se encuentran los **Ejemplos,** que conducen al estudiante a través de los procesos de deducción que constituyen la metodología de resolución de problemas y que cuentan con comentarios al margen que describen cuidadosamente los pasos a seguir. A continuación de cada ejemplo se proponen **Problemas** para reforzar la comprensión de la información presentada recientemente.

Los **mapas de potencial electrostático** resultan útiles para mostrar la distribución de densidad electrónica existente en las moléculas e ilustran las interacciones ácido-base que tienen lugar entre las moléculas.



Capítulo 4 • Compuestos aromáticos 133

Si se toma el benceno como referencia, se observa que algunos sustituyentes (por ejemplo, OH y CH_3) aceleran la reacción, y otros sustituyentes (Cl y NO_2) la retardan. Existen ciertas evidencias que prueban que los grupos hidroxilo y metilo tienen mayor capacidad para ceder electrones que el hidrógeno, mientras que el cloro y el grupo nitro atraen hacia sí los electrones con mayor fuerza que el hidrógeno. Los mapas de potencial electrostático de la Figura 4.6 ilustran los efectos de los grupos donantes de electrones y de los atractores, sobre la densidad electrónica del anillo de benceno.

FIGURA 4.6
Mapa de potencial electrostático del benceno (izquierda), tolueno (medio) y nitrobenceno (derecha). La nube de electrones pi en el benceno y en el tolueno es rica en electrones (rojo), mientras que la nube de electrones pi del nitrobenceno es deficiente en electrones (azul).

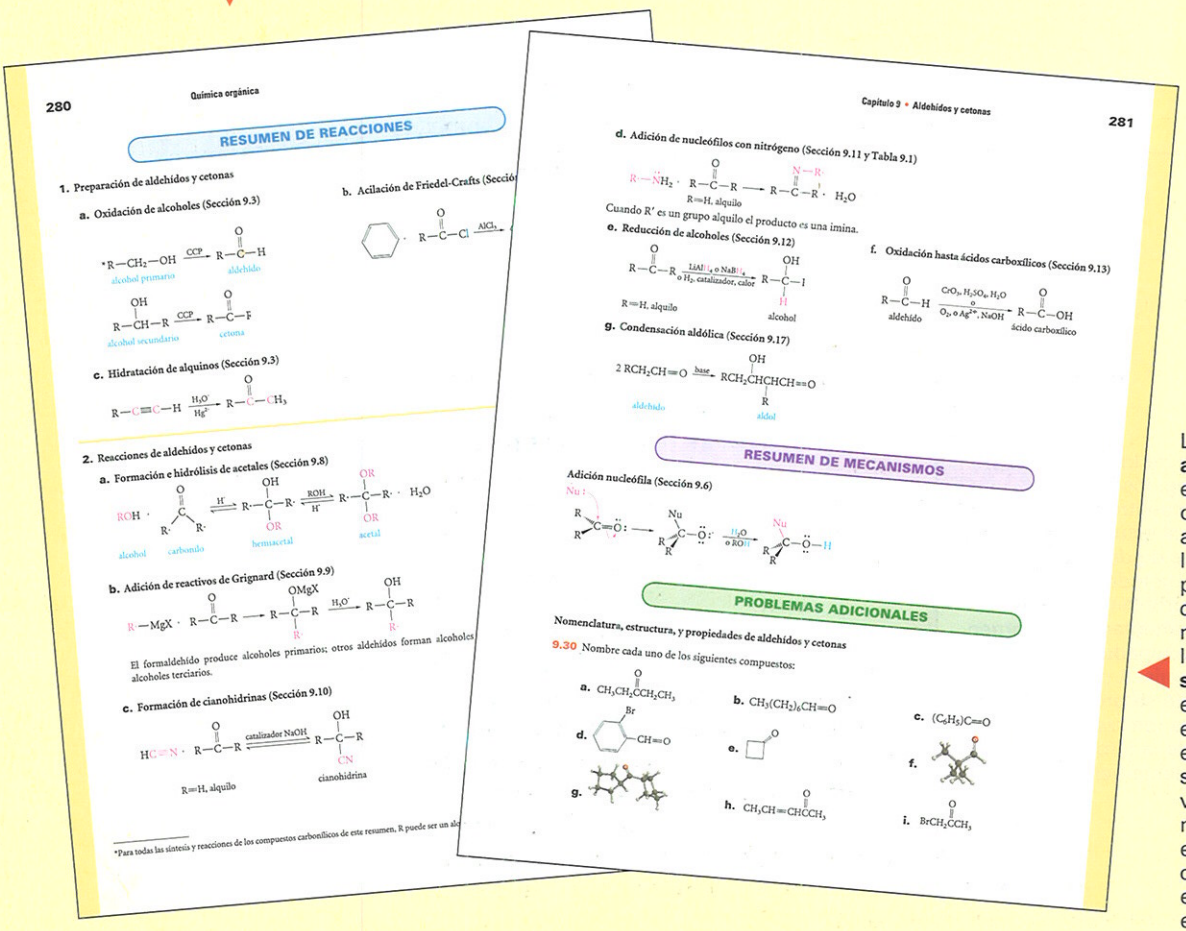
Estas observaciones apoyan el mecanismo para la sustitución electrófila. Si la velocidad de reacción depende del ataque del electrófilo al anillo aromático (es decir del que necesita electrones), entonces los sustituyentes que ceden electrones al anillo aumentarán su densidad electrónica y, por tanto, acelerarán la reacción; los sustituyentes que retiran electrones del anillo disminuirán la densidad de electrones en el anillo y, por lo tanto, reducirán la velocidad de la reacción. Este es el patrón de reactividad que se observa, no solamente para el caso de la nitración, sino para todas las reacciones de sustitución electrófila aromáticas.

4.11 Grupos *orto*-, *para*-orientadores y *meta*-orientadores

Los sustituyentes que ya se encuentran presentes sobre el anillo aromático determinan la posición que ocupará un nuevo sustituyente. Por ejemplo, la nitración del tolueno produce principalmente una mezcla de *o*- y *p*-nitrotolueno.

(+ 4% isómero *meta*) **(4.24)**

Al final de cada capítulo, si procede, se recogen un **Resumen de reacciones** y un **Resumen de mecanismos,** a fin de ayudar al estudiante en la revisión de los conceptos clave de cada capítulo.



280 Química orgánica

RESUMEN DE REACCIONES

1. Preparación de aldehídos y cetonas

a. Oxidación de alcoholes (Sección 9.3)

c. Hidratación de alquinos (Sección 9.3)

2. Reacciones de aldehídos y cetonas

a. Formación e hidrólisis de acetales (Sección 9.8)

b. Adición de reactivos de Grignard (Sección 9.9)

El formaldehído produce alcoholes primarios; otros aldehídos forman alcoholes secundarios; y las cetonas forman alcoholes terciarios.

c. Formación de cianohidrinas (Sección 9.10)

*Para todas las síntesis y reacciones de los compuestos carbonílicos de este resumen, R puede ser un alc

Capítulo 9 • Aldehídos y cetonas 281

d. Adición de nucleófilos con nitrógeno (Sección 9.11 y Tabla 9.1)

Cuando R′ es un grupo alquilo el producto es una imina.

e. Reducción de alcoholes (Sección 9.12)

f. Oxidación hasta ácidos carboxílicos (Sección 9.13)

g. Condensación aldólica (Sección 9.17)

RESUMEN DE MECANISMOS

Adición nucleófila (Sección 9.6)

PROBLEMAS ADICIONALES

Nomenclatura, estructura, y propiedades de aldehídos y cetonas

9.30 Nombre cada uno de los siguientes compuestos:

Los **Problemas adicionales** se encuentran organizados de acuerdo con los conceptos principales de cada capítulo, mientras que los **Problemas seleccionados** exigen al estudiante un esfuerzo de sus dotes de visualización mediante la evaluación crítica de las estructuras de esferas y barras.



¿Sobre que trata la química orgánica?

Los compuestos orgánicos sintéticos

¿Por qué la síntesis?

La química orgánica en la vida cotidiana

Organización

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

La importancia de la resolución de problemas

Al estudiante

En esta introducción se presentarán brevemente la química orgánica y su importancia dentro de la sociedad tecnológica. También se explicará como organizar el curso y se ofrecerán una serie de pautas que ayudarán a llevar a cabo el estudio de la materia de manera más eficiente.

¿Sobre qué trata la química orgánica?

El término *orgánica* sugiere que esta rama de la química hace referencia a los *organismos* o seres vivos. Originalmente, la química orgánica sólo se relacionaba con sustancias obtenidas a partir de materia viva. Hace años, los químicos pasaban buena parte del tiempo extrayendo, purificando y analizando sustancias procedentes de animales y plantas. Esto estaba motivado por una curiosidad natural acerca de la materia viva y también por el deseo de obtener ingredientes naturales para preparar medicamentos, tintes y otros productos de amplia utilidad.

Gradualmente, se fue haciendo evidente que la mayoría de los compuestos presentes en plantas y animales difieren en varios aspectos de los presentes en la materia sin vida, como es el caso de los minerales. En particular, la mayoría de los compuestos presentes en la materia viva están constituidos por unos pocos elementos que se repiten: **carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno** y, a veces, azufre, fósforo y algunos otros elementos. El carbono casi siempre se encuentra presente; este hecho permite concluir la definición actual: la **química orgánica** es la química de los compuestos del carbono. Esta definición resulta de más amplio alcance al incluir no sólo los compuestos procedentes de la naturaleza, sino también los compuestos sintéticos (compuestos ideados por los químicos orgánicos y preparados en el laboratorio).

Los compuestos orgánicos sintéticos

La **química orgánica** es la química de los compuestos del carbono.

Los científicos solían pensar que los compuestos que se encuentran formando parte de la materia viva eran diferentes de las otras sustancias y que contenían cierta **fuerza vital** intangible que les hacía acreedores de vida. Esta idea disuadió a los químicos de intentar obtener compuestos orgánicos en el laboratorio. Sin embargo, en 1828, el químico alemán Friedrich Wöhler, a los 28 años de edad, accidentalmente preparó **urea**, un conocido componente de la orina, mediante calentamiento de una sustancia inorgánica (o mineral), el cianato de amonio. Se encontraba muy emocionado por dicho resultado y escribió una carta a su antiguo profesor, el químico sueco J. J. Berzelius, en la que decía: "puedo fabricar urea sin necesidad de un riñón, incluso sin un animal, ni hombre ni perro". Este experimento y otros similares desacreditaron gradualmente la teoría de la fuerza vital y abrieron el camino hacia la química de síntesis orgánica moderna.

La **síntesis** consiste en unir pequeñas moléculas simples para dar lugar a moléculas más grandes y más complejas

La **síntesis** consiste en unir pequeñas moléculas, relativamente simples, para dar lugar a otras más grandes y más complejas. Para obtener una molécula que contenga muchos átomos procedentes de moléculas que contengan sólo unos pocos, es preciso conocer cómo unir unos átomos con otros, es decir, como formar y romper enlaces químicos. La obtención de urea realizada por Wöhler tuvo lugar de forma accidental, pero la síntesis resulta mucho más eficaz cuando se lleva a cabo de una manera racional y controlada, de manera que al unir todos los átomos, estos se encuentren conectados entre sí en la forma correcta que permita obtener el producto deseado.

Los enlaces químicos se forman o se rompen cuando se producen las reacciones químicas. En este curso, el estudiante podrá adquirir conocimientos acerca de algunas de las reacciones que se emplean para dar lugar a la formación de enlaces y, por tanto, de utilidad en síntesis.

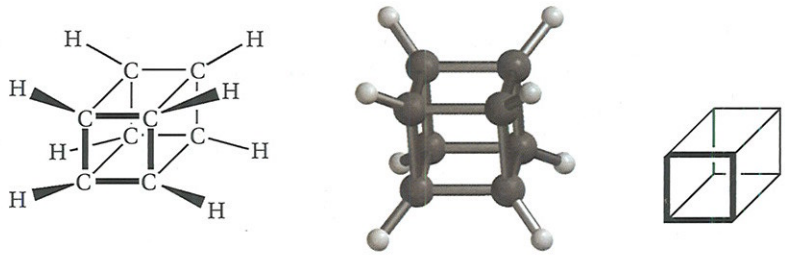
¿Por qué la síntesis?

En la actualidad, el número de compuestos orgánicos que se han sintetizado en los diferentes laboratorios de investigación resulta mucho más elevado que el número de compuestos naturales aislados. ¿Por qué resulta importante saber cómo sintetizar moléculas? Existen varias razones para ello. Una de ellas es que resulta importante sintetizar productos naturales en el laboratorio para conseguir que dichas sustancias sean mucho más accesibles a bajo coste de lo que serían si tuviesen que obtenerse mediante extracción de la materia natural original. Algunos ejemplos de productos que inicialmente se aislaron a partir de sustancias naturales, y que en la actualidad se producen de forma sintética para uso comercial, son las vitaminas, los aminoácidos, el tinte de índigo y el alcanfor, repelente de las polillas. A pesar de que el término *sintético* en ocasiones se mal interpreta como artificial o antinatural, lo cierto es que estos productos naturales sintéticos son idénticos a los propios compuestos obtenidos por extracción de los productos naturales correspondientes.

Otra razón que avala la síntesis es el hecho de crear nuevas sustancias que presentan nuevas propiedades y utilidades. Las fibras sintéticas, por ejemplo el nylon y el orlón, presentan propiedades que las hacen más versátiles que las fibras naturales como la seda, el algodón y el cáñamo. La mayor parte de los fármacos utilizados en medicina son sintéticos (incluidas la aspirina, el éter, la novocaína y el ibuprofeno). La lista de productos sintéticos de uso común es realmente larga: plásticos, detergentes, insecticidas y anticonceptivos orales son sólo unos pocos. Todos ellos son compuestos del carbono y todos ellos son compuestos orgánicos.

Por último, a veces los químicos orgánicos sintetizan nuevos compuestos para comprobar ciertas teorías químicas —y, en ocasiones, sintetizan compuestos por diversión—. Por ejemplo, ciertas estructuras geométricas resultan estéticamente agradables, pudiendo modificarse para dar lugar a una molécula en la que los átomos de carbono se reordenen

con cierta forma regular. Un ejemplo de esto es el hidrocarburo cubano, C_8H_8, que fue sintetizado por primera vez en 1964. Sus moléculas presentan ocho átomos de carbono situados en las esquinas de un cubo, y cada carbono se encuentra unido a un hidrógeno y a otros tres átomos de carbono. El cubano es algo más que una estructura estéticamente agradable. Debido a su geometría, sus ángulos de enlace se encuentran distorsionados con respecto a los de un enlace normal. Estudiando la química del cubano, los químicos pueden obtener información acerca de cómo afecta la distorsión de los enlaces carbono–carbono y carbono–hidrógeno sobre su comportamiento químico. Aunque inicialmente el cubano sólo presentaba interés teórico, sus propiedades especiales actualmente permiten que encuentre aplicación en medicina y en la obtención de explosivos.



cubano, C_8H_8
p.f. 130–131°C
P.E. Eaton (Universidad de Chicago), 1964

La química orgánica en la vida cotidiana

La química orgánica está presente en nuestra vida cotidiana. Estamos rodeados y hechos de compuestos orgánicos. Casi todas las reacciones que tienen lugar en la materia viva involucran a compuestos orgánicos, y resulta imposible entender la vida, al menos desde un punto de vista físico, sin saber de química orgánica. Los constituyentes principales de la materia viva —proteínas, carbohidratos, lípidos (grasas), ácidos nucleicos (ADN, ARN), membranas celulares, enzimas, hormonas— son compuestos orgánicos y, durante el desarrollo de este libro, se describirán sus estructuras químicas. Dichas estructuras resultan bastante complejas. Para conocerlas, primero resulta conveniente conocer las moléculas más sencillas que las integran.

Entre otras sustancias orgánicas pueden considerarse la gasolina, el aceite o los neumáticos de nuestros coches, la ropa con la que nos vestimos, la madera de nuestros muebles y el papel de nuestros libros, las medicinas que tomamos, los contenedores de plástico, la película para la cámara de fotos, los perfumes, las alfombras y las fibras o tejidos. Piense en cualquier cosa; la probabilidad de que sea un compuesto orgánico es muy elevada. Diariamente, en el periódico o en la televisión, pueden encontrarse referencias al polietileno, resinas epoxi, espuma de estireno, nicotina, grasas poliinsaturadas y colesterol. Todos estos términos hacen referencia a sustancias orgánicas; todas ellas y muchas más se estudiarán en este libro.

En concreto, la química orgánica es algo más que una rama de la ciencia para profesionales de la química o para los estudiantes que se preparan para ser físicos, odontólogos, veterinarios, farmacéuticos, enfermeros o agrónomos. La química orgánica es una parte de nuestra cultura tecnológica.

Organización

Química orgánica resulta un término muy amplio. Algunas moléculas y reacciones son simples, mientras que otras son bastante complejas. Se procederá a explicar desde lo más sencillo a lo más complejo, comenzando por un capítulo acerca de la formación

de enlaces, haciendo especial énfasis sobre los enlaces del carbono. A continuación, se recogen tres capítulos sobre compuestos orgánicos que sólo contienen dos elementos: carbono e hidrógeno (los denominados hidrocarburos). El segundo de estos capítulos (Capítulo 3) contiene una introducción a los mecanismos de las reacciones orgánicas y una exposición de los conceptos de equilibrio de reacción y velocidad de reacción. Dichos capítulos van seguidos de otro que versa sobre la tridimensionalidad de los compuestos orgánicos. Seguidamente se añaden otros elementos a la estructura de carbono e hidrógeno: halógenos en el Capítulo 6, oxígeno y azufre en los capítulos del 7 al 10, y nitrógeno en el Capítulo 11. Una vez cubiertos dichos capítulos, se habrá completado la introducción a las principales clases de compuestos orgánicos.

La espectroscopia resulta una herramienta valiosa a la hora de determinar las estructuras orgánicas o, lo que es lo mismo, los detalles de cómo los átomos y los grupos se reordenan para dar lugar a moléculas orgánicas. Este concepto se contempla a lo largo del Capítulo 12. Seguidamente viene un capítulo sobre compuestos heterocíclicos, muchos de los cuales se consideran importantes en el ámbito de la medicina y de los productos naturales. A continuación, sigue un capítulo sobre polímeros, los cuales constituyen una de las más importantes aplicaciones industriales de la química orgánica. Los cuatro últimos capítulos se encuentran relacionados con la química orgánica de los cuatro tipos principales de moléculas de interés biológico: lípidos, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos. Dado que las estructuras de estas moléculas presentes en la naturaleza son bastante complejas, se ha decidido estudiarlas al final del texto. Para entonces ya se habrán adquirido los conocimientos acerca de las moléculas más sencillas, por lo que dichos compuestos, así como su química, resultarán más claros y de fácil comprensión.

A fin de ayudar al lector a organizar y revisar la nueva materia, se han incluido los epígrafes *Resumen de reacciones* y *Resumen de mecanismos* al final de cada capítulo, en los que se introducen nuevas reacciones y nuevos mecanismos de reacción.

Unas palabras acerca de....

En cada capítulo, a excepción del primero, podrán encontrarse secciones especiales bajo el epígrafe general *Unas palabras acerca de...* Se trata de una serie de artículos cortos, con contenido propio, que profundizan en los aspectos más importantes del capítulo. Dichos artículos pueden hacer referencia a curiosidades intelectuales (el primero versa sobre estructuras orgánicas imposibles), a aplicaciones industriales (petróleo, gasolina e índice de octano en el Capítulo 3, o alcoholes industriales en el Capítulo 7), al papel de la química orgánica en biología o en medicina (hidrocarburos aromáticos policíclicos y el cáncer en el Capítulo 4, o morfina y otras drogas que contienen nitrógeno en el Capítulo 13) o simplemente a temas dispares (el sabor dulce y los edulcorantes en el Capítulo 16). Estos artículos se encuentran convenientemente situados en cada capítulo y los autores esperan que el lector disfrute con ellos.

La importancia de la resolución de problemas

Una de las claves del éxito en el estudio de la química orgánica se encuentra en la resolución de problemas. Cada capítulo del texto contiene numerosos aspectos que deben racionalizarse. Además, la materia conceptual aumenta continuamente, de modo que para afianzar cada concepto nuevo resulta básico tener clara la materia precedente y hacer uso de ella. Para afianzar toda la materia, es necesario un estudio cuidadoso del texto, aunque esto *no resulta suficiente.* Se requiere un aprendizaje práctico de cómo emplear los conceptos adquiridos, y tal habilidad sólo puede adquirirse mediante la resolución de problemas.

Este libro contiene varios tipos de problemas. Algunos de ellos, denominados *Ejemplos*, van acompañados de una *Solución*, de modo que es posible ver cómo se trabajan dichos problemas. A lo largo de un capítulo, los ejemplos van normalmente seguidos de *Problemas* similares, diseñados para reforzar el aprendizaje inmediatamente, permitiendo al lector afianzar la comprensión de los nuevos conceptos que acaba de adquirir en dicho capítulo. Estos *Problemas* resultarán más valiosos si el lector los trabaja a medida que va avanzando en el texto del libro. Al final de cada capítulo se recogen *Problemas adicionales* que permiten al lector practicar y desarrollar sus habilidades de resolución de problemas, así como evaluar el grado de retención de la materia estudiada. Los problemas al final de cada capítulo se agrupan por temas. En general, los problemas que simplemente sirven para evaluar los conocimientos adquiridos por el lector se sitúan al principio, mientras que los problemas que requieren un mayor razonamiento se sitúan a continuación.

Y después de esto, comencemos.



El butirato de metilo y el acetato de propilo, moléculas orgánicas responsables del sabor y la fragancia de las manzanas y las peras, respectivamente, son isómeros estructurales (Sección 1.8).

$$CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_3$$
butirato de metilo

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_2CH_3$$
acetato de propilo

1.1 Cómo se encuentran ordenados los electrones en los átomos

1.2 Enlace iónico y covalente

1.3 El átomo de carbono y el enlace covalente

1.4 Enlaces simples carbono–carbono

1.5 Enlaces covalentes polares

1.6 Enlaces covalentes múltiples

1.7 Valencia

1.8 Isomería

1.9 Escritura de las fórmulas estructurales

1.10 Fórmulas estructurales abreviadas

1.11 Carga formal

1.12 Resonancia

1.13 Formalismo de las flechas

1.14 La visión orbital de los enlaces: El enlace sigma

1.15 Orbitales híbridos sp^3 del átomo de carbono

1.16 El carbono tetraédrico: Los enlaces en el metano

1.17 Clasificación de acuerdo con el esqueleto molecular

1.18 Clasificación de acuerdo con el grupo funcional

1

Enlace e isomería

¿Por qué la sacarosa (azúcar de mesa) se derrite a 185°C, mientras que el cloruro de sodio (sal de mesa) se derrite a una temperatura mucho más alta, 801°C? ¿Por qué ambas sustancias se disuelven en agua, mientras que no lo hacen en aceite de oliva? ¿Por qué la molécula de butirato de metilo huele como las manzanas, mientras que la molécula de acetato de propilo, que contiene los mismos átomos, huele a pera? Para contestar preguntas como estas, es necesario entender cómo se enlazan los átomos entre sí. El enlace es la clave de la estructura, las propiedades físicas, y el comportamiento químico de los distintos tipos de materia. Quizás el lector ya haya estudiado el enlace y los conceptos con él relacionados, en cursos de iniciación a la química. Revise brevemente las secciones de este capítulo y, si le son familiares, trate de resolver los problemas. Si puede resolverlos, podrá continuar con otra sección, pero si encuentra dificultad con cualquiera de los problemas aunque sean los finales, estudie con cuidado el capítulo entero porque las ideas desarrolladas aquí, se utilizarán a lo largo de todo el libro.

1.1 Cómo se encuentran ordenados los electrones en los átomos

Los **átomos** contienen un **núcleo** pequeño y denso rodeado por **electrones**. El núcleo cargado positivamente contiene la mayor parte de la masa del átomo. El núcleo consiste en **protones**, que tienen carga positiva, y en **neutrones**, que son neutros. (La única excepción es el hidrógeno, cuyo núcleo consta sólo de un protón). En un átomo neutro la carga positiva del núcleo se equilibra por la carga negativa de los electrones que lo rodean. El **número atómico** de un elemento es igual al número de protones en el núcleo (y al número de electrones alrededor del núcleo si es un átomo neutro). El **peso atómico** es aproximadamente igual a la suma del número de protones y neutrones en el núcleo; los electrones no se consideran porque, comparativamente, son muy ligeros. La tabla periódica que se encuentra al final del libro muestra todos los elementos con sus números atómicos y sus pesos atómicos.

Un **átomo** consiste en un pequeño **núcleo** denso que contiene **protones** cargados positivamente y **neutrones** neutros rodeado de **electrones** cargados negativamente. El **número atómico** de un elemento es igual al número de protones en su núcleo; su **peso atómico** es la suma del número de protones y neutrones del núcleo.

El interés principal reside en los electrones del átomo ya que su número y disposición proporcionan la clave de cómo un átomo en particular reacciona con otros para formar moléculas. De igual manera, se va a considerar sólo el ordenamiento de electrones de los elementos más ligeros porque son los más importantes en las moléculas orgánicas.

Los electrones se concentran en ciertas regiones espaciales alrededor del núcleo que reciben el nombre de **orbitales**. Cada orbital contiene un máximo de dos electrones. Los orbitales, que se diferencian en la forma, se designan por las letras *s*, *p* y *d*. Los orbitales están agrupados en **capas** designadas por los números 1, 2, 3, etc. Cada capa contiene distintos tipos y diferente número de orbitales, que coinciden con el número de capa. Por ejemplo, la capa 1, contiene sólo un tipo de orbital, designado como orbital *1s*. La capa 2 contiene dos tipos de orbitales, 2*s* y 2*p*, y la capa 3 contiene tres tipos, 3*s*, 3*p* y 3*d*. Dentro de cada capa, el número de orbitales *s*, *p*, *y d* es 1, 3 y 5, respectivamente (Tabla 1.1). Estas reglas permiten calcular cuántos electrones contiene cada nivel cuando está lleno (última columna en la Tabla 1.1). La Tabla 1.2 muestra cómo se disponen los electrones de los 18 primeros elementos.

Los electrones se localizan en **orbitales.** Los orbitales se agrupan en **capas.** Un orbital puede albergar un máximo de dos electrones.

La primera capa está completa para el helio (He) y en todos los elementos que le siguen, la segunda capa está llena para el neón (Ne) y en todos los elementos que le siguen. Las capas completas no juegan un papel importante en el enlace químico. Son los electrones externos, o **electrones de valencia,** los que intervienen principalmente en el enlace químico, por lo cual se centrará la atención sobre ellos.

La Tabla 1.3 muestra los electrones de valencia, que corresponden a la capa exterior, para los 18 primeros elementos. El símbolo representa la parte fundamental, **kernel,** del elemento (el núcleo más las capas completas de electrones), y los puntos representan los electrones de valencia. Los elementos se ordenan en grupos, de acuerdo con la tabla periódica, y (excepto el helio) los números de grupo corresponden al número de electrones de valencia.

Los **electrones de valencia** se localizan en la capa exterior. El **Kernel** del átomo contiene el núcleo y los electrones de capas internas.

Una vez que se tiene esta información de la estructura atómica, se puede abordar el problema de cómo se combinan los elementos entre sí para formar enlaces químicos.

TABLA 1.1 NÚMERO DE ORBITALES Y ELECTRONES DE LAS TRES PRIMERAS CAPAS

	Número de orbitales de cada tipo			
Número de capa	*s*	*p*	*d*	Número total de electrones cuando la capa está completa
1	1	0	0	2
2	1	3	0	8
3	1	3	5	18

TABLA 1.2 DISTRIBUCIÓN DE ELECTRONES PARA LOS 18 PRIMEROS ELEMENTOS

Número atómico	Elemento	Número de electrones en cada orbital				
		1s	*2s*	*2p*	*3s*	*3p*
1	H	1				
2	He	2				
3	Li	2	1			
4	Be	2	2			
5	B	2	2	1		
6	C	2	2	2		
7	N	2	2	3		
8	O	2	2	4		
9	F	2	2	5		
10	Ne	2	2	6		
11	Na	2	2	6	1	
12	Mg	2	2	6	2	
13	Al	2	2	6	2	1
14	Si	2	2	6	2	2
15	P	2	2	6	2	3
16	S	2	2	6	2	4
17	Cl	2	2	6	2	5
18	Ar	2	2	6	2	6

TABLA 1.3 ELECTRONES DE VALENCIA DE LOS 18 PRIMEROS ELEMENTOS

Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
	H·							He:
	Li·	Be·	·B·	·C·	·N:	·O:	:F:	:Ne:
	Na·	Mg·	·Al·	·Si·	·P:	·S:	:Cl:	:Ar:

1.2 Enlace iónico y covalente

Un **gas inerte** tiene una configuración estable de electrones.

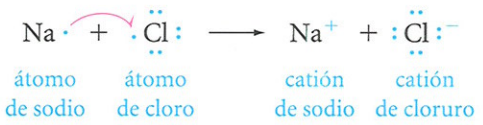
En 1916, Gilbert Newton Lewis, profesor en la Universidad de California en Berkeley, propuso una teoría que todavía es de gran ayuda. Lewis estableció que el helio, un **gas inerte,** tenía sólo dos electrones en torno a su núcleo y que el siguiente gas inerte, el neón, tenía diez electrones (2 + 8; véase Tabla 1.2). Llegó a la conclusión de que los átomos de estos gases tenían disposiciones muy estables de electrones *porque estos elementos no se combinan con otros átomos.* Posteriormente, sugirió que otros átomos reaccionaban de una determinada forma para alcanzar estas ordenaciones estables. Esta estabilidad

podría alcanzarse de dos maneras: por transferencia completa de electrones de un átomo a otro, o por compartición de electrones entre átomos.

1.2.a Compuestos iónicos

Los **enlaces iónicos** se forman por la transferencia de uno o más electrones de valencia de un átomo a otro. Como los electrones están cargados negativamente, el átomo que cede los electrones se queda cargado positivamente, convirtiéndose en un **catión**. El átomo que recibe electrones queda cargado negativamente, convirtiéndose en un **anión**. La reacción entre átomos de sodio y átomos de cloro para formar el cloruro de sodio (sal común o de mesa) es una reacción típica de transferencia de electrones*.

Los compuestos iónicos se encuentran constituidos por cationes cargados positivamente y aniones cargados negativamente.



(1.1)

El átomo de sodio tiene sólo un electrón de valencia (que se encuentra en la tercera capa; véase Tabla 1.2), al ceder este electrón alcanza la configuración electrónica del neón, al mismo tiempo que adquiere carga positiva, transformándose en el catión sodio. El átomo de cloro tiene siete electrones de valencia. Al aceptar un electrón adicional, alcanza la configuración electrónica del argón y se carga negativamente, convirtiéndose en el anión cloruro. Los átomos, como el sodio, que tienden a ceder electrones, se dice que son **electropositivos**. Estos átomos, a menudo suelen ser metales. Los átomos, como el cloro, que tienden a aceptar electrones, se dice que son **electronegativos**. Con frecuencia tales átomos suelen ser no metales.

Los átomos **electropositivos** ceden electrones y forman cationes. Los átomos **electronegativos** aceptan electrones y forman aniones.

EJEMPLO 1.1

Escriba una ecuación para la reacción entre el átomo de magnesio (Mg) y el átomo de flúor (F).

SOLUCIÓN



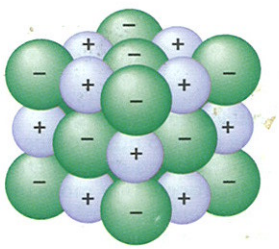
El magnesio tiene dos electrones de valencia. Puesto que cada átomo de flúor puede aceptar sólo un electrón (del magnesio) para completar su capa de valencia, se necesitan dos átomos de flúor para reaccionar con un átomo de magnesio.

PROBLEMA 1.1 Escriba una ecuación para la reacción entre el átomo de litio (Li) y el átomo de bromo (Br).

El producto de la Ecuación 1.1 es el cloruro sódico, un compuesto iónico compuesto de igual número de iones cloruro y sodio. En general, los compuestos iónicos se forman cuando interactúan átomos fuertemente electropositivos y átomos fuertemente electronegativos. Los iones de una sustancia iónica se mantienen unidos en el cristal por fuerzas atractivas entre cargas opuestas, como se muestra en la Figura 1.1 para el cristal de cloruro sódico.

En cierto modo, el enlace iónico no es realmente un enlace como tal. Al tener cargas opuestas, los iones se atraen unos a otros de igual forma que los polos opuestos de un imán. En el cristal, los iones están acomodados con un orden definido, pero no se puede decir que un ion esté unido a otro en particular. Por supuesto, cuando la sustancia se disuelve, los iones se separan y son capaces de moverse en la disolución con relativa libertad.

FIGURA 1.1
El cloruro de sodio, NaCl, es un cristal iónico. Las esferas púrpuras representan los iones sodio, Na^+, y las esferas verdes representan los iones cloruro, Cl^-. Cada ion se rodea de seis iones de carga opuesta, salvo los iones que están en la superficie del cristal.



*La flecha curva en la Ecuación 1.1 muestra el movimiento de un electrón desde la capa de valencia del átomo de sodio a la capa de valencia del átomo de cloro. El empleo de flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones se explica con mayor detalle en la Sección 1.13.

EJEMPLO 1.2

¿Qué carga tendrá el ion berilio?

SOLUCIÓN Como se ha visto en la Tabla 1.3, el berilio (Be) tiene dos electrones de valencia. Para alcanzar la disposición electrónica de capa llena del helio, debe perder ambos electrones de valencia. Así, el catión berilio tendrá dos cargas positivas y se representa por Be^{2+}.

PROBLEMA 1.2 Use la Tabla 1.3, para determinar la carga que tendrá cada ion cuando cada uno de los elementos siguientes reaccione para formar un compuesto iónico: Al, Li, S, O.

Por lo general, los elementos más electropositivos de una fila horizontal de la tabla periódica, son aquellos que se encuentran hacia la izquierda, y los elementos más electronegativos son aquellos que se encuentran hacia la derecha. En una columna vertical, los elementos más electropositivos son los que están más abajo, y los más electronegativos aparecen en la parte de arriba

EJEMPLO 1.3

¿Que átomo es el más electropositivo?

a. Litio o berilio. b. Litio o sodio.

SOLUCIÓN

a. El núcleo de litio presenta menor carga positiva (+3) para atraer a los electrones que el núcleo de berilio (+4). Por lo tanto, se requiere menos energía para arrancar un electrón del litio que la requerida para arrancar uno del berilio. Por esto, el litio pierde un electrón más fácilmente que el berilio, el litio es el átomo más electropositivo.

b. El electrón de valencia en el átomo de sodio se encuentra protegido del núcleo positivo por dos capas interiores de electrones, mientras que el electrón de valencia del litio está protegido sólo por una capa interior. Por lo tanto, se requiere menos energía para arrancar un electrón del sodio, por lo que es el elemento más electropositivo.

PROBLEMA 1.3 Utilice la Tabla 1.3 para determinar qué elemento es más electropositivo: sodio o aluminio, boro o carbono, boro o aluminio.

PROBLEMA 1.4 Utilice la Tabla 1.3 para determinar qué elemento es más electronegativo: oxígeno o flúor, oxígeno o nitrógeno, flúor o cloro.

PROBLEMA 1.5 De acuerdo con la posición del carbono en la Tabla 1.3, ¿cabe esperar que sea electropositivo o electronegativo?

1.2.b Enlace covalente

El **enlace covalente** se forma cuando dos átomos comparten uno o más pares de electrones. Una **molécula** consiste en dos o más átomos unidos por enlaces covalentes.

Los elementos que no son, ni fuertemente electronegativos, ni fuertemente electropositivos, o presentan electronegatividades similares, tienden a formar enlaces compartiendo pares de electrones en lugar de transferirlos completamente. Un **enlace covalente** implica la compartición entre átomos de uno o más pares de electrones. Dos (o más) átomos unidos por enlace covalente constituyen una **molécula**. Cuando los dos átomos son

idénticos o tienen iguales electronegatividades, los pares de electrones se comparten por igual. La molécula de hidrógeno es un ejemplo.

$$H\cdot + H\cdot \longrightarrow H:H + \text{calor} \qquad \textbf{(1.2)}$$

átomos de hidrógeno — molécula de hidrógeno

Se puede considerar que cada átomo de hidrógeno ha completado su primera capa de electrones por el proceso de compartición. Es decir, se considera como si cada átomo "posee" todos los electrones que comparte con otro átomo, como se muestra mediante círculos en estas estructuras.

$$\textcircled{H}:H \qquad H:\textcircled{H}$$

EJEMPLO 1.4

Escriba una ecuación similar a la Ecuación 1.2 para la formación de una molécula de cloro a partir de dos átomos de cloro.

SOLUCIÓN

$$:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}\cdot + \cdot\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: \longrightarrow :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: + \text{calor}$$

Los dos átomos de cloro comparten un par de electrones. De este modo, cada cloro completa su capa de valencia con ocho electrones (tres pares no compartidos y un par compartido).

PROBLEMA 1.6 Escriba una ecuación similar a la Ecuación 1.2 para la formación de una molécula de flúor a partir de dos átomos de flúor.

Cuando se combinan dos átomos de hidrógeno para formar una molécula, se libera calor. Al contrario, se debe suministrar esta misma cantidad de calor (energía) a una molécula de hidrógeno para romperla y separarla en sus átomos. Para romper un mol de moléculas de hidrógeno (2 gramos) en sus átomos constitutivos se requiere 104 kcal (o 435 kJ*) de calor, una gran cantidad de energía. Esta energía recibe el nombre de **energía de enlace**, o **EE**, y es diferente para enlaces entre átomos distintos. (Véase Tabla A en el apéndice).

La **energía de enlace (EE)** es la energía necesaria para romper un mol de enlaces covalentes. La cantidad de energía depende del tipo de enlace roto.

El enlace H—H es un enlace muy fuerte. La razón principal es que el par de electrones compartido es atraído por *ambos* núcleos de hidrógeno, mientras que en un átomo de hidrógeno, el electrón de valencia es atraído sólo por un núcleo. Hay otras fuerzas en la molécula de hidrógeno que tienden a contrarrestar la atracción entre el par de electrones y los núcleos. Éstas son las fuerzas de repulsión entre los dos núcleos que tienen la misma carga y la repulsión entre los dos electrones también con igual carga entre sí. De esta manera se alcanza un equilibrio entre las fuerzas atractivas y las fuerzas repulsivas. Los átomos de hidrógeno no se separan ni se juntan más. Permanecen unidos o enlazados, vibrando sobre una distancia de equilibrio, que se denomina **longitud de enlace**. Para una molécula de hidrógeno, la longitud de enlace (es decir, la distancia media entre los dos núcleos de hidrógeno) es 0,74 Å**. la longitud de un enlace covalente depende de los átomos que se unen y del número de pares de electrones compartidos por los átomos. En la Tabla B del apéndice, se muestran las longitudes de enlace para algunos enlaces covalentes típicos.

La **longitud de enlace** es la distancia media entre dos átomos unidos covalentemente.

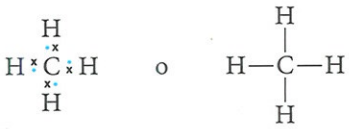
*A pesar de que la mayoría de los químicos orgánicos utilizan la kilocaloría como unidad de calor energético, la unidad internacional usada comúnmente es el Kilojulio; 1 kcal = 4,184 kJ. En este texto, se usa la kilocaloría. Si su profesor prefiere usar el kJ, hay que multiplicar la kcal × 4,184 (o × 4 para una primera estimación) para pasar a kJ.

**1 Å, o unidad de angstrom, es igual a 10^{-8} cm, por lo tanto, la longitud del enlace H—H es igual a $0{,}74 \times 10^{-8}$ cm. Aunque el angstrom se usa comúnmente en química orgánica, existe otra unidad utilizada con frecuencia para las longitudes de enlace, es el picómetro (pm; 1 Å = 100 pm). Para convertir la longitud del enlace H—H de Å a pm, hay que multiplicar 0,74 × 100. La longitud de enlace ´H—H es 74 pm. En este texto, se utilizará el angstrom como unidad de longitudes de enlace.

1.3 El átomo de carbono y el enlace covalente

Se va a analizar a continuación el carbono y sus enlaces. El carbono atómico se representa por el símbolo · C · donde la letra C representa el kernel (el núcleo más los dos electrones 1*s*) y los puntos representan los electrones de valencia.

Con cuatro electrones de valencia, la capa de valencia del carbono se encuentra semi llena (o semi vacía). Los átomos de carbono no presentan gran tendencia a perder todos sus electrones (y convertirse en C^{4+}) ni tampoco presentan una fuerte tendencia a ganar cuatro electrones (y convertirse en C^{4-}). Al situarse en el medio de la tabla periódica, *el carbono no es, ni fuertemente electropositivo, ni fuertemente electronegativo.* Debido a esto, por lo general, forma enlaces covalentes con otros átomos compartiendo electrones. Por ejemplo, el carbono se combina con cuatro átomos de hidrógeno (cada uno del cuales proporciona un electrón de valencia) compartiendo cuatro pares de electrones*. La sustancia así formada se conoce como metano. El carbono también puede compartir pares de electrones con cuatro átomos de cloro, formando el tetraclorometano**.



metano



tetraclorometano
(tetracloruro de carbono)

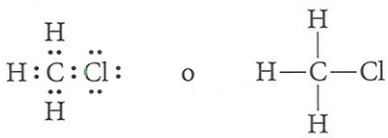
Al compartir pares de electrones, los átomos completan su capa de valencia. En ambos ejemplos, el carbono tiene ocho electrones de valencia a su alrededor. En el metano, cada átomo de hidrógeno completa su capa de valencia con dos electrones, y en el tetraclorometano cada átomo de cloro llena su capa de valencia con ocho electrones. De este modo, todas las capas de valencia están llenas y los compuestos son bastante estables.

El par de electrones compartido recibe el nombre de enlace covalente porque une o enlaza a los átomos por su atracción a ambos núcleos. El enlace sencillo por lo general se representa por una raya, o una línea simple, como se muestra en las estructuras superiores para el metano y el tetraclorometano.

EJEMPLO 1.5

Dibuje la estructura del clorometano (también conocido como cloruro de metilo), CH_3Cl.

SOLUCIÓN



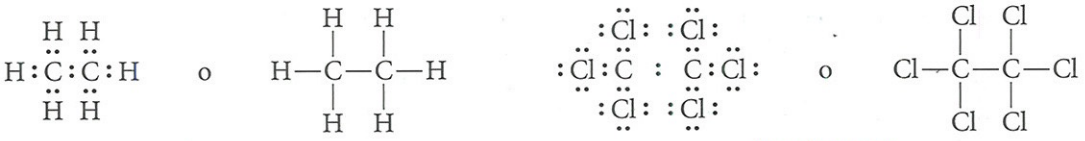
PROBLEMA 1.7 Dibuje las estructuras para el diclorometano (también conocido como cloruro de metileno), CH_2Cl_2, y triclorometano (cloroformo), $CHCl_3$.

*Para designar electrones de átomos diferentes, se utilizan a menudo los símbolos • y x aunque, por supuesto, todos los electrones son idénticos.

**Tetraclorometano es el nombre sistemático, aunque el nombre común es tetracloruro de carbono. Más adelante se estudiará cómo se nombran los compuestos orgánicos.

1.4 Enlaces simples carbono–carbono

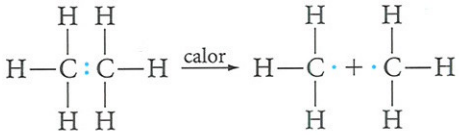
La propiedad, única para los átomos de carbono —es decir, la propiedad que hace posible que existan millones de compuestos orgánicos— es su capacidad de compartir electrones no sólo con elementos diferentes, sino también con otros átomos de carbono. Por ejemplo, dos átomos de carbono pueden unirse el uno al otro, y cada uno de ellos puede estar unido a otros átomos. En el etano y el hexacloroetano, cada carbono está unido a otro carbono y a tres átomos de hidrógeno o a tres átomos de cloro. A pesar de que estos compuestos tengan dos átomos de carbono en vez de uno, tienen propiedades químicas similares a las del metano y el tetraclorometano, respectivamente.



etano hexacloroetano

El enlace carbono–carbono del etano, al igual que el enlace hidrógeno–hidrógeno de la molécula de hidrógeno, es un enlace covalente puro, con los electrones compartidos *por igual* entre los dos átomos de carbono idénticos. Al igual que con la molécula de hidrógeno, se necesita calor para romper el enlace carbono–carbono del etano para obtener dos fragmentos CH_3 (llamados radicales metilo). Un **radical** es un fragmento molecular con un número impar de electrones no compartidos.

Un **radical** es un fragmento molecular con un número impar de electrones no compartidos.



etano dos radicales metilo

(1.3)

Sin embargo, se requiere menos calor para romper el enlace carbono–carbono del etano que para romper el enlace hidrógeno–hidrógeno en una molécula de hidrógeno. La cantidad real es 88 kcal (o 368 kJ) por mol de etano. El enlace carbono–carbono del etano es más largo (1,54 Å) que el enlace hidrógeno–hidrógeno (0,74 Å) y por lo tanto más débil. La ruptura del enlace carbono–carbono por calor, representada en la Ecuación 1.3, es el primer paso del craqueo del petróleo, un importante proceso en la producción de gasolina (véase *Unas palabras acerca de...* El petróleo, la gasolina y el índice de octano en pp. 108-109).

EJEMPLO 1.6

¿Cómo será la longitud de un enlace C—H (en el metano o en el etano)?

SOLUCIÓN Debe tener una medida intermedia entre la longitud del enlace H—H en la molécula de hidrógeno (0,74 Å) y la longitud del enlace C—C del etano (1,54 Å). El valor real es de aproximadamente 1,09 Å, cercano al valor promedio de las longitudes de los enlaces H—H y C—C.

PROBLEMA 1.8 La longitud del enlace Cl—Cl es 1,98 Å. ¿Qué enlace será más largo, el enlace C—C en el etano o el enlace C—Cl en el clorometano?

No existe ningún límite con respecto al número de átomos de carbono que pueden enlazarse, y algunas moléculas contienen más de 100 enlaces carbono–carbono. A la capacidad de un elemento para formar cadenas como consecuencia de los enlaces entre los mismos átomos, se le denomina **concatenación.**

La **concatenación** es la capacidad de un elemento para formar cadenas como resultado de los enlaces covalentes de sus propios átomos.

PROBLEMA 1.9 Utilice la estructura del etano como guía, y dibuje una estructura para el propano, C_3H_8.

1.5 Enlaces covalentes polares

Como se ha estudiado, los enlaces covalentes no sólo se forman entre átomos idénticos (H—H, C—C) sino también entre átomos diferentes (C—H, C—Cl), los cuales no presentan grandes diferencias de electronegatividad. Sin embargo, si los átomos son diferentes, el par de electrones no puede ser compartido igualmente entre ellos. Este tipo de enlace se suele llamar **enlace covalente polar** porque los átomos unidos adquieren una carga parcial negativa y una carga parcial positiva.

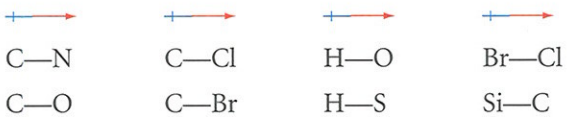
Un **enlace de covalente polar** es un enlace covalente en el cual el par de electrones no es compartido igualmente por los dos átomos.

La molécula de cloruro de hidrógeno constituye un ejemplo de enlace covalente polar. Los átomos de cloro son más electronegativos que los átomos de hidrógeno, pero aún así, el enlace que forman es más covalente que iónico. Sin embargo, el par de electrones compartido está más atraído por el cloro, lo cual lo hace ligeramente negativo, que por el hidrógeno. Esta polarización del enlace se indica por una flecha cuya cabeza es negativa y cuyo final está marcado por un signo positivo. Las cargas parciales, representadas por $\delta+$ o $\delta-$ (se lee "delta más" o "delta menos"), pueden representarse:



El par de electrones de enlace, que se comparte *desigualmente,* se desplaza hacia el cloro.

Por lo general se puede confiar en la tabla periódica para determinar qué extremo de un enlace covalente polar es el más negativo y cuál el más positivo. Según se avanza de izquierda a derecha a través de la tabla dentro de un mismo período, los elementos se hacen *más* electronegativos, debido al aumento del número atómico o a la carga del núcleo. Al aumentar la carga nuclear, los electrones de valencia son atraídos con más fuerza. Según se avanza de arriba hacia abajo dentro de un grupo en la tabla (descenso en una columna), los elementos son *menos* electronegativos porque los electrones de valencia están protegidos del núcleo por un número creciente de electrones de las capas internas. A partir de estas generalizaciones, se puede afirmar que el átomo situado a la derecha en cada una de los siguientes enlaces será negativo con respecto al átomo de la izquierda:



El enlace carbono–hidrógeno, que es tan común en los compuestos orgánicos, requiere un trato especial. El carbono y el hidrógeno tienen electronegatividades casi idénticas, por lo que el enlace C—H es casi covalente puro. En la lista de la Tabla 1.4, se muestran las electronegatividades de algunos elementos comunes.

TABLA 1.4 ELECTRONEGATIVIDADES DE ALGUNOS ELEMENTOS COMUNES

Grupo

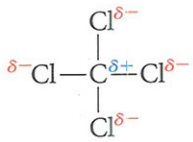
I	II	III	IV	V	VI	VII
H 2,2						
Li 1,0	Be 1,6	B 2,0	C 2,5	N 3,0	O 3,4	F 4,0
Na 0,9	Mg 1,3	Al 1,6	Si 1,9	P 2,2	S 2,6	Cl 3,2
K 0,8	Ca 1,0					Br 3,0
						I 2,7

< 1,0 · 1,0–1,4 · 1,5–1,9 · 2,0–2,4 · 2,5–2,9 · 3,0–4,0

EJEMPLO 1.7

Indique la polarización de los enlaces en la estructura del tetraclorometano.

SOLUCIÓN



El cloro es más electronegativo que el carbono. Los electrones en cada enlace C—Cl por lo tanto, se desplazan hacia el cloro.

PROBLEMA 1.10 Prediga la polaridad del enlace P—Cl y del enlace S—O.

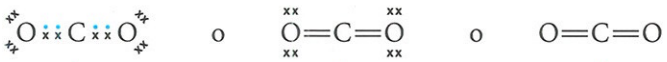
PROBLEMA 1.11 Dibuje la estructura del refrigerante diclorodifluorometano, CCl_2F_2 (CFC-12), e indique la polaridad de sus enlaces. (El átomo C es el átomo central).

PROBLEMA 1.12 Dibuje la fórmula del metanol, CH_3OH, y (donde considere apropiado) indique la polaridad del enlace con una flecha, $\longleftrightarrow$. (El átomo de C se une a tres átomos de H y al átomo de O).

1.6 Enlaces covalentes múltiples

Para completar sus capas de valencia, los átomos a veces pueden compartir más de un par de electrones. El dióxido de carbono, CO_2, es un ejemplo. El átomo de carbono tiene cuatro electrones de valencia, y cada oxígeno tiene seis electrones de valencia.

Una estructura que permite que cada átomo complete su capa de valencia con ocho electrones es:



A o B o C

En la estructura A, los puntos representan los electrones del carbono, y las x son los electrones de los oxígenos. La estructura B muestra los enlaces y los electrones no compartidos del oxígeno, y la estructura C muestra sólo los enlaces covalentes. Se comparten dos pares de electrones entre el carbono y el oxígeno. Por consiguiente, este enlace se llama **doble enlace.** Cada átomo de oxígeno tiene también dos pares de electrones no enlazantes, o **pares de electrones no compartidos.** Los círculos en las siguientes estructuras muestran cómo, en el dióxido de carbono, cada uno de los átomos tiene completa su capa de valencia con ocho electrones:

En un **doble enlace** se comparten dos pares de electrones entre dos átomos.

Los **electrones no enlazantes,** o **pares de electrones no compartidos,** pertenecen a un solo átomo.



En un **triple enlace** se comparten tres pares de electrones entre dos átomos.

El cianuro de hidrógeno, HCN, es un ejemplo sencillo de un compuesto con **triple enlace,** un enlace en el que se comparten tres pares de electrones.



cianuro de hidrógeno

PROBLEMA 1.13 Muestre con círculos cómo cada átomo, en el cianuro de hidrógeno, completa su capa de valencia.

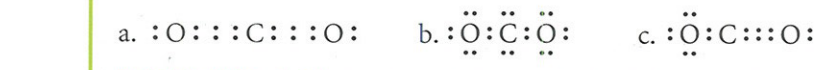
EJEMPLO 1.8

Determine cuál es el error, si es que existe, en la siguiente distribución electrónica para el dióxido de carbono:



SOLUCIÓN La fórmula contiene el número total correcto de electrones de valencia (16), y cada oxígeno está rodeado por 8 electrones de valencia, lo que también es correcto. El error se encuentra en el átomo de carbono que tiene 10 electrones de valencia, 2 más de los permitidos.

PROBLEMA 1.14 Determine cuál es el error en cada una de las disposiciones electrónicas siguientes para el dióxido de carbono:

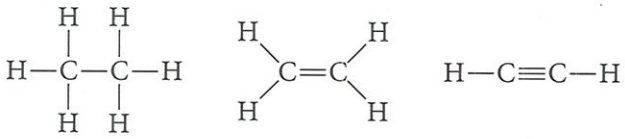


PROBLEMA 1.15 El metanal (formaldehído) tiene la fórmula H_2CO. Dibuje una estructura que muestre cómo se colocan los electrones de valencia.

PROBLEMA 1.16 Dibuje una estructura de Lewis para el monóxido de carbono, CO.

Los **hidrocarburos** son compuestos que contienen únicamente átomos de hidrógeno y de carbono.

Los átomos de carbono pueden unirse entre sí mediante dobles enlaces o triples enlaces, así como por enlaces sencillos. Por lo tanto, existen tres **hidrocarburos** (compuestos formados de carbono e hidrógeno exclusivamente) que tienen dos átomos de carbono por molécula: etano, eteno y etino.



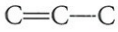
etano eteno (etileno) etino (acetileno)

La diferencia entre ellos consiste en que el enlace carbono–carbono es sencillo, doble, o triple, respectivamente. También difieren en el número de hidrógenos. Como se podrá ver más adelante, estos compuestos tienen reactividades químicas diferentes debido a los diferentes tipos de enlaces entre los átomos de carbono.

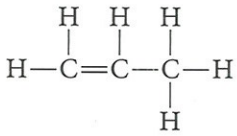
EJEMPLO 1.9

Dibuje la fórmula estructural para el C_3H_6 que contenga un doble enlace carbono–carbono.

SOLUCIÓN Primero, dibuje los tres carbonos con un enlace doble.



Después agregue los hidrógenos de tal modo que cada carbono tenga ocho electrones alrededor (o bien que cada carbono tenga cuatro enlaces).



PROBLEMA 1.17 Dibuje tres estructuras diferentes que tengan la fórmula C_4H_8 y un doble enlace carbono-carbono.

1.7 Valencia

La **valencia** de un elemento es simplemente el número de enlaces que puede formar un átomo de dicho elemento. Este número es por lo general igual al *número de electrones que necesita para completar su capa de valencia.* La Tabla 1.5 muestra las valencias comunes de varios elementos. Observe la diferencia entre el número de electrones de valencia y la valencia. El oxígeno, por ejemplo, tiene seis electrones de valencia, pero una valencia de 2. La *suma* de los dos números es igual al número de electrones que completan la capa de valencia.

La **valencia** de un elemento es el número de enlaces que puede formar un átomo de dicho elemento.

La valencias de la Tabla 1.5 se emplean tanto para enlaces sencillos, dobles o triples. Por ejemplo, el carbono tiene cuatro enlaces en cada una de las estructuras que hemos escrito hasta ahora: metano, tetraclorometano, etano, eteno, etino, dióxido de carbono, etc. Es de gran utilidad recordar estas valencias comunes, porque ayudarán a escribir las estructuras correctas.

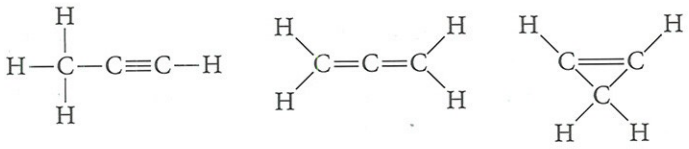
TABLA 1.5 VALENCIAS COMUNES DE ALGUNOS ELEMENTOS

Elemento	H·	·Ċ·	·N:	·Ö:	:F:	:Cl:
Valencia	1	4	3	2	1	1

EJEMPLO 1.10

Dibuje una estructura para el C_3H_4, utilizando líneas para describir los enlaces y cumpliendo con la valencia de 1 para cada hidrógeno y 4 para cada carbono.

SOLUCIÓN Hay tres posibilidades:



Los compuestos que corresponden a cada una de estas tres disposiciones diferentes de átomos son conocidos.

PROBLEMA 1.18 Utilice líneas para los enlaces y las valencias mostradas en la Tabla 1.5 y escriba una estructura para cada una de las siguientes fórmulas:

a. CH_5N b. CH_4O

PROBLEMA 1.19 ¿La fórmula C_2H_5 representa una molécula estable?

En el Ejemplo 1.10, se ha visto que tres átomos de carbono y cuatro átomos de hidrógeno pueden unirse de tres modos diferentes, cada uno de los cuales satisface las valencias de ambas clases de átomos. A continuación se va a analizar con más detalle este fenómeno.

1.8 Isomería

La **fórmula molecular** de una sustancia indica el número de átomos diferentes presentes; la **fórmula estructural** indica cómo se disponen estos átomos.

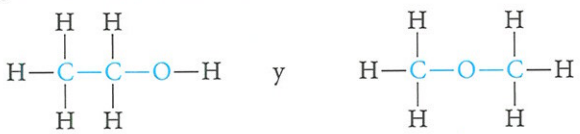
La **fórmula molecular** de una sustancia indica el número de átomos diferentes que están presentes, pero es la fórmula estructural la que indica cómo se disponen estos átomos. Por ejemplo, H_2O es la fórmula molecular del agua. Esto significa que cada molécula de agua contiene dos átomos de hidrógeno y un átomo de oxígeno. Pero la fórmula estructural H—O—H proporciona más información. Muestra que los hidrógenos están unidos al oxígeno (y no uno con otro).

Los **isómeros** son moléculas con el mismo número y tipo de átomos, pero con diferentes disposiciones de los átomos. Los **isómeros estructurales** (o **constitucionales**) tienen la misma fórmula molecular, pero diferentes fórmulas estructurales.

En algunas ocasiones es posible acomodar los mismos átomos en más de una forma satisfaciendo también sus valencias. Las moléculas que tienen el mismo tipo y número de átomos pero ordenamientos diferentes reciben el nombre de **isómeros,** término que viene del griego *(isos,* igual, y *meros,* parte). Los **isómeros estructurales** (o **constitucionales**) son compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero diferentes fórmulas estructurales. Se van a analizar un par de isómeros en particular.

Se conocen dos sustancias químicas muy diferentes, cada una con la fórmula molecular C_2H_6O. Una de estas sustancias es un líquido incoloro que hierve a 78,5°C, mientras que la otra es un gas incoloro a temperaturas ordinarias (p.e. −23,6°C). La única explicación posible es que los átomos de las moléculas de cada sustancia estén dispuestos de manera diferente y que estas disposiciones son, de algún modo, responsables del hecho de que una sustancia sea un líquido y la otra, un gas.

Para la fórmula molecular C_2H_6O, son posibles dos (y sólo dos) fórmulas estructurales que cumplan con la valencia de 4 exigida al carbono, de 2 exigida al oxígeno y de 1 exigida al hidrógeno. Dichas fórmulas son:



etanol
(alcohol etílico)
p.e. 78,5°C

y

metoximetano
(dimetil éter)
p.e. −23,6°C

En una de las fórmulas, los dos carbonos están unidos mediante un enlace covalente sencillo; en la otra fórmula, cada carbono estaba unido al oxígeno. Cuando se completan la valencias por adición de hidrógenos, cada ordenamiento requiere seis hidrógenos. Estas asignaciones estructurales están confirmadas con muchas otras pruebas experimentales. Más adelante (capítulos 7 y 8) se explicará por qué estas disposiciones de átomos producen sustancias que son tan diferentes unas de otras.

El etanol y el metoximetano son isómeros estructurales. Tienen la misma fórmula molecular, pero fórmulas estructurales diferentes. El etanol y el metoximetano se diferencian en propiedades físicas y químicas como consecuencia de la diferencia en su estructura molecular. En general, los isómeros estructurales son compuestos diferentes. Difieren en propiedades físicas y químicas como consecuencia de que sus estructuras moleculares son diferentes.

PROBLEMA 1.20 Dibuje las fórmulas estructurales para los tres isómeros posibles del C_3H_8O.

1.9 Escritura de las fórmulas estructurales

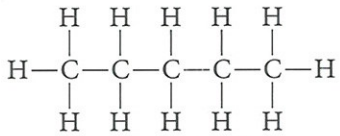
A lo largo de todo el curso se van a utilizar fórmulas estructurales, por lo que se van a proporcionar algunos consejos que pueden ser de gran ayuda. Se va a analizar otro caso de isomería. Suponga que se quieren escribir todas las fórmulas estructurales posibles que correspondan a la fórmula molecular C_5H_{12}. Se empieza escribiendo los cinco carbonos en una **cadena continua**.

En una **cadena continua,** los átomos se unen uno tras otro.



una cadena continua

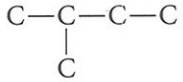
Esta cadena consume una valencia para cada uno de los carbonos finales y dos valencias para los carbonos internos. Cada carbono terminal, por lo tanto, tiene tres valencias libres para enlazar hidrógenos. Cada carbono interno tiene sólo dos valencias para unirse con hidrógenos. Como consecuencia, la fórmula estructural en este caso se escribe:



pentano, p.e. 36°C

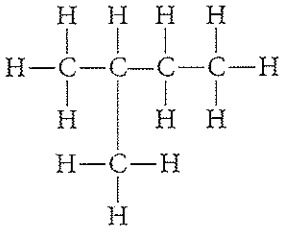
Para encontrar las fórmulas estructurales de los otros isómeros, hay que considerar las **ramificaciones de cadena**. Por ejemplo, podemos reducir la cadena más larga a sólo cuatro carbonos y unir el quinto carbono a uno de los carbonos intermedios, como en la fórmula estructural siguiente:

En una **cadena ramificada,** algunos átomos forman ramificaciones que salen de la cadena continua más larga.



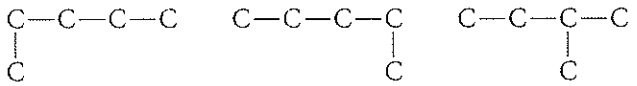
una cadena ramificada

Si se agregan los enlaces restantes para que cada carbono tenga una valencia de 4, se puede observar que tres de los carbonos tienen unidos tres hidrógenos, pero los otros carbonos tienen sólo uno o dos hidrógenos. La fórmula molecular, sin embargo, sigue siendo C_5H_{12}.



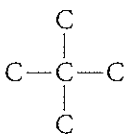
2-metilbutano, p.e. 28°C
(isopentano)

Suponga que se mantiene la cadena de cuatro carbonos y se intenta unir el quinto carbono en otra parte. Considere las cadenas siguientes:

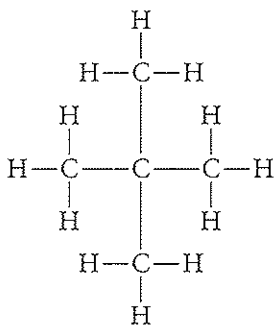


¿Hay alguna estructura nueva? *¡No!* Las dos primeras estructuras tienen cadenas de cinco carbonos, exactamente igual que en la fórmula para el pentano, y la tercera estructura es idéntica a la de cadena ramificada que se acaba de mostrar para el 2-metilbutano, una cadena de cuatro carbonos con un carbono ramificado unido al segundo carbono de la cadena (comenzando la numeración ahora por la derecha en vez de por la izquierda). Observe que para escribir cada pentano se puede dibujar una línea a través de los cinco átomos de carbono sin levantar el lápiz del papel. Para las estructuras del 2-metilbutano, la línea continua utilizada pasa únicamente a través de cuatro átomos de carbono*.

Pero hay un tercer isómero del C_5H_{12}. Se puede encontrar reduciendo la cadena más larga a sólo tres carbonos y uniendo dos ramificaciones, de un carbono cada una, al carbono intermedio.



Si se completan las valencias con hidrógenos, el carbono del centro no presenta ningún hidrógeno unido a él.

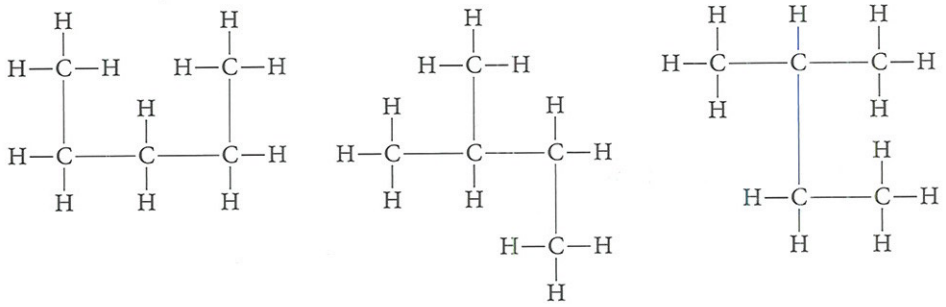


2,2-dimetilpropano, p.e. 10°C
(neopentano)

*Utilizando los modelos moleculares (véase nota p. 41) para construir las cadenas de carbono como se han dibujado, podrá diferenciar qué representaciones son idénticas y cuáles son diferentes.

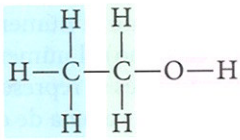
Así pues, se pueden dibujar tres (y sólo tres) fórmulas estructurales diferentes que corresponden a la fórmula molecular C_5H_{12}, de hecho, se conocen solamente tres sustancias químicas distintas con esta fórmula. Comúnmente reciben los nombres de *n-pentano* (la letra *n*, normalmente, se utiliza con cadenas no ramificadas de carbono), isopentano, y neopentano.

PROBLEMA 1.21 De las siguientes fórmulas estructurales, ¿a qué isómero de C_5H_{12} corresponde cada una de ellas?

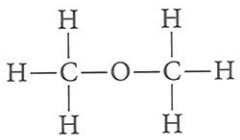


1.10 Fórmulas estructurales abreviadas

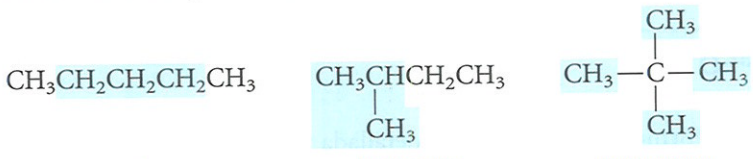
La fórmulas estructurales como se han escrito hasta ahora son útiles, pero también son algo incómodas. Consumen mucho espacio y son pesadas de escribir. Por consiguiente, a menudo se utilizan fórmulas más cortas que conllevan todavía el significado de las fórmulas estructurales. Por ejemplo, se puede abreviar la fórmula estructural del etanol (alcohol etílico) de:

 a $CH_3—CH_2—OH$ o CH_3CH_2OH

Sin duda, cada una de las fórmulas representan al etanol y no a su isómero metoximetano (éter dimetílico), que se puede representar por cualquiera de las estructuras siguientes:

 a $CH_3—O—CH_3$ o CH_3OCH_3

Las fórmulas estructurales para los tres pentanos se pueden abreviar de manera similar.



n-pentano isopentano neopentano

A veces estas fórmulas se abrevian todavía más. Por ejemplo, se pueden escribir en una línea sola de la siguiente manera:

$CH_3(CH_2)_3CH_3$ $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$ $(CH_3)_4C$

n-pentano isopentano neopentano

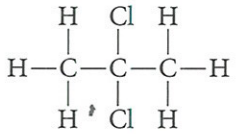
EJEMPLO 1.11

Escriba una fórmula estructural que muestre todos los enlaces para cada una de las siguientes fórmulas abreviadas:

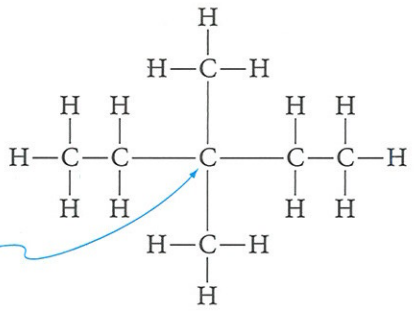
a. $CH_3CCl_2CH_3$ b. $(CH_3)_2C(CH_2CH_3)_2$

SOLUCIÓN

a.



b.



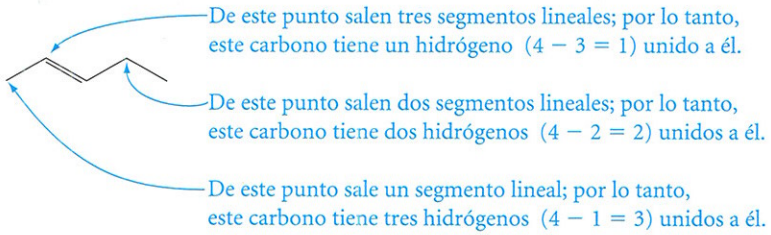
PROBLEMA 1.22 Escriba una fórmula estructural que muestre todos los enlaces para cada una de las siguientes fórmulas abreviadas:

a. $(CH_3)CHCH_2OH$ b. $Cl_2C{=}CCl_2$

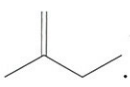
Quizás la última simplificación de estructuras sea el uso de líneas para representar bloques de carbonos:



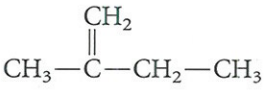
En estas fórmulas, *se supone que cada segmento lineal tiene un átomo de carbono en cada extremo.* Los hidrógenos se omiten, pero se puede calcular rápidamente el número de hidrógenos sobre cada carbono restando a cuatro (la valencia de carbono) el número de segmentos lineales que salen desde cualquier punto. Los enlaces múltiples se representan por segmentos lineales múltiples. Por ejemplo, el hidrocarburo con una cadena de cinco átomos de carbono y un enlace doble entre el segundo y el tercer átomo de carbono (es decir, $CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$) se representa así:



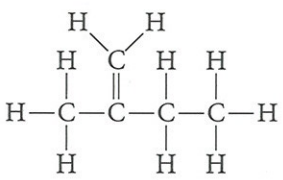
EJEMPLO 1.12

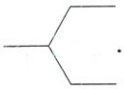
Escriba una fórmula estructural más detallada para  .

SOLUCIÓN



o

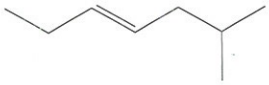


PROBLEMA 1.23 Escriba una fórmula estructural más detallada para  .

EJEMPLO 1.13

Escriba una fórmula de segmentos lineales para $CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH(CH_3)_2$.

SOLUCIÓN



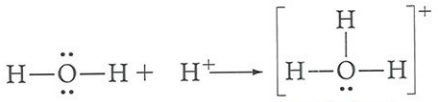
PROBLEMA 1.24 Escriba una fórmula de segmentos lineales para:

$$(CH_3)_2CHCH_2CH(CH_3)_2$$

1.11 Carga formal

Hasta ahora se han considerado sólo moléculas cuyos átomos son neutros. Pero en algunas moléculas, uno o más átomos pueden estar cargados, positiva o negativamente. Generalmente, estas cargas afectan a las reacciones químicas de las moléculas, por lo que es importante saber dónde se localizan dichas cargas.

Considere la fórmula para el ion hidronio, H_3O^+, que es el producto de la reacción de una molécula de agua con un protón.



ion hidronio **(1.4)**

La estructura tiene ocho electrones alrededor del oxígeno y dos electrones alrededor de cada hidrógeno, para completar todas las capas de valencia. Observe que hay, en total, ocho electrones de valencia. El oxígeno contribuye con seis, y cada hidrógeno contribuye con uno, lo que daría un total de nueve, pero como el ion tiene una carga positiva, significa que se ha liberado un electrón, resultando ocho. Seis de estos ocho electrones se usan para formar tres enlaces sencillos O—H, dejando un par de electrones no compartido sobre el oxígeno.

Aunque es el ion hidronio completo el que tiene una carga positiva, interesa saber, "¿que átomo, soporta formalmente la carga?". Para determinar la **carga formal**, se supone que cada átomo "posee" *todos* sus electrones no repartidos más *la mitad* de sus electrones compartidos (un electrón de cada enlace covalente). A continuación se resta este número del número total de electrones de valencia en el átomo neutro obteniéndose así la carga formal. Esta definición puede expresarse en forma de ecuación, como sigue:

La **carga formal** de un átomo en una molécula covalente o en un ion es el número de electrones de valencia del átomo neutro menos el número de enlaces covalentes del átomo y menos el número de electrones no compartidos de dicho átomo.

$$\text{Carga formal} = \text{número de electrones de valencia del átomo neutro} - \left(\text{electrones no compartidos} + \text{mitad de electrones compartidos}\right) \quad \textbf{(1.5)}$$

O bien en una forma simplificada,

$$\text{Carga formal} = \text{número de electrones de valencia en el átomo neutro} - (\text{puntos} + \text{enlaces})$$

A continuación se va a aplicar esta definición al ion hidronio.

Para cada átomo de hidrógeno:

Número de electrones de valencia en el átomo neutro	= 1
Número de electrones no compartidos	= 0
Mitad del número de electrones compartidos	= 1
Por lo tanto, la carga formal	= 1 − (0 + 1) = 0

Para el átomo de oxígeno:

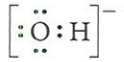
Número de electrones de valencia en el átomo neutro	= 6
Número de electrones no compartidos	= 2
Mitad del número de electrones compartidos	= 3
Por lo tanto, la carga formal	= 6 − (2 + 3) = +1

En el ion hidronio es el átomo de oxígeno el que soporta formalmente la carga de +1.

EJEMPLO 1.14

¿Cuál es el átomo que soporta la carga formal en el ion hidróxido, OH^-?

SOLUCIÓN La fórmula de Lewis es:



El oxígeno contribuye con seis electrones, el hidrógeno contribuye con uno, y tiene uno más por la carga negativa, lo que proporciona un total de ocho electrones. La carga formal sobre el oxígeno es 6 − (6 + 1) = −1, de modo que el oxígeno lleva la carga negativa. El hidrógeno es neutro.

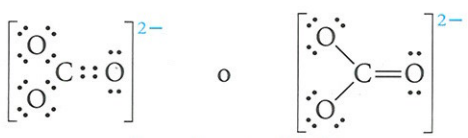
PROBLEMA 1.25 Calcule la carga formal sobre el átomo de nitrógeno en el amoníaco, NH^3; en el ion amonio, NH_4^+; y en el ion amiduro, NH_2^-.

A continuación se van a analizar situaciones ligeramente más complejas que implican las estructuras de Lewis y la carga formal.

1.12 Resonancia

En las estructuras de Lewis, un par de puntos o una raya representa un enlace entre dos átomos. Pero a veces, en el proceso de formación de enlaces, un par de electrones resulta involucrado con más de dos átomos. Las moléculas y los iones en los que esto ocurre no se pueden representar adecuadamente utilizando una sola estructura de Lewis. Como ejemplo, considere la estructura del ion carbonato, CO_3^{2-}.

El número total de electrones de valencia en el ion carbonato es de 24 (4 del carbono, 3 × 6 = 18 de los tres oxígenos, *más* 2 electrones adicionales que le confieren la carga negativa al ion; probablemente estos 2 electrones han sido cedidos por algún metal, quizás cada uno procede de un átomo de sodio). Una estructura de punto-electrón que completa la capa de valencia con ocho electrones alrededor del carbono y de cada oxígeno es:

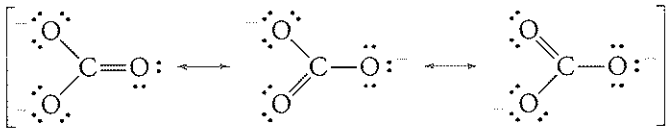


ión carbonato, CO_3^{2-}

La estructura contiene dos enlaces *sencillos* carbono–oxígeno y un *doble* enlace carbono–oxígeno. Al aplicar la definición de la carga formal se observa que el carbono es formalmente neutro, cada uno de los oxígenos con enlace sencillo tiene una carga formal de −1, y el oxígeno con doble enlace es formalmente neutro.

PROBLEMA 1.26 Demuestre que la última frase del párrafo anterior es correcta.

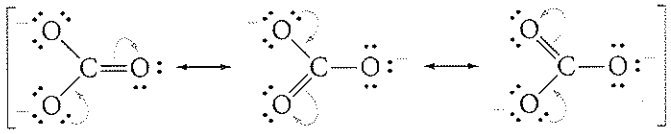
Cuando se escribe la estructura de Lewis para el ion carbonato, se puede escoger arbitrariamente qué átomo de oxígeno quedará unido al átomo de carbono a través de un enlace doble. De hecho existen *tres* estructuras *exactamente equivalentes* que se pueden escribir.



tres estructuras equivalentes para el ión carbonato

En cada estructura hay un enlace C═O y dos enlaces C—O. Estas estructuras tienen la misma disposición de átomos. Difieren unas de otras *sólo* en la disposición de los electrones.

A continuación se presentan nuevamente las tres estructuras para el ion carbonato, utilizando flechas curvas para mostrar el movimiento de los pares de electrones para convertir una estructura en otra:



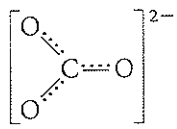
Los químicos utilizan flechas curvas para señalar un cambio en la posición de los electrones. En la Sección 1.13 se proporciona una explicación detallada del empleo de las flechas curvas.

A través de mediciones físicas se ha comprobado que *ninguna de las estructuras precedentes describe con exactitud al verdadero ion carbonato.* Por ejemplo, a pesar de que cada una de las estructuras muestra dos tipos diferentes de enlaces entre el carbono y el oxígeno, experimentalmente se ha encontrado que *las tres longitudes del enlace oxígeno– carbono son idénticas: 1,31 Å.* Esta distancia es intermedia entre los valores de la longitud de los enlaces normales C═O (1,20 Å) y C—O (1,41 Å). Para explicar este hecho, por lo general se dice que el verdadero ion carbonato tiene una estructura que es un **híbrido de resonancia** de las tres **estructuras de resonancia** contribuyentes. Es como si fuera un promedio de las tres estructuras. En el ion carbonato real, las dos cargas formales negativas se extienden *por igual* sobre los tres átomos de oxígeno, de tal manera que cada átomo de oxígeno soporte las dos terceras partes de la carga negativa. Conviene señalar que el ion carbonato no se encuentra físicamente en equilibrio entre las tres estructuras resonantes, si no que, de hecho, tiene una estructura híbrida entre las tres estructuras resonantes.

Las **estructuras resonantes** de una molécula o ion son dos o más estructuras con idéntica disposición de átomos, pero con diferente disposición de electrones. Si se pueden escribir las estructuras resonantes, la verdadera estructura de la molécula o del ion es un **híbrido de resonancia** de todas las estructuras de resonancia contribuyentes.

Siempre que se puedan escribir, para una misma molécula, dos o más estructuras con diferentes disposiciones de electrones, pero con idéntica distribución de átomos, se dice que estas estructuras son *estructuras de resonancia.* La resonancia es muy diferente a la isomería, en la cual los átomos se ordenan de forma distinta. Cuando se presenta resonancia, se dice que la sustancia tiene una estructura que es un híbrido de resonancia de todas las estructuras contribuyentes. Se utiliza una flecha con doble cabeza (⟷) entre las estructuras contribuyentes para distinguir la resonancia de un equilibrio entre compuestos diferentes, para el cual se utiliza ⇌.

Cada enlace carbono–oxígeno en el ion carbonato no es ni sencillo, ni doble, sino algo intermedio —quizás uno más un tercio de enlace (cualquiera de los enlaces carbono–oxígeno se presenta como sencillo en dos de las estructuras contribuyentes y como doble, en la otra)—. A veces, un híbrido de resonancia se representa con una fórmula, en la que se utiliza una línea normal para cada enlace completo y una línea de puntos para cada enlace parcial (en el ion carbonato, los puntos representan un tercio de un enlace).



híbrido de resonancia
de ión de carbonato

PROBLEMA 1.27 Dibuje las tres estructuras resonantes equivalentes que contribuyen a la estructura de resonancia del ion nitrato, NO^{3-}. ¿Cuál es la carga formal del átomo de nitrógeno y la de cada átomo de oxígeno en las estructuras individuales? ¿Cuál es la carga de los oxígenos y del nitrógeno en la estructura del híbrido de resonancia? Muestre con flechas curvas la interconversión de las estructuras.

1.13 Formalismo de las flechas

En las estructuras químicas las flechas tienen un significado específico. Por ejemplo, en la Sección 1.12 se utilizan flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones que relacionan las tres estructuras de resonancia del ion carbonato. Así como es importante conocer las relaciones estructurales y los nombres de las moléculas, en química orgánica también es importante aprender el lenguaje del formalismo de las flechas.

Las **flechas curvas** muestran el movimiento de electrones en las estructuras de resonancia y en las reacciones.

1. Las **flechas curvas** se utilizan para mostrar el movimiento de electrones en estructuras de resonancia y en reacciones. De esta manera, las flechas curvas siempre comienzan en la posición inicial de los electrones y terminan en su posición final. En el ejemplo que se muestra a continuación, en la estructura de la izquierda, la flecha que se dirige desde el enlace C=O al átomo de oxígeno indica que los dos electrones en uno de los enlaces covalentes entre el carbono y el oxígeno se mueven hacia el átomo de oxígeno:



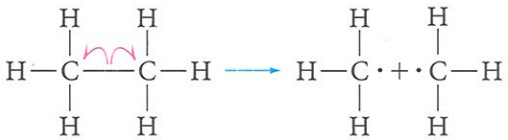
Como puede observarse, en la estructura de la derecha el átomo de carbono tiene ahora una carga formal positiva, y el oxígeno tiene una carga formal negativa. También se debe observar que, en un enlace covalente polar, cuando se mueve un par de electrones hacia uno de los átomos enlazados, *el movimiento va hacia el átomo más electronegativo*, en este caso el oxígeno. En el ejemplo siguiente, en la estructura de la izquierda, la flecha que se dirige desde el par no compartido de electrones del átomo de oxígeno hacia un punto entre los átomos de carbono y de oxígeno indica que el par de electrones no compartido del átomo de oxígeno se mueve para formar un enlace covalente entre los átomos de oxígeno y de carbono:



Note que tanto el carbono como el oxígeno tienen cargas formales de 0 en la estructura de la derecha.

Las **medias flechas** indican el movimiento de un solo electrón.

Una flecha curva con media cabeza recibe el nombre de **media flecha.** Esta clase de flecha se utiliza para indicar el movimiento de un solo electrón. En la Ecuación 1.6, se utilizan dos medias flechas para mostrar el movimiento de cada uno de los dos electrones del enlace C—C del etano hacia un átomo de carbono, para formar dos radicales metilo (véase Ecuación 1.3):



(1.6)

Las **flechas directas** se dirigen desde los reactivos hacia los productos en las ecuaciones químicas.

2. Las **flechas directas** se dirigen desde los reactivos hacia los productos en las ecuaciones químicas. Un ejemplo lo constituye la flecha directa que se dirige desde el etano hacia los dos radicales metilo en la Ecuación 1.6. Las flechas directas con

media cabeza se utilizan frecuentemente por pares para indicar que una reacción es *reversible*.

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

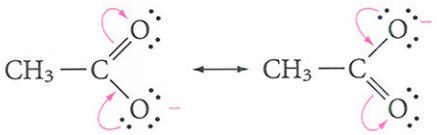
Una **flecha directa con doble cabeza** entre dos estructuras indica que son estructuras de resonancia. Esta flecha no indica la existencia de una reacción química. Las flechas con cabeza doble entre estructuras de resonancia (Sección 1.12) para el enlace C═O se muestran en la parte superior.

Una **flecha directa con doble cabeza** entre dos estructuras indica que son estructuras resonantes.

EJEMPLO 1.15

Utilizando el formalismo de flechas correcto, escriba los contribuyentes a la estructura del híbrido de resonancia del ion de acetato, $CH_3CO_2^-$. Señale cualquier carga formal.

SOLUCIÓN Existen dos estructuras de resonancia equivalentes para el ion acetato. Cada una tiene una carga formal negativa sobre uno de los átomos de oxígeno.



Como puede observarse cuando se mueve un par de electrones del oxígeno para formar un enlace covalente con el carbono, se mueve hacia el oxígeno un par electrónico de uno de los enlaces covalentes entre el carbono y el otro átomo de oxígeno. Es necesario asegurarse que el átomo de carbono no excede su valencia de 4.

PROBLEMA 1.28 Utilizando el formalismo de las flechas correcto, escriba los contribuyentes a la estructura del híbrido de resonancia del ion azida, un ion lineal formado por la unión de tres nitrógenos, N^{3-}. Indique la carga formal sobre cada átomo de nitrógeno.

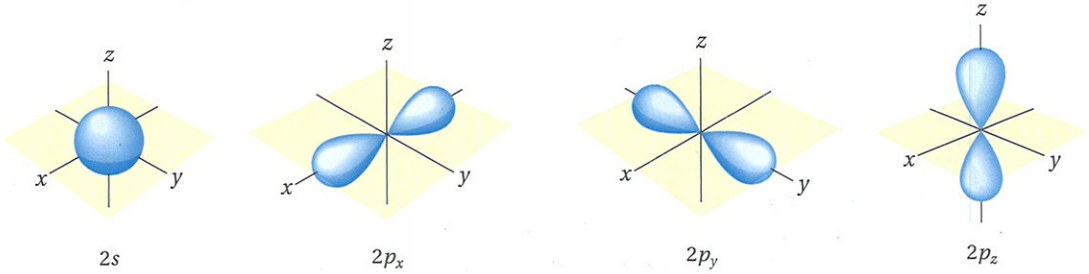
A lo largo de todo el texto se van a utilizar flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Para ayudar al lector a dibujarlas, al final de este capítulo se incluyen problemas en los que se utilizan flechas curvas.

1.14 La visión orbital de los enlaces: El enlace sigma

Aunque las estructuras de Lewis a menudo son de gran utilidad, presentan algunas carencias. La propia teoría de Lewis acerca del enlace tiene sus limitaciones, especialmente para explicar la geometría tridimensional de las moléculas. Para este propósito en particular, se va a analizar otra teoría del enlace, que involucra los orbitales y es más útil.

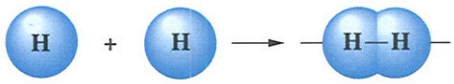
Los orbitales atómicos que se mencionan en la Sección 1.1 tienen formas bien definidas. Los orbitales *s* son esféricos. Los electrones que ocupan un orbital *s* limitan su movimiento a una región espacial esférica alrededor del núcleo. Los tres orbitales *p* lobulares son mutuamente perpendiculares, y se orientan a lo largo de los tres ejes de coordenadas, *x*, *y* y *z*. La Figura 1.2 muestra las formas de estos orbitales.

FIGURA 1.2
Formas de los orbitales *s* y *p* utilizados por los electrones de valencia del carbono. El núcleo se encuentra en el origen de los tres ejes de coordenadas.



Según la visión orbital del enlace, los átomos se acercan el uno al otro de tal modo que su orbitales atómicos pueden *solapar* para formar un enlace. Por ejemplo, si se combinan dos átomos de hidrógeno para formar una molécula de hidrógeno, sus dos orbitales esféricos 1*s* se combinan para formar un nuevo orbital que abarca ambos átomos (véase Figura 1.3). Este orbital contiene los dos electrones de valencia (uno de cada hidrógeno). Al igual que los orbitales atómicos, cada **orbital molecular** puede contener como máximo dos electrones. En la molécula de hidrógeno estos electrones se encuentran, principalmente, en el espacio que hay entre los dos núcleos.

Un **orbital molecular** es el espacio ocupado por los electrones de una molécula.



orbitales atómicos 1*s* — orbital molecular *s*-*s*

FIGURA 1.3
Representación del orbital molecular de un enlace covalente formado entre dos átomos de hidrógeno.

El orbital de la molécula de hidrógeno es cilíndricamente simétrico a lo largo del eje internuclear H—H. Dichos orbitales reciben el nombre de **orbitales sigma** (σ), y el enlace se nombra como **enlace sigma**. Los enlaces sigma también se pueden formar por el solapamiento de un orbital *s* y un orbital *p* o de dos orbitales *p*, como se muestra en la Figura 1.4*.

Un **orbital sigma** (σ) se extiende a lo largo del eje que une dos átomos; se denomina enlace sigma al par de electrones que ocupan el orbital sigma.



p *s* enlace σ *p*-*s*



p *p* enlace σ *p*-*p*

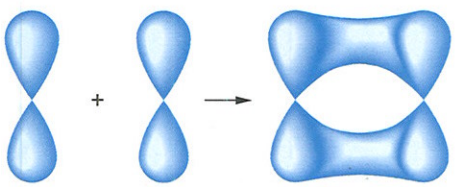
FIGURA 1.4
Solapamiento de orbitales para formar enlaces σ.

A continuación se van a aplicar estas ideas a los enlaces de los compuestos de carbono.

1.15 Orbitales híbridos sp^3 del átomo de carbono

En un átomo de carbono, los seis electrones se colocan como se muestra en la Figura 1.5 (compárese con el carbono en la Tabla 1.2). La capa 1*s* está completa, y los cuatro electrones de valencia se encuentran en el orbital 2*s* y en dos orbitales 2*p* diferentes. En la Figura 1.5 conviene destacar la escala de energía que aparece a la izquierda y representa la energía de los electrones en orbitales diferentes. Cuánto más alejado está el electrón del núcleo, mayor es su energía potencial, ya que se necesita energía para mantener separados el electrón (cargado negativamente) y el núcleo (cargado positivamente). El orbital 2*s* tiene una energía ligeramente inferior que la de los tres orbitales 2*p*, que tienen energías

*Dos orbitales *p* correctamente alineados también pueden solapar para formar otro tipo de enlace, llamado enlace π (pi). Este tipo de enlace se estudiará en el Capítulo 3.

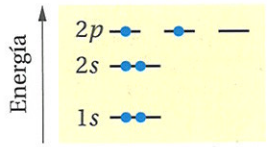


p *p* enlace π

iguales (sólo se diferencian uno de otro en la orientación alrededor del núcleo, como se muestra en la Figura 1.2). Los dos electrones de energía más altos se colocan en orbitales $2p$ diferentes en vez de estar en el mismo orbital, ya que de esta manera, se mantienen lo más alejados posible reduciendo así la repulsión entre partículas igualmente cargadas. Uno de los orbitales p queda vacante.

La Figura 1.5 podría sugerir una idea equivocada con respecto a los enlaces del carbono. Por ejemplo, se podría pensar que el carbono forma sólo dos enlaces (para completar los orbitales $2p$ parcialmente llenos) o bien, que forma tres enlaces (si algún átomo donara dos electrones al orbital $2p$ vacío). Se sabe, por experiencia, que esta idea es errónea. El carbono por lo general forma *cuatro* enlaces sencillos, y a menudo estos enlaces son todos equivalentes, como en el caso del CH_4 o del CCl_4. ¿Cómo se puede resolver esta discrepancia entre la teoría y los hechos?

FIGURA 1.5
Distribución de los seis electrones de un átomo de carbono. Cada punto representa un electrón.



Una solución, ilustrada en la Figura 1.6, consiste en mezclar o combinar los cuatro orbitales atómicos de la capa de valencia para formar cuatro orbitales híbridos idénticos, cada uno con un electrón de valencia. Según este modelo, los orbitales híbridos reciben el nombre de **orbitales híbridos sp^3** debido a que cada uno tiene una parte de carácter s y tres partes de carácter p. Como se muestra en la Figura 1.6, cada orbital sp^3 tiene la misma energía: menor que la de los orbitales $2p$ pero mayor que la del orbital $2s$. La forma de los orbitales sp^3 se parece a la de los orbitales p, pero uno de los lóbulos es más pequeño, y es más probable encontrar a los electrones en el lóbulo que se extiende a mayor distancia del núcleo, como aparece en la Figura 1.7. Los cuatro orbitales híbridos sp^3 de un átomo de carbono se dirigen hacia los vértices de un tetraedro regular, también mostrados en la Figura 1.7. Esta geometría, en particular, coloca cada orbital lo más alejado posible de los otros tres orbitales y así se reduce al mínimo la repulsión cuando los orbitales se llenan de pares de electrones. El ángulo entre dos de los cuatro enlaces formados con orbitales sp^3 es de aproximadamente 109,5°, que es el ángulo formado al dibujar líneas que van del centro a las esquinas de un tetraedro regular.

Un **orbital híbrido sp^3** tiene una forma similar a la del orbital p con una parte de carácter s y tres partes de carácter p.

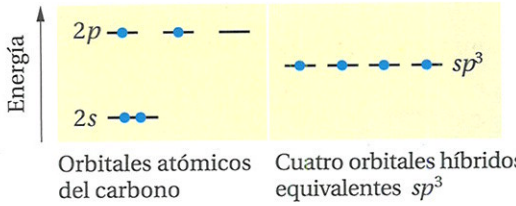


FIGURA 1.6
Orbitales sin hibridar sp^3 del carbono. Los puntos representan electrones. (Sólo se muestran los electrones de la capa de valencia; los electrones del orbital $1s$ no se representan ya que no están implicados en el enlace).

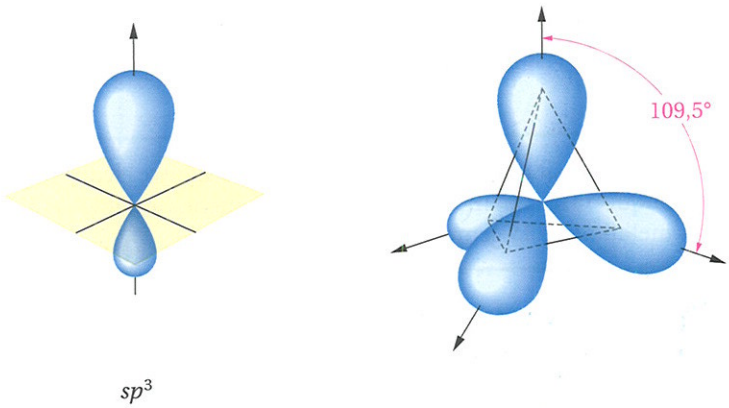
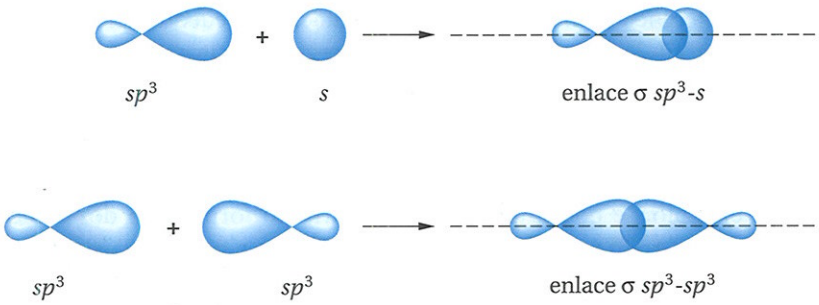


FIGURA 1.7
Un orbital sp^3 se extiende principalmente desde el núcleo en una dirección y forma enlaces con otros átomos en esa dirección. Los cuatro orbitales sp^3 de cualquier átomo de carbono están dirigidos hacia las esquinas de un tetraedro regular, como se muestra en la parte derecha de la figura (en esta parte del dibujo, los pequeños lóbulos "traseros" de los orbitales se han omitido para simplificar, aunque pueden tener su importancia en las reacciones químicas).

Los orbitales híbridos pueden formar enlaces sigma por solapamiento con otros orbitales híbridos o con orbitales atómicos sin hibridar. La Figura 1.8 muestra algunos ejemplos.

FIGURA 1.8
Ejemplos de enlaces sigma (σ) formados con orbitales híbridos sp^3.

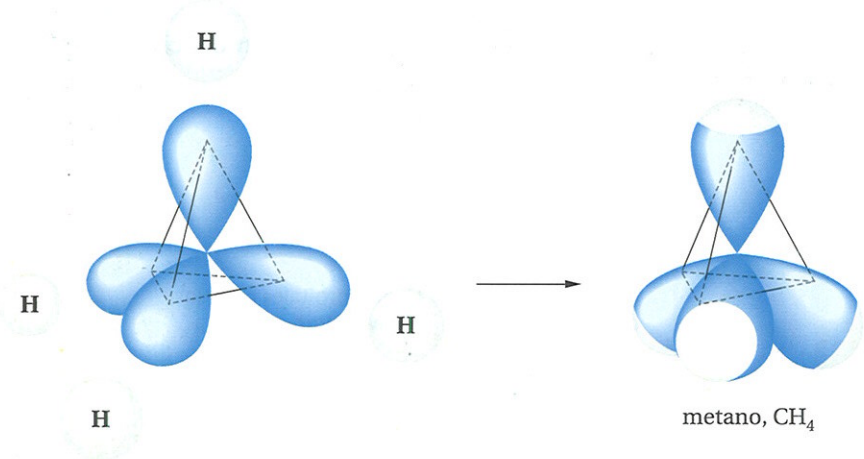


1.16 El carbono tetraédrico: Los enlaces en el metano

Ahora se puede explicar cómo se combina un átomo de carbono con cuatro átomos de hidrógeno para formar el metano. Este proceso se representa en la Figura 1.9. El átomo de carbono se une a cada átomo de hidrógeno mediante un enlace sigma, que se forma por solapamiento de un orbital sp^3 del carbono con un orbital 1*s* del hidrógeno. Los cuatro enlaces sigma se dirigen desde el núcleo de carbono a los vértices de un tetraedro regular. De este modo, el par de electrones en cualquier enlace experimenta la mínima repulsión con los electrones de los otros enlaces. Todos los **ángulos de enlace** H—C—H son iguales, 109,5°. Para resumir, en el metano hay cuatro enlaces sigma sp^3–*s* C—H, cada uno dirigido desde el átomo de carbono hacia uno de los cuatro vértices de un tetraedro regular.

Un **ángulo de enlace** es el ángulo formado entre dos enlaces covalentes de un mismo átomo.

FIGURA 1.9
La molécula de metano, CH_4, se forma por solapamiento de cuatro orbitales sp^3 del carbono con cuatro orbitales 1*s* de cuatro átomos de hidrógeno. La molécula resultante tiene la geometría de un tetraedro regular y contiene cuatro enlaces sigma del tipo sp^3-*s*.



PROBLEMA 1.29 Considerando la repulsión que existe entre electrones de enlaces diferentes, explique razonadamente por qué sería menos estable una geometría plana para el metano que la geometría tetraédrica.

Debido a que la geometría tetraédrica del carbono juega un papel muy importante en química orgánica, es aconsejable familiarizarse con las características de un tetraedro regular. Una de estas características es que *el centro y dos vértices cualquiera de un tetraedro forman un plano que bisecta perpendicularmente a otro plano similar formado por el centro y otros dos vértices.* En el metano, por ejemplo, dos hidrógenos cualquiera y el carbono forman un plano que bisecta perpendicularmente al plano formado por el carbono y los otros dos hidrógenos. Estos planos se muestran en la Figura 1.10.

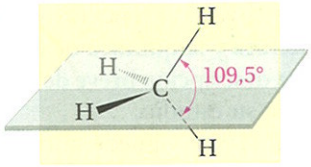
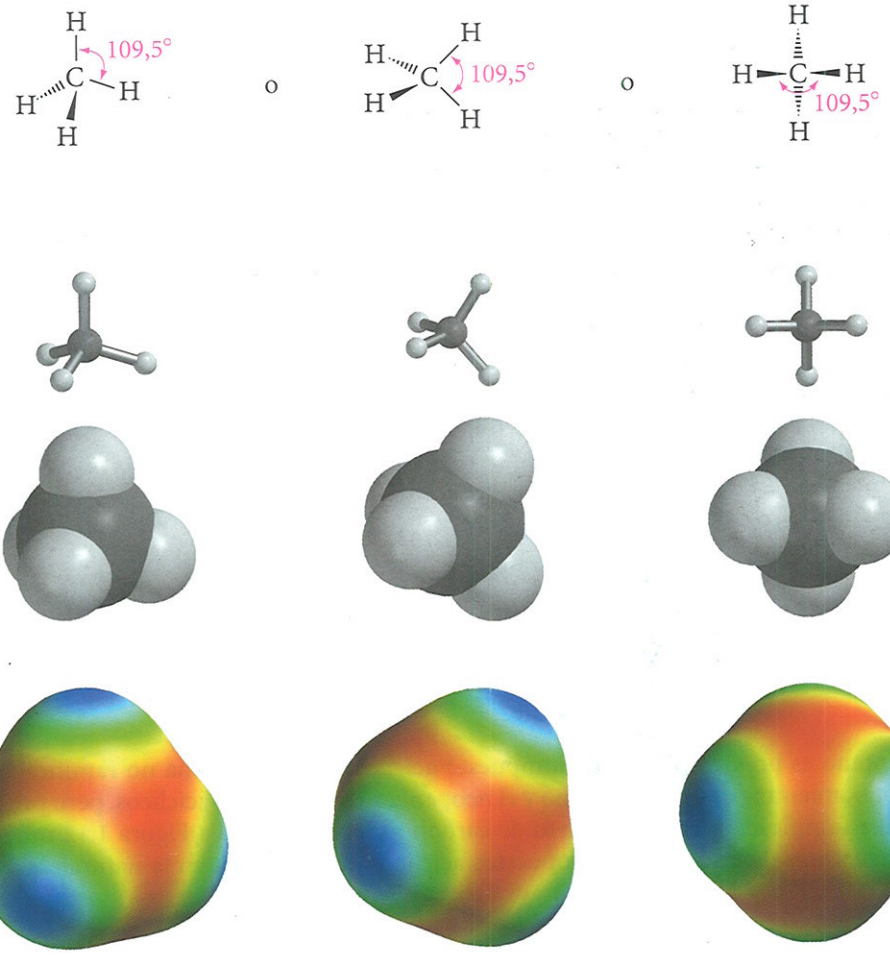


FIGURA 1.10
El carbono y dos de los hidrógenos del metano forman un plano que bisecta perpendicularmente al plano formado por el carbono y los otros dos hidrógenos.

La geometría del carbono con cuatro enlaces sencillos, como en el metano, se representa comúnmente como se muestra en la Figura 1.11a en donde las **líneas continuas** están en el plano de la página, las **cuñas punteadas** van hacia detrás del plano del papel, y la **cuña continua** se orienta del plano del papel hacia el lector. Las estructuras dibujadas de este modo reciben el nombre de estructuras 3D (es decir, en tres dimensiones).



(a) En una **estructura 3D,** las **líneas continuas** permanecen en el plano del papel (el C y el H en C—H permanecen en el plano). Las **cuñas punteadas** se dirigen hacia atrás del plano (el H en C—H se dirige hacia atrás del plano). Las **cuñas continuas** se dirigen hacia el lector (el H en C—H está delante del plano).

(b) El **modelo de bolas y varillas** de una molécula marca los enlaces que conectan los átomos.

(c) El **modelo espacial** señala el espacio ocupado por los átomos.

(d) Un **mapa de potencial electrostático** muestra la distribución electrónica de una molécula. En rojo se indica la carga parcial negativa, y en azul se indica la carga parcial positiva.

FIGURA 1.11
Cuatro representaciones del metano.

Otras dos representaciones 3D que se utilizan frecuentemente son el modelo de bolas y varillas (Figura 1.11b) y el modelo espacial (Figura 1.11c). El modelo de bolas y varillas señala los enlaces que conectan a los átomos, mientras el modelo espacial señala el espacio ocupado por los átomos.

Además, a veces se utiliza una representación 3D, llamada **mapa de potencial electrostático**, para mostrar la distribución electrónica en una molécula (Figura 1.11d). En rojo se muestra la carga parcial negativa (mayor densidad de electrones), y en azul se indica la carga parcial positiva (menor densidad de electrones). Esta representación es útil para mostrar si una molécula es polar o apolar (véase Sección 2.7) y puede dar una idea acerca del comportamiento químico de una molécula, como se verá al revisar la química de los grupos funcionales en capítulos posteriores.

Una vez descritos los enlaces covalente sencillos y su geometría, se podrá abordar, en el siguiente capítulo, la estructura y la química de los hidrocarburos saturados. Pero antes de ello, se va a presentar una descripción breve de la química orgánica, para apreciar cómo se organizan los temas para su estudio.

Como consecuencia de que el carbono puede unirse con otros carbonos o bien con otros átomos en formas muy diferentes, el número de posibles compuestos orgánicos es casi ilimitado. Se han caracterizado, literalmente, millones de compuestos orgánicos, y el número crece a diario. ¿Cómo se puede estudiar sistemáticamente algo tan extenso? Por suerte, los compuestos orgánicos pueden clasificarse de acuerdo con sus estructuras en un número de grupos relativamente pequeño. Las estructuras se pueden clasificar de dos maneras, de acuerdo con el esqueleto molecular (a veces llamado esqueleto carbonado) y de acuerdo con los grupos que están unidos a dichos esqueletos.

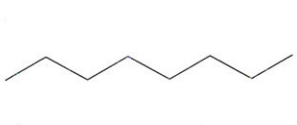
1.17 Clasificación de acuerdo con el esqueleto molecular

Los tres principales tipos de esqueletos moleculares para estructuras orgánicas son acíclicos, carbocíclicos y compuestos heterocíclicos.

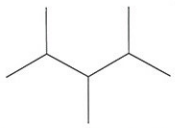
1.17.a Compuestos acíclicos

Los **compuestos acíclicos** no contienen anillos. Los **compuestos carbocíclicos** contienen anillos de átomos de carbono. Los **compuestos heterocíclicos** presentan anillos que contienen al menos un átomo que *no* es de carbono.

Acíclico significa *no cíclico*. Las moléculas orgánicas acíclicas tienen cadenas de átomos de carbono, pero no tienen anillos. Como se ha visto, las cadenas pueden ser no ramificadas o ramificadas.

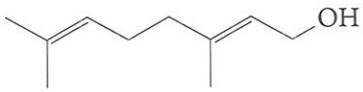


cadena no ramificada de ocho átomos de carbono



cadena ramificada de ocho átomos de carbo

El pentano es un ejemplo de un compuesto acíclico con una cadena no ramificada de carbono, mientras que el isopentano y el neopentano son también acíclicos, pero presentan una ramificación en el esqueleto de carbono (Sección 1.9). La Figura 1.12 muestra las estructuras de unos pocos compuestos acíclicos que aparecen en la naturaleza.



geraniol
(aceite de rosas)
p.e. 229–230°C

Compuesto de cadena ramificada usado en perfumería

$CH_3(CH_2)_5CH_3$

heptano
(petróleo)
p.e. 98,4°C

Hidrocarburo presente en el petróleo, usado como referencia en pruebas de índice de octano de gasolinas

$CH_3C(=O)(CH_2)_4CH_3$

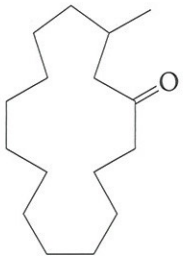
2-heptanona
(aceite de clavo)
p.e. 151,5°C

Líquido incoloro con olor a fruta, responsable, en parte, del olor "picante" del queso azul

FIGURA 1.12
Ejemplos de compuestos acíclicos naturales, su origen (entre paréntesis), y algunas características.

1.17.b Compuestos carbocíclicos

Los **compuestos carbocíclicos** contienen anillos de átomos de carbono. El anillo carbocíclico más pequeño posible tiene tres átomos de carbono, pero existen anillos de carbono de muchos tamaños y formas. Los anillos pueden presentar cadenas de átomos de carbono unidas y pueden contener enlaces múltiples. Se conocen muchos compuestos con más de un anillo carbocíclico. La Figura 1.13 muestra las estructuras de algunos de los compuestos carbocíclicos que aparecen en la naturaleza. Los anillos más comunes, son los de cinco o seis miembros, pero también se pueden encontrar anillos más pequeños y más grandes.



muscona
(ciervo almizclero)
p.e. 327–330°C

Cetona con anillo de 15 miembros, usado en perfumería



limoneno
(aceite de cítricos)
p.e. 178°C

Anillo con dos cadenas laterales, una de las cuales está ramificada



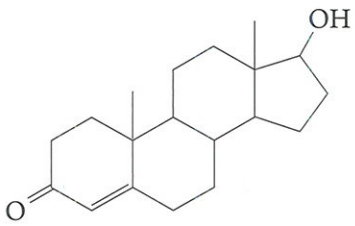
benceno
(petróleo)
p.f. 5,5°C, p.e. 80,1°C

Anillo muy común



α-pineno
(aguarrás)
p.e. 156,2°C

Molécula bicíclica; se tendrían que romper dos enlaces, para hacerla acíclica



testosterona
(esperma)
p.e. 155°C

Hormona sexual masculina en la cual se encuentran fusionados varios anillos del mismo tamaño, es decir, comparten dos átomos de carbono adyacentes

FIGURA 1.13
Ejemplos de compuestos carbocíclicos naturales con anillos de varios tamaños y formas. Bajo cada estructura se indica su fuente y algunas características especiales.

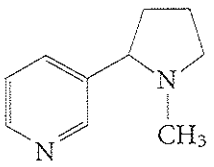
1.17.c Compuestos heterocíclicos

Los **compuestos heterocíclicos** constituyen la tercera y más amplia clase de esqueletos moleculares para los compuestos orgánicos. En los compuestos heterocíclicos, al menos un átomo del anillo debe ser un heteroátomo, un átomo que no es el carbono. Los heteroátomos más comunes son el oxígeno, el nitrógeno y el azufre, aunque también se conocen heterociclícos con otros elementos. En un anillo se pueden presentar más de un heteroátomo, y de ser así, estos heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Puede haber anillos heterocíclicos de muchos tamaños, y pueden contener enlaces múltiples,

o presentar también, unidos a ellos, cadenas de carbono o anillos, es decir, pueden presentar una gran variedad de estructuras.

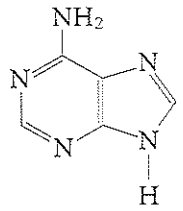
En la Figura 1.14 se presentan las estructuras de algunos productos naturales que contienen anillos heterocíclicos. En estas fórmulas estructurales abreviadas, se muestran los símbolos de los heteroátomos, pero los carbonos quedan indicados solamente mediante el uso de líneas.

Las estructuras de las figuras 1.12 a la 1.14 muestran no sólo el esqueleto molecular sino también varios grupos de átomos que pueden formar parte de, o estar unidos a los esqueletos. Por suerte, estos grupos también se pueden clasificar de tal manera que se simplifica bastante el estudio de la química orgánica.



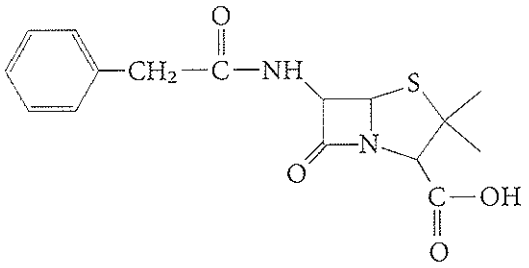
nicotina
p.e. 246°C

Se encuentra en el tabaco. la nicotina tiene dos anillos heterocíclicos de diferente tamaño. cada uno contiene un nitrógeno



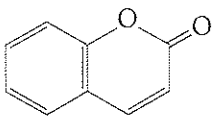
adenina
p.f. 360–365°C
(se descompone)

Es una de las cuatro bases heterocíclicas del ADN, la adenina contiene dos anillos heterocíclicos fusionados, cada uno de los cuales contiene dos heteroátomos (nitrógeno)



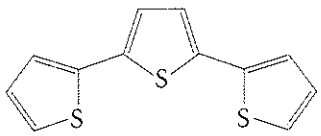
penicilina-G
(sólido amorfo)

Uno de los antibióticos más usados, la penicilina tiene dos anillos heterocíclicos, de los cuales el más pequeño es crucial para su actividad biológica



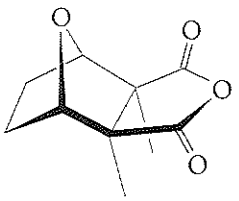
cumarina
p.f. 71°C

Se encuentra en el trébol y en la hierba, la cumarina produce el agradable olor del heno recién segado



α-tertienilo
p.f. 92–93°C

Este compuesto, con tres anillos sulfurados unidos, está presente en ciertas especias de caléndula



cantaridina
p.f. 218°C

Este compuesto, un heterociclo con oxígeno, es el principio activo en las cantarinas (también conocidas como mosca española), el material se aísla de ciertos escarabajos de la especie *Cantharis vesicatoria* y erróneamente se ha pensado que aumentan el deseo sexual

FIGURA 1.14
Ejemplos de compuestos heterocíclicos naturales que presentan variedad de heteroátomos y de tamaños de anillo.

1.18 Clasificación de acuerdo con el grupo funcional

Ciertos grupos de átomos tienen propiedades químicas que sólo dependen en parte del esqueleto molecular al cual están unidos. Estos grupos de átomos reciben el nombre de **grupos funcionales.** El grupo hidroxilo, —OH, es un ejemplo de un grupo funcional, y los compuestos que presentan este grupo unido a un esqueleto de carbono se llaman alcoholes. En la mayoría de las reacciones orgánicas, ocurren algunos cambios químicos en el grupo funcional, mientras el resto de la molécula mantiene su estructura original. El hecho de que la mayor parte de la estructura molecular se mantenga sin cambio frente a una reacción química simplifica enormemente el estudio de la química orgánica. Esto permite centrar la atención en la química de varios grupos funcionales. Se pueden estudiar diferentes tipos de compuestos en lugar de tener que aprender la química de cada compuesto individual.

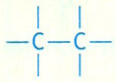
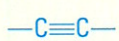
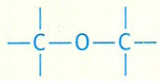
Los **grupos funcionales** son grupos de átomos que tienen propiedades químicas características independientemente del esqueleto molecular al que están unidos.

Algunos grupos funcionales principales que se estudiarán aparecen en la Tabla 1.6, junto con un compuesto típico de cada clase. Aunque se van a estudiar estas clases de compuestos en capítulos posteriores con mayor detalle, es de gran utilidad familiarizarse con sus nombres y estructuras desde ahora. Si se menciona un determinado grupo funcional antes de haber analizado su química detalladamente, y el lector lo ha olvidado, se puede consultar la Tabla 1.6 o las del final del libro.

PROBLEMA 1.30 ¿Qué grupos funcionales pueden encontrarse en los siguientes productos naturales? (Sus fórmulas se encuentran en las figuras 1.12 y 1.13).

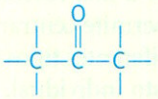
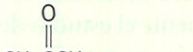
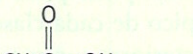
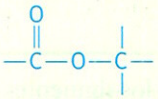
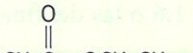
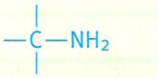
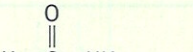
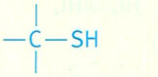
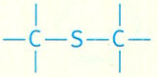
a. geraniol b. 2-heptanona c. limonelo d. testosterona

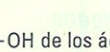
TABLA 1.6 PRINCIPALES GRUPOS FUNCIONALES

	Estructura	Clase de compuesto	Ejemplo específico	Nombre común del ejemplo específico
A. Grupos funcionales que forman parte del esqueleto molecular		alcano	$CH_3—CH_3$	etano, un componente del gas natural
		alqueno	$CH_2=CH_2$	etileno, utilizado en la manufactura del etileno
		alquino	$HC\equiv HC$	acetileno, utilizado para soldar
		areno		benceno materia prima del benceno y del fenol
B. Grupos funcionales que contienen oxígeno				
1. Con enlaces sencillos carbono–oxígeno		alcohol	CH_3CH_2OH	alcohol etílico, se encuentra en cervezas, vinos y licores
		éter	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	éter dietílico, antes se utilizaba como anestésico común

Continúa

TABLA 1.6 (CONTINUACIÓN)

	Estructura	Clase de compuesto	Ejemplo específico	Nombre común del ejemplo específico
*2. Con dobles enlaces carbono–oxígeno**		aldehído	$CH_2{=}O$	formaldehído, utilizado para conservar especímenes biológicos
		cetona		acetona, disolvente para barnices y pegamentos plásticos
3. Con enlaces doble y sencillo carbono–oxígeno		ácido carboxílico		ácido acético, componente del vinagre
		éster		acetato de etilo, disolvente para esmalte de uñas y para el pegamento que se utiliza en aeromodelismo
*C. Grupos funcionales con nitrógeno***		amina primaria	$CH_3CH_2NH_2$	etilamina, huele como el amoníaco
		nitrilo	$CH_2{=}CH{-}C{\equiv}N$	acrilonitrilo, materia prima para la manufactura del orlón
D. Grupos funcionales con oxígeno y nitrógeno		amida primaria		formamida, un ablandador para el papel
E. Grupos funcionales con halógeno		Haluros de alquilo o arilo	CH_3Cl	cloruro de metilo, refrigerante local y anestésico
F. Grupos funcionales con azufre†		tiol (también llamado mercaptano)	CH_3SH	metanotiol, tiene olor a col podrida
		tioéter (también llamado sulfuro)	$(CH_2{=}CHCH_2)_2S$	sulfuro de dialilo, tiene olor a ajo

*El grupo  , presente en varios grupos funcionales, recibe el nombre de **grupo carbonilo.** El grupo  de los ácidos se llama **grupo carboxilo** (una contracción de *carbo*nilo e hidro*xilo*).

El grupo $-NH_2$ se llama **grupo amino.

†Los tioles y los tioéteres son los análogos sulfurados de los alcoholes y los éteres.

PROBLEMAS ADICIONALES

Valencia, enlace y estructuras de Lewis

1.31 Muestre el número de electrones de valencia en cada uno de los siguientes átomos. Utilice el símbolo del elemento para representar su esqueleto (kernel) y utilice puntos para los electrones de valencia.

a. calcio. **b.** oxígeno. **c.** carbono.
d. boro. **e.** fósforo. **f.** bromo.

1.32 Clasifique las siguientes sustancias como iónicas o covalentes, según las posiciones relativas de los elementos en la tabla periódica (Tabla 1.3 o cubierta interior trasera):

a. F_2. **b.** KI. **c.** P_2O_5.
d. $SiCl_4$. **e.** $BaCl_2$. **f.** PCl_3.
g. LiBr. **h.** ClF.

1.33 Cuando se trata una solución acuosa de sal (cloruro de sodio) con una solución de nitrato de plata, se forma inmediatamente un precipitado blanco. Cuando el tetraclorometano se agita con una disolución acuosa de nitrato de plata, no se produce ningún precipitado. Explique estos hechos en función del tipo de enlaces presente en los dos cloruros.

1.34 Determine, para cada uno de los siguientes elementos, (1) cuántos electrones de valencia tiene y (2) cuál es su valencia principal:

a. O. **b.** H. **c.** S.
d. C. **e.** N. **f.** Cl.

1.35 Escriba una fórmula estructural para cada uno de los compuestos siguientes, utilizando líneas para representar cada enlace sencillo y puntos para los pares electrónicos no compartidos:

a. CH_3CH_2OH. **b.** CH_3F. **c.** C_3H_8.
d. CH_3NH_2. **e.** C_2H_5Cl. **f.** CH_2O.

1.36 Dibuje una fórmula estructural para cada una de las moléculas covalentes siguientes. ¿Qué enlaces son polares? Indique la polaridad colocando adecuadamente los símbolos $\delta+$ y $\delta-$.

a. HBr. **b.** CH_3F. **c.** CO_2.
d. Cl_2. **e.** SF_6. **f.** CH_4.
g. SO_2. **h.** CH_3OH.

1.37 Considere el enlace X—H, en el cual X es un átomo distinto al H. El H en un enlace polar es más ácido (se arranca más fácilmente) que el H en un enlace no polar. Considerando la polaridad del enlace, ¿qué hidrógeno del ácido acético, $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH$, será el más ácido? Escriba una ecuación para la reacción entre el ácido acético y el hidróxido sódico.

Isómeros Estructurales

1.38 Dibuje las fórmulas estructurales para todos los isómeros posibles que tengan cada una de las fórmulas moleculares siguientes:

a. C_3H_6. **b.** C_3H_7Cl. **c.** $C_2H_4F_2$.
d. C_3H_8. **e.** C_4H_9F. **f.** $C_3H_6Cl_2$.
g. $C_4H_{10}O$. **h.** $C_2H_2I_2$.

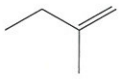
1.39 Dibuje las fórmulas estructurales de los cinco isómeros del C_6H_{14}. Trate de ser sistemático al dibujarlas, comenzando por una cadena consecutiva de seis átomos de carbono.

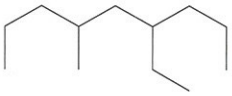
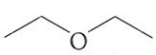
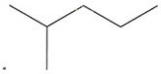
Fórmulas estructurales

1.40 Escriba una fórmula estructural que muestre todos los enlaces, para cada una de las siguientes fórmulas estructurales abreviadas:

a. $CH_3(CH_2)_3CH_3$. **b.** $(CH_3)_3CCH_2CH_3$. **c.** $(CH_3)_2CHOH$.
d. $CH_3CH_2SCH_3$. **e.** CH_2ClCH_2OH. **f.** $(CH_3CH_2)_2NH$.

1.41 Escriba las fórmulas estructurales que corresponden a las siguientes estructuras abreviadas, y muestre el número correcto de hidrógenos sobre cada carbono:

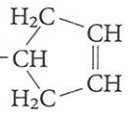
a.  **b.**  **c.** 

d.  **e.**  **f.** 

g.  **h.** 

1.42 Para cada una de las siguientes fórmulas estructurales abreviadas, escriba una fórmula de esqueleto (como en el Problema 1.41).

a. $CH_3(CH_2)_4CH_3$. **b.** $(CH_3)_2CHCH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$.

c. $CH_3\underset{\underset{OH}{|}}{C}HCH_2C(CH_3)_3$. **d.** 

1.43 En la Figura 1.12 se muestra una fórmula abreviada de la 2-heptanona.

a. ¿Cuántos carbonos tiene la 2-heptanona?
b. ¿Cuál es su fórmula molecular?
c. Escriba una fórmula estructural más detallada.

1.44 ¿Cuál es la *fórmula molecular* para cada uno de los compuestos siguientes? Consulte las figuras 1.13 y 1.14 para las fórmulas estructurales abreviadas.

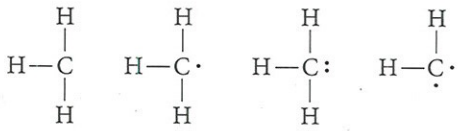
a. benceno. **b.** testosterona. **c.** limoneno.
d. penicilina-G. **e.** cumarina. **f.** nicotina.

Carga formal, resonancia, y formalismo de las flechas curvas

1.45 Escriba las fórmulas de punto-electrón para las siguientes especies. Muestre donde están localizadas las cargas formales, en caso de que las haya.

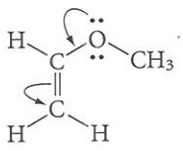
a. ácido nitroso, HONO.
b. ácido nítrico, $HONO_2$.
c. formaldehído, H_2CO.
d. ion amonio, NH_4^+.
e. ion cianuro, CN^-.
f. monóxido de carbono, CO.
g. tricloruro de boro, BCl_3.
h. peróxido de hidrógeno, H_2O_2.
i. ion bicarbonato, HCO_3^{2-}.

1.46 Analice cada una de las siguientes especies carbonadas, altamente reactivas. ¿Cuál es la carga formal del carbono en cada especie?



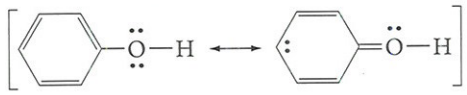
1.47 Dibuje las fórmulas de punto-electrón para las dos estructuras contribuyentes al híbrido de resonancia del ion nitrito, NO_2^-. (Cada oxígeno está unido al nitrógeno). ¿Cuál es la carga sobre cada oxígeno en cada contribuyente y en la estructura híbrida? Utilice flechas curvas para mostrar el movimiento de los pares de electrones que interconvierten las dos estructuras.

1.48 Escriba la estructura que se obtiene cuando se mueven los electrones como lo indican las flechas curvas en la estructura siguiente:

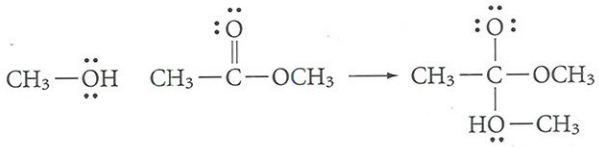


En la estructura resultante, ¿alcanza cada átomo una capa de valencia de electrones completa? Localice las cargas formales en cada estructura.

1.49 En las estructuras siguientes, dibuje flechas curvas que muestren el movimiento de los pares electrónicos para interconvertir las estructuras, y localice cualquier carga formal.



1.50 Dibuje flechas curvas que muestren el movimiento de los electrones para formar el producto a partir de los reactivos en la ecuación siguiente, y localice cualquier carga formal.



Estructura electrónica y geometría molecular

1.51 Complete las fórmulas siguientes con pares electrónicos no compartidos donde falten:

a. $(CH_3)_2NH$.

b. 

c. CH_3CH_2SH.

d. $CH_3OCH_2CH_2OH$.

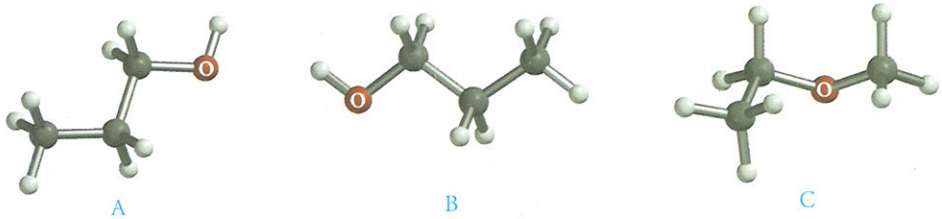
1.52 Realice un dibujo (similar al de la parte derecha de la Figura 1.6) de la distribución electrónica esperada para los átomos de nitrógeno si sus orbitales *s* y *p* sufren hibridación sp^3. Basándose en este modelo, prediga la geometría de la molécula de amoníaco, NH_3.

1.53 El ion amonio, NH_4^+, tiene geometría tetraédrica similar a la del metano. Explique esta estructura en función de los orbitales atómicos y moleculares.

1.54 Mediante el empleo de líneas, cuñas punteadas y cuñas sólidas muestre la geometría del CCl_4 y CH_3OH.

1.55 El silicio se encuentra justo debajo del carbono en la tabla periódica. Prediga la geometría del tetracloruro de silicio, $SiCl_4$.

1.56 Examine los tres modelos de bolas y varillas que se muestran a continuación:



A B C

a. Dibuje las tres estructuras utilizando líneas, cuñas punteadas y cuñas sólidas (véase Figura 1.11).

b. ¿Qué relación existe entre las estructuras A y B, son idénticas o son isómeros? ¿Y entre las estructuras A y C?

Clasificación de compuestos orgánicos

1.57 Escriba una fórmula estructural que corresponda a la fórmula molecular C_4H_8O y sea

a. acíclica. **b.** carbocíclica. **c.** heterocíclica.

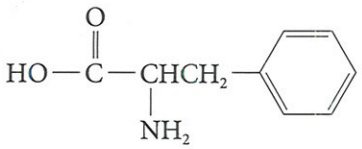
1.58 Clasifique los compuestos siguientes en grupos que tengan comportamiento químico similar:

a. C_5H_{12}. **b.** CH_3NH_2. **c.** C_4H_9OH.
d. CH_3OCH_3. **e.** $HOCH_2CH_2OH$. **f.** C_8H_{18}.
g. $H_2NCH_2CH_2NH_2$. **h.** CH_3OH. **i.** $(CH_3)_2CHNH_2$.
j. C_3H_7OH. **k.** $CH_3CH_2CH_3$. **l.** C_6H_{14}.

1.59 Con la ayuda de la Tabla 1.6, escriba una fórmula estructural para cada uno de los siguientes casos:

a. un alcohol, $C_4H_{10}O$. **b.** un éter, C_3H_8O.
c. un aldehído, C_3H_6O. **d.** una cetona, C_4H_8O.
e. un ácido carboxílico, $C_3H_6O_2$. **f.** un éster, $C_5H_{10}O_2$.

1.60 Muchos compuestos orgánicos contienen más de un grupo funcional. Un ejemplo de ello es la fenilalanina (mostrada abajo), uno de los componentes básicos más simples de las proteínas (Capítulo 17).



fenilanina

a. ¿Qué grupos funcionales están presentes en la fenilalanina?
b. Reescriba la estructura, agregando todos los pares de electrones no compartidos.
c. ¿Cuál es la fórmula molecular de la fenilalanina?
d. Dibuje otro isómero estructural que tenga la misma fórmula. ¿Qué grupos funcionales tiene este isómero?

Refino de petróleo, una de las fuentes naturales de alcanos más importantes. (Véase *Unas palabras acerca de...* Petróleo, gasolina e índice de octano, pp. 108-109).



$CH_3(CH_2)_nCH_3$

2

Alcanos y cicloalcanos; isomería conformacional y geométrica

2.1 Estructura de los alcanos

2.2 Nomenclatura de los compuestos orgánicos

2.3 Reglas de la IUPAC para nombrar alcanos

2.4 Sustituyentes alquilo y halógenos

2.5 Uso de las reglas de la IUPAC

2.6 Fuentes de alcanos

2.7 Propiedades físicas de los alcanos e interacciones intermoleculares no enlazantes

2.8 Conformación de los alcanos

2.9 Nomenclatura y conformación de los cicloalcanos

2.10 Isomería *cis-trans* en cicloalcanos

2.11 Resumen de isomería

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los isómeros: Lo posible y lo imposible

2.12 Reacciones de los alcanos

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

El metano, el gas de los pantanos y el experimento de Miller

2.13 Mecanismo de halogenación mediante cadenas de radicales libres

Los componentes principales del petróleo y del gas natural, recursos que actualmente proporcionan la mayor parte de los combustibles para la energía, son los **hidrocarburos**, compuestos que contienen sólo carbono e hidrógeno. Existen tres clases principales de hidrocarburos, basados en el tipo de enlace carbono–carbono que presentan. Los **hidrocarburos saturados** contienen sólo enlaces *sencillos* carbono–carbono. Los **hidrocarburos insaturados** contienen enlaces *múltiples* carbono–carbono, enlaces dobles, enlaces triples o ambos. Los **hidrocarburos aromáticos** representan una clase especial de compuestos cíclicos relacionados con la estructura del benceno*.

A los hidrocarburos saturados se les conoce como **alcanos,** si son acíclicos, o como **cicloalcanos,** si son cíclicos. Se van a analizar aquí sus estructuras y propiedades.

*Los hidrocarburos insaturados y los aromáticos se estudiarán en los capítulos 3 y 4, respectivamente.

2.1 Estructura de los alcanos

El alcano más simple es el metano. Su estructura tetraédrica tridimensional se ha descrito en el capítulo anterior (véase Figura 1.9). Los demás alcanos se construyen alargando la cadena carbonada y agregando el número apropiado de hidrógenos hasta completar la valencia del carbono (por ejemplo, véase Figura 2.1* y Tabla 2.1).

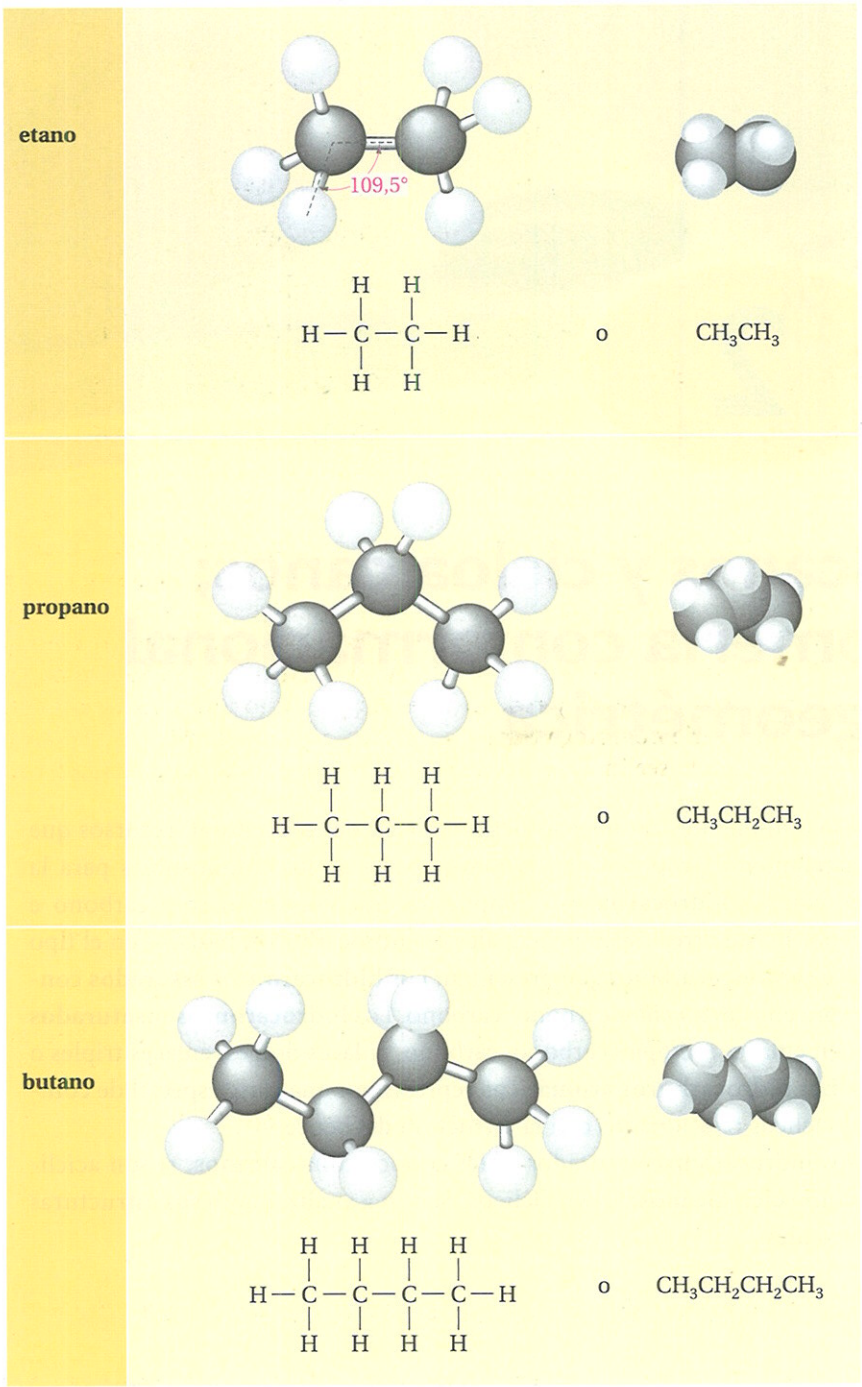


FIGURA 2.1
Modelos tridimensionales del etano, propano y butano. Los modelos de bolas y varillas de la izquierda muestran cómo están unidos los átomos y representan los ángulos de enlace correctos. Los modelos espaciales construidos a la derecha, proporcionan una idea más aproximada de la forma molecular, aunque algunos de los hidrógenos puedan quedar ocultos.

*Los modelos moleculares pueden ayudar a visualizar las estructuras orgánicas en tres dimensiones. Serán sumamente útiles a lo largo de este curso, especialmente cuando se consideran varios tipos de isomería. Por lo general en las librerías disponen de juegos relativamente baratos, además de que el profesor puede aconsejar sobre qué clase comprar. Si no los encuentra o no puede permitirse un juego, puede crear modelos adecuados para la mayor parte de los objetivos con palillos (para los enlaces) y plastilina, trozos de goma o gominolas (para los átomos).

TABLA 2.1 NOMBRES Y FÓRMULAS DE LOS DIEZ PRIMEROS ALCANOS NO RAMIFICADOS

Nombre	Número de carbonos	Fórmula molecular	Fórmula estructural	Número de isómeros estructurales
metano	1	CH_4	CH_4	1
etano	2	C_2H_6	CH_3CH_3	1
propano	3	C_3H_8	$CH_3CH_2CH_3$	1
butano	4	C_4H_{10}	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	2
pentano	5	C_5H_{12}	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	3
hexano	6	C_6H_{14}	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	5
heptano	7	C_7H_{16}	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	9
octano	8	C_8H_{18}	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	18
nonano	9	C_9H_{20}	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	35
decano	10	$C_{10}H_{22}$	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	75

Los **alcanos** son **hidrocarburos saturados,** que contienen solamente enlaces sencillos carbono–carbono. Los **cicloalcanos** contienen anillos. Los **hidrocarburos insaturados** contienen dobles o triples enlaces carbono–carbono. Los **hidrocarburos aromáticos** son compuestos cíclicos estructuralmente relacionados con el benceno.

Todo los alcanos responden a la fórmula molecular general C_nH_{2n+2}, donde n es el número de átomos de carbono. Los alcanos con cadenas carbonadas sin ramificar (Tabla 2.1) se conocen como **alcanos normales** o *n*-alcanos. Cada miembro de esta serie se diferencia del siguiente, tanto del próximo como del anterior, por un grupo —CH_2—(llamado **grupo metileno**). Una serie de compuestos en los que los miembros se construyen de forma regular y repetitiva se conoce como una serie homóloga. Los miembros de una **serie homóloga** tienen propiedades químicas y físicas similares, que cambian gradualmente según se van adicionando átomos de carbono a la cadena.

Los alcanos no ramificados se nombran como **alcanos normales,** o *n*-alcanos.

El grupo A —CH_2— se conoce como **grupo metileno.**

Los compuestos de una **serie homóloga** difieren en una unidad estructural regular y comparten propiedades similares.

EJEMPLO 2.1

¿Cuál es la fórmula molecular para un alcano con seis átomos de carbono?

SOLUCIÓN Si $n = 6$, entonces $2n + 2 = 14$. La fórmula es C_6H_{14}.

PROBLEMA 2.1 ¿Cuál es la fórmula molecular de un alcano con 14 átomos de carbono?

PROBLEMA 2.2 ¿Cuáles de los siguientes comuestos son alcanos?

a. C_7H_{18}. b. C_7H_{16}. c. C_8H_{16}. d. $C_{27}H_{56}$.

2.2 Nomenclatura de los compuestos orgánicos

En los inicios de la química orgánica, a cada compuesto nuevo se le daba un nombre basado, por lo general, en su procedencia o en su empleo. Como ejemplos (figuras 1.13 y 1.14) se incluyen el limoneno (de los limones), α-pineno (de los pinos), cumarina (del frijol de tonka, conocido en sudamérica como *cumaru*) y la penicilina (del moho que la produce, *penicillium notatum).* Incluso hoy, se utiliza este método para nombrar

de forma corta y sencilla a una molécula con una estructura compleja. Por ejemplo, el cubano (p. 3) se llamó así debido a su forma.

Sin embargo, desde hace muchos años, resulta evidente que no se puede depender únicamente de nombres comunes o triviales y que es necesario un método sistemático para nombrar los compuestos. De manera ideal, las reglas de este sistema deberían proporcionar un nombre único para cada compuesto. Sabiendo las reglas, al ver una estructura tendríamos que ser capaces de escribir el nombre sistemático, y viendo el nombre sistemático, tendríamos que ser capaces de escribir la estructura correcta.

Finalmente, una comisión de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, desarrolló un sistema de nomenclatura reconocido internacionalmente como la IUPAC. En este libro, se utilizan principalmente los nombres de la IUPAC. Sin embargo, en algunos casos, el nombre común es tan usado que es importante aprendérselo (por ejemplo, el formaldehído [común] se suele usar más que el metanal [sistemático], y cubano es mucho más fácil de recordar que su nombre sistemático, pentaciclo [4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$] octano).

2.3 Reglas de la IUPAC para nombrar alcanos

1. Los hidrocarburos saturados acíclicos reciben el nombre general de *alcanos*. La terminación *-ano* se utiliza para todos los hidrocarburos saturados. Es importante recordarlo porque más adelante se usarán otras terminaciones para otros grupos funcionales.

2. Los alcanos no ramificados se nombran según el *número de átomos de carbono*. En la primera columna de la Tabla 2.1 se dan los nombres de los diez primeros.

La **raíz del nombre** de un alcano depende de la longitud de la cadena carbonada más larga.

3. Para los alcanos ramificados, el **nombre principal** es el de la cadena carbonada continua más larga. Por ejemplo, en la estructura:



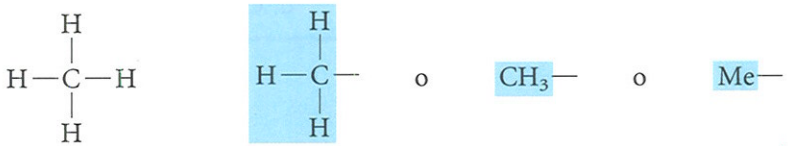
La cadena continua más larga (en color) tiene cinco átomos de carbono. El compuesto, por lo tanto, se nombra como un *pentano* sustituido, aun cuando el número total de átomos de carbono sea siete.

Los **sustituyentes** son grupos unidos a la cadena principal de una molécula. Los sustituyentes saturados contienen sólo C e H y se denominan **grupos alquilo.**

4. Los grupos unidos a la cadena principal se llaman **sustituyentes.** Los sustituyentes saturados que sólo contienen carbono e hidrógeno se llaman **grupos alquilo.** Un grupo alquilo se nombra tomando el nombre del alcano que tiene el mismo número de átomos de carbono y cambiando la terminación *-ano* por *-ilo*.

El grupo alquilo de un solo carbono, derivado del metano, se denomina **grupo metilo.**

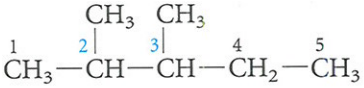
En el ejemplo anterior, cada sustituyente presenta sólo un carbono. Un sustituyente de un carbono derivado del metano al que se le ha quitado un hidrógeno, recibe el nombre de **grupo metilo**.



Los nombres de los sustituyentes con más de un átomo de carbono se describen en la Sección 2.4.

5. La cadena principal se numera de tal modo que el primer sustituyente que aparece a lo largo de la cadena recibe el número más bajo posible. Cada sustituyente se

localiza, entonces, por su nombre y por el número del átomo de carbono al que está unido. Cuando se unen a la cadena principal dos o más grupos idénticos, se utilizan los prefijos *di-*, *tri-*, y *tetra-*. Se debe nombrar y numerar cada sustituyente, incluso si dos sustituyentes idénticos se unen al mismo carbono de la cadena principal. El nombre correcto del compuesto



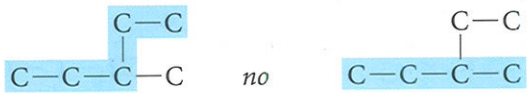
es 2,3-dimetilpentano. Este nombre indica que hay dos sustituyentes metilo, uno en el carbono-2 y otro en el carbono-3 de una cadena saturada de cinco carbonos.

6. Si están presentes dos o más clases diferentes de sustituyentes, se enuncian por orden alfabético, los prefijos *di-* y *tri-* no se tienen en cuenta al ordenar alfabéticamente.

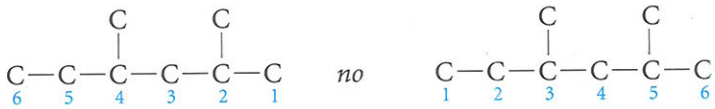
7. La puntuación es muy importante al escribir los nombres de la IUPAC. Los nombres de la IUPAC para los hidrocarburos se escriben como una sola palabra. Los números se separan entre sí por comas y se separan de las letras por guiones. No hay ningún espacio entre el nombre del último sustituyente y el nombre del alcano principal que lo sigue.

Con objeto de reunir y ampliar estas reglas, se deben seguir los pasos siguientes para encontrar el nombre correcto de la IUPAC de un alcano:

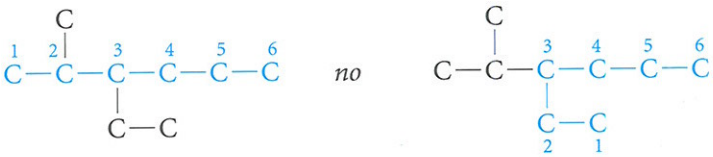
1. Localice la cadena carbonada continua más larga. Esto proporciona el nombre del hidrocarburo principal. Por ejemplo:



2. Numere la cadena más larga comenzando por el extremo más próximo a la primera ramificación. Por ejemplo:

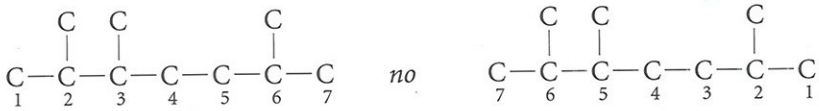


Si hay dos cadenas continuas de igual longitud, seleccione la que tenga mayor número de ramificaciones. Por ejemplo:



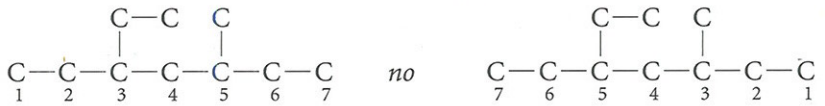
dos ramas — una rama

Si hay una ramificación equidistante a cada extremo de la cadena más larga, comience a numerar de manera que la tercera ramificación quede más cerca:



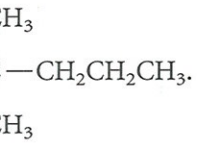
2,3,6-trimetilheptano — 2,5,6-trimetilheptano

En caso de no haber un tercer sustituyente, comience la numeración por el extremo más cercano al sustituyente cuyo nombre tiene prioridad alfabéticamente:

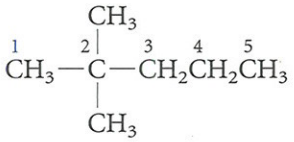


3. Escriba el nombre como una sola palabra, colocando los sustituyentes por orden alfabético y usando la puntuación apropiada.

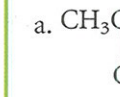
EJEMPLO 2.2

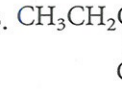
Averigüe el nombre de la IUPAC para el  .

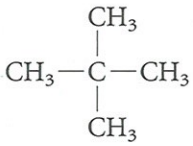
SOLUCIÓN



PROBLEMA 2.3 Nombre según la IUPAC cada uno de los compuestos siguientes:

a. 

b. 

c. 

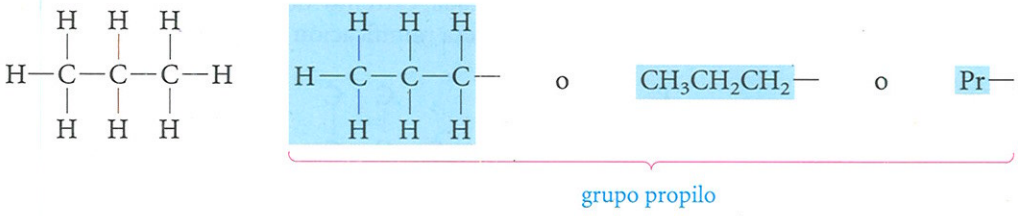
2.4 Sustituyentes alquilo y halógenos

El grupo alquilo de dos carbonos es el **grupo etilo.** El **grupo propilo** y el **grupo isopropilo** son grupos de tres carbonos unidos a la cadena principal por el primer y el segundo carbono, respectivamente.

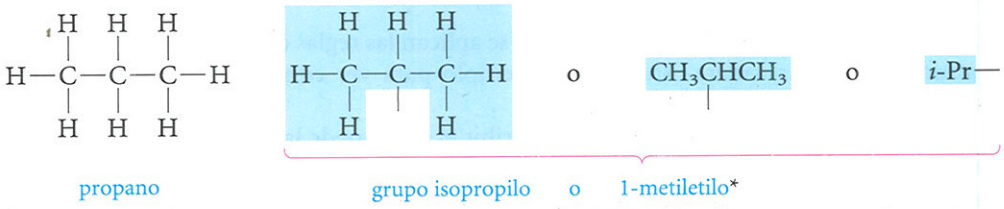
De la misma manera que se ha explicado para el grupo metilo, los sustituyentes alquilo se nombran cambiando la terminación *-ano* del alcano por *-ilo*. Así, un grupo alquilo de dos carbonos recibe el nombre de **grupo etilo,** del etano.



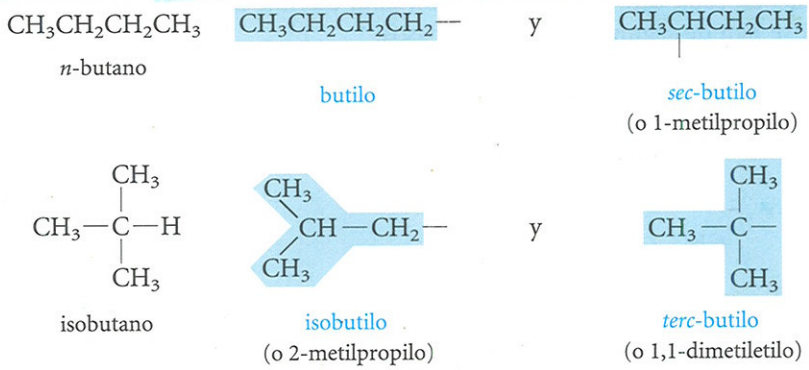
Cuando se analiza el propano, hay dos posibles grupos alquilo, según el tipo de hidrógeno que se arranque. Si se arranca un hidrógeno *terminal*, el grupo se llama **grupo propilo.**



Pero si se arranca un hidrógeno del átomo *central* de carbono, se consigue un isómero del propilo diferente, llamado **grupo isopropilo** (o 1-metiletilo).



Hay cuatro grupos butilo diferentes. Los grupos butilo y *sec*-butilo están basados en el *n*-butano, mientras que los grupos isobutilo y *terc*-butilo provienen del isobutano.



Estos nombres para los grupos alquilo de hasta cuatro átomos de carbono se utilizan con mucha frecuencia, de modo que es recomendable memorizarlos.

La letra **R** se utiliza como símbolo general para los grupos alquilo. La fórmula R—H, por lo tanto, representa a cualquier alcano, y la fórmula R—Cl se utiliza para cualquier cloruro de alquilo (cloruro de metilo, cloruro de etilo, etc.).

R es el símbolo general utilizado para el grupo alquilo.

El halógeno, como sustituyente, se nombra con el nombre del elemento, cambiando la terminación del nombre por el término –uro o simplemente anteponiendo el nombre del halógeno al compuesto.

F—	Cl—	Br—	I—
fluoro-	cloro-	bromo-	iodo-

EJEMPLO 2.3

Escriba el nombre común y el de la IUPAC para el $CH_3CH_2CH_2Br$.

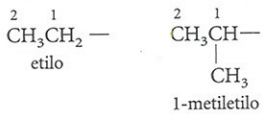
SOLUCIÓN El nombre común es bromuro de propilo (el nombre común del grupo alquilo seguido del nombre del haluro). El nombre de la IUPAC es 1-bromopropano, el halógeno se nombra como un sustituyente de la cadena de tres carbonos.

PROBLEMA 2.4 Escriba el nombre de la IUPAC para el CH_2ClF.

PROBLEMA 2.5 Escriba la fórmula para cada uno de los compuestos siguientes:

a. cloruro de propilo.
b. yoduro de isopropilo.
c. 2-cloropropano.
d. yoduro de *terc*-butilo.
e. bromuro de isobutilo.
f. fórmula general para un fluoruro de alquilo.

*El nombre de 1-metiletilo para este grupo, proviene de considerarlo como un grupo etilo sustituido.



2.5 Uso de las reglas de la IUPAC

Los ejemplos de la Tabla 2.2 ilustran cómo se aplican las reglas de la IUPAC para algunas estructuras en particular. Estudie cada ejemplo para ver cómo se obtiene el nombre correcto y evitar, así, ciertos errores.

No sólo es importante ser capaz de escribir el nombre de la IUPAC para una estructura dada correctamente, sino que también es importante, hacer lo contrario: escribir la estructura, dado el nombre de la IUPAC. En este caso, primero se escribe la cadena carbonada más larga y se numera, luego se añaden los sustituyentes en los átomos de carbono correctos y, finalmente, se completa la fórmula con el número correcto de hidrógenos en cada carbono. Por ejemplo, para escribir la fórmula del 2,2,4-trimetilpentano, se han de seguir los siguientes pasos:

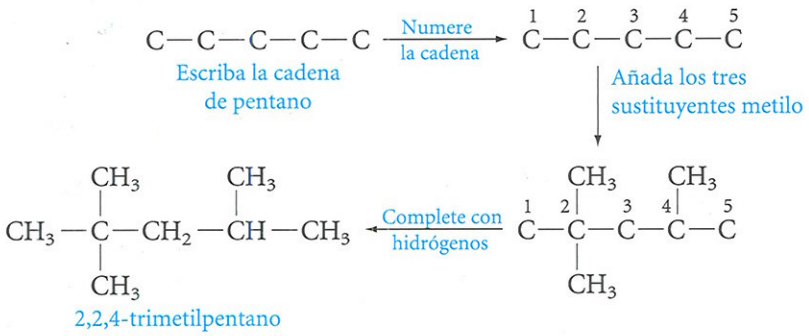


TABLA 2.2 EJEMPLOS DEL USO DE LAS REGLAS DE LA IUPAC

$CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 2-metilpentano (*no* 4-metilpentano)	La terminación *-ano* indica que todos los enlaces carbono–carbono son sencillos; *penta-* indica que la cadena más larga tiene cinco carbonos. Estos carbonos se numeran de derecha a izquierda, comenzando por el extremo más cercano a la ramificación.
$CH_3CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 3-metilhexano (*no* 2-etilpentano o 4-metilhexano)	Se trata de una cadena carbonada saturada de seis carbonos, con un grupo metilo en el tercer carbono. Comúnmente la estructura se escribe como $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$.
$CH_3C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 2,2-dimetilbutano (*no* 2,2-metilbutano o 2-dimetilbutano)	Se debe numerar cada sustituyente; el prefijo *di-* indica que hay dos sustituyentes metilo.
$CH_2ClCH_2CH(Br)CH_3$ 3-bromo-1-clorobutano (*no* 1-cloro-3-bromobutano o 2-bromo-4-clorobutano)	Primero, se numera la cadena de butano desde el extremo más cercano al primer sustituyente. A continuación se nombran los sustituyentes por orden alfabético, independientemente de su numeración.

PROBLEMA 2.6 Nombre los compuestos siguientes por el sistema de la IUPAC:

a. CH_3CHFCH_3. b. $(CH_3)_3CCH_2CHClCH_3$.

PROBLEMA 2.7 Escriba la estructura del 3,3-dimetilpentano.

PROBLEMA 2.8 Explique por qué el nombre de 1,3-diclorobutano es correcto según la IUPAC y, sin embargo, el 1,3-dimetilbutano *no* lo es.

2.6 Fuentes de alcanos

El **petróleo** y el **gas natural** son las dos fuentes naturales más importantes de los alcanos.

Las dos fuentes naturales más importantes de los alcanos son el **petróleo** y el **gas natural.** El petróleo es un líquido formado por una mezcla compleja de compuestos orgánicos, muchos de los cuales son alcanos o cicloalcanos. Para más detalles sobre el refinado del petróleo para obtener gasolina, aceite combustible, así como otras sustancias útiles, véase *Unas palabras acerca de...* El petróleo, la gasolina y el índice de octano, en pp. 108-109.

El gas natural, que se encuentra a menudo en los mismos depósitos que el petróleo, consiste, principalmente, en metano (aproximadamente 80%) y etano (de 5 a 10%), con pequeñas cantidades de alcanos superiores. El propano es el componente principal del gas licuado de petróleo (GLP), combustible doméstico usado principalmente en áreas rurales y casas móviles. En algunas zonas se utiliza el butano. El gas natural representa una fuente de energía que puede competir y, posiblemente, rebasar al petróleo. En Estados Unidos hay, aproximadamente, un millón de millas de tuberías de gas natural que distribuyen esta fuente de energía a todo el país. El gas natural también se distribuye por todo el mundo mediante enormes buques petroleros. Para ahorrar espacio, el gas se mantiene liquado (–160°C), ya que 1 metro cúbico (m^3) de gas líquido es equivalente a aproximadamente 600 m^3 de gas a presión atmosférica. Los grandes buques petroleros pueden transportar más de 100.000 m^3 de gas líquido.

2.7 Propiedades físicas de los alcanos e interacciones intermoleculares no enlazantes

Los alcanos son insolubles en agua. Esto se debe a que las moléculas de agua son *polares,* mientras que los alcanos son *no polares* (todos los enlaces C—C y C—H son casi covalentes puros). El enlace O—H en la molécula de agua se encuentra fuertemente polarizado por la alta electronegatividad del oxígeno (Sección 1.5). Esta polarización coloca una carga parcial positiva sobre el átomo de hidrógeno y una carga parcial negativa sobre el átomo de oxígeno (Figura 2.2(a)). Por consiguiente, los átomos de hidrógeno en la molécula de agua son fuertemente atraídos por los átomos de oxígeno de otras moléculas de agua, y el pequeño tamaño de los átomos de H permite a las moléculas aproximarse unas a otras de manera muy estrecha. Esta atracción especial recibe el nombre de **enlace de hidrógeno** (Figura 2.2(b))*. Para poder dispersar las moléculas de un alcano y las de agua, se tienen que vencer los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua, lo cual requiere una energía considerable. Los alcanos, con sus enlaces no polares C—H, no pueden sustituir los enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua por interacciones de atracción entre el alcano–agua ya que no son comparables en fuerza. Así pues, la mezcla de moléculas de alcano y moléculas de agua no es un proceso favorecido energéticamente.

*Las moléculas que contienen enlaces covalentes N—H y F—H presentan también interacciones de enlaces de hidrógeno, con moléculas que contienen átomos de N, O o F.

Muchas plantas obtienen ventaja de esta mutua insolubilidad entre alcanos y agua. Con frecuencia, los alcanos constituyen parte de la capa protectora que recubre hojas y frutos. Cuando se pule una manzana, su piel o cutícula, contiene ceras. Entre ellos se encuentran los alcanos normales $C_{27}H_{56}$ y $C_{29}H_{60}$. La cera de la hoja de col y de brécol es principalmente n-$C_{29}H_{60}$, y el alcano principal de las hojas de tabaco es n-$C_{31}H_{64}$. En la cera de las abejas, se encuentran hidrocarburos similares. La función principal de las ceras en las plantas consiste en prevenir la pérdida de agua a través de las hojas o los frutos.

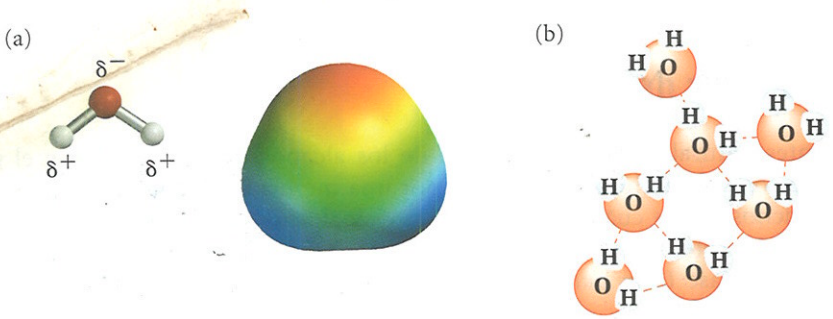
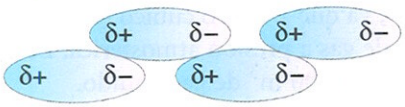


FIGURA 2.2
(a) Mapa de potencial electrostático para una molécula de agua, se muestra la carga parcial negativa (rojo) para el átomo de oxígeno y la carga parcial positiva (azul) para el hidrógeno. (b) Interacción de cargas parciales positivas y negativas en una red de moléculas de agua con interacciones de enlace de hidrógeno.

Los alcanos presentan puntos de ebullición menores que la mayoría de los compuestos orgánicos del mismo peso molecular. Esto se debe a que son moléculas no polares. Se encuentran en constante movimiento, y los electrones dentro de una molécula no polar pueden distribuirse desigualmente de manera temporal, creando una carga parcial positiva y otra negativa en cada extremo, en un momento dado. La molécula polarizada *temporalmente* induce en sus moléculas vecinas a su vez un dipolo temporal, y estas moléculas se atraen débilmente entre sí. Estas interacciones entre moléculas reciben el nombre de **atracciones de van der Waals.**



El proceso de separar moléculas entre sí (que es lo que se hace cuando se convierte un líquido en un gas), debido a que son fuerzas de atracción muy débiles, requiere relativamente poca energía, y los puntos de ebullición de estos compuestos son relativamente bajos. En la Figura 2.3 se muestran los puntos de ebullición de algunos alcanos. Ya que estas fuerzas atractivas sólo pueden funcionar a distancias cortas entre las superficies de las moléculas, *el punto de ebullición de los alcanos aumenta a medida que aumenta la longitud de la cadena y disminuye según las cadenas se vuelven más ramificadas y más esféricas en su forma.* La Figura 2.4 muestra el efecto de la forma molecular sobre la atracción de van der Waals.

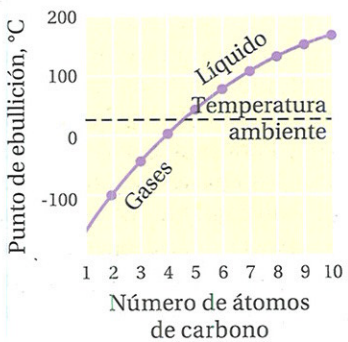


FIGURA 2.3
Como se muestra en la curva, los puntos de ebullición de los alcanos normales se elevan suavemente a medida que aumenta la longitud de la cadena carbonada. Sin embargo, en la tabla se puede observar, que una ramificación en la cadena causa una disminución en el punto de ebullición (cada compuesto en la tabla contiene el mismo número de carbonos y de hidrógenos, C_5H_{12}).

Nombre	Fórmula	Punto de ebullición, °C
pentano	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	36
2-metilbutano (isopentano)	$CH_3CHCH_2CH_3$ (con CH_3 ramificado)	28
2, 2-dimetil-propano (neopentano)	$CH_3-C(CH_3)_2-CH_3$	10

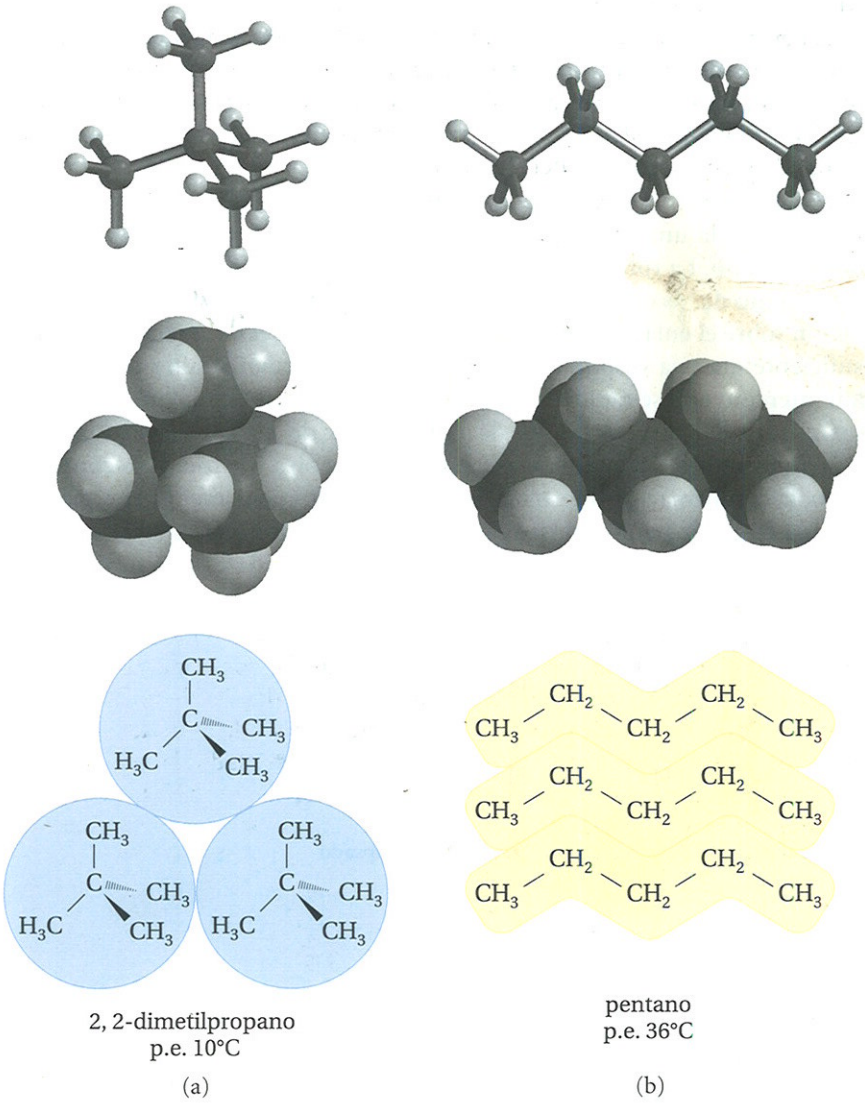


FIGURA 2.4
Representación de bolas y varillas (parte superior) y modelos espaciales (medio) para el 2,2-dimetilpropano (a) y el pentano (b) comparación de la naturaleza relativamente esférica del 2,2-dimetilpropano con la naturaleza lineal del pentano (parte inferior). A pesar de tener el mismo peso molecular, las moléculas lineales de pentano tienen más superficie de contacto disponible que el contacto que puedan establecer las moléculas esféricas de 2,2-dimetilpropano. Las moléculas de pentano, por lo tanto, experimentan atracciones de van der Waals mayores (de ahí su punto de ebullición mayor) que la que experimentan las moléculas de 2,2-dimetilpropano.

El enlace de hidrógeno y las fuerzas de atracción de van der Waals son **interacciones intermoleculares,** no interacciones de enlace. Esta clase de interacciones tienen consecuencias importantes en las propiedades y en el comportamiento de las moléculas, y se encontrarán más ejemplos según se vaya explorando la química de los diferentes tipos de compuestos orgánicos.

El enlace de hidrógeno y las fuerzas de atracción de van der Waals son **interacciones intermoleculares,** no interacciones de enlace.

2.8 Conformación de los alcanos

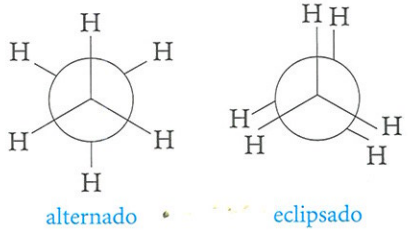
La forma de las moléculas afecta a menudo a sus propiedades. Una molécula simple como el etano, por ejemplo, puede tener un número infinito de disposiciones, como consecuencia de la rotación sobre un átomo de carbono (y los hidrógenos unidos a él) con respecto a otro átomo de carbono. Estas disposiciones reciben el nombre de **conformaciones** o **confórmeros.** Los confórmeros son **estereoisómeros,** es decir, isómeros en los que los átomos se conectan en la misma secuencia, pero con diferente disposición espacial. En la Figura 2.5, se muestran dos posibles confórmeros para el etano*.

Las distintas **conformaciones** (formas) de una misma molécula que se pueden interconvertir por rotación alrededor de un enlace sencillo se denominan **confórmeros** o **rotámeros.** Los confórmeros son **estereoisómeros,** isómeros con la misma conectividad de átomos, pero con distintas disposiciones espaciales de los mismos.

*Construya un modelo en 3D del etano (usando los modelos moleculares) y úselos como ha leído en esta sección para modelar las conformaciones alternadas y eclipsadas que se muestran en la Figura 2.5.

En la **conformación alternada** del etano, el enlace C—H de cada carbono bisecta el ángulo H—C—H del otro carbono. En la **conformación eclipsada,** los enlaces C—H de los carbonos delantero y trasero se encuentran alineados. Al rotar 60° uno de los carbonos con respecto al otro se pueden interconvertir las conformaciones alternadas y eclipsadas. Entre estas dos conformaciones extremas existe un número infinito de conformaciones intermedias para el etano.

Las conformaciones alternadas y eclipsadas del etano se pueden considerar **rotámeros** ya que cada una se puede convertir en la otra por rotación en torno al enlace carbono–carbono. La rotación en torno a un enlace sencillo ocurre fácilmente porque el solapamiento de los orbitales sp^3 de los dos átomos de carbono no se ve afectado por la rotación sobre el enlace sigma (véase Figura 1.8). De hecho, a temperatura ambiente hay suficiente energía disponible para que los confórmeros alternados y eclipsados puedan interconvertirse rápidamente. En consecuencia, los confórmeros no se pueden separar el uno del otro. A través de varios tipos de evidencias físicas, se sabe sin embargo, que ambas formas no son igualmente estables. De todas las conformaciones del etano, la conformación alternada es la más estable (tiene menor energía potencial), mientras la conformación eclipsada es la menos estable (tiene mayor energía potencial). A temperatura ambiente, la conformación alternada es prácticamente la única conformación presente.



(2.1)

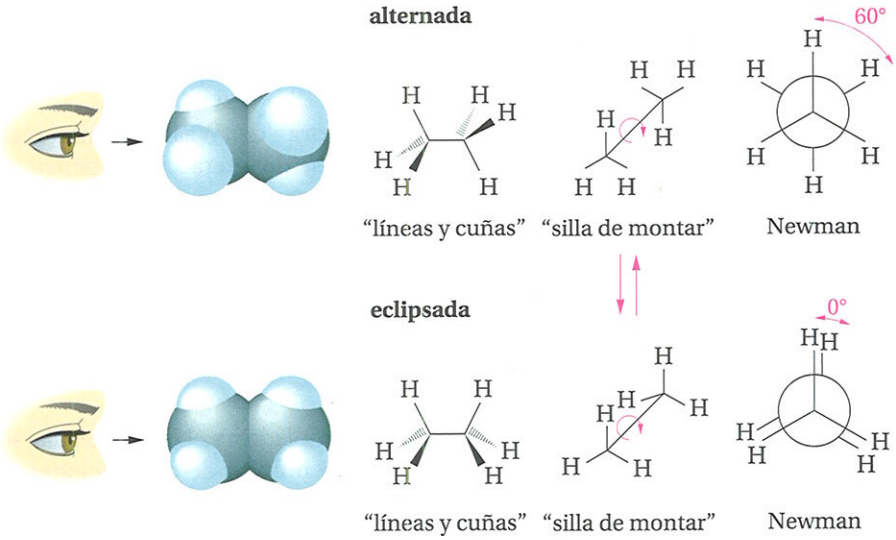
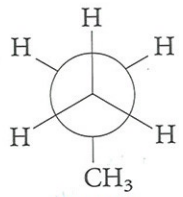


FIGURA 2.5
Dos de las conformaciones posibles del etano: alternada y eclipsada. Se interconvierten fácilmente por una rotación de 60° en torno al enlace C—C, como se muestra por las flechas curvas. Las estructuras de la izquierda son modelos espaciales. En todos los casos, la siguiente estructura es una estructura de "líneas y cuñas", las cuales, al verlas como se muestran desde los ojos dibujados, se convierten en el dibujo de "silla de montar", en la proyección de Newman de la derecha, al observar el enlace C—C en un mismo eje. En la proyección de Newman, el círculo representa dos átomos de carbono unidos. Los enlaces del carbono "delantero" llegan hasta el centro del círculo y los enlaces del carbono "trasero" llegan sólo hasta el borde del círculo.

EJEMPLO 2.4

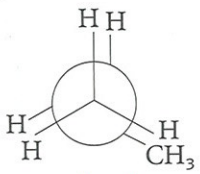
Dibuje las proyecciones de Newman para las conformaciones alternadas y eclipsadas del propano.

SOLUCIÓN



alternada

Esta fórmula de proyección es similar a la del etano, excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un metilo.



eclipsada

La rotación de 60° del carbono "posterior"de la conformación alternada conduce a la conformación eclipsada que se muestra.

Hay que observar el enlace C_1—C_2.

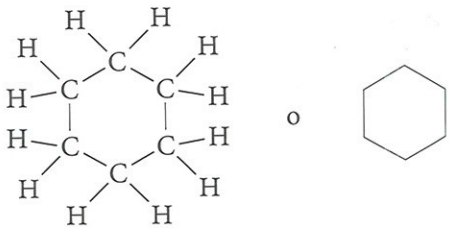
PROBLEMA 2.9 Dibuje las proyecciones de Newman para dos conformaciones alternadas distintas del butano (proyectando el enlace entre los carbonos 2 y 3), y prediga cuál de las dos conformaciones es más estable. (Si tiene los modelos moleculares, construya el modelo del butano para visualizar las proyecciones de Newman).

Es muy importante recordar que los confórmeros representan diferentes formas de una misma molécula y que pueden interconvertirse por movimientos rotatorios en torno a los enlaces sencillos (sigma). Con frecuencia, a temperatura ambiente hay la suficiente energía térmica para que ocurra esta rotación. Por consiguiente, a temperatura ambiente no suele ser posible separar un confórmero de otro.

A continuación, se van a analizar las estructuras de los cicloalcanos y sus conformaciones.

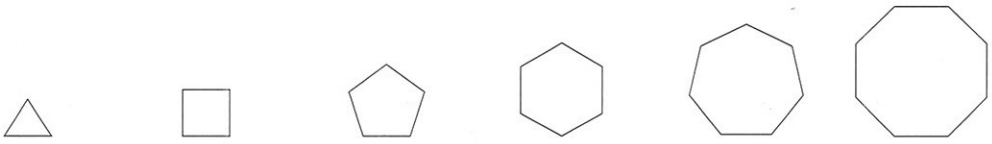
2.9 Nomenclatura y conformación de los cicloalcanos

Los cicloalcanos son hidrocarburos saturados que tienen al menos un anillo formado con átomos de carbono. El ciclohexano representa un ejemplo.



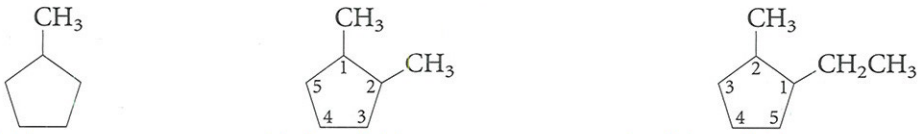
Fórmula estructural y estructura abreviada para el ciclohexano

Los cicloalcanos se nombran colocando el prefijo *ciclo-* antes del nombre del alcano que corresponde al número de átomos de carbono del anillo. A continuación, se muestran las estructuras y los nombres de los primeros seis cicloalcanos no sustituidos:



ciclopropano	ciclobutano	ciclopentano	ciclohexano	cicloheptano	ciclooctano
p.e. −32,7°C	p.e. 12°C	p.e. 49,3°C	p.e. 80,7°C	p.e. 118,5°C	p.e. 149°C

Los sustituyentes alquilo o halógeno unidos al anillo se nombran del modo habitual. Si sólo existe un sustituyente, no es necesario localizarlo mediante un número. Si hay varios sustituyentes, se requiere una numeración. Un sustituyente siempre estará localizado en el carbono número 1 del anillo, y los carbonos restantes se numerarán de forma consecutiva de tal manera que todos los sustituyentes tengan los números más bajos posibles. Si existen sustituyentes diferentes, aquel que tenga la prioridad alfabética se localizará en el carbono 1. Los siguientes ejemplos ilustran este sistema:



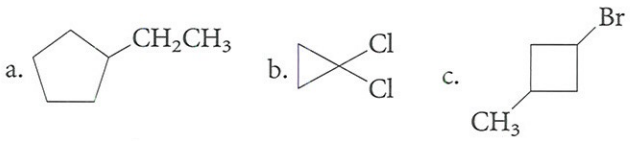
metilciclopentano (*no* 1-metilciclopentano)	1,2-dimetilciclopentano (*no* 1,5-dimetilciclopentano)	1-etil-2-metilciclopentano (*no* 2-etil-1-metilciclopentano)

PROBLEMA 2.10 La fórmula general para un alcano es C_nH_{2n+2}. ¿Cuál es la fórmula general correspondiente a un cicloalcano con un anillo?

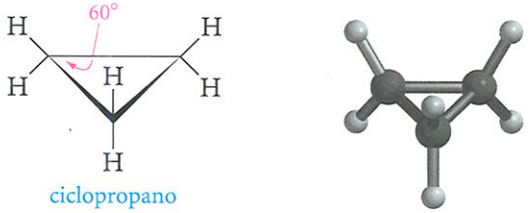
PROBLEMA 2.11 Dibuje las fórmulas estructurales para:

a. 1,3-dimetilciclohexano.
b. 1,2,3-triclorociclopropano.

PROBLEMA 2.12 Escriba los nombres de la IUPAC para:



¿Cuáles son las conformaciones de los cicloalcanos? El ciclopropano, con sólo tres átomos de carbono, es necesariamente plano (ya que tres puntos determinan un plano). El ángulo C—C—C es de sólo 60° (los carbonos forman un triángulo equilátero), mucho menor que el ángulo tetraédrico habitual de 109,5°. Los hidrógenos se encuentran por encima y por debajo del plano que forman los carbonos quedando los hidrógenos de carbonos adyacentes eclipsados.

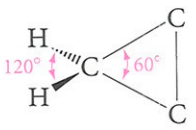


ciclopropano

EJEMPLO 2.5

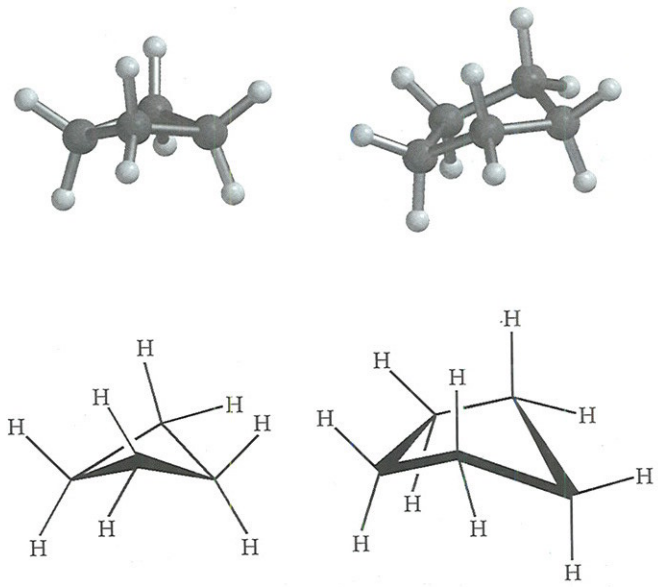
Explique por qué los hidrógenos del ciclopropano permanecen por encima y por debajo del plano de los carbonos.

SOLUCIÓN Refiriéndose a la Figura 1.10, los carbonos en el ciclopropano tienen una geometría similar a la que se muestra en la figura, salvo que el ángulo C—C—C presenta tensión y es menor que el tetraédrico. En compensación, el ángulo H—C—H se expande y es más grande que el tetraédrico, aproximadamente de 120 °.



El plano formado por H—C—H bisecta perpendicularmente al plano C—C—C, que, como se presenta en el dibujo, permanece en el plano del papel.

Los cicloalcanos con más de tres átomos de carbono no son planos y tienen conformaciones "plegadas". En el ciclobutano y ciclopentano, estos plegamientos permiten a las moléculas adoptar la conformación más estable (con la menor energía de tensión). Estas deformaciones producen tensión al hacer que los ángulos C—C—C sean un poco más pequeños de lo que serían si las moléculas fueran planas; sin embargo, esto se compensa al haber menor eclipsamiento entre los hidrógenos.



ángulo C—C—C	ciclobutano	ciclopentano
para una molécula plana	90°	90°
observado experimentalmente	88°	105°

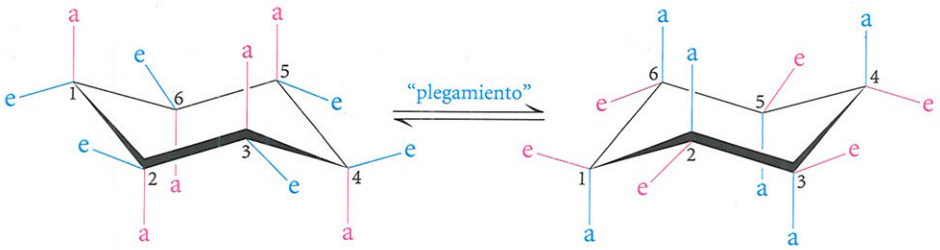
Los anillos de seis miembros son especiales y se han estudiado con gran detalle ya que son muy comunes en la naturaleza. Si el ciclohexano fuera plano, los ángulos internos

En la **conformación de silla** del ciclohexano, los seis átomos de hidrógeno axiales se encuentran por encima y por debajo del plano principal del anillo, mientras que los seis hidrógenos **ecuatoriales** permanecen en el plano.

C—C—C serían los de un hexágono regular, 120° mucho más grandes que los ángulos tetraédricos normales (109,5°). La tensión resultante impide que el ciclohexano sea plano (extendido). Su conformación más favorable es la **conformación de silla,** una disposición en la que todos los ángulos C—C—C son de 109,5° y todos los hidrógenos de los átomos de carbono adyacentes se encuentran perfectamente alternados. La Figura 2.6 muestra los modelos de la conformación de silla del ciclohexano*. (Si tiene a su disposición un juego de modelos moleculares, construya un modelo de ciclohexano para visualizar mejor los conceptos tratados en esta sección y en las dos siguientes).

PROBLEMA 2.13 ¿Cómo se relacionan los planos H—C—H y C—C—C de cualquier átomo de carbono en el ciclohexano? (Consulte, si es necesario, el Ejemplo 2.5).

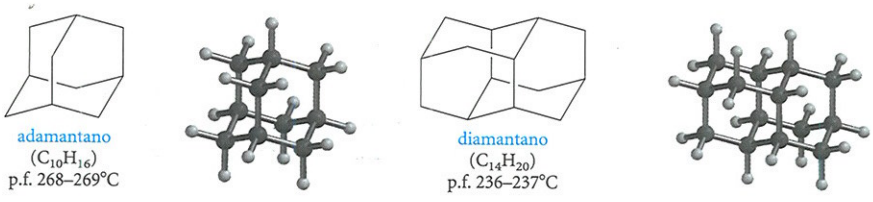
En la conformación de silla, los hidrógenos del ciclohexano pueden ser de dos tipos, conocidos como **axiales** y **ecuatoriales.** Tres hidrógenos axiales permanecen encima del plano de los átomos de carbono y tres permanecen debajo del mismo; los seis hidrógenos ecuatoriales se disponen aproximadamente en el mismo plano. A través de un movimiento en el que los átomos de carbono alternos del anillo (esto es, los carbonos 1, 3 y 5) se mueven en una dirección (hacia abajo) y los otros tres carbonos del anillo se mueven en la dirección contraria (hacia arriba), se puede convertir una conformación en la otra conformación de silla en la que todos los hidrógenos axiales se convierten en ecuatoriales y todos los hidrógenos ecuatoriales se convierten en axiales.



(2.2)

Los enlaces axiales (rojos) en la estructura izquierda se convierten en enlaces ecuatoriales (rojos) en la estructura derecha cuando el anillo se "pliega".

*El **diamante** representa una de las formas en la que se encuentra el carbono en la naturaleza. En el cristal del diamante, los átomos de carbono están unidos uno a otro en una estructura similar a la forma de silla del ciclohexano, pero todos los hidrógenos se sustituyen por átomos de carbono, resultando una red continua de átomos de carbono. Los hidrocarburos **adamantano** y **diamantano** muestran el origen de la estructura del diamante con los ciclohexanos en forma de silla fusionados. Para un artículo fascinante sobre la estructura del diamante, véase "Diamond Cleavgage"de M. F. Ansell en *Chemistry in Britain,* **1984,** 1017-1021.



adamantano
($C_{10}H_{16}$)
p.f. 268–269°C

diamantano
($C_{14}H_{20}$)
p.f. 236–237°C

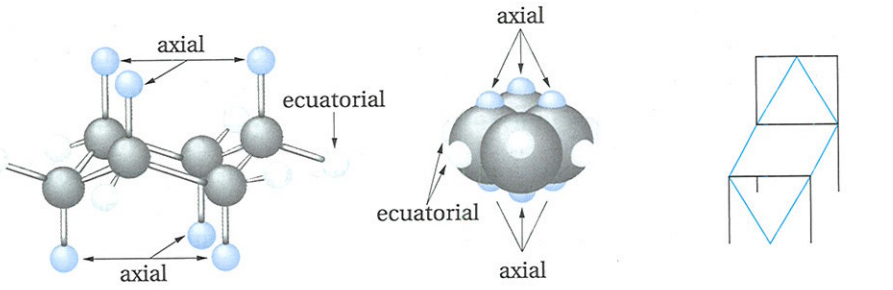


FIGURA 2.6
Se muestra la conformación de silla del ciclohexano, con modelos de bolas y varillas y modelos espaciales. Los hidrógenos axiales permanecen por encima o por debajo del plano formado por los carbonos, y los seis hidrógenos ecuatoriales se disponen aproximadamente en el plano principal. A la derecha se muestra el origen de la terminología de silla.

A temperatura ambiente este movimiento es rápido, pero a temperaturas bajas (por ejemplo, –90°C) la velocidad disminuye bastante y los dos tipos diferentes de hidrógeno se pueden detectar por espectroscopia de resonancia magnética nuclear protónica (RMN) (véase Capítulo 12).

Las conformaciones del ciclohexano presentan otra característica importante. Si se mira con cuidado el modelo espacial del ciclohexano (Figura 2.6), se verá que *los tres hidrógenos axiales sobre la misma cara del anillo casi se tocan unos con otros.* Si se sustituye un hidrógeno axial por un sustituyente más grande (como un grupo metilo), el impedimento axial es aún mayor. Por lo tanto, la conformación preferida es aquella en la que el sustituyente más grande, en este caso el grupo metilo, está en posición ecuatorial (Figura 2.7).

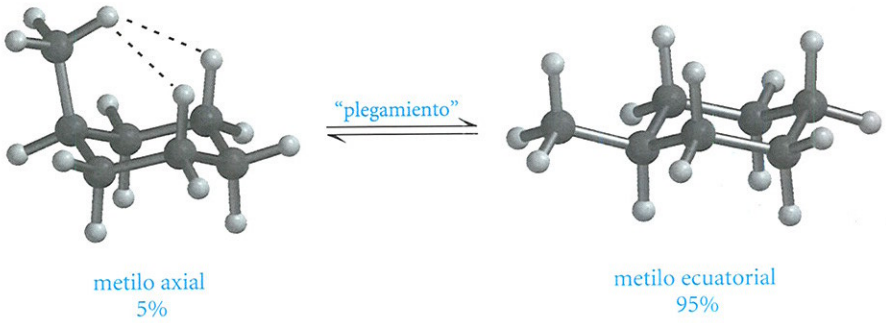
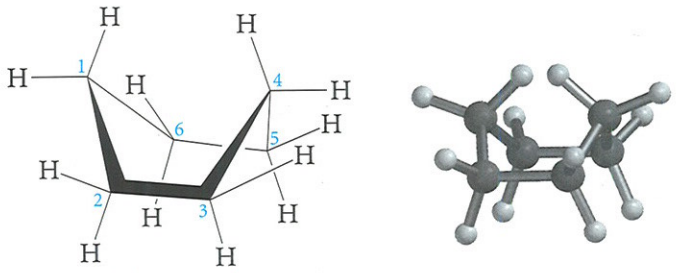


FIGURA 2.7
Equilibrio conformacional entre el isómero axial (izquierdo) y el ecuatorial (derecho) del metilciclohexano. Las interacciones estéricas entre el metilo axial y los hidrógenos 1,3-diaxiales son evidentes en la estructura de bolas y varillas de la izquierda.

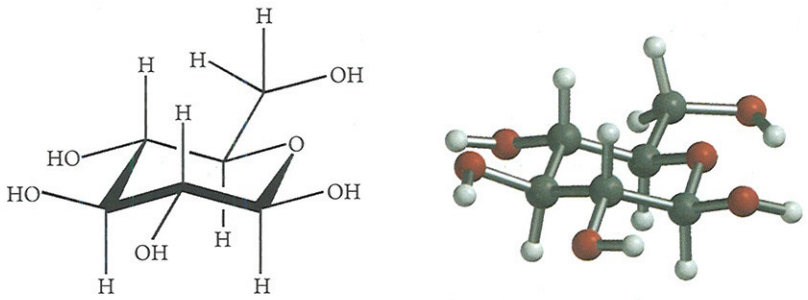
PROBLEMA 2.14 Otra conformación plegada para el ciclohexano, en la que todos los ángulos C—C—C son los habituales de 109,5°, es la conformación de bote.



Explique por qué esta conformación es muchísimo menos estable que la conformación de silla. (*Nota:* observe la disposición de los hidrógenos al mirar el enlace entre los carbonos 2 y 3; los modelos moleculares le ayudarán a resolver este problema).

PROBLEMA 2.15 Para el *terc*-butilciclohexano sólo se detecta una conformación, con el grupo *terc*-butilo en ecuatorial. Explique por qué esta preferencia conformacional es mayor que para el metilciclohexano (véase Figura 2.7).

El anillo de seis miembros en la conformación de silla es un rasgo estructural común de muchas moléculas orgánicas, incluyendo las moléculas de azúcar (Sección 16.7) como la glucosa, donde se sustituye un carbono del anillo por un átomo de oxígeno.



glucosa (β-D-glucopiranosa)

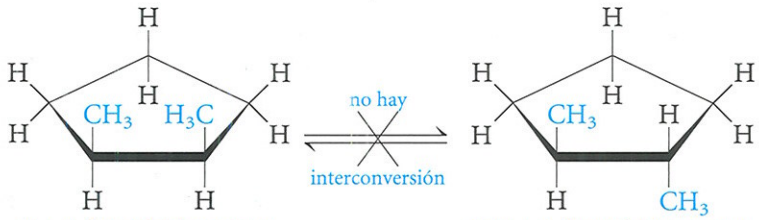
Observe que el grupo más voluminoso de cada carbono está en la posición ecuatorial. Las conformaciones de los azúcares se estudiarán con mayor detalle en el Capítulo 16.

Antes de abarcar las reacciones de los alcanos y los cicloalcanos, hay que considerar un tipo de isomería que puede surgir cuando dos o más átomos de carbono del cicloalcano presentan sustituyentes.

2.10 Isomería *cis-trans* en cicloalcanos

Los **isómeros *cis-trans*** de los cicloalcanos son un tipo de estesterioisómeros, llamados también **estereoisómeros geométricos,** en los que los sustituyentes están sobre el mismo lado (*cis*) o sobre lados contrarios (*trans*) del anillo.

La **estereoisomería** se refiere a moléculas que presentan el mismo orden de unión a los átomos, pero diferentes disposiciones de los átomos en el espacio. La **isomería *cis-trans*** (llamada también **isomería geométrica**) es una clase de estereoisomería, y se comprende más fácilmente con un caso específico. Considere, por ejemplo, las estructuras posibles del 1,2-dimetilciclopentano. Para simplificar no se tiene en cuenta el ligero plegamiento del anillo y se dibuja como si fuera plano. Los dos grupos metilo pueden estar del mismo lado del plano del anillo o hacia lados contrarios.



cis-1,2-dimetilciclopentano
p.e. 99°C

trans-1,2-dimetilciclopentano
p.e. 92°C

Se dice que los grupos metilo, se encuentran en *cis* (del latín, del mismo lado) o *trans* (del latín, del otro lado) uno con respecto a otro.

Los isómeros *cis-trans* difieren uno del otro sólo en la forma en la que se colocan en el espacio los átomos o grupos de átomos. Esta diferencia es suficiente para darles propiedades físicas y químicas diferentes. (Observe, por ejemplo, los puntos de ebullición debajo de las estructuras de los 1,2-dimetilciclopentano). Los isómeros *cis-trans* se separan como compuestos independientes. A diferencia de los confórmeros, no son

fácilmente interconvertibles por rotación alrededor de un enlace carbono–carbono. En este ejemplo, la estructura cíclica limita la rotación en torno a los enlaces del anillo. Para interconvertir estos dimetilciclopentanos, habría que romper, girar y dar otra forma al anillo, o realizar algún otro proceso de ruptura de enlaces.

Los isómeros *cis-trans* pueden separarse el uno del otro y mantenerse separados, normalmente sin interconversión a temperatura ambiente. La isomería *cis-trans* puede ser muy importante en la determinación de las propiedades biológicas de las moléculas. Por ejemplo, una molécula con dos grupos reactivos en *cis* tendrá una interacción diferente con una enzima o con el sitio de un receptor biológico, que la interacción de su isómero con los mismos dos grupos en *trans*.

PROBLEMA 2.16 Dibuje la estructura de los isómeros *cis* y *trans* de:

a. 1-bromo-2-clorociclopropano. b. 1,3-diclorociclobutano.

2.11 Resumen de isomería

En este punto puede ser útil resumir la relación de las diferentes clases de isómeros estudiadas hasta ahora. Estas relaciones se perfilan en la Figura 2.8.

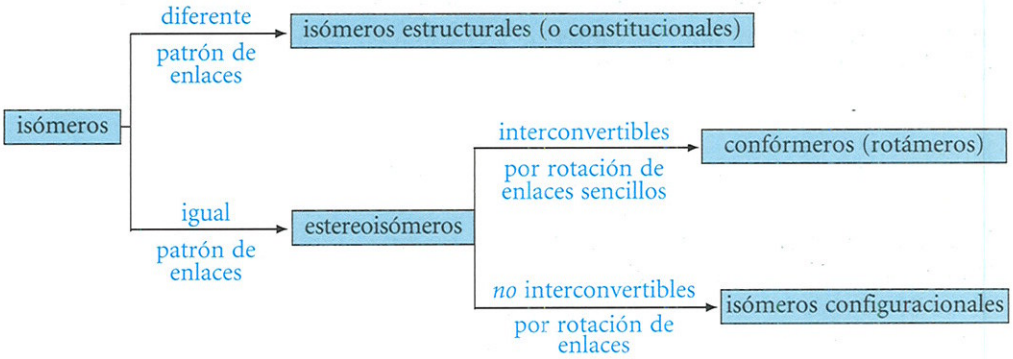


FIGURA 2.8
Relación de las diferentes clases de isómeros.

Lo primero que hay que observar en un par de isómeros son sus patrones de enlace (o conectividades atómicas). Si los patrones de enlace son *diferentes*, los compuestos son **isómeros estructurales** (o **constitucionales**). Pero si los patrones de enlace son los *mismos*, los compuestos son estereoisómeros. Ejemplos de isómeros estructurales son el etanol y el metoximetano (p. 21) o los tres pentanos isoméricos (p. 22). Ejemplos de estereoisómeros son las formas alternadas y eclipsadas del etano (p. 53) o los isómeros *cis-trans* de los 1,2-dimetilciclopentano (p. 59).

Si los compuestos son estereoisómeros, se puede hacer otra distinción en cuanto al tipo de isomería. Si *la rotación de un enlace sencillo* interconvierte fácilmente los dos estereoisómeros (como en el caso del etano alternado y eclipsado), se llaman confórmeros. Si los dos estereoisómeros pueden interconvertirse sólo por ruptura y formación de enlaces (como en el caso del *cis-trans*-1,2-dimetilciclopentano), se llaman **isómeros configuracionales***.

Los **isómeros configuracionales** (como los isómeros *cis-trans*) son estereoisómeros que sólo pueden interconvertirse por ruptura y formación de enlaces.

*Recuerde que los confórmeros son diferentes conformaciones de la misma molécula, mientras que los isómeros configuracionales son diferentes moléculas. Los isómeros geométricos (isómeros *cis-trans*) son un tipo de isómeros configuracionales. Como se verá en el Capítulo 3, la isomería geométrica también se da en los alquenos. Se verán otros tipos de isómeros configuracionales en el Capítulo 5.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los isómeros: Lo posible y lo imposible

La Tabla 2.1 muestra que hay 75 isómeros estructurales del alcano $C_{10}H_{22}$. ¿Cuántos de estos isómeros piensa que podrían existir si se dobla el número de carbonos ($C_{20}H_{42}$)? ¡La respuesta es 366.319! ¿Y si doblamos el número de carbonos otra vez ($C_{40}H_{82}$)? Exactamente 62.481.801.147.341. Desde luego, nadie se sienta con lápiz y papel o con modelos moleculares a determinar estos números construyendo todas las posibilidades; podría tardarse toda una vida. Se han desarrollado complejas fórmulas matemáticas para calcular estos números.

Aunque se puedan escribir las fórmulas de algunos isómeros sobre el papel, puede que sean estructuralmente imposibles y no se puedan sintetizar. Considere, por ejemplo, la serie de alcanos obtenida sustituyendo los hidrógenos del metano por grupos metilo y luego repitiendo este proceso sobre el producto indefinidamente. En los dibujos que se muestran a continuación se puede ver que de este modo las moléculas van creciendo con un corazón central de átomos de carbono y una superficie de átomos de hidrógeno.

$$CH_4 \longrightarrow C(CH_3)_4$$

$$C[C(CH_3)_3]_4 \longrightarrow C\{C[C(CH_3)_3]_3\}_4$$

$$CH_4 \longrightarrow C_5H_{12} \longrightarrow C_{17}H_{36} \longrightarrow C_{53}H_{108}$$

En tres dimensiones, las moléculas son casi esféricas. Sólo se conocen los dos primeros de estos compuestos (el metano y el 2,2-dimetilpropano). El hidrocarburo $C_{17}H_{36}$ (tetra-*t*-butilmetano o, con más exactitud, 3,3-di-*t*-butil-2,2,4,4-tetrametilpentano) todavía no ha sido sintetizado, y si alguna vez se sintetiza, será una molécula extremadamente tensa. La razón es, simplemente, que no hay bastante espacio para todos los grupos metilo sobre la superficie de la molécula.

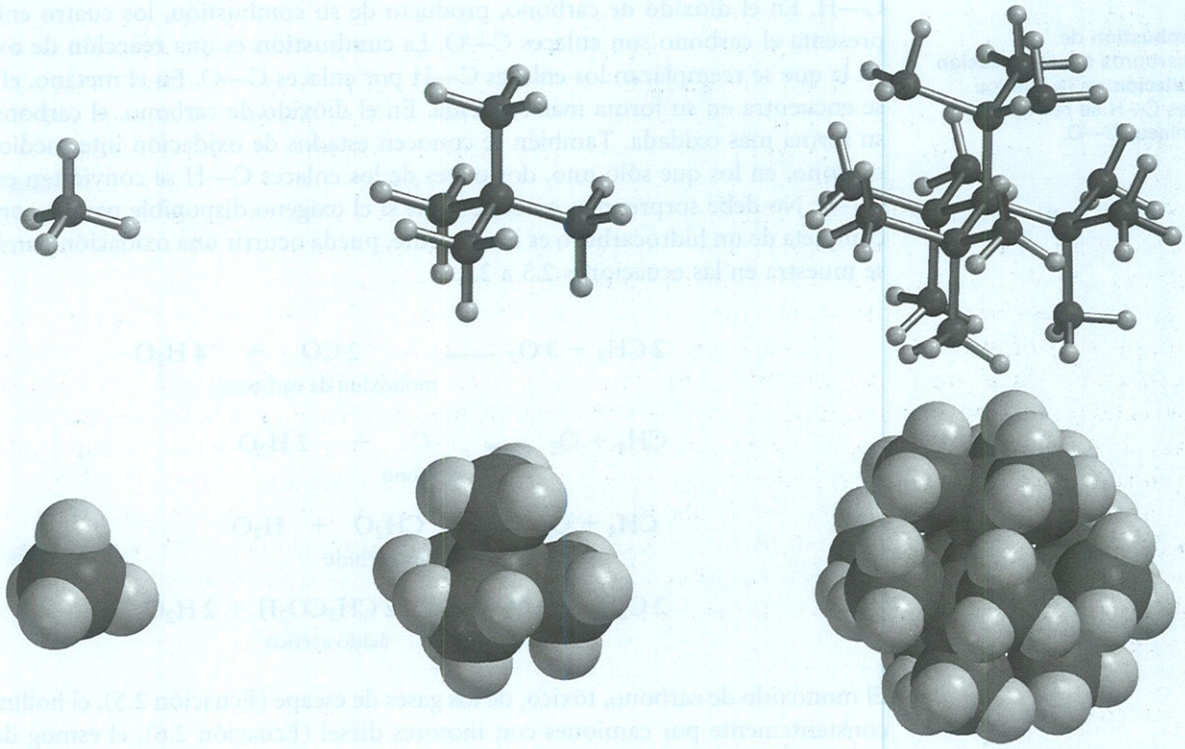
Por lo tanto, si este isómero $C_{17}H_{36}$ se prepara alguna vez, sus ángulos de enlace y las longitudes de enlace probablemente se distanciarán bastante de la norma. No existe casi ninguna posibilidad de sintetizar el isómero $C_{53}H_{108}$ de esta serie; su estructura también está tensa. Es interesante observar que, al igual que con estos hidrocarburos, el crecimiento de los árboles, las esponjas y otras estructuras biológicas se encuentra limitado por la proporción del área de superficie y el volumen. (Para más información sobre este tema, véase el artículo de R. E. Davies y P. J.Freyd, *J. Chem. Educ.* **1989**,66,278-281).

PROBLEMA 2.17 Clasifique cada uno de los pares de isómeros siguientes según el esquema de la Figura 2.8.

a. 1-yodopropano y 2-yodopropano.
b. *cis*- y *trans*-1,2-dimetilciclohexano.
c. formas de silla y de bote del ciclohexano.

2.12 Reacciones de los alcanos

En los alcanos, todos los enlaces son sencillos, covalentes y no polares, de ahí que sean relativamente inertes. Los alcanos, generalmente, no reaccionan con la mayoría de los ácidos comunes, ni con bases, ni con agentes oxidantes o reductores. Debido a esta inercia, los alcanos pueden utilizarse como disolventes para extracción o cristalización o bien para que se realicen reacciones químicas de otras sustancias. Sin embargo, los



metano 2,2-dimetilpropano tetra-*t*-butilmetano ($C_{17}H_{36}$)

alcanos reaccionan con algunos reactivos, como el oxígeno y los halógenos. Aquí se estudiarán estas reacciones.

2.12.a Oxidación y combustión; los alcanos como combustibles

El uso más importante de los alcanos es como combustible. Con un exceso de oxígeno, los alcanos se queman para formar dióxido de carbono y agua. Lo más importante, es que las reacciones desprenden un calor considerable (es decir, las reacciones son **exotérmicas**).

Las reacciones **exotérmicas** desprenden calor.

$$\underset{\text{metano}}{CH_4} + 2\,O_2 \longrightarrow CO_2 + 2\,H_2O + \text{calor}\ (212{,}8\ \text{kcal/mol}) \qquad \textbf{(2.3)}$$

$$\underset{\text{butano}}{C_4H_{10}} + \frac{13}{2}\,O_2 \longrightarrow 4\,CO_2 + 5\,H_2O + \text{calor}\ (688{,}0\ \text{kcal/mol}) \qquad \textbf{(2.4)}$$

Estas reacciones de combustión son la base para el uso de los hidrocarburos como fuentes de calor (gas natural y combustible para calefacción) y como fuentes de poder (la gasolina). Se requiere un paso iniciador —normalmente la ignición producida por una chispa o una llama. Una vez que se ha iniciado, la reacción procede espontáneamente y de forma exotérmica.

La **combustión** de hidrocarburos es una **reacción de oxidación** en la que los enlaces C—H se reemplazan por enlaces C—O.

En el metano, los cuatro enlaces que presenta el átomo de carbono son enlaces C—H. En el dióxido de carbono, producto de su combustión, los cuatro enlaces que presenta el carbono son enlaces C—O. La **combustión** es una **reacción de oxidación,** en la que se reemplazan los enlaces C—H por enlaces C—O. En el metano, el carbono se encuentra en su forma más reducida. En el dióxido de carbono, el carbono está en su forma más oxidada. También se conocen estados de oxidación intermedios para el carbono, en los que sólo uno, dos o tres de los enlaces C—H se convierten en enlaces C—O. No debe sorprender, entonces, que si el oxígeno disponible para la combustión completa de un hidrocarburo es insuficiente, pueda ocurrir una oxidación *parcial*, como se muestra en las ecuaciones 2.5 a 2.8.

$$2\,CH_4 + 3\,O_2 \longrightarrow \underset{\text{monóxido de carbono}}{2\,CO} + 4\,H_2O \qquad \textbf{(2.5)}$$

$$CH_4 + O_2 \longrightarrow \underset{\text{carbono}}{C} + 2\,H_2O \qquad \textbf{(2.6)}$$

$$CH_4 + O_2 \longrightarrow \underset{\text{formaldehído}}{CH_2O} + H_2O \qquad \textbf{(2.7)}$$

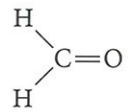
$$2\,C_2H_6 + 3\,O_2 \longrightarrow \underset{\text{ácido acético}}{2\,CH_3CO_2H} + 2\,H_2O \qquad \textbf{(2.8)}$$

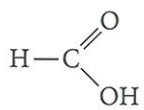
El monóxido de carbono, tóxico, de los gases de escape (Ecuación 2.5), el hollín emitido constantemente por camiones con motores diésel (Ecuación 2.6), el esmog debido en parte a la presencia de aldehídos (Ecuación 2.7), y la acumulación ácida de aceites lubricantes (Ecuación 2.8) constituyen, todos ellos, el alto precio a pagar por ser una sociedad motorizada*. Sin embargo, la combustión incompleta de hidrocarburos resulta, de vez en cuando útil, como en la manufactura de carbón (Ecuación 2.6) utilizado en neumáticos de automóvil, y del negro del humo, un pigmento usado para tintas.

EJEMPLO 2.6

¿En qué compuesto se encuentra el carbono más oxidado, en el formaldehído (CH_2O) o en el ácido fórmico (HCO_2H)?

SOLUCIÓN Dibuje las estructuras:


formaldehído


ácido fórmico

El ácido fórmico es la forma más oxidada (tres enlaces C—O y un enlace C—H, comparado con dos enlaces C—O y dos C—H en el formaldehído).

*Habrá observado los gases de combustión blancos que provienen de los tubos de escape de los coches cuando el tiempo es frío. La combustión de hidrocarburos produce agua (ecuaciones 2.3 a 2.8), por lo tanto, lo que se ve es vapor de agua de la combustión de gasolinas.

PROBLEMA 2.18 ¿Cuál de los siguientes compuestos representa la forma más oxidada del carbono?

a. metanol (CH_3OH) o formaldehído.
b. metanol o éter dimetílico (CH_3OCH_3).

2.12.b Halogenación de alcanos

Cuando se almacena una mezcla de un alcano y de cloro gas a bajas temperaturas y en la oscuridad, no ocurre reacción alguna. Sin embargo, en presencia de luz solar o a altas temperaturas, se produce una reacción exotérmica. Uno o más átomos de hidrógeno del alcano se sustituyen por átomos de cloro. Esta reacción se puede representar por la ecuación general:

$$R{-}H + Cl{-}Cl \xrightarrow[\text{o calor}]{\text{luz}} R{-}Cl + H{-}Cl \qquad \textbf{(2.9)}$$

o bien, expresamente para el metano:

$$\underset{\text{metano}}{CH_4} + Cl{-}Cl \xrightarrow[\text{o calor}]{\text{luz solar}} \underset{\substack{\text{clorometano}\\ \text{(cloruro de metilo)}\\ \text{p.e. } -24{,}2^\circ C}}{CH_3Cl} + HCl \qquad \textbf{(2.10)}$$

Esta reacción recibe el nombre de **cloración.** Es una **reacción de sustitución** en la que un cloro ha sustituido a un hidrógeno.

La **cloración** de hidrocarburos es una **reacción de sustitución** en la que se sustituye un átomo de hidrógeno por un átomo de cloro. De la misma manera, en las reacciones de **bromación** se sustituye por un átomo de bromo.

Una reacción análoga, llamada **bromación,** se lleva a cabo cuando el halógeno es el bromo.

$$R{-}H + Br{-}Br \xrightarrow[\text{calor}]{\text{luz o}} R{-}Br + HBr \qquad \textbf{(2.11)}$$

Si hay un exceso de halógeno, la reacción puede continuar hasta formar productos polihalogenados. De esta forma, el metano y un exceso de cloro pueden formar productos con dos, tres o cuatro cloros*.

$$\underset{}{CH_3Cl} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\substack{\text{diclorometano}\\ \text{(cloruro de metileno)}\\ \text{p.e. } 40^\circ C}}{CH_2Cl_2} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\substack{\text{triclorometano}\\ \text{(cloroformo)}\\ \text{p.e. } 61{,}7^\circ C}}{CHCl_3} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\substack{\text{tetraclorometano}\\ \text{(tetracloruro de carbono)}\\ \text{p.e. } 76{,}5^\circ C}}{CCl_4} \qquad \textbf{(2.12)}$$

Controlando las condiciones de reacción y la proporción de cloro con respecto al metano, se puede favorecer la formación de uno u otro de los productos posibles.

PROBLEMA 2.19 Escriba los nombres y las estructuras de todos los productos posibles de la bromación del metano.

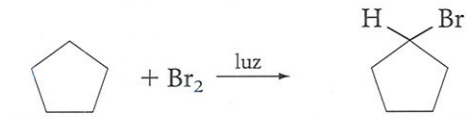
*Observe que, a veces, se escribe la fórmula de uno de los reactivos (en este caso el Cl_2) sobre la flecha por comodidad, como en la Ecuación 2.12. También, en algunos casos, se omiten los productos inorgánicos que resultan obvios (en este caso el HCl).

Cuando se utilizan alcanos de cadenas más largas, se pueden obtener mezclas de productos, incluso en el primer paso*. Por ejemplo, con el propano:

$$CH_3CH_2CH_3 + Cl_2 \xrightarrow[\text{o calor}]{\text{luz}} CH_3CH_2CH_2Cl + CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 + HCl \qquad \textbf{(2.13)}$$

propano — 1-cloropropano (cloruro de *n*-propilo) — 2-cloropropano (cloruo de isopropilo)

Cuando se halogenan alcanos superiores, la mezcla de productos resulta más compleja; es más difícil separar los isómeros individualmente para obtenerlos puros, por esto la halogenación no es un método útil para sintetizar haluros de alquilo específicos. Sin embargo, en *cicloalcanos* no sustituidos, donde todos los hidrógenos son equivalentes, se puede obtener un solo producto orgánico en forma pura:



(2.14)

ciclopentano — bromociclopentano (bromuro de ciclopentilo)

PROBLEMA 2.20 Escriba las estructuras de todos los productos posibles de monobromación del pentano. Observe la complejidad de la mezcla de productos, comparada con la reacción correspondiente del ciclopentano (Ecuación 2.14).

PROBLEMA 2.21 ¿Cuántos productos orgánicos se pueden obtener de la monocloración del octano? ¿Y del ciclooctano?

PROBLEMA 2.22 ¿Cree que la cloración del 2,2-dimetilpropano puede ser útil sintéticamente?

2.13 Mecanismo de halogenación mediante cadenas de radicales libres

Uno bien puede preguntarse cómo ocurre la halogenación. ¿Por qué es necesaria la presencia de luz o calor? Las ecuaciones 2.9 y 2.10 representan la reacción *total* para la halogenación. Describen la estructura de los reactivos y de los productos, y muestran las condiciones de reacción o los catalizadores necesarios, sobre las flechas. Pero no explican exactamente cómo se forman los productos a partir de los reactivos.

Un **mecanismo de reacción** es una descripción paso a paso de los procesos de ruptura y formación de enlaces que ocurren cuando los reactivos reaccionan para formar los productos. En el caso de la halogenación, ciertos experimentos muestran que esta reacción ocurre en varios pasos, y no en uno solo. La halogenación ocurre a través de reacciones en **cadena de radicales libres.**

Un **mecanismo de reacción** es una descripción paso a paso de los procesos de ruptura y formación de enlaces que ocurren cuando los reactivos reaccionan para formar los productos.

Una **reacción en cadena por radicales libres** incluye un **paso iniciador de la cadena, pasos de propagación de la cadena** y **pasos de terminación de la cadena.**

*Observe que a menudo no se escriben ecuaciones ajustadas, en particular, cuando se obtiene más de un producto a partir de un solo reactivo orgánico. En cambio, se muestra en el lado derecho de la ecuación las estructuras de todos los productos orgánicos importantes, como en la Ecuación 2.13.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

El metano, el gas de los pantanos y el experimento de Miller

El metano se encuentra comúnmente en la naturaleza siempre que ocurra descomposición bacteriana de materia orgánica en ausencia de oxígeno, como en los pantanos, ciénagas o en el sedimento del fango de lagos, de ahí su nombre común, *el gas de los pantanos*. En China, el metano se obtiene del fango en el fondo de los pantanos para uso doméstico en cocinas y en iluminación. El metano se forma, de modo similar, a partir de las bacterias que se encuentran en las vías digestivas de ciertos animales rumiantes, como las vacas.

La escala de producción de metano a partir de bacterias es considerable. La atmósfera terrestre contiene un promedio de 1 parte por millón de metano. Como nuestro planeta es pequeño y el metano es un gas ligero comparado con la mayor parte de los demás constituyentes del aire (O_2, N_2), cabe esperar que la mayor parte del metano escape de nuestra atmósfera, se calcula que la concentración en equilibrio debería ser muchísimo menor que la observada. La razón, entonces, de que la concentración observada sea relativamente alta, es que al mismo tiempo que el metano escapa de la atmósfera, se está produciendo constantemente por la descomposición bacteriana de la materia.

En las ciudades, la cantidad de metano en la atmósfera alcanza niveles mucho más altos, hasta varias partes por millón. Las concentraciones máximas se observan a primera hora de la mañana y a última hora de la tarde, directamente relacionado con el máximo movimiento de automóviles. Por suerte, el metano, que constituye aproximadamente el 50% de los hidrocarburos contaminantes en la atmósfera urbana, parece no tener ningún efecto directo perjudicial sobre la salud humana.

El metano puede acumularse en minas de carbón, donde representa un peligro ya que, cuando se mezcla con un 5 a 14% de aire, es explosivo. También, los mineros pueden sufrir asfixia por causa del metano (debido a la ausencia de suficiente oxígeno). Las concentraciones peligrosas de metano se pueden detectar fácilmente mediante una gran variedad de dispositivos de seguridad.

El hidrógeno es el elemento más común en el sistema solar (constituye aproximadamente el 87% de la masa del Sol). Por lo tanto parece razonable pensar que, cuando se formaron los planetas, había presentes otros elementos en su forma reducida (no oxidada): el carbono como metano, el nitrógeno como amoníaco y el oxígeno como agua. Efectivamente, algunos de los planetas más lejanos (Saturno y Júpiter) conservan todavía atmósferas ricas en metano y amoníaco.

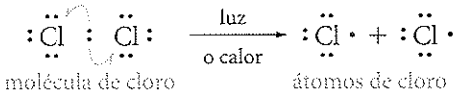
Un experimento, ahora muy famoso, realizado por Stanley L. Miller (al trabajar en el laboratorio de H. C. Urey en la Universidad de Colombia) apoya la idea de que la vida podría haber surgido en una atmósfera reductora. Miller encontró que cuando una mezcla de metano, amoníaco, agua e hidrógeno se sometía a descargas eléctricas (que simulaba un relámpago), se formaban algunos compuestos orgánicos (aminoácidos, por ejemplo) de gran importancia biológica y necesarios para la vida. Desde entonces se han obtenido resultados similares utilizando calor o luz ultravioleta en lugar de las descargas eléctricas (parece probable que la atmósfera primitiva de la tierra estuviera sometida a una cantidad mayor de radiación ultravioleta, de lo que está ahora). Cuando se agrega oxígeno a estas atmósferas primitivas simuladas, no se produce ningún aminoácido —lo que supone una fuerte evidencia de que la atmósfera original terrestre *no* contenía oxígeno libre.

Desde el experimento de Miller, las ideas sobre la química del origen de la vida son mucho más precisas como consecuencia de la experimentación y de la exploración del espacio exterior. Actualmente se sabe que la atmósfera primaria de la tierra se formó, principalmente, por la desgasificación durante la fusión interior y no por la acumulación de la nube solar. Parece probable que las fuentes principales de carbono en la atmósfera primitiva terrestre fueran CO_2 y CO, y *no* metano como supuso Miller, y que el nitrógeno estuvo presente principalmente como N_2 y no como amoníaco. La repetición de experimentos del tipo de los de Miller, utilizando estas hipotéticas atmósferas primitivas, produjo nuevamente biomoléculas

El experimento de Miller proporcionó un modelo de trabajo en una rama de la ciencia conocida actualmente como **evolución química** o **química prebiótica,** que trata del estudio de los procesos químicos que tuvieron lugar en la Tierra o en otra parte del universo y que condujeron a la aparición de la primera célula viva. Para una lectura adicional consultar *Chemical Evolution* por Stephen F. Mason, Clarendon Press, Oxford, **1991.**

La **etapa de iniciación de la cadena** consiste en la ruptura de la molécula de halógeno en los dos átomos de halógeno.

iniciación

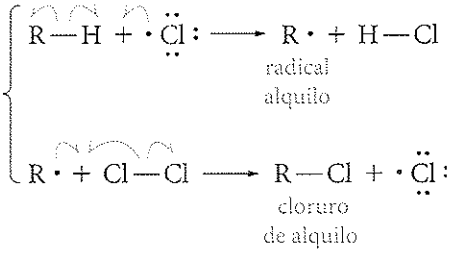


(2.15)*

El enlace Cl—Cl es más débil que el enlace C—H o que el enlace C—C (compare las energías de enlace, Tabla A en el Apéndice), y por lo tanto es el enlace más fácil de romper cuando se suministra energía en forma de calor. Si la fuente de energía es la luz, el cloro absorbe luz visible pero los alcanos no, de tal forma que el enlace que se rompe es el Cl—Cl.

Las **etapas de propagación de la cadena** son:

propagación



(2.16)

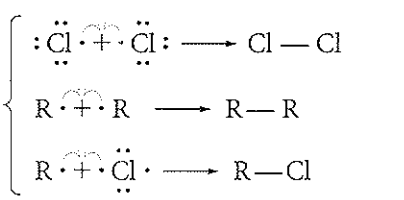
(2.17)

Los átomos de cloro son muy reactivos debido a que tienen incompleta su capa de valencia (siete electrones en lugar de los ocho requeridos). Pueden combinarse de nuevo para formar moléculas de cloro (la inversa de la Ecuación 2.15) o bien, si chocan con una molécula de alcano, se puede abstraer un átomo de hidrógeno para formar cloruro de hidrógeno y un radical alquilo R•. Recuerde de la Sección 1.4 que un radical es un fragmento con un número impar de electrones no compartidos. Los modelos espaciales de la Figura 2.1 muestran que los alcanos parecen tener una superficie de hidrógenos expuesta alrededor del esqueleto de carbono. De modo que, si un átomo de halógeno choca con una molécula de alcano, es muy probable que colisione con un hidrógeno terminal de un enlace C—H.

De la misma forma que un átomo de cloro, el radical alquilo formado en el primer paso de la cadena (Ecuación 2.16) es muy reactivo (el octeto está incompleto). Si chocara con una molécula de cloro, podría formar una molécula de cloruro de alquilo y un átomo de cloro (Ecuación 2.17). El átomo de cloro formado en este paso puede reaccionar y repetir la secuencia. Al sumar las ecuaciones 2.16 y 2.17, se consigue la ecuación total para la cloración (Ecuación 2.9). En cada uno de los pasos de propagación de la cadena, se consume un radical (o átomo), pero se forma otro radical (o átomo) que puede continuar la cadena. Casi todos los reactivos se consumen y la mayoría de los productos se forman en estos pasos.

También existen etapas finalizadoras de la **cadena,** todos los reactivos pueden consumirse, en principio, al inicio de una sola cadena de reacción. Sin embargo, debido a que muchas moléculas de cloro se rompen para formar átomos de cloro en la etapa de iniciación de la cadena, se comienzan simultáneamente muchas cadenas. Según transcurre la reacción, se encuentran pocos radicales presentes. Si dos radicales cualquiera se combinan, la cadena se terminará. Las tres posibles etapas de terminación de una cadena son:

terminación



(2.18)

(2.19)

(2.20)

*Recuerde de la Sección 1.13 que se utiliza un flecha de "anzuelo", o de media punta, ' para mostrar el movimiento de un sólo electrón, mientras que una flecha completa, ' se utiliza para describir el movimiento de un *par* de electrones.

En estas reacciones no se ha formado ningún radical nuevo, entonces la cadena se rompe o, como se dice habitualmente, se termina.

PROBLEMA 2.23 Demuestre que al sumar las ecuaciones 2.16 y 2.17, la ecuación total resultante es la cloración (Ecuación 2.9).

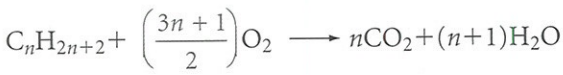
PROBLEMA 2.24 Escriba las ecuaciones para todas las etapas (iniciación, propagación, terminación) en la cloración por radicales libres del metano para formar cloruro de metilo.

PROBLEMA 2.25 Proporcione una explicación para la observación experimental de que se producen pequeñas cantidades de etano y cloroetano durante la monocloración del metano. (*Nota:* considere las posibles etapas de finalización de la cadena).

RESUMEN DE REACCIONES

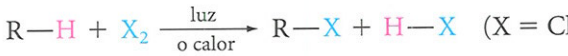
1. **Reacciones de alcanos y cicloalcanos**

   a. **Combustión (Sección 2.12.a)**



$$C_nH_{2n+2} + \left(\frac{3n+1}{2}\right)O_2 \longrightarrow nCO_2 + (n+1)H_2O$$

   b. **Halogenación (Sección 2.12.b)**

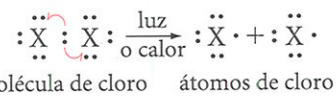


$$R{-}H + X_2 \xrightarrow[\text{o calor}]{\text{luz}} R{-}X + H{-}X \quad (X = Cl, Br)$$

RESUMEN DE MECANISMOS

1. **Halogenación (Sección 2.13)**

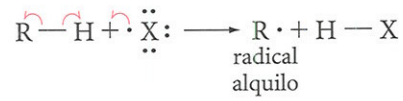
Iniciación



$$:\ddot{X}:\ddot{X}: \xrightarrow[\text{o calor}]{\text{luz}} :\ddot{X}\cdot + :\ddot{X}\cdot$$

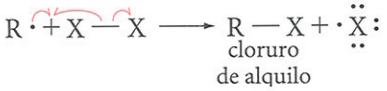
molécula de cloro — átomos de cloro

Propagación



$$R{-}H + \cdot\ddot{X}: \longrightarrow R\cdot + H{-}X$$

radical alquilo

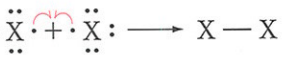


$$R\cdot + X{-}X \longrightarrow R{-}X + \cdot\ddot{X}:$$

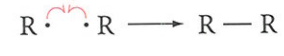
cloruro de alquilo

(X = Cl, Br)

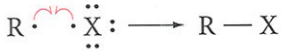
Terminación



$$:\ddot{X}\cdot + \cdot\ddot{X}: \longrightarrow X{-}X$$



$$R\cdot + \cdot R \longrightarrow R{-}R$$



$$R\cdot + \cdot\ddot{X}: \longrightarrow R{-}X$$

PROBLEMAS ADICIONALES

Nomenclatura de alcanos y fórmulas estructurales

2.26 Escriba las fórmulas estructurales para los siguientes compuestos:

a. 2-metilpentano. **b.** 2,3-dimetilbutano. **c.** 4-etil-2,2-dimetilhexano.
d. 2-cloro-4-metilpentano. **e.** 1,1-diclorociclobutano. **f.** 2-bromopropano.
g. 1-etil-1,3-dimetilciclohexano. **h.** 1,1,2-trifluoroetano. **i.** 1,1,3,3-tetracloropropano.

2.27 Escriba fórmulas desarrolladas para los siguientes compuestos y nómbrelos usando el sistema de la IUPAC:

a. $(CH_3)_3CCH_2CH_2CH_3$. **b.** $CH_3(CH_2)_2CH_3$. **c.** $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_3$.
d. $CH_3CCl_2CBr_3$. **e.** $(CH_2)_4$. **f.** $CH_3CH_2CHFCH_3$.
g. MeBr. **h.** CH_2ClCH_2Cl. **i.** *i*-PrCl.

2.28 Escriba tanto el nombre común como el de la IUPAC para los siguientes compuestos:

a. CH_3Br. **b.** CH_3CH_2I. **c.** CH_2Cl_2.
d. $(CH_3)_2CHI$. **e.** $CHBr_3$. **f.** $(CH_3)_3CCl$.
g. $CH_3CH_2CH_2F$.

2.29 Escriba una estructura para cada uno de los compuestos de la lista. Explique por qué es incorrecto el nombre dado en el ejercicio, y proporcione el nombre correcto en cada caso.

a. 2,3-dibromopropano. **b.** 1-metilbutano. **c.** 2-etilbutano.
d. 1,1,3-trimetilpentano. **e.** 4-cloro-3-metilbutano. **f.** 1,3-dimetilciclopropano.

2.30 Las sustancias químicas que utiliza la naturaleza para la comunicación reciben el nombre de *feromonas*. La feromona que utiliza la polilla tigre hembra para atraer al macho es el alcano de 18 átomos de carbono 2-metilheptadecano. Escriba su fórmula estructural.

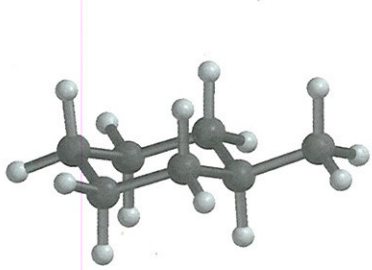
2.31 Escriba la fórmula estructural de todos los isómeros para cada uno de los compuestos siguientes, y nombre cada isómero por el sistema de la IUPAC. (El número de isómeros se indica entre paréntesis).

a. C_4H_{10} (2). **b.** $C_3H_6Br_2$ (4).
c. $C_2H_2ClF_3$ (3). **d.** C_5H_{12} (3).
e. C_4H_9I (4). **f.** C_3H_6BrCl (5).

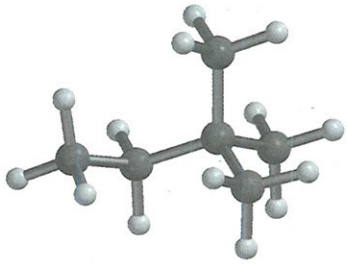
2.32 Escriba la fórmula estructural y nombre todos los posibles cicloalcanos que presenten cada una de las siguientes fórmulas moleculares. Asegúrese de incluir todos los isómeros *cis-trans* cuando los haya. Nombre cada compuesto por el sistema de la IUPAC.

a. C_5H_{10} (hay 6). **b.** C_6H_{12} (hay 16).

2.33 Escriba un nombre correcto según la IUPAC para cada una de las estructuras siguientes:



A



B

Propiedades de los alcanos e interacciones intermoleculares

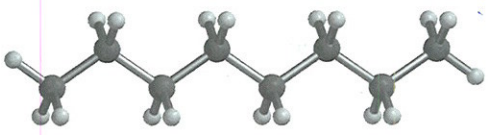
2.34 Sin consultar las tablas, ordene los cinco hidrocarburos siguientes por orden creciente de punto de ebullición. *(Nota:* dibuje las estructuras o construya los modelos de los cinco hidrocarburos para ver sus formas y tamaños).

a. 2-metilhexano. **b.** heptano. **c.** 3,3-dimetilpentano.
d. hexano. **e.** 2-metilpentano.

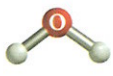
Explique su respuesta en términos de interacciones intermoleculares.

2.35 Ordene los líquidos siguientes del menos soluble al más soluble en hexano:

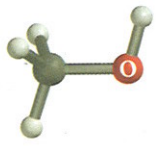
a.



b.



c.

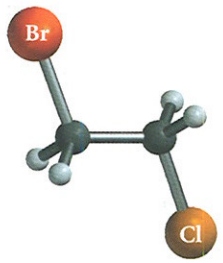


Explique su respuesta en términos de interacciones intermoleculares.

Conformaciones de los alcanos

2.36 En el Problema 2.9 dibujó dos conformaciones alternadas del butano (al proyectar el enlace entre los carbonos 2 y 3). También hay dos conformaciones eclipsadas en torno al mismo enlace. Dibuje sus proyecciones de Newman. Ordene las cuatro conformaciones por orden de estabilidad decreciente.

2.37 Dibuje todas las posibles conformaciones alternadas y eclipsadas del 1-bromo-2-cloroetano (véase el modelo de bolas y varillas), usando las proyecciones de Newman. Debajo de cada una, dibuje las estructuras correspondientes de "cuñas y líneas"y de "silla de montar". Clasifique las conformaciones en orden de estabilidad decreciente.

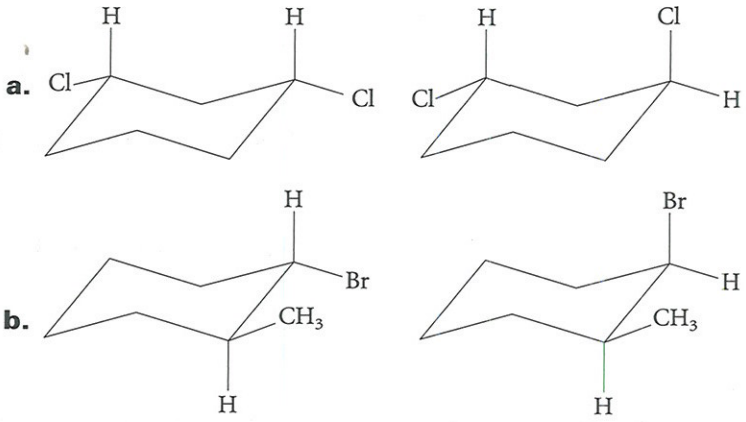


Conformaciones de los cicloalcanos; isomería *cis-trans*

2.38 Dibuje la fórmula para la conformación preferida de:

a. bromociclohexano.
b. *trans*-1,4-dimetilciclohexano.
c. *cis*-1-etil-3-metilciclohexano.
d. 1,1-diclorociclohexano.

2.39 Nombre los siguientes pares *cis-trans*:



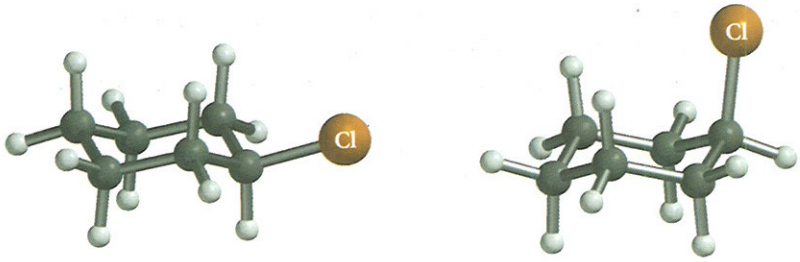
2.40 Con ayuda de las estructuras conformacionales, explique por qué el *cis*-1,3-dimetilciclohexano es más estable que el *trans*-1,3-dimetilciclohexano, mientras que el orden de estabilidad observado para los isómeros 1,2 y 1,4 es el inverso. (Construir los modelos le ayudará con este problema).

2.41 ¿Cual será más estable, el *cis* o el *trans*-1,4-di-*terc*-butilociclohexano? Explique su respuesta dibujando las estructuras conformacionales para cada compuesto.

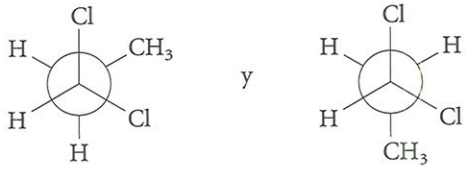
2.42 Examine la relación que existe entre los isómeros descritos en la Figura 2.8 (p. 59). A continuación, clasifique cada uno de los siguientes pares de estructuras como isómeros estructurales, confórmeros o isómeros configuracionales *(cis-trans)* o idénticos.

a. Los pares de compuestos del Problema 2.39.

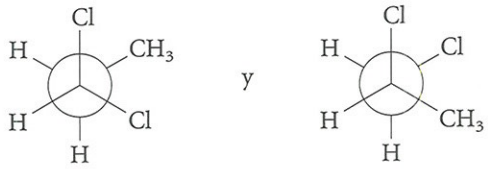
b.



c.



d.



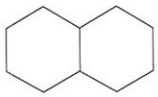
e. $CH_3CHCH_2CH_2CH_3$ (con CH_3 sobre el segundo C) y $CH_3CH_2CH_2CHCH_3$ (con CH_3 sobre el penúltimo C) (¡cuidado!)

2.43 Dibuje las fórmulas estructurales para todos los diclorociclohexanos posibles. Incluya los isómeros *cis-trans*.

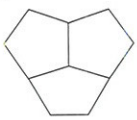
Reacciones de los alcanos: Combustión y halogenación

2.44 ¿Cuántos productos de monocloración pueden obtenerse de cada uno de los alcanos policíclicos siguientes?

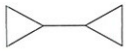
a.



b.



c.



2.45 Utilizando fórmulas estructurales, escriba las ecuaciones para cada una de las reacciones de combustión siguientes (véase Resumen de reacciones 1.a, p. 68):

a. la combustión completa del propano.
b. la combustión completa del pentano.
c. la combustión completa del butano.

2.46 Utilizando fórmulas estructurales, escriba las ecuaciones para cada una de las reacciones de halogenación siguientes(véase Resumen de reacciones 1.b, p. 68), y nombre cada producto orgánico:

a. monocloración del propano.
b. monobromación del ciclopentano.
c. cloración completa del butano.

2.47 A partir de la dicloración del propano, se aislaron cuatro productos isoméricos con la fórmula $C_3H_6C_{l2}$ a los que se identificó como A, B, C y D. Cada uno por separado se volvió a clorar y se obtuvieron uno o más tricloropropanos, $C_3H_5Cl_3$. Los isómeros identificados como A y B produjeron tres compuestos triclorados, C produjo uno y D produjo dos. Deduzca las estructuras de C y D. Uno de los productos que se obtuvo a partir de A resultó ser idéntico al producto de C. Deduzca las estructuras de A y B. *(Nota:* comience dibujando todas las estructuras de los cuatro isómeros diclorados del propano).

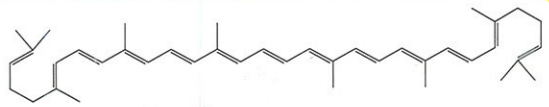
2.48 Escriba todos los pasos del mecanismo de la monocloración en cadena por radicales libres del etano (véase Resumen de mecanismos, p. 68).

$$CH_3CH_3 + Cl_2 \longrightarrow CH_3CH_2Cl + HCl$$

¿Cuáles serán los subproductos que se formarán como consecuencia de la etapa de terminación de la cadena?



Los tomates maduros rojos contienen licopeno, un alqueno conjugado (Sección 3.15).



licopeno

3

Alquenos y alquinos

Los alquenos son compuestos que contienen dobles enlaces carbono–carbono. El alqueno más simple, el eteno, es una hormona de las plantas (véase *Unas palabras acerca de...* El etileno: Materia prima y hormona de las plantas, pp. 104-105) y una importante materia prima para la formación de otros compuestos orgánicos (véase Figura 3.13, p. 104). El grupo funcional alqueno se encuentra en fuentes tan variadas como los cítricos (limoneno, Figura 1.12), esteroides (colesterol, Sección 15.9) y feromonas de insectos (muscalure; véase *Unas palabras acerca de...* El epóxido de la polilla gitana, p. 245). Los alquenos tienen propiedades físicas similares a las de los alcanos (Sección 2.7). Son menos densos que el agua y, al ser no polares, no son muy solubles en ella. Como en los alcanos, los compuestos con cuatro o menos de cuatro carbonos son gases incoloros, mientras que sus homólogos superiores son líquidos volátiles.

Los alquinos son compuestos que contienen enlaces triples carbono–carbono, similares a los alquenos en sus propiedades físicas y en su comportamiento químico. En este capítulo, se van a examinar la estructura y las reacciones químicas de estas dos clases de compuestos. También se examinará brevemente la relación que existe entre las reacciones químicas y su energía.

3.1 Definición y clasificación
3.2 Nomenclatura
3.3 Algunos aspectos acerca de los dobles enlaces
3.4 Modelo orbital de un doble enlace, el enlace pi
3.5 Isomería *cis-trans* en los alquenos
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
La química de la visión
3.6 Comparación de las reacciones de adición y sustitución
3.7 Reacciones de adición polar
3.8 Adición de reactivos no simétricos a alquenos no simétricos; regla de Markovnikov
3.9 Mecanismo de adición electrófila a alquenos
3.10 Explicación de la regla de Markovnikov
3.11 Equilibrio de reacción: ¿Qué hace que una reacción tenga lugar?
3.12 Velocidades de reacción: ¿Con qué velocidad tiene lugar una reacción?
3.13 Hidroboración de alquenos
3.14 Adición de hidrógeno
3.15 Adición a sistemas conjugados
3.16 Adición de radicales libres; polietileno
3.17 Oxidación de alquenos
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El etileno: Materia prima y hormona de las plantas
3.18 Algunos aspectos acerca de los enlaces triples
3.19 Modelo orbital de un triple enlace
3.20 Reacciones de adición de los alquinos
3.21 Acidez de los alquinos
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El petróleo, la gasolina y el índice de octano

3.1 Definición y clasificación

Los **alquenos** y **alquinos** son hidrocarburos **insaturados** que contienen dobles y triples enlaces carbono–carbono, respectivamente.

Los hidrocarburos que contienen un doble enlace carbono–carbono se conocen como alquenos; aquellos que presentan un triple enlace carbono–carbono se denominan **alquinos***. Sus fórmulas generales son:

C_nH_{2n}	C_nH_{2n-2}
alquenos	alquinos

Ambas clases de hidrocarburos se conocen como **insaturados,** debido a que contienen menos hidrógenos por carbono que los alcanos (C_nH_{2n+2}). Se pueden obtener alcanos a partir de alquenos o de alquinos por adición de uno o dos moles de hidrógeno.

$$\begin{matrix}\text{RCH=CHR} \\ \text{alqueno}\end{matrix} \xrightarrow[\text{catalizador}]{H_2} \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{R} \quad \text{(alcano)} \qquad \text{(3.1)}$$

$$\begin{matrix}\text{RC}\equiv\text{CR} \\ \text{alquino}\end{matrix} \xrightarrow[\text{catalizador}]{2H_2} \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{R} \quad \text{(alcano)}$$

Los **alcadienos,** o **dienos,** contienen dos dobles enlaces C–C que pueden estar **acumulados** (uno al lado del otro), **conjugados** (separados por un enlace sencillo C–C), o **no conjugados** (separados por más de un enlace sencillo C–C).

Existen compuestos con más de un doble o triple enlace. Cuando se encuentran presentes dos enlaces dobles, los compuestos reciben el nombre de **alcadienos** o, más comúnmente, **dienos.** Existen también trienos, tetraenos y hasta polienos (compuestos con *muchos* dobles enlaces, del griego *poly,* muchos). Los polienos son responsables del color de las zanahorias (β-3-caroteno, p. 83) y de los tomates (licopeno, p. 73). Asimismo, se conocen compuestos con más de un triple enlace, o con enlaces dobles y triples.

EJEMPLO 3.1

¿Cuáles son todas las posibilidades estructurales para el compuesto C_3H_4?

SOLUCIÓN La fórmula C_3H_4 corresponde a la fórmula general C_nH_{2n-2}. El compuesto podría tener un triple enlace, dos enlaces dobles o un anillo y un doble enlace. Para comprobar sus estructuras, véase la solución del Ejemplo 1.10 en la p. 18.

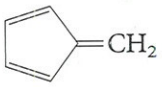
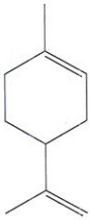
PROBLEMA 3.1 ¿Cuáles son todas las posibilidades estructurales para el C_4H_6? (Se conocen nueve compuestos, cuatro acíclicos y cinco cíclicos).

Cuando en una misma molécula están presentes dos o más enlaces múltiples, es útil utilizar otra clasificación de su estructura, basada en las posiciones relativas de los enlaces múltiples. Si los dobles enlaces se presentan en carbonos adyacentes, se denominan **cumulenos.** Cuando los enlaces múltiples *se alternan* con enlaces sencillos, reciben el nombre de **conjugados.** Cuando hay más de un enlace sencillo entre los enlaces múltiples, se llaman **aislados** o **no conjugados.**

C=C=C C=C=C=C	C=C—C=C C=C—C≡C	C=C—C—C=C C≡C—C—C—C≡C
cumulenos	conjugados	no conjugados (isolados)

*Un antiguo sinónimo de los alquenos que todavía se usa es el de *olefinas.* Los alquinos, después del primer miembro de la serie, también se llaman *acetilenos.*

PROBLEMA 3.2 ¿Cuáles de los siguientes compuestos presentan enlaces conjugados múltiples?

a.  b.  c.  d. 

3.2 Nomenclatura

Las reglas de la IUPAC para nombrar alquenos y alquinos son similares a las de los alcanos (Sección 2.3), pero se deben adicionar algunas reglas para nombrar y localizar los enlaces múltiples.

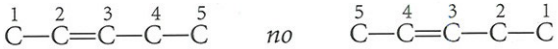
1. Para designar un doble enlace carbono–carbono se utiliza la terminación *-eno*. Cuando existen más de un doble enlace, la terminación cambia a *-dieno, -trieno,* y así sucesivamente. La terminación *-ino* se utiliza para enlaces triples (*-diino* para dos enlaces triples, y así sucesivamente). Los compuestos con un doble y un triple enlace se llaman *-eninos.*

2. Seleccionar la cadena más larga que incluya *ambos* carbonos del doble o triple enlace. Por ejemplo:



se nombra como buteno, no como penteno

3. Numerar la cadena a partir del extremo más cercano al enlace múltiple, para que los átomos de carbono de dicho enlace tengan los números más bajos posibles.



Si el enlace múltiple es equidistante a ambos extremos de la cadena, la numeración empieza a partir del extremo más cercano a la primera ramificación.

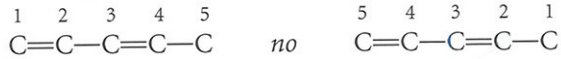


4. Indicar la posición del enlace múltiple mediante *el número del primer átomo de carbono* de dicho enlace. Por ejemplo:

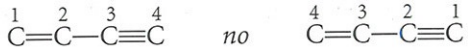


1-buteno, *no* 2-buteno

5. Si existe más de un enlace múltiple, se numera a partir del extremo más cercano al primer enlace múltiple.



Si un doble y un triple enlace se encuentran equidistantes de los extremos de la cadena, el doble enlace recibe la numeración más baja. Por ejemplo,



A continuación se va a ver como se aplican estas reglas. Los dos primeros miembros de cada serie son:

CH_3CH_3	$CH_2{=}CH_2$	$HC{\equiv}CH$
etano	eteno	etino
$CH_3CH_2CH_3$	$CH_2{=}CHCH_3$	$HC{\equiv}CCH_3$
propano	propeno	propino

La raíz del nombre *(et-* o *prop-)* indica el número de átomos de carbono, y la terminación *(-ano,-eno* o *-ino)* indica si existen enlaces sencillos, dobles o triples. En estos casos, no es necesario poner un número, debido a que en cada uno de los ejemplos solamente es posible una estructura.

A partir de cuatro carbonos, es necesario poner un número para localizar el enlace doble o triple.

$^{1}CH_2{=}^{2}CH^{3}CH_2^{4}CH_3$	$^{1}CH_3^{2}CH{=}^{3}CH^{4}CH_3$	$^{1}HC{\equiv}^{2}C^{3}CH_2^{4}CH_3$	$^{1}CH_3^{2}C{\equiv}^{3}C^{4}H_3$
1-buteno	2-buteno	1-butino	2-butino

Las ramificaciones se nombran del modo habitual.

$^{1}CH_2{=}^{2}C(CH_3)^{3}CH_3$	$^{1}CH_2{=}^{2}C(CH_3)^{3}CH_2^{4}CH_3$	$^{1}CH_3^{2}C(CH_3){=}^{3}CH^{4}CH_3$	$^{1}CH_2{=}^{2}C(CH_3)^{3}CH{=}^{4}CH_2$
metilpropeno (isobutileno)	2-metil-1-buteno	2-metil-2-buteno	2-metil-1,3-butadieno (isopreno)

Observe como se aplican las reglas en los ejemplos siguientes:

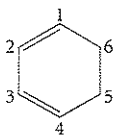
$^{1}CH_3^{2}CH{=}^{3}CH^{4}CH(CH_3)^{5}CH_3$	$^{1}CH_2{=}^{2}C(CH_2CH_3)^{3}CH_2^{4}CH_3$	$^{1}CH_2{=}^{2}CH^{3}CH{=}^{4}CH_2$
4-metil-2-penteno (*No* 2-metil-3-penteno; la cadena se numera de forma que el doble enlace tenga el número más pequeño posible).	2-etil-1-buteno (Se nombra de esta manera a pesar de haber una cadena de cinco átomos de carbono debido a que dicha cadena no incluye los carbonos del doble enlace).	1,3-butadieno (Como puede observarse, se inserta la letra *a* en el nombre con la finalidad de ayudar en su pronunciación).

En los hidrocarburos cíclicos, la numeración del anillo se empieza a partir de los carbonos del enlace múltiple.

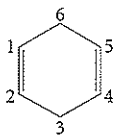


ciclopenteno (No es necesario numerarlo porque sólo hay una estructura posible).

3-metilciclopenteno (Se empieza la numeración y se continúa por el doble enlace; 5-metilciclopenteno y 1-metil-2-ciclo-penteno son incorrectos).



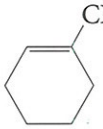
1,3-ciclohexadieno



1,4-ciclohexadieno

PROBLEMA 3.3 Nombre cada una de las siguientes estructuras según el sistema de la IUPAC:

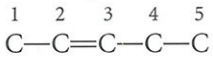
a. $CH_2{=}C(Br)CH_3$. b. $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$. c. $ClCH{=}CHCH_3$.

d.  e. $CH_2{=}C(CH_3)CH{=}CH_2$. f. $H_3(CH_2)_3C{\equiv}CH$.

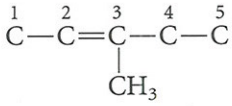
EJEMPLO 3.2

Escriba la fórmula estructural del 3-metil-2-penteno.

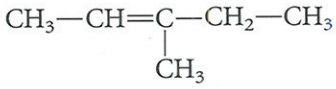
SOLUCIÓN Para dibujar la fórmula estructural a partir del nombre de la IUPAC, primero se escribe la cadena más larga o el anillo, se numera y se localiza el enlace múltiple. En este caso, observe que la cadena tiene cinco carbonos y que el doble enlace se encuentra entre los carbonos 2 y 3:



A continuación, se dibuja el sustituyente:



Finalmente, se completa con hidrógenos:



PROBLEMA 3.4 Escriba las fórmulas estructurales de:

a. 2,4-dimetil-2-penteno.
b. 3-hexino.
c. 1,2-diclorociclobuteno.
d. 2-cloro-1,3-butadieno.

Además de las reglas de la IUPAC, es importante aprender algunos nombres comunes. Por ejemplo, los miembros más simples de la serie de los alquenos y de los alquinos se nombran con frecuencia mediante sus antiguos nombres comunes, **etileno, acetileno** y **propileno**.

$CH_2{=}CH_2$	$HC{\equiv}CH$	$CH_3CH{=}CH_2$
etileno	acetileno	propileno
(eteno)	(etino)	(propeno)

Existen dos grupos importantes que también tienen nombres comunes. Son los **grupos vinilo** y **alilo** (sus nombres según la IUPAC aparecen entre paréntesis debajo), mostrados a la izquierda. Estos grupos tienen nombres comunes, que se muestran en los ejemplos de la derecha.

$CH_2{=}CH{-}$	$CH_2{=}CHCl$
vinilo	cloruro de vinilo
(etenilo)	(cloroeteno)
$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}$	$CH_2{=}CH{-}CH_2Cl$
alilo	cloruro de alilo
(2-propenilo)	(3-cloropropeno)

PROBLEMA 3.5 Escriba la fórmula estructural de:

a. vinilciclopentano.
b. alilciclopropano.

3.3 Algunos aspectos acerca de los dobles enlaces

Un átomo de carbono **trigonal** está unido únicamente a tres átomos.

Los dobles enlaces carbono–carbono presentan algunas características especiales muy diferentes a las de los enlaces sencillos. Por ejemplo, cada átomo de carbono de un doble enlace está unido a sólo *tres* átomos (en vez de cuatro átomos, como es el caso del carbono tetraédrico). Se dice que estos carbonos son **trigonales**. Además, los dos átomos de carbono del doble enlace y los cuatro átomos que están unidos a ellos, forman un solo plano. En la Figura 3.1 se muestra esta planaridad para el etileno. Los ángulos H—C—H y H—C=C en el etileno son aproximadamente de 120°. Aunque existe rotación libre alrededor de los enlaces sencillos, *la rotación en torno a los dobles enlaces está restringida.* El etileno no adopta ninguna otra conformación que no sea la plana. Los carbonos unidos por doble enlace, con dos hidrógenos cada uno, no tienen movimiento de rotación uno con respecto al otro. Finalmente, los dobles enlaces carbono–carbono son más cortos que los enlaces sencillos carbono–carbono.

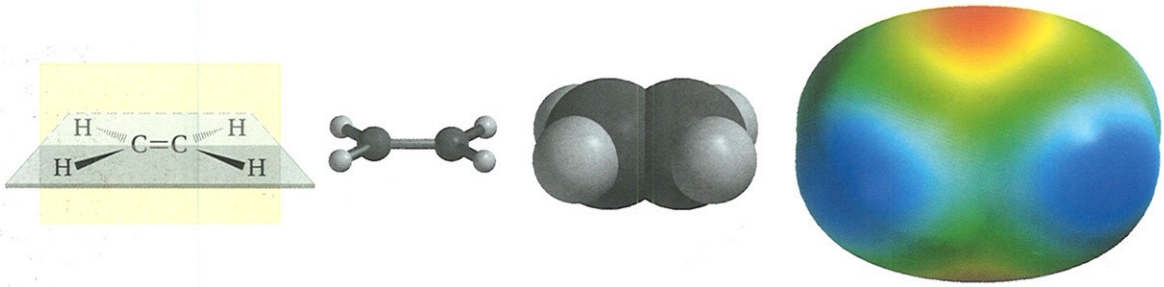


FIGURA 3.1
Cuatro modelos para el etileno: el de cuñas, el de barras y esferas y el modelo espacial muestran que los cuatro átomos unidos al doble enlace carbono–carbono forman un único plano. El mapa de potencial electrostático muestra la densidad electrónica (roja) por encima y por debajo del plano que pasa por los núcleos de carbono y de hidrógeno.

En la Tabla 3.1 se resumen las diferencias que se presentan entre los enlaces sencillos y dobles. A continuación se va a analizar cómo explica el modelo orbital la estructura y las propiedades de los enlaces dobles.

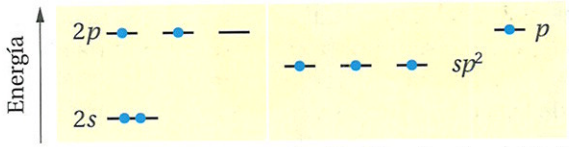
TABLA 3.1 COMPARACIÓN ENTRE LOS ENLACES C—C Y C=C

Propiedad	C—C	C=C
1. Número de átomos unidos a un carbono	4 (tetraédrico)	3 (trigonal)
2. Rotación	relativamente libre	impedida
3. Geometría	Son posibles muchas conformaciones pero se prefiere la alternada	plana
4. Ángulo de enlace	109,5°	120°
5. Longitud de enlace	1,54 Å	1,34 Å

3.4 Modelo orbital de un doble enlace; el enlace pi

En la Figura 3.2 se muestra lo que sucede con los orbitales atómicos del carbono para acomodarse a enlaces trigonales y para unirse solamente a otros tres átomos. La primera parte de esta figura es exactamente igual que la de la Figura 1.6 (p. 29). Pero ahora se combinan solamente *tres* de los orbitales, para formar *tres* **orbitales híbridos sp^2** *equivalentes* (reciben el nombre sp^2 porque se forman por combinación de un orbital *s* y dos orbitales *p*). Estos orbitales se encuentran en un plano y están dirigidos a los vértices de un triángulo equilátero. El ángulo entre ellos es de 120°. Se prefiere este ángulo porque la repulsión entre los electrones de cada orbital se reduce al mínimo. Tres electrones de valencia se encuentran en los tres orbitales sp^2. El cuarto electrón de valencia se encuentra en el orbital 2*p* restante, cuyo eje es perpendicular al plano formado por los tres orbitales híbridos sp^2 (véase Figura 3.3).

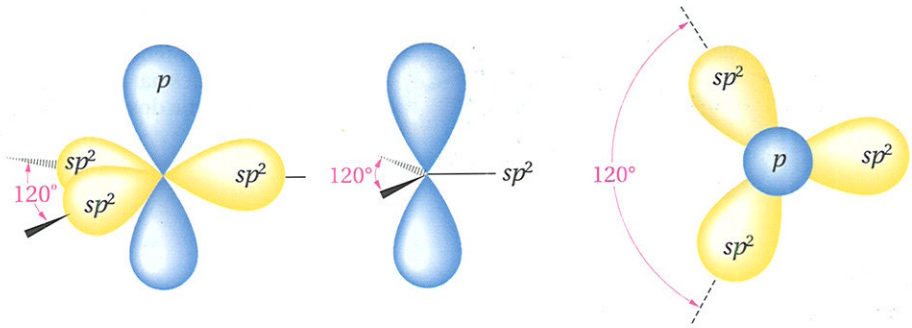
Los **orbitales con hibridación sp^2** tienen una parte de carácter s y dos partes de carácter *p*, y se orientan hacia los tres vértices de un triángulo equilátero. El ángulo entre dos orbitales sp^2 es de 120°.



Orbitales atómicos del carbono

El orbital 2*s* y los dos orbitales 2*p* se combinan para formar tres orbitales híbridos sp^2, dejando un electrón todavía en un orbital *p*.

FIGURA 3.2
Orbitales de carbono sin hibridar frente a orbitales con hibridación sp^2.



vista lateral

vista lateral con los orbitales sp^2 representados por enlaces

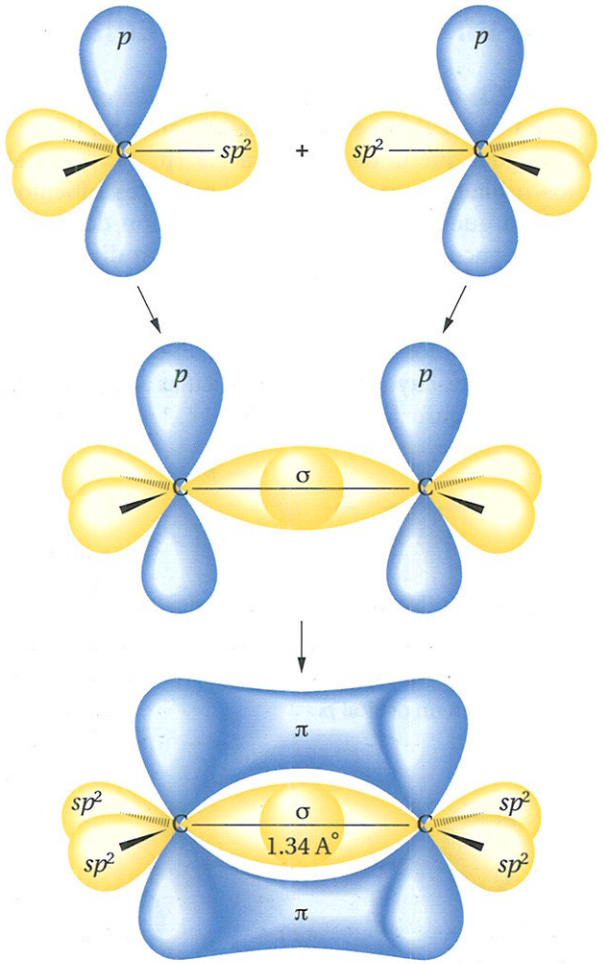
vista desde arriba

FIGURA 3.3
Carbono trigonal con los tres orbitales híbridos sp^2 en un plano con ángulos de 120° entre ellos. El orbital *p* restante es perpendicular a los orbitales sp^2. Cada orbital sp^2 tiene un pequeño lóbulo en la parte de atrás, que se ha omitido para facilitar su representación.

Se va a analizar ahora lo que sucede cuando dos carbonos con hibridación sp^2 se unen para formar un doble enlace. Se puede imaginar que el proceso ocurre por pasos (Figura 3.4). Uno de los dos enlaces, formado por solapamiento *frontal* de dos orbitales sp^2, es un **enlace sigma** (σ) (p. 28). El segundo enlace del doble enlace se forma de manera diferente. Si los dos carbonos están alineados con los orbitales *p* de cada carbono en ejes paralelos puede producirse un solapamiento lateral, como se muestra en la parte inferior de la Figura 3.4. El enlace formado por el solapamiento lateral de orbitales *p* recibe el nombre de **enlace pi** (π). En la Figura 3.5 quedan resumidos los enlaces del etileno.

Un **enlace pi (π)** se forma por solapamiento lateral de orbitales *p* de átomos adyacentes.

FIGURA 3.4
Formación esquemática de un doble enlace carbono–carbono. Dos carbonos sp^2 forman un enlace sigma (σ) (resultado del solapamiento frontal de dos orbitales sp^2) y un enlace pi (π) (resultado del solapamiento lateral de dos orbitales p correctamente alineados).

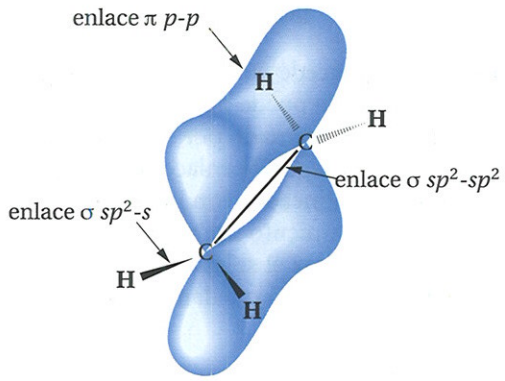


dos carbonos con hibridación sp^2 con sus orbitales p paralelos

el enlace σ se forma por solapamiento de dos orbitales sp^2 que contiene dos electrones

el enlace π se forma por solapamiento de dos orbitales paralelos que contiene dos electrones

FIGURA 3.5
Los enlaces del etileno consisten en un enlace σ carbono–carbono sp^2–sp^2, cuatro enlaces σ hidrógeno-carbono sp^2–s y un enlace π p–p.



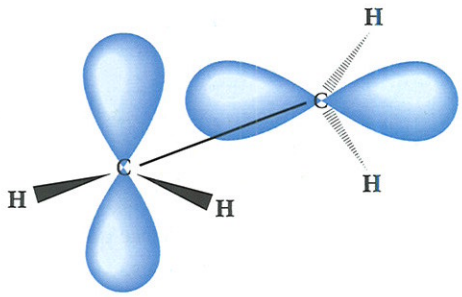


FIGURA 3.6
Una rotación de 90° de un carbono sp^2 con respecto al otro coloca a los orbitales *p* perpendiculares entre sí, de forma que no es posible ningún solapamiento (y, por lo tanto, ningún enlace π).

El modelo orbital explica los hechos que aparecen en la Tabla 3.1 con respecto a los dobles enlaces. La rotación en torno a un doble enlace se encuentra restringida porque, para que se pueda producir la rotación, se tendría que "romper" el enlace pi, como se muestra en la Figura 3.6. En el caso del etileno, se necesitan aproximadamente 62 kcal/mol (259 kj/mol) para romper el enlace pi, mucha más energía térmica que la disponible a temperatura ambiente. Con el enlace pi intacto, los orbitales sp^2 de los dos carbonos forman un solo plano. El ángulo de 120° entre dichos orbitales reduce al mínimo la repulsión entre sus electrones. Finalmente, el doble enlace carbono–carbono es más corto que el enlace sencillo carbono–carbono debido a que los dos pares de electrones compartidos mantienen a los núcleos más cercanos que en el caso de un solo par de electrones.

En resumen, según el modelo orbital, un doble enlace carbono–carbono consiste en un enlace sigma y en un enlace pi. Los dos electrones del enlace sigma se localizan a lo largo del eje internuclear; los dos electrones del enlace pi se hallan en una región espacial que se encuentra por encima y por debajo del plano formado por los dos carbonos y los cuatro átomos enlazados. Los electrones π están más expuestos que los electrones σ y, como se verá, pueden ser atacados por varios reactivos que necesitan electrones (véase Figura 3.7).

Pero antes de considerar las reacciones de los dobles enlaces, se va a analizar un importante resultado acerca de la restricción en la rotación en torno a los dobles enlaces.

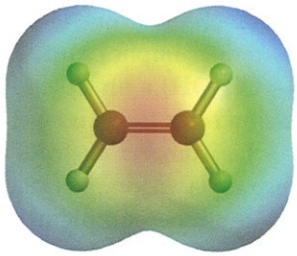
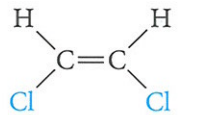


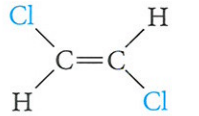
FIGURA 3.7
Mapa de potencial electrostático del etileno mostrando la accesibilidad de los electrones pi (rojos) para los reactivos que buscan electrones.

3.5 Isomería *cis-trans* en los alquenos

Debido a que la rotación de dobles enlaces carbono–carbono está restringida, en algunos alquenos sustituidos es posible la isomería *cis-trans* (isomería geométrica). Por ejemplo, el 1,2-dicloroeteno se presenta en dos formas diferentes:



cis-1,2-dicloroeteno
p.e. 60°C, p.f. −80°C



trans-1,2-dicloroeteno
p.e. 47°C, p.f. −50°C

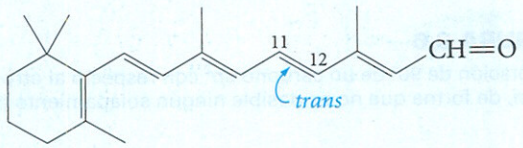
Estos estereoisómeros *no* pueden interconvertirse por rotación en torno al doble enlace a temperatura ambiente. Al igual que los isómeros *cis-trans* de los cicloalcanos, son estereoisómeros configuracionales y pueden separarse el uno del otro por destilación, aprovechando la diferencia en sus puntos de ebullición.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

La química de la visión

En las moléculas orgánicas se asocia generalmente el color con sistemas extendidos de dobles enlaces conjugados. Un buen ejemplo de ello lo constituye el **β-caroteno,** pigmento de color amarillo anaranjado que se encuentra en las zanahorias y en muchas otras plantas. Este hidrocarburo $C_{40}H_{56}$ tiene 11 dobles enlaces carbono–carbono conjugados. Es el precursor biológico de la **vitamina A,** un alcohol no saturado C_{20} (también llamado retinol) que en su momento se convierte en la sustancia clave 11-***cis*-retinal,** involucrada en la visión. En la Figura 3.8 se puede observar que la conversión de la vitamina A al 11-*cis*-retinal implica tanto la oxidación del grupo hidroxilo (—CH_2OH) a un aldehído (—CH=O), como la isomerización *trans* ⟶ *cis* en el doble enlace C_{11}—C_{12}.

La isomería *cis-trans* juega un papel clave en el proceso de la visión. Las células bastoncillos de la retina del ojo contienen un pigmento rojo sensible a la luz llamado rodopsina. Este pigmento consiste en la proteína opsina combinada en su centro activo con el 11-*cis*-retinal. Cuando la rodopsina absorve luz visible con la energía apropiada, el complejo *cis*-retinal se convierte al *isómero trans*. Este proceso ocurre increíblemente rápido, tomando solo algunos picosegundos (10^{-12} segundos). Al analizar las estructuras puede verse que los isómeros *cis* y *trans* tienen formas muy diferentes.



trans-retinal

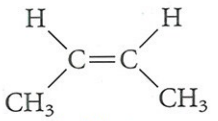
El complejo formado por el *trans*-retinal con la opsina (llamado metarrodopsina-II) es menos estable que el complejo con el *cis*-retinal y se disocia en opsina y *trans*-retinal. El cambio de la geometría desencadena una respuesta nerviosa de las células bastoncillos que se transmite al cerebro y se percibe como visión.

Si esto fuera todo lo que sucediese, la visión duraría sólo unos momentos, debido a que todo el 11-*cis*-retinal en las células de bastoncillos se consumiría rápidamente. Por suerte, la enzima *retinal isomerasa,* en presencia de luz, convierte el *trans*-retinal en el isómero 11-*cis*, de modo que el ciclo se repite. Igual de rápido que el sistema de la visión, los iones de calcio en las células y su control a través de la membrana se recupera después de la exposición a la luz.

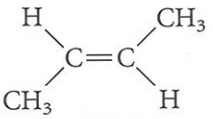
EJEMPLO 3.3

¿Existe isomería *cis-trans* paral 1-buteno y el para el 2-buteno?

SOLUCIÓN Solamente el 2-buteno presenta isomería *cis-trans.*



cis-2-buteno
p.e. 3,7°C, p.f. −139°C



trans-2-buteno
p.e. 0,3°C, p.f. −106°C

En el 1-buteno, el carbono-1 tiene dos átomos de hidrógeno idénticos unidos a él; Por lo tanto, sólo es posible una estructura.

También son mediadores en la adaptación de las células a los diferentes niveles de luz. La secuencia siguiente resume el ciclo visual:

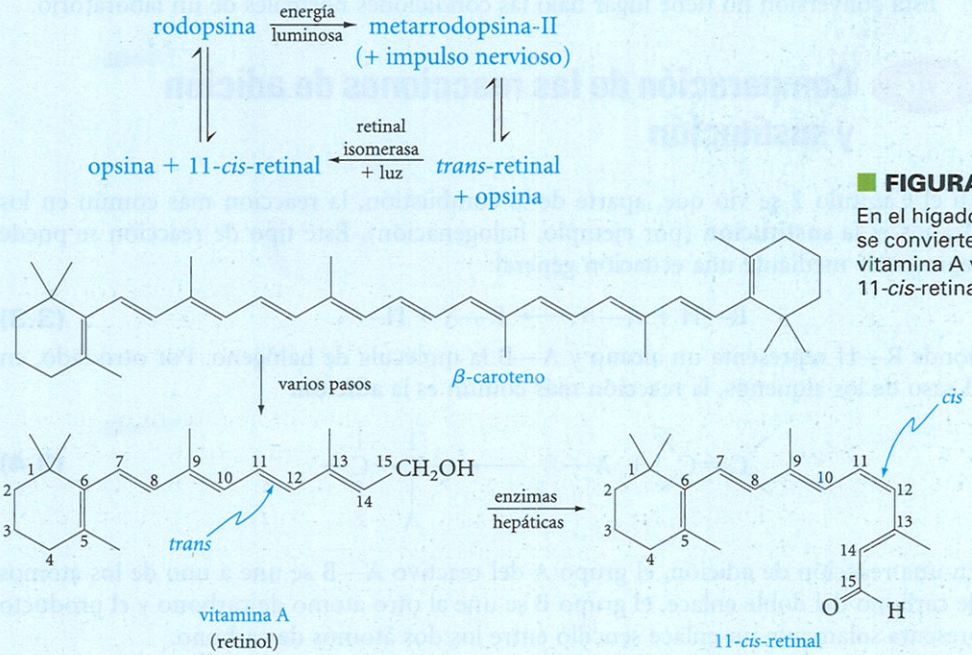
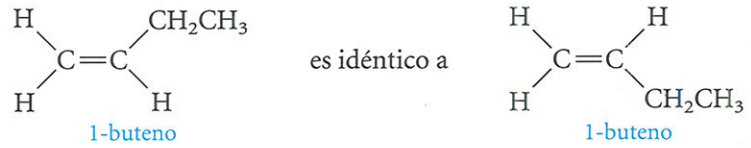


FIGURA 3.8
En el hígado, el β-caroteno se convierte primero en vitamina A y después en 11-*cis*-retinal.

Esta representación está simplificada, ya que en realidad hay algunos intermediarios adicionales entre la rodopsina y la forma totalmente disociada en *trans*-retinal y opsina.

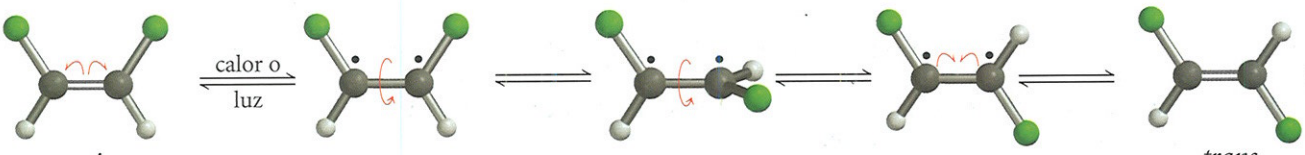


Para que exista isomería *cis-trans* en los alquenos, *cada* carbono del doble enlace debe tener enlazados dos átomos o grupos de átomos diferentes.

PROBLEMA 3.6 ¿Cuáles de los siguientes compuestos pueden presentar isomería *cis-trans*? Dibuje sus estructuras.

a. propeno.
b. 3-hexeno.
c. 2-metil-2-buteno.
d. 2-hexeno.

Los isómeros geométricos de los alquenos se pueden interconvertir si se suministra la energía suficiente para romper el enlace pi, lo que permite la rotación en torno al enlace sigma restante, algo más fuerte, (Ecuación 3.2). La energía requerida puede tomarse en forma de luz o de calor.



cis *trans* **(3.2)**

Esta conversión no tiene lugar bajo las condiciones normales de un laboratorio.

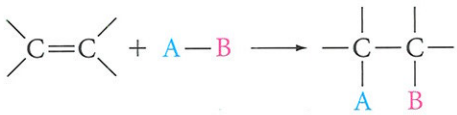
3.6 Comparación de las reacciones de adición y sustitución

En el Capítulo 2 se vio que, aparte de la combustión, la reacción más común en los alcanos es la **sustitución** (por ejemplo, halogenación). Este tipo de reacción se puede representar mediante una ecuación general:

$$R{-}H + A{-}B \longrightarrow R{-}A + H{-}B \qquad \textbf{(3.3)}$$

donde R—H representa un alcano y A—B la molécula de halógeno. Por otro lado, en el caso de los alquenos, la reacción más común es la **adición:**

La reacción más común en los alquenos es **la adición** de un reactivo a los carbonos del doble enlace para dar un producto **con un enlace simple C—C.**



(3.4)

En una reacción de adición, el grupo A del reactivo A—B se une a uno de los átomos de carbono del doble enlace, el grupo B se une al otro átomo de carbono y el producto presenta solamente un enlace sencillo entre los dos átomos de carbono.

¿Cuáles son los cambios que ocurren en los enlaces durante una reacción de adición? El enlace pi del alqueno se rompe, al igual que el enlace sigma del reactivo. Se forman dos nuevos enlaces sigma. En otras palabras, se rompen un enlace pi y un enlace sigma y se forman dos enlaces sigma. Debido a que los enlaces sigma son, por lo general, más fuertes que los enlaces pi, la reacción neta es favorable.

PROBLEMA 3.7 ¿Por qué el enlace sigma entre dos átomos suele ser más fuerte que el enlace pi entre los dos mismos átomos?

3.7 Reacciones de adición polar

Muchos reactivos se adicionan a los dobles enlaces mediante un proceso polar en dos etapas. En esta sección, se van a analizar ejemplos de este tipo de reacciones, después de lo cual se se estudiarán algunos detalles del mecanismo de reacción.

3.7.a Adición de halógenos

Los alquenos adicionan fácilmente cloro o bromo.

$$CH_3CH{=}CHCH_3 + Cl_2 \longrightarrow CH_3CH(Cl){-}CHClCH_3 \qquad \textbf{(3.5)}$$

2-buteno, p.e. 1–4°C

2,3-diclorobutano, p.e. 117–119°C

$$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 + 2\,Br_2 \longrightarrow CH_2(Br){-}CH(Br){-}CH_2{-}CH(Br){-}CH_2(Br) \quad \textbf{(3.6)}$$

1,4-pentadieno
p.e. 26,0°C

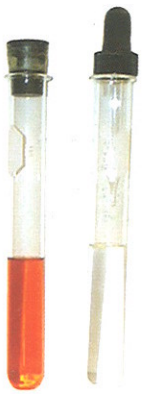
1,2,4,5-tetrabromopentano
p.f. 85–86°C

Por lo general, se disuelve el halógeno en algún disolvente inerte como el tri-o el tetracloro-metano y, después, esta disolución se adiciona gota a gota al alqueno. La reacción es casi instantánea a temperatura ambiente o incluso menor. No se requiere luz o calor, como en el caso de las reacciones de sustitución.

PROBLEMA 3.8 Escriba una ecuación para la reacción a temperatura ambiente del bromo con:

a. 1-buteno.
b. ciclohexeno.

La adición de bromo puede utilizarse como un test químico para identificar la presencia de insaturaciones en un compuesto orgánico. Las disoluciones de bromo en tetraclorometano son de color café-rojizo oscuro, mientras que los compuestos insaturados y los compuestos que forma el bromo son, por lo general, incoloros. Cuando la disolución de bromo se añade al compuesto insaturado, el color del bromo desaparece. Si el compuesto es saturado, no reaccionará con el bromo bajo estas condiciones y, por lo tanto, el color persistirá.



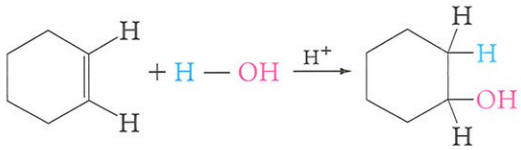
Adición de una disolución de bromo (rojo-marrón) a un hidrocarburo saturado (izquierda) y a un hidrocarburo insaturado (derecha).

3.7.b Adición de agua (hidratación)

Se puede adicionar agua a un alqueno siempre que exista un ácido como catalizador. El agua se adiciona como H—OH, y los productos formados son alcoholes.

$$CH_2{=}CH_2 + H{-}OH \xrightarrow{H^+} CH_2(H){-}CH_2(OH) \quad (\text{o } CH_3CH_2OH) \quad \textbf{(3.7)}$$

etanol



(3.8)

ciclohexeno
p.e. 83,0°C

ciclohexanol
p.e. 161,1°C

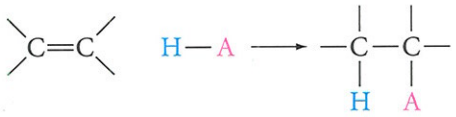
En este caso, se requiere un catalizador ácido debido a que la molécula neutra de agua no es lo suficientemente ácida para proporcionar los protones necesarios para iniciar la reacción. Los pasos del mecanismo para esta reacción se presentan más adelante en la Ecuación 3.20. La hidratación se utiliza industrialmente y, de vez en cuando, en el laboratorio para sintetizar alcoholes a partir de alquenos.

PROBLEMA 3.9 Escriba una ecuación para la adición de agua catalizada por ácido al:

a. ciclopenteno.
b. 2-buteno.

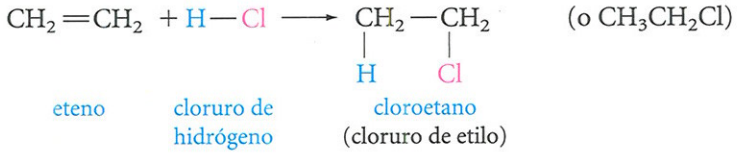
3.7.c Adición de ácidos

Se pueden adicionar una gran cantidad de ácidos al doble enlace de los alquenos. El ion hidrógeno (o protón) se adiciona a un carbono del doble enlace, y el resto del ácido se une al otro carbono.

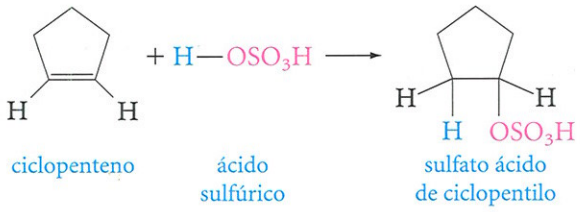


(3.9)

Entre los ácidos que se adicionan de este modo se encuentran los halogenuros de hidrógeno (HF, HCl, HBr, HI) y el ácido sulfúrico (**H-OSO3H**). A continuación se presentan dos ejemplos típicos:



(3.10)



(3.11)

PROBLEMA 3.10 Escriba una ecuación para cada una de las siguientes reacciones:

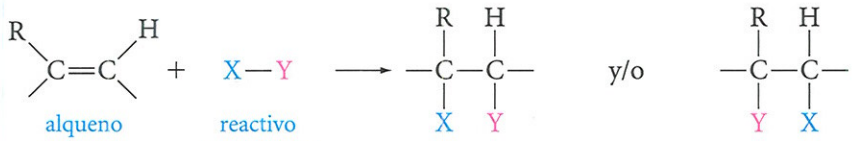
a. 2-buteno + HI.
b. ciclohexeno + HBr.

Antes de estudiar el mecanismo de las reacciones de adición, hay que introducir una complicación que se ha evitado en todos los ejemplos dados hasta ahora.

3.8 Adición de reactivos no simétricos a alquenos no simétricos: Regla de Markovnikov

Los productos de adición de **reactivos no simétricos** a **alquenos no simétricos** se denominan **regioisómeros.** Las adiciones **regioespecíficas** producen un sólo regioisómero. Las adiciones **regioselectivas** producen principalmente un regioisómero.

Tanto los reactivos como los alquenos se pueden clasificar, respecto a las reacciones de adición, como **simétricos** o **no simétricos.** La Tabla 3.2 ilustra lo que esto significa. Si un reactivo y\o un alqueno son simétricos, sólo es posible un producto de adición. Si se revisan todas las ecuaciones y problemas de reacciones de adición mencionados hasta ahora, se verá que, en todos los casos, el alqueno o el reactivo (o ambos) eran simétricos. Pero si el reactivo *y* el alqueno son *no simétricos,* en principio se pueden obtener dos productos.



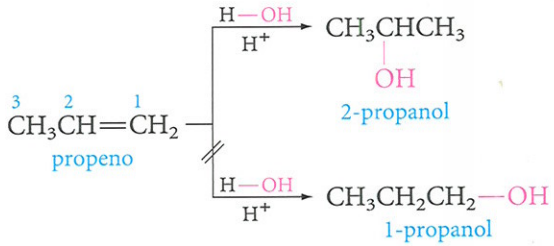
(3.12)

En algunas ocasiones, los productos de la Ecuación 3.12 reciben el nombre de **regioisómeros.** Si una reacción de este tipo produce *sólo uno* de los dos posibles regioisómeros, se dice que es **regioespecífica.** Si se obtiene *principalmente uno de los* productos, se dice que es **regioselectiva.**

TABLA 3.2 CLASIFICACIÓN DE REACTIVOS Y ALQUENOS POR SU SIMETRÍA CON RESPETO A LAS REACCIONES DE ADICIÓN

	Simétricos	No simétricos
Reactivos	Br—Br Cl—Cl H—H	H—Br H—OH H—OSO_3H
Alquenos	$CH_2{=}CH_2$	$CH_3CH{=}CH_2$
	plano de simetría	sin plano de simetría

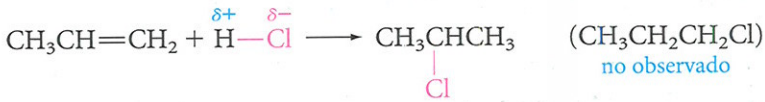
Consideremos como ejemplo específico la adición del agua al propeno, catalizada por ácido. En principio, podrán formarse dos productos: 1-propanol o 2-propanol.



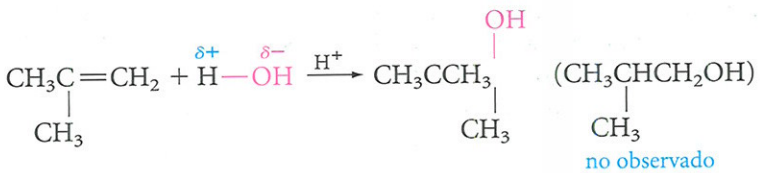
(3.13)

Es decir, el hidrógeno del agua podría adicionarse al C-1 y el grupo hidroxilo al C-2 del propeno, o viceversa. Cuando se lleva a cabo experimentalmente esta reacción, *sólo se observa un producto. La adición es regioespecífica, y el único producto es el 2-propanol.*

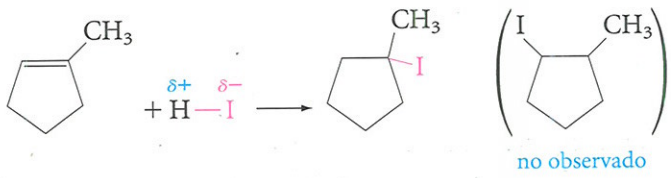
La mayor parte de las reacciones de adición a alquenos muestran una preferencia similar para la formación de sólo (o principalmente) uno de los dos productos de adición posibles. A continuación se presentan algunos ejemplos.



(3.14)



(3.15)



(3.16)

Como puede observarse todos los reactivos son polares, con un extremo positivo y otro negativo. Después del estudio de un gran número de reacciones de adición, el químico ruso Vladimir Markovnikov formuló la siguiente regla hace más de 100 años: *cuando un reactivo no simétrico se adiciona a un alqueno no simétrico, la parte electropositiva del reactivo se une al carbono del doble enlace que tiene el mayor número de átomos de hidrógeno unidos a él**.

PROBLEMA 3.11 Utilice la regla de Markovnikov para predecir qué regioisómero predominará en cada una de las siguientes reacciones:

a. 1-buteno + HCl.
b. 2-metil-2-buteno + H_2O (catalizador H^+).

PROBLEMA 3.12 ¿Cuáles son los dos posibles productos de la adición de HCl al 2-penteno? ¿Cabría esperar que la reacción fuera regioespecífica?

A continuación se va a desarrollar una explicación razonada para la regla de Markovnikov en términos de la teoría química moderna.

3.9 Mecanismo de adición electrófila a alquenos

Los electrones pi de un doble enlace están más expuestos al ataque de un reactivo que los electrones sigma. El enlace π es también más débil que el enlace σ. Por lo tanto los electrones pi, son los que intervienen en las adiciones a alquenos. El doble enlace puede actuar como un dador de electrones pi a un reactivo deficiente en electrones (véase Figura 3.7, p. 81).

Los **electrófilos** son reactivos pobres en electrones; buscan electrones. Los **nucleófilos** son reactivos ricos en electrones; forman enlaces por donación de electrones a electrófilos.

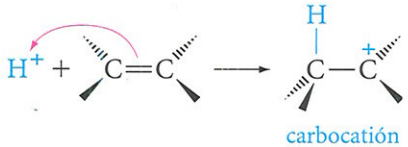
Los reactivos polares se pueden clasificar como **electrófilos** o **nucleófilos.** Los electrófilos (literalmente, amantes de electrones) son reactivos pobres en electrones; en las reacciones con alguna otra molécula, los buscan. A menudo son iones positivos (cationes) o cualquier otra especie deficitaria en electrones. Los nucleófilos (literalmente, amantes de núcleos), por otro lado, son ricos en electrones; forman enlaces por donación de electrones a un electrofilo.



(3.17)

A continuación se va a analizar el mecanismo de una adición polar a un doble enlace carbono–carbono, concretamente la adición de ácidos a alquenos. El doble enlace carbono–carbono, debido a la presencia de sus electrones pi, es un nucleófilo. El protón (H^+) es el electrófilo atacante. Al aproximarse el protón al enlace π, se utilizan los dos electrones pi para formar un enlace σ entre el protón y uno de los dos átomos de carbono. Debido a que este enlace utiliza los dos electrones pi, el otro carbono adquiere una carga positiva, formando un **carbocatión**.

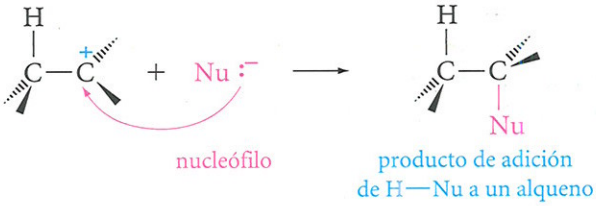
Un **carbocatión** es un átomo de carbono cargado positivamente unido a otros tres átomos.



(3.18)

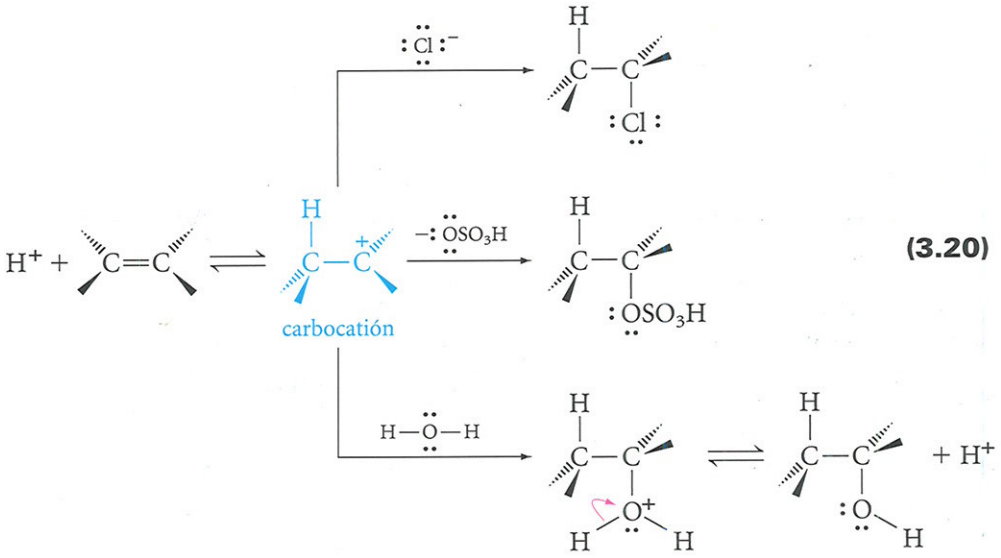
*En realidad, Markovnikov estableció la regla de manera un poco diferente. La forma dada aquí es más fácil de recordar y aplicar. Para un artículo histórico muy interesante sobre lo que dijo en realidad, cuándo lo dijo y cómo se deletrea su nombre, véase J. Tierney, *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 1053-54.

Sin embargo, los carbocationes resultantes son sumamente reactivos porque sólo tienen seis electrones (en vez de los ocho habituales) alrededor del carbono positivo. El carbocatión se combina rápidamente con alguna especie que pueda proporcionarle dos electrones, un nucleófilo.



(3.19)

Los siguientes ejemplos incluyen la adición de HCl, $HOSO_3H$ y HOH a alquenos:



(3.20)

En estas reacciones, primeramente se produce la adición del electrófilo H^+ al alqueno formándose un carbocatión. Después, el carbocatión se combina con un nucleófilo, en estos ejemplos, un ion cloruro, un ion bisulfato o una molécula de agua.

Para la mayoría de los alquenos, el primer paso de este proceso —la formación del carbocatión— es el paso más lento. El carbocatión resultante, por lo general, es tan reactivo que se combina muy rápidamente con el nucleófilo. *Como el primer paso de estas adiciones es el ataque por el electrófilo, el proceso completo recibe el nombre de* **reacción de adición electrófila.**

La reacción en la que se adiciona un electrófilo a un alqueno recibe el nombre de **reacción de adición electrófila.**

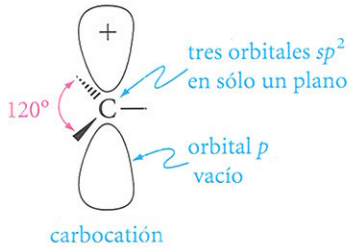
La adición electrófila de los halógenos Cl_2 y Br_2 a alquenos tiene lugar de manera similar. Aunque el mecanismo no sea idéntico al de los ácidos, los resultados finales son los mismos. Por ejemplo, cuando una molécula de Br2 se aproxima a un enlace pi de un alqueno, el enlace Br–Br comienza a polarizarse: $\overset{\delta+}{Br}—\overset{\delta-}{Br}$. El átomo de Br más cercano al enlace pi desarrolla una carga parcial positiva, convirtiéndose así en un electrófilo, mientras el otro átomo Br desarrolla una carga parcial negativa, transformándose en un nucleófilo. Aunque resulte imposible hablar de los productos, se produce una adición Markovnikov*.

*Consulte a su profesor si desea conocer el mecanismo detallado.

EJEMPLO 3.3

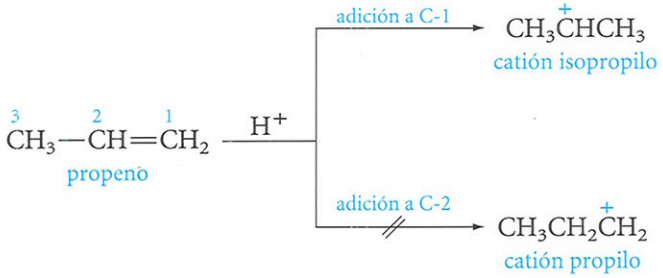
Ya que en las reacciones de adición electrófila a alquenos intervienen los carbocationes, resulta interesante entender los enlaces de estos intermediarios químicos. Describa en términos orbitálicos los enlaces en los carbocationes.

SOLUCIÓN El átomo de carbono se encuentra cargado positivamente y, por lo tanto, sólo tiene tres electrones de valencia para formar enlaces. Cada uno de estos electrones se encuentra en un orbital sp^2. Los tres orbitales sp^2 forman un plano con ángulos de 120° entre ellos, disposición que reduce al mínimo la repulsión entre los electrones de los tres enlaces. El orbital p restante es perpendicular al plano anteriormente mencionado y se encuentra vacante.



3.10 Explicación de la regla de Markovnikov

Para explicar la regla de Markovnikov, se va a considerar un ejemplo específico, la adición de H—Cl al propeno. El primer paso consiste en la adición de un protón al doble enlace. Esto puede ocurrir de dos modos, formándose un catión isopropilo o bien un catión propilo.

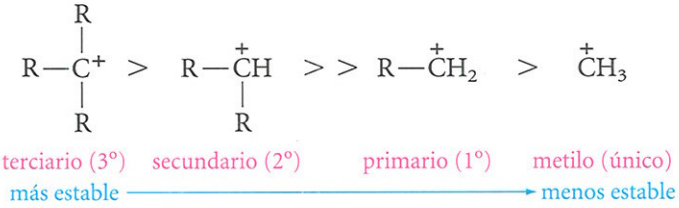


(3.21)

Esta etapa de la reacción determina ya la estructura del producto; cuando se combina con el ion cloruro, el catión isopropilo solamente puede formar 2-cloropropano, mientras que el catión propilo puede dar solamente 1-cloropropano. En realidad el único producto observado es el 2-cloropropano, con lo cual se concluye que el *protón se adiciona al C-1 para formar únicamente el cation isopropilo.* ¿Por qué?

Los carbocationes se clasifican como **primarios, secundarios** o **terciarios** según haya unidos al átomo de carbono cargado positivamente uno, dos o tres grupos R, respectivamente.

Los carbocationes se pueden clasificar como **terciarios, secundarios** o **primarios** en función de si el átomo de carbono positivo tiene unidos tres grupos orgánicos, dos o sólo un grupo. A través de muchos estudios, se ha establecido que la estabilidad de los carbocationes disminuye según el siguiente orden:



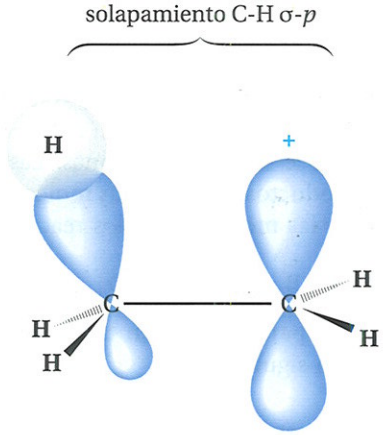
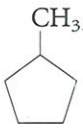


FIGURA 3.9
Los grupos Alquilo estabilizan los carbocationes cediendo densidad electrónica desde los enlaces sigma C—H y C—C, que pueden alinearse con el orbital *p* vacío del átomo de carbono cargado positivamente.

Una de las razones de este orden es el siguiente: un carbocatión será más estable cuando la carga positiva pueda dispersarse, o deslocalizarse, sobre varios átomos del ion en lugar de permanecer concentrada en un solo átomo de carbono. En los cationes alquilo, esta deslocalización tiene lugar mediante el flujo de densidad electrónica hacia el carbono positivo de los enlaces sigma C—H y C—C que pueden alinearse con el orbital *p* vacío del carbono cargado positivamente (Figura 3.9). Si el carbono positivo está rodeado por otros átomos de carbono (grupos alquilo) en vez de por átomos de hidrógeno, dispondrá de más enlaces C—H y C—C para proporcionar electrones que le ayuden a dispersar la carga. Esto constituye la razón principal para el orden de estabilidad observado en los carbocationes.

La regla de Markovnikov ahora se puede replantear en términos modernos y generalmente más útiles: *la adición electrófila de un reactivo no simétrico a un doble enlace no simétrico ocurre de la forma en que intervenga el carbocatión más estable.*

PROBLEMA 3.13 Clasifique cada uno de los carbocationes siguientes como primario, secundario o terciario:

a. $CH_3\overset{+}{C}HCH_2CH_3$. b. $(CH_3)_2\overset{+}{C}HCH_2$. c. 

PROBLEMA 3.14 ¿Cuál de los carbocationes del Problema 3.13 es el más estable y cuál el menos estable?

PROBLEMA 3.15 Escriba los pasos de las adiciones electrófilas de las ecuaciones 3.15 y 3.16 y, en cada caso, demuestre que la reacción ocurre por la vía del carbocatión más estable.

El análisis de la regla de Markovnikov conduce a dos preguntas generales muy importantes sobre las reacciones químicas: (1) ¿Bajo que condiciones es probable que ocurra una reacción? (2) ¿Con qué velocidad ocurre una reacción? Estas preguntas se analizarán brevemente en las dos próximas secciones antes de continuar el estudio de las reacciones de los alquenos.

3.11 Equilibrio de reacción: ¿Qué hace que una reacción tenga lugar?

Una reacción química puede darse en dos direcciones. Las moléculas de los reactivos pueden formar moléculas de productos, así como las moléculas de los productos pueden reaccionar para volver a formar las moléculas de los reactivos. Para la reacción*

$$aA + bB \rightleftharpoons cC + dD \qquad \textbf{(3.22)}$$

se describe el equilibrio químico para la reacción tanto hacia la derecha como hacia la izquierda a través de la ecuación siguiente:

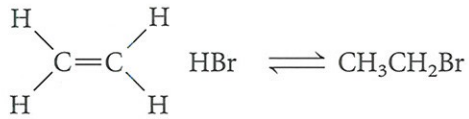
$$K_{eq} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \qquad \textbf{(3.23)}$$

La **constante de equilibrio,** K_{eq}, indica la dirección favorable para una reacción.

En esta ecuación, K_{eq}, **constante de equilibrio,** es igual al producto de las concentraciones de los productos dividido por el producto de las concentraciones de los reactivos. (Las letras pequeñas a, b, c y d representan los números de las moléculas de reactivos y productos en la ecuación de la reacción ajustada).

La constante de equilibrio indica la dirección favorable para la reacción. Si K_{eq} es mayor que 1, será favorable la formación de productos C y D, en lugar de la formación de reactivos A y B. La dirección preferida para la reacción es de izquierda a derecha. Por el contrario, si K_{eq} es menor que 1, la dirección de la reacción que resulta favorecida es de derecha a izquierda.

¿Qué es lo que determina si una reacción avanza hacia la derecha o hacia los productos? Una reacción ocurrirá cuando los productos tengan menor energía (sean más estables) que los reactivos. Una reacción en la cual los productos tengan más energía que los reactivos avanzará a la izquierda, hacia los reactivos. Cuando los productos tienen menos energía que los reactivos, durante el curso de la reacción se libera calor. Por ejemplo, cuando se agrega un ácido como el HBr al eteno se libera calor (Ecuación 3.24). Dicha reacción es **exotérmica**.



(3.24)

Una reacción **exotérmica** desprende energía en forma de calor; una reacción **endotérmica** absorbe energía en forma de calor. El término químico para el calor energético es **entalpía, H.**

Por otra parte, se debe proporcionar calor al etano para que produzca dos radicales de metilo (Ecuación 1.3) Esta reacción es **endotérmica** (absorbe calor). El término utilizado por los químicos para la energía calorífica es **entalpía** y se representa por el símbolo ***H***. La diferencia en entalpía entre productos y reactivos se representa por el símbolo ΔH (se pronuncia "delta H").

Para la adición de HBr al eteno, el producto (bromoetano) es más estable que los reactivos (eteno y HBr), por tanto la reacción se produce hacia la derecha. Para esta reacción, ΔH es negativo (se libera calor), *y* K_{eq} es mucho mayor que 1 (Figura 3.10a). Para la formación de dos radicales metilo a partir de etano, ΔH es positivo (se absorbe calor) y K_{eq} es mucho menor de 1 (Figura 3.10b)**.

*La doble flecha indica que esta reacción se produce en los dos sentidos hasta que alcanza el equilibrio químico.

En realidad, la entalpía no es el único factor que contribuye a la diferencia de energía entre los productos y los reactivos. Otro factor llamado **entropía, *S*, también contribuye a la diferencia de energía total, que se conoce como **diferencia de energía libre de Gibbs, *ΔG***, según la ecuación $\Delta G = \Delta H - T\,\Delta S$. Para la mayoría de las reacciones orgánicas, sin embargo, la contribución de la entropía es muy pequeña comparada con la contribución de la entalpía.

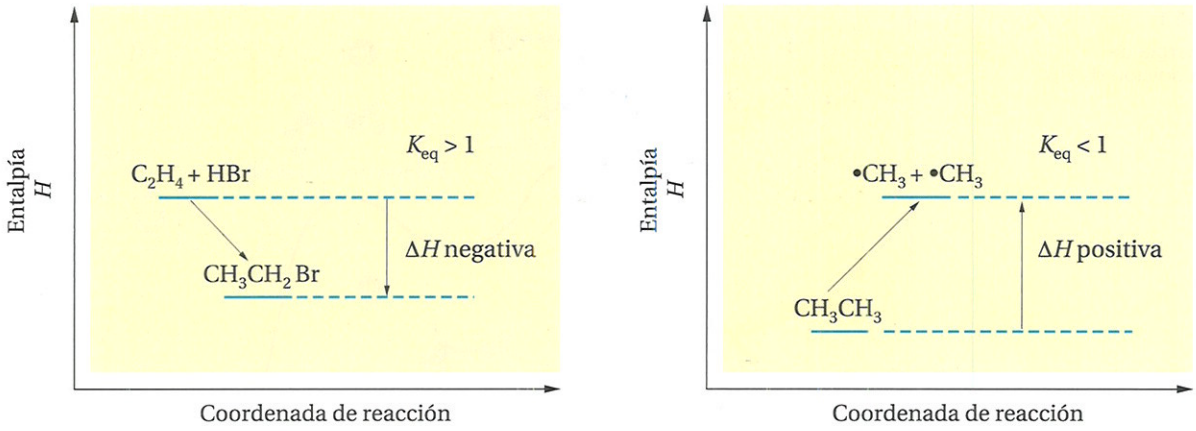


FIGURA 3.10

(a) Adición de HBr al eteno; el equilibrio de reacción está desplazado a la derecha. (b) Formación de radicales de metilo a partir del etano; el equilibrio de reacción está desplazado a la izquierda.

3.12 Velocidades de reacción: ¿Con qué velocidad tiene lugar una reacción?

La constante de equilibrio de una reacción indica si los productos de una reacción son más o menos estables que los reactivos. Sin embargo, *la constante de equilibrio no dice nada sobre la velocidad de una reacción.* Por ejemplo, la constante de equilibrio para la reacción de la gasolina con oxígeno es muy grande, pero la gasolina se puede manipular de forma segura en presencia de aire, ya que la reacción es muy lenta a no ser que se inicie suministrándole calor. La velocidad de adición de HBr al eteno es también muy lenta, a pesar de que la reacción es exotérmica.

Para que las moléculas reaccionen, deben chocar unas con otras con la energía suficiente y con la orientación adecuada para que se pueda producir la ruptura y la formación de enlaces. La energía que se requiere para este proceso representa una barrera para la reacción. Cuanto mayor es la barrera, más lenta es la reacción.

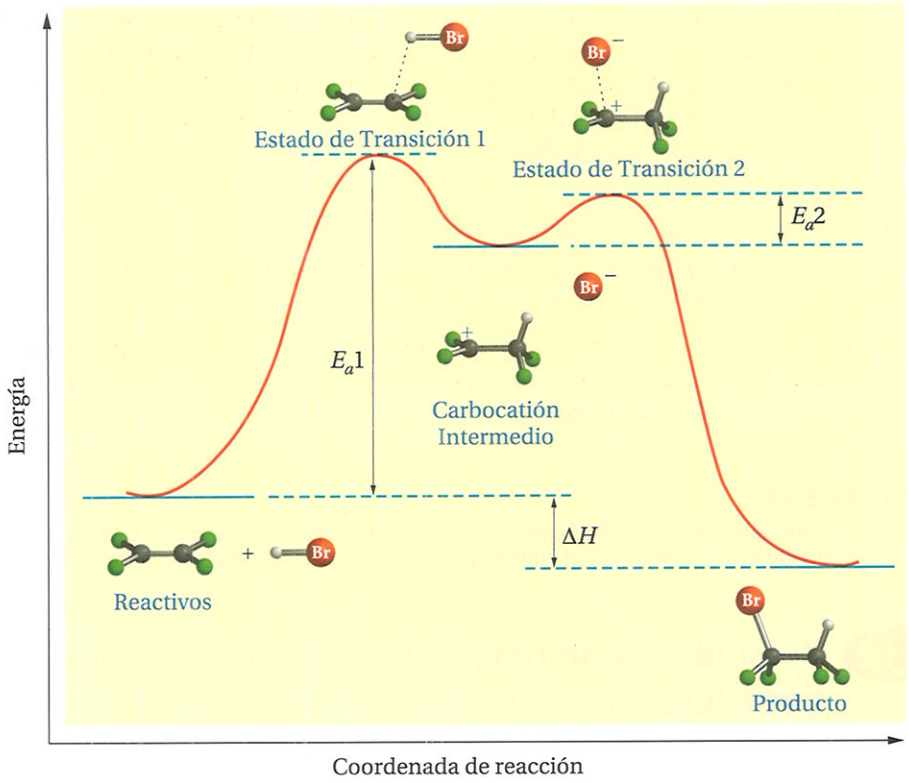
Los químicos usan **diagramas de energía de reacción** para mostrar los cambios que ocurren en el transcurso de una reacción. La Figura 3.11 muestra el diagrama de energía de reacción para la adición polar del ácido HBr al eteno (Ecuación 3.24). Esta reacción se lleva a cabo en dos pasos. En el primer paso, en el que se adiciona el protón al doble enlace, se rompe el enlace π del alqueno y se forma un enlace σ C—H, creando un carbocatión como producto intermedio. La energía inicial de los reactivos se muestra en la parte izquierda del diagrama. Conforme se comienza a romper el enlace π y se va formando el nuevo enlace σ, la estructura que forman los reactivos alcanza un máximo de energía. Esta estructura que tiene la energía máxima recibe el nombre de **estado de transición** para el primer paso. Es imposible aislar esta estructura, que continúa cambiando hasta formar totalmente el carbocatión, producto del primer paso.

La diferencia de energía entre el estado de transición y los reactivos se denomina **energía de activación, E_a.** Ésta es la energía que determina la velocidad de la reacción. Si E_a es grande, la reacción será lenta. Si E_a es pequeña, significa que la reacción ocurre rápidamente.

En el segundo paso de la reacción, se forma un nuevo enlace σ bromo–carbono. De nuevo, al aproximarse el ion bromuro al carbono cargado positivamente del carbocatión intermedio, se origina un aumento de energía hasta un máximo. La estructura correspondiente a este máximo de energía es el estado de transición del segundo paso. La diferencia de energía entre el carbocatión y este estado de transición es la energía de activación E_a para este paso. Esta estructura no se puede aislar y continúa cambiando hasta que se forma totalmente el enlace σ, completándose la formación del producto.

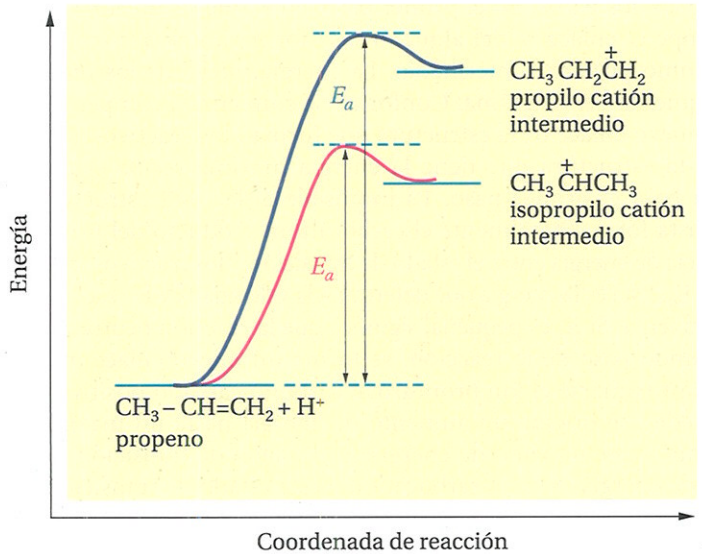
Un **diagrama de energía de reacción** muestra los cambios energéticos que ocurren en el transcurso de una reacción. Un **estado de transición** es una estructura con un máximo de energía para un determinado paso de una reacción. La **energía de activación, E_a,** es la diferencia en la energía de los reactivos y el estado de transición y determina la **velocidad de la reacción.**

FIGURA 3.11
Diagrama de energía de reacción para la adición de HBr a un alqueno.



En la Figura 3.11 se puede observar que aunque el producto final de la reacción tenga menor energía (ΔH) que los reactivos, estos deben superar dos barreras de energía (E_a1 y E_a2), una por cada paso de la reacción. Entre los dos estados de transición, el carbocatión intermediario se encuentra en un mínimo de energía, que es más alto que la energía de los reactivos o de los productos. El primer paso de la reacción es *endotérmica*, ya que el carbocatión intermediario que se produce tiene más energía que los reactivos. El segundo paso es exotérmico, ya que el producto tiene menor energía que el carbocatión. La reacción total es *exotérmica*, ya que el producto tiene menor energía que los reactivos.

FIGURA 3.12
Diagrama de energía de reacción para la formación de los cationes isopropilo y propilo a partir del propeno (Ecuación 3.21).

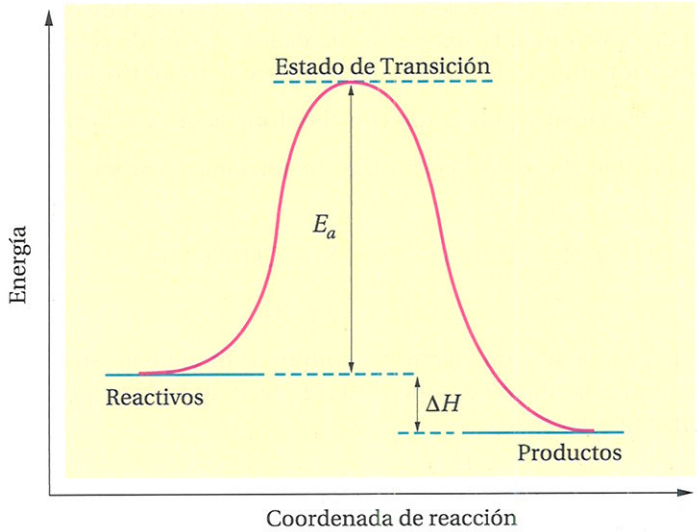


Sin embargo, la velocidad de la reacción está determinada por la barrera de energía más alta, E_a1. La segunda energía de activación, E_a2, es muy pequeña comparada con la energía de activación del primer paso. Por lo tanto, como se describió en la Sección 3.9, el primer paso es el más lento de los dos, y la velocidad de la reacción está determinada por la velocidad de este primer paso.

EJEMPLO 3.5

Dibuje un diagrama de energía de reacción para una reacción en un solo paso que sea muy lenta y ligeramente exotérmica.

SOLUCIÓN Una reacción muy lenta tiene una E_a grande, y una reacción ligeramente exotérmica tiene un valor de ΔH pequeño, negativo. Por tanto, el diagrama quedaría como se muestra a continuación:



PROBLEMA 3.16 Dibuje un diagrama de energía de reacción para una reacción en un solo paso que sea muy rápida y muy exotérmica.

PROBLEMA 3.17 Dibuje un diagrama de energía de reacción para una reacción en un solo paso que sea muy lenta y ligeramente endotérmica.

PROBLEMA 3.18 Dibuje un diagrama de energía de reacción para una reacción en dos pasos, cuyo primer paso sea endotérmico y el segundo exotérmico. Señale la posición de los reactivos, los estados de transición, el intermediario de reacción, las energías de activación y las diferencias de entalpía.

A continuación se verá la relación que existe entre la velocidad de reacción y la regla de Markovnikov. En las reacciones de adición electrófila, los carbocationes más estables se forman más rápido que los carbocationes menos estables. Esto ocurre porque los carbocationes más estables tienen menos energía que los menos estables; de aquí que la energía de activación E_a para la formación de carbocationes más estables también sea menor. Por ejemplo, tanto el catión isopropilo como el propilo se pueden formar a partir del propeno y un H^+ (Ecuación 3.21), pero el catión isopropilo tiene menos energía que el catión propilo (Figura 3.12). Por lo tanto, la formación del catión isopropilo tiene una energía de activación E_a inferior, y la formación de este carbocatión es más rápida que la del catión propilo. La regioselectividad de las adiciones electrófilas es, pues, el resultado de la competencia que existe en el primer paso, en el cual se forma a mayor velocidad el carbocatión más estable.

Un aumento de **temperatura** o el uso de un **catalizador** aumenta la velocidad de reacción.

Otros factores que afectan a la velocidad de reacción son la **temperatura** y los **catalizadores.** Cuando se calienta una reacción, generalmente aumenta su velocidad, pues el calor proporciona a las moléculas de los reactivos más energía para superar las barreras de energía de activación. Los catalizadores aceleran la reacción proporcionando un mecanismo o camino alternativo para la reacción, en el que la energía de activación es inferior. Las enzimas desempeñan este papel en las reacciones bioquímicas.

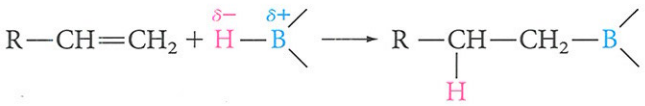
En las cinco próximas secciones, se continuará revisando las reacciones de los alquenos.

3.13 Hidroboración de alquenos

La **hidroboración** es la adición de H—B< a un alqueno.

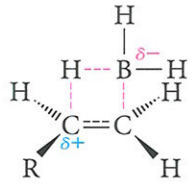
La **hidroboración** fue descubierta por el Profesor Herbert C. Brown (1912-2004). Esta reacción es tan útil en síntesis que el trabajo de Brown le llevó a conseguir el premio Nobel en 1979. Aquí se describirá sólo un ejemplo práctico de hidroboración, el cual es un método en dos pasos para la síntesis de alcoholes a partir de alquenos.

La hidroboración implica la adición de un enlace boro–hidrógeno a un alqueno. El enlace H—B< se encuentra polarizado con el hidrógeno $\delta-$ y el boro $\delta+$. La adición se produce de forma que el boro (el electrófilo) se adiciona al carbono menos sustituido.



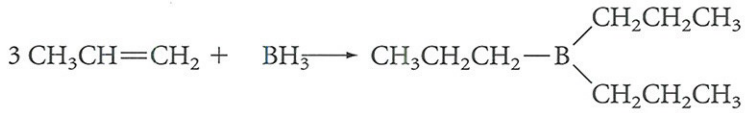
(3.25)

Así pues, se parece a la adición electrófila común a un alqueno siguiendo la regla de Markovnikov, aunque la adición es concertada (es decir, todas las rupturas y formaciones de enlaces ocurren en un paso).



estado de transición para la hidroboración

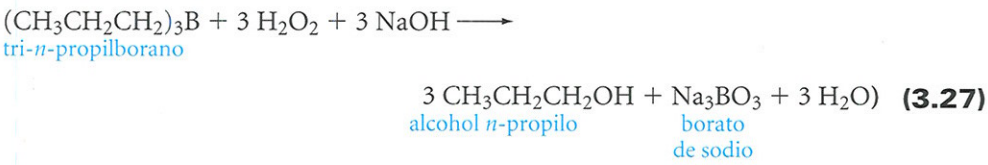
Debido a que una molécula de borano, BH_3, tiene tres enlaces B—H, puede reaccionar con tres moléculas de un alqueno. Por ejemplo, el propeno forma el tri-*n*-propilborano.



(3.26)

propeno borano tri-*n*-propilborano

Generalmente, no se pueden aislar los trialquilboranos obtenidos de este modo, sino que se tratan con algún otro reactivo para obtener el producto final deseado. Por ejemplo, los trialquilboranos se pueden oxidar con peróxido de hidrógeno para obtener alcoholes.

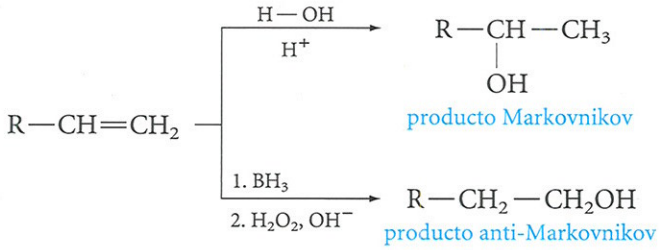


tri-*n*-propilborano

(3.27)

alcohol *n*-propilo borato de sodio

La gran ventaja de esta secuencia de hidroboración-oxidación consiste en que proporciona una ruta para obtener alcoholes que *no se podrían* obtener por la hidratación de alquenos catalizada por ácidos (véase Ecuación 3.13).

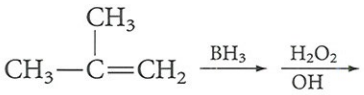


(3.28)

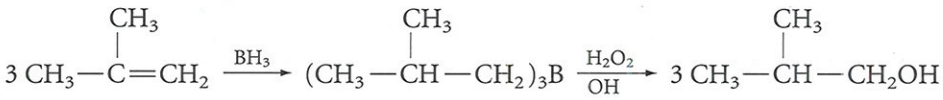
El resultado final de la secuencia de los dos pasos en la hidroboración *resulta* ser la adición de agua al doble enlace carbono–carbono de forma contraria al sentido de Markovnikov.

EJEMPLO 3.6

¿Qué alcohol se obtiene en esta secuencia?



SOLUCIÓN El boro se adiciona al carbono menos sustituido, y la oxidación produce el alcohol correspondiente. Compare este resultado con el de la Ecuación 3.15.



PROBLEMA 3.19 ¿Qué alcohol se obtendrá al aplicar la secuencia de hidroboración-oxidación al 2-metil-2-buteno?

PROBLEMA 3.20 ¿Que alqueno se necesita para obtener a través de

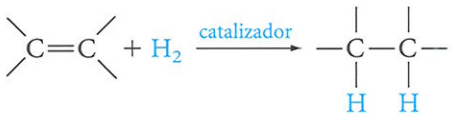


—CH_2CH_2OH la secuencia de hidroboración–oxidación? ¿Qué producto daría este alqueno con la hidratación ácido catalizada?

3.14 Adición de hidrógeno

El hidrógeno se adiciona a los alquenos en presencia de un catalizador apropiado. Este proceso recibe el nombre de **hidrogenación.**

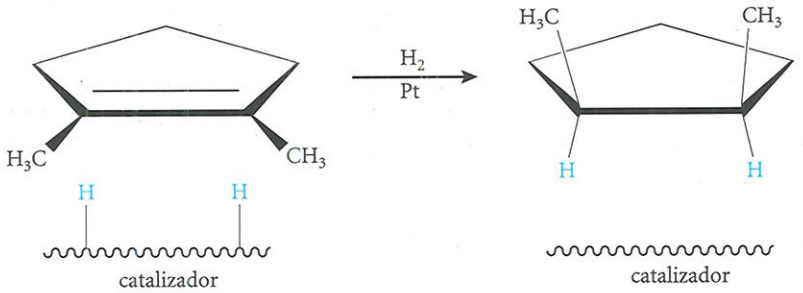
La **hidrogenación** es la adición de hidrógeno a un alqueno en presencia de un catalizador.



(3.29)

El catalizador, por lo general, suele ser un metal finamente dividido, como el níquel, el platino o el paladio. Estos metales adsorben el hidrógeno gaseoso sobre su superficie y activan el enlace hidrógeno–hidrógeno. Ambos átomos de hidrógeno se adicionan

normalmente sobre la superficie del catalizador a la misma cara del doble enlace. Por ejemplo, el 1,2-dimetilciclopentano produce principalmente *cis*-1,2-dimetilciclopentano.



(3.30)

La hidrogenación catalítica de dobles enlaces se usa comercialmente para convertir aceites vegetales en margarinas y otras grasas para cocina (Sección 15.2).

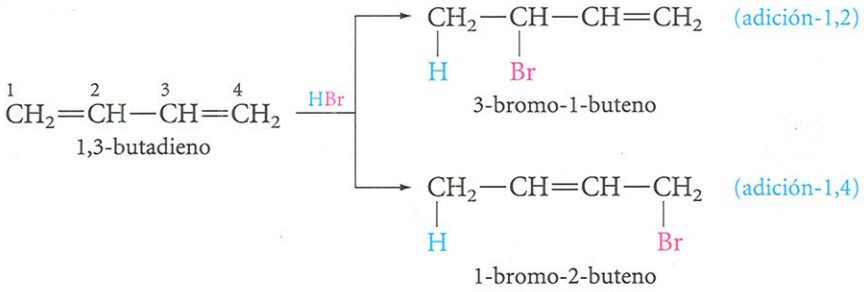
PROBLEMA 3.21 Escriba una ecuación para la hidrogenación catalítica de:

a. metilpropeno.
b. 1,2-dimetilciclohexeno.

3.15 Adición a sistemas conjugados

3.15.a Adición electrófila a dienos conjugados

La presencia de enlaces dobles y sencillos alternos en los sistemas conjugados tiene consecuencias especiales en sus reacciones de adición. Cuando se adiciona 1 mol de bromuro de hidrógeno y 1 mol de 1,3-butadieno, el resultado es bastante sorprendente. Se aíslan dos productos.

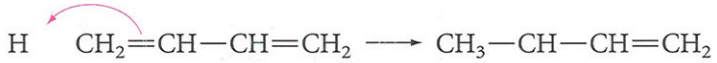


(3.31)

En las **adiciones-1,2,** se adiciona un reactivo al primer y segundo carbono de un dieno conjugado, mientras que en las **adiciones-1,4** se realiza sobre el primer y el cuarto carbono.

En uno de estos productos, el HBr se ha adicionado a uno de las dos enlaces dobles, y el otro doble enlace permanece en su posición original. Este es el producto de **adición-1,2.** En un principio no cabría esperar la presencia del otro producto. En él, el hidrógeno y el bromo se han unido a los carbonos 1 y 4 del dieno original, y aparece un nuevo doble enlace entre los carbonos 2 y 3. Este proceso se conoce como **adición-1,4**, y es bastante habitual en las adiciones electrófilas a sistemas conjugados. ¿Cómo se puede explicar esto?

En el primer paso, el protón se adiciona a un átomo de carbono terminal, según la regla de Markovnikov.

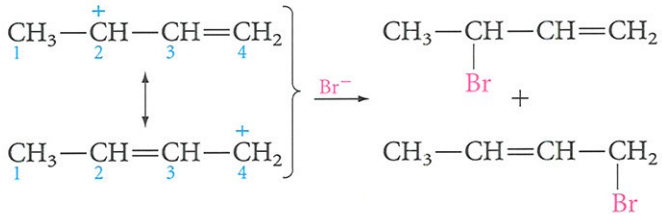


(3.32)

El carbocatión resultante puede estabilizarse por resonancia; de hecho, es un híbrido con dos estructuras resonantes contribuyentes (véase Sección 1.12).



La carga positiva está deslocalizada sobre los carbonos 2 y 4. Cuando, en el siguiente paso, el carbocatión reacciona con el ion bromuro (el nucleófilo), puede reaccionar con el carbono 2 para formar el producto de adición-1,2, o bien con el carbono-4 para obtener el producto de adición-1,4.

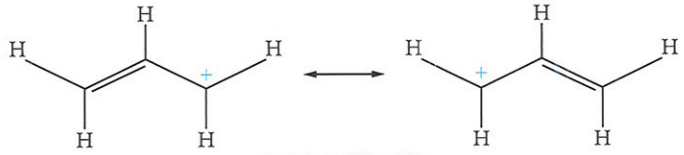


(3.33)

PROBLEMA 3.22 Explique por qué, en el primer paso de esta reacción, se adiciona el protón al C-1 (Ecuación 3.32) y no al C-2.

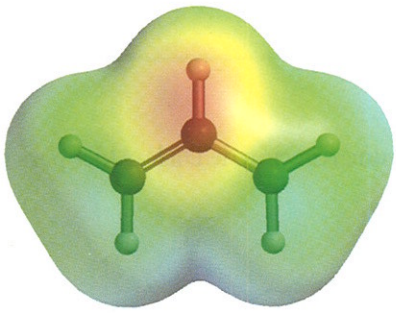
El carbocatión intermediario en estas reacciones es una sola especie, un híbrido de resonancia. Este tipo de carbocatión, con un doble enlace carbono–carbono adyacente al carbono positivo, se denomina **catión alílico**. El catión alilo de referencia, mostrado a continuación como híbrido de resonancia, es un carbocatión primario, pero más estable que otros iones primarios sencillos (como el propilo), debido a que su carga positiva está deslocalizada sobre los dos átomos de carbono de los extremos como se muestra en el mapa de potencial electrostático que acompaña a la Ecuación 3.34.

El **catión alílico** tiene un doble enlace carbono–carbono adyacente a un átomo de carbono cargado positivamente.



el carbocatión alilo

(3.34)

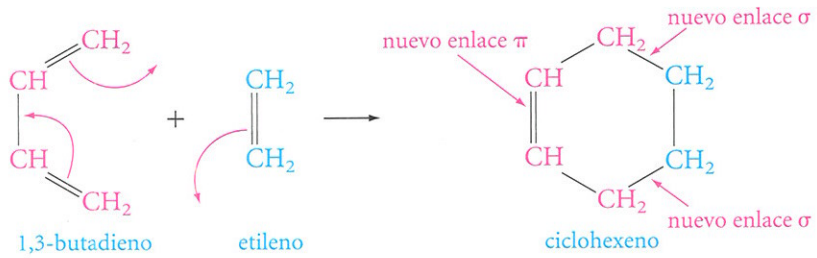


PROBLEMA 3.23 Dibuje las estructuras contribuyentes al híbrido de resonancia del cation 3-ciclopentenilo  .

PROBLEMA 3.24 Escriba una ecuación para los productos esperados de la adición-1,2 y la adición-1,4 del bromo, Br_2, al 1,3-butadieno.

3.15.b Cicloadición a dienos conjugados: La reacción de Diels-Alder

Los dienos conjugado sufren otro tipo de adiciones-1,4 cuando reaccionan con los alquenos (o los alquinos). El ejemplo más simple es la adición de etileno al 1,3-butadieno para formar ciclohexeno.

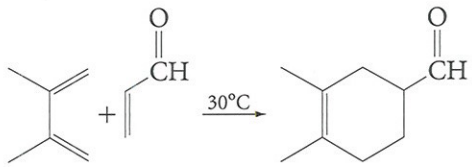


(3.35)

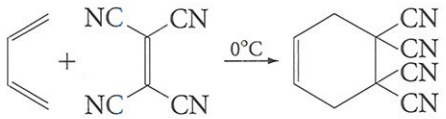
La reacción de Diels-Alder es la reacción de cicloadición entre un dieno conjugado y un dienófilo para formar un producto cíclico en el que tres enlaces pi se convierten en dos enlaces sigma y un nuevo enlace pi.

Esta reacción es un ejemplo de una **reacción de cicloadición**, una adición que origina un producto cíclico. A esta cicloadición, que convierte tres enlaces π en dos enlaces σ y un nuevo enlace π, se la conoce como **reacción de Diels-Alder** por sus descubridores, Otto Diels y Kurt Alder. Es tan útil para hacer compuestos cíclicos que sus descubridores ganaron el premio Nobel de química en 1950. Al igual que la hidroboración (Sección 3.13), esta reacción es *concertada*. Todas las rupturas y formaciones de enlaces ocurren al mismo tiempo.

Los dos reactivos son un **dieno** y un **dienófilo** (atracción por los dienos). El sencillo ejemplo de la Ecuación 3.35 no es característico de la mayoría de las reacciones de Diels-Alder ya que sólo ocurre a presión y con bajos rendimientos. Sin embargo, este tipo de reacción produce excelentes resultados a temperaturas moderadas si el dienófilo tiene unidos *grupos atractores de electrones**, como en los ejemplos siguientes:



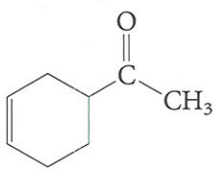
(3.36)



(3.37)

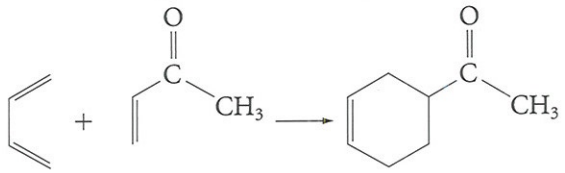
EJEMPLO 6.1

¿Cómo se podría utilizar una reacción de Diels-Alder para sintetizar el compuesto siguiente?



*Los grupos atractores de electrones son grupos de átomos que atraen electrones del enlace π, convirtiendo al alqueno en deficitario de electrones y, por tanto, haciéndolo más electrófilo hacia el dieno.

SOLUCIÓN Recorriendo el camino inverso, el doble enlace del producto era un enlace sencillo en el dieno de partida. Por lo tanto:



PROBLEMA 3.25 Muestre como se puede formar el limoneno (Figura 1.13) por una reacción de Diels-Alder del isopreno (2-metil-1,3-butadieno) consigo mismo.

PROBLEMA 3.26 Dibuje la estructura del producto de cada una de las siguientes reacciones de cicloadición.

a.  $CH_2{=}CH{-}CN$.

b. $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 + NC{-}C{\equiv}C{-}CN$.

3.16 Adición de radicales libres; polietileno

Algunos reactivos se adicionan a los alquenos a través de un mecanismo de radicales libres en vez de por un mecanismo iónico. Desde un punto de vista comercial, las adiciones más importantes a través de radicales libres son aquellas que producen polímeros.

Un **polímero** es una molécula grande, por lo general con un peso molecular alto, que se forma a partir de pequeñas unidades que se repiten. La molécula simple de la cual se derivan las unidades que se repiten recibe el nombre de **monómero,** y el proceso por el cual el monómero se convierte en un polímero se denomina **polimerización.**

Un **polímero** es una molécula grande que contiene una unidad que se repite y que deriva de pequeñas moléculas llamadas **monómeros.** El proceso de formación de polímeros recibe el nombre de **polimerización.**

La polimerización del etileno a través de radicales libres produce **polietileno,** un material que es producido a gran escala (más de ocho billones de toneladas anuales únicamente en Estados Unidos). La reacción se lleva a cabo al calentar el etileno bajo presión y con un catalizador (Ecuación 3.38). ¿Cómo ocurre esta reacción?

$$\underset{\text{etileno}}{CH_2{=}CH_2} \xrightarrow[\text{1.000 atm, >100°C}]{\text{ROOR}} \underset{\substack{\text{polietileno}\\ (n\,=\,\text{varios miles})}}{\left(CH_2{-}CH_2\right)_n} \qquad \textbf{(3.38)}$$

Un tipo de catalizador bastante común en las polimerizaciones son los peróxidos orgánicos. El enlace sencillo O—O es débil y se rompe al calentarlo, de forma que cada uno de los oxígenos se queda con un electrón.

$$\underset{\text{peróxido orgánico}}{R{-}O{-}O{-}R} \xrightarrow{\text{calor}} \underset{\text{dos radicales}}{2\,R{-}O\cdot} \qquad \textbf{(3.39)}$$

Un radical catalizador se adiciona entonces al doble enlace carbono–carbono:

$$\underset{\substack{\text{radical}\\ \text{catalizador}}}{RO\cdot} \quad CH_2{=}CH_2 \longrightarrow RO{-}CH_2{-}\underset{\substack{\text{un carbono}\\ \text{con un radical libre}}}{\dot{C}H_2} \qquad \textbf{(3.40)}$$

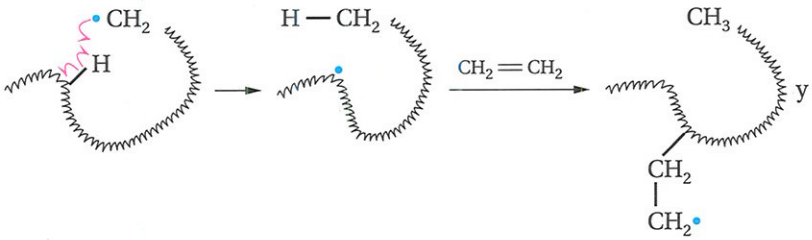
RO-CH2-CH2-CH2-CH2-

El resultado de esta adición es un carbono con un radical libre, que se puede adicionar a otra molécula de etileno, y a otra, y a otra, y así sucesivamente.

$$ROCH_2\dot{C}H_2 \xrightarrow{CH_2=CH_2} ROCH_2CH_2CH_2\dot{C}H_2 \xrightarrow{CH_2=CH_2} ROCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\dot{C}H_2 \quad \text{y así sucesivamente} \qquad \textbf{(3.41)}$$

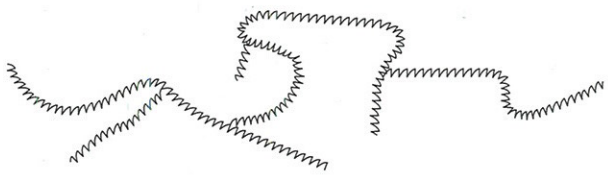
La longitud de la cadena de carbonos continúa creciendo hasta que ocurre alguna reacción de terminación de la cadena (quizás una combinación de dos radicales).

Cabe pensar que, de este modo, se forma sólo una cadena sencilla y larga, pero no siempre esto es así. La cadena de polímero "creciente" puede abstraer un átomo de hidrógeno del extremo posterior, por así decirlo, y causar una **bifurcación en la cadena.**



(3.42)

De esta manera, se forma una molécula gigantesca con algunas ramificaciones largas y otras cortas:



polietileno ramificado

El grado de ramificación de la cadena y muchas otras características de la estructura del polímero se suelen controlar a menudo mediante la selección del catalizador y las condiciones de reacción.

La molécula de polietileno es, en su mayoría, una molécula saturada a pesar de su nombre *(polietil**eno**)* y consiste principalmente en grupos CH_2 enlazados, pero con grupos CH en los puntos de ramificación y grupos CH_3 en los extremos de las ramificaciones. También contiene un grupo OR en un extremo que proviene del catalizador, pero ya que su peso molecular es muy elevado, este grupo OR constituye una mínima parte y, con respecto a las propiedades, es una fracción relativamente insignificante de la molécula.

El polietileno obtenido de este modo es transparente y se utiliza como material de embalaje y como película plástica (por ejemplo, para bolsas de congelados y de sandwiches).

En el Capítulo 14 se describen muchos otros polímeros, algunos de ellos obtenidos por el mismo proceso que se acaba de describir para el polietileno, y otros sintetizados por diferentes métodos.

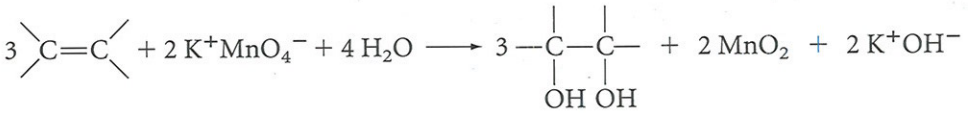
3.17 Oxidación de alquenos

En general, los alquenos se oxidan más fácilmente que los alcanos mediante agentes químicos oxidantes. Estos reactivos atacan a los electrones pi del doble enlace. Estas reacciones pueden ser de gran utilidad como pruebas químicas para detectar la presencia de un doble enlace o bien para su síntesis.

3.17.a Oxidación con permanganato; un ensayo químico

Los alquenos reaccionan con permanganato de potasio alcalino para formar **glicoles** (compuestos con dos grupos hidroxilos adyacentes).

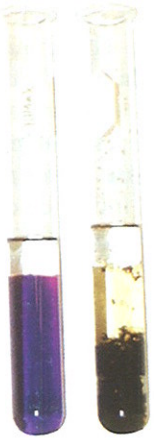
Los **glicoles** son compuestos con dos grupos hidroxilo en carbonos adyacentes.



(3.43)

alqueno — permanganato potásico (púrpura) — un glicol — dióxido de manganeso (marrón oscuro)

Según ocurre la reacción, el color púrpura del ion permanganato es sustituido por un precipitado marrón de dióxido de manganeso. Debido a este cambio de coloración, se puede utilizar esta reacción como una prueba química para distinguir alquenos de alcanos, los cuales normalmente no reaccionan.

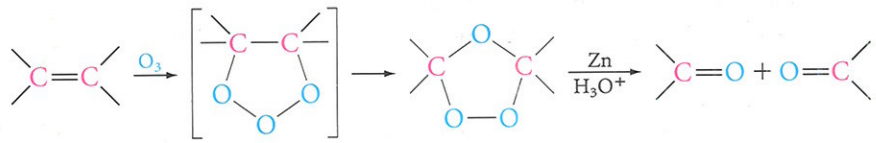


El hexano no reacciona con $KMnO_4$ púrpura (izquierda); el ciclohexeno (derecha) reacciona, produciendo un precipitado marrón oscuro de MnO_2.

PROBLEMA 3.27 Escriba una ecuación para la reacción del 2-buteno con permanganato potásico.

3.17.b Ozonolisis de alquenos

Los alquenos reaccionan rápidamente y cuantitativamente con el ozono, O_3. El ozono se genera al hacer pasar una corriente de oxígeno sobre una descarga eléctrica de alto voltaje. La corriente de gas generado se burbujea entonces a baja temperatura sobre una solución de alqueno en un disolvente inerte, como diclorometano. El primer producto, **molozónido,** se forma por cicloadición de los oxígenos de los extremos de la molécula de ozono al doble enlace carbono–carbono. Este producto sufre rápidamente una reorganización de átomos para formar un **ozónido.** Ya que estos productos pueden ser explosivos cuando se aíslan, por lo general se tratan directamente con un agente reductor, como es el zinc en ácido acuoso, para dar compuestos carbonílicos que son los productos aislados.



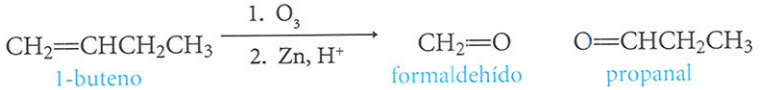
(3.44)

alqueno — molozónido — ozónido — dos grupos carbonílicos

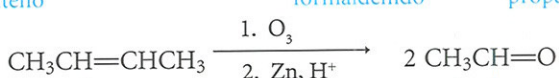
El resultado neto de esta reacción implica la ruptura del doble enlace del alqueno y la formación de dos dobles enlaces oxígeno–carbono (grupos carbonilo), uno con cada uno de los carbonos del doble enlace original. El proceso completo recibe el nombre de **ozonolisis.**

La **ozonolisis** es la oxidación de alquenos con el ozono para dar compuestos carbonílicos.

La ozonolisis se puede utilizar para localizar la posición de un doble enlace. Por ejemplo, la ozonolisis del 1-buteno produce dos aldehídos diferentes, mientras que el 2-buteno produce solamente un aldehído.



1-buteno — formaldehído — propanal **(3.45)**



2-buteno — etanal **(3.46)**

Utilizando la ozonolisis, se puede saber fácilmente qué isómero del buteno es cada uno. Al trabajar en sentido contrario, partiendo de las estructuras de los productos de la ozonolisis, se puede deducir la estructura de un alqueno desconocido.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

El etileno: Materia prima y hormona de las plantas

El etileno es el más sencillo de los alquenos y ocupa el primer lugar en producción industrial entre las sustancias químicas orgánicas. La producción anual de etileno en EE UU es superior a 25 millones de toneladas. El propeno ocupa el segundo lugar, con una producción aproximada a la mitad del etileno. ¿Cómo se produce el etileno y para qué se utiliza? La mayor parte de los hidrocarburos pueden someterse al proceso de "craqueo" para dar etileno (véase "*Unas palabras acerca de...* El petróleo, la gasolina y el índice de octano" en pp. 108-109). En los Estados Unidos, la materia prima principal para este propósito es el etano.

$$CH_3CH_3 \xrightarrow{700\text{-}900^\circ C} CH_2{=}CH_2 + H_2$$

Una importante fracción del etileno industrial, se convierte en polietileno, como se describió en la Sección 3.16; debido a la reactividad del doble enlace carbono–carbono, el etileno también representa la materia prima clave para la manufactura de otras sustancias orgánicas industriales. En la Figura 3.13 se muestran 9 de las 50 principales sustancias orgánicas producidas a partir del etileno.

El etileno no sólo representa la fuente industrial más importante de otras sustancias químicas orgánicas, sino que también tiene ciertas propiedades bioquímicas que son cruciales para la agricultura. El etileno es una **hormona vegetal** que puede hacer germinar las semillas, florecer las flores, que maduren y caigan los frutos, y que las hojas y pétalos se marchiten y tomen color café. Las plantas lo producen de forma natural a partir del aminoácido metionina

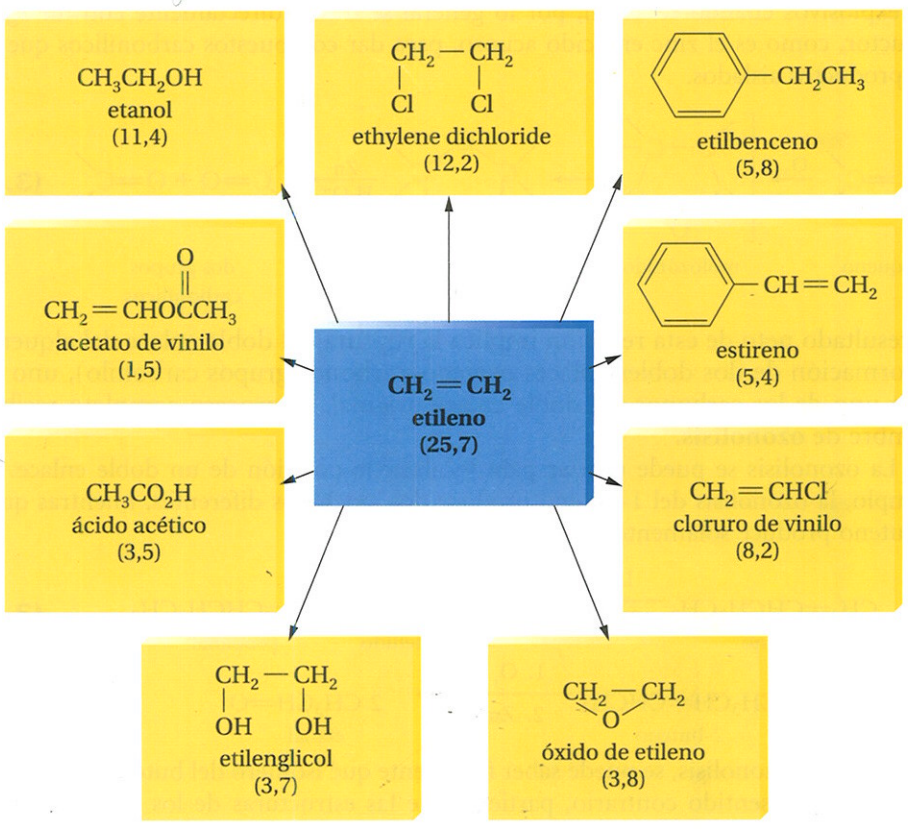
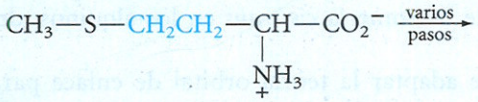
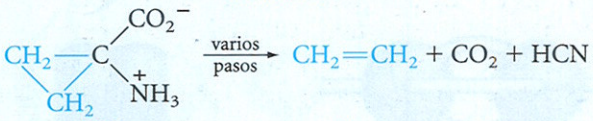


FIGURA 3.13
El etileno es el reactivo central para la formación de muchas sustancias químicas orgánicas a nivel industrial. Los números en paréntesis dan la producción reciente de estas sustancias químicas en *millones* de toneladas, en Estados Unidos.

para formar un aminoácido cíclico poco común, *el ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico (ACC)*, el cual, a través de varios pasos, se convierte en etileno.



metionina



ACC etileno

La forma biológica de actuación del etileno se está estudiando todavía

Los químicos han preparado compuestos sintéticos que pueden controlar la liberación de etileno en las plantas. Uno de estos compuestos es el ácido 2-cloroetilfosfónico, $ClCH_2CH_2PO(OH)_2$. Comercializado por la Dow Chemical bajo el nombre comercial *etrel,* es soluble al agua de donde las plantas lo toman, y entonces se convierte en etileno, cloruro y fosfato. Se utiliza comercialmente para inducir la maduración uniforme de frutos, como piñas y tomates, de forma que se pueda cosechar de manera eficiente la producción completa, como se muestra en la fotografía de la página anterior. El etileno también se utiliza como regulador del crecimiento de algunos cultivos, como el trigo, las manzanas, las cerezas y el algodón. Se utilizan cantidades muy pequeñas, ya que las plantas son muy sensibles al etileno y responden a concentraciones menores de 0,1 partes por millón de gas.

EJEMPLO 3.8

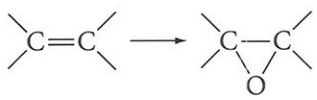
La ozonolisis de un alqueno produce cantidades iguales de acetona y formaldehído, $(CH_3)_2C{=}O$ y $CH_2{=}O$, respectivamente. Deduzca la estructura del alqueno.

SOLUCIÓN Conecte a través de un doble enlace los carbonos que se encuentran unidos al oxígeno en los productos de la ozonolisis. El alqueno es $(CH_3)_2C{=}CH_2$.

PROBLEMA 3.28 ¿Que alqueno formará únicamente acetona, $(CH_3)_2C{=}O$, como producto de la ozonolisis?

3.17.c Otras oxidaciones de los alquenos

Algunos reactivos pueden convertir los alquenos en epóxidos (Ecuación 3.47).



alqueno epóxido **(3.47)**

Esta reacción, así como la química de los epóxidos se detallan en el Capítulo 8.

Al igual que los alcanos (y todos los demás hidrocarburos), los alquenos pueden utilizarse como combustibles. Su combustión completa produce dióxido de carbono y agua.

$$C_nH_{2n} + \frac{3n}{2}\,O_2 \longrightarrow nCO_2 + nHO_2 \qquad \textbf{(3.48)}$$

3.18 Algunos aspectos acerca de los enlaces triples

En las secciones finales de este capítulo, se describen algunas características especiales de los triples enlaces y de los alquinos.

Un átomo de carbono que forma parte de un triple enlace se encuentra directamente unido, a sólo otros *dos* átomos, y el ángulo de enlace es de 180°. De esta forma, el acetileno es lineal, como se muestra en la Figura 3.14. La distancia del triple enlace carbono–carbono es aproximadamente 1,21 Å, considerablemente más corta que la de la mayoría de los dobles enlaces (1,34 Å) o de un enlace sencillo (1,54 Å). Aparentemente, los tres pares electrónicos que hay entre los dos carbonos están más próximos que en el caso de dos pares. No es posible la isomería *cis-trans* en los alquinos, debido a su geometría lineal.

Ahora se verá como se puede adaptar la teoría orbital de enlace para explicar estos hechos.

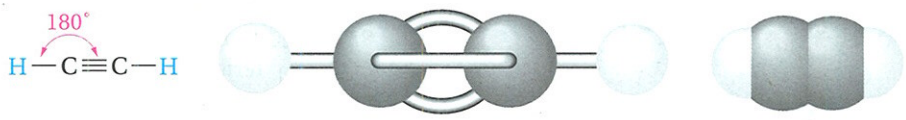


FIGURA 3.14
Modelos de acetileno, que muestran su linealidad.

3.19 Modelo orbital de un triple enlace

Los **orbitales híbridos *sp*** presentan la mitad de carácter *s* y la mitad de carácter *p*. El ángulo entre dos orbitales *sp* es de 180°.

El átomo de carbono en el acetileno se encuentra unido solamente a otros *dos* átomos. Por lo tanto, sólo es necesario combinar un orbital *s* con un orbital *p* para hacer dos **orbitales híbridos *sp*** (Figura 3.15). Estos orbitales se extienden en direcciones opuestas a partir del átomo de carbono. El ángulo entre los dos orbitales híbridos es de 180° para minimizar la repulsión de los electrones que se encuentran en ellos. En cada orbital híbrido, se coloca un electrón de valencia. Los dos electrones de valencia restantes ocupan dos orbitales *p* diferentes, que son perpendiculares entre sí, y también son perpendiculares a los orbitales híbridos *sp*.

En la Figura 3.16 se muestra la formación de un triple enlace a partir de dos carbonos con hibridación *sp*. El solapamiento frontal de dos orbitales *sp* forma un enlace sigma entre los dos carbonos, mientras que el solapamiento lateral de orbitales *p* correctamente alineados forma dos enlaces pi (designados como $\pi 1$ y $\pi 2$ en la figura). Este modelo explica perfectamente la linealidad de los acetilenos.

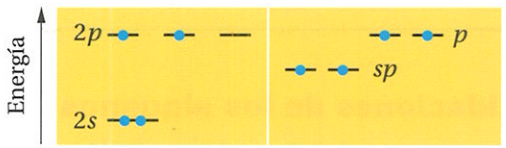
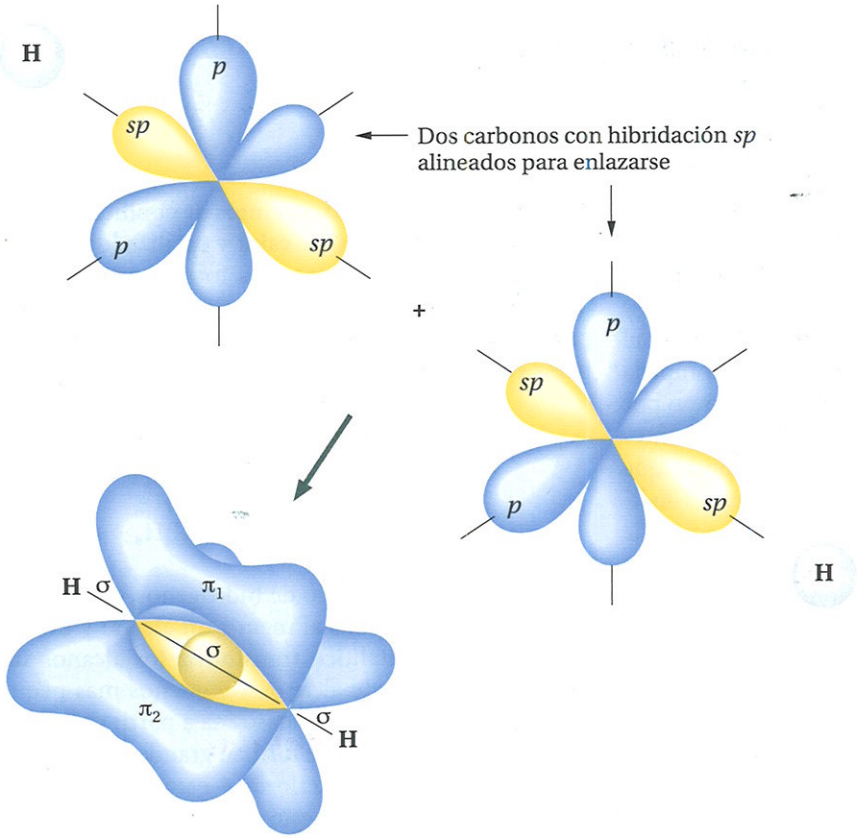


FIGURA 3.15
Orbitales del carbono sin hibridación frente a orbitales con hibridación *sp*.

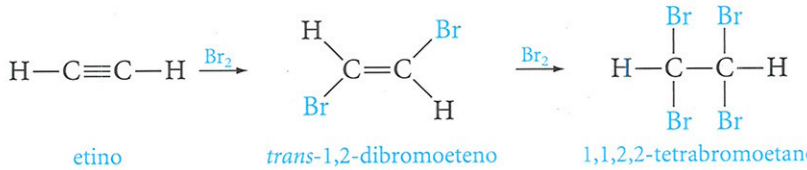


El triple enlace carbon–carbon resultante, con un átomo de hidrógeno unido a cada uno de los enlaces resultantes *sp*. (En el dibujo, se omiten los orbitales que participan en los enlaces C—H para lograr mayor claridad).

FIGURA 3.16
Un triple enlace consiste en el solapamiento frontal de dos orbitales híbridos *sp* para formar un enlace σ y el solapamiento lateral de dos series de orbitales *p* orientados en forma paralela para formar dos enlaces π perpendiculares entre sí.

3.20 Reacciones de adición de los alquinos

Al igual que en los alquenos, los electrones pi de los alquinos están expuestos al ataque electrófilo (véase Figura 3.17). Muchas de las reacciones de adición descritas para los alquenos también ocurren con los alquinos, aunque más lentamente. Por ejemplo, el bromo se adiciona de la siguiente forma:



(3.49)

etino — *trans*-1,2-dibromoeteno — 1,1,2,2-tetrabromoetano

En el primer paso, la adición ocurre principalmente de forma *trans*.

Los alquinos se pueden hidrogenar completamente, hasta formar alcanos (Ecuación 3.1) en presencia de un catalizador común de níquel o platino. Sin embargo, con un catalizador especial de paladio (llamado **catalizador de Lindlar**) se puede controlar la adición de hidrógeno para que sólo se adicione 1 mol de hidrógeno. En este caso, el producto es un

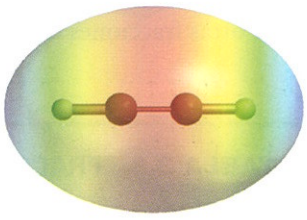


FIGURA 3.17
Mapa del potencial electrostático del acetileno, mostrando la exposición de los electrones pi (rojo) al ataque de electrófilos.

El **catalizador de Lindlar** limita la adición de hidrógeno a un alquino a 1 mol y produce el alqueno *cis*.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

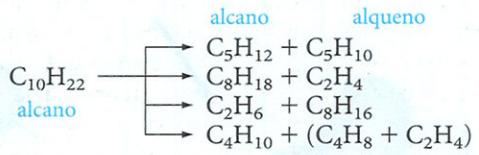
El petróleo, la gasolina y el índice de octano

El petróleo es, por el momento, el combustible fósil más importante. La necesidad de petróleo para mantener nuestra sociedad industrial parece ocupar ya un segundo lugar frente a nuestra necesidad de alimento, aire, agua y protección. ¿Qué es el oro negro, como se ha llamado al petróleo, y cómo se usa? El **petróleo** es una mezcla compleja de hidrocarburos formada con el transcurso del tiempo por la descomposición gradual de materia animal y vegetal enterrada. El **crudo de petróleo** es un líquido viscoso negro que se colecta a grandes profundidades donde hay rocas sedimentarias (la palabra *petróleo* significa literalmente aceite de piedra, y proviene del latín *petra,* piedra y *oleum,* aceite). Se saca a la superficie mediante perforaciones y bombeo. El petróleo crudo debe ser refinado para aumentar su utilidad.

El primer paso para la refinación del petróleo es, por lo general, la **destilación.** El petróleo crudo se calienta aproximadamente a 400°C, y los vapores ascienden por una alta columna fraccionadora. Las fracciones de menor punto de ebullición ascienden más rápido y llegan más alto en la columna, antes de condensarse como líquidos; las fracciones de altos puntos de ebullición no se elevan mucho. Los técnicos separan el petróleo en diferentes fracciones, retirando el líquido en diferentes niveles de las columnas, según se muestra en la Tabla 3.3.

La fracción que forma la gasolina comprende sólo aproximadamente el 25 % del crudo de petróleo. Sin embargo, representa la fracción más valiosa, ya que se utiliza tanto como combustible como materia prima para la industria petroquímica, la industria que suministra fibras sintéticas, plásticos y muchos otros materiales útiles. Por esta razón, se han desarrollado muchos procesos para convertir otras fracciones en gasolina.

Las fracciones de altos puntos de ebullición se someten a craqueado por medio de calor y catalizadores (principalmente de sílice y alumina) para formar productos con cadenas carbonadas más cortas y, por lo tanto, con menores puntos de ebullición. Las cadenas carbonadas pueden romperse en muchos puntos.



Para mantener el número de hidrógenos, cualquier alcano forma como productos al menos un alcano y un alqueno. Así, el craqueo catalítico transforma los alcanos superiores en una mezcla de alcanos y alquenos más pequeños y aumenta la producción de gasolina a partir del petróleo.

Durante el craqueo, se forman grandes cantidades de hidrocarburos gaseosos inferiores —eteno, propeno, butanos y butenos—. Algunos de estos, en especial el eteno, se utilizan como materia prima en petroquímica. Para obtener más gasolina, los científicos han buscado métodos para convertir estos hidrocarburos de bajo peso molecular en hidrocarburos superiores, cuyos puntos de ebullición caigan en el intervalo de la gasolina. Uno de estos procesos es la **alquilación,** que consiste en la combinación de un alcano con un alqueno para formar un alcano de punto de ebullición mayor.

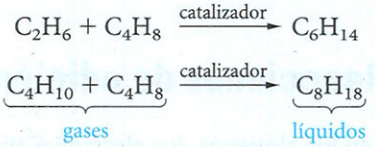


TABLA 3.3 FRACCIONES COMUNES DE PETRÓLEO

Intervalo de ebullición, °C	Nombre	Intervalo de átomos de carbono por molécula	Uso
<20	gases	C_1 a C_4	calefacción, cocina, materia prima petroquímica
20–200	nafta; gasolina de destilación directa	C_5 a C_{12}	combustible; las fracciones más ligeras (como el éter de petróleo, p.e. 30-60°C) se usan como disolventes en los laboratorios
200–300	queroseno	C_{12} a C_{15}	combustible
300–400	fuel oil	C_{15} a C_{18}	calefacciones caseras, combustibles diésel
>400		más de C_{18}	aceite lubricante, grasas, ceras de parafina, asfalto

Estos procesos, desarrollados en la década de los treinta, fueron de gran importancia para la producción de combustibles para la aviación durante la segunda Guerra Mundial y todavía se utilizan para obtener gasolinas con alto octanaje, para los actuales motores de automóvil.

Esto conduce al **índice de octano** y al porqué de su importancia. Algunos hidrocarburos, sobre todo aquellos con estructuras muy ramificadas, se queman suavemente en un motor y elevan los pistones uniformemente. Otros hidrocarburos, sobre todo aquellos con cadenas carbonadas no ramificadas, tienden a explosionar en el cilindro y elevan los pistones violentamente. Estas explosiones son indeseables y producen un golpeteo audible. Hace muchos años, se estableció una escala para evaluar el golpeteo producido por las gasolinas. El **isoocatano** (2,2,4-trimetilpentano) es un combustible excelente con una estructura sumamente ramificada al que se dio, arbitrariamente, un valor de 100, y al **heptano,** que es un pésimo combustible para automóviles, se le dio un valor de 0. Una gasolina "regular" con un índice de octano de 87 presenta las mismas propiedades "de golpeteo" que una mezcla formada por 87 % de isooctano y 13 % de heptano.

La adición de pequeñas cantidades de **tetraetilplomo,** $(CH_3CH_2)_4Pb$, a la gasolina aumenta su octanaje, pero es indeseable por motivos ambientales, por lo que la mayor parte de las gasolinas se comercializan ahora sin plomo. Sin embargo, la gasolina sin plomo debe contener hidrocarburos con un alto índice de octanaje. Resulta importante entonces desarrollar métodos que conviertan hidrocarburos de cadena lineal en hidrocarburos de cadena ramificada, que presentan mayor octanaje.

Ciertos catalizadores pueden producir alcanos de cadena ramificada a partir de alcanos de cadena lineal. Este proceso recibe el nombre de **isomerización** y se realiza comercialmente a gran escala.

$$CH_3CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{alúmina}]{AlCl_3,\ HCl} CH_3CHCH_3$$

n-butano — isobutano

Los hidrocarburos aromáticos, como el benceno y el tolueno, también tienen un alto octanaje. Un catalizador de platino que se usa en un proceso conocido como **platformación** cicla y deshidrogena los alcanos para formar cicloalcanos e hidrocarburos aromáticos. Desde luego, durante el proceso de platformación se forman grandes cantidades de hidrógeno gaseoso. A través de estos procesos, se producen diariamente millones de litros de hidrocarburos aromáticos, no sólo para adicionarlos a las gasolinas sin plomo y mejorar su índice de octano, sino también para suministrar materias primas para muchos otros productos basados en petroquímica, como se verá en el siguiente capítulo.

$$CH_3(CH_2)_5CH_3 \xrightarrow[\text{catalizador}]{Pt} \text{(metilciclohexano)} \xrightarrow[\text{catalizador}]{Pt} \text{(tolueno)}$$

metilciclohexano

tolueno
(un hidrocarburo aromático)

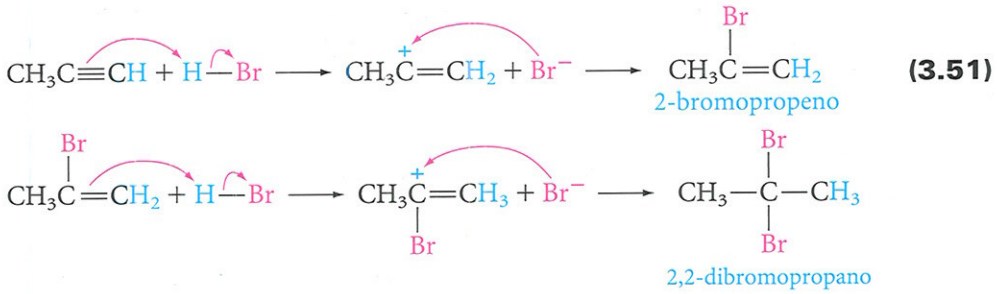
alqueno *cis*, ya que ambos hidrógenos se adicionan desde la superficie del catalizador, a la misma cara del triple enlace:

$$CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH_3 \xrightarrow[\text{Pd (catalizador de Lindlar)}]{H{-}H} \text{(cis-2-buteno)} \qquad \textbf{(3.50)}$$

2-butino
p.e. 27°C

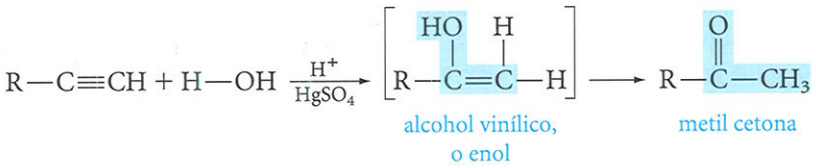
cis-2-buteno
p.e. 3,7°C

Como se muestra en el ejemplo siguiente, los triples enlaces no simétricos con reactivos no simétricos, se cumple la regla de Markovnikov para cada paso:



(3.51)

La adición de agua a los alquinos requiere no sólo un catalizador ácido, sino también la presencia del ion mercúrico. El ion mercúrico forma un complejo con el triple enlace y lo activa para la adición. Aunque la reacción es similar a la de los alquenos, el producto inicial —el **alcohol vinílico** o **enol**— se transforma en un compuesto carbonílico.



(3.52)

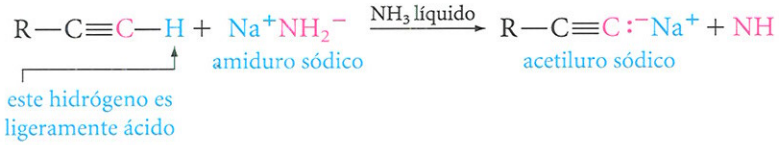
El producto es una metil cetona o, en el caso del acetileno (R=H), acetaldehído. En el Capítulo 9 se estudiará la química de los enoles y el mecanismo del segundo paso de la Ecuación 3.52.

PROBLEMA 3.29 Escriba los productos de las siguientes reacciones:

a. $CH_3C{=}CH + Br_2$ (1 mol).
b. $CH_3C{=}CH + Cl_2$ (2 moles).
c. 1-butino + HBr (1 y 2 moles).
d. 1-pentino + H_2O (Hg^{2+}, H^+).

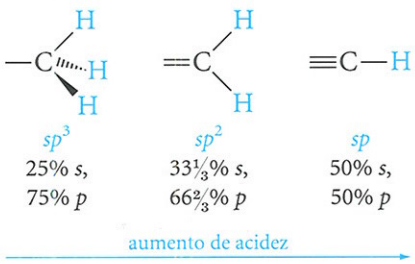
3.21 Acidez de los alquinos

Un átomo de hidrógeno sobre un carbono de un triple enlace es ligeramente ácido y puede ser arrancado por una base muy fuerte. El amiduro de sodio, por ejemplo, convierte acetilenos en acetiluros.



(3.53)

Este tipo de reacción ocurre fácilmente con un hidrógeno unido a un carbono de un triple enlace, pero la dificultad aumenta cuando el hidrógeno es adyacente a un doble enlace o a uno sencillo. ¿Por qué? Es necesario analizar la hibridación del átomo de carbono en cada tipo de enlace C—H:



Conforme aumenta el carácter s del carbono hibridado y disminuye el carácter p, aumenta la acidez del hidrógeno unido a él. Es preciso recordar que los orbitales *s* se encuentran más cercanos al núcleo que los orbitales *p*. Por consiguiente, los electrones del enlace están más cercanos al núcleo de carbono en el ≡C—H, por lo que resulta más fácil para una base arrancar este tipo de protones. El amiduro de sodio es una base suficientemente fuerte para este propósito*.

PROBLEMA 3.30 Escriba una ecuación para la reacción del 1-hexino con amiduro de sodio en amoníaco líquido.

A pesar de que los 1-alquinos son ácidos, son mucho menos ácidos que el agua. Los acetiluros, por lo tanto, pueden ser hidrolizados a alquinos por el agua. Los alquinos internos no presentan estos hidrógenos excepcionalmente ácidos.

PROBLEMA 3.31 Escriba una ecuación para la reacción de un acetiluro de sodio con agua.

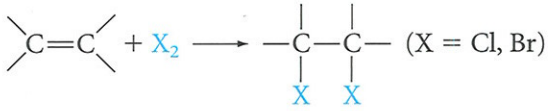
PROBLEMA 3.32 ¿Reaccionará el 2-butino con amiduro sódico? Explique la respuesta.

*Véase Tabla C del Apéndice para la acidez relativa de los grupos funcionales orgánicos.

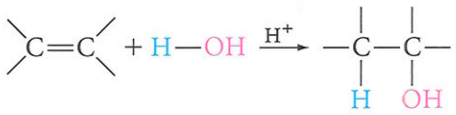
RESUMEN DE REACCIONES

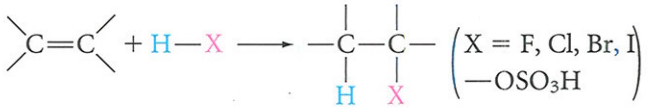
1. Reacciones de los alquenos

a. Adición de halógenos (Sección 3.7a)

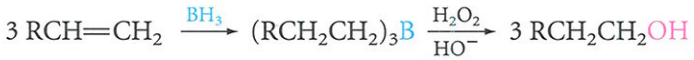


b. Adición de reactivos polares (Sección 3.7b y Sección 3.7c)

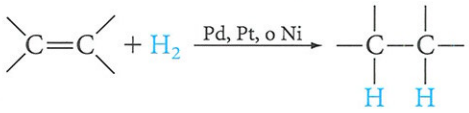




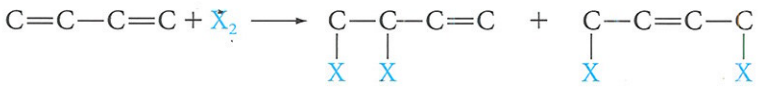
c. Hidroboración-oxidación (Sección 3.13)

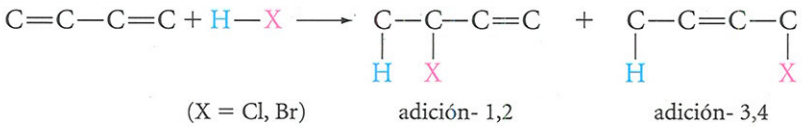


d. Adición de hidrógeno (Sección 3.14)

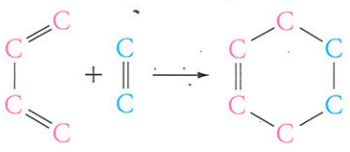


e. Adición de X_2 y HX a dienos conjugados (Sección 3.15a)





f. Cicloadición a dienos conjugados (Sección 3.15b)



g. Polimerización del etileno (Sección 3.16)

$$n\,H_2C{=}CH_2 \xrightarrow{\text{catalizador}} {+}CH_2{-}CH_2{+}_n$$

h. Oxidación de dioles a compuestos carbonílicos (Sección 3.17)

$$RCH{=}CHR \xrightarrow{KMnO_4} \underset{OH\quad OH}{RCH{-}CHR} + MnO_2$$

$$\text{C=C} \xrightarrow[\text{2. Zn, H}^+]{\text{1. O}_3} \text{C=O} + \text{O=C}$$

2. Reacciones de los alquinos

a. Adiciones al triple enlace (Sección 3.20)

$$R{-}C{\equiv}C{-}R + H_2 \xrightarrow[\text{de Lindlar}]{\text{catalizador}} \underset{H\quad\quad H}{\overset{R\quad\quad R}{C{=}C}} \quad \text{(adición } \textit{cis}\text{)}$$

$$R{-}C{\equiv}C{-}H + X_2 \longrightarrow \underset{X\quad\quad H}{\overset{R\quad\quad X}{C{=}C}} \xrightarrow{X_2} RCX_2CHX_2$$

$$R{-}C{\equiv}C{-}H + H{-}X \longrightarrow \underset{X\quad\quad H}{\overset{R\quad\quad H}{C{=}C}} \xrightarrow{H-X} RCX_2CH_3$$

$$R{-}C{\equiv}C{-}H \xrightarrow{H_2O,\ Hg^{2+};\ H^+} \underset{R\quad\quad CH_3}{\overset{O}{\overset{\|}{C}}}$$

b. Formación de aniones acetiluro (Sección 3.21)

$$R{-}C{\equiv}C{-}H + Na^+\,NH_2^- \xrightarrow{NH_3} R{-}C{\equiv}C{:}^-\,Na^+ + NH_3$$

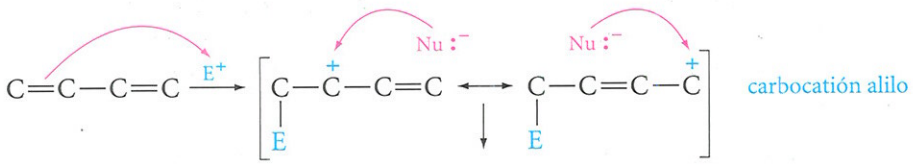
RESUMEN DE MECANISMOS

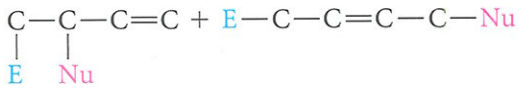
1. Adición electrófila (E^+ = electrófilo y $Nu{:}^-$ = nucleófilo; Sección 3.9)

$$\text{C=C} \xrightarrow{E^+} \underset{E}{\overset{|}{-C-}}\underset{+}{\overset{|}{-C-}} \xrightarrow{Nu:^-} \underset{E}{\overset{|}{-C-}}\underset{Nu}{\overset{|}{-C-}}$$

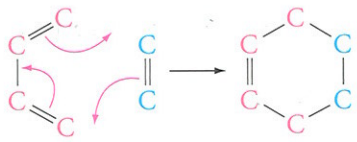
carbocatión

2. Adición-1,2 y adición-1,4 (Sección 3.15a)

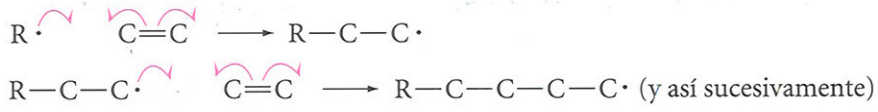




3. Cicloadición (Sección 3.15b)



4. Polimerización del etileno por radicales libres (Sección 3.16)



PROBLEMAS ADICIONALES

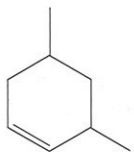
Alquenos y alquinos: Nomenclatura y estructura

3.33 Para cada uno de los compuestos siguientes, escriba las fórmulas estructurales y los nombres de la IUPAC de todos los isómeros posibles, con el número de enlaces múltiples que se indica en cada caso:

a. C_5H_8 (un triple enlace). **b.** C_4H_8 (un doble enlace). **c.** C_5H_8 (dos dobles enlaces).

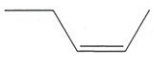
3.34 Nombre los compuestos siguientes según la IUPAC:

a. $CH_3CH{=}C(CH_2CH_3)_2$ **b.** $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$ **c.**

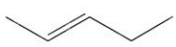


d. $CH_3C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3$ **e.** $CH_2{=}CH{-}CBr{=}CH_2$ **f.** $H{-}C{\equiv}C{-}CH_2{-}CH{=}CH_2$

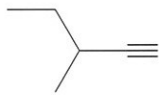
g.



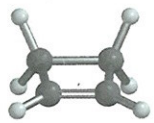
h.



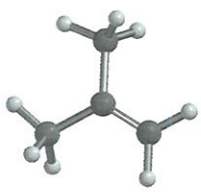
i.



j.



k.



3.35 Escriba una fórmula estructural para cada uno de los compuestos siguientes:

a. 1-hexeno. **b.** ciclopenteno. **c.** 1,3-dicloro-2-buteno.
d. 4-metil-2-hexino. **e.** 1,4-ciclohexadieno. **f.** cloruro de vinilo.
g. 1,3-dimetilciclopentano. **h.** vinilciclopropano. **i.** bromuro de alilo.
j. 2,3-dicloro-1,3-ciclopentadieno.

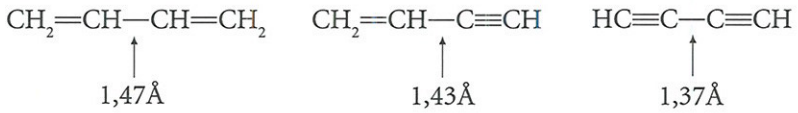
3.36 Explique por qué los nombres siguientes son erróneos y de un nombre correcto en cada caso:

a. 3-butino. **b.** 3-penteno. **c.** 1-metil-2-buteno.
d. 2-metilciclohexeno. **e.** 2-etil-1-propeno. **f.** 3-pentin-1-eno.
g. 3-buten-1-ino. **h.** 3-metil-1,3-butadieno.

3.37

a. Cuál es la longitud habitual para un enlace sencillo carbono–carbono *(sp^3–sp^3)*, para un enlace doble *(sp^2–sp^2)*, y para uno triple *(sp–sp)*?

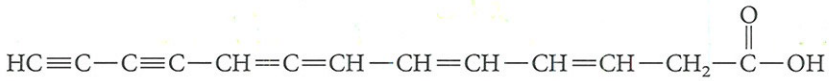
b. La longitud del enlace sencillo de cada uno de los compuestos siguientes es la que se indica. Sugiera una explicación posible para el acortamiento que se observa



3.38 ¿Cuáles de los siguientes compuestos pueden presentar isomería *cis–trans*? En los casos en que sea posible dicha isomería, dibuje las estructuras que muestren claramente la geometría.

a. 3-hexeno. **b.** 1-penteno. **c.** 1-bromopropeno.
d. 3-bromopropeno. **e.** 1,3,5-hexatrieno. **f.** 2,3-dicloro-2-buteno.

3.39 La micomicina es un antibiótico producido por un hongo que tiene la fórmula:



Numere la cadena carbonada a partir del carbono carbonilo.

a. ¿Qué enlaces múltiples se encuentran conjugados?
b. ¿Qué enlaces múltiples se encuentran acumulados?
c. ¿Qué enlaces múltiples se encuentran aislados?

Adición electrófila a alquenos

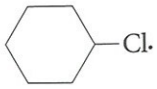
3.40 Escriba la fórmula estructural y el nombre del producto que se obtiene cuando cada uno de los siguientes compuestos reacciona con un mol de bromo.

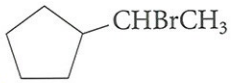
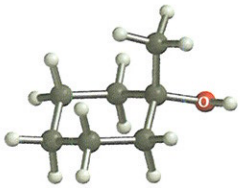
a. $CH_3CH{=}CHCH_3$ **b.** $CH_2{=}CHCl$ **c.** 

d.  **e.**  **f.** 

3.41 ¿Cuál es el reactivo que se adiciona y qué hidrocarburo insaturado se necesita para formar cada uno de los compuestos siguientes?

a. $CH_3CHBrCHBrCH_3$. **b.** $(CH_3)_2CHOSO_3H$. **c.** $(CH_3)_3COH$.

d.  **e.** $CH_3CH{=}CHCH_2Cl$. **f.** $CH_3CH_2CCl_2CCl_2CH_3$.

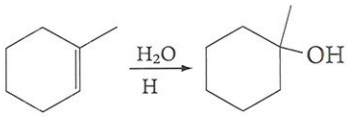
g.  **h.** 

3.42 ¿Cuáles de los siguientes reactivos son electrófilos? ¿Cuáles son nucleófilos?

a. H_3O^+. **b.** HBr. **c.** Cl^-. **d.** $AlCl_3$. **e.** HO^-.

3.43 El agua puede actuar como electrófilo o como nucleófilo. Explique la respuesta

3.44 La hidratación del 1-metilciclohexeno, catalizada por ácido, produce 1-metilciclohexanol.



Escriba los pasos para el mecanismo de esta reacción.

3.45 Cuando el 2-metilpropeno reacciona con agua y un catalizador ácido, sólo se forma un alcohol como producto: alcohol *terc*-butilo (2-metil-2-propanol).

a. Dibuje las estructuras de los dos intermedios carbocatiónicos que podrían formarse en la protonación del 2 metil-propeno. ¿Cual es más estable (tiene menor energía)? (*Nota:* Véase Ecuación 3.21).
b. Dibuje un diagrama de energía de reacción para la formación de los dos intermedios carbocatiónicos en 3.45a para la protonación del 2-metilpropeno. Utilice el diagrama para explicar por qué se forma sólo un alcohol (véase Figura 3.11).

3.46 El *cariofileno* es un hidrocarburo insaturado responsable en gran medida del olor del aceite de clavo. Su fórmula molecular es $C_{15}H_{24}$. La hidrogenación del cariofileno da un hidrocarburo saturado $C_{15}H_{28}$. ¿Contiene el cariofileno algún anillo? ¿Cuántos? ¿Qué más se puede decir sobre la estructura del cariofileno tras su hidrogenación?

3.47 Prediga las estructuras de los dos posibles productos de la monohidratación del limoneno (Figura 1.13). Estos alcoholes reciben el nombre de *terpineoles.* Escriba cuál será la estructura del diol (dialcohol) obtenido por la hidratación de los dos enlaces dobles del limoneno. Estos alcoholes se usan en medicina como antitusivos, como "elixir de hidrato de terpina."

Reacciones de dienos conjugado

3.48 Dibuje las estructuras contribuyentes de resonancia del carbocatión

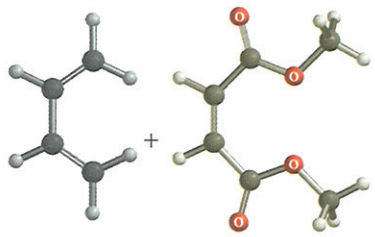
$$(CH_3)_2CH\overset{+}{C}HCH{=}CHCH(CH_3)_2$$

¿Tiene este ion una estructura simétrica?

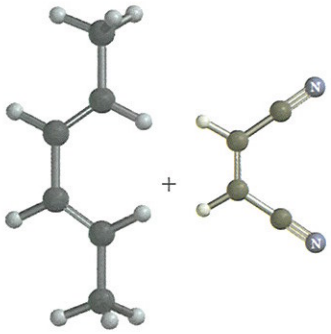
3.49 La adición de 1 mol de cloruro de hidrógeno al 1,3-hexadieno forma dos productos. Formule sus estructuras, y escriba todos los pasos para un mecanismo de reacción que explique la formación de cada producto.

3.50 Prediga el producto de cada una de las siguientes reacciones de Diels-Alder que se producen entre el dieno (izquierda) y el dienófilo (derecha) según se muestra a continuación.

a.

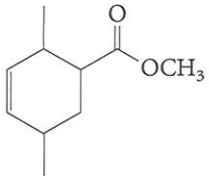


b.

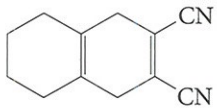


3.51 ¿A partir de qué dieno y de qué dienófilo podrían formarse cada uno de los siguientes compuestos?

a.



b.



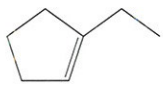
Otras reacciones de alquenos

3.52 Escriba una ecuación que muestre claramente la estructura del alcohol formado a partir de la hidroboración seguida de la oxidación con H_2O_2/OH^- de:

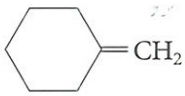
a.



b.

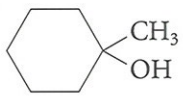


3.53 Escriba las ecuaciones que indiquen como convertir

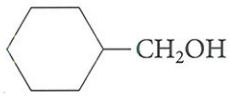


en:

a.



b.



3.54 Teniendo en cuenta que la estabilidad de los radicales libres sigue el mismo orden que la de los carbocationes (3° > 2° > 1°), prediga la estructura del polipropileno producido por la polimerización radicálica del propeno. Sería de gran ayuda escribir todos los pasos del mecanismo, como en las ecuaciones 3.40 y 3.41.

3.55 Describa dos pruebas químicas sencillas que se podrían usar para distinguir entre el ciclohexano y el ciclohexeno. *(Nota:* Ambas pruebas producen cambios de color en presencia de alquenos).

3.56 Escriba las fórmulas estructurales de los alquenos que, por ozonolisis, producen:

a. $(CH_3)_2C{=}O$ y $CH_2{=}O$.

b. sólo $(CH_3)_2C{=}O$.

c. $CH_3CH{=}O$ y $CH_3CH_2CH{=}O$.

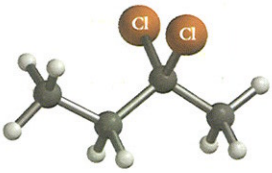
d. $O{=}CHCH_2CH_2CH_2CH{=}O$.

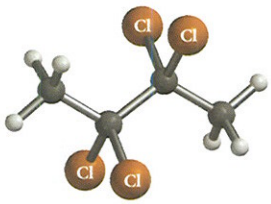
Reacciones de alquinos

3.57 Escriba las ecuaciones para las siguientes reacciones:

a. 2-pentino + H_2 (1 mol, catalizador de Lindlar).
b. 3-hexino + Cl_2 (2 moles).
c. 1-butino + amiduro sódico en amoníaco líquido.
d. 1-butino + H_2O (H^+, Hg^{2+} catalizador).

3.58 Determine el alquino y el reactivo de partida para formar:

a. 

b. 

Resumen de problemas

3.59 Escriba una ecuación para la reacción de $CH_2{=}CHCH_2CH_3$ con cada uno de los reactivos siguientes:

a. cloruro de hidrógeno.
b. bromo.
c. hidrógeno (catalizador de platino).
d. H_2O, H^+.
e. ozono, seguido de H^+.
f. $KMnO_4$, OH^-.
g. BH_3 seguido de H_2O_2, OH^-.
h. oxígeno (combustión).

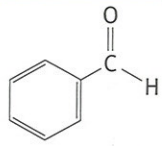
3.60 Escriba un mecanismo completo de reacción para la adición de HCl al 1-buteno (Problema 3.59a).

3.61 Cuando se trata el 1-butino con $[(CH_3)_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH]_2BH$ seguido de H_2O_2 y OH^-, el producto que se aísla es el aldehído butanal: $CH_3CH_2CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H$.

a. ¿Cuál es la reacción de los alquenos similar a ésta?
b. Compare el producto con el del Problema 3.57d. Escriba la estructura de un producto intermedio (no aislado) que se reestructura para formar el butanal. (*Nota:* Véase Ecuación 3.52).

Las almendras amargas son la fuente del compuesto aromático benzaldehído.





benzaldehído

4

Compuestos aromáticos

4.1 Algunos aspectos acerca del benceno

4.2 La estructura del benceno según Kekulé

4.3 Modelo de resonancia para el benceno

4.4 Modelo orbital para el benceno

4.5 Símbolos para el benceno

4.6 Nomenclatura de los compuestos aromáticos

4.7 La energía de resonancia en el benceno

4.8 Sustitución electrófila aromática

4.9 Mecanismo de la sustitución electrófila aromática

4.10 Sustituyentes activantes y desactivantes del anillo aromático

4.11 Grupos *orto-, para-* orientadores y *meta-* orientadores

4.12 Importancia de los efectos de la orientación en la síntesis

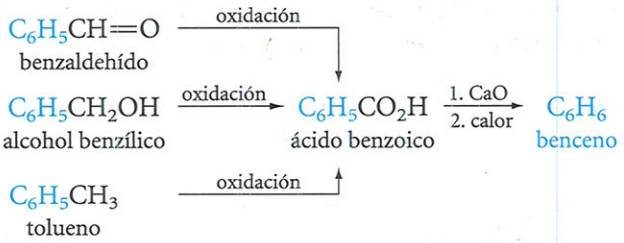
4.13 Hidrocarburos aromáticos policíclicos

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el cáncer

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El C_{60}, una esfera aromática: Los fulerenos

Las especias y las hierbas han jugado un romántico papel en el curso de la historia. Nos recuerdan el olor del incienso y de la mirra y a los grandes exploradores de siglos pasados —Vasco de Gama, Cristóbal Colón, Fernando de Magallanes, sir Francis Drake—, cuya búsqueda de especias los ayudó a descubir el mundo occidental. Aunque no estaba exento de riesgo, el comercio de especias fue enormemente provechoso. Es bastante normal, por tanto, que las especias y las hierbas estuvieran entre los primeros productos naturales estudiados por los químicos orgánicos. Si se pudieran extraer de las plantas los compuestos puros con las fragancias y sabores deseados y se determinase sus estructuras, quizás podrían sintetizarse en grandes cantidades, a bajo coste y sin peligro.

Resultó que muchas de estas sustancias aromáticas tenían estructuras relativamente simples. Muchas de ellas contenían una unidad de seis átomos de carbono que permanecía intacta a varias reacciones químicas que sí afectaban al resto de la estructura. Este grupo, C_6H_5—, es común a muchas sustancias, incluyendo el **benzaldehído** (aislado del aceite de almendras amargas), el **alcohol bencílico** (aislado de la goma de la benzoína, un bálsamo resinoso que se obtiene de ciertos árboles del sudeste asiático), y el **tolueno** (un hidrocarburo aislado del bálsamo tolú). Cuando se oxida cualquiera de estos tres compuestos, el grupo C_6H_5 permanece intacto; el producto es el **ácido benzoico** (otro componente de la goma de la benzoína). La sal de calcio de este ácido produce, por calentamiento, el hidrocarburo C_6H_6 (Ecuación 4.1).



(4.1)

El **benceno,** C_6H_6, es el hidrocarburo de referencia de unos compuestos especialmente estables conocidos como **compuestos aromáticos.**

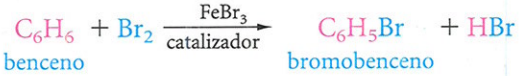
Este mismo hidrocarburo, aislado por primera vez por Michael Faraday en 1825 a partir del gas comprimido utilizado para iluminación, actualmente recibe el nombre de **benceno***. Es el hidrocarburo de referencia de una clase de sustancias conocidas como **compuestos aromáticos,** *no debido a su aroma,* sino por sus propiedades químicas especiales, en particular, su estabilidad. ¿Por qué el benceno es excepcionalmente estable, y qué reacciones químicas sufrirá el benceno y el resto de los compuestos aromáticos? Estos son los objetivos de este capítulo.

4.1 Algunos aspectos acerca del benceno

La relación de carbono e hidrógeno en el benceno, C_6H_6, sugiere una estructura altamente insaturada. Compárese con el número de hidrógenos presentes, por ejemplo, en el hexano, C_6H_{14}, o en el ciclohexano, C_6H_{12}, los cuales también tienen seis átomos de carbono, pero son saturados.

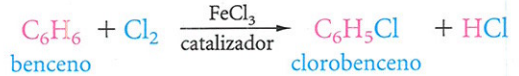
PROBLEMA 4.1 Dibuje al menos cinco estructuras isoméricas que tengan la fórmula molecular C_6H_6. Observe que todas presentan un alto grado de insaturación o contienen anillos pequeños muy tensionados.

A pesar de su fórmula molecular, en la mayoría de los casos, el benceno no se comporta como si estuviese insaturado. Por ejemplo, no decolora las soluciones de bromo, lo que sí hacen los alquenos y alquinos (Sección 3.7a), ni tampoco es oxidado fácilmente por el permanganato potásico (Sección 3.17a). No da reacciones de adición, típicas de los alquenos y los alquinos. En lugar de eso, *las reacciones del benceno son principalmente de sustitución.* Por ejemplo, cuando el benceno se trata con bromo en presencia de bromuro férrico como catalizador, se obtiene bromobenceno y bromuro de hidrógeno.



(4.2)

Con cloro y con cloruro férrico como catalizador reacciona de modo similar.



(4.3)

Solamente se ha aislado un monobromobenceno o un monoclorobenceno; es decir, no se obtienen isómeros en ninguna de estas reacciones. Este resultado significa que *los seis hidrógenos del benceno son químicamente equivalentes.* No importa qué hidrógeno se reemplace por el bromo; siempre se obtiene el mismo monobromobenceno. Cualquier estructura propuesta para el benceno debe explicar este hecho.

*En la actualidad, el benceno es una de las sustancias químicas orgánicas comerciales más importantes. En Estados Unidos, se producen anualmente alrededor de unos 8.000 millones de toneladas. El benceno se obtiene principalmente del petróleo mediante el reformado catalítico de alcanos y cicloalcanos, o por craqueo de algunas fracciones de la gasolina. Se utiliza para la obtención de estireno, fenol, acetona, ciclohexano, así como otros productos químicos industriales.

Cuando el bromobenceno se trata con un segundo equivalente de bromo y el mismo tipo de catalizador, se obtienen *tres di*bromobencenos.

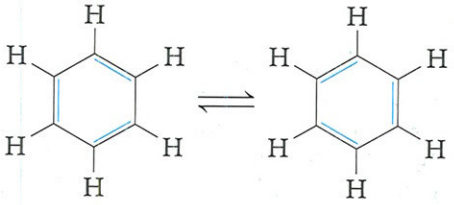
$$C_6H_5Br + Br_2 \xrightarrow[\text{catalizador}]{FeBr_3} \underset{\substack{\text{dibromobencenos}\\(\text{tres isómeros})}}{C_6H_4Br_2} + HBr \qquad \textbf{(4.4)}$$

Los isómeros no se forman en cantidades iguales. Dos de ellos predominan, y sólo se forma una pequeña cantidad del tercer isómero. La cuestión importante es que hay tres, ni más ni menos. Se obtienen resultados similares cuando el clorobenceno se vuelve a clorar para obtener diclorobencenos. Cualquier estructura propuesta para el benceno también debe explicar estos hechos.

El problema de la estructura del benceno no parece difícil; sin embargo, se necesitaron varias décadas para solucionarlo. A continuación analizaremos las principales ideas que condujeron a la visión moderna de su estructura.

4.2 La estructura del benceno según Kekulé

En 1865, Kekulé propuso la primera estructura razonable para el benceno*. Sugirió que los seis átomos de carbono estaban localizados en los vértices de un hexágono regular, con un átomo de hidrógeno unido a cada átomo de carbono. Sugirió, además, la alternancia de enlaces sencillos y dobles por todo el anillo, para completar la tetravalencia de cada átomo de carbono (lo que actualmente se conoce como un sistema *conjugado* de dobles enlaces). Pero esta estructura es altamente insaturada, por lo que para explicar el resultado negativo del benceno a los ensayos de insaturación (es decir, que no decolore el bromo ni el permanganato), Kekulé sugirió que los enlaces sencillos y los dobles intercambiaban sus posiciones en el anillo *tan rápidamente* que no se podían producir las reacciones típicas de los alquenos.



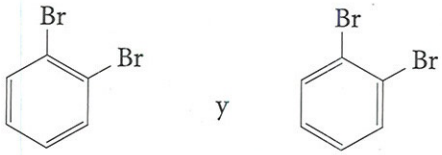
estructuras de Kekulé para el benceno



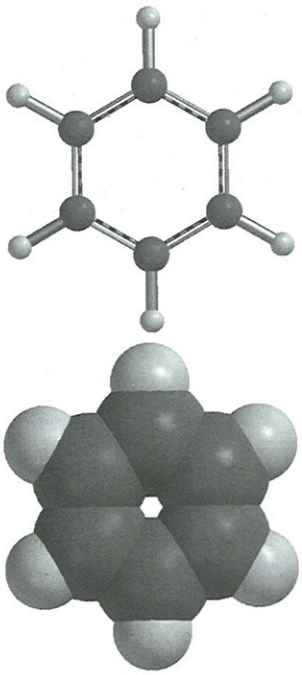
Friedrich August Kekulé.

PROBLEMA 4.2 Escriba las ecuaciones 4.2 y 4.4 utilizando la estructura de Kekulé para el benceno. ¿Explica este modelo la existencia de un solo monobromobenceno? ¿Y la existencia de tres dibromobencenos?

PROBLEMA 4.3 ¿Cómo pudo explicar Kekulé el hecho de que sólo existe un dibromo benceno con los dos bromos sobre carbonos adyacentes, si podemos dibujar dos estructuras diferentes, una con un enlace sencillo y la otra con un doble enlace, entre los carbonos a los que están unidos los bromos?



*Friedrich August Kekulé (1829-1896) fue uno de los pioneros en el desarrollo de fórmulas estructurales en química orgánica. Estuvo entre los primeros en reconocer la tetravalencia del carbono y la importancia de las cadenas carbonadas en las estructuras orgánicas. Es más conocido por su propuesta para analizar la estructura del benceno y otros compuestos aromáticos. Es interesante conocer que Kekulé primero estudió arquitectura y, después, se dedicó a la química. A juzgar por sus contribuciones, aparentemente visualizaba la química como arquitectura molecular.

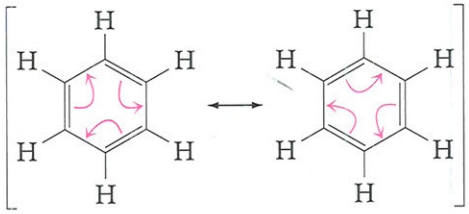


Propiedades:
líquido incoloro
p.e. 80°C
p.f. 5,5°C

FIGURA 4.1
Modelo de bolas y varillas y modelo espacial del benceno.

4.3 Modelo de resonancia para el benceno

El modelo de Kekulé para la estructura del benceno es casi correcto, pero no completamente. *Las dos estructuras de Kekulé para el benceno difieren sólo en la colocación de los electrones;* todos los átomos ocupan la misma posición en ambas estructuras. *Éste es exactamente el requisito para la resonancia* (véase Sección 1.12). Las fórmulas de Kekulé representan dos estructuras idénticas que contribuyen a un solo *híbrido de resonancia* para la estructura del benceno. En lugar de escribir un símbolo de equilibrio entre ellas, como hizo Kekulé, actualmente se dibuja una flecha con doble punta que indica la existencia de un híbrido de resonancia:



El benceno es un híbrido de resonancia entre estas dos estructuras que contribuyen por igual a la estructura final.

Al expresar el modelo de otra forma, todas las moléculas de benceno son idénticas, y su estructura no queda representada de forma adecuada por ninguna de las estructuras contribuyentes de Kekulé. Al ser un híbrido de resonancia, el benceno es más estable que sus estructuras contribuyentes de Kekulé. En el benceno no hay enlaces sencillos ni dobles —sólo hay un tipo de enlaces carbono–carbono, que es intermedio entre los dos—. Por consiguiente, no es sorprendente que el benceno no reaccione químicamente igual que los alquenos.

Experimentos físicos modernos apoyan este modelo para la estructura del benceno. *El benceno es plano, y cada átomo de carbono se dirige hacia los vértices de un hexágono regular. Las longitudes de todos los enlaces carbono–carbono son idénticas;* 1,39 Å, longitud intermedia entre la característica del enlace sencillo (1,54 Å) y la del doble enlace (1,34 Å) carbono–carbono. La Figura 4.1 muestra un modelo espacial de la molécula de benceno*.

PROBLEMA 4.4 ¿Cómo explica el modelo de resonancia para el benceno el hecho de que existan sólo tres isómeros del dibromobenceno?

4.4 Modelo orbital para el benceno

La teoría orbital, de tanta utilidad para entender la geometría de los alcanos, alquenos, y alquinos, también es muy útil para explicar la estructura del benceno. En éste, cada átomo de carbono está unido solamente a otros tres átomos (dos carbonos y un hidrógeno). Cada átomo de carbono presenta, por tanto, *una hibridación* sp^2, como en el etileno. Dos orbitales sp^2 de cada átomo de carbono, solapan con orbitales similares de átomos de carbono adyacentes para formar los enlaces sigma del anillo hexagonal. El tercer orbital sp^2 de cada carbono interacciona con el orbital 1*s* de un hidrógeno para formar el enlace sigma C—H. En un plano perpendicular al de los tres orbitales sp^2 cada carbono presenta un orbital p que contiene un electrón, el cuarto electrón de valencia. Los orbitales *p* de los seis átomos de carbono puede solapar lateralmente para formar orbitales pi que crean una nube electrónica por encima y por debajo del plano del anillo. En la Figura 4.2 se muestra la construcción esquemática de un anillo bencénico a partir de seis carbonos con hibridación sp^2. Este modelo explica perfectamente la planaridad del benceno, así como su forma hexagonal, con ángulos H—C—C y C—C—C de 120°.

*Observe la diferencia de formas entre el benceno y el ciclohexano (Figura 2.6).

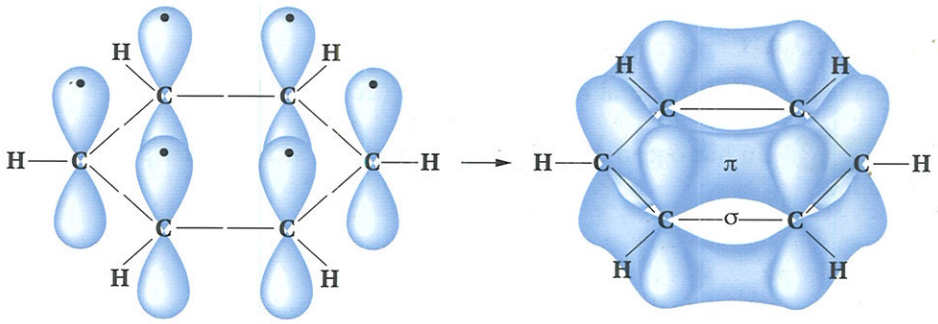


FIGURA 4.2
Representación orbitálica de los enlaces del benceno. Los enlaces sigma se forman por solapamiento frontal de orbitales sp^2. Además, cada carbono contribuye con un electrón al sistema pi por solapamiento lateral de su orbital *p* con los dos orbitales *p* vecinos.

4.5 Símbolos para el benceno

Para representar el benceno se utilizan dos símbolos. Uno de ellos es la estructura de Kekulé, y el otro es un hexágono con un círculo inscrito, que representa la idea de la nube de electrones pi deslocalizados.



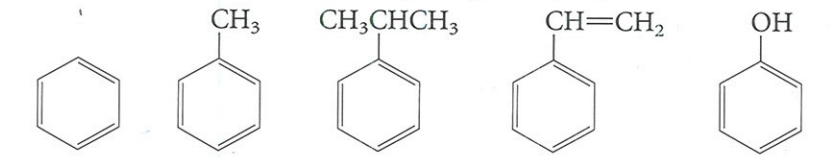
Kekulé nube pi deslocalizada

Independientemente de la simbología utilizada, los hidrógenos no se dibujan de forma explícita por lo general, pero se debe recordar que hay un átomo de hidrógeno unido a cada carbono de los vértices del hexágono.

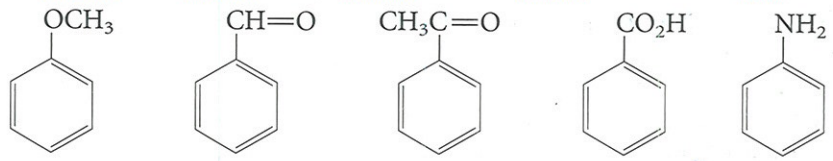
El símbolo con el círculo inscrito destaca el hecho de que los electrones están distribuidos uniformemente alrededor del anillo y, en este sentido, es quizás la más exacta de las dos representaciones. Sin embargo, el símbolo de Kekulé recuerda claramente que hay seis electrones pi en el benceno. Por esta razón, es de gran utilidad, ya que permite seguir la posición de los electrones de valencia durante las reacciones químicas de benceno. En este libro, se empleará la representación de Kekulé. Sin embargo, debe tenerse presente que "los enlaces dobles" no están fijos en las posiciones que muestra dicho símbolo ni son realmente dobles enlaces como tales.

4.6 Nomenclatura de los compuestos aromáticos

Debido a que la química de los compuestos aromáticos se desarrolló de una manera casual, muchos años antes de que se establecieran métodos para una nomenclatura sistemática, se utilizaron nombres comunes que fueron aceptados por la IUPAC por su uso generalizado. A continuación se incluyen algunos ejemplos:



benceno tolueno cumeno estireno fenol

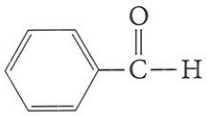


anisol benzaldehído acetofenona ácido benzoico anilina

EJEMPLO 4.1

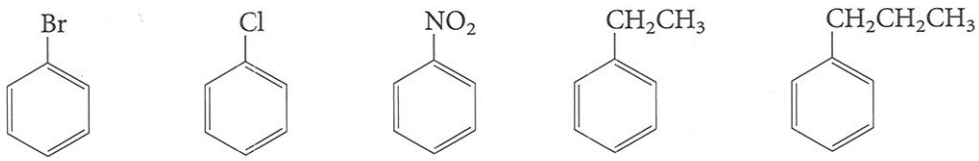
Escriba la fórmula estructural del benzaldehído (Ecuación 4.1).

SOLUCIÓN Un hidrógeno de la fórmula del benceno se reemplaza por el grupo aldehído.



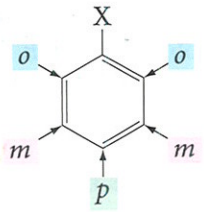
PROBLEMA 4.5 Escriba las fórmulas del alcohol bencílico, el tolueno y el ácido benzoico (Ecuación 4.1).

Los bencenos monosustituidos que no tienen nombres comunes aceptados por la IUPAC se nombran como derivados del benceno.

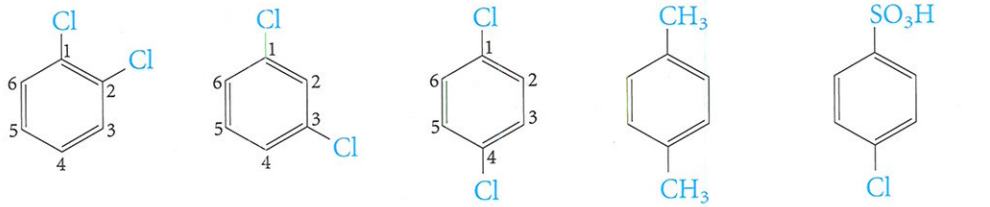


bromobenceno | clorobenceno | nitrobenceno | etilbenceno | propilbenceno

En presencia de dos sustituyentes, son posibles tres estructuras isoméricas, que se designan por los prefijos ***orto-***, ***meta-***, y ***para-***, y en general se abrevian como ***o-***, ***m-*** y ***p-***, respectivamente. Si el sustituyente X está unido (por convenio) al carbono 1, entonces los grupos *o* están sobre los carbonos 2 y 6, los grupos *m* están sobre los carbonos 3 y 5, y los grupos *p* están sobre el carbono 4*.



Unos ejemplos específicos:



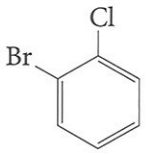
orto-dicloro-benceno | *meta*-dicloro-benceno | *para*-dicloro-benceno | *para*-xileno** | ácido *para*-clorobenceno-sulfónic

*Como puede observarse, el sustituyente X puede estar sobre cualquier carbono del anillo. Lo importante es la posición relativa del segundo sustituyente con respecto a X.

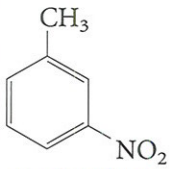
**Tanto el nombre común y el aceptado por la IUPAC es xileno, *no* *p*-metiltolueno.

PROBLEMA 4.6 Dibuje las estructuras del *orto*-xileno y el *meta*-xileno.

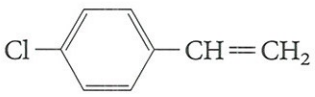
Los prefijos *orto-*, *meta-* y *para-* se usan incluso cuando los dos sustituyentes no son idénticos.



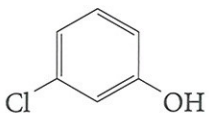
o-bromoclorobenceno
(observe el orden alfabético)



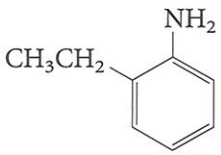
m-nitrotolueno



p-cloroestireno



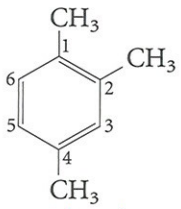
m-clorofenol



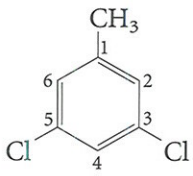
o-etilanilina

Aunque las designaciones o-, *m*- y *p*- se suelen usar para nombrar los bencenos disustituidos, también se pueden usar los números de posición de los sustituyentes. Por ejemplo, el *o*-diclorobenceno también se puede nombrar como 1,2-diclorobenceno, y el *m*-clorofenol también puede nombrarse como 3-clorofenol.

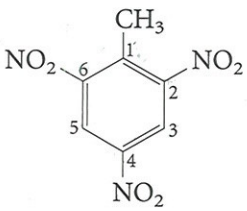
Cuando hay más de dos sustituyentes, se designa su posición numerando el anillo.



1,2,4-trimetilbenceno



3,5-diclorotolueno



2,4,6-trinitrotolueno
(TNT)

PROBLEMA 4.7 Dibuje la estructura del:

a. *o*-nitrofenol.
b. *p*-bromotolueno.
c. 2-clorofenol.
d. *m*-dinitrobenceno.
e. *p*-divinilbenceno.
f. 1,4-dibromobenceno.

PROBLEMA 4.8 Dibuje la estructura del:

a. 1,3,5-trimetilbenceno.
b. 4-bromo-2,6-diclorotolueno.

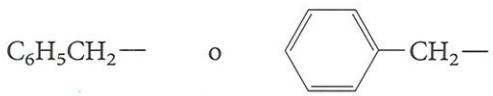
Los hidrocarburos aromáticos, considerados como grupo, reciben el nombre de **arenos.** Para representar el **grupo arilo,** se utiliza como símbolo **Ar,** al igual que el símbolo R se utiliza para un grupo alquilo. La fórmula Ar-R representa, por tanto, un arilalcano.

Los hidrocarburos aromáticos se denominan **arenos.** Un sustituyente aromático se denomina **grupo arilo, Ar.**

En los compuestos aromáticos, se presentan frecuentemente dos grupos con nombres muy especiales. Son el **grupo fenilo** y el **grupo bencilo.**

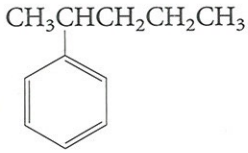


grupo fenilo

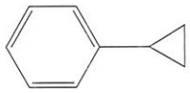


grupo bencilo

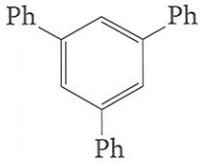
En muchas ocasiones, se usa el símbolo Ph como una abreviación para el grupo fenilo. En los siguientes ejemplos se ilustra el empleo de esta simbología:



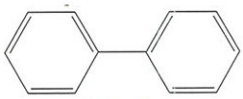
2-fenilpentano
(o 2-pentilbenceno)



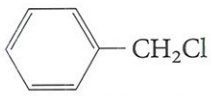
fenilciclopropano
(o ciclopropilbenceno)



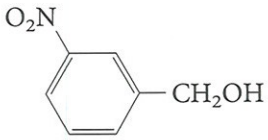
1,3,5-trifenilbenceno



bifenilo



cloruro de bencilo

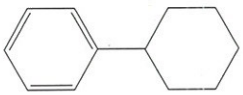


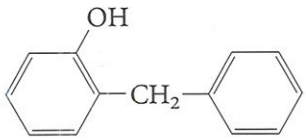
alcohol *m*-nitrobencílico

PROBLEMA 4.9 Dibuje la estructura del:

a. ciclopentilbenceno.
b. bromuro de bencilo.
c. *p*-fenilestireno.
d. dibencilo.

PROBLEMA 4.10 Nombre las siguientes estructuras:

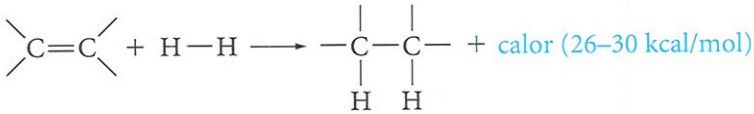
a. 

b. 

4.7 La energía de resonancia en el benceno

Se ha afirmado que un híbrido de resonancia es siempre más estable que cualquiera de sus estructuras contribuyentes. Por suerte, en el caso del benceno, esta afirmación puede ser demostrada experimentalmente, y hasta se puede medir cuánto es más estable el benceno que la hipotética molécula 1,3,5-ciclohexatrieno (nombre de la IUPAC para una de las estructuras de Kekulé).

La hidrogenación de un doble enlace carbono–carbono es una reacción exotérmica. La cantidad de energía (calor) liberada es aproximadamente de 26 a 30 kcal/mol para cada enlace doble (Ecuación 4.5). (El valor exacto depende de los sustituyentes unidos al doble enlace). Cuando se hidrogenan dos dobles enlaces de una misma molécula, se libera el doble de cantidad de calor, y así sucesivamente.



(4.5)

La hidrogenación del ciclohexeno libera 28,6 kcal/mol (Figura 4.3). Es de esperar que la hidrogenación completa del 1,3-ciclohexadieno debería liberar dos veces esa cantidad de calor, es decir $2 \times 28{,}6 = 57{,}2$ kcal/mol; experimentalmente, el valor está muy cerca del calculado (Figura 4.3). Parece razonable, por tanto, esperar que el calor de hidrogenación de una estructura de Kekulé (el *hipotético* 1,3,5-ciclohexatrieno) debería corresponder al de *tres* dobles enlaces, aproximadamente de 84 a 86 kcal/mol. Sin embargo, experimentalmente se ha encontrado que el benceno es más difícil de

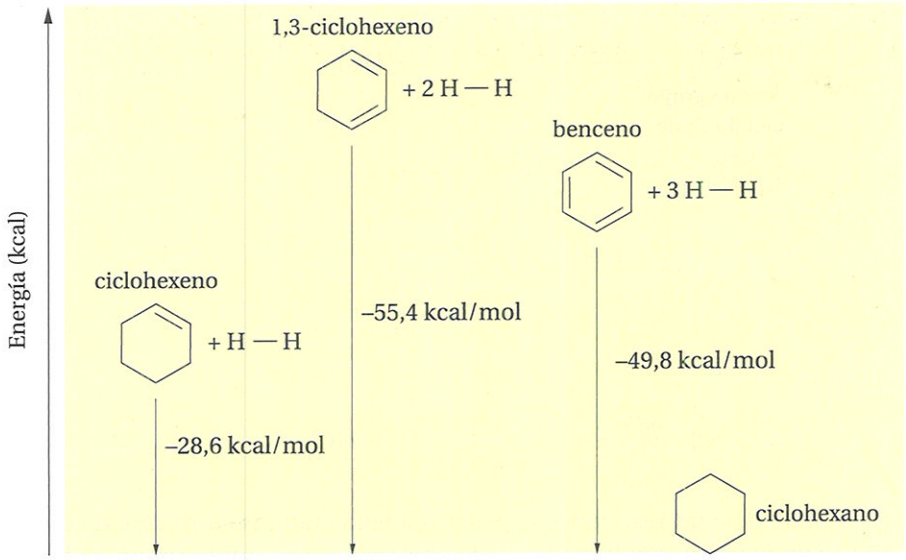


FIGURA 4.3
Comparación del calor liberado en la hidrogenación del ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y benceno para producir ciclohexano.

hidrogenar que los alquenos simples, y el calor liberado al hidrogenar el benceno a ciclohexano es *mucho menor* de lo que se esperaba: sólo 49,8 kcal/mol (Figura 4.3).

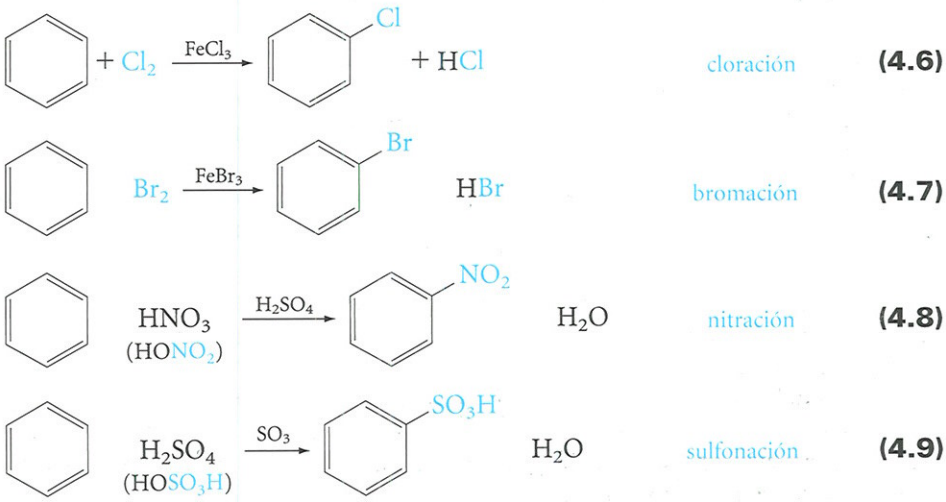
Se puede concluir que *la molécula real de benceno es más estable que sus estructuras de resonancia contribuyentes* (la molécula hipotética 1,3,5-ciclohexatrieno) *alrededor de 36 kcal/mol* (86 – 50 = 36).

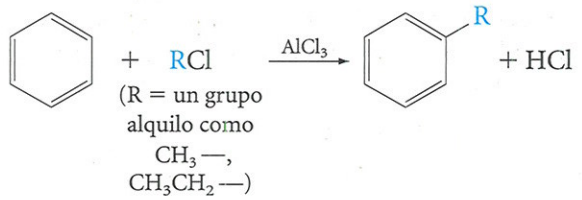
Se define **la energía de estabilización,** o **energía de resonancia,** de una sustancia como la diferencia entre la energía observada para la molécula real (el híbrido de resonancia) y la energía calculada para la estructura de resonancia contribuyente más estable. Para el benceno, este valor es de aproximadamente 36 kcal/mol, lo que representa una cantidad sustancial de energía. Por consiguiente, como se verá más adelante, *el benceno y otros compuestos aromáticos reaccionan por lo general de tal forma para conservar su estructura aromática y, por lo tanto, conservar su energía de resonancia.*

La **energía de estabilización,** o **energía de resonancia,** de una sustancia es la diferencia entre la energía de la molécula real y la energía calculada para la estructura de resonancia contribuyente más estable.

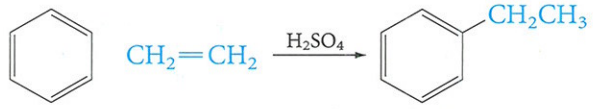
4.8 Sustitución electrófila aromática

Las reacciones más comunes de los compuestos aromáticos implican la sustitución de un hidrógeno del anillo por otros átomos o grupos de átomos. A continuación se presentan algunas reacciones de sustitución típicas de benceno.

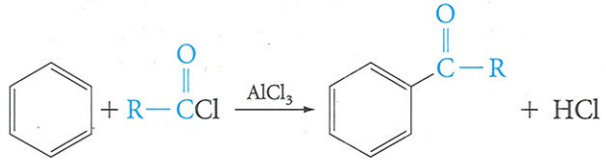




alquilación **(4.10)**



alquilación **(4.11)**



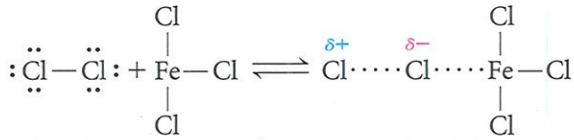
acilación **(4.12)**

La mayor parte de estas reacciones se realizan a temperaturas entre aproximadamente 0° y 50°C, aunque estas condiciones pueden ser más suaves o más severas si hay algún otro sustituyente presente en el anillo de benceno. De igual manera, se pueden ajustar las condiciones para introducir más de un sustituyente, si se desea.

¿Cómo ocurren estas reacciones? ¿Y por qué se observa sustitución en vez de adición? ¿Y qué papel juega el catalizador? En las siguientes secciones, se trata de dar respuesta a estas preguntas.

4.9 Mecanismo de la sustitución electrófila aromática

Hay pruebas que indican que en todas las reacciones de sustitución de la sección anterior interviene el ataque inicial de un electrófilo sobre el anillo de benceno. Se va a analizar la cloración (Ecuación 4.6) como un ejemplo específico. La reacción del benceno con el cloro sin catalizador es extremadamente lenta, pero con catalizador tiene lugar de manera vigorosa. ¿Cuál es la función de un catalizador? El catalizador actúa como un ácido de Lewis y convierte el cloro en un electrófilo fuerte mediante la formación de un complejo y la polarización del enlace Cl—Cl.



electrófilo débil — electrófilo fuerte **(4.13)**

La razón por la que se requiere un electrófilo *fuerte* se hará evidente dentro de poco.

El electrófilo se une a un átomo de carbono del anillo bencénico mediante dos de los electrones de la nube pi para formar un enlace sigma con el átomo de carbono del anillo. Este átomo de carbono adquiere una hibridación sp^3. El anillo de benceno actúa como un dador de electrones pi, o nucleófilo, hacia el reactivo electrófilo (Figura 4.4).

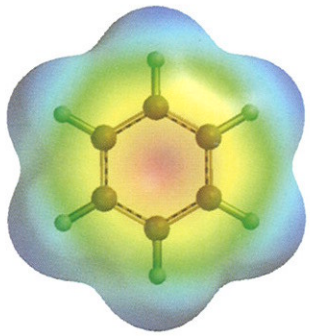
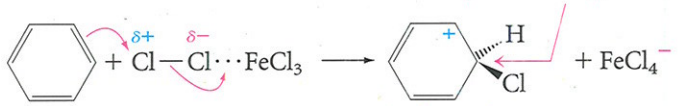


FIGURA 4.4
El mapa de potencial electrostático del benceno ilustra la densidad de los electrones pi (roja-amarilla) del anillo aromático.

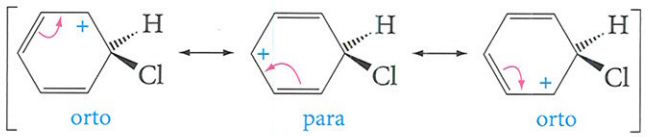
Este carbono presenta hibridación sp^3; está unido a otros *cuatro* átomos, y no tiene ningún doble enlace.



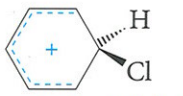
un ion benzonio (un carbocatión) **(4.14)**

El carbocatión resultante es **un ion benzonio,** en el que la carga positiva se deslocaliza por resonancia entre los átomos de carbono *orto* y *para* al carbono que soporta el cloro; es decir, *orto* y *para* al átomo de carbono sp^3.

El **ion benzonio estabilizado por resonancia** es el carbocatión, intermediario en las reacciones de sustitución electrófila aromáticas.



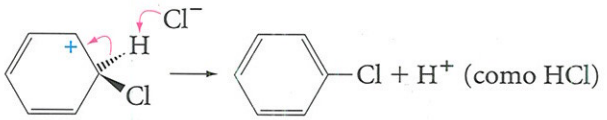
formas resonantes del ion benzonio



representación del híbrido de resonancia correspondiente al ion benzonio

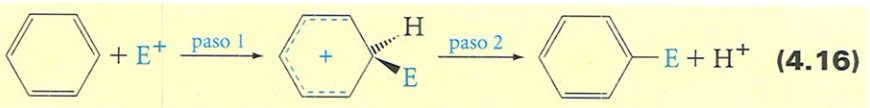
El ion benzonio es similar al carbocatión alílico (Sección 3.15.a), pero con la carga positiva deslocalizada en tres átomos de carbono en vez de en sólo dos. A pesar de que se estabiliza por resonancia comparado con otros carbocationes, su energía de resonancia es mucho menor que la del anillo bencénico de partida.

La sustitución se completa con la pérdida de un protón del átomo de carbono sp^3, al que se unió el electrófilo*.



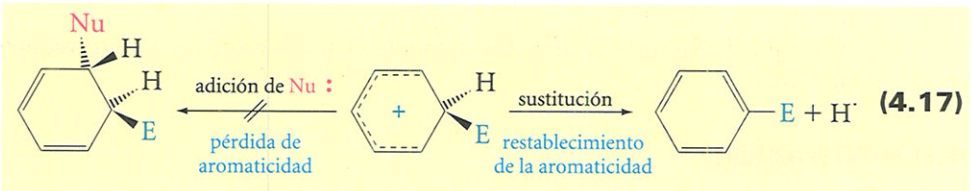
(4.15)

Se puede generalizar este mecanismo en dos pasos para todas las sustituciones electrófilas aromáticas de la Sección 4.8 con la siguiente ecuación:



(4.16)

Ahora resulta clara la razón por la cual es importante un electrófilo fuerte, y por qué ocurre una sustitución en vez de una adición. En el paso 1, la energía de estabilización (energía de resonancia) del anillo aromático se pierde debido a la destrucción del sistema aromático pi. Esta destrucción, causada por la adición del electrófilo a uno de los carbonos del anillo, requiere energía y un electrófilo fuerte. En el paso 2, se recupera la energía de resonancia aromática por la pérdida de un protón. Esto no ocurriría si el intermedio carbocatiónico se uniera a un nucleófilo (como ocurre en las *adiciones* electrófilas a los dobles enlaces, Sección 3.9).



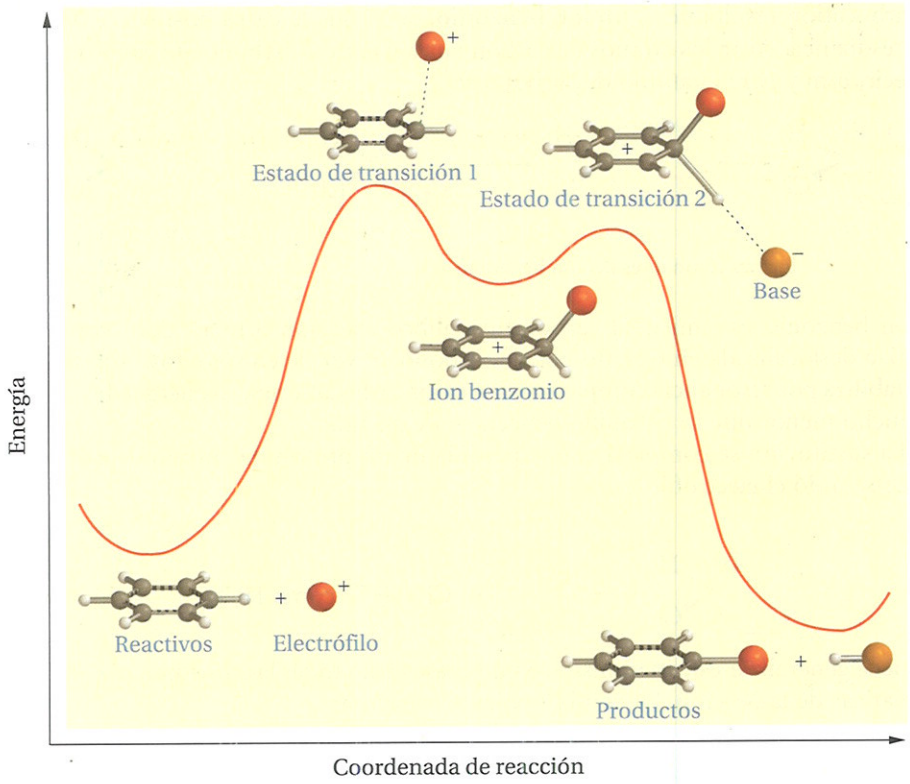
(4.17)

El primer paso en la Ecuación 4.16 es, por lo general, la etapa lenta o determinante de la velocidad, ya que requiere una energía de activación sustancial para destruir la aromaticidad. El segundo paso tiene una energía de activación baja y es, por lo general, la etapa rápida, porque recupera la aromaticidad. Todo esto se ilustra en la Figura 4.5.

PROBLEMA 4.11 Tanto las sustituciones electrófilas aromáticas al benceno como las adiciones electrófilas a alquenos implican un primer paso lento seguido de un segundo paso rápido. Usando la Figura 4.5 como guía, dibuje un diagrama de energías para las reacciones mostradas en las ecuaciones 4.14 y 4.15.

*Por lo general, la presencia de una base en la solución facilita la pérdida del protón. No es necesario que la base sea fuerte, ya que la recuperación del anillo aromático está sumamente favorecida.

FIGURA 4.5
Diagrama de energía de reacción para la sustitución electrófila aromática. El electrófilo se une al benceno en un primer paso endotérmico, con pérdida de la aromaticidad. En un segundo paso, exotérmico, se pierde un protón del carbono atacado por el electrófilo, recuperándose así la aromaticidad.



A continuación se van a analizar brevemente y por separado cada uno de los tipos de sustituciones electrófilas aromáticas enumeradas en la Sección 4.8.

4.9.a Halogenación

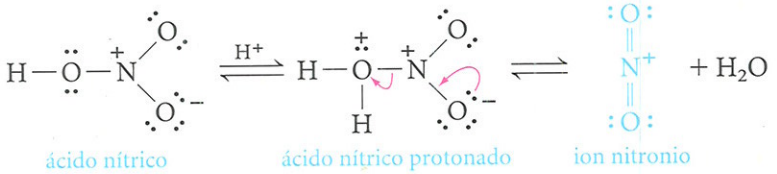
El cloro y el bromo se introducen rápidamente en el anillo aromático cuando se utiliza el halógeno junto con el haluro de hierro correspondiente, como catalizador (es decir $Cl_2 + FeCl_3$ o $Br_2 + FeBr_3$). Por lo general la reacción se realiza por adición lenta del halógeno a una mezcla del compuesto aromático con limaduras de hierro. El hierro reacciona con el halógeno para formar el halogenuro de hierro, que constituye el catalizador de la halogenación.

También se puede fluorar o yodar directamente el anillo aromático, pero requiere métodos especiales.

4.9.b Nitración

El **ion nitronio,** cargado positivamente, es el electrófilo en la nitración del benceno.

En las nitraciones aromáticas (Ecuación 4.18), el ácido sulfúrico como catalizador* protona al ácido nítrico, que entonces pierde agua para generar el **ion nitronio,** que contiene un átomo de nitrógeno cargado positivamente.



(4.18)

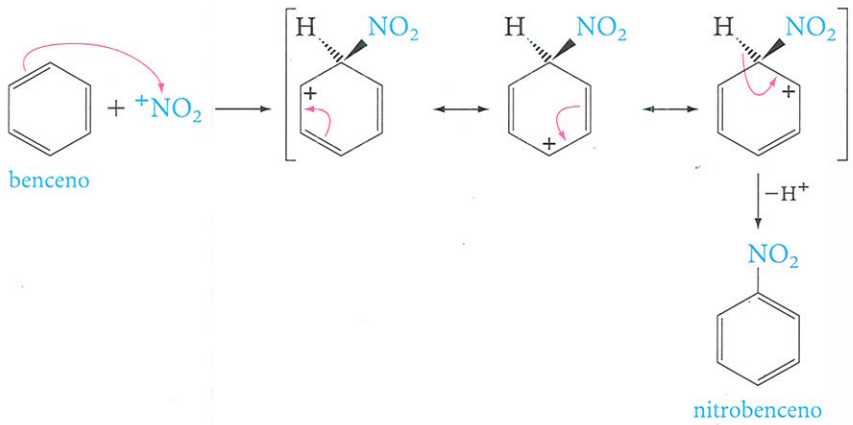
El ion nitronio, electrófilo fuerte, ataca al anillo aromático.

*El ácido sulfúrico proporciona un protón catalizador, como se muestra en el equilibrio siguiente:
$H{-}OSO_3H \rightleftharpoons H^+ + {}^-OSO_3H$.

EJEMPLO 4.2

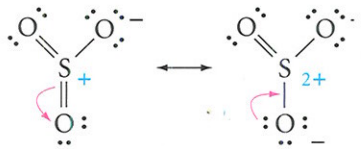
Describa los pasos del mecanismo de nitración del benceno.

SOLUCIÓN El primer paso, la formación del electrófilo NO_2^+, viene dado por la Ecuación 4.18. Luego:

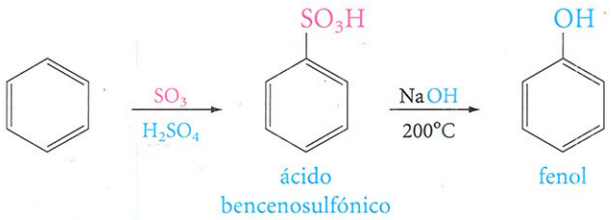


4.9.c Sulfonación

En la sulfonación (Ecuación 4.19), se usa ácido sulfúrico concentrado o ácido sulfúrico fumante, y el electrófilo puede ser trioxido de azufre (SO_3) o trióxido de azufre protonado, $^+SO_3H$. Las estructuras de resonancia siguientes demuestran que el azufre del SO_3 presenta una gran electrofilia.



Los productos obtenidos, los ácidos sulfónicos, son ácidos orgánicos fuertes. Pueden convertirse en fenoles por reacción con bases a temperaturas elevadas.



(4.19)

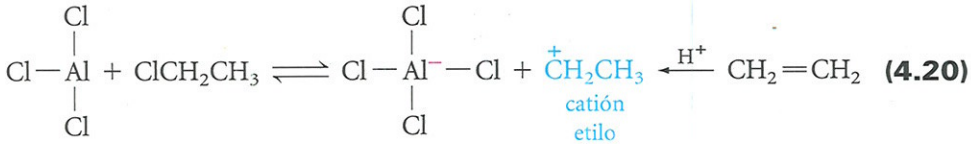
PROBLEMA 4.12 Escriba los pasos del mecanismo para la sulfonación del benceno.

4.9.d Alquilación y acilación

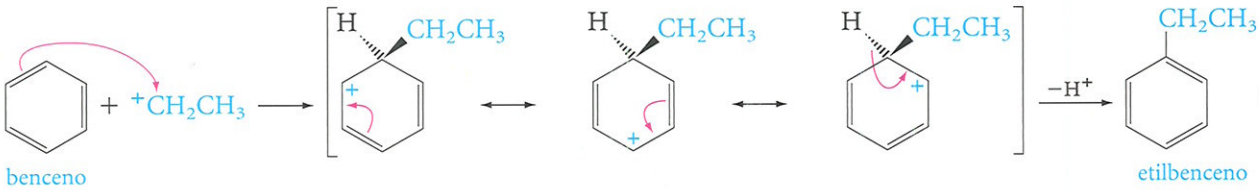
La alquilación de los compuestos aromáticos (ecuaciones 4.10 y 4.11) se conoce como la **reacción de Friedel-Crafts,** después de que Charles Friedel (francés) y James Mason (americano) descubrieran la reacción en 1877. El electrófilo es un carbocatión, que se forma por la pérdida de un ion halogenuro de un halogenuro de alquilo con un ácido de

La alquilación o acilación de un compuesto se conoce como **reacción de Friedel-Crafts.**

Lewis como catalizador (por ejemplo, $AlCl_3$) o por adición de un protón a un alqueno. Por ejemplo, la síntesis del etilbenceno se puede realizar de la siguiente manera:



(4.20)



(4.21)

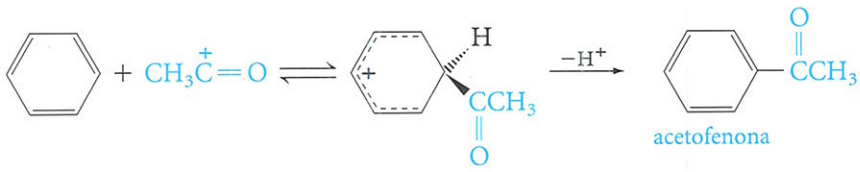
PROBLEMA 4.13 ¿Que producto esperaría obtener si si se utiliza propeno en lugar de eteno en la Ecuación 4.11 (o 4.20 y 4.21): propilbenceno o isopropilbenceno? Explique la respuesta.

La reacción de alquilación de Friedel-Crafts presenta algunas limitaciones. No se puede llevar a cabo en un anillo aromático que tenga unido a él un grupo nitro o un ácido sulfónico, porque esos grupos forman complejos con el catalizador de cloruro de aluminio y lo desactivan.

Las **acilaciones** de Friedel-Crafts (Ecuación 4.12) ocurren de modo similar. El electrófilo es un catión acilo que proviene de un derivado de un ácido, por lo general un halogenuro de acilo. La reacción proporciona una ruta general de gran utilidad para sintetizar cetonas aromáticas.



(4.22)

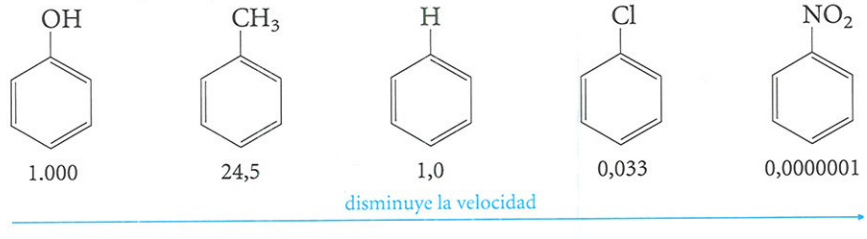


(4.23)

4.10 Sustituyentes activantes y desactivantes del anillo aromático

En esta sección y en la siguiente, se van a presentar las pruebas experimentales que apoyan el mecanismo de sustitución electrófila aromática descrito anteriormente. Primeramente se va a analizar cómo afecta la presencia de un sustituyente ya presente en el anillo aromático a una reacción de sustitución posterior.

Por ejemplo, si se consideran las velocidades relativas de nitración de los compuestos siguientes, todos bajo las mismas condiciones de reacción:



Si se toma el benceno como referencia, se observa que algunos sustituyentes (por ejemplo, OH y CH_3) aceleran la reacción, y otros sustituyentes (Cl y NO_2) la retardan. Existen ciertas evidencias que prueban que los grupos hidroxilo y metilo tienen mayor capacidad para ceder electrones que el hidrógeno, mientras que el cloro y el grupo nitro atraen hacia sí los electrones con mayor fuerza que el hidrógeno. Los mapas de potencial electrostático de la Figura 4.6 ilustran los efectos de los grupos donantes de electrones y de los atractores, sobre la densidad electrónica del anillo de benceno.

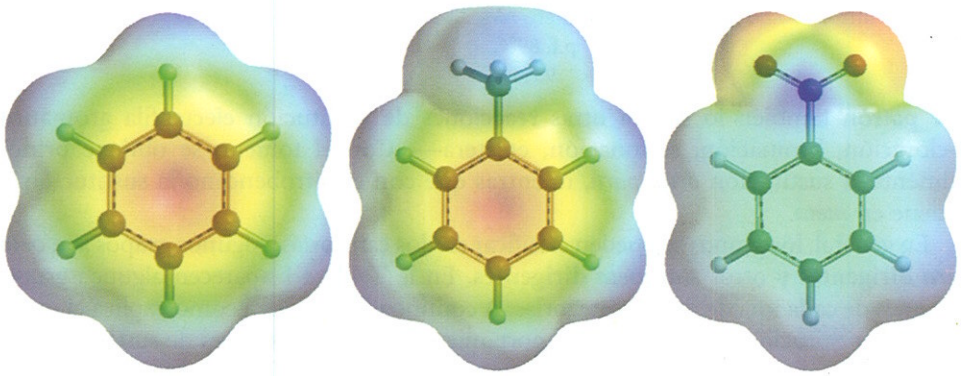
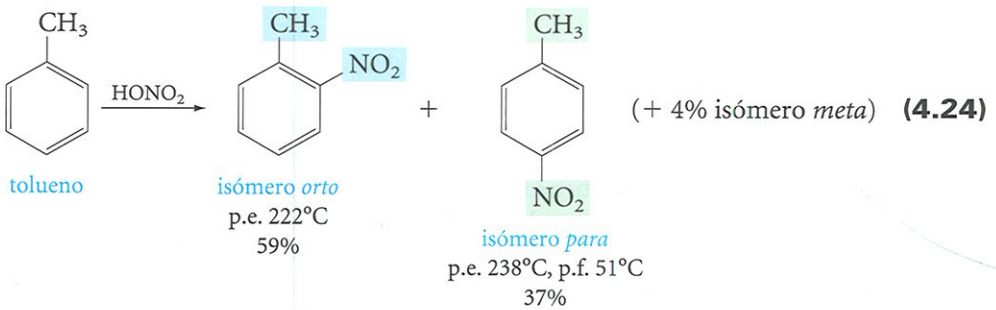


FIGURA 4.6
Mapa de potencial electrostático del benceno (izquierda), tolueno (medio) y nitrobenceno (derecha). La nube de electrones pi en el benceno y en el tolueno es rica en electrones (rojo), mientras que la nube de electrones pi del nitrobenceno es deficiente en electrones (azul).

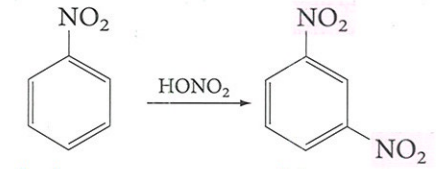
Estas observaciones apoyan el mecanismo para la sustitución electrófila. Si la velocidad de reacción depende del ataque del electrófilo al anillo aromático (es decir del que necesita electrones), entonces los sustituyentes que ceden electrones al anillo aumentarán su densidad electrónica y, por tanto, acelerarán la reacción; los sustituyentes que retiran electrones del anillo disminuirán la densidad de electrones en el anillo y, por lo tanto, reducirán la velocidad de la reacción. Este es el patrón de reactividad que se observa, no solamente para el caso de la nitración, sino para todas las reacciones de sustitución electrófila aromáticas.

4.11 Grupos *orto-*, *para*-orientadores y *meta*-orientadores

Los sustituyentes que ya se encuentran presentes sobre el anillo aromático determinan la posición que ocupará un nuevo sustituyente. Por ejemplo, la nitración del tolueno produce principalmente una mezcla de *o*- y *p*-nitrotolueno.



Por otra parte, la nitración del nitrobenceno en condiciones similares da principalmente el isómero *meta*.



nitrobenceno — isómero *meta*, p.f. 89°C, 93%

(+ 7% isómero *orto*) **(4.25)**

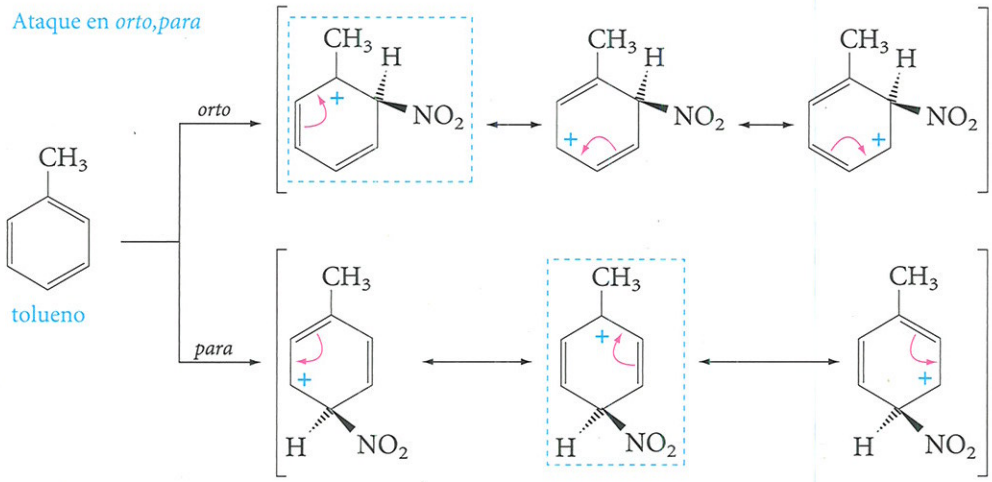
Este patrón también lo siguen otras reacciones de sustitución electrófila aromática, —cloración, bromación, sulfonación, etcétera—. Con el tolueno se obtiene principalmente la sustitución *orto, para*, mientras que con el nitrobenceno la sustitución se obtiene en *meta*.

Un sustituyente ***orto, para* dirigente** en el anillo de benceno dirige la entrada del segundo electrófilo a las posiciones *orto* y *para* del anillo. Un sustituyente ***meta* dirigente** dirige al segundo electrófilo a la posición *meta*.

En general, los grupos se pueden clasificar en dos categorías. Algunos grupos son ***orto, para* dirigentes** y otros son ***meta* dirigentes.** En la Tabla 4.1 aparecen algunos grupos comunes de cada una de dichas categorías. A continuación, se verá como explica el mecanismo de sustitución electrófila el comportamiento de estas dos clases de sustituyentes.

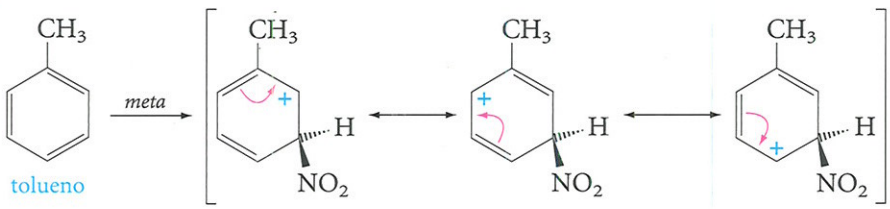
4.11.a Grupos *orto-, para*-orientadores

Considere la nitración del tolueno. En el primer paso, el ion nitronio puede atacar a un carbono del anillo que se encuentre en posición *orto, meta* o *para* al grupo metilo.



(4.26)

Ataque en *meta*

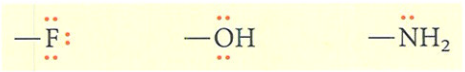


(4.27)

En una de las tres estructuras de resonancia contribuyentes al ion intermediario benzonio para la sustitución *orto* y *para* (se muestra en recuadros punteados azules), la carga positiva se localiza sobre el carbono que tiene unido el grupo metilo. Esta contribución es un carbocatión *terciario* y es más estable que los otros contribuyentes, que son carbocationes secundarios. Sin embargo, para el ataque en *meta*, *todas* las contribuciones son carbocationes secundarios; la carga positiva en el ion intermediario benzonio no cae nunca sobre el carbono del anillo que soporta el grupo metilo. Por lo tanto, el grupo metilo es

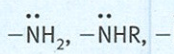
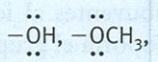
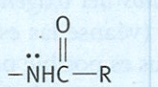
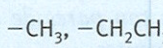
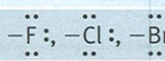
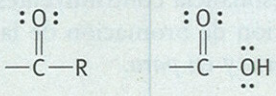
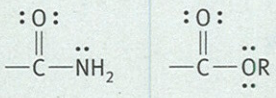
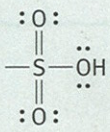
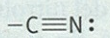
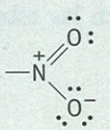
orto, para dirigente, ya que la reacción transcurre a través del carbocatión intermediario más estable. Asimismo todos los demás grupos alquilo son *orto, para-dirigentes.*

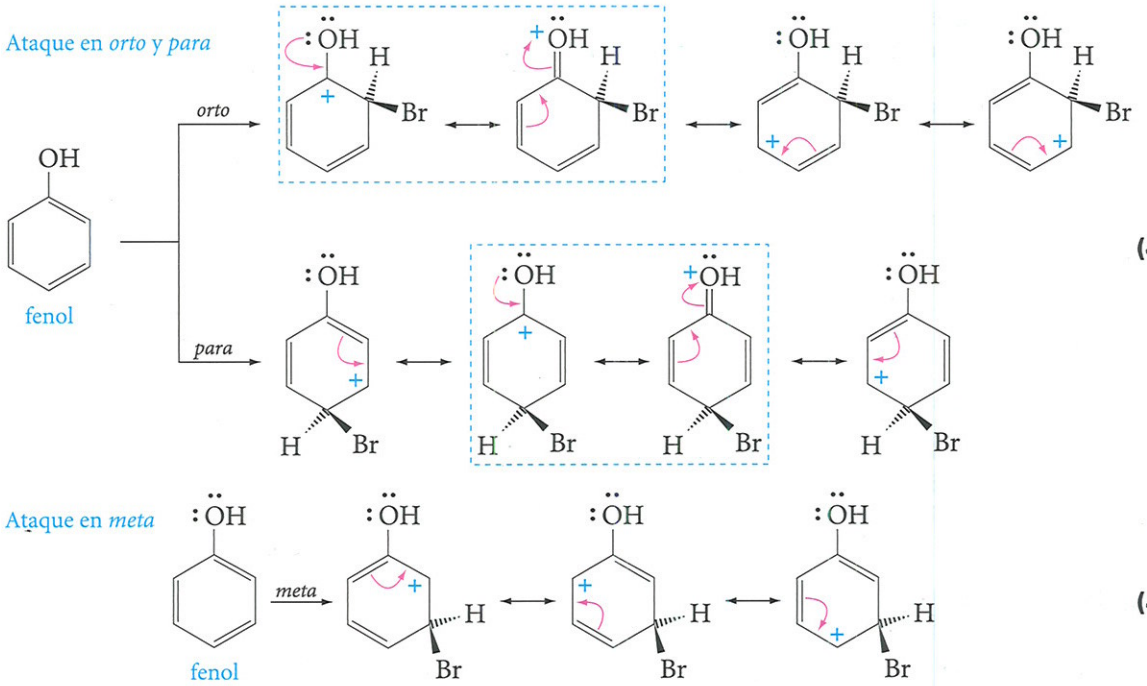
Considérese ahora los otros grupos *orto, para dirigentes* que aparecen en la Tabla 4.1. *En cada uno de ellos, el átomo unido al anillo aromático tiene un par de electrones no compartido.*



Este par de electrones no compartido puede estabilizar una carga positiva adyacente a él. Como ejemplo, se va a considerar la bromación del fenol.

TABLA 4.1 EFECTOS DIRIGENTE Y DE ACTIVACIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES COMUNES (LOS GRUPOS SE HAN ORDENADO EN ORDEN DECRECIENTE A SU ACTIVACIÓN)

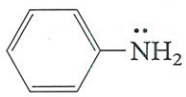
	Grupo sustituyente	*Nombre del grupo*	
Orto, para-dirigentes		amino	Activación
		hidroxilo, alcoxilo	
		acilamino	
		alquilo	
		halo	Desactivación
Meta-dirigentes		acilo, carboxilo	
		carboxiamido, carboxilo	
		ácido sulfónico	
		ciano	
		nitro	



En el caso del ataque en *orto* o en *para*, uno de los contribuyentes al ion benzonio intermediario coloca la carga positiva sobre el carbono que soporta el grupo hidroxilo. *El movimiento de uno de los pares de electrones no compartidos del oxígeno al carbono positivo permite deslocalizar la carga positiva hasta el oxígeno* (véanse las estructuras en los recuadros punteados en azul). Ninguna de estas estructuras es posible para el ataque en *meta*. Por lo tanto, el grupo hidroxilo es *orto, para* dirigente.

Se puede generalizar esta observación. *Todos los grupos con pares de electrones no compartidos sobre el átomo unido al anillo son* orto, para *dirigentes.*

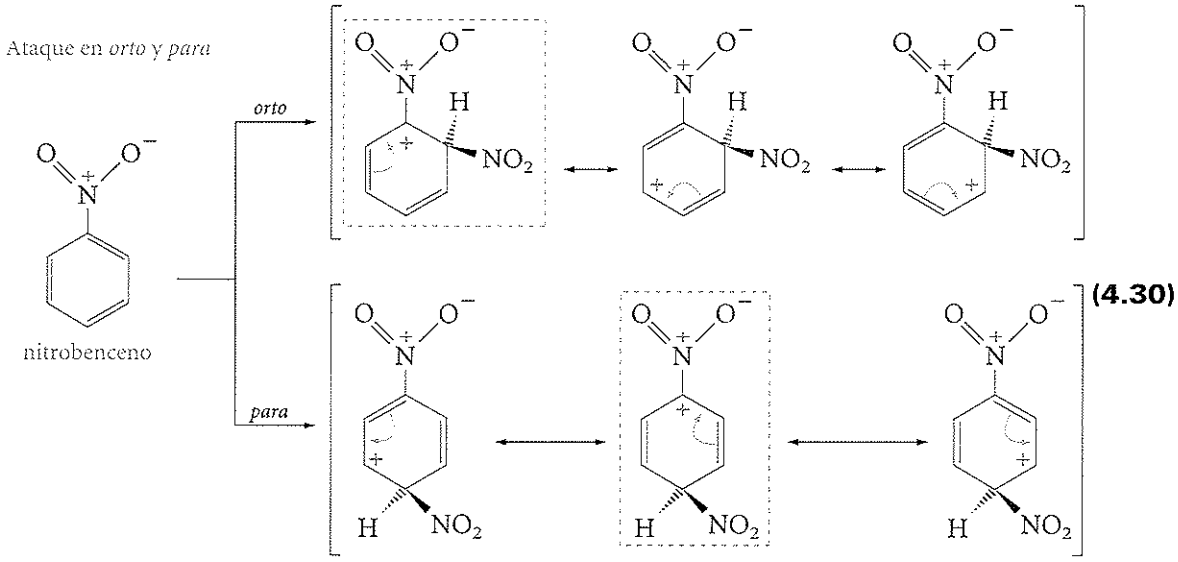
PROBLEMA 4.14 Dibuje las estructuras de resonancia contribuyentes más importantes para el ion intermediario en la reacción de bromación de la anilina y explique por qué predomina la sustitución en *orto* y en *para*.



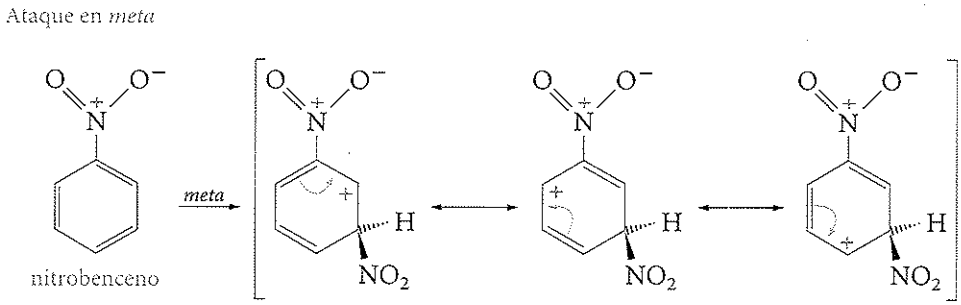
anilina

4.11.b Grupos *meta*-orientadores

A continuación se va a analizar, de la misma manera, la nitración del nitrobenceno para ver si es posible explicar el efecto *meta* dirigente del grupo nitro. En el nitrobenceno, el nitrógeno tiene una carga formal de +1, como se muestra en las estructuras. Las ecuaciones para formar el ion benzonio intermediario son:



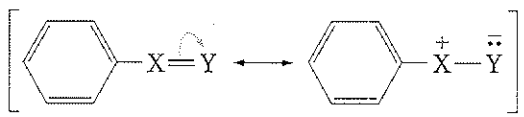
(4.30)



(4.31)

En la Ecuación 4.30, uno de los contribuyentes al híbrido de resonancia intermediario para la sustitución *orto* o *para* (se muestra en los recuadros punteados en azul) tiene *dos cargas positivas adyacentes*, lo que representa un ordenamiento poco probable debido a la repulsión que existe entre cargas iguales. Para la sustitución en *meta* (Ecuación 4.31) no existe ningún intermediario similar. Por esta razón, está favorecida la sustitución en *meta*.

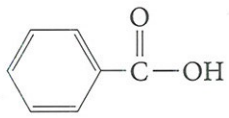
¿Se puede generalizar esta explicación para los demás grupos *meta* dirigentes de la Tabla 4.1? Como puede observarse, cada uno de los grupos *meta* dirigentes está unido al anillo aromático a través de un átomo que forma parte de un enlace doble o triple, con un átomo más electronegativo que el carbono (por ejemplo, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno). En estos casos, el *átomo que está directamente unido al anillo aromático tiene una carga parcial positiva* (de la misma manera que el nitrógeno en el grupo nitro). Esto se debe a sus estructuras de resonancia contribuyentes, como:



Y es un átomo atractor de electrones como el oxígeno o el nitrógeno; el átomo X soporta una carga positiva en una de las estructuras contribuyentes a la resonancia.

Dichos grupos son *meta* dirigentes por la misma razón que el grupo nitro: para evitar que haya dos cargas positivas adyacentes en el ion benzonio intermediario. Se puede generalizar. *Todos los grupos en los cuales el átomo que está directamente unido al anillo aromático tiene una carga positiva o forma parte de un enlace múltiple con un elemento más electronegativo será un meta dirigente.*

PROBLEMA 4.15 Compare los iones benzonio intermediarios para la bromación *orto, meta* y *para* del ácido benzoico y explique por qué el producto principal es el ácido *m*-bromobenzoico.



ácido benzoico

4.11.c Efecto de los sustituyentes sobre la reactividad

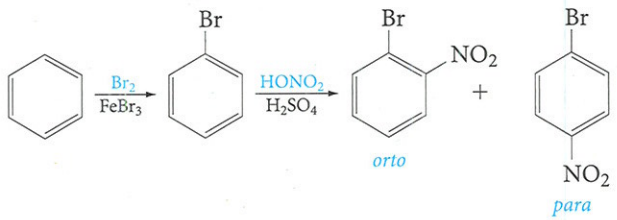
Un sustituyente es **activante** si la velocidad de sustitución electrófila aromática es mayor para el benceno sustituido que para el benceno no sustituido. De la misma manera, un sustituyente es un **desactivante** si la velocidad de reacción es más lenta que para el benceno.

Los sustituyentes no sólo afectan a la posición de sustitución, sino que también afectan a la *velocidad* de dicha sustitución, ya sea acelerándola o retardándola con respecto al benceno. Se considera que un sustituyente es **activante** si la velocidad es mayor que para el benceno, y es un **desactivante** si la velocidad es más lenta que para el benceno (véase la Tabla 4.1). ¿Están relacionados entre sí el efecto de la velocidad y el efecto de la orientación?

En todos los grupos que orientan a *meta*, el átomo que está unido al anillo aromático soporta una carga positiva, total o parcial, y por lo tanto retira electrones del anillo. *Todos los grupos* meta *dirigentes son grupos que, por lo tanto, desactivan el anillo.* Por otro lado, *los grupos que orientan las posiciones* orto *y* para *en general, ceden electrones al anillo y son, por lo tanto, activantes del anillo aromático.* En el caso de los halógenos (F, Cl, Br e I), se presentan dos efectos contrarios, y son la única excepción a estas reglas. *Debido a que los halógenos atraen fuertemente hacia sí los electrones, son desactivantes del anillo; pero como presentan pares de electrones no compartidos, son* orto, para *dirigentes.*

4.12 Importancia de los efectos de la orientación en la síntesis

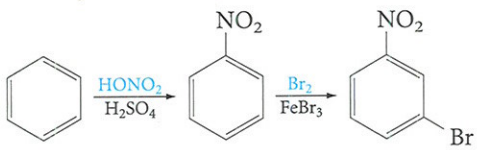
Al diseñar una síntesis en varios pasos en la que intervengan reacciones de sustitución electrófila aromática, es importante tener presente los efectos de orientación y de activación de los grupos implicados. Se puede analizar, por ejemplo, la bromación y la nitración del benceno para obtener bromonitrobenceno. Si primero se broma y luego se nitra, se obtiene una mezcla de los isómeros *orto* y *para*.



orto *para*

(4.32)

Esto se debe a que el átomo de bromo en el bromobenceno es un *orto, para* dirigente. Por otro lado, si se nitra primero y luego se broma, se obtiene principalmente el *isómero meta* porque el grupo nitro es *meta* dirigente.



meta

(4.33)

La secuencia que se siga con respecto a las reacciones de bromación y nitración resulta, por tanto, de gran importancia, ya que determina el tipo de producto que se formará.

PROBLEMA 4.16 Proponga una síntesis para cada uno de los siguientes compuestos, a partir del benceno:

a. ácido *m-bromobencenosulfónico.*
b. *p*-nitrotolueno.

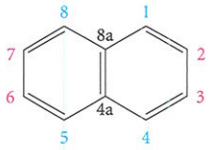
PROBLEMA 4.17 Explique por qué no es posible sintetizar *m*-bromoclorobenceno o ácido *p*-nitrobencenosulfónico a través de dos reacciones sucesivas de sustitución electrófila aromática.

4.13 Hidrocarburos aromáticos policíclicos

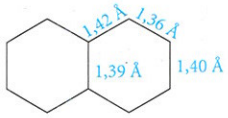
El concepto de **aromaticidad** es la inusual estabilidad que presentan ciertos sistemas **cíclicos** altamente conjugados

El concepto de **aromaticidad** —la inusual estabilidad que presentan ciertos sistemas cíclicos altamente conjugados— puede extenderse más allá del propio benceno o de bencenos sencillos sustituidos*.

El coque, requerido en cantidades enormes para la fabricación de aceros, se obtiene por calefacción del carbón en ausencia de aire. Un subproducto de esta transformación de carbón a coque es un destilado que recibe el nombre de **alquitrán de hulla,** el cual consiste en una mezcla compleja de muchos hidrocarburos aromáticos (incluidos benceno, tolueno y xilenos). El **naftaleno,** $C_{10}H_8$, fue el *primer* compuesto puro obtenido de las fracciones de alto punto de ebullición del alquitrán de hulla. Se aísla fácilmente debido a que sublima a partir del alquitrán, como un hermoso sólido cristalino con punto de fusión de 80°C. La molécula de naftaleno es plana con dos anillos de benceno fusionados. Los dos anillos comparten dos átomos de carbono.

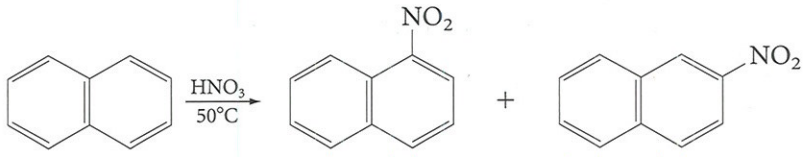


naftaleno
p.f. 80°C



longitudes de enlace del naftaleno

Las longitudes de enlace del naftaleno no son todas idénticas, pero se aproximan a la longitud de los enlaces del benceno (1,39 Å). Aunque el naftaleno tenga dos anillos de seis miembros, su energía de resonancia es ligeramente menor que el doble de la energía del benceno, aproximadamente 60 kcal/mol. Debido a su simetría, el naftaleno presenta tres pares de átomos de carbono equivalentes: C-4a y C-8a; C-1, C-4, C-5 y C-8, y C-2, C-3, C-6 y C-7. Al igual que el benceno, el naftaleno da reacciones de sustitución electrófila aromática (halogenación, nitración, etcétera), por lo general en condiciones algo más suaves que el benceno. A pesar de que son posibles dos productos de monosustitución, en general predomina el que resulta de la sustitución en C-1.



1-nitronaftaleno + 2-nitronaftaleno (relación 10:1) **(4.34)**

*Como norma general, los sistemas que contienen 4n + 2 electrones pi (n = 0, 1,2, ...) en orbitales p adyacentes son aromáticos. Esto se conoce como la Regla de Hückel. Aunque la base teórica para esta regla será tratada más adelante en este libro, su instructor puede proporcionarle la información adicional.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

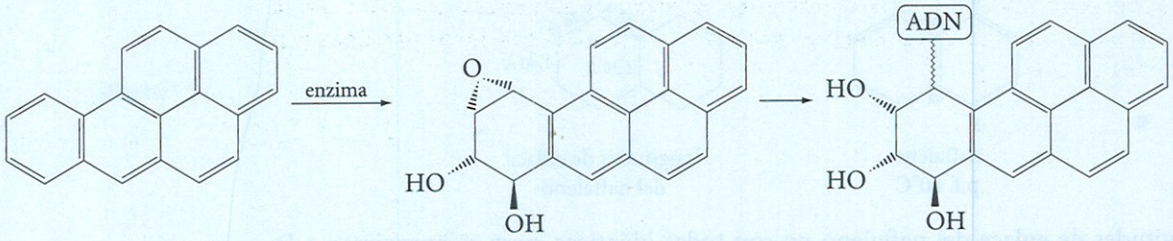
Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el cáncer

Algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos son cancerígenos (es decir, producen cáncer). En un tiempo, muy corto, pueden producir tumores en ratones cuando se aplican sobre su piel, aun en cantidades muy pequeñas. Estos hidrocarburos cancerígenos no sólo están presentes en el alquitrán de hulla, sino que también se encuentran en el hollín y en el humo de tabaco, y se pueden formar al preparar la carne en barbacoa. Su efecto biológico se observa desde 1775, cuando se identificó el hollín como la causa principal de la gran incidencia de cáncer escrotal en los deshollinadores. En los fumadores habituales, se ha observado una recurrencia similar de cáncer de pulmón y de labios.

La forma en que estos productos cancerígenos producen cáncer es bien conocida. Para eliminar los hidrocarburos, el organismo, por lo general, los oxida para hacerlos más solubles en agua, y de esta forma puedan ser excretados. Los productos de oxidación metabólica parecen ser los verdaderos causantes del cáncer. Por ejemplo, uno de los cancerígenos más potentes de este tipo es el benzo[a]pireno, cuya oxidación enzimática lo convierte en epoxi-diol, mostrado a continuación. El epoxi-diol reacciona con el ADN celular, produciendo mutaciones que, finalmente, evitan que las células se reproduzcan normalmente.

El propio benceno es bastante tóxico para los humanos, pudiendo causar daños hepáticos severos; sin embargo, el tolueno, aunque no es inofensivo, es mucho menos tóxico. ¿Cómo es posible este comportamiento diferente en dos compuestos tan similares? Para eliminar el benceno del organismo, se oxida el anillo aromático, y los intermediarios de esta oxidación son perjudiciales. Sin embargo, el metilo, como cadena lateral del tolueno, se oxida para dar el ácido benzoico, que puede ser excretado. Ninguno de los intermediarios de este último proceso causa problemas de salud.

Aunque algunas sustancias químicas puedan causar cáncer, otras pueden ayudar a prevenirlo o curarlo. Hay muchas sustancias que inhiben el crecimiento de las células cancerosas, y el estudio de la quimioterapia del cáncer ha contribuido considerablemente a la salud humana.

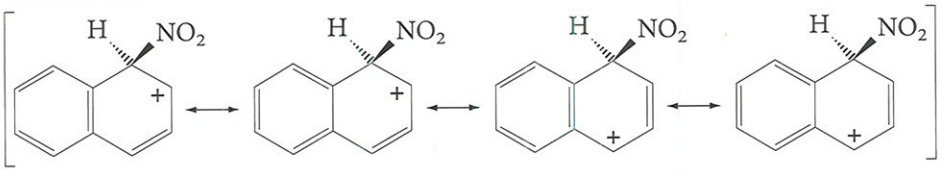


benzo[a]pireno — un epoxi-diol — aducto de ADN

EJEMPLO 4.3

Dibuje las estructuras de resonancia contribuyentes para el carbocatión intermediario de la nitración del naftaleno en C-1; incluya sólo las estructuras que conservan la aromaticidad en el anillo no sustituido.

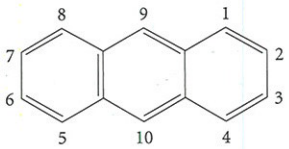
SOLUCIÓN Son posibles cuatro contribuciones.



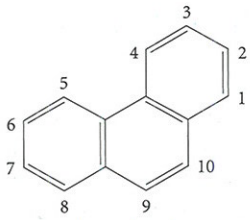
PROBLEMA 4.18 Repita el Ejemplo 4.3 para la nitración en C-2. ¿Puede sugerir por qué la sustitución en C-1 es mayoritaria?

El naftaleno es el compuesto principal de una serie de **hidrocarburos policíclicos fusionados,** entre los cuales se citan algunos pocos ejemplos a continuación:

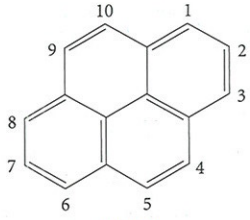
Los **hidrocarburos policíclicos fusionados** contienen al menos dos anillos de benceno; cada anillo comparte dos átomos de carbono con al menos otro anillo.



antraceno
p.f. 217°C



fenantreno
p.f. 98°C



pireno
p.f. 156°C

Extensiones infinitas de estos anillos conducen a la formación de láminas de carbonos dispuestos hexagonalmente, la estructura del grafito (una forma de carbono elemental).

PROBLEMA 4.19 Calcule la proporción carbono: hidrógeno en el benceno, naftaleno, antraceno y pireno. Observe como, a medida que aumenta el número de anillos fusionados, la proporción de carbono también aumenta, de tal manera que la extrapolación a un número elevado de anillos conduce al grafito (véase *Unas palabras acerca de...* C_{60}, una esfera aromática: Los fulerenos, p. 142).

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) constituyen un gran porcentaje del carbono encontrado en el espacio interestelar. Han sido localizados incluso en el hielo interestelar (en el cometa Halley, por ejemplo). Se ha demostrado que la radiación ultravioleta sobre los PAHs en el hielo produce cetonas aromáticas (Capítulo 9), alcoholes (Capítulo 7) y otros compuestos, otorgando un papel a los PAHs en la química prebiótica (véase *Unas palabras acerca de...* Metano, el gas de los pantanos y el experimento de Miller, p. 65).

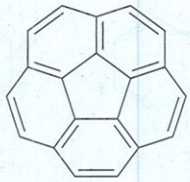
UNAS PALABRAS ACERCA DE...

C_{60}, una esfera aromática: Los fulerenos

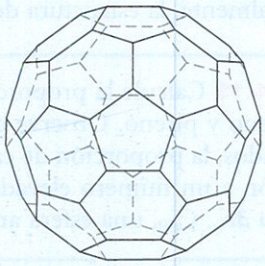
Ningún descubrimiento químico ha tenido la importancia ni ha estimulado tanto la investigación como el del C_{60}. Hasta mediados de la década de los ochenta, solamente se conocían dos formas alotrópicas importantes del carbono elemental, el *diamante* (p. 57) y el *grafito*. Pero en septiembre de 1985, los científicos interesados en los pequeños fragmentos de carbono expelidos por las explosiones de las estrellas rojas gigantes en el espacio interestelar trataban de producir esas mismas partículas aquí, en la tierra, con el fin de estudiarlas con más detalle. Para lograrlo, sometieron al grafito a la acción de pulsos de un rayo láser de alta energía e hicieron pasar los fragmentos vaporizados por un espectrómetro de masas para su análisis. Aunque en el espectro de masas encontraron algunos de los fragmentos pequeños que esperaban, también observaron, con gran sorpresa, una señal muy intensa, correspondiente a una masa muy alta, 720, que a su vez corresponde al C_{60} ($C = 12 \times 60 = 720$). También observaron algunas otras señales de masa elevada, pero de menor intensidad (por ejemplo, el C_{70}, a una masa de 840). Así, propusieron una estructura única para el C_{60}, que explicaba su gran estabilidad, y se probó que la estructura propuesta era correcta. Cinco años más tarde, se desarrollaron métodos para producir esta nueva forma del carbono en cantidades suficientes para estudiar su química. ¿Qué es el C_{60} y por qué es tan estable (y no el C_{59} o el C_{61})?

Primero hay que analizar cómo están ordenados los átomos de carbono en el grafito, que es el precursor del C_{60}. El grafito consiste en capas de anillos de carbono hexagonales y planos. Cada átomo de carbono (excepto los pocos que se encuentran en la periferia) está unido a otros tres otros átomos de carbono de la misma capa por medio de enlaces que tienen, aproximadamente, la misma longitud (1,42 Å) que los enlaces carbono carbono en el benceno (1,39 Å).

En el grafito, las capas son como un número infinito de anillos aromáticos fusionados. No hay enlaces covalentes entre los átomos de carbono de diferentes capas, y su separación es de 3,4 Å. Dichas capas se mantienen unidas por fuerzas muy débiles. Se cree que las propiedades lubricantes del grafito, son el resultado del deslizamiento de las capas entre sí.



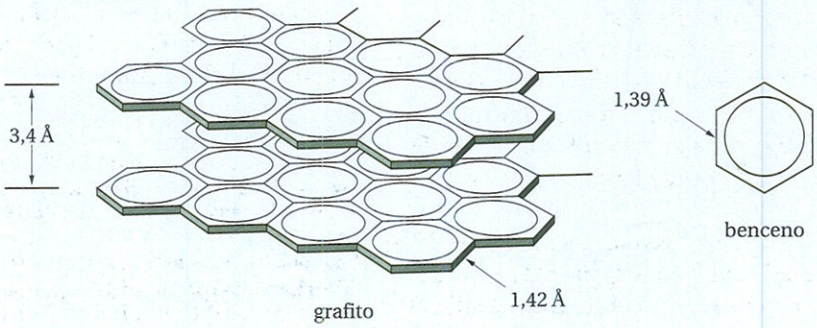
coranuleno



C_{60} (no se muestran los enlaces pi)

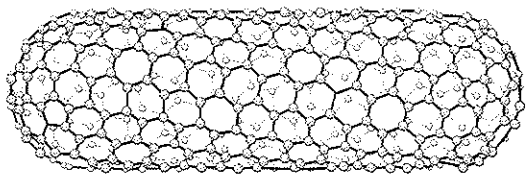
Ahora hay que considerar que sucedería si se liberase un átomo de carbono de uno de los anillos, reduciendo este anillo de su forma hexagonal a una pentagonal. *¡Dicha estructura ya no sería plana, sino que sería curva!* Por ejemplo, el **coranuleno,** un hidrocarburo aromático conocido, tiene cinco anillos de benceno alrededor de su pentágono; su forma es la de una salsera, no es plano. La salida de otros átomos de carbono a partir de las capas de grafito conduce a un aumento de la curvatura y, finalmente, al cierre de la estructura para formar una esfera. Aunque la relación entre el grafito y el C_{60} es clara, los detalles de cómo se forma el C_{60} a partir del grafito vaporizado todavía son objeto de investigación*.

La estructura propuesta originalmente para el C_{60}, y que más tarde se comprobó, es igual que la de un balón de fútbol. Consiste en un polígono (técnicamente un icosaedro truncado) con 60 vértices, en cada uno de los cuales hay un carbono. Hay 32 caras, 12 de las cuales son *pentágonos* (12 pentágonos × 5 carbonos cada uno = 60 carbonos) y las 20 restantes son hexágonos (20 hexágonos × 6 carbonos cada

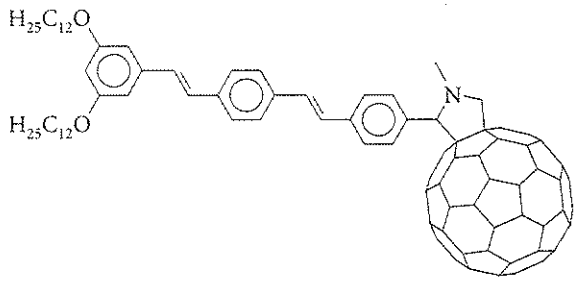


grafito

benceno



Nanotubos de carbono[1]



Derivado del fulereno usado en dispositivos fotovoltaicos[2]

uno = 120 ÷ 2 = 60 carbonos; es necesario dividir entre 2 porque cada átomo de carbono forma parte de *dos* hexágonos). Cada pentágono está rodeado por cinco hexágonos —no se encuentran dos pentágonos adyacentes entre sí—. Sin embargo, los seis enlaces de cada hexágono están fusionados alternadamente a tres pentágonos y tres hexágonos.

Al C_{60} se le dio el nombre de "buckminsterfulereno" por R. Buckminster Fuller, el ingeniero, arquitecto y filósofo que utilizó una forma similar para construir las cúpulas geodésicas. Debido a que las moléculas del C_{60} presentan formas esféricas, coloquialmente reciben el nombre de "buckybalones". Los compuestos que se derivan del C_{60}, así como otros agrupamientos de carbono semejantes a ellos que encierran un espacio (como es el caso del C_{70} que tiene forma ovoide, del C_{76}, del C_{84}, entre otros), reciben el nombre de "fulerenos". Incluso ahora se conocen "nanotubos" de carbono.

¿Por qué es tan estable el C_{60}? Como ocurre con el benceno y el grafito, cada átomo de carbono; en el C_{60} está unido a otros tres átomos, por tanto, presenta hibridación sp^2. El cuarto electrón de valencia de cada carbono se encuentra en el orbital *p* perpendicular a la superficie esférica. Estos orbitales se solapan formando una nube pi *fuera* y *dentro* de la esfera, igual que la nube pi arriba y abajo del plano del anillo de benceno. De ahí que dicha estructura, en cierta forma, sea aromática y excepcionalmente estable. Recientemente, se ha detectado la presencia de C_{60} en ciertas rocas negras, brillantes, en dónde ha permanecido atrapado ¡durante más de 500 millones de años!

En la actualidad, se puede obtener C_{60} en cantidades pequeñas, gramos. Se extrae mediante disolventes orgánicos (en los que es parcialmente soluble) a partir de un hollín preparado en forma especial, y se separa cromatográficamente de fulerenos superiores que se forman simultáneamente. Sus soluciones presentan colores maravillosos por ejemplo, en hexano es de color magenta.

¿Qué se puede decir con respecto a sus reacciones? Ya que es imposible la sustitución (puesto que el C_{60} no tiene hidrógenos), sus reacciones son principalmente de adición. Aunque los 60 carbonos son equivalentes (al igual que los seis carbonos del benceno), los enlaces no lo son. El C_{60} presenta dos tipos de enlaces, los enlace 6–6 compartidos por hexágonos adyacentes, y los enlaces 5–6 compartidos por un pentágono y un hexágono. Los enlaces 6–6 son un poco más cortos (1,39 Å) que los enlaces 5–6 (1,43 Å) y son más parecidos a los dobles enlaces. Por tanto, la mayoría de las adiciones al C_{60} ocurren a través del enlace 6–6. Se pueden producir adiciones múltiples.

Se puede aprender mucho gracias al afortunado y completamente inesperado descubrimiento del C_{60}. Este avance, que abrió un nuevo campo en la química, fue el resultado imprevisto de estudios en ciencia básica. De tan importante descubrimiento seguramente se podrán derivar nuevos tipos de polímeros, materiales conductores de electricidad o que almacenen energía solar, fascinantes estructuras con metales u otros átomos (como el helio) atrapados dentro de estos agrupamientos de carbono, catalizadores nuevos, sondas nuevas para la microscopía electrónica y hasta productos farmacéuticos —y otras muchas posibilidades comerciales todavía inimaginables—. La historia del C_{60} demuestra una vez más por qué es tan importante, desde el punto de vista tecnológico, apoyar la investigación en las ciencias fundamentales. En este campo no se puede predecir con certeza el rumbo que tomará la investigación, pero la experiencia ha demostrado que los beneficios prácticos que se pueden obtener finalmente, aunque sólo provengan de una pequeña fracción de los descubrimientos básicos, compensa muchas veces la inversión inicial. (Richard E. Smalley, Robert F. Curl y Harold Kroto compartieron el premio Nobel de química en 1996 por su descubrimiento de los fulerenos).

---

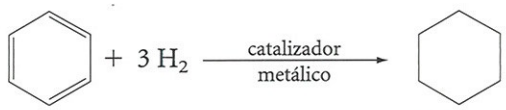
*La primera síntesis racional del C_{60} ha sido descrita recientemente por Lawrence T. Scott y sus colaboradores: *Science* **2002**, *295*, 1500. Se describe la forma de proporcionar derivados del C_{60} que no se pueden preparar del propio C_{60}.

1. Laboratorio Nacional de Lawrence Berkeley.

2. Reimpreso con permiso del *Chemical and Engineering News*, 12 de abril de 1999. Copyright © 1999 American Chemical Society.

RESUMEN DE REACCIONES

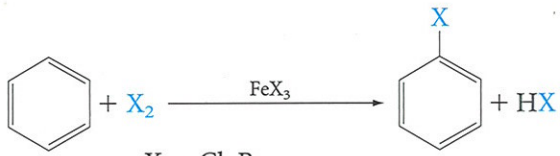
1. Hidrogenación catalítica (Sección 4.7)



ciclohexano

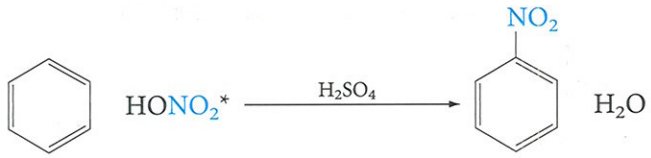
2. Sustitución electrófila aromática (Sección 4.8)

a. Halogenación

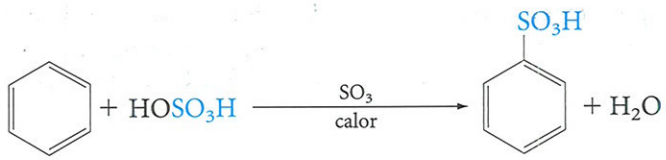


X = Cl, Br

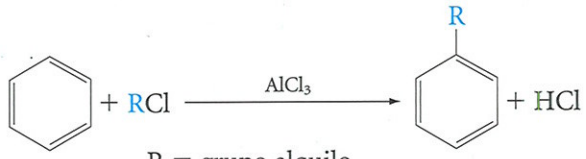
b. Nitración



c. Sulfonación

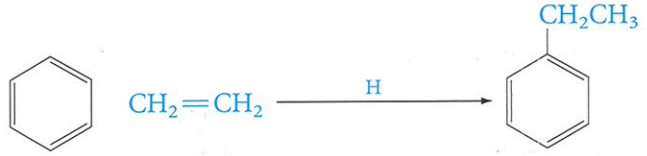


d. Alquilación (Friedel-Crafts)



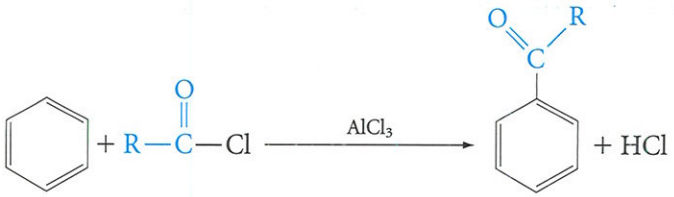
R = grupo alquilo

e. Alquilación



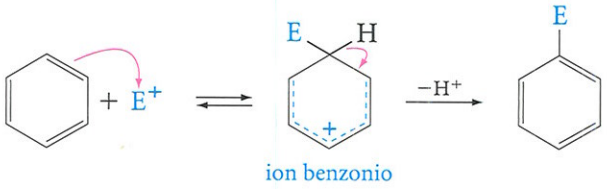
*Ácido nítrico, HNO_3.

f. Acilación (Friedel-Crafts)



RESUMEN DE MECANISMOS

Sustitución Electrófila Aromática (Sección 4.9)



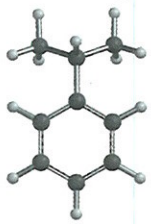
PROBLEMAS ADICIONALES

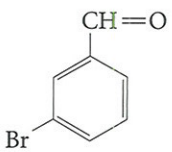
Compuestos aromáticos: Nomenclatura y fórmulas estructurales

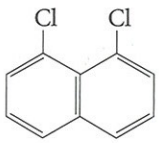
4.20 Escriba la fórmula estructural de los compuestos siguientes:

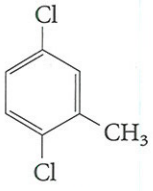
a. 1,3,5-tribromobenceno.
b. *o*-clorotolueno.
c. *p*-dietilbenceno.
d. isopropilbenceno.
e. *p*-clorofenol.
f. cloruro de bencilo.
g. 2,3-difenilbutano.
h. *p*-bromoestireno.
i. 2-bromo-4-etil-3,5-dinitrotolueno.
j. Ácido *m*-clorobencenosulfónico.
k. *m*-nitroanisol.
l. 2,4,6-trimetilanilina.
m. Ácido *m*-clorobenzoico.
n. *p*-fluoroacetofenona.
o. 1,4-diciclohexilbenceno.

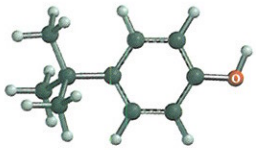
4.21 Nombre los siguientes compuestos:

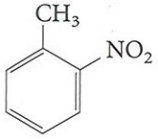
a.


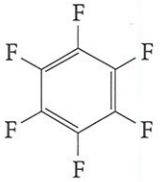
b.


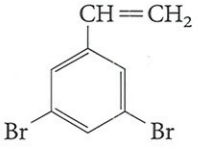
c.


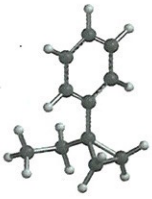
d.


e.


f.


g.


h.


i.


4.22 Dé las estructuras y los nombres para todos los posibles:

a. trimetilbencenos. **b.** dicloronitrobencenos.

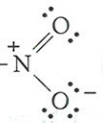
4.23 Dé la estructura y el nombre de cada uno de los siguientes hidrocarburos aromáticos:

a. C_8H_{10}; tiene dos posibles derivados monobromados de sustitución en el anillo.
b. C_9H_{12}; en la nitración puede dar sólo un producto mononitrado.
c. C_9H_{12}; en la nitración puede dar cuatro derivados mononitrados.

4.24 Existen tres dibromobencenos (*o*-, *m*- y *p*-). Suponga que tenemos una muestra de cada uno, en frascos separados, pero no sabemos cuál corresponde a cada uno. Se llamarán A, B y C. La nitración del compuesto A (p.f. 87°C) produce solamente un nitrodibromobenceno. ¿Cuál es la estructura de A? Tanto B como C son líquidos. La nitración de B produce dos nitrodibromobencenos, mientras que C produce tres nitrodibromobencenos (por supuesto, no en cantidades iguales). ¿Cuáles son las estructuras de B y C? ¿Y las de sus productos de mononitración? (Este método, conocido como método de Corner, se utiliza desde hace muchos años para asignar estructuras a los derivados del benceno isoméricos). (*Nota:* Comience dibujando la estructura de los tres dibromobencenos. Después calcule dónde se producirá la nitración).

Aromaticidad y Resonancia

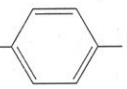
4.25 Se ha observado que al hidrogenar el 1,3,5,7-ciclooctatetraeno se liberan 110 kcal/mol. ¿Qué sugiere este valor sobre la energía de resonancia de este compuesto?

4.26 La estructura del grupo —NO_2 nitro generalmente se representa como  aunque por ciertos experimentos se sabe que los dos enlaces nitrógeno–oxígeno tienen la misma longitud de 1,21 Å. Esta longitud es intermedia entre 1,36 Å, para el enlace sencillo N—O, y 1,18 Å para el doble enlace N=O. Dibuje fórmulas estructurales que expliquen esta observación.

4.27 Dibuje todas las fórmulas de punto-electrón razonables para el ion nitronio, (NO_2^+), que es el electrófilo en las nitraciones aromáticas. Muestre cualquier carga formal. ¿Cuál es la estructura más favorecida y por qué? (Véanse secciones 1.11 y 1.12).

Mecanismo de sustitución electrófila aromática

4.28 Escriba todos los pasos del mecanismo para la reacción de

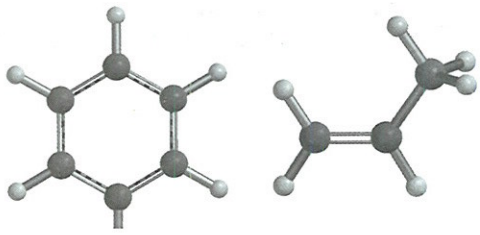
a.  + ácido nítrico (H_2SO_4 como catalizador). **b.**  + cloruro de *t*-butilo + $AlCl_3$.

4.29 Dibuje todas las posibles estructuras contribuyentes al carbocatión intermediario en la cloración del clorobenceno. Explique por qué los productos principales son *o*- y *p*-diclorobenceno. (*Nota:* el *p*-diclorobenceno comercial se produce de esta manera y se utiliza contra la polilla de la ropa).

4.30 Repita el Problema 4.29 para la cloración de la acetofenona y explique por qué el producto obtenido es la *m*-cloroacetofenona.

4.31 Sugiera una razón para el uso del $FeCl_3$ como catalizador para las cloraciones aromáticas y de $FeBr_3$ para las bromaciones (es decir, por qué el halogenuro de hierro usado tiene el mismo halógeno que el halógeno que se utiliza como reactivo).

4.32 Cuando el benceno se trata con exceso de propeno y ácido sulfúrico, (véanse las estructuras de los reactivos debajo) son posibles dos productos de monoalquilación diferentes. Dibuje sus estructuras. ¿Cuál de los dos espera que sea el producto principal? ¿Por qué? (*Nota:* véase Ecuación 3.21, p. 90).



4.33 Cuando el benceno se trata con exceso de D_2SO_4 a temperatura ambiente, los hidrógenos del anillo de benceno se remplazan gradualmente por deuterio. Escriba un mecanismo que explique este hecho. (*Nota:* D_2SO_4 es una forma del ácido H_2SO_4 en el que el hidrógeno se sustituye por deuterio).

4.34 Dibuje una representación de orbitales moleculares para el híbrido de resonancia del benzonio mostrado en la Ecuación 4.16 y describa la hibridación de cada átomo de carbono del anillo. (*Nota:* Examine la estructura orbital molecular del benceno en la Figura 4.2).

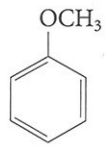
Reacciones de bencenos substituidos: Activación y efectos dirigentes

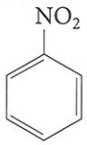
4.35 Prediga si los siguientes sustituyentes del anillo de benceno son *orto, para* dirigentes o *meta* dirigentes y si son activantes o desactivantes del anillo:

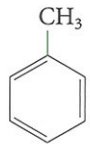
a. $-\overset{+}{N}H(CH_3)_2$ **b.** $-C(=O)-OCH_3$ **c.** $-OCH_2CH_3$ **d.** $-SCH_3$

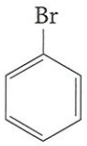
4.36 Para cada uno de los bencenos monosustituidos mostrados a continuación:

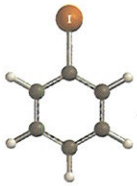
(1) Indique si el sustituyente es *orto, para* dirigente o *meta* dirigente.
(2) Dibuje la estructura del producto de *mono*sustitución principal para cada una de las reacciones indicadas.

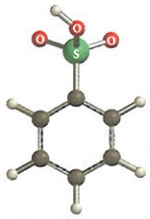
a.  + cloro (Fe catalizador).

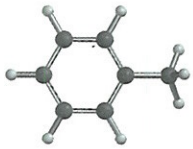
b.  + bromo (Fe catalizador).

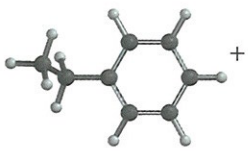
c.  + bromo (Fe catalizador).

d.  + ácido sulfúrico concentrado (calor) + SO_3.

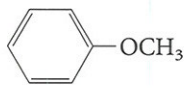
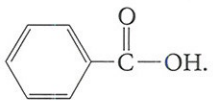
e.  + cloro (Fe catalizador).

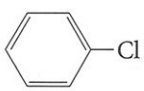
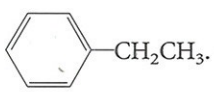
f.  + ácido nítrico concentrado (calor) (H_2SO_4 catalizador).

g.  + cloruro de acetilo ($AlCl_3$ catalizador).

h.  + ácido nítrico concentrado (H_2SO_4 catalizador).

4.37 ¿Qué compuesto es más reactivo frente a la sustitución electrófila (por ejemplo, en la nitración)?

a.  o 

b.  o 

4.38 El explosivo TNT (2,4,6-trinitrotolueno) se puede obtener por nitración del tolueno con una mezcla de ácido nítrico y sulfúrico, pero las condiciones de reacción deben ser más drásticas, gradualmente, a medida que se produce la nitración. Explique por qué.

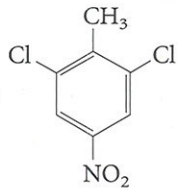
Reacciones de sustitución electrófila aromática en síntesis

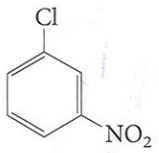
4.39 Para los compuestos nombrados a continuación:

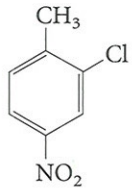
(1) Dibuje la estructura de cada compuesto.
(2) Utilizando benceno o tolueno como únicos reactivos aromáticos de partida, formule una síntesis para cada compuesto.

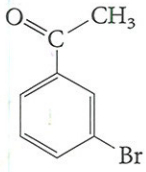
a. *p*-bromonitrobenceno. **b.** *p*-nitroetilbenceno. **c.** ácido *p*-toluensulfónico. **d.** etilciclohexano.

4.40 Utilizando benceno o tolueno como únicos reactivos aromáticos orgánicos de partida, formule una síntesis para cada uno de los siguientes compuestos. Nombre el producto obtenido.

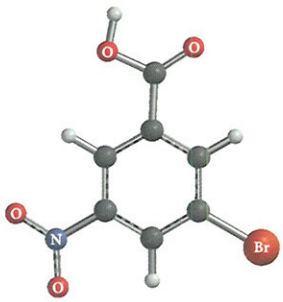
a. 

b. 

c. 

d. 

4.41 Para la síntesis en un solo paso del ácido 3-bromo-5-nitrobenzoico, ¿cuál es mejor reactivo de partida, el ácido 3-bromobenzoico o el ácido 3-nitrobenzoico? ¿Por qué?



3-bromo-5-nitroácido benzoico

4.42 Muestre cómo se puede preparar 3,5-dinitroclorobenceno, a partir de un benceno disustituido.



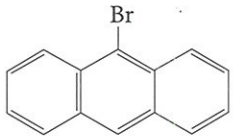
3,5-dinitroclorobenceno

Hidrocarburos policíclicos aromáticos

4.43 ¿Cuántos productos de monosustitución son posibles para cada uno de los siguientes compuestos? (Véase p. 141 para estructuras).

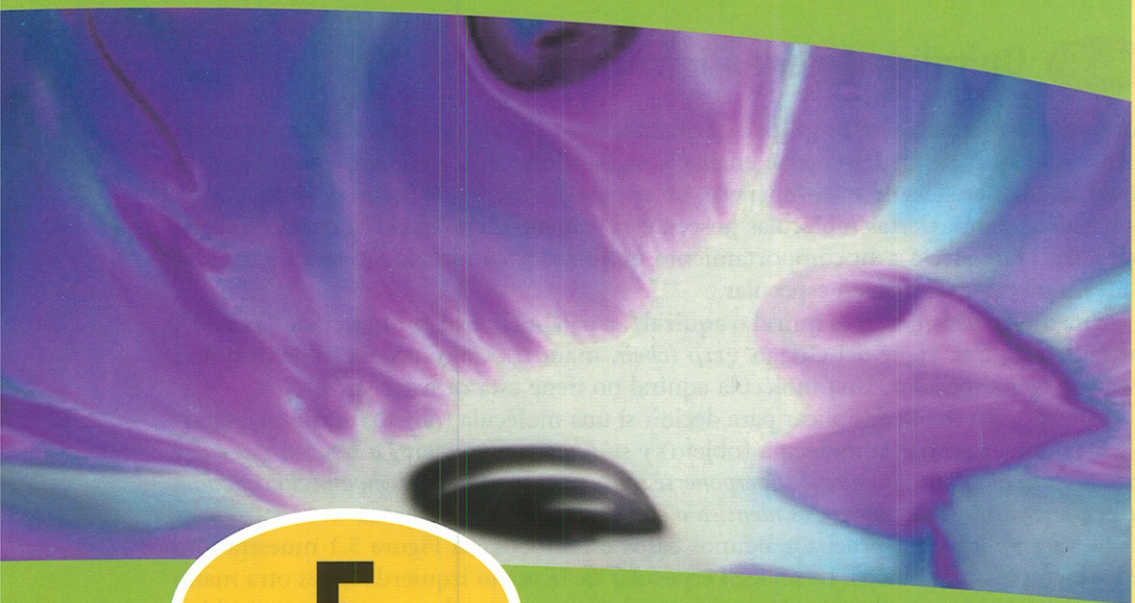
a. antraceno. **b.** fenantreno.

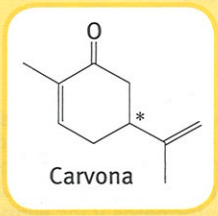
4.44 La bromación del antraceno produce principalmente 9-bromoantraceno. Escriba todos los pasos para el mecanismo de esta reacción.



9-bromoantraceno

Los aromas de las semillas de alcaravea y de las hojas de menta constituyen dos enantiómeros de la carvona, que se diferencian en la disposición de los átomos de carbono señalados (*).





Carvona

5 Estereoisomería

5.1 Quiralidad y enantiómeros

5.2 Centros estereogénicos; el átomo de carbono estereogénico

5.3 Configuración y convenio *R-S*

5.4 Convenio E-Z para los isómeros *cis-trans*

5.5 Luz polarizada y actividad óptica

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los experimentos de Pasteur y la explicación van't Hoff-LeBel

5.6 Propiedades de los enantiómeros

5.7 Fórmulas de la proyección de Fischer

5.8 Compuestos con más de un centro estereogénico: Diastereómeros

5.9 Compuestos *meso*: Los estereoisómeros del ácido tartárico

5.10 Estereoquímica: Un resumen de las definiciones

5.11 Estereoquímica y reacciones químicas

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los enantiómeros y la actividad biológica

5.12 Resolución de una mezcla racémica

Los **estereoisómeros** tienen la misma conectividad entre átomos, pero diferente disposición espacial. Las diferencias entre estereoisómeros son más sutiles que las que existen entre isómeros estructurales. Sin embargo, la estereoisomería es responsable de diferencias muy significativas en las propiedades químicas de muchas moléculas. La eficacia de un fármaco, así como la presencia o la ausencia de efectos secundarios, depende a menudo del estereoisómero elegido (véase *Unas palabras acerca de...* Los enantiómeros y la actividad biológica, p. 174). La química de la vida también se ve afectada por el predominio natural de determinados estereoisómeros en moléculas biológicas como los carbohidratos (Capítulo 16), los aminoácidos (Capítulo 17) y los ácidos nucléicos (Capítulo 18).

En capítulos anteriores, se ha visto que los estereoisómeros se pueden caracterizar según su facilidad de interconversión (véase Sección 2.11 y Figura 2.8). Esto es, pueden ser confórmeros, los cuales pueden interconvertirse por rotación alrededor de un enlace simple, o pueden ser isómeros configuracionales, los cuales sólo pueden interconvertirse por ruptura y formación de enlaces covalentes. Aquí se van a considerar otros criterios útiles para clasificar los estereoisómeros, criterios que son particularmente provechosos en la descripción de sus propiedades.

Los **estereoisómeros** tienen la misma conectividad de átomos, pero disposiciones espaciales diferentes. Los **confórmeros** y los **isómeros configuracionales** son dos clases de estereoisómeros (Sección 2.11).

5.1 Quiralidad y enantiómeros

Toda molécula **quiral** posee una imagen especular, mientras que las moléculas **aquirales** no tienen.

Considere la diferencia entre un par de guantes y un par de calcetines. Un calcetín, lo mismo que su par, puede ponerse en el pie izquierdo o en el derecho. Pero el guante izquierdo, a diferencia de su compañero, no se puede poner en la mano derecha. Como un par de guantes, ciertas moléculas poseen esta característica conocida como "imagen especular", que afecta a su comportamiento químico. A continuación, se va examinar la idea molecular de imagen especular.

Una molécula (objeto) es **quiral** o **aquiral**. La palabra *quiral*, pronunciado "kai-ral", parecido a espiral, viene del Griego χειρ *(cheir,* mano). Una molécula (objeto) quiral posee imagen especular. Una molécula aquiral no tiene esta característica.

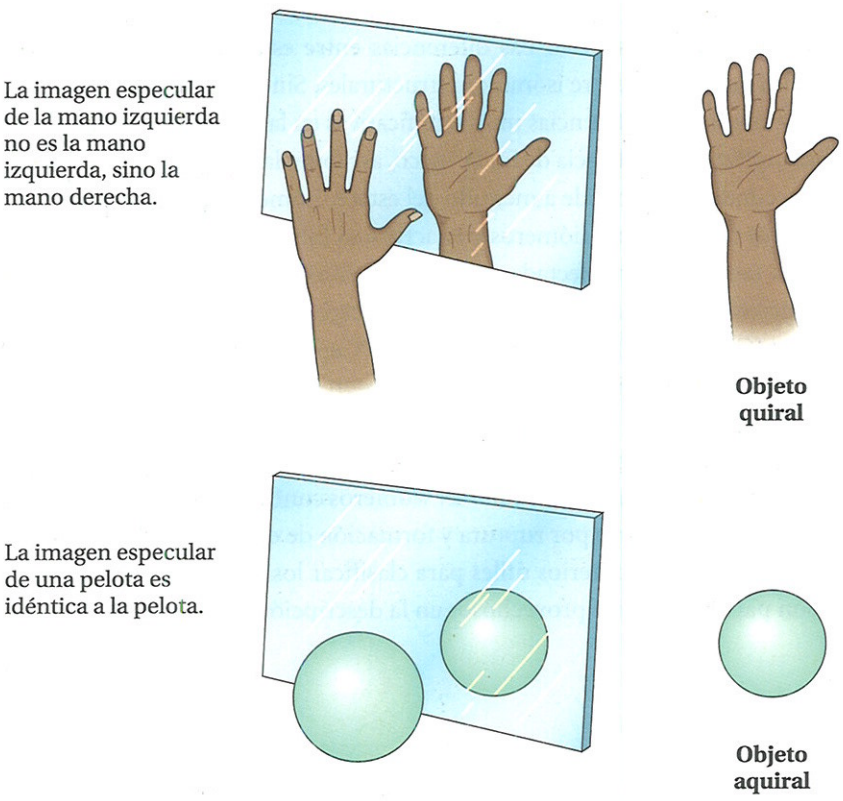
¿Qué prueba se puede aplicar para decidir si una molécula (objeto) es quiral o aquiral? Hay que examinar la molécula (objeto) *y su imagen especular. La imagen especular de una molécula quiral no puede superponerse sobre sí misma. La imagen especular de una molécula aquiral, sin embargo, es idéntica o superponible sobre sí misma.*

Se va a aplicar esta prueba a algunos casos específicos. La Figura 5.1 muestra uno de los ejemplos más obvios. La imagen especular de la mano izquierda no es otra mano izquierda, sino la mano derecha. Una mano y su imagen especular *no* son superponibles. Una mano es quiral. La imagen especular de una pelota (esfera) es también una pelota (esfera), entonces una pelota (esfera) es aquiral.

PROBLEMA 5.1 ¿Cuáles de los objetos siguientes son quirales y cuáles son aquirales?

a. palo de golf. b. taza de té. c. campo de fútbol. d. sacacorchos.
e. raqueta de tenis. f. zapato. g. retrato. h. lápiz.

FIGURA 5.1
Relación entre imágenes especulares de objetos quirales y aquirales.



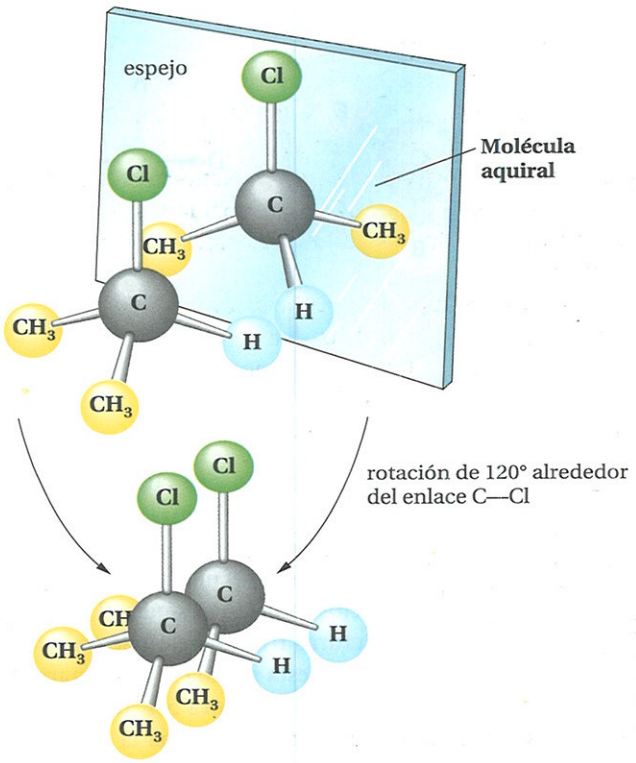


FIGURA 5.2
Molécula de 2-cloropropano y su imagen especular. La imagen especular es superponible sobre la molécula original.

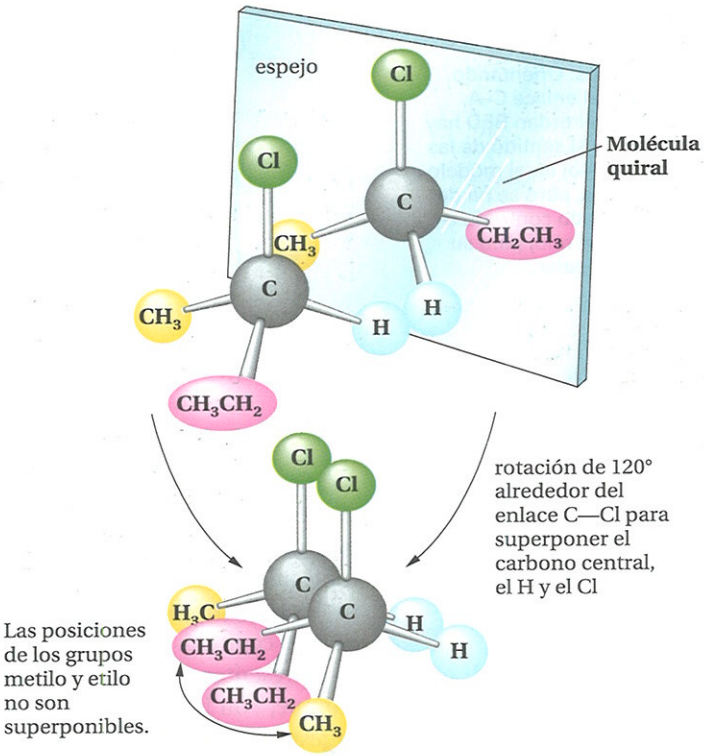


FIGURA 5.3
Molécula de 2-clorobutano y su imagen especular. La imagen especular no es superponible sobre la molécula original. Las dos formas del 2-clorobutano son enantiómeros.

Fíjese ahora en las dos moléculas, 2-cloropropano y 2-clorobutano, y en sus imágenes especulares*. La Figura 5.2 muestra que el 2-cloropropano es aquiral. Su imagen especular es superponible con la molécula. Por lo tanto, la molécula de 2-cloropropano tiene sólo una estructura posible.

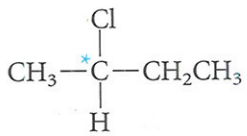
Por otro lado, como muestra la Figura 5.3, la molécula de 2-clorobutano tiene dos estructuras posibles, relacionadas entre sí por imágenes especulares no superponibles. Se llama **enantiómeros** al par de moléculas que son imagen especular una de otra y no son superponibles. Cada molécula, desde luego, tiene una imagen especular. Sólo aquellas que *no* son *superponibles* se conocen como enantiómeros.

Los **enantiómeros** son un par de moléculas imagen especular una de la otra y no superponibles.

5.2 Centros estereogénicos: El átomo de carbono estereogénico

¿Qué hay en las estructuras del 2-clorobutano y en la del 2-cloropropano para que la primera presente quiralidad y la segunda no? Observe que, en la molécula de 2-clorobutano, el átomo de carbono 2, marcado con un asterisco, tiene cuatro sustituyentes diferentes (Cl, H, CH_3 y CH_2CH_3). Un átomo de carbono con cuatro grupos diferentes se conoce como **átomo de carbono estereogénico**. A este tipo de carbono también se le denomina **centro estereogénico** porque da lugar a estereoisómeros.

Un **átomo de carbono estereogénico** o **centro estereogénico** es un átomo de carbono con los cuatro sustituyentes distintos.



*Utilice los modelos 3D de estas moléculas para visualizarlas. Los conceptos se entenderán mejor si se usan los modelos 3D mientras se lee este capítulo.

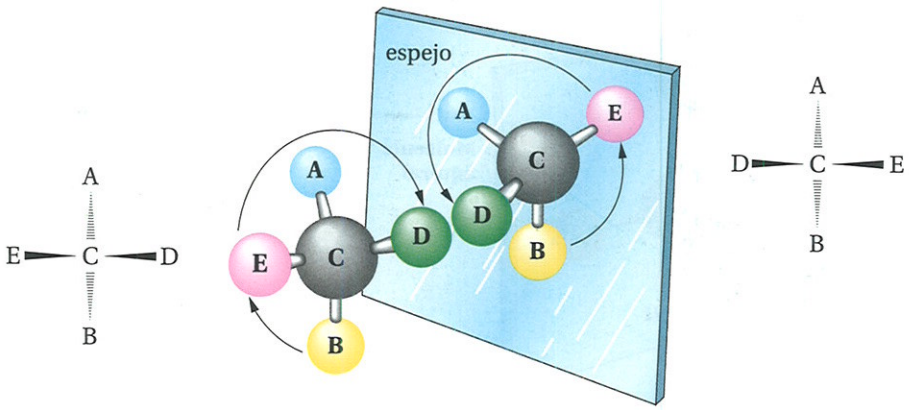


FIGURA 5.4
Quiralidad de los enantiómeros. Orientando hacia atrás el enlace C–A, para seguir el orden BED hay que girar en el sentido de las agujas del reloj en el modelo a la izquierda, pero se ha de girar en sentido contrario a las agujas del reloj para su imagen especular.

Se va a examinar el caso más general de un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes; a estos cuatro grupos se les llama A, B, D y E. La Figura 5.4 muestra esta molécula y su imagen especular. En la Figura 5.5 se pone de manifiesto que las moléculas a cada lado del espejo de la Figura 5.4 son imágenes especulares no superponibles (enantiómeros). (Es importante el uso de los modelos moleculares para el estudio de este capítulo. Muchas veces es difícil visualizar estructuras tridimensionales cuando se representan en una superficie de dos dimensiones [como esta página o una pizarra], aunque, con la experiencia, la capacidad espacial mejora). En la Figura 5.4, también se muestran las imágenes especulares de estas moléculas, donde se evidencia el orden de los grupos en el sentido de las agujas del reloj o en sentido contrario (podría llamarse ordenamiento según la mano derecha o según la mano izquierda).

¿Qué ocurre cuando los cuatro sustituyentes enlazados al átomo central de carbono no son diferentes? Suponga que dos de los grupos son idénticos —esto es, A, A, B y D—. La Figura 5.6 describe esta situación. La molécula y su imagen especular son ahora *idénticas,* y la molécula es aquiral. Esto es exactamente lo que ocurre con la molécula de 2-cloropropano, donde dos de los cuatro grupos unidos al carbono 2 son idénticos (CH_3, CH_3, H y Cl).

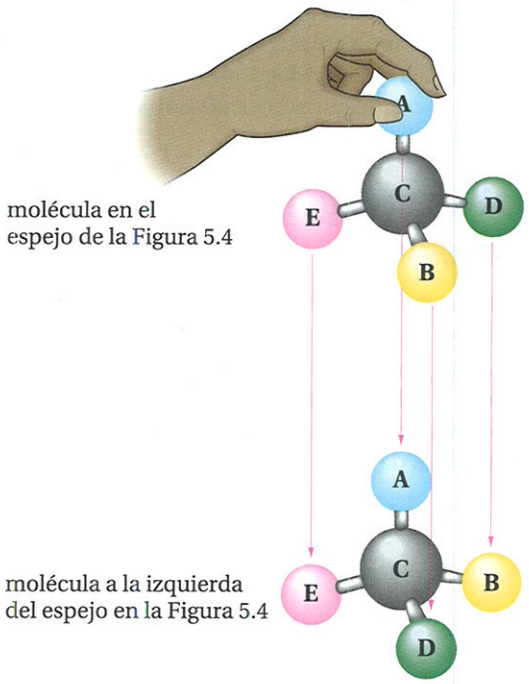


FIGURA 5.5
Cuando los cuatro sustituyentes unidos al átomo de carbono estereogénico se disponen para formar imágenes especulares, las moléculas no son superponibles. Los modelos se pueden mover o girar en cualquier dirección, pero mientras no se rompa ningún enlace, sólo dos de los cuatro grupos enlazados podrán coincidir.

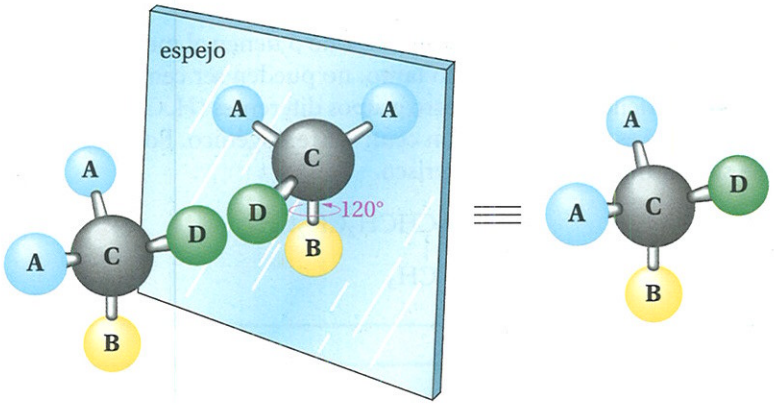
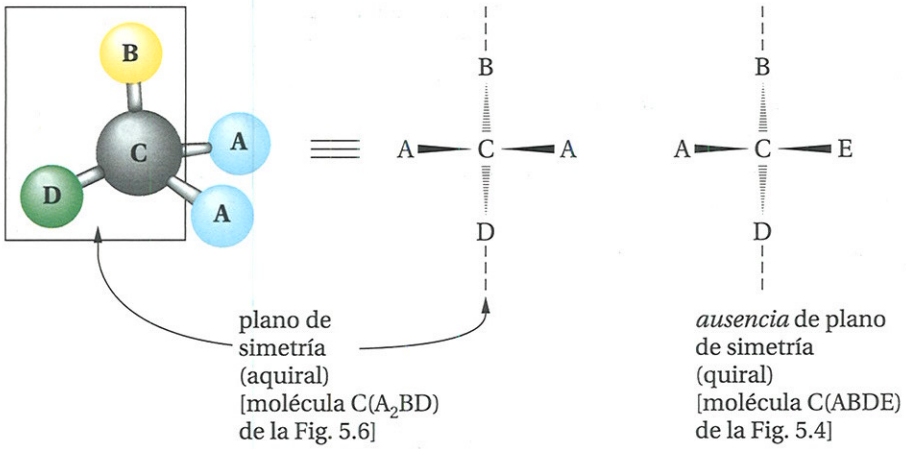


FIGURA 5.6
El modelo tetrahédrico de la izquierda tiene dos posiciones ocupadas por grupos idénticos (A). Tiene un plano de simetría que pasa por los átomos B, C y D, y bisecta el ángulo ACA. Su imagen especular es idéntica si se gira la molécula del espejo 120° sobre el enlace C–B. Por eso, el modelo es aquiral.

Nótese que la molécula de la Figura 5.6 tiene un plano de simetría. Este plano pasa por los átomos B, C y D, y bisecta el ángulo ACA. Por otro lado, la molécula de la Figura 5.4 no tiene plano de simetría.

Un **plano de simetría** (plano especular) es un plano que pasa a través de una molécula (objeto) de tal modo que lo que hay a un lado del plano es el reflejo exacto de lo que hay al otro lado. *Cualquier molécula con un plano de simetría es aquiral. Las moléculas quirales no tienen plano de simetría.* La búsqueda de un plano de simetría es, por lo general, un modo rápido de detectar si una molécula es quiral o aquiral.

Lo que hay a un lado de un **plano de simetría,** o plano especular, es el reflejo exacto de lo que hay a otro lado.

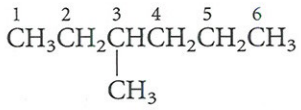


En resumen, una molécula con un centro estereogénico (en los ejemplos, el centro estereogénico es un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes) puede presentarse en dos formas estereoisómeras, es decir, como un par de enantiómeros. La molécula no tiene plano de simetría. Los compuestos con un plano de simetría son aquirales.

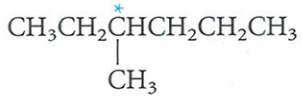
EJEMPLO 5.1

Localice el centro estereogénico del 3-metilhexano.

SOLUCIÓN Dibuje la estructura y busque un átomo de carbono con cuatro sustituyentes distintos.



Todos los carbonos excepto el átomo de carbono 3 tienen al menos dos hidrógenos (dos sustituyentes idénticos) y, por lo tanto, no pueden ser centros estereogénicos. Pero el carbono 3 tiene enlazados cuatro grupos diferentes (H, CH_3—, CH_3CH_2— y $CH_3CH_2CH_2$—) y es, por lo tanto, un centro estereogénico. Por convención, estos centros se suelen marcar con un asterisco.



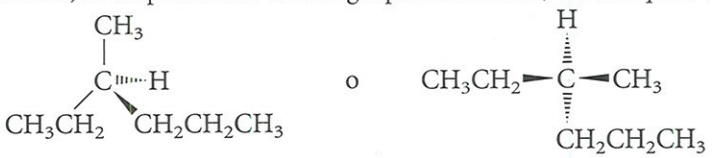
EJEMPLO 5.2

Dibuje los dos enantiómeros del 3-metilhexano.

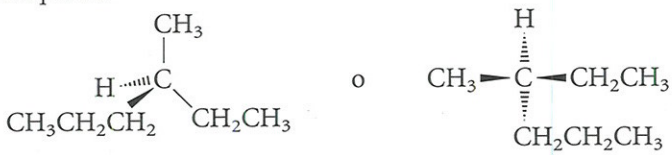
SOLUCIÓN Existen varias formas de hacerlo. Aquí se presentan dos de ellas. Primero se dibuja el carbono 3 con los cuatro enlaces según las direcciones de un tetrahedro.



A continuación, se disponen los cuatro grupos diferentes, en cualquier orden.



Luego, se dibuja su imagen especular o se intercambian las posiciones de dos grupos cualesquiera.



Para comprobar que el *intercambio de dos grupos cualesquiera en un centro estereogénico produce el enantiómero,* es aconsejable trabajar con los modelos moleculares.

PROBLEMA 5.2 Localice los centros estereogénicos de:

a. $CH_3CH_2CHICH_2CH_2CH_3$.
b. $BrFCHCH_3$.
c. 3-metilciclohexano.
d. 2,3-dibromobutano.

PROBLEMA 5.3 ¿Cuál de los siguientes compuestos es quiral?

a. 1-bromo-1-feniletano.
b. 1-bromo-2-feniletano.

PROBLEMA 5.4 Dibuje las estructuras tridimensionales para los dos enantiómeros del compuesto quiral del Problema 5.3.

PROBLEMA 5.5 Localice los planos de simetría en la conformación eclipsada del etano. En esta conformación, ¿el etano es quiral o aquiral?

PROBLEMA 5.6 La conformación alternada del etano, ¿tiene planos de simetría? En esta conformación, ¿el etano es quiral o aquiral? *(¡Atención!).*

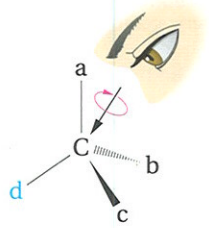
PROBLEMA 5.7 Localice los planos de simetría en el *cis-* y en el *trans*-1,2-dicloroetano. ¿Estas moléculas son quirales o aquirales? *(¡Atención!).*

5.3 Configuración y convenio *R-S*

Los enantiómeros se diferencian en la disposición de los grupos unidos al centro estereogénico. Esta ordenación de los grupos se conoce como **configuración** del centro estereogénico. *Los enantiómeros son un tipo de isómeros configuracionales; se dice que tienen configuraciones opuestas*

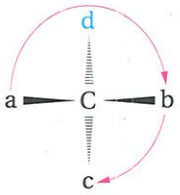
Se llama **configuración** de un centro estereogénico a la disposición de los cuatro grupos enlazados a él.

Cuando se habla de un enantiómero en particular, hay que saber especificar su configuración sin necesidad de dibujar la estructura. La convención para lograrlo se conoce como sistema *R-S* o Cahn-Ingold-Prelog (CIP)*. A continuación, se detalla cómo trabaja.

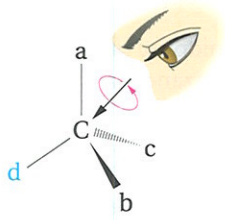


a→b→c en el sentido de las agujas del reloj
R

o

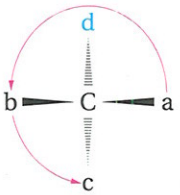


a→b→c en el sentido de las agujas del reloj
R



a→b→c en contra de las agujas del reloj
S

o



a→b→c en contra de las agujas del reloj
S

Se colocan los cuatro grupos unidos al centro estereogénico con un orden de prioridad (por un sistema que se describe después), $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d$. Se observa entonces el centro estereogénico *del lado contrario al grupo de menor prioridad, d.* Si los tres grupos restantes ($a \rightarrow b \rightarrow c$) se disponen en el sentido de las agujas del reloj, la configuración se denomina *R* (del latín *rectus*, derecho)**. Si se disponen en el *sentido contrario a las agujas del reloj,* la configuración se denomina *S* (del latín *sinister*, izquierdo).

El orden de prioridad de los cuatro grupos se determina de la siguiente manera :

Regla 1.

Los átomos directamente unidos al centro estereogénico se clasifican según su *número atómico:* el de mayor número atómico será el de mayor prioridad.

$$\underset{\text{alta prioridad}}{Cl} > O > C > \underset{\text{baja prioridad}}{H}$$

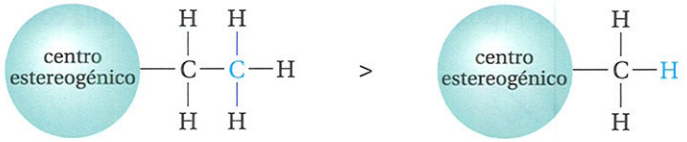
Si uno de los cuatro grupos es el H, siempre se le asigna la prioridad más baja, y el centro estereogénico ha de observarse orientando el enlace C—H hacia atrás desde el C hasta el H.

Por ello, tanto R.S. Cahn y C.K. Ingold, químicos orgánicos británicos, como V. Prelog, químico suizo, ganaron el premio Nobel.

**La traducción más precisa de *rectus* es "derecho" en el sentido "de correcto o apropiado", y no en el sentido de dirección (el cual proviene de *dexter* = derecha, contrario a izquierda). Puede que no sea completamente casual que las iniciales de uno de los inventores de este sistema sean *R. S.*

Regla 2.

Si no se puede alcanzar una decisión sobre las prioridades con la regla 1 (esto ocurre cuando dos o más de los átomos directamente unidos son los mismos), se continúan revisando los átomos siguientes en ambas cadenas desde el centro estereogénico hasta que se encuentre una diferencia. Por ejemplo, el grupo etilo tiene mayor prioridad que el grupo metilo, porque avanzando desde el centro estereogénico a través de los enlaces, se encuentra un *carbono* (mayor prioridad) en el grupo etilo y un *hidrógeno* (prioridad inferior) en el grupo metilo.



etilo metilo

EJEMPLO 5.3

Asigne el orden de prioridad a los grupos siguientes: —H, —Br, $—CH_2CH_3$ y $—CH_2OCH_3$.

SOLUCIÓN $—Br > —CH_2OCH_3 > —CH_2CH_3 > —H$

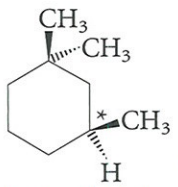
Los números atómicos de los átomos directamente unidos se ordenan así: Br > C > H. La prioridad de los dos carbonos se determina avanzando a través de los enlaces hasta encontrar una diferencia.

$$—CH_2OCH_3 > —CH_2CH_3 \quad (O > C)$$

PROBLEMA 5.8 Asigne el orden de prioridad a cada uno de los siguientes grupos de átomos:

a. $—CH_3$, $—CH(CH_3)_2$, —H, $—NH_2$.
b. —OH, —F, $—CH_3$, $—CH_2OH$.
c. $—OCH_3$, $—NHCH_3$, $—CH_2NH_2$, —OH.
d. $—CH_2CH_3$, $—CH_2CH_2CH_3$, $—C(CH_3)_3$, $—CH(CH_3)_2$.

Para asignar el orden de prioridad en centros estereogénicos de compuestos cíclicos se sigue la misma regla. Por ejemplo, en el 1,1,3-trimetilciclohexano, el orden de prioridad de los cuatro grupos unidos al carbono 3 es $—CH_2C(CH_3)_2CH_2 > —CH_2CH_2 > —CH_3 > —H$.

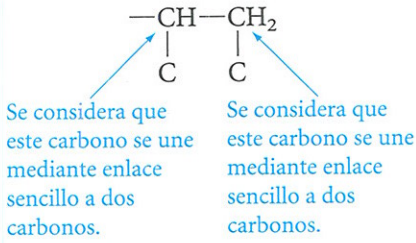


1,1,3-trimetilciclohexano

La tercera regla, algo más complicada, requiere el manejo de dobles o triples enlaces y anillos aromáticos (dibujados según la estructura de Kekulé).

Regla 3.

Los enlaces múltiples son tratados como un número equivalente de enlaces sencillos. Por ejemplo, el grupo de vinilo —CH=CH2 se trata así:



Asimismo:



y:



EJEMPLO 5.4

¿Qué grupo tiene mayor prioridad, el isopropilo o el vinilo?

SOLUCIÓN El grupo vinilo tiene mayor prioridad. Se avanza hasta encontrar una diferencia, mostrada en color.





PROBLEMA 5.9 Asigne un orden de prioridad a:

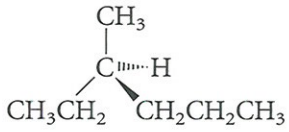
a. —C≡CH y —CH=H2. b. —CH=CH2 y  .

c. —CH=O, —CH=CH2, —CH2CH3 y —CH2OH.

A continuación se va a demostrar como se usan estas reglas.

EJEMPLO 5.5

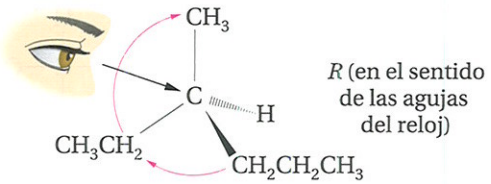
Asigne la configuración *(R* o *S)* a los siguientes enantiómeros del 3-metil-hexano (véase Ejemplo 5.2).



SOLUCIÓN Primeramente, se asigna el orden de prioridad a los cuatro grupos diferentes unidos al centro estereogénico.

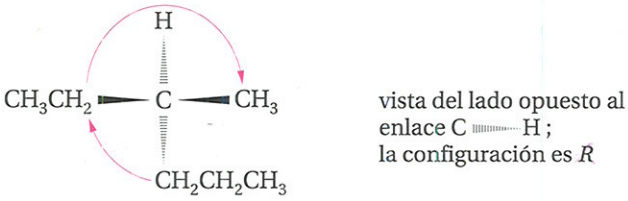
$$—CH_2CH_2CH_3 > —CH_2CH_3 > —CH_3 > —H$$

A continuación, se observa la molécula *del lado opuesto al grupo de prioridad más baja (—H)* y se determina si los tres grupos restantes, se disponen de mayor a menor prioridad, en el sentido de giro de las agujas del reloj *(R)* o en sentido contrario al giro de las agujas del reloj *(S)*.

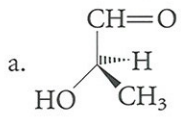


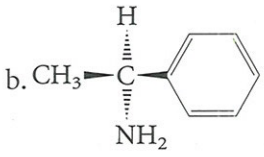
Se nombra como *(R)*-3-metilhexano.

Si se estudia la otra representación de la molécula mostrada en el Ejemplo 5.2, se llega a la misma conclusión.



PROBLEMA 5.10 Determine la configuración *(R* o *S)* del centro estereogénico en:

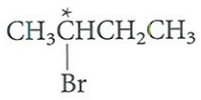
a. 

b. 

EJEMPLO 5.6

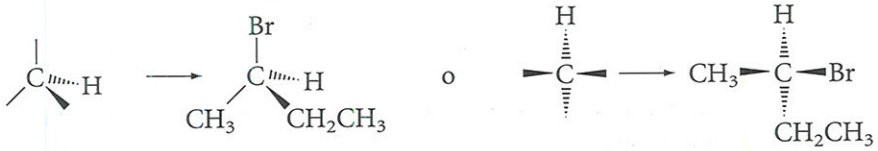
Dibuje la estructura del *(R)*-2-bromobutano.

SOLUCIÓN En primer lugar, se escribe la estructura y se priorizan los grupos unidos al centro estereogénico.

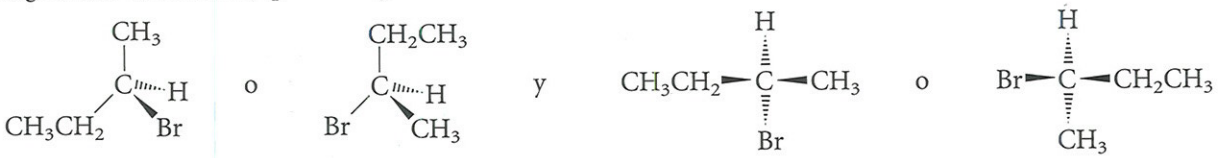


BR— > CH_3CH_2— > CH_3— > H

A continuación, se dibuja la molécula con el H (el grupo de menor prioridad) orientado hacia atrás, y se colocan los tres grupos restantes (Br— > CH_3CH_2— > CH_3) en el sentido de giro de las agujas del reloj *(R)*.



También se puede comenzar con el grupo de mayor prioridad en cualquiera de las otras dos posiciones para dar las siguientes estructuras, que son equivalentes a la anterior:

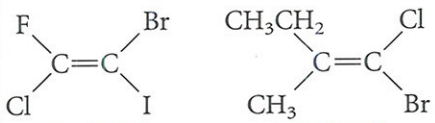


PROBLEMA 5.11 Dibuje la estructura de:

a. *(S)*-2-fenil-butano. b. *(R)*-3-metil-1-penteno. c. *(S)*-3-metilciclopenteno.

5.4 Convenio *E-Z* para los isómeros *cis-trans*

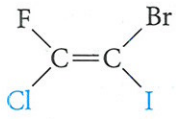
Antes de continuar con otros aspectos de la quiralidad, se va a explicar brevemente el uso del sistema de Cahn-Ingold-Prelog para nombrar los isómeros *cis-trans*. Aunque se puede usar la nomenclatura *cis-trans* para el 1,2-dicloroetano o el 2-buteno (véase Sección 3.5), el sistema resulta a veces ambiguo, como se muestra en los ejemplos siguientes:



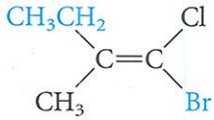
¿cis o trans? *¿cis o trans?*

Las reglas que se acaban de enunciar para centros estereogénicos se pueden ampliar a la isomería de doble enlace. Se usan exactamente las mismas reglas de prioridad. *Se asignan las prioridades a los dos grupos enlazados a cada carbono del doble enlace.* Si los dos grupos de mayor prioridad están en lados *opuestos* del doble enlace, se antepone el prefijo *E* (del alemán *entgegen*, en frente). Si los dos grupos de mayor prioridad están en el *mismo* lado del doble enlace, se antepone el prefijo *Z* (del alemán *zusammen*, juntos).

A continuación se muestran en color los grupos de prioridad más altos para los ejemplos anteriores, y debajo de las estructuras se dan los nombres correctos.

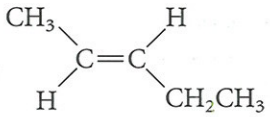


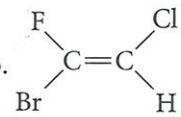
(*Z*)-1-bromo-2-cloro-2-fluoro-1-yodoeteno



(*E*)-1-bromo-1-cloro-2-metil-1-buteno

PROBLEMA 5.12 Nombre cada uno de los compuestos con el sistema de nomenclatura *E*-*Z*.

a. 

b. 

PROBLEMA 5.13 Escriba las estructuras de los siguientes compuestos:

a. (*Z*)-2-penteno.

b. (*E*)-1,3-pentadieno.

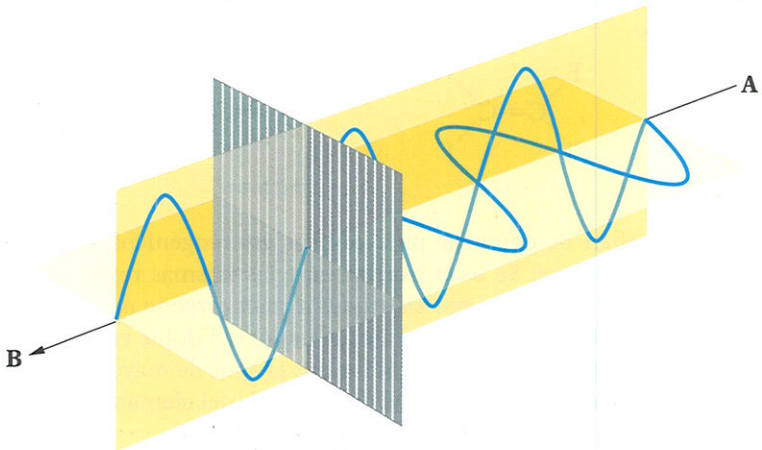
5.5 Luz polarizada y actividad óptica

El concepto de quiralidad molecular proviene de manera lógica de la geometría tetraédrica del carbono, como se explicó en las secciones 5.1 y 5.2. Históricamente, sin embargo, estos conceptos fueron desarrollados en el orden contrario; cómo ocurrió representa uno de los relatos más elegantes y agradables de la historia de la ciencia. La historia comienza a principios del siglo XVIII con el descubrimiento de la luz polarizada y el estudio del efecto que causaban las moléculas interpuestas en la trayectoria de un rayo de dicha luz.

Un haz de luz ordinario se compone de ondas que vibran en todos los planos posibles perpendiculares a su trayectoria. Sin embargo, si este rayo de luz atraviesa ciertos tipos de sustancias, las ondas del rayo transmitido vibrarán en planos paralelos. Este haz de luz se dice que está **polarizado en un plano** y se muestra en la Figura 5.7. Una forma habitual de polarizar la luz consiste en hacerla pasar por un dispositivo formado por espato de Islandia (carbonato cálcico cristalino) llamado **prisma de Nicol** (inventado en 1828 por el físico británico William Nicol). El americano E.H. Land desarrolló después un material polarizador llamado polaroid. Contiene un compuesto orgánico cristalino con una orientación adecuada incrustado en un plástico transparente. Las gafas de sol, por ejemplo, a menudo están fabricadas con polaroid.

La **luz polarizada por plano** es un haz de luz que contiene ondas que vibran en planos paralelos.

FIGURA 5.7
El rayo de luz, AB, vibrando inicialmente en todas las direcciones, pasa a través de una sustancia polarizadora que filtra la luz de manera que sólo emerja el componente vertical.



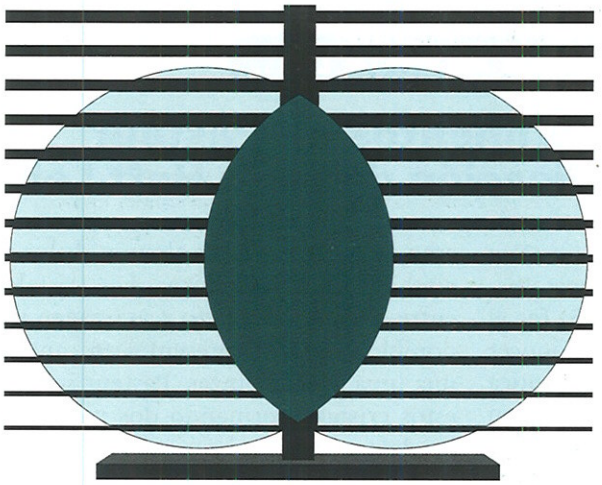


FIGURA 5.8
Las dos láminas polarizadoras mostradas tienen sus ejes alineados perpendicularmente. Aunque cada una por separado sea casi transparente, el área de solape es opaca. El lector puede comprobar este efecto usando dos pares de gafas de sol polarizadas. ¡Intentelo! (Cortesía de Polaroid Corporation).

Un rayo de luz pasará a través de *dos* muestras de material polarizador sólo si sus ejes de polarización están alineados. Si los ejes son perpendiculares, el haz de luz no pasará. Este resultado, ilustrado en la Figura 5.8, es la base del instrumento utilizado para estudiar el efecto de diferentes sustancias sobre la luz polarizada en un plano.

En la Figura 5.9 se muestra el esquema de un **polarímetro.** A continuación, se describe cómo funciona. Con el tubo de la muestra vacío, y al pasar un rayo de luz, el prisma analizador se hace girar hasta que se bloquea completamente el paso del rayo de luz polarizada que se obtuvo por medio del prisma polarizador y el campo visual queda oscuro. En este punto, el eje del prisma polarizador y el eje del prisma analizador son perpendiculares entre sí. A continuación, se coloca una sustancia en el tubo para la muestra. Si esta sustancia es **ópticamente inactiva,** no se observan cambios. El campo visual permanece oscuro. Pero si se coloca una sustancia **ópticamente activa** en el tubo, el plano de polarización rota y una parte de la luz puede pasar a través del analizador hacia el observador. El observador puede girar el analizador, ya sea en el sentido de las agujas del reloj o en sentido contrario, para bloquear de nuevo el rayo de luz y recuperar el campo oscuro.

Un **polarímetro,** o **espectropolarímetro,** es un instrumento utilizado para detectar la actividad óptica. Una sustancia **ópticamente activa** rota el plano de luz polarizada, mientras que una sustancia **ópticamente inactiva** no lo hace.

El ángulo de rotación del prisma analizador en este experimento se designa como α, **rotación observada.** Coincide con el número de grados que la sustancia ópticamente activa hizo girar el plano del rayo de luz polarizada. Si el analizador gira a la derecha (en el sentido de las agujas del reloj), se dice que la sustancia ópticamente activa es **dextrógira** (+); si gira a la izquierda (en sentido contrario a las agujas del reloj), la sustancia es **levógira** (–)*.

La rotación observada, α, en una muestra de una sustancia ópticamente activa depende de su estructura molecular y, también, del número de moléculas dentro del tubo de la muestra, de la longitud del tubo, de la longitud de onda de la luz polarizada y de la temperatura. Todos estos valores se deben estandarizar para poder comparar la

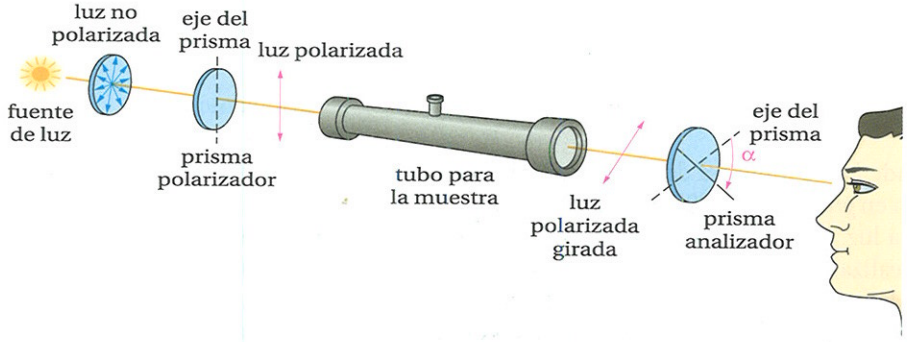
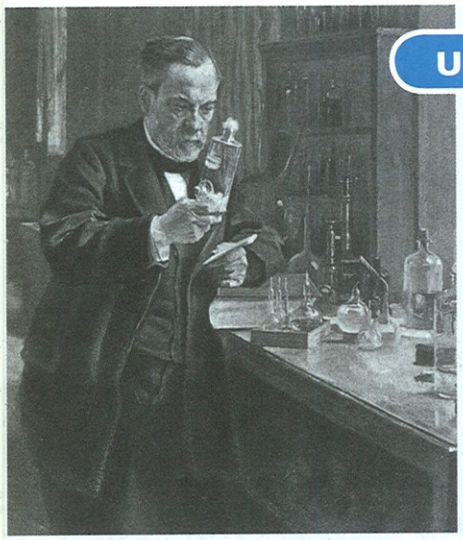


FIGURA 5.9
Diagrama de un polarímetro.

*No es posible asegurar con una sola medida si una rotación es + o –. Por ejemplo, ¿cuál es la lectura, +10° o –350°? Para distinguir entre estas dos alternativas se puede, por ejemplo, aumentar la concentración de la muestra en un 10%. Entonces, si la lectura fuese +10° cambiaría a +11°, y si fuese de –350° pasaría a –385° (es decir, –25°).



Louis Pasteur en su laboratorio.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los experimentos de Pasteur y la explicación de van't Hoff-LeBel

El gran científico francés Louis Pasteur (1822-1895) fue el primero en reconocer que la actividad óptica estaba relacionada con lo que acutualmente se denomina quiralidad. Él propuso que moléculas similares, que rotan el plano de la luz polarizada en ángulos iguales pero en direcciones opuestas, deberían estar relacionadas entre sí de la misma forma que un objeto y su imagen especular no superponible (es decir, como un par de enantiómeros) Llegó a esta conclusión de la siguiente manera.

Trabajando a mediados del siglo XIX en un país famoso por su industria vinícola, Pasteur conocía la existencia de dos ácidos *isoméricos* que se depositaban en los barriles de vino durante la fermentación. Uno de ellos, llamado **ácido tartárico,** era ópticamente activo y dextrógiro. El otro, en aquel tiempo conocido como **ácido racémico,** era ópticamente inactivo.

Pasteur preparó varias sales de estos ácidos. Se dio cuenta de que los *cristales* de las sales de sodio y de amonio del *ácido tartárico* no eran simétricos (esto es, no eran idénticos a sus imágenes especulares). En otras palabras, mostraban la propiedad de quiralidad. Es importante destacar que los cristales eran levógiros.

Cuando posteriormente Pasteur examinó los cristales de la misma sal del *ácido racémico,* encontró que también eran quirales, pero que algunos de los cristales eran levógiros y otros, dextrógiros. Los cristales se relacionaban entre sí como un objeto y su imagen especular no superponible, y estaban presentes en cantidades iguales. Con una lupa y unas pinzas, Pasteur separó cuidadosamente estos cristales formando dos montones: los levógiros y los dextrógiros.

Fue entonces cuando Pasteur hizo una observación crucial. Cuando *disolvió* cada uno de los cristales *por separado* en agua y colocó las soluciones en un polarímetro, encontró que cada solución era ópticamente activa (recuerde, los cristales se obtuvieron del ácido racémico, que era ópticamente inactivo). ¡Una de las soluciones tenía una rotación específica idéntica a la mostrada por la sal de sodio y de amonio del ácido tartárico! La otra tenía una rotación específica igual, pero en sentido *contrario*. Esto significaba que debía ser la imagen especular, es decir, el ácido tartárico levógiro. Pasteur concluyó, correctamente, que el ácido racémico no era realmente una sola sustancia, sino una mezcla 50 : 50 de los ácidos tartáricos (+) y (−). El ácido racémico era ópticamente inactivo porque contenía cantidades iguales de los dos enantiómeros. Actualmente, se llama **mezcla racémica** a una mezcla 50 : 50 de enantiómeros y, desde luego, la mezcla es ópticamente inactiva, ya que las rotaciones de los dos enantiómeros se anulan entre sí.

Pasteur reconoció que la actividad óptica residía en ciertas propiedad de las moléculas del ácido tartárico, por sí mismas, y *no* en propiedades de los cristales, porque la estructura cristalina se rompe cuando los cristales se disuelven

La **rotación específica** de una sustancia ópticamente activa (una versión estandartizada de su **rotación observada**) es una característica física propia de cada sustancia.

actividad óptica de sustancias diferentes. Esto se hace a través de la **rotación específica** $[\alpha]$, definida de la siguiente manera:

$$\text{Rotación específica} = [\alpha]_{\lambda}^{t} = \frac{\alpha}{l \times c} \quad \text{(disolvente)}$$

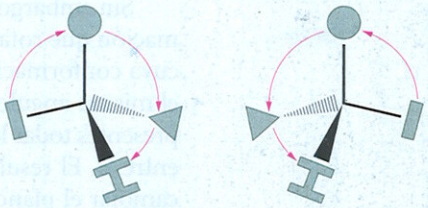
donde l es la longitud del tubo que contiene la muestra en *decímetros*, c es la concentración en *gramos por mililitro*, t es la temperatura de la disolución y $\boldsymbol{\lambda}$ es la longitud de onda de la luz. El disolvente utilizado se indica entre paréntesis. Las medidas, por lo general, se realizan a temperatura ambiente, y la fuente de luz más común es la correspondiente a la línea D de una lámpara de vapor de sodio ($\boldsymbol{\lambda}$ = 589,3 nm), aunque los instrumentos modernos denominados **espectropolarímetros** permiten variar la longitud de onda de la luz. La rotación específica de una sustancia ópticamente activa a una determinada longitud de onda es una propiedad bien definida de la sustancia, como lo pueden ser su punto de fusión, su punto de ebullición o su densidad.

en agua para medir su rotación específica. Sin embargo, la explicación exacta en términos de la estructura molecular eludió a Pasteur y tardó 25 años en llegar.

Los experimentos de Pasteur se realizaron casi al mismo tiempo en que Kekulé desarrollaba en Alemania sus teorías sobre las estructuras orgánicas. Kekulé admitió que el carbono es tetravalente, existen alusiones en algunos de sus escritos (aproximadamente de 1867) y también en los escritos del químico ruso A. M. Butlerov (1862) y del italiano E. Paterno (1869), donde se sugiere que el carbono podría ser tetraédrico. Pero no fue hasta 1874 cuando el químico físico holandés J. H. van't Hoff (1852-1911) y el francés J. A. LeBel (1847-1930), pero trabajando de manera independiente formularon simultáneamente una arriesgada hipótesis sobre el carbono que explicaría la actividad óptica de algunas moléculas orgánicas y la inactividad óptica de otras.

Estos científicos conocían bien la geometría de los sólidos. Sabían que cuatro objetos diferentes pueden acomodarse en dos formas cuando se dirigen a los vértices de un tetraedro y que estas dos formas están relacionadas entre sí como un objeto y su imagen especular no superponible. También se sabía que estas dos ordenaciones espaciales se relacionan entre sí como la mano derecha se relaciona con la mano izquierda, como se muestra en la parte superior de la siguiente columna.

Su innovadora hipótesis suponía que las cuatro valencias del carbono se dirigían hacia los vértices de un tetraedro, y que las moléculas ópticamente activas contendrían al menos un átomo de carbono con cuatro sustituyentes distintos. Esta idea explica por qué los ácidos tartáricos (+) y (–) de Pasteur rotaban el plano de luz polarizada el mismo



ángulo, pero en sentido contrario (el dextrógiro y el levógiro) Las sustancias orgánicas ópticamente inactivas no presentarían ningún átomo de carbono asimétrico (carbono estereogénico) ni estarían compuestas por una mezcla al 50% de los dos enantiómeros.

Así fue como se reconoció inicialmente la geometría tetraédrica del carbono*. Hay que destacar la audacia y el acierto de esta propuesta, ya que no se había descubierto todavía ni el electrón, ni el núcleo de un átomo, y que no se conocía prácticamente nada sobre la naturaleza física de los enlaces químicos. En aquella época, tanto van't Hoff como LeBel eran químicos prácticamente desconocidos. Su hipótesis fue ridiculizada por más de un químico de prestigio de la época, pero pronto fue aceptada de manera generalizada, superando muchos obstáculos, y ahora puede ser considerada como un hecho. En 1901, van't Hoff recibió el primer premio Nobel en química.

*Realmente, LeBel desarrolló sus ideas basándose en aspectos de simetría, mientras que van't Hoff se basó (al menos al principio) en la asimetría del átomo de carbono. Para un artículo interesante sobre estas diferencias, véase R. B. Grossman, *J. Chem. Educ.* **1989**, *66*, 30-33.

PROBLEMA 5.14 La molécula de alcanfor es ópticamente activa. Se disuelve una muestra de alcanfor (1,5 g) en etanol (ópticamente inactivo) hasta un volumen total de 50 ml y se coloca en un tubo de muestra de 5 cm de longitud, siendo la rotación observada de +0,66° a 20°C (se usa la línea D del sodio). Calcule y exprese la rotación específica del alcanfor.

A principios del siglo XIX, el físico francés Jean Baptiste Biot (1774-1862) estudió el comportamiento de gran número de sustancias en un polarímetro. Algunas de ellas, como el aguarrás, el aceite de limón, las soluciones de alcanfor en alcohol y las soluciones de azúcar de caña en agua, eran ópticamente activas. Otras, como el agua, el alcohol y las soluciones acuosas de sales, eran ópticamente inactivas. Posteriormente, muchos productos naturales (carbohidratos, proteínas y esteroides, entre otros) se incorporaron a

la lista de compuestos ópticamente activos. ¿Qué existe en la estructura de las moléculas que hace que unas sustancias sean ópticamente activas y otras inactivas?

Cuando la luz polarizada en un plano pasa a través de una sola molécula, se produce una interacción entre la luz y los electrones de la molécula. Esta interacción provoca una ligera rotación en el plano de polarización*. Cuando se coloca una sustancia en un polarímetro, *no se introduce una sola molécula, se colocan una gran cantidad de moléculas* (recuérdese que incluso una milésima de un mol contiene 6×10^{20} moléculas).

Sin embargo, si la sustancia es aquiral, por cada molécula con una determinada conformación que rota el plano de polarización de la luz en una dirección existirá otra molécula cuya conformación será la imagen especular, que rotará el plano de polarización de la luz el mismo ángulo pero en dirección opuesta. En una muestra de moléculas aquirales están presentes todas las conformaciones posibles, y los efectos de estos confórmeros se anularán entre sí. El resultado es que el haz de luz atraviesa la muestra de moléculas aquirales sin cambiar el plano de polarización. *Las moléculas aquirales son ópticamente inactivas.*

Para las moléculas quirales, la situación es diferente. Una mezcla al 50% de enantiómeros no desvía el plano de polarización por la misma razón que las moléculas aquirales no lo hacían. Considere, sin embargo, una muestra de *un enantiómero* (por ejemplo *R)* de una molécula quiral. Para cualquier molécula con la configuración dada en el ejemplo, *no puede existir ninguna configuración que sea su imagen especular* (porque la imagen especular origina una molécula diferente, el enantiómero *S*). Por lo tanto, la rotación en el plano de polarización que provoca una molécula no se anula por la otra, y el rayo de luz pasa por la muestra con una desviación neta del plano de polarización. *Los enantiómeros de moléculas quirales por separado son ópticamente activos***.

5.6 Propiedades de los enantiómeros

¿Cuál es la propiedad que diferencia un enantiómero de otro? Los enantiómeros se diferencian únicamente en la quiralidad. En todos los demás aspectos son idénticos. Por esta razón, se diferencian unos de otros *sólo en propiedades que también sean quirales.* A continuación se va a explicar esta idea con objetos familiares.

Un jugador de béisbol zurdo (quiral) puede usar la misma pelota o el mismo bate (aquiral) que un jugador diestro. Pero, sin embargo, un jugador zurdo (quiral) puede usar sólo un guante de béisbol zurdo (quiral). Un tornillo de rosca derecha (quiral) puede usar la misma arandela (aquiral) que un tornillo de rosca izquierda, pero sólo puede encajar en una tuerca (quiral) de rosca derecha. Para generalizar, *la quiralidad de un objeto resulta más evidente cuando el objeto interactúa con otro quiral.*

Los enantiómeros presentan idénticas propiedades aquirales, como el punto de fusión, el punto de ebullición, la densidad y varios tipos de espectros. Sus solubilidades en un disolvente aquiral común también son idénticas. Sin embargo, los enantiómeros tienen propiedades quirales diferentes, una de las cuales es la dirección de desviación del plano de luz polarizada (en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario). Aunque los enantiómeros desvían la luz linealmente polarizada en direcciones opuestas, la rotación específica es de la misma magnitud (pero con signo contrario) porque el *ángulo de desviación* no es una propiedad quiral. Sólo la dirección de rotación es una característica quiral. A continuación se presenta un ejemplo concreto.

El ácido láctico es un hidroxiácido ópticamente activo muy importante en numerosos procesos biológicos. Tiene un centro estereogénico. Su estructura y algunas de sus propiedades se muestran en la Figura 5. 10. Fíjese en que ambos enantiómeros tienen puntos de fusión idénticos, así como rotaciones específicas idénticas, *excepto por el signo.*

---

*Esto se debe a que los campos eléctrico y magnético resultantes de los movimientos electrónicos de las moléculas afectan a los campos eléctrico y magnético de la luz. Las moléculas aquirales también tienen este efecto, porque pueden tener conformaciones quirales (por ejemplo, las conformaciones en gauche del 1,2-dicloroetano).

**Las mezclas de enantiómeros que contienen mayor cantidad de uno de ellos también son óptimamente activas.

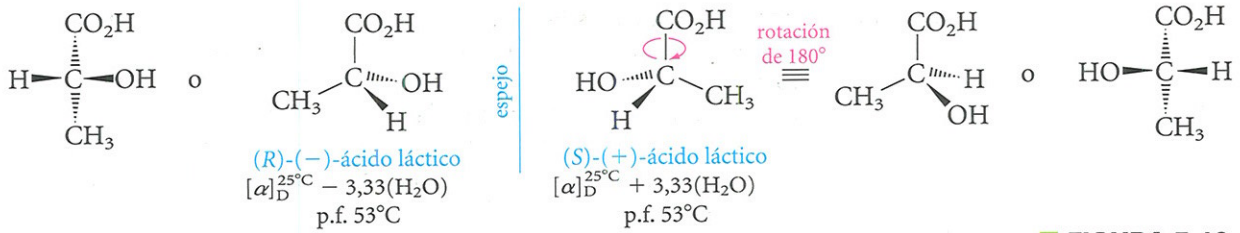
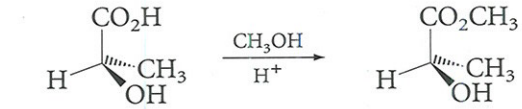


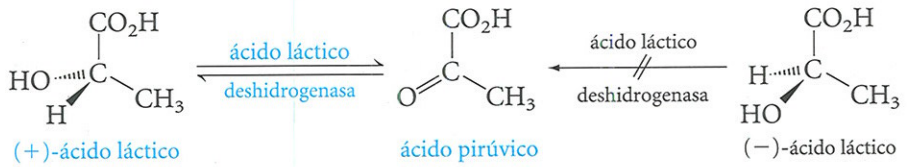
FIGURA 5.10
Estructura y propiedades de los enantiómeros del ácido láctico.

No hay ninguna relación obvia entre la configuración (*R* o *S*) y el signo de rotación (+ o –). Por ejemplo, el ácido (*R*)-láctico es levógiro. Cuando el ácido (*R*)-láctico se transforma en su éster metílico (Ecuación 5.1), la configuración se mantiene, ya que ninguno de los enlaces del carbono estereogénico está implicado en la reacción. Sin embargo, el signo de rotación del producto, propiedad física, cambia de – a +.



(5.1)

Los enantiómeros presentan a menudo un comportamiento biológico diferente debido a que estas propiedades, por lo general, implican una reacción con otra molécula quiral. Por ejemplo, la enzima *deshidrogenasa del ácido láctico* oxida el ácido (+)-láctico a ácido pirúvico, pero no oxida el ácido (–)-láctico (Ecuación 5.2).



(5.2)

¿Por qué? La propia enzima es quiral y puede distinguir entre los dos enantiómeros del ácido láctico, tal como la mano derecha distingue entre el guante zurdo y el diestro.

Los enantiómeros difieren en muchos tipos de actividad biológica. Un enantiómero puede ser un fármaco, mientras que el otro enantiómero puede ser inactivo. Por ejemplo, sólo el enanatiómero (–) de la adrenalina es un estimulante cardíaco; el otro enantiómero, (+)-adrenalina es ineficaz. Un enantiómero puede ser tóxico y el otro, inofensivo. Uno puede ser un antibiótico y el otro, no. Uno puede ser un atrayente sexual de insectos y el otro puede no tener efecto o quizás ser un repelente. La quiralidad tiene una importancia suprema en el mundo de la biología.

5.7 Fórmulas de la proyección de Fischer

En vez de usar la representación de cuñas para mostrar las disposiciones tridimensionales de los grupos de una molécula quiral, a veces es conveniente utilizar un sistema de representación en dos dimensiones. Emil Fischer* desarrolló hace muchos años una forma útil de representación bidimensional; estas fórmulas se conocen como **proyecciones de Fischer**.

Una **proyección de Fischer** es una forma bidimensional de las moléculas utilizada para representar las configuraciones tridimensionales de centros estereogénicos.

*Emil Fischer (1852-1919) inventó estas fórmulas y fue uno de los primeros gigantes en el campo de la química orgánica. Contribuyó a la elucidación de las estructuras de los carbohidratos, proteínas y otros productos naturales y recibió el premio Nobel de química en 1902.

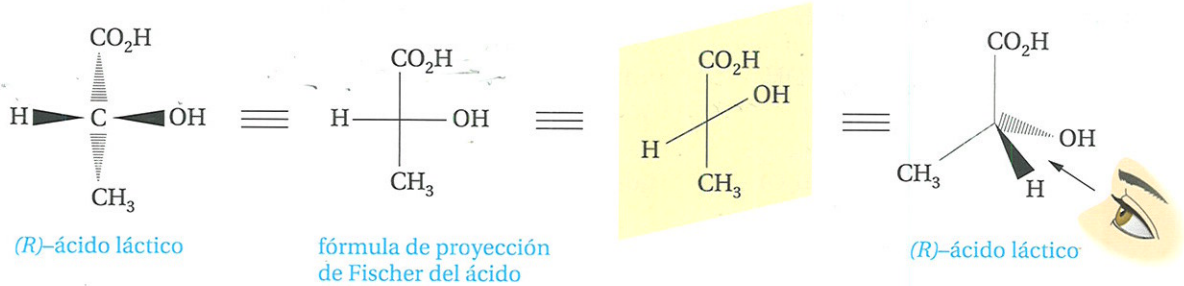


FIGURA 5.11
Proyectando el modelo de la derecha en un plano se obtiene la fórmula de proyección de Fischer.

Se va analizar la fórmula del *ácido (R)* láctico, a la izquierda del espejo en la Figura 5.10. Si se proyecta en un plano la fórmula tridimensional, como se ilustra en la Figura 5.11, se obtiene la proyección de Fischer que es plana.

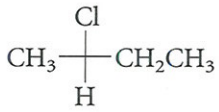
Se deben hacer dos observaciones muy importantes sobre las fórmulas de Fischer. Primero, el átomo de carbono del centro estereogénico se omite y se representa simplemente por la intersección de las líneas horizontales y verticales. Segundo, las líneas horizontales representan los enlaces del centro estereogénico que se proyectan hacia *delante* del plano de la página, *hacia* el observador; las líneas verticales representan los enlaces que se proyectan *hacia detrás* del plano de la página, *hacia el otro lado* del observador. Como ocurre con otras estereorepresentaciones, un intercambio entre dos grupos cualesquiera genera el otro enantiómero.

PROBLEMA 5.15 Dibuje la fórmula de proyección de Fischer para el ácido *(S)*-láctico.

El siguiente ejemplo muestra como se determina la configuración absoluta de un centro estereogénico a partir de su proyección de Fischer.

EJEMPLO 5.7

Determine la configuración absoluta *(R* o *S)* del estereoisómero del 2-clorobutano, cuya proyección de Fischer es la siguiente:

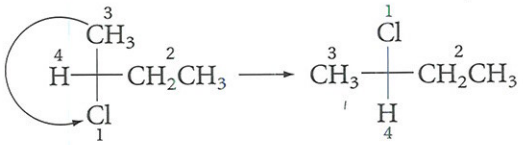


SOLUCIÓN Primero hay que priorizar los cuatro grupos unidos al carbono central de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog:



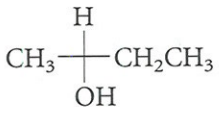
Sabiendo que los átomos enlazados por la vertical se alejan del observador, se puede determinar, entonces, si la secuencia 1→2→3 sigue el sentido de las agujas del reloj o el contrario. En este caso, es el sentido de las agujas del reloj, por lo que la configuración absoluta de este enantiómero del 2-clorobutano es la *R*.

Dese cuenta de que si el grupo de prioridad más baja está sobre una línea horizontal, también se puede determinar la configuración absoluta del estereocentro. Para ello se pueden *girar tres* de los cuatro sustituyentes de forma que el grupo de menor prioridad se posicione sobre la vertical como se muestra a continuación:



También se puede determinar recordando que un sustituyente que se encuentre sobre una línea horizontal se acerca al observador. Si la secuencia en la prioridad de los tres grupos 1→2→3 es en el sentido contrario a las agujas del reloj, como en este caso, la configuración absoluta es *R*. (Si la dirección fuera en el sentido de las agujas del reloj, la configuración absoluta sería *S*).

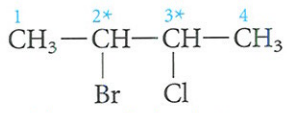
PROBLEMA 5.16 Determine la configuración absoluta de la siguiente proyección de Fischer del 2-butanol:



Las proyecciones de Fischer se usan ampliamente en bioquímica y en la química de los carbohidratos, donde los compuestos contienen con frecuencia más de un estereocentro. En la siguiente sección, se puede comprobar la utilidad de las proyecciones de Fischer cuando se trata con compuestos que contienen más de un centro estereogénico.

5.8 Compuestos con más de un centro estereogénico: Diastereómeros

Los compuestos pueden tener más de un centro estereogénico, por lo tanto es importante saber determinar cuántos isómeros existen en este tipo de moléculas y como se relacionan unas con otras. Considere la molécula 2-bromo-3-clorobutano.

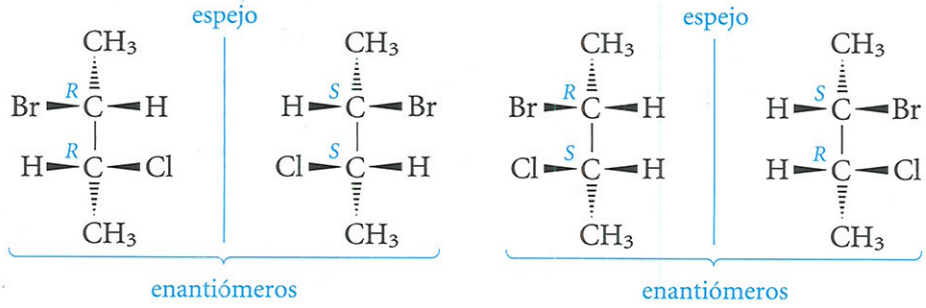


2-bromo-3-clorobutano

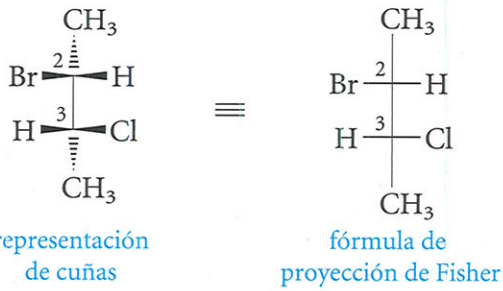
La molécula tiene dos centros estereogénicos indicados por asteriscos. Cada uno de ellos podría tener la configuración *R* o *S*. Así pues, en total pueden existir cuatro isómeros: (2*R*, 3*R*), (2*S*, 3*S*), (2*R*, 3*S*), y (2*S*, 3*R*). Se pueden dibujar estos cuatro isómeros como se muestra en la Figura 5.12. Fíjese en que hay dos grupos de enantiómeros. El (2*R*, 3*R*) (y 2*S*, 3*S*), que son imágenes especulares no superponibles, y el (2*R*, 3*S*) y (2*S*, 3*R*) que también lo son entre sí.

A continuación se va a explicar el uso de las fórmulas de proyección de Fischer con estas moléculas. Considere el isómero (2*R*, 3*R*), situado a la izquierda en la Figura 5.12. La representación de cuñas presenta los grupos horizontales, que se orientan hacia fuera del plano del papel, hacia el observador, mientras que los grupos verticales se alejan por detrás del papel.

FIGURA 5.12
Los cuatro estereoisómeros del 2-bromo-3-clorobutano, un compuesto con dos centros estereogénicos.



Esto mismo se puede expresar en proyección de Fischer como se muestra a continuación*.

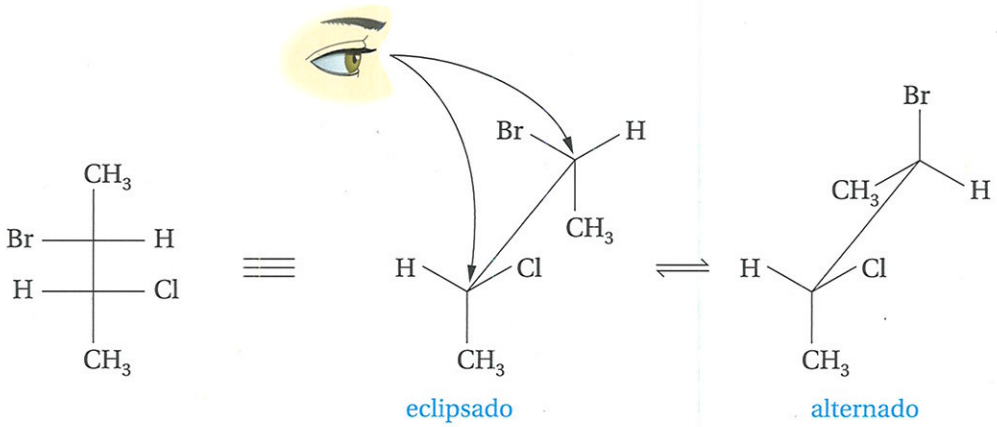


PROBLEMA 5.17 Dibuje las proyecciones de Fischer para los restantes estereoisómeros del 2-bromo-3-clorobutano mostrado en la Figura 5.12.

Los diastereómeros son estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí.

A continuación se va a abordar un nuevo concepto sumamente importante. Considere la relación que existe entre, por ejemplo, las formas isómeras (2*R*, 3*R*) *y* (2*R*, 3*S*) de la Figura 5.12. Estas formas no son imagen especular porque tienen la *misma* configuración en el carbono 2, a pesar de tener configuraciones opuestas en el carbono 3. Ciertamente, son estereoisómeros, pero no son enantiómeros. El término **diastereómero** se usa para estos pares de estereoisómeros. Los diastereómeros son estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí.

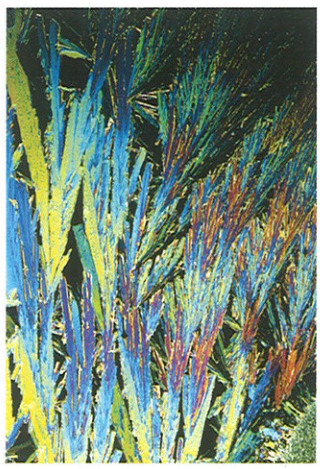
*Construya los modelos en 3D de las moléculas de la Figura 5.12 para ayudarle a visualizarlos. Observe que estas estructuras provienen de una conformación eclipsada de la molécula, vista desde arriba para que los grupos horizontales se orienten hacia el observador. La molécula real es una mezcla en equilibrio de varias conformaciones alternadas, una de las cuales se muestra en la parte inferior. Las fórmulas de Fischer se usan para representar la *configuración* correcta, pero no necesariamente la *conformación* de mínima energía de la molécula.



Existe una diferencia fundamental entre enantiómeros y diastereómeros. Debido a que los enantiómeros son imágenes especulares, se diferencian *únicamente* en propiedades en las que interviene la imagen especular (quirales). Tienen las mismas propiedades aquirales, como el punto de fusión, el punto de ebullición y la solubilidad en disolventes comunes. Los enantiómeros no se pueden separar por métodos que dependen de propiedades aquirales, como la recristalización o la destilación. Por otro lado, los diastereómeros *no* son imágenes especulares. Difieren en *todas* las propiedades, quirales o aquirales. Por consiguiente, los diastereómeros puede presentar diferentes puntos de fusión, puntos de ebullición o solubilidades; y no sólo diferente dirección de rotación del plano de luz polarizada, sino también diferente magnitud. En resumen, se comportan como dos sustancias químicas diferentes.

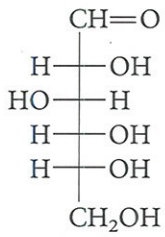
PROBLEMA 5.18 ¿Cómo espera que se relacione la rotación específica de las formas *(2R, 3R)* y *(2S, 3S)* del 2-bromo-3-clorobutano? Conteste la misma pregunta para las formas *(2R, 3R)* y *(2S, 3R)*.

¿Se puede generalizar con respecto al número de estereoisómeros posibles cuándo existe mayor número de centros estereogénicos? Suponga, por ejemplo, que se agrega un tercer centro estereogénico a los compuestos de la Figura 5.12 (esto es, 2-bromo-3-cloro-4-yodopentano). El nuevo centro estereogénico añadido a cada una de las cuatro estructuras puede a su vez tener configuración *R* o *S*, de modo que, con tres centros estereogénicos diferentes, son posibles ocho estereoisómeros. Esta situación se puede generalizar en una regla sencilla: si una molécula tiene *n* centros estereogénicos distintos, puede tener un máximo de 2^n formas estereoisoméricas. Habrá un máximo de $2^n/2$ pares de enantiómeros.



Micrográfico de la luz polarizada de cristales de glucosa.

PROBLEMA 5.19 La fórmula de proyección de Fischer para la glucosa (azúcar de la sangre, Sección 16.4, p. 464) es:



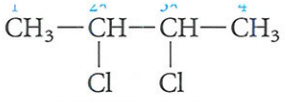
glucosa

¿Cuántos estereoisómeros totales presenta este azúcar?

En realidad, el número de isómeros predichos por esta regla es el número *máximo* posible. Algunas veces, ciertas características estructurales reducen el número real de isómeros. En la siguiente sección se examina un ejemplo de este tipo.

5.9 Compuestos *meso*: Los estereoisómeros del ácido tartárico

Considere los estereoisómeros del 2,3-diclorobutano. Hay dos centros estereogénicos.



2,3-diclorobutano

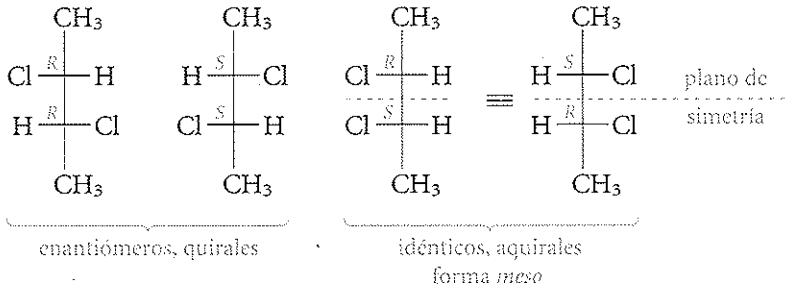


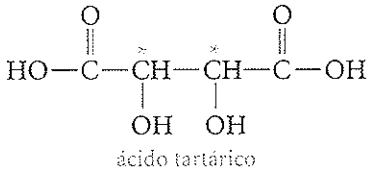
FIGURA 5.13
Proyecciones de Fischer de los estereoisómeros del 2,3-diclorobutano.

Se pueden escribir los estereoisómeros como se hizo en la Figura 5.12 (se muestran en la Figura 5.13). De nuevo, los isómeros *(R,R)* y *(S,S)* constituyen un par de imágenes especulares no superponibles, o enantiómeros. *Sin embargo, las otras "dos" estructuras, (R,S)* y *(S,R) representan ahora, de hecho, un solo compuesto* .

Estudie atentamente las estructuras de la derecha de la Figura 5.13. Se puede observar un plano de simetría que es perpendicular al plano del papel y bisecta el enlace C—C central. La razón es que cada centro estereogénico tiene los cuatro sustituyentes iguales. Las estructuras son idénticas, imágenes especulares superponibles, y por lo tanto *aquirales.* Esta estructura se conoce como un **compuesto *meso*.** Un compuesto *meso* es un diastereómero aquiral de un compuesto con centros estereogénicos. Sus centros estereogénicos tienen configuraciones opuestas. Al ser aquirales, los compuestos *meso* son ópticamente inactivos*.

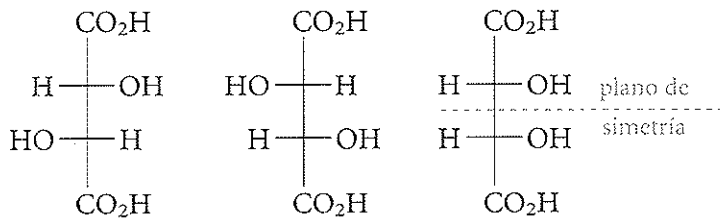
Un compuesto meso es un diastereómero aquiral de un compuesto con centros estereogénicos.

Analícese ahora el ácido tartárico, el compuesto cuya actividad óptica fue estudiada con cuidado por Louis Pasteur (véase *Unas palabras acerca de...* Los experimentos de Pasteur y la explicación de van't Hoff-LeBel en pp. 162-163). Tiene dos centros estereogénicos idénticos.



En la Figura 5.14 se muestran las estructuras de los tres estereoisómeros y dos de sus propiedades. Se puede observar que los enantiómeros tienen propiedades idénticas excepto el *signo* de la rotación específica, mientras que la forma *meso,* siendo un diastereómero de cada enantiómero, se difiere de ellos en ambas propiedades.

Casi 100 años después de la investigación de Pasteur, todavía no era posible determinar la configuración asociada con un enantiómero concreto del ácido tartárico. Por



Configuración	*(R,R)*	*(S,S)*	*meso (R,S)*
$[\alpha]_D^{20}$ (H_2O)	+12	−12	0
Punto de fusión, °C	170	170	140

*Las proyecciones de Fischer pueden girar 180° sobre el plano del papel sin cambiar la configuración. Se puede apreciar que esta operación sobre el par de enantiómeros de la Figura 5.13 no los interconvierte, pero cuando se realiza esta operación sobre la forma *meso,* las estructuras son interconvertibles.

ejemplo, no se conocía si el ácido (+)-tartárico tenía la configuración *(R,R)* o *(S,S)*. Se sabía que el ácido (+)-tartárico tenía una de estas dos configuraciones, y que el ácido (–)-tartárico debía tener la configuración opuesta pero, ¿cuál correspondía a cada isómero?

En 1951, el científico holandés J. M. Bijvoet desarrolló una técnica especial con rayos X que resolvió el problema. Al usar esta técnica con los cristales de la sal de sodio y rubidio del ácido (+)-tartárico, Bijvoet demostró que tenía la configuración *(R,R)*. De modo que éste fue el ácido tartárico estudiado por Pasteur, y el ácido racémico era una mezcla 50 : 50 de los isómeros *(R,R) (S,S)*. La forma *meso* no fue estudiada hasta más tarde.

Como el ácido tartárico se había convertido químicamente en otros compuestos quirales, y estos a su vez en otros, gracias al trabajo de Bijvoet fue posible asignar **configuraciones absolutas** (esto es, la la configuración correcta *R* o *S* de cada estereocentro) para muchos pares de enantiómeros.

La correcta asignación de la configuración (*R* o *S*) de un estereocentro en una molécula es la **configuración absoluta** del estereocentro.

PROBLEMA 5.20 Demuestre que el *trans*-1,2-dimetilciclopentano se puede presentar en formas quirales enantioméricas.

PROBLEMA 5.21 ¿El *cis*-1,2-dimetilciclopentano es quiral o aquiral? ¿Qué término estereoquímico se le puede asignar?

5.10 Estereoquímica: Un resumen de las definiciones

Como se ha visto en este capítulo y en la Sección 2.11, los *estereoisómeros* pueden ser clasificados de tres modos diferentes. Pueden ser *confórmeros* o *isómeros configuracionales;* pueden ser *quirales* o *aquirales,* y pueden ser *enantiómeros* o *diastereómeros.*

A	*Confórmeros:*	se interconvierten por rotación en torno a enlaces sencillos
	Isómeros configuracionales:	no se interconvierten por rotación, solamente por ruptura y formación de enlaces
B	*Quirales:*	no son superponibles con su imagen especular
	Aquirales:	la molécula y su imagen especular son idénticas
C	*Enantiómeros:*	imágenes especulares; tienen configuraciones opuestas en todos los centros estereogénicos
	Diastereómeros:	son estereoisómeros, pero no imágenes especulares; tienen la misma configuración en uno o más centros, pero difieren en los centros estereogénicos restantes

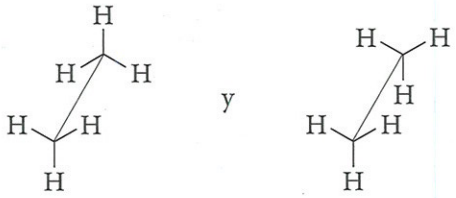
A cualquier par de enantiómeros se le pueden aplicar varias combinaciones de estas tres series de términos. A continuación se presentan algunos ejemplos:

1. *Cis-* y *trans*-2-buteno (*Z-* y *E*-2-buteno).



Estos isómeros son *configuracionales* (no se interconvierten por rotación en torno a un enlace sencillo), *aquirales* (la imagen especular de cada uno es superponible con la estructura original) y *diastereómeros* (aunque sean estereoisómeros, no son imágenes especulares el uno del otro, por lo que deben ser diastereómeros).

2. Etano alternado y eclipsado.



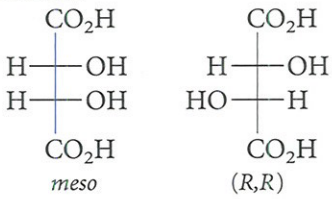
Estos son *confórmeros aquirales.* Representan *confórmeros diastereoméricos* (pero sin centros estereogénicos) ya que no son imágenes especulares.

3. Ácido *(R)*- y *(S)*-láctico.



Estos son isómeros *configuracionales,* cada uno es *quiral,* y constituyen un par de *enantiómeros.*

4. Ácidos *meso* y *(R,R)*-tartáricos.



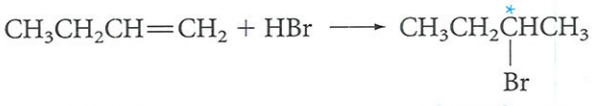
Estos son isómeros *configuracionales* y *diastereómeros.* Uno es *aquiral,* y el otro es *quiral.*

Los enantiómeros, del tipo del ácido *(R)*- y *(S)*-láctico se diferencian sólo en propiedades quirales, por lo que no sepueden separar por métodos aquirales comunes como la destilación o la recristalización. Los diastereómeros difieren en todas sus propiedades, quirales o aquirales. *Si* se trata además de isómeros configuracionales (como el *cis*- y *trans*-2-buteno, o el ácido *meso*- y el *(R,R)*-tartárico), se pueden separar por métodos aquirales sencillos, como la destilación o la recristalización. *Si,* por otro lado, se trata de confórmeros (como el etano alternado y eclipsado), se interconvierten tan rápidamente por giro en torno a enlaces sencillos que no pueden separarse.

PROBLEMA 5.22 Dibuje los dos estereoisómeros del 1,3-dimetilciclobutano, y clasifiquelos según las categorías A, B y C de la anterior lista.

5.11 Estereoquímica y reacciones químicas

¿Cuál es la importancia de la estereoquímica en las reacciones químicas? La respuesta depende de la naturaleza de los reactivos. En primer lugar, hay que considerar la formación de un producto quiral a partir de reactivos aquirales; por ejemplo, la adición de bromuro de hidrógeno al 1-buteno para formar 2-bromobutano de acuerdo con la regla de Markovnikov.



(5.3)

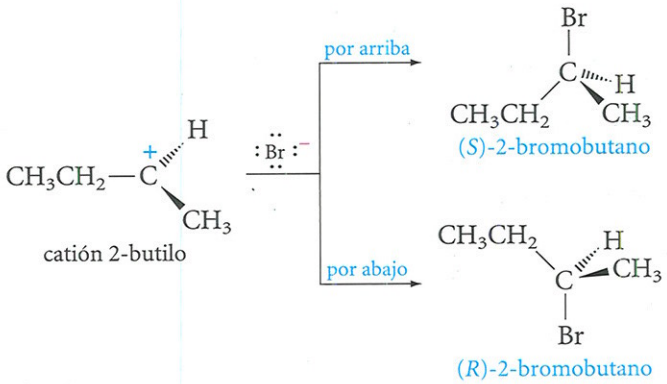
1-buteno 2-bromobutano

El producto tiene un centro estereogénico, marcado con un asterisco, pero ambos enantiómeros se forman exactamente en la misma cantidad. El producto es una **mezcla racémica.** ¿Por qué? Aunque este resultado se obtiene *sin tener en cuenta* el mecanismo de la reacción, se va a analizar el mecanismo comúnmente aceptado.

Una **mezcla racémica** es una mezcla 50 : 50 de un par de enantiómeros.

$$CH_3CH_2CH{=}CH_2 + H^+ \longrightarrow \underset{\text{catión 2-butilo}}{CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH_3} \xrightarrow{Br^-} CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3 \qquad \textbf{(5.4)}$$

El catión intermediario 2-butilo obtenido por adición de un protón al carbono terminal es plano, y el ión bromuro puede reaccionar con él por la parte superior o por la parte inferior con idéntica probabilidad.



(5.5)

El producto es, por tanto, una mezcla racémica, mezcla ópticamente inactiva 50 : 50 de los dos enantiómeros.

Este resultado se puede generalizar. *Cuando se obtienen productos quirales a partir de reactivos aquirales, se forman ambos enantiómeros a la misma velocidad en cantidades iguales.*

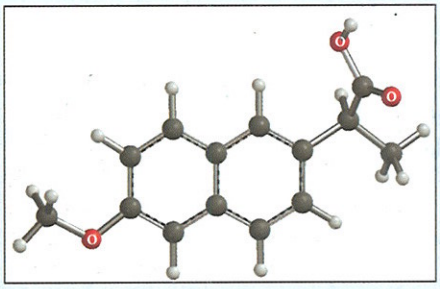
PROBLEMA 5.23 Demuestre que, si en el mecanismo de adición de HBr al 1-buteno no estuviera involucrado *ningún* intermediario, sino que la adición fuese *simultánea en un solo paso* (según la regla de Markovnikov), el producto seguiría siendo 2-bromobutano racémico.

PROBLEMA 5.24 Demuestre que la cloración del butano en el carbono 2 produce una mezlca 50 : 50 de enantiómeros.

Ahora se va a analizar una situación diferente, la reacción de una molécula *quiral* con reactivo aquiral que genera un segundo centro estereogénico. Considere, por ejemplo, la adición de HBr al 3-cloro-1-buteno.

$$\underset{\text{3-cloro-1-buteno}}{CH_3\overset{*}{C}HCH{=}CH_2} + HBr \longrightarrow \underset{\text{2-bromo-3-clorobutano}}{CH_3\overset{*}{C}H(Cl)-\overset{*}{C}H(Br)CH_3} \qquad \textbf{(5.6)}$$

UNAS PALABRAS ACERCA DE...



Estructura de bolas y varillas del (*S*)-naproxeno.

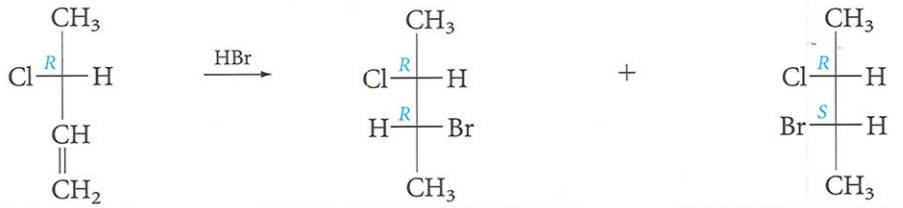
Los enantiómeros y la actividad biológica

Los enantiómeros de moléculas quirales pueden provocar respuestas biológicas infinitamente diferentes cuando son ingeridas por organismos vivos. Los gustos, olores, propiedades medicinales, toxicidad, actividad bactericida, fungicida e insecticida y otras propiedades de los enantiómeros difieren a menudo enormemente. A continuación se muestran algunos ejemplos: el aminoácido *(R)*-asparagina tiene un sabor dulce, mientras que la *(S)*-asparagina es amarga; la *(R)*-carvona huele a menta, mientras que la *(S)*-carvona es responsable del olor de alcaravea; el *(S)*-naproxeno es un fármaco anti-inflamatorio muy usado, mientras que su enantiómero es una toxina del hígado; el *(R,R)*-cloranfenicol es un antibiótico muy útil, pero su enantiómero es inofensivo para las bacterias; el *(R,R)*-paclobutrazol es un fungicida, mientras que su enantiómero es un regulador del crecimiento de las plantas; la *(R)*-talidomida es un sedante y un hipnótico, mientras que su enantiómero es un potente teratógeno.

Cómo puede ser que dos moléculas con estructuras tan similares como los enantiómeros presenten actividades biológicas tan diferentes? La razón es que la actividad biológica se inicia con la unión de la molécula pequeña a una molécula receptora del organismo vivo, formando un pequeño complejo molécula-receptor. Los receptores, por lo general, son quirales, moléculas no racémicas como las proteínas, los carbohidratos complejos o los ácidos nucleicos que se unen perfectamente a uno solo de un par de enantiómeros. Debido a sus formas tridimensionales diferentes, la *(R)*-asparagina se une a un receptor humano que provoca una sensación de dulzor, mientras que la *(S)*-asparagina no se une a ese receptor. Se enlaza, en cambio, a un receptor con una forma diferente, que provoca una sensación amarga.

Una analogía útil para esta unión selectiva es la manera en la que el zapato izquierdo (el receptor) actúa recíprocamente con los pies izquierdo y derecho (un par de enantiómeros). El pie izquierdo cabe (se une) en el zapato cómodamente (respuesta) mientras que el pie derecho no cabe, o sólo incómodamente (respuesta diferente).

Suponga que se parte de un enantiómero puro del 3-cloro-1-buteno, por ejemplo, el isómero *R*. ¿Qué se puede decir de la estereoquímica de los productos? Una manera de ver la respuesta rápidamente consiste en dibujar las proyecciones de Fischer.



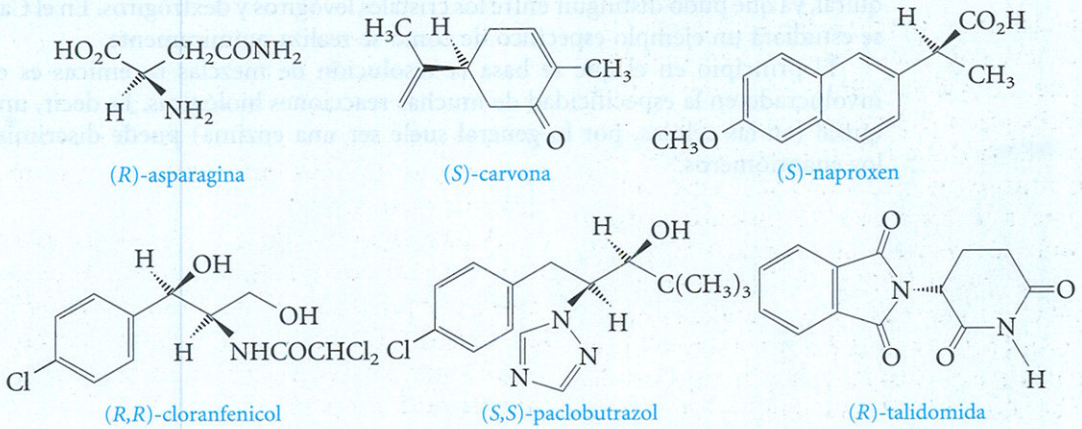
(*R*)-3-cloro-1-buteno (2*R*,3*R*)-2-bromo-3-clorobutano (2*S*,3*R*)-2-bromo-3-clorobutano

(5.7)

La configuración donde se encuentra el sustituyente cloro permanece inalterada, es *R*, pero el nuevo centro estereogénico puede ser *R* o *S*. Por lo tanto, los productos son *diastereómeros*. ¿Se obtienen en iguales cantidades? No. Al analizar el reactivo de partida en la Ecuación 5.7, se observa que no existe ningún plano de simetría. La aproximación del bromo al doble enlace, ya sea por el lado del H o por el lado donde se encuentra el Cl del centro estereogénico, no ocurre con la misma facilidad.

Este resultado se puede generalizar. *La reacción entre un reactivo quiral y un reactivo aquiral, cuando se genera un nuevo centro estereogénico, conduce a la formación de productos diastereoméricos a distinta velocidad y en cantidades desiguales.*

A continuación se muestran una serie de ejemplos donde uno de los enantiómeros de una molécula quiral produce una respuesta biológica deseable, mientras que el otro enantiómero provoca una respuesta perjudicial (naproxeno, por ejemplo). Lógicamente, esto es de una importancia vital en los fármacos quirales y en los compuestos agroquirales para que se puedan comercializar como enantiómeros en lugar de como mezclas racémicas. Recientemente, se han desarrollado nuevas rutas sintéticas que proporcionan únicamente uno de los enantiómeros de una molécula quiral; a este método se le denomina *síntesis asimétrica.* De hecho, el premio Nobel de 2001 en química fue concedido a Guillermo S. Knowles (Monsanto), K. Barry Sharpless (Instituto de Scripps) y Ryoji Noyori (Universidad de Nagoya) por sus contribuciones prácticas a este campo de investigación. La necesidad de compuestos enantioméricamente puros también ha impulsado el desarrollo de nuevos métodos para separar mezclas racémicas en sus componentes enantioméricos, proceso conocido como resolución.



Enantiómeros de compuestos con actividad biológica

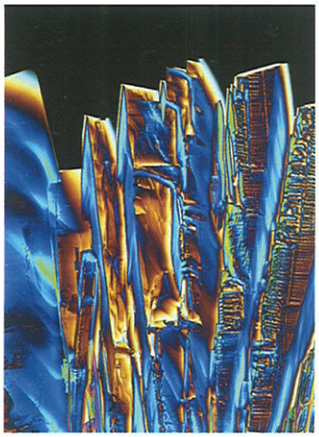
PROBLEMA 5.25 Los productos *(2R,3R)* y *(2S 3R)* de la Ecuación 5.7 se forman en una proporción 60 : 40. ¿Qué productos se formarán y en que proporción por adición de HBr al *(S)*-3-cloro-1-buteno puro? ¿ Y por adición de HBr a una mezcla racémica del *(R)*- y *(S)*-3-cloro-1-buteno?

5.12 Resolución de una mezcla racémica

Se acaba de analizar (Ecuación 5.5) que, cuando reaccionan dos reactivos aquirales para formar un producto quiral, siempre se produce una mezcla racémica (50 : 50) de enantiómeros. Suponga que se quiere obtener cada enantiómero de forma pura y libre del otro. El proceso de separación de una mezcla racémica en sus enantiómeros recibe el nombre de **resolución.** Puesto que los enantiómeros tienen idénticas propiedades aquirales, ¿cómo se puede separar una mezcla racémica en sus componentes? La respuesta es convertirlos en diastereómeros, separar los *diastereómeros* y después reconvertir cada diastereómero, ya separado, en el enantiómero.

El proceso de separación de dos enantiómeros de una mezcla racémica (50 : 50) se denomina **resolución.**

Para separar dos enantiómeros, primero se hacen reaccionar con un reactivo quiral. El producto será un par de *diastereómeros.* Estos, como ya se ha visto, difieren en todo



Cristales de ácido tartárico bajo luz polarizada.

tipo de propiedades y se pueden separar por métodos comunes. Este principio se ilustra en la ecuación siguiente:

$$\begin{Bmatrix} R \\ S \end{Bmatrix} + R \longrightarrow \begin{Bmatrix} R\text{—}R \\ S\text{—}R \end{Bmatrix} \qquad \textbf{(5.8)}$$

par de enantiómeros (no se pueden separar) | reactivo quiral | productos diastereoméricos (no se pueden separar)

Una vez que se han separado los diastereómeros, se pueden llevar a cabo reacciones que regeneren tanto el reactivo quiral como los enantiómeros ya separados.

$$R\text{—}R \longrightarrow R + R \qquad \textbf{(5.9)}$$

y

$$S\text{—}R \longrightarrow S + R$$

Louis Pasteur fue el primero en resolver una mezcla racémica cuando separó las sales de sodio y de amonio del ácido (+) y (–)-tartárico. En cierto modo, él actuó como reactivo quiral, ya que pudo distinguir entre los cristales levógiros y dextrógiros. En el Capítulo 11 se estudiará un ejemplo específico de como se realiza químicamente.

El principio en el que se basa la resolución de mezclas racémicas es el mismo involucrado en la especificidad de muchas reacciones biológicas. Es decir, un reactivo quiral (en las células, por lo general suele ser una enzima) puede discriminar entre los enantiómeros.

PROBLEMAS ADICIONALES

Estereoquímica: Definiciones y centros estereogénicos

5.26 Defina o describa los siguientes términos.

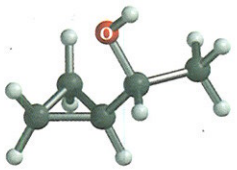
a. centro estereogénico. **b.** molécula quiral. **c.** enantiómeros.
d. plano de luz polarizada. **e.** rotación específica. **f.** diastereómeros.
g. plano de simetría. **h.** forma *meso*. **i.** mezcla racémica.
j. resolución.

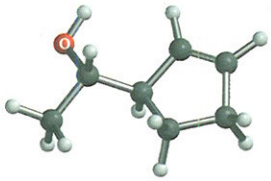
5.27 ¿Cuáles de las siguientes sustancias contienen centros estereogénicos? (Dibujar las estructuras le ayudará a contestar esta cuestión).

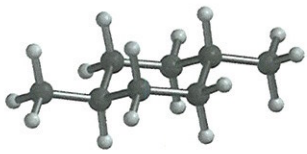
a. 1,2-dicloropropano. **b.** 2,2-diclorobutano. **c.** 2-metilpentano.
d. 2,3-dimetilhexano. **e.** metilciclobutano. **f.** 1-deuteroetanol.

5.28 Señale con un asterisco los centros estereogénicos (si hay alguno) en las siguientes estructuras.

a. $CH_3CHClCF_3$. **b.** $CH_2(OH)CH(OH)CH(OH)CHO$. **c.** $C_6H_5CH(OH)CO_2H$.

d. 

e. 

f. 

Actividad óptica

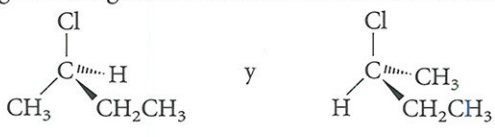
5.29 ¿Qué le sucedería a la rotación observada y a la rotación específica si, al medir la actividad óptica de una solución de azúcar en agua,

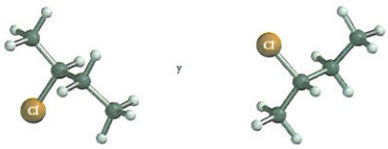
a. se duplica la concentración de la solución?
b. se duplica la longitud del tubo de la muestra?

5.30 La rotación observada para 100 ml de una solución acuosa que contiene 1 g de sacarosa (azúcar común), colocada en un tubo de muestra de 2 decímetros, es +1,33° a 25°C (utilizando una lámpara de sodio). Calcule y exprese la rotación específica de la sacarosa.

Relaciones entre estereoisómeros

5.31 Diga si las siguientes estructuras son idénticas o son enantiómeros:

a. 

b. 

5.32 Dibuje una fórmula estructural para un compuesto ópticamente activo cuya fórmula molecular sea

a. $C_6H_{13}Cl$. **b.** $C_4H_{10}O$. **c.** C_6H_{14}. **d.** $C_4H_8(OH)_2$.

5.33 Dibuje la fórmula de un bromuro insaturado, C_5H_9Br, con las siguientes características:

a. que no presente isomería *cis-trans* ni actividad óptica.
b. que presente isomería *cis-trans* pero ninguna actividad óptica.
c. que no presente isomería *cis-trans* pero sí actividad óptica.
d. que presente isomería *cis-trans* y actividad óptica.

Convenio *R-S* y *E-Z*

5.34 Ordene los sustituyentes de los siguientes grupos por orden de prioridad decreciente según el convenio *R-S*:

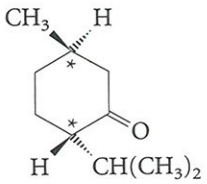
a. CH_3—, H—, C_6H_5—, CH_3CH_2—, véase p. 125 para la estructura del grupo C_6H_5—).
b. H—, CH_3—, HS—, I—.
c. CH_3CH_2—, $CH_3CH_2CH_2$—, CH_2=CH—, O=CH—.
d. CH_3—, HO—, $BrCH_2$—, $HOCH_2$—.

5.35 Asuma que los cuatro sustituyentes de cada apartado del Problema 5.34 están unidos a un átomo de carbono.

a. Dibuje la fórmula tridimensional para la configuración *R* de la molécula en 5.34.a y en 5.34.b.
b. Dibuje la fórmula tridimensional para la configuración *S* de la molécula en 5.34.c y en 5.34.d.

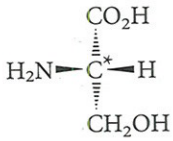
5.36 Diga si los centros estereogénicos marcados con un asterisco en las estructuras siguientes tienen la configuración *R* o *S*:

a.



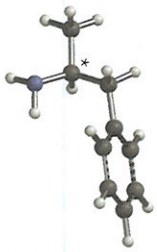
(−)-mentona
(encontrado en la hierbabuena)

b.



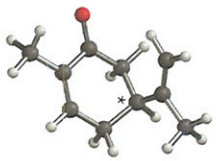
(−)-serina
(aminoácido encontrado en las proteínas)

c.



(+)-anfetamina
(estimulante del sistema nervioso central)

5.37 Determine la configuración, *R* o *S*, de la (+)-carvona (p. 149), compuesto responsable del olor de de las semillas de alcaravea.



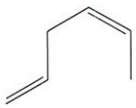
(+)-carvona

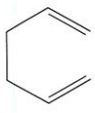
5.38 En una colaboración reciente, químicos franceses y americanos encontraron que el (–)-bromoclorofluorometano (CHBrClF), una de las moléculas quirales más simples, tenía la configuración *R*. Dibuje una fórmula tridimensional de la estructura del *(R)*-(–)-bromoclorofluorometano.

5.39 Nombre los compuestos siguientes, utilizando la notación *E-Z*:

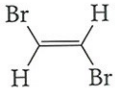
a. 

b. 

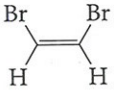
c. 

d. 

5.40 Dos isómeros posibles del 1,2-bromoetano son:



y



Clasifíquelos según la discusión de la Sección 5.10.

5.41 El 4-cloro-2-penteno tiene un doble enlace que puede tener la configuración *E* o *Z* y un centro estereogénico que puede tener la configuración *R* o *S*. ¿Cuántos estereoisómeros son posibles en total? Dibuje la estructura de cada uno y agrupe los pares de enantiómeros.

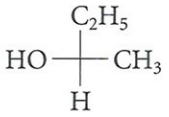
Problemas adicionales

5.42 ¿Cuántos estereoisómeros son posibles para cada una de las siguientes estructuras? Dibújelos y nombre cada uno de ellos según los convenios *R-S* y *E-Z*. (Véase Problema 5.41).

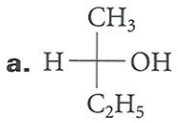
a. 3-metil-1,4-pentadieno. **b.** 2-bromo-5-cloro-3-hexeno.
c. 2,5-dicloro-3-hexeno. **d.** 3-metil-1,4-hexadieno.

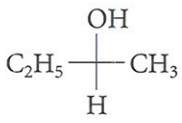
Fischer y proyecciones Newman

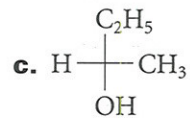
5.43 Cuál de las siguientes fórmulas de proyección de Fischer tiene la misma configuración que **A**, y cuáles representan a su enantiómero?



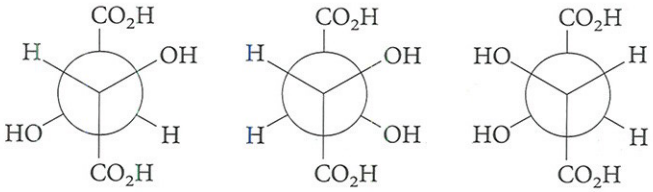
A

a. 

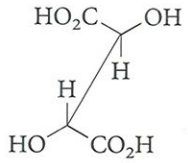
b. 

c. 

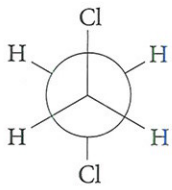
5.44 A continuación se presentan las proyecciones de Newman para los tres ácidos tartáricos *(R,R)*, *(S,S)* y *meso*. ¿Cuál corresponde a cada una?



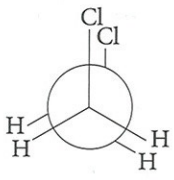
5.45 Convierta la siguiente fórmula de silla de montar de un isómero del ácido tartárico en una fórmula de proyección de Fischer. ¿Qué isómero del ácido tartárico es?



5.46 Dos estructuras isoméricas posibles del 1,2-dicloroetano son



y

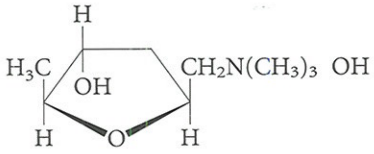


Clasifíquelas según el análisis de la Sección 5.10.

5.47 Dos de las posibles configuraciones para una molécula con tres centros estereogénicos diferentes son *(R,R,R)* y su imagen especular *(S,S,S)*. ¿Cuáles son las otras posibilidades restantes? Haga el mismo ejercicio para un compuesto con cuatro centros estereogénicos diferentes.

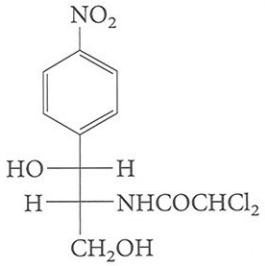
Estereoquímica: Aplicaciones naturales y sintéticas

5.48 La fórmula de la muscarina, un componente tóxico de las setas venenosas, es:



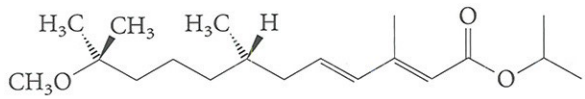
¿Es quiral? ¿Cuántos estereoisómeros de esta estructura son posibles? Un interesante misterio sobre un asesinato, que el lector seguramente disfrutará al leer y cuya solución depende de la distinción entre la forma ópticamente activa y la forma racémica de este veneno, se encuentra en *The documents in the case* , de Dorothy L. Sayers, publicado como libro de bolsillo por Avon Books (Véase un artículo de H. Hart, "Accident, Suicide, or Murder? A Question of Stereochemistry", *J. Chem. Educ.*, ***1975,*** *52,* 444).

5.49 El cloranfenicol es un antibiótico especialmente efectivo contra las fiebres tifoideas. Su estructura es:



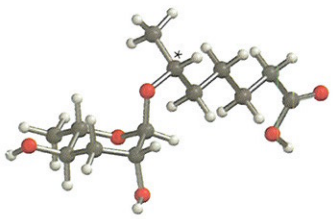
¿Cuál es la configuración (*R,S*) de cada centro estereogénico?

5.50 El metopreno (comercializado como Precor), es una imitación de una hormona juvenil de un insecto utilizado como producto de control de pulgas en animales domésticos, que actúa evitando el desarrollo de los huevos y de las larvas de las pulgas. La forma eficaz del metopreno se muestra a continuación, es ópticamente activa. Localice los centros estereogénicos y determine su configuración *(R,S).*



metopreno

5.51 Un grupo de investigación de Corea del Sur ha conseguido aislar y sintetizar la "daumona", la feromona que induce la hibernación en el gusano *Caenorhabditis elegans* cuando el alimento escasea, ampliando así su vida útil *(Nature,* **2005,** *433,* 541). A continuación se muestra una representación de la daumona con el modelo de bolas y varillas.



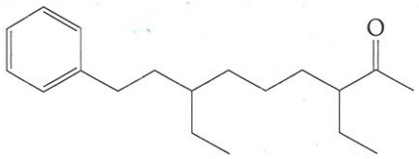
daumona



Gusano *Caenorhabditis elegans.*

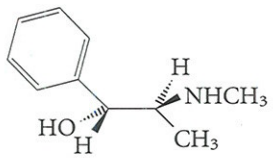
a. ¿Cuál es la configuración absoluta del carbono estereogénico marcado con un asterisco, *R* o *S*?
b. Existen cuatro carbonos estereogénicos adicionales en la daumona. Localícelos y determine sus configuraciones absolutas.
c. Dibuje una representación de un enantiómero de la daumona.
d. ¿Cree usted que el enantiómero de la daumona induciría la hibernación en el gusano *Caenorhabditis elegans*? ¿Por qué o por qué no?

5.52 Los cocodrilos maduros segregan de sus glándulas epiteliales un compuesto con la estructura mostrada a continuación. Se cree que este compuesto, es una feromona comunicada en la anidación o el acoplamiento.

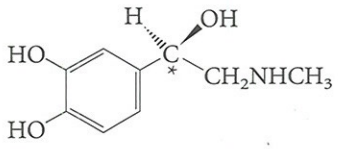


a. ¿Cuántos centros estereogénicos hay en este compuesto? Márquelos con un asterisco.
b. Se han aislado dos estereoisómeros de este compuesto en secreciones de las glándulas epiteliales de cocodrilos. ¿Cuántos estereoisómeros son posibles?

5.53 El extracto de *Ephedra sinica*, una hierba china para el tratamiento del asma, contiene el compuesto efedrina, que dilata los conductos de aire de los pulmones. El estereoisómero que aparece en la naturaleza es levógiro y tiene la estructura mostrada debajo. (a) ¿Cuál es la configuración de cada centro estereogénico, *R* o *S*? (b) ¿Cuántos estereoisómeros de la efedrina hay en total? (c) Compare la estructura de la (–)-efedrina con la de la (–)- epinefrina. ¿En qué se parecen y en qué se diferencian?



(–)-efedrina

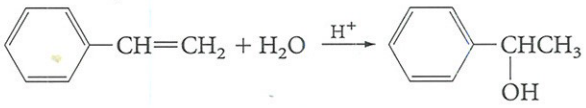


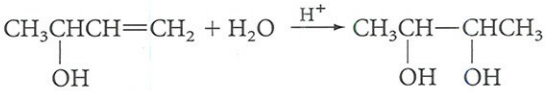
(–)-epinefrina
(adrenalina)

Estereoquímica y reacciones químicas

5.54 Tras la cloración del (R)-2-clorobutano, se obtienen varios 2,3-diclorobutanos. Las proporciones son el 71% del isómero *meso* y el 29% del racémico. Explique por qué la composición de la mezcla no es 50 : 50 compuesto *meso* y (2*R*,3*R*)-2,3-diclorobutano.

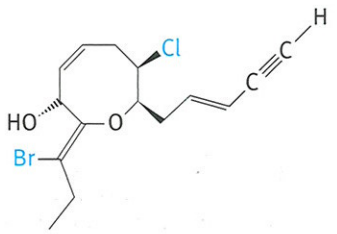
5.55 ¿Qué se puede esperar con respecto a la estereoquímica de los productos en las siguientes reacciones? (Véase Sección 5.11 y Ecuación 3.28).

a. 

b. 

(*R*-enantiómero)

5.56 Los enantiómeros (+) y (–)-Carvona (véase Problema 5.37 para la estructura de (+)-carvona) muestran olores muy diferentes y son los responsables de los olores de la semilla de alcaravea y de la hierbabuena, respectivamente. Sugiera una posible explicación



trans-rodofitina

6.1 Sustitución nucleófila

6.2 Ejemplos de sustituciones nucleófilas

6.3 Mecanismos de sustitución nucleófila

6.4 Mecanismo S_N2

6.5 Mecanismo S_N1

6.6 Comparación entre los mecanismos S_N1 y S_N2

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Las reacciones S_N2 en la naturaleza: Metilaciones biológicas

6.7 Deshidrohalogenación: Una reacción de eliminación. Los mecanismos E2 y E1

6.8 Competición entre la sustitución y la eliminación

6.9 Compuestos alifáticos polihalogenados

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los CFCs, la capa de ozono y solución de compromiso

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los compuestos orgánicos halogenados procedentes del mar

La *trans*-Rodofitina es un compuesto halogenado producido por las algas rojas, capaz de disuadir de acercarse a los herbívoros.



6

Compuestos orgánicos halogenados; reacciones de sustitución y eliminación

Algunos productos naturales que contienen bromo y cloro se han podido aislar a partir de diferentes especies marinas, tales como esponjas, moluscos y otras criaturas oceánicas que se han adaptado a su entorno mediante la metabolización de los cloruros y bromuros inorgánicos que prevalecen en dicho medio. Con estas excepciones, la mayor parte de los compuestos orgánicos halogenados son especies de laboratorio.

Los compuestos halogenados resultan importantes por diversas razones. Los halogenuros del alquilo y de arilo sencillos, especialmente los cloruros y los bromuros, resultan reactivos muy versátiles para síntesis orgánica. A través de las reacciones de sustitución, que se estudiarán en este capítulo, los halógenos pueden reemplazarse por otros muchos grupos funcionales. Los halogenuros orgánicos pueden convertirse en compuestos insaturados mediante reacciones de deshidrohalogenación. Además, algunos compuestos halogenados, especialmente los que contienen dos o más átomos de halógenos por molécula, presentan una aplicación práctica; por ejemplo, como disolventes, insecticidas, herbicidas, extintores de incendios, fluidos de limpieza, refrigerantes y compuestos poliméricos como el teflón. En este capítulo, se presentarán todos los aspectos de los compuestos halogenados anteriormente descritos.

6.1 Sustitución nucleófila

Los halogenuros de alquilo dan lugar a **reacciones de sustitución nucleófila,** en las cuales un nucleófilo produce el desplazamiento del **grupo halogenuro saliente** del **sustrato** que constituía el halogenuro de alquilo.

Analicemos una **reacción de sustitución nucleófila habitual.** El bromuro de etilo (bromoetano) reacciona con el ion hidróxido para dar lugar a la formación de alcohol etílico e ion bromuro*.

$$HO^- + CH_3CH_2{-}Br \xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2{-}OH + Br^- \qquad \textbf{(6.1)}$$

bromuro de etilo — etanol

El ion hidróxido es el *nucleófilo* (véase Sección 3.9), que reacciona con el **sustrato** (bromuro de etilo) y desplaza al ion bromuro. El ion bromuro es el denominado **grupo saliente.**

En las reacciones de este tipo, se produce la ruptura de un enlace covalente y la formación de un nuevo enlace covalente. En el ejemplo que nos ocupa, se rompe el enlace carbono–bromo y se forma el enlace carbono–oxígeno. El grupo saliente (bromuro) toma *los dos electrones* del enlace carbono–bromo, mientras que el *nucleófilo* (el ion hidróxido) aporta *los dos electrones* en la formación del nuevo enlace carbono–oxígeno.

En las siguientes ecuaciones que describen la reacción de sustitución nucleófila, se generalizan estos conceptos:

$$Nu: + R{:}L \longrightarrow R{:}\overset{+}{N}u + :L^- \qquad \textbf{(6.2)}$$

nucleófilo (neutro) — sustrato — producto — grupo saliente

$$Nu: + R{:}L \longrightarrow R{:}Nu + :L^- \qquad \textbf{(6.3)}$$

nucleófilo (anión) — sustrato — producto — grupo saliente

En el caso de que tanto el nucleófilo como el sustrato sean compuestos neutros (Ecuación 6.2), el producto resultante se encontrará cargado positivamente. En cambio, si el nucleófilo es un ion negativo y el sustrato es un compuesto neutro (Ecuación 6.3), el producto será neutro. En cualquier caso, es el nucleófilo el que aporta un par de electrones no compartidos para la formación del nuevo enlace covalente.

En principio, desde luego que estas reacciones pueden ser reversibles debido a que el grupo saliente también tiene un par de electrones no compartidos que puede utilizarse para formar un enlace covalente. Sin embargo, pueden emplearse varios métodos para forzar que la reacción se desplace hacia la derecha. Por ejemplo, puede emplearse un nucleófilo de modo que éste sea mucho *más fuerte* que el grupo saliente. O también puede desplazarse el equilibrio utilizando un gran exceso de uno de los reactivos o eliminando uno de los productos a medida que tiene lugar su formación. La sustitución nucleófila constituye una reacción versátil ampliamente empleada en síntesis orgánica.

6.2 Ejemplos de sustituciones nucleófilas

Los nucleófilos pueden clasificarse de acuerdo con el tipo de átomo que forma el nuevo enlace covalente. Por ejemplo, el ion hidróxido de la Ecuación 6.1 contiene un oxígeno nucleófilo. Durante la formación de producto se forma un enlace carbono–*oxígeno. Los nucleófilos más habituales son los nucleófilos de oxígeno, nitrógeno, azufre y carbono.* En la Tabla 6.1 se recogen algunos ejemplos de nucleófilos así como los productos que se forman cuando se produce la reacción con un halogenuro de alquilo.

Consideremos algunos ejemplos específicos de estas reacciones para ver cómo pueden utilizarse para la síntesis orgánica.

*La nomenclatura para los halogenuros de alquilo se contempló en la Sección 2.4.

TABLA 6.1 REACCIONES DE LOS NUCLEÓFILOS HABITUALES CON HALOGENUROS DE ALQUILO (ECUACIONES 6.2 Y 6.3)

Nu		R—Nu		
Fórmula	**Nombre**	**Fórmula**	**Nombre**	**Comentarios**
Nucleófilos con oxígeno				
1. HO^-	Hidróxido	R—OH	Alcohol	
2. RO^-	Alcóxido	R—OR	Éter	
3. HOH	Agua	$R-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{O}}$	Ion alquiloxonio	Estos iones pierden un protón y los productos son alcoholes y éteres. $\xrightarrow{H}$ ROH (alcohol); $\xrightarrow{H}$ ROR (éter)
4. ROH	Alcohol	$R-\overset{\overset{R}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{O}}$	Ion dialquiloxonio	
5. $R-C(=O)-O^-$	Carboxilato	$R-OC(=O)-R$	Éster	
Nucleófilos con nitrógeno				
6. NH_3	Amoníaco	$R-NH_3^+$	Ion alquilamonio	Con una base, estos iones pierden rápidamente un protón para formar aminas. $\xrightarrow{H}$ RNH_2; $\xrightarrow{H}$ R_2NH; $\xrightarrow{H}$ R_3N:
7. RNH_2	Amina primaria	$R-NH_2R^+$	Ion dialquilamonio	
8. R_2NH	Amina secundaria	$R-NHR_2^+$	Ion trialquilamonio	
9. R_3N	Amina terciaria	$R-NR_3^+$	Ion tetraalquilamonio	

EJEMPLO 6.1

Utilizando la Tabla 6.1 escriba una ecuación para la reacción de etóxido de sodio con bromoetano.

SOLUCIÓN

$$CH_3CH_2\ddot{O}:^- Na^+ + CH_3CH_2Br \longrightarrow CH_3CH_2\ddot{O}CH_2CH_3 + Na^+Br^-$$

etóxido de sodio — bromoetano — éter dietílico

El etóxido es el nucleófilo (entrada 2 de la Tabla 6.1), el bromoetano es el sustrato, y el ion bromuro es el grupo saliente. El producto es el éter dietílico que encuentra aplicación como anestésico. Nótese que el contraión del nucleófilo, es decir, el Na^+, actúa como mero espectador durante la reacción. Se encuentra presente al principio y al final de la reacción.

TABLA 6.1 (CONTINUACIÓN)

Nu		R—Nu		
Fórmula	**Nombre**	**Fórmula**	**Nombre**	**Comentarios**
Nucleófilos con azufre				
10. $\ddot{H}\ddot{S}:$	Ion hidrógeno sulfuro	$R-\ddot{S}H$	Tiol	
11. $R\ddot{S}:$	Mercapturo	$R-\ddot{S}R$	Tioéter (sulfuro)	
12. $R_2\ddot{S}:$	Tioéter	$R-\ddot{S}R_2$	Ion trialquilsulfonio	
Nucleófilos con halógenos				
13. $:\ddot{I}:$	Yoduro	$R-\ddot{I}:$	Yoduro de alquilo	El disolvente común es la acetona. El yoduro de sodio es soluble en acetona, pero el bromuro de sodio y el cloruro de sodio no lo son
Nucleófilos con carbono				
14. $^-:C\equiv N:$	Cianuro	$R-C\equiv N:$	Cianuro de alquilo (nitrilo)	En ocasiones se forma el isonitrilo $R-\overset{+}{N}\equiv\bar{C}:$
15. $^-:C\equiv CR$	Acetiluro	$R-C\equiv CR$	Alquino	

EJEMPLO 6.2

Proponga un mecanismo de síntesis de cianuro de propilo en la que se emplee una reacción de sustitución.

SOLUCIÓN Primero se escribe la estructura del producto deseado.

$$CH_3CH_2CH_2-C\equiv N:$$

cianuro de propilo

Si se utiliza el ion cianuro como nucleófilo (entrada 14 de la Tabla 6.1), el halogenuro de alquilo debe tener un halógeno (Cl, Br, o I) asociado al grupo propilo. La ecuación será:

$$^-:C\equiv N: + CH_3CH_2CH_2Br \longrightarrow CH_3CH_2CH_2C\equiv N: + Br^-$$

La fuente de nucleófilo puede ser el cianuro de sodio o el cianuro de potasio.

EJEMPLO 6.3

Indique cómo podría convertirse 1-butino a 3-hexino empleando una reacción de sustitución nucleófila.

SOLUCIÓN Se compara la especie de partida con el producto deseado.

$CH_3CH_2C{\equiv}CH$ (1-butino) $\qquad$ $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$ (3-hexino)

A partir de la Tabla 6.1, entrada 15, puede deducirse que los acetiluros reaccionan con los halogenuros de alquilo para dar lugar a acetilenos. Por tanto, resulta necesario convertir 1-butino a un acetiluro (véase la Ecuación 3.53) para, posteriormente, tratar a este último con un halogenuro de alquilo que contenga dos átomos de carbono.

$$CH_3CH_2C{\equiv}CH + NaNH_2 \xrightarrow{NH_3} CH_3CH_2C{\equiv}C{:}^- Na^+$$

$$CH_3CH_2C{\equiv}C{:}^- Na^+ + CH_3CH_2Br \longrightarrow CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 + Na^+Br^-$$

EJEMPLO 6.4

Complete la siguiente ecuación:

$$:NH_3 + CH_3CH_2CH_2Br \longrightarrow$$

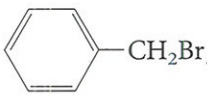
SOLUCIÓN El amoníaco es un nucleófilo con nitrógeno (Tabla 6.1, entrada 6). Dado que los dos reactivos son neutros, el producto resultante tendrá carga positiva (la carga formal +1 se encuentra sobre el nitrógeno —¡compruébelo!).

$$:NH_3 + CH_3CH_2CH_2Br \longrightarrow CH_3CH_2CH_2{-}\overset{+}{N}H_3 + Br^-$$

PROBLEMA 6.1 Haciendo uso de la Tabla 6.1, complete las ecuaciones para las siguientes reacciones de sustitución nucleófila.

a. $Na^+{}^-OH + CH_3CH_2CH_2Br$.

b. $(CH_3CH_2)_3N{:} + CH_3CH_2Br$.

c. $Na^+{}^-SH$ +  CH_2Br.

PROBLEMA 6.2 Escriba una ecuación para preparar cada uno de los siguientes compuestos, utilizando una reacción de sustitución nucleófila. En cada caso, indique cuál es el nucleófilo, cuál el sustrato y cuál el grupo saliente.

a. $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$.
b. $(CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}N$.
c. $(CH_3CH_2CH_2)_3N$.
d. $(CH_3CH_2)_3S^+Br^-$.
e. $CH_2{=}CHCH_2I$.
f. $CH_3CH_2CH_2OCH_3$.

Las reacciones de sustitución de la Tabla 6.1 presentan algunas limitaciones con respecto a la estructura del grupo *R* en el halogenuro de alquilo. Por ejemplo, estas reacciones son válidas para halogenuros de *alquilo*. En el caso de halogenuros de *arilo* o de halogenuros de *vinilo*, en los que el halógeno se encuentra unido a un átomo de

carbono con hibridación sp^2, no tienen lugar este tipo de reacciones de sustitución nucleófila. A menudo, tiene lugar otra importante limitación cuando el nucleófilo está constituido bien por un anión, bien por una base. Por ejemplo:

$$^-CN + CH_3CH_2CH_2CH_2Br \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CN + Br^- \qquad \textbf{(6.4)}$$

anión: ^-CN — halogenuro de alquilo primario*: $CH_3CH_2CH_2CH_2Br$

pero:

$$^-CN + CH_3-\underset{\displaystyle Br}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CH_3 \longrightarrow CH_3-\overset{\displaystyle CH_2}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + HCN + Br^- \qquad \textbf{(6.5)}$$

anión: ^-CN — halogenuro de alquilo terciario: $CH_3-C(Br)(CH_3)-CH_3$ — metilpropeno: $CH_3-C(=CH_2)-CH_3$

otro ejemplo es:

$$H_2O + CH_3-\underset{\displaystyle Br}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CH_3 \longrightarrow CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CH_3 + H^+ + Br^- \qquad \textbf{(6.6)}$$

neutro, no muy básico: H_2O — halogenuro de alilo terciario: $CH_3-C(Br)(CH_3)-CH_3$ — (también se forma entorno al 80% de algún metilpropeno): $CH_3-C(OH)(CH_3)-CH_3$

pero:

$$^-OH + CH_3-\underset{\displaystyle Br}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CH_3 \longrightarrow CH_3-\overset{\displaystyle CH_2}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + H_2O + Br^- \qquad \textbf{(6.7)}$$

base fuerte: ^-OH — halogenuro de alquilo terciario: $CH_3-C(Br)(CH_3)-CH_3$ — metilpropeno: $CH_3-C(=CH_2)-CH_3$ — H_2O ($H-OH$)

Para dar respuesta a estas diferencias, debe considerarse el mecanismo por el cual tienen lugar las sustituciones de la Tabla 6.1

6.3 Mecanismos de sustitución nucleófila

Como resultado de las experimentaciones comenzadas hace más de 70 años, actualmente se comprenden bastante bien los mecanismos de las reacciones de sustitución nucleófila. Se habla de ellos en plural debido a que dichas *sustituciones nucleófilas tienen lugar mediante más de un mecanismo.* El mecanismo que se observa en un caso concreto depende de las estructuras del nucleófilo y del halogenuro de alquilo, del disolvente, de la temperatura de reacción, y de otros factores.

Existen dos mecanismos principales de sustitución nucleófila. Éstos se denotan mediante los símbolos **S_N2** y **S_N1**, respectivamente. Las siglas S_N de cada símbolo indican "sustitución nucleófila". El significado de los números 2 y 1 quedará aclarado con la explicación de cada mecanismo.

*Para la definición de los términos primario, secundario y terciario en los grupos alquilo, revísese la Sección 3.10.

6.4 Mecanismo S_N2

El **mecanismo S_N2** se trata de un proceso en una sola etapa en el cual el enlace del grupo saliente comienza a romperse a medida que el enlace del nucleófilo comienza a formarse.

El **mecanismo S_N2** es un proceso que tiene lugar en una sola etapa, que se representa por la siguiente ecuación:



(6.8)

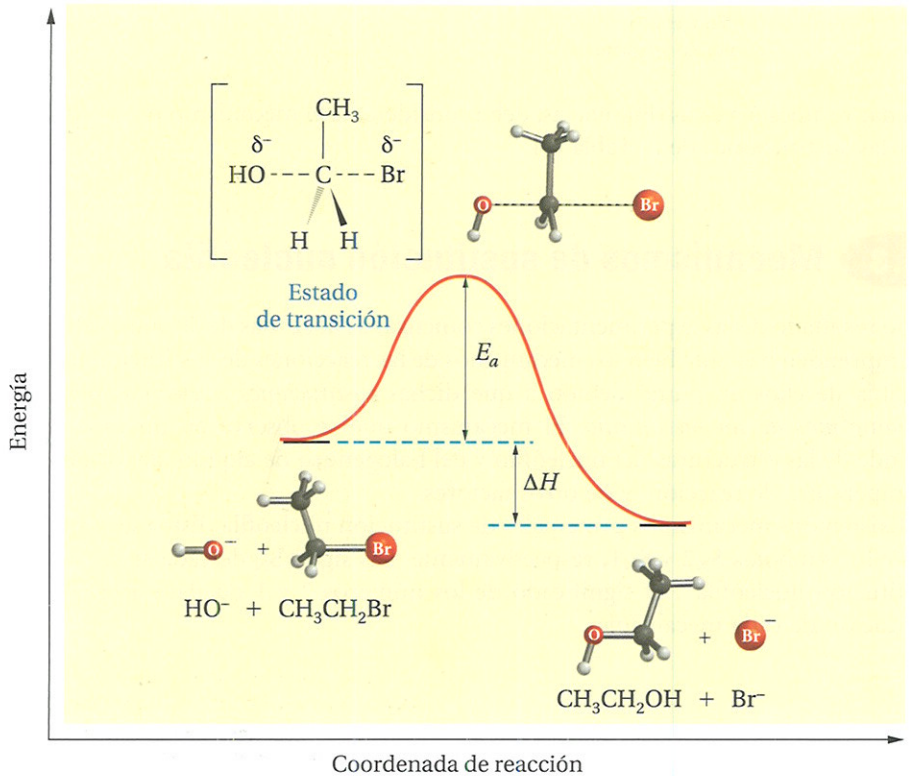
El nucleófilo ataca desde la *parte posterior* del enlace C—L (recuerde, existe un pequeño lóbulo "posterior" en el orbital de enlace híbrido sp^3, véase la Figura 1.7). En una etapa determinada (el estado de transición), el nucleófilo *y* el grupo saliente se encuentran parcialmente unidos al carbono en el cual tiene lugar la sustitución. A medida que el grupo saliente se libera *junto con su par de electrones,* el nucleófilo le sustituye aportando otro par de electrones al átomo de carbono.

El número 2 se emplea para describir este mecanismo debido a que la reacción es bimolecular. Es decir, se encuentran involucradas dos moléculas —el sustrato y el nucleófilo— en la etapa clave (la *única* etapa) del mecanismo de reacción. La reacción que se muestra en la Ecuación 6.1 tiene lugar mediante un mecanismo S_N2. En la Figura 6.1 se muestra un diagrama de energía de reacción.

PROBLEMA 6.3 Dibuje el diagrama de energía de reacción para la reacción entre $CH_3CH_2CH_2Br$ y cianuro sódico (NaCN). Indique la energía de activación (E_a) y ΔH para la reacción. (Si necesita ayuda, véase la Sección 3.12).

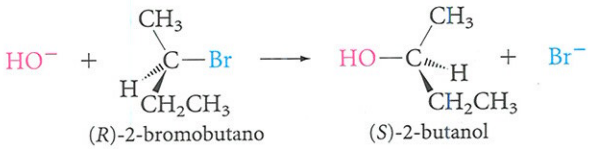
¿Cómo se puede reconocer cuándo un nucleófilo en particular y un sustrato reaccionan mediante el mecanismo S_N2? Existen varios indicios que lo demuestran.

FIGURA 6.1
Diagrama de energía de reacción para una reacción S_N2.



1. *La velocidad de reacción depende tanto de la concentración de nucleófilo como de la de sustrato.* La reacción de ion hidróxido con bromuro de etilo (Ecuación 6.1) es un ejemplo de reacción S_N2. Si se dobla la concentración de nucleófilo (OH^-), la reacción transcurre el doble de rápido. Lo mismo sucede si se duplica la concentración de bromuro de etilo. En breve se verá que este fenómeno que afecta a la velocidad de reacción no se constata cuando el mecanismo de reacción es S_N1.

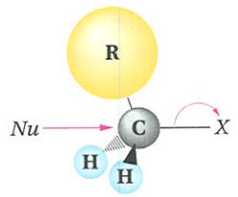
2. *Todo desplazamiento S_N2 tiene lugar con una inversión de la configuración.* Por ejemplo, si se trata el compuesto (*R*)-2-bromobutano con hidróxido sódico, se obtendrá (*S*)-2-butanol.



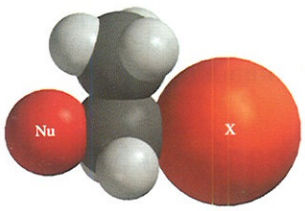
(*R*)-2-bromobutano (*S*)-2-butanol **(6.9)**

Este resultado experimental, el cual en un primer momento resultó sorprendente para los químicos, significa que el grupo OH *no* ocupa la posición exacta que ocupaba el Br. Si hubiese sido así, la posición se hubiese mantenido: el (*R*)-bromuro hubiese dado lugar a (*R*)-alcohol. ¿Cuál es la única explicación razonable? El ion hidróxido debe atacar el enlace C—Br desde la parte posterior. A medida que tiene lugar la sustitución, los tres grupos asociados al carbono sp^3 se *invierten*, algo similar al fenómeno producido con un paraguas en un día de viento fuerte*.

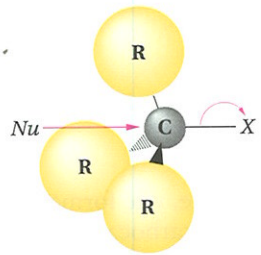
3. *La reacción es mucho más rápida cuando el grupo alquilo del sustrato es un grupo metilo o un compuesto primario y mucho más lenta cuando es un compuesto terciario. Los halogenuros de alquilo secundarios reaccionan con velocidad intermedia* entre los anteriores. La razón por la cual la reactividad tiene lugar según este orden resulta obvia si se analiza el mecanismo S_N2. El lado posterior del carbono, por el cual tiene lugar el desplazamiento, resulta tanto más impedido cuanto más grupos se encuentran unidos a él, esto hace que disminuya la velocidad de reacción**.



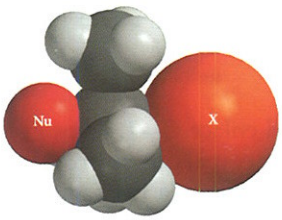
Halogenuro de alquilo primario
(la parte posterior no se encuentra impedida: reacción S_N2 rápida)



(6.10)



Halogenuro de alquilo terciario
(la parte posterior se encuentra impedida: reacción S_N2 lenta o imposible)



(6.11)

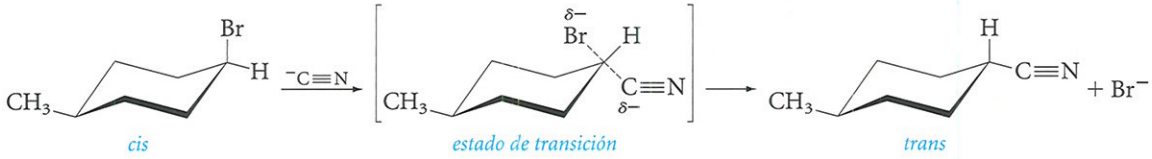
*Dado que el ion OH^- funciona a la vez como anión y como base, puede considerarse como reacción competitiva la formación de alquenos (véanse las ecuaciones 6.5 y 6.7). Esto se considerará posteriormente en la Sección 6.7.

**En las ecuaciones 6.10 y 6.11, el grupo saliente L (véase la Ecuación 6.8) es un halogenuro, representado generalmente por el símbolo X. Posteriormente se verá (Capítulo 7) que además de los halogenuros existen otros grupos que pueden funcionar como grupos salientes.

EJEMPLO 6.5

Prediga el producto que se obtendrá mediante la reacción S_N2 de *cis*-4-metilciclohexil bromuro (o *cis*-bromuro de 4-metilciclohexilo) con el ion cianuro.

SOLUCIÓN



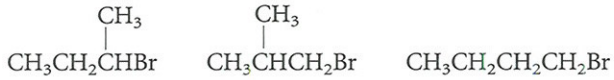
cis — *estado de transición* — *trans*

El ion cianuro ataca el enlace C—Br desde la parte posterior y, en consecuencia, el grupo ciano se sitúa en la posición *trans* con respecto al grupo metilo.

PROBLEMA 6.4 Prediga el producto que se formará mediante la reacción S_N2 de:

a. (*S*)-2-bromobutano con el ion cianuro.
b. *trans*-4-metilciclohexil bromuro con el ion cianuro.
c. (*R*)-2-bromopentano con NaSH.

PROBLEMA 6.5 Ordene los siguientes compuestos en orden *decreciente* de reactividad de la reacción S_N2 para dar lugar a la formación de etóxido de sodio.



En resumen, el mecanismo S_N2 es un proceso que tiene lugar en una sola etapa y que se ve favorecido por la presencia de grupos metilo y de halogenuros primarios. Tiene lugar de forma más lenta con halogenuros secundarios y, normalmente, no se produce cuando se trata de halogenuros terciarios. Una reacción S_N2 tiene lugar con inversión de la configuración y su velocidad depende de la concentración *tanto* del nucleófilo como del sustrato (el halogenuro de alquilo).

Veamos a continuación como difieren estos aspectos de los del mecanismo S_N1.

6.5 Mecanismo S_N1

El **mecanismo S_N1** se trata de un proceso en dos etapas: el enlace entre el carbono y el grupo saliente primero se rompe y después, el carbocatión resultante se combina con el nucleófilo.

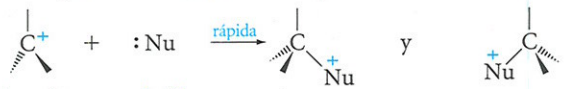
El **mecanismo S_N1** es un proceso que tiene lugar en dos etapas. En la primera etapa, que se produce lentamente, el enlace existente entre el carbono y el grupo saliente se rompe a medida que el sustrato se disocia (se ioniza).



sustrato — carbocatión — grupo saliente **(6.12)**

Los electrones del enlace C—L se los lleva el grupo saliente, y se forma el carbocatión.

En la segunda etapa, que se produce rápidamente, el carbocatión se combina con el nucleófilo dando lugar a la formación del producto.



carbocatión — nucleófilo **(6.13)**

Cuando el nucleófilo es una molécula neutra, como el agua o un alcohol, se produce la pérdida de un protón por parte del oxígeno nucleófilo, durante una tercera etapa, dándose lugar a la formación del producto final.

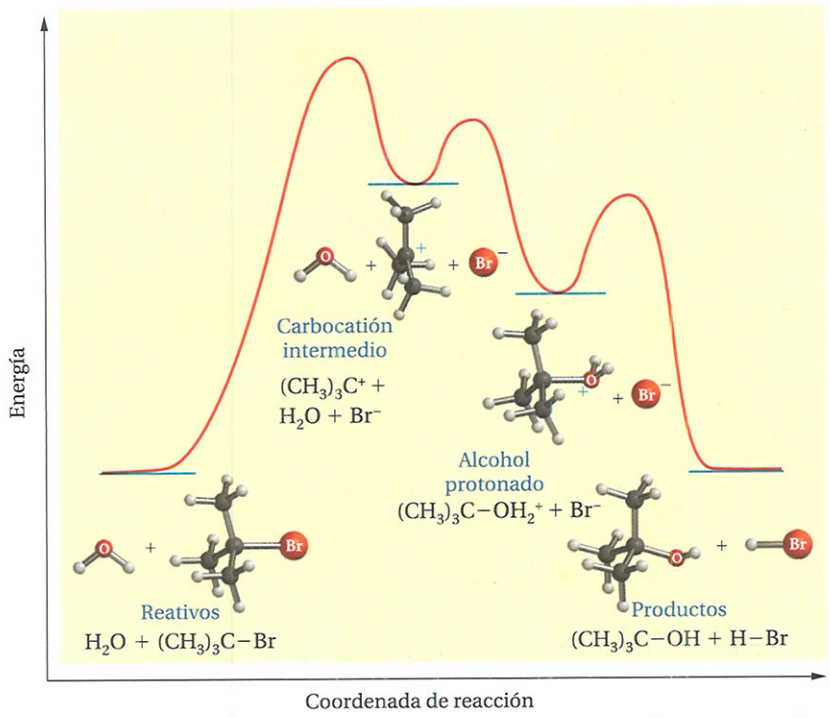


FIGURA 6.2
Diagrama de energía de reacción para una reacción S_N1.

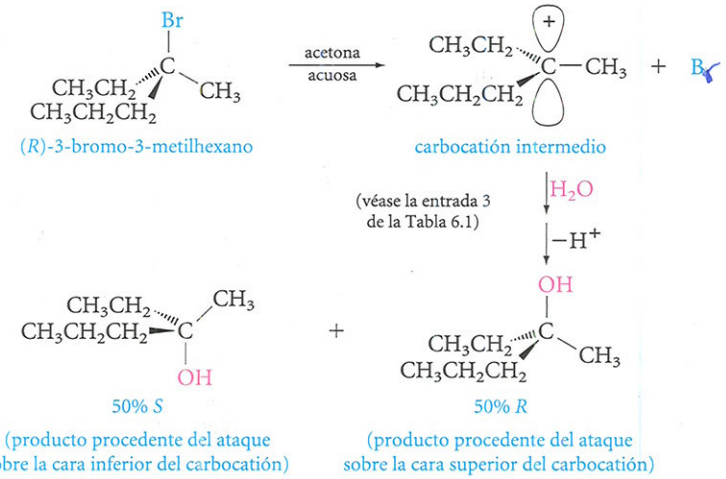
Para designar este mecanismo, se utiliza el número 1 debido a que la etapa lenta, o etapa controlante, involucra *solamente uno* de los dos reactivos: el sustrato (Ecuación 6.12). *En absoluto* participa el nucleófilo en dicha etapa. Es decir, la primera etapa es *uni*molecular. La reacción que se muestra en la Ecuación 6.6 tiene lugar mediante un mecanismo S_N1 y el diagrama de energía de reacción viene dado por la Figura 6.2. Nótese que el diagrama de energía para esta reacción, y para todas las reacciones S_N1, se parece al de la adición electrófila a un alqueno (Figura 3.11), que es otra reacción que presenta un carbocatión intermedio. Además, también puede observarse que la energía de activación para la primera etapa (la etapa controlante de velocidad) resulta mucho mayor que las energías de las etapas subsiguientes. Esta primera etapa constituye la de mayor energía (la más inestable) de formación de las especies presentes en el diagrama de energía de reacción.

PROBLEMA 6.6 ¿Cuáles son los productos que caben esperarse para la reacción de $(CH_3)_3C-Cl$ con CH_3-OH? Dibuje el diagrama de energía para dicha reacción.

¿Cómo puede reconocerse cuando un nucleófilo concreto y un sustrato reaccionan mediante un mecanismo S_N1? A continuación se detallan algunos indicios:

1. *La velocidad de reacción no depende de la concentración de nuclófilo.* La primera etapa es la etapa controlante de velocidad de reacción, y el nucleófilo no se ve involucrado en esta etapa. El cuello de botella para la velocidad de reacción resulta, por tanto, de la velocidad de formación del carbocatión y no de la velocidad de reacción de éste con el nucleófilo, la cual resulta casi instantánea.
2. *Cuando el carbono asociado al grupo saliente es estereogénico, la reacción tiene lugar principalmente con pérdida de actividad óptica (es decir, con racemización).* En los carbocationes, únicamente tres grupos se encuentran unidos al carbono cargado positivamente. Por tanto, el carbono cargado positivamente presenta hibridación sp^2 y geometría plana. Tal como muestra la Ecuación 6.13, el nucleófilo puede

reaccionar atacando por cualquiera de las "caras" del carbocatión para dar lugar a una mezcla 50:50 de dos enantiómeros, o lo que es lo mismo una mezcla racémica. Por ejemplo, la reacción entre el (*R*)-3-bromo-3-metilhexano y el agua da lugar a la formación del alcohol racémico correspondiente.

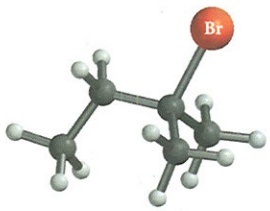


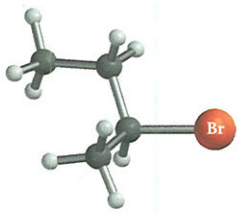
(6.14)

El carbocatión intermedio es plano y aquiral. Las combinaciones con H_2O sobre la cara "superior" o sobre la "inferior" del carbocatión intermedio resultan igualmente probables, obteniéndose los alcoholes R y S respectivamente en cantidades iguales.

3. *La reacción es más rápida cuando el grupo alquilo del sustrato es terciario, y más lenta cuando éste es primario.* La razón de este hecho es que las reacciones S_N1 tienen lugar vía carbocationes, lo que supone que el orden de reactividad se corresponde con el orden de estabilidad del carbocatión (3° > 2° > 1°). Es decir, cuanto más fácil resulta la formación del carbocatión, con mayor rapidez transcurrirá la reacción. Por esta razón, la reactividad hacia la S_N1 también se ve favorecida para carbocationes que presentan estabilización de la resonancia, que vienen a ser los carbocationes arílicos (véase la Sección 3.15). De igual manera, la reactividad hacia las S_N1 se ve desfavorecida por la presencia de halogenuros de arilo o de vinilo, ya que los carbocationes de arilo y de vinilo son inestables y no se forman con facilidad.

PROBLEMA 6.7 ¿Cuál de los siguientes bromuros reaccionarán más rápido con metanol (vía una reacción S_N1)? ¿Cuáles son los productos de reacción en cada caso?

a. 

o 

b. $CH_3CH_2CH_2Br$ o $H_2C{=}CHCH_2Br$.

En resumen, el mecanismo S_N1 es un proceso en dos etapas y se ve favorecido cuando el halogenuro de alquilo es terciario. Los halogenuros primarios normalmente no reaccionan mediante este mecanismo. El proceso S_N1 tiene lugar con racemización, y su velocidad resulta independiente de la concentración del nucleófilo.

6.6 Comparación entre los mecanismos S_N1 y S_N2

¿Cómo puede saberse cuándo una reacción de sustitución nucleófila en particular se producirá mediante un mecanismo S_N2 o mediante uno S_N1? ¿y por qué resulta importante saberlo? Por varias razones. Cuando en el laboratorio se trata de llevar a cabo una reacción, se quiere asegurar que la reacción tendrá lugar con una velocidad suficientemente rápida para obtener el producto en un tiempo razonable. Si la reacción presenta consecuencias estereoquímicas, se requiere poder predecir lo que sucederá: inversión o racemización.

Para dar respuesta a estas cuestiones, la Tabla 6.2 puede servir de gran ayuda. En ella se resume lo que ya se ha tratado extensamente acerca de los dos mecanismo de sustitución, recogiéndose una comparación de ambos mecanismos con respecto a otras dos variables, el disolvente y la estructura del nucleófilo, las cuales se analizan a continuación.

Los halogenuros primarios casi siempre reaccionan mediante el mecanismo S_N2, mientras que los halogenuros terciarios lo hacen mediante el mecanismo S_N1. Únicamente con los halogenuros secundarios pueden producirse ambas posibilidades.

Para ayudar a controlar el mecanismo deseado, se puede utilizar una variable experimental que es la polaridad del disolvente. El agua y los alcoholes son **disolventes polares próticos** (próticos porque presentan la posibilidad de que los grupos hidroxilo actúen como donadores de protones). ¿Cómo afectarán dichos disolventes a las reacciones S_N1 y S_N2?

Los **disolventes polares próticos** son disolventes como el agua o los alcoholes que se comportan como donantes de protones.

La primera etapa del mecanismo S_N1 implica la formación de iones. Debido a que los disolventes polares presentan la posibilidad de solvatar iones, los disolventes polares favorecen la velocidad de los procesos S_N1. Por otra parte, la solvatación de nucleófilos favorece la retención de los pares electrónicos no compartidos. Por lo tanto, las reacciones S_N2, cuyas velocidades dependen de la efectividad del nucleófilo, normalmente se ven retardadas con el uso de disolventes próticos. Los disolventes polares pero *apróticos* [por ejemplo acetona, dimetil sulfóxido, $(CH_3)_2S{=}O$, o dimetilformamida, $(CH_3)_2NCHO$] solvatan preferentemente cationes. Estos disolventes *aceleran* las reacciones S_N2 dado que, mediante la solvatación del catión (por ejemplo K^+ en el caso del $K^+{}^-CN$), permiten que el anión se encuentre más "libre" o sin solvatar, lo que se traduce en una mejora de su naturaleza nucleófila.

TABLA 6.2 COMPARACIÓN DE LAS SUSTITUCIONES S_N2 Y S_N1

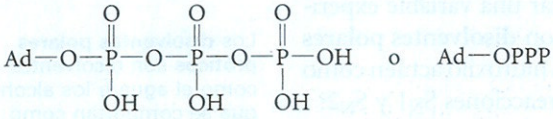
Variables	S_N2	S_N1
Estructura del halogenuro		
Primario o CH_3	Habitual	Poco frecuente*
Secundario	En ocasiones	En ocasiones
Terciario	Poco frecuente	Habitual
Estereoquímica	Inversión	Racemización
Disolvente	La velocidad se ve retardada por la presencia de disolventes polares próticos e incrementada por la presencia de disolventes apróticos	Debido a que los intermedios son iones, la velocidad se ve incrementada por la presencia de disolventes polares
Nucleófilo	La velocidad depende de la concentración de nucleófilo; el mecanismo se ve favorecido cuando el nucleófilo es un anión	La velocidad es independiente de la concentración de nucleófilo; el mecanismo es más favorable cuando se emplean nucleófilos neutros

*Los sustratos de alilo y de bencilo son las excepciones habituales (véase el Problema 6.7b).

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Las reacciones S_N2 en la naturaleza: Metilaciones biológicas

Las reacciones de sustitución y de eliminación se emplean con tanta frecuencia que no resulta sorprendente que tengan lugar en la naturaleza. Sin embargo, los halogenuros de alquilo no son compatibles con el citoplasma celular debido a que se comportan como los hidrocarburos y, en consecuencia, son insolubles en agua. En la célula, los fosfatos de alquilo juegan el mismo papel qué los halogenuros de alquilo en el laboratorio. El **adenosín trifosfato** (ATP) es un ejemplo de fosfato de alquilo biológicamente importante. Aquí se presenta su estructura abreviada (la estructura completa puede observarse en la Sección 18.12)

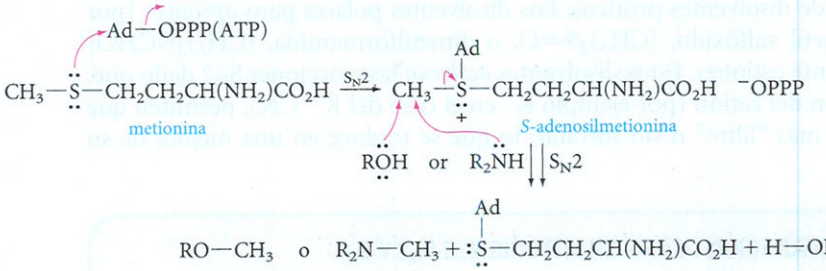


Ad = adenosilo (véase p. 542)

Muchos compuestos presentes en la naturaleza tienen un grupo metilo asociado a un oxígeno (RO—CH_3) o a un átomo de nitrógeno (R_2N—CH_3).

Entre otros ejemplos, pueden considerarse la mezcalina, un alucinógeno derivado del cactus de peyote, y la morfina (p. 402), la droga con propiedades analgésicas derivada del opio. ¿Cómo llegaron los grupos metilo a estas estructuras?. Mediante dos etapas, ambas son sustituciones nucleófilas.

El portador del grupo metilo en la mayor parte de las metilaciones bioquímicas es el aminoácido que contiene azufre, denominado **metionina.** En la primera etapa la metionina se alquila mediante el ATP, para dar lugar a la formación de ***S*-adenosilmetionina.** Esta reacción es un ejemplo biológico de la reacción correspondiente a la entrada 12 de la Tabla 6.1. La metionina actúa como un grupo de azufre nucleófilo en una reacción S_N2 y desplaza al ion trifosfato. En la segunda etapa, el oxígeno o el átomo de nitrógeno que va a ser metilado actúa como nuclófilo. La S-adenosilmetionina actúa precisamente como si se tratase de un halogenuro de metilo. Es más, se ha demostrado que estas reacciones de metilación tienen lugar con inversión de la configuración.



Consideremos ahora la otra variable presente en la Tabla 6.2, el nucleófilo. Como ya se ha visto, la velocidad de una reacción S_N2 (pero *no* la de una reacción S_N1) depende del nucleófilo. Si el nucleófilo presenta un carácter *fuerte,* el mecanismo S_N2 se ve favorecido. ¿Cómo se puede decir si un nucleófilo es fuerte o débil, o cuándo un nucleófilo es más fuerte que otro? A continuación se consideran unas pautas bastante útiles.

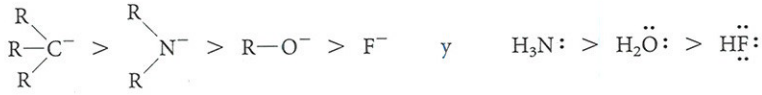
1. *Los iones negativos presentan un comportamiento más nucleófilo, o resultan mejores donadores de electrones, que las correspondientes moléculas neutras.* Así:

$$HO^- > HOH \qquad RS^- > RSH \qquad RO^- > ROH$$

2. *Los elementos situados en la parte baja del sistema periódico tienden a ser más nucleófilos que los elementos situados en la parte alta, dentro de una misma columna.* Así:

$$HS^- > HO^- \qquad I^- > Br^- > Cl^- > F^- \qquad \text{(en disolventes próticos)}$$

3. *Los elementos situados en una misma fila dentro del sistema periódico tienden a ser menos nucleófilos cuanto más electronegativos son (es decir, cuanto mayor es la fuerza con que atraen sus electrones).* Así:



¿Pueden evaluarse todos estos factores para llevar a cabo algunas predicciones acerca de reacciones de sustitución específicas? A continuación se recogen algunos ejemplos.

EJEMPLO 6.6

Para la siguiente reacción, ¿sería capaz de predecir un mecanismo S_N1 o S_N2?

$$(CH_3)_3CBr + CH_3OH \longrightarrow (CH_3)_3COCH_3 + HBr$$

SOLUCIÓN El mecanismo será el S_N1, ya que el sustrato es un halogenuro de alquilo terciario. Además, el metanol es un nucleófilo entre débil y neutro, y si se emplea como disolvente de la reacción, resulta bastante polar. Todo ello favorece su ionización.

EJEMPLO 6.7

Para la siguiente reacción, ¿sería capaz de predecir un mecanismo S_N1 o S_N2?

$$CH_3CH_2{-}I + NaOCH_3 \longrightarrow CH_3CH_2{-}OCH_3 + NaI$$

SOLUCIÓN El mecanismo será el S_N2, ya que el sustrato es un halogenuro primario, y el grupo metóxido (CH_3O^-) es un anión que resulta un nucleófilo bastante fuerte.

PROBLEMA 6.8 Para las siguientes reacciones, ¿sería capaz de predecir un mecanismo S_N1 o S_N2?

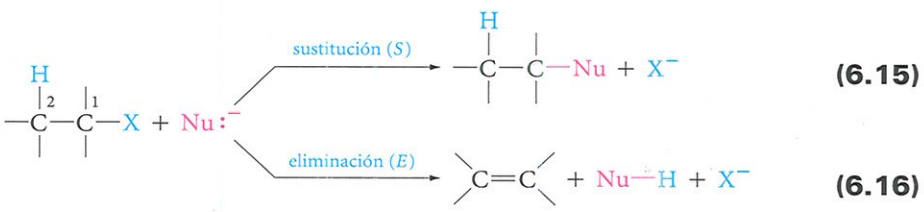
a. $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3 + Na^{+-}SH \longrightarrow CH_3\underset{\displaystyle SH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3 + NaBr$.

b. $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3 + CH_3OH \longrightarrow CH_3\underset{\displaystyle OCH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3 + HBr$.

6.7 Deshidrohalogenación: Una reacción de eliminación. Los mecanismos E2 y E1

Se ha pasado revista a varios ejemplos de reacciones en las que dos reactivos no dan lugar a un simple producto, sino a mezclas de ellos. Los ejemplos contemplados han sido la halogenación de alcanos (Ecuación 2.13), la adición a dobles enlaces (Ecuación 3.31), y las sustituciones electrófilas aromáticas (Sección 4.11), en todos ellos puede formarse más de un isómero a partir de los mismos dos reactivos. Incluso en el caso de la sustitución nucleófila, se forman más de un producto. Por ejemplo, la hidrólisis de un bromuro de alquilo simple conduce a una mezcla de dos alcoholes en la Ecuación 6.14. Pero, a veces, pueden encontrase dos tipos de reacciones completamente diferentes que tienen lugar al mismo tiempo a partir de los mismo dos reactivos, para dar lugar a dos (o más) tipos de productos completamente diferentes. Consideremos un ejemplo.

Cuando un halogenuro de alquilo con un hidrógeno unido al carbono *adyacente* al del carbono que lleva asociado el halógeno reacciona con un nucleófilo, resultan posibles dos caminos de reacción competitivos entre sí: sustitución o **eliminación.**



(6.15)

(6.16)

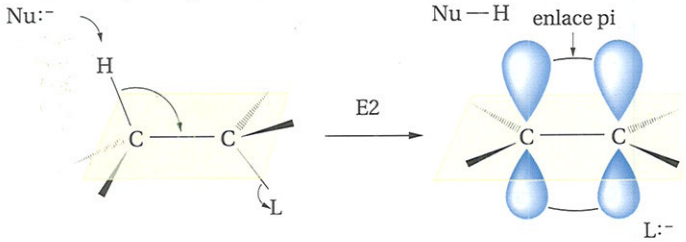
En las reacciones de **eliminación** (o de **deshidrohalogenación**) de halogenuros de alquilo, se eliminan un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno procedentes de carbonos adyacentes, dando lugar a la formación de un doble enlace carbono-carbono.

En la reacción de sustitución, el nucleófilo reemplaza al halógeno X. En la reacción de eliminación, el nucleófilo actúa como una base y elimina un protón procedente del carbono-2, siendo éste el siguiente al carbono uno, que es al que está unido el halógeno X. El halógeno X y el hidrógeno procedente del átomo de carbono *adyacente* se *eliminan,* y tiene lugar la formación de un nuevo enlace (un enlace pi) entre los átomos de carbono-1 y -2*. El símbolo E se utiliza para designar el proceso de eliminación. Como en este caso se elimina un halogenuro de hidrógeno, la reacción se denomina **deshidrohalogenación.** Las reacciones de eliminación proporcionan un método ampliamente utilizado para preparar compuestos con dobles o triples enlaces.

A menudo, las reacciones de sustitución y eliminación tienen lugar simultáneamente con el mismo tipo de reactivos, un nucleófilo y un sustrato. Uno u otro tipo de reacción predominará en función de la estructura del nucleófilo, de la estructura del sustrato y de si las condiciones de reacción son unas u otras. Como en el caso de las reacciones de sustitución, *existen dos mecanismos principales para las reacciones de eliminación, designados por los símbolos E1 y E2.* A fin de conocer cómo controlar dichas reacciones, se hace necesario el estudio de cada uno de los mecanimos.

El **mecanismo E2** se trata de un proceso por el cual se elimina la especie HX y tienen lugar la formación de un enlace C=C en la misma etapa.

De la misma manera que en el caso del mecanismo S_N2, el **mecanismo E2** es un proceso que transcurre en una sola etapa. El nucleófilo, que actúa como base, se encarga de eliminar el protón (hidrógeno) que se encuentra en un átomo de carbono adyacente al carbono principal que es el que lleva asociado el grupo saliente. Al mismo tiempo, el grupo saliente se libera y se produce la formación de un doble enlace. Las flechas curvas muestran cómo se producen la ruptura y formación de enlaces durante una reacción E2:

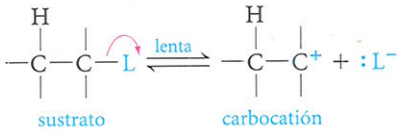


(6.17)

En la Ecuación 6.17 también se recoge la conformación preferida por el sustrato para la reacción E2. Los átomos H—C—C—L se encuentran situados en el mismo plano, con H y L colocados en posiciones *opuestas.* La razón para que esta configuración se produzca es que los enlaces C—H y C—L son paralelos para dicha conformación. Este alineamiento resulta necesario para formar el nuevo enlace pi a medida que tiene lugar la ruptura de los enlaces C—H y C—L.

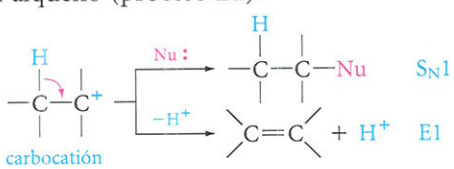
El **mecanismo E1** es un proceso que tiene lugar en dos etapas, siendo la primera de ellas similar a la que se produce en las reacciones S_N1.

El **mecanismo E1** es un proceso que tiene lugar en dos etapas y presenta la misma primera etapa que se produce en el mecanismos S_N1, la más lenta y etapa controlante de velocidad de ionización del sustrato para dar lugar a la formación de un carbocatión (compárese con la Ecuación 6.12).



(6.18)

Las dos reacciones son, por tanto, posibles para el carbocatión. Puede combinarse con un nucleófilo (proceso S_N1), o puede perder un protón de un átomo de carbono adyacente al carbono con carga positiva, tal y como muestran las flechas curvas, para dar lugar a la formación de un alqueno (proceso E1).



(6.19)

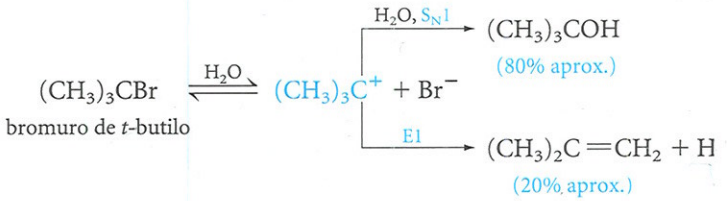
*Revísese la Sección 3.4 para una explicación más amplia acerca de los enlaces pi y la formación de enlaces en alquenos.

6.8 Competición entre la sustitución y la eliminación

A continuación se pasa a considerar cómo se produce la competición entre las reacciones de sustitución y las reacciones de eliminación. Para ello se tendrán en cuenta las opciones para cada clase de halogenuro de alquilo.

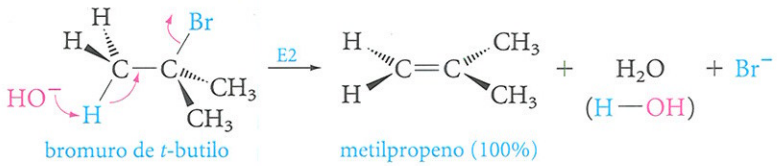
6.8.a Halogenuros terciarios

La sustitución sólo puede tener lugar mediante el mecanismo S_N1, sin embargo el proceso de eliminación puede darse a través del mecanismo E1 o del mecanismo E2. En el caso en el que están presentes nucleófilos débiles y disolventes polares, se produce la competición entre los mecanismos S_N1 y E1. Por ejemplo:



(6.20)

Cuando se emplea un nucleófilo fuerte (que actúa como base), en lugar de uno débil, acompañado de un disolvente menos polar, se favorece la eliminación mediante el mecanismo E2. Por lo tanto, con nucleófilos del tipo OH^- o CN^-, sólo se produce la eliminación (ecuaciones 6.5 y 6.7) y se genera exclusivamente el alqueno como producto.



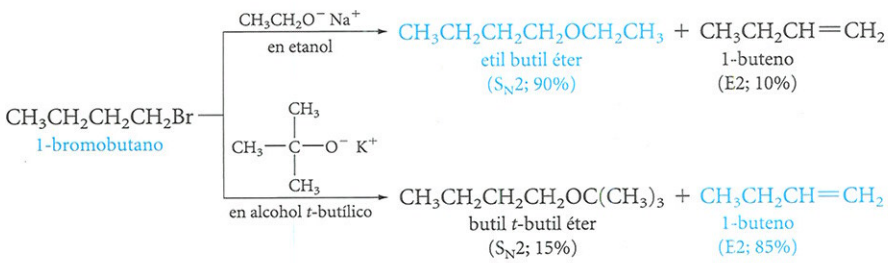
(6.21)

Debido a que el carbono terciario se encuentra estéricamente impedido para el ataque mediante un proceso S_N2 (Ecuación 6.11), dicha sustitución no compite con la eliminación.

6.8.b Haluros primarios

Sólo son posibles los mecanismos S_N2 y E2, debido a que no tiene lugar la ionización para producir un carbocatión primario, que es lo que se requiere para la primera etapa de los mecanismos S_N1 o E1.

Con la mayoría de los nucleófilos, *los halogenuros primarios dan mayoritariamente productos de sustitución* (S_N2). Sólo con nucleófilos fuertemente básicos y muy voluminosos puede verse favorecido el proceso E2. Por ejemplo:



(6.22)

El *t*-butóxido de potasio es una base voluminosa (Figura 6.3). En consecuencia, la sustitución se ve ralentizada y la reacción principal viene dada por la eliminación.

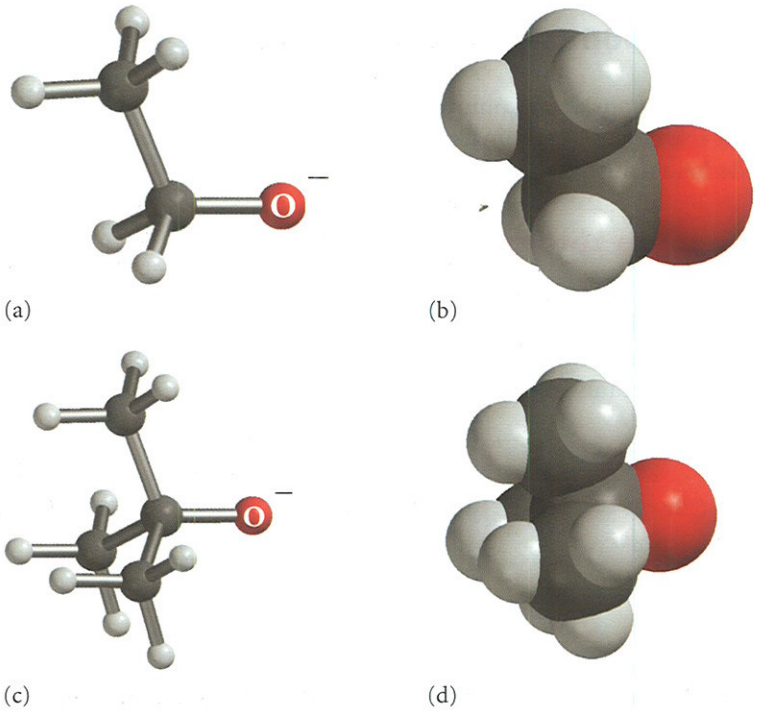
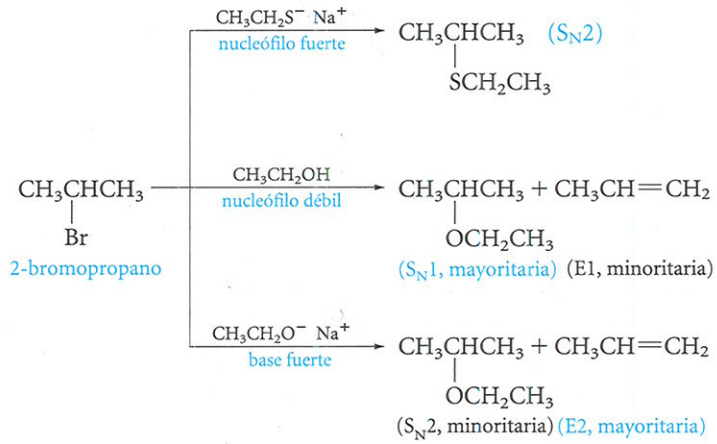


FIGURA 6.3
Modelos de barras y esferas. (a) disposición en el espacio, (b) estructura para el etóxido ($CH_3CH_2O^-$), (c) disposición en el espacio y (d) estructura para el *t*-butóxido [$(CH_3)_3CO^-$].

6.8.c Haluros secundarios

Los cuatro mecanismos S_N2, E2, S_N1 y E1 son posibles. La composición del producto es sensible al nucleófilo (a su fortaleza como nucleófilo y como base) y a las condiciones de reacción (disolvente, temperatura). En general, la sustitución se ve favorecida con nucleófilos más fuertes que no se comportan como bases fuertes (S_N2) o con nucleófilos más débiles en disolventes polares (S_N1), mientras que la eliminación se ve favorecida por la presencia de bases fuertes (E2).



(6.23)

EJEMPLO 6.8

Pronostique el producto que se formará para la reacción de 1-bromo-1-metilciclohexano con:

a. etóxido sódico en etanol.
b. etanol a reflujo.

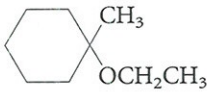
SOLUCIÓN Se trata de un bromuro de alquilo terciario:



a. El primer grupo de condiciones favorece el proceso E2, ya que el etóxido sódico se comporta como una base fuerte. Son posibles dos productos de eliminación, dependiendo de que se produzca un ataque de la base a un hidrógeno situado en un grupo CH_2 o en un grupo CH_3 adyacentes.



b. Este conjunto de condiciones de operación favorece que se produzca la ionización, ya que el etanol es un compuesto neutro (por tanto, un nucleófilo débil) y se comporta como un disolvente bastante polar. Predomina el proceso S_N1, siendo el producto principal el éter.



Algunos de los alquenos anteriores también pueden formarse mediante el mecanismo E1.

PROBLEMA 6.9 Dibuje las estructuras para *todos* los productos de eliminación posibles que se pueden obtener a partir de 2-bromo-2-metilbutano.

PROBLEMA 6.10 El tratamiento con KOH del halogenuro de alquilo al que se hace referencia en el Problema 6.9 en presencia de metanol da lugar mayoritariamente a una mezcla de alquenos, cuyas estructuras se dibujaron en su momento. No obstante, el tratamiento únicamente con metanol da lugar a un producto diferente. ¿De qué producto se trata? y ¿cuál es el mecanismo mediante el cual se forma?

6.9 Compuestos alifáticos polihalogenados

Muchos de los compuestos polihalogenados, debido a sus propiedades que hacen de ellos compuestos de amplia aplicación, se producen de forma comercial. Como se trata de productos químicos industriales, normalmente se les conoce por sus nombres comunes.

Los compuestos metano clorados* se obtienen por cloración de metano (ecuaciones 2.10 y 2.12). El tetracloruro de carbono (CCl_4, p.e. 77°C), el cloroformo ($CHCl_3$, p.e. 62°C) y el cloruro de metileno (CH_2Cl_2, p.e. 40°C) son todos ellos *insolubles* en agua, pero también son todos ellos disolventes eficaces para compuestos orgánicos. Además, para este mismo propósito, también son importantes disolventes los tri- y tetra-cloroetilenos, los cuales se emplean para limpieza en seco y como agentes desengrasantes en los procesos industriales de metales y textiles.

$Cl_2C{=}CHCl$	$Cl_2C{=}CCl_2$
tricloroetileno	tetracloroetileno
p.e. 87°C	p.e. 121°C

Debido a la sospecha existente de que algunos de estos compuestos clorados puedan ser cancerígenos, resulta fundamental emplear una ventilación adecuada cuando se emplean como disolventes.

*Los compuestos análogos de F, Br y I también son sustancias conocidas, pero resultan mucho más caros y no presentan importancia comercial.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los CFCs, la capa de ozono y solución de compromiso

La historia de los CFCs representa varias lecciones a tener en cuenta. La reputación del Flúor como uno de los elementos más reactivos resultó ampliamente extendida en su momento. Por ello resultó bastante notable e inesperado que compuestos como los clorocarbonos o fluocarbonos fuesen extremadamente *inertes*. (De hecho, Thomas Midgley, el americano que descubrió los CFCs, demostró su ausencia de toxicidad, inflamabilidad y bajo índice de corrosión, inhalándolos y proyectándolos sobre la llama de una vela).

Debido a estas y otras propiedades, se desarrollaron al menos *cuatro* aplicaciones industriales relevantes de los CFCs. Sus bajos puntos de ebullición, así como sus propiedades caloríficas, hacen de ellos excelentes *refrigerantes*, de mayor calidad que el amoníaco, el dióxido de azufre y otros refrigerantes que presentan bastantes problemas de manejo. Desde entonces, los CFCs comenzaron a emplearse frecuentemente en congeladores, refrigeradores y aparatos de aire acondicionado. Los CFCs también resultaron compuestos excelentes como *agentes aerosoles* para la fabricación de espumas rígidas (tales como las que se usan para contenedores para hielo, recipientes de comida rápida para llevar y otros materiales de embalaje) y para la obtención de espumas flexibles (como las que se emplean para fabricar almohadas y cojines para algunos muebles). Su baja tensión superficial y su baja viscosidad les confieren excelentes propiedades humectantes, las cuales les permitieron emplearse como *fluidos de limpieza* para los circuitos impresos de los ordenadores, para los miembros ortopédicos, así como para otros productos. Por último, encontraron aplicación como agentes *propelentes* en la fabricación de aerosoles comerciales. Los CFCs se fabricaban a tal escala que llegaron a constituir una industria multimillonaria.

Sin embargo, dicha estabilidad extrema nos ha llevado a un importante problema a nivel mundial. Los CFCs son tan estables que cuando se liberan y alcanzan la atmósfera, no son capaces de descomponerse en las capas más bajas de la misma, como hacen la mayor parte de los demás compuestos químicos industriales. En lugar de esto, ascienden hasta alcanzar la estratosfera donde, debido a la radiación ultravioleta, los enlaces C—Cl acaban rompiéndose con la correspondiente liberación de átomos de cloro. Estos átomos provocan el inicio de reacciones en cadena que dañan la capa de ozono, que tan necesaria es para proteger la vida sobre la Tierra, sirviendo como filtro para los rayos ultravioleta*.

¿Cómo puede resolverse este problema? ¿Debería prohibirse totalmente el uso de los CFCs? Si esto se llevase a cabo, estaríamos hablando de una de las mayores crisis de la civilización. ¿Cómo podrían garantizarse la salubridad y el suministro de alimentos a las zonas urbanas sin el empleo de sistemas de refrigeración? ¿Cómo podría asegurarse la calidad de los compuestos de uso médico que son sensibles al calor? La alternativa sería recuperar los antiguos refrigerantes que también darían lugar a serios daños ambientales. La solución no resulta sencilla.

La alternativa adoptada ha sido eliminar o prohibir gradualmente algunos de sus usos menos necesarios. Por

El **tetrafluoretileno** es la materia prima para la obtención de **teflón,** un polímero parecido al polietileno (Sección 3.16) pero con todos los hidrógenos reemplazados por átomos de flúor.

$$n\,CF_2{=}CF_2 \xrightarrow[\text{catalizador}]{\text{peróxido}} \underset{\text{teflón}}{+CF_2CF_2+_n} \qquad \textbf{(6.24)}$$

El teflón presenta unas propiedades excepcionales. Es resistente al ataque de casi todos los reactivos químicos y se emplea ampliamente como recubrimiento antiadherente para cacerolas y otros utensilios de cocina. Otro de los usos del teflón se basa en su aplicación para la obtención de planchas de tejido especial (Gore-Tex), las cuales presentan más de nueve mil millones de poros por pulgada cuadrada. Estos poros resultan de un tamaño adecuado para dejar pasar vapor de agua, aunque no agua líquida. Por tanto, el vapor de agua debido a la transpiración puede atravesar dicho tejido, pero no es posible la filtración de viento, lluvia o nieve. Este nuevo material ha revolucionado el mercado de los materiales de construcción en cuanto a aislamiento para tiempo frío o caliente y ha encontrado aplicaciones tanto civiles como militares. Se utiliza para equipos de esquí, botas, sacos de dormir, tiendas de campaña y otros equipos que se emplean a la intemperie.

Los compuestos perfluoroquímicos no poliméricos (hidrocarburos, éteres o aminas, en los cuales todos los hidrógenos están reemplazados por átomos de flúor) también presentan propiedades y usos fascinantes. Por ejemplo, los compuestos perfluoroquímicos,

ejemplo, en Estados Unidos (aunque *no* en todo el mundo) se ha prohibido la utilización de todos los aerosoles con contenido en CFCs cuyo uso no resulte esencial. En 1987, 24 países firmaron el Protocolo de Montreal, un acuerdo en el que se hizo un llamamiento para disminuir el uso de CFCs, de modo que en 1998 éste se viese reducido a la mitad del nivel empleado en 1986. Con posterioridad a 1996 se produjo la completa prohibición de producción de CFCs.

Tanto químicos como otros científicos han estado trabajando para obtener agentes que puedan reemplazarlos y llenar el hueco dejado por la eliminación de la producción y utilización de los CFCs. Las propiedades de los compuestos polihalogenados son tan singulares que, por el momento, se piensa que los posibles sustitutos se encuentran dentro de esta familia de compuestos. Por ejemplo, se ha sabido que, introduciendo uno o más átomos de hidrógeno en la molécula, se provocaría un aumento sustancial de su velocidad de descomposición en las capas bajas de la atmósfera, donde la capa de ozono no sufriría daños. En la actualidad los compuestos tales como CF_3CHCl_2 (HCFC-123, p.e. 28°C) y CF_3CH_2F (HFC-134a, p.e. –26°C) se emplean como sustitutos de los CFC-11 y CFC-12 respectivamente.

El Protocolo de Montreal dio una serie de resultados. La producción a nivel mundial de CFCs disminuyó desde más de un millón de toneladas métricas por año en 1986 hasta unas 150.000 toneladas métricas en 1997. No obstante, aún permanecen algunos problemas. La producción de CFCs todavía es legal en algunos países, con el consiguiente florecimiento de un mercado negro de los CFCs debido al coste que supone reemplazar los equipos adecuados a los CFCs, tales como refrigeradores, equipos de aire acondicionado que precisarían adaptarse a los HCFC y HFC. No obstante, el mercado de los sustitutos de los CFCs ha crecido rápidamente y su reconversión tendrá consecuencias positivas para el medio ambiente.

Los CFCs sólo constituyen uno de los múltiples ejemplos relacionados con el compromiso entre los efectos benéficos y los posibles efectos perjudiciales de la investigación acerca de un nuevo producto. Durante la II Guerra Mundial, el uso de CFCs como propelentes de los insecticidas DDT salvó la vida de muchas tropas en la zona del Pacífico, donde la malaria causaba más bajas que las acciones del enemigo. Pero después, el uso indiscriminado de los CFCs como propelentes para propósitos sin importancia, ha llevado a la aparición de problemas relacionados con su acumulación en el medio ambiente. Los compuestos químicos (en este caso los CFCs) no son ni buenos ni malos, somos nosotros los que debemos ejercer un comportamiento juicioso a la hora de hacer uso de ellos.

*Para más información sobre el descubrimiento y desarrollo del problema de los CFCs y el ozono, realizado por los químicos F. Sherwood Rowland y Mario J. Molina, quienes iniciaron su investigación acerca de la reducción de la capa de ozono, véase la cita *Chemical and Engineering News*, **1994**, 77 (33), 8-13. Rowland, Molina y Paul Crutzen compartieron el Premio Nobel en química en 1995 por su contribución en química atmosférica. Para una mayor información véase *Chemical and Engineering News*, **1997**, 73 (37), 24.

tales como la perfluorotributilamina $(CF_3CF_2CF_2CF_2)_3N$, son capaces de disolver hasta un 60% de oxígeno en volumen. Por el contrario, la sangre puede disolver un total de sólo un 20%, y el plasma sanguíneo sólo un 0,3%. Debido a esta propiedad, estos compuestos perfluoroquímicos constituyen importantes componentes de la sangre artificial.

Otros compuestos polihalogenados que contienen dos o tres tipos diferentes de halógenos por cada molécula resultan productos importantes desde el punto de vista comercial. Los que mejor se conocen son los **clorofluorocarbonos** (**CFCs**, conocidos formalmente como **freones**). Los dos tipos que se han producido a gran escala son CFC-11 y CFC-12, obtenidos mediante fluoración de tetracloruro de carbono:

$$\underset{\text{(p.e. 77°C)}}{CCl_4} \xrightarrow[SbF_5]{HF} \underset{\substack{\text{triclorofluorometano}\\\text{(CFC-11)}\\\text{p.e. 24°C}}}{CCl_3F} \xrightarrow[SbF_5]{HF} \underset{\substack{\text{diclorodifluorometano}\\\text{(CFC-12)}\\\text{p.e. }-30°C}}{CCl_2F_2} \qquad \textbf{(6.25)}$$

Los **clorofluorocarbonos** (**CFCs**, también conocidos como **freones**) son compuestos polihalogenados que contienen cloro y flúor. Los compuestos de este tipo que contienen bromo se denominan **halones**.

Se utilizan como refrigerantes, como agentes espumantes en la fabricación de espumas, como fluidos de limpieza, y como propelentes para aerosoles. Son compuestos excepcionalmente estables y, debido a dicha estabilidad, se acumulan en la alta estratosfera, donde son capaces de dañar la capa de ozono de la Tierra. En consecuencia, el uso de estos compuestos como propelentes de uso no esencial, actualmente se encuentra prohibido en la mayoría de los países y se está trabajando actualmente en la búsqueda

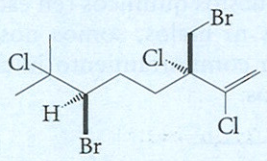
UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los compuestos orgánicos halogenados procedentes del mar

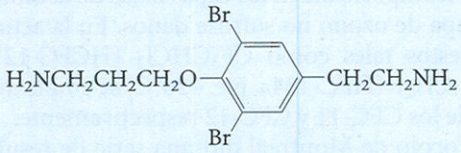
Los animales y plantas terrestres han servido desde hace tiempo como fuente de sustancias para el tratamiento de varias enfermedades. Por ejemplo, los extractos de la corteza de sauce, que ahora se sabe que contiene ácido salicílico —un componente activo de la aspirina— se empleaba hace más de tres milenios para tratar el dolor. Los organismos marinos también se han utilizado como fuente de medicinas tradicionales, pero sólo recientemente los químicos han empezado a determinar las estructuras de los compuestos biológicamente activos procedentes del mar. Se ha sabido que muchas de estas sustancias son compuestos orgánicos halogenados, algo que no sorprende dada la abundancia de iones bromuro y cloruro presentes en el agua de mar. En la Figura 6.4 se muestran algunos ejemplos.

El halomón, un terpeno polihalogenado producido por las algas rojas, es capaz de matar una variedad de células presentes en los tumores y se está investigando como posible compuesto para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos*. La moloka'iamina, otro compuesto aromático halogenado, que inhibe el crecimiento de los percebes, ha podido aislarse a partir de una esponja marina. Dichos compuestos son de interés como agentes de antiensuciamiento para la industria naval. Es posible que dos de los átomos de bromo presentes en la estructura de la moloka'iamina entren en juego, mediante una reacción de sustitución aromática electrófila, en la cual el ion bromuro se oxida para servir como fuente de electrófilos del bromo. También se han aislado otros compuestos como el ácido 3,4,5-tribromopirrol -2-carboxílico a partir de esponjas marinas, o ciertas estructuras relacionadas con los bipirroles hexahalogenados (HHBPs) a partir de huevos de aves marinas, lo que ha permitido especular acerca de que los compuestos orgánicos halogenados producidos por los organismos marinos se acumulan en los animales terrestres que han evolucionado a partir de la vida marina. Estos son tan solo unos pocos ejemplos de los muchos compuestos halogenados que proceden del mar.

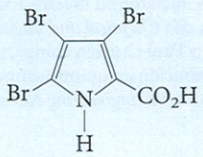
*Véase la Sección 15.9 para la definición de *terpeno*.



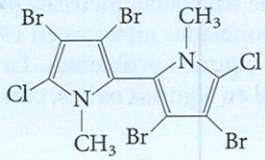
halomón



moloka'iamina



ácido 3,4,5-tribromopirrol-2-carboxílico



HHBF

FIGURA 6.4
Compuestos halogenados procedentes del mar.

de compuestos sustitutos (véase *Unas palabras acerca de...* Los CFCs, la capa de ozono y una solución de compromiso).

Los compuestos de este tipo que contienen bromo, en la actualidad se utilizan ampliamente en los sistemas de extinción de incendios. Entre los denominados **halones,** los más conocidos son:

$CBrClF_2$	$CBrF_3$
clorobromodifluorometano	bromotrifluorometano
(halón-1211)	(halón-1301)

Los halones son mucho más eficaces que el tetracloruro de carbono. Resultan muy importantes en el ámbito de la seguridad de ambientes debido a su capacidad para extinguir incendios en cuestión de segundos, una propiedad particularmente importante en el caso la seguridad en aviación.

RESUMEN DE REACCIONES

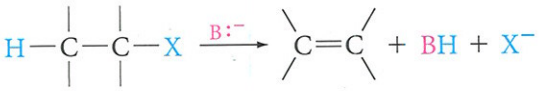
1. Sustituciones nucleófilas (S_N1 y S_N2)

Los halogenuros de alquilo reaccionan con una variedad de nucleófilos para dar lugar a la formación de alcoholes, éteres, halogenuros de alquilo, alquinos y otras familias de compuestos. Pueden encontrarse varios ejemplos en la Tabla 6.1 y en la Sección 6.2.

$$Nu:^- + R{-}X \longrightarrow R{-}Nu^+ + X^- \qquad Nu:^- + R{-}X \longrightarrow R{-}Nu + X^-$$

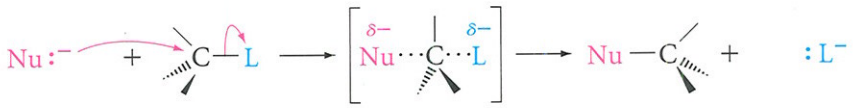
2. Reacciones de eliminación (E1 y E2)

Los halogenuros de alquilo reaccionan con las bases para dar lugar a la formación de alquenos (Sección 6.7).



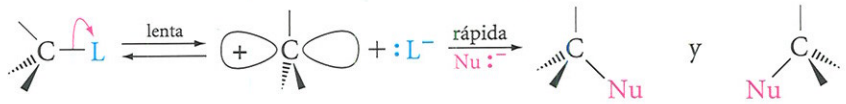
RESUMEN DE MECANISMOS

1. S_N2: Sustitución nucleófila bimolecular (Sección 6.4)



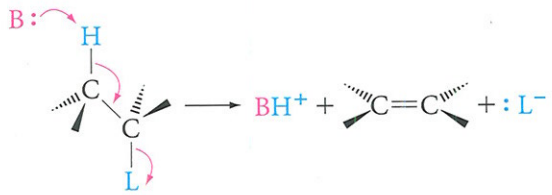
(nucleófilo) (sustrato) grupo saliente

2. S_N1: Sustitución nucleófila unimolecular (Sección 6.5)

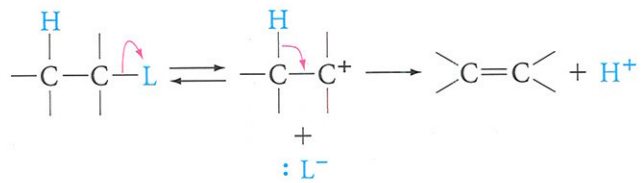


(sustrato) (carbocatión)

3. E2: Eliminación bimolecular (Sección 6.7)



4. E1: Eliminación unimolecular (Sección 6.7)



PROBLEMAS ADICIONALES

Estructura de los halogenuros de alquilo

6.11 Dibuje la estructura de:

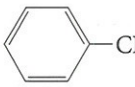
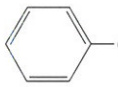
a. un cloruro de alquilo primario: C_3H_7Cl.
b. un bromuro de alquilo terciario: $C_5H_{11}Br$.
c. un yoduro de alquilo secundario: $C_6H_{11}I$.

Reacciones de sustitución nucleófila de los halogenuros de alquilo

6.12 Empleando la Tabla 6.1, escriba una ecuación para cada una de las siguientes reacciones de sustitución:

a. 1-bromobutano + yoduro sódico.
b. 2-clorobutano + etóxido sódico.
c. bromuro de *t*-butilo + metanol.
d. cloruro de *p*-clorobencilo + cianuro sódico.
e. yoduro de *n*-propilo + acetiluro sódico.
f. 2-cloropropano + hidrogenosulfuro sódico.
g. cloruro de alilo + amoníaco (2 equivalentes).
h. 1,4-dibromobutano + cianuro sódico (en exceso).
i. 1-metil-1-bromociclohexano + agua.

6.13 Seleccione un halogenuro de alquilo y un nucleófilo capaces de dar lugar a la formación de los siguientes productos:

a. $CH_3CH_2CH_2NH_2$.
b. $CH_3CH_2SCH_2CH_3$.
c. $HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_3$.
d. $CH_3OCH_2CH_2CH_3$.
e.  CH_2CN.
f.  OCH_2CH_3.

Estereoquímica de las reacciones de sustitución nucleófila

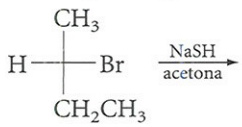
6.14 El enantiómero (+) del anestésico por inhalación desflurano ($CF_3CHFOCHF_2$) presenta la configuración *S*. Dibuje una representación tridimensional del (*S*)-(+)-desflurano.

6.15 Represente gráficamente cada una de las siguientes ecuaciones de manera que quede clara la estereoquímica tanto de los reactivos como de los productos.

a. (*R*)-2-bromobutano + metóxido sódico (en metanol) $\xrightarrow{S_N2}$ 2-metoxibutano.
b. (*S*)-3-bromo-3-metilhexano + metanol 3-metoxi-3-metilhexano.
c. *cis*-1-bromo-4-metilciclohexano + NaSH $\xrightarrow{S_N1}$ 4-metilciclohexanotiol.

6.16 Cuando se trata con yoduro sódico una disolución de (*R*)-2-yodooctano en medio acetona, se observa una pérdida gradual de todas las propiedades ópticas. Explíquelo.

6.17 Dibuje la formula según la proyección de Fischer para el producto obtenido mediante la siguiente reacción S_N2:



Mecanismos de las reacciones de sustitución nucleófila y eliminación

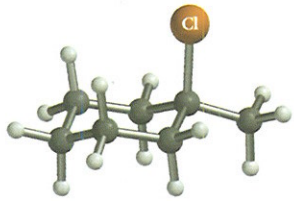
6.18 Determine el orden de reactividad para el $(CH_3)_2CHCH_2Br$, $(CH_3)_3CBr$, y $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ en las reacciones de sustitución con:

a. cianuro sódico. **b.** disolución acuosa de acetona al 50%.

6.19 La Ecuación 6.20 indica que la hidrólisis del bromuro de *t*-butilo da lugar a un 80% de $(CH_3)_3COH$ y un 20% de $(CH_3)_2C{=}CH_2$. La misma proporción de alcohol a alqueno se obtiene cuando el halogenuro de partida es el cloruro de *t*-butilo o el yoduro de *t*-butilo. Explíquelo.

6.20 Indique qué productos se pueden obtener y a través de qué mecanismo se forman, para cada una de las siguientes reacciones:

a. 1-cloro-1-metilciclohexano + etanol.
b. 1-cloro-1-metilciclohexano + etóxido sódico (en etanol).



1-cloro-1-metilciclohexano

6.21 Indique las estructuras de todos los posibles productos cuando reacciona el 2-bromo-2-metilpentano mediante el mecanismo E1.

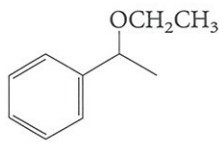
6.22 Explique los diferentes productos obtenidos a través de las siguientes dos reacciones, considerando el mecanismo por el cual cada una de las reacciones tiene lugar. Como parte de la explicación, utilice el formalismo de las flechas curvas para dibujar el mecanismo correspondiente a cada una de las reacciones.

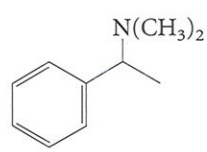
$$CH_2{=}CH{-}\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3 \quad Na\ OCH_3 \xrightarrow{CH_3OH} CH_2{=}CH{-}\underset{\displaystyle OCH_3}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3$$

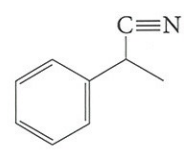
$$CH_2{=}CH{-}\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3 \quad CH_3OH \longrightarrow CH_2{=}CH{-}\underset{\displaystyle OCH_3}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3 \quad \underset{\displaystyle OCH_3}{\underset{|}{C}}H_2CH{=}CHCH_3$$

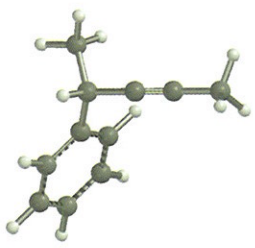
Reacciones de sustitución nucleófila y eliminación en la síntesis orgánica

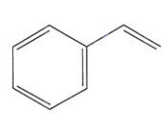
6.23 Proporcione las ecuaciones correspondientes para la síntesis de los siguientes compuestos obtenidos a partir del reactivo 1-bromo-1-feniletano.

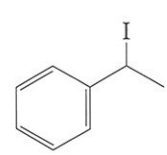
a. 

b. 

c. 

d. 

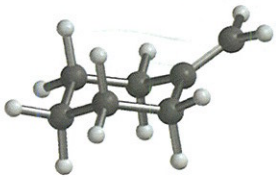
e. 

f. 

6.24 Proponga cómo tendría lugar la síntesis de:

a. $CH_3OCH_2CH_3$ a partir de un alcóxido y un halogenuro de alquilo.
b. $CH_3OC(CH_3)_3$ a partir de un alcohol y un halogenuro de alquilo.

6.25 Proporcione una ecuación para la preparación del siguiente alqueno a partir de un halogenuro de alquilo. ¿Podría predecir los problemas existentes con la aparición de otras reacciones de eliminación o sustitución? Explíquelo.

Halogenuro de alquilo $\xrightarrow{?}$ 

6.26 Combine la reacción de la Ecuación 3.53 con una sustitución nucleófila para idear:

a. una síntesis en dos etapas de $CH_3C{\equiv}C{-}CH_2$–  a partir de $CH_3C{\equiv}CH$ y  –CH_2Br.

b. una síntesis en cuatro etapas de $CH_3C{\equiv}CCH_2CH_3$ a partir de acetileno y los halogenuros de alquilo apropiados.

6.27 Combine una reacción de sustitución nucleófila con una hidrogenación catalítica para la síntesis de:

a. $CH_3CH_2CH_2OH$ a partir de $CH_2{=}CHCH_2Br$.
b. *cis*-2-pentano a partir de propino y bromoetano.

El alcohol etílico se obtiene mediante la fermentación de los carbohidratos (Capítulo 16) presentes en las frutas y en los granos.

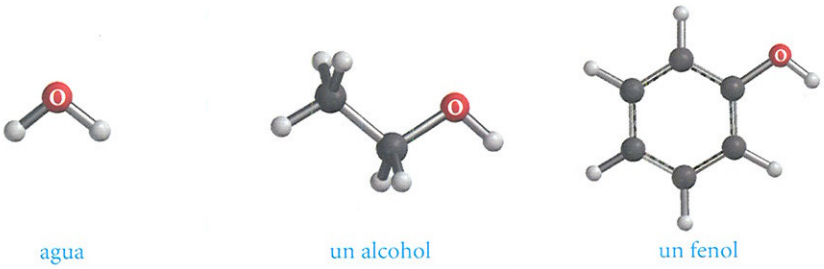


CH_3CH_2OH
etanol

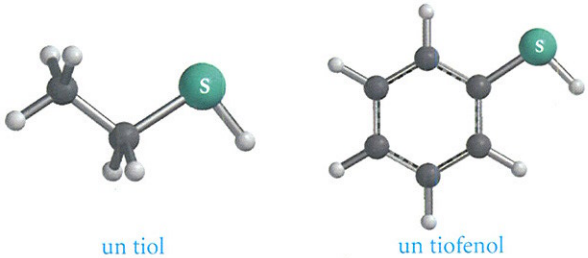
7

Alcoholes, fenoles y tioles

La palabra *alcohol* inmediatamente trae a la mente al etanol, el componente tóxico del vino y de la cerveza. Pero el etanol es sólo un miembro de la familia de los compuestos orgánicos denominados alcoholes, los cuales son abundantes en la naturaleza. De forma natural pueden encontrarse alcoholes como el 2-feniletanol, que es el compuesto responsable del olor desprendido por las rosas; o como el colesterol, un alcohol delicioso con el que muchas personas han desarrollado una relación amor-odio; o como la sacarosa, un azúcar que se utiliza para saciar el apetito por el dulce; y muchos otros. En este capítulo se abordarán las propiedades físicas y estructurales, así como las reacciones químicas principales de los alcoholes y sus análogos estructurales, como son los fenoles y los tioles.



agua — un alcohol — un fenol



un tiol — un tiofenol

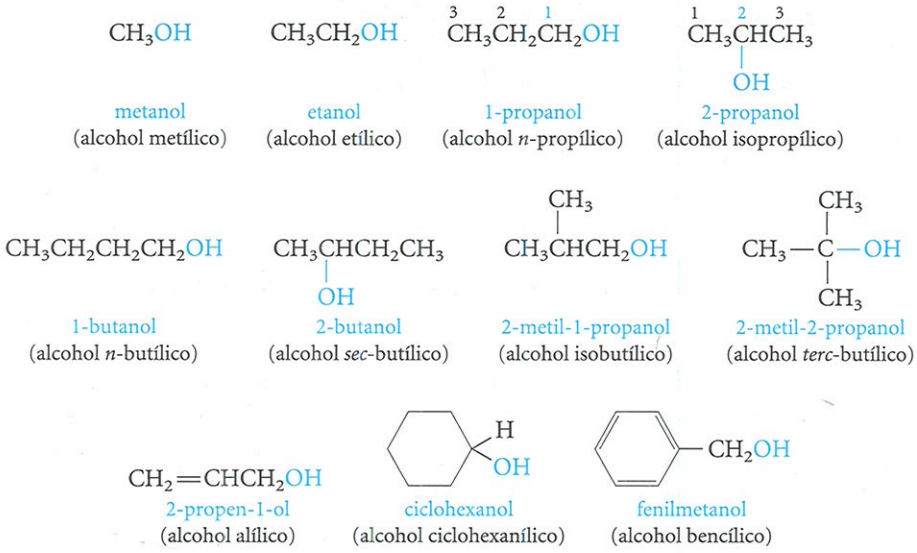
7.1 Nomenclatura de los alcoholes
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los alcoholes industriales
7.2 Clasificación de los alcoholes
7.3 Nomenclatura de los fenoles
7.4 El enlace de hidrógeno en alcoholes y fenoles
7.5 Revisión de la acidez y basicidad
7.6 Acidez de alcoholes y fenoles
7.7 Basicidad de alcoholes y fenoles
7.8 Deshidratación de alcoholes a alquenos
7.9 Reacción entre alcoholes y halogenuros de hidrógeno
7.10 Otras vías para preparar halogenuros de alquilo a partir de alcoholes
7.11 Comparación entre alcoholes y fenoles
7.12 Oxidación de alcoholes a aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Alcoholes y fenoles biológicamente importantes
7.13 Alcoholes con más de un grupo hidroxilo
7.14 Sustitución aromática en fenoles
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Las quinonas y el escarabajo bombardero
7.15 Oxidación de fenoles
7.16 Los fenoles como antioxidantes
7.17 Tioles: Análogos de azufre de alcoholes y fenoles
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Cabello rizado o liso

Los **alcoholes** contienen el **grupo hidroxilo (—OH).** En el caso de los **fenoles,** el grupo hidroxilo se encuentra unido a un anillo aromático, y en el caso de los **tioles,** el átomo de oxígeno se encuentra sustituido por uno de azufre.

Los **alcoholes** presentan la fórmula general **R—OH** y se caracterizan por la presencia en su estructura del **grupo hidroxilo, —OH.** Se trata de compuestos estructuralmente similares al agua, pero con uno de los hidrógenos sustituido por un grupo alquilo. Los **fenoles** presentan un grupo hidroxilo unido directamente a un anillo aromático, mientras que los **tioles** resultan similares a los alcoholes y los fenoles, si se exceptúa que el átomo de oxígeno está reemplazado por un átomo de azufre.

7.1 Nomenclatura de los alcoholes

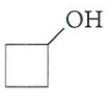
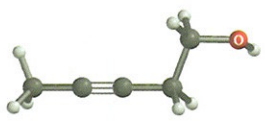
En el sistema de la IUPAC, el grupo hidroxilo presente en los alcoholes se indica añadiendo la terminación **-ol.** Para nombres comunes, se añade por separado la palabra *alcohol* situándola delante del nombre del grupo alquilo, al cual se le añade la terminación -ílico. Los siguientes ejemplos ilustran la utilización de las reglas de la IUPAC, mientras que los nombres comunes de los alcoholes se recogen entre paréntesis.



En el caso de alcoholes insaturados se necesitan emplear dos terminaciones, una para nombrar los dobles y triples enlaces y otra para nombrar el grupo hidroxilo (véase el nombre de la IUPAC para el alcohol alílico). En estos casos, el sufijo *-ol,* situado al final del nombre, va precedido del número asignado al carbono al que va unido el grupo hidroxilo.

EJEMPLO 7.1

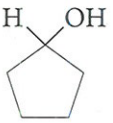
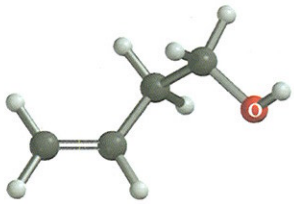
Nombre los siguientes alcoholes utilizando el sistema propuesto por la IUPAC:

a. $ClCH_2CH_2OH$ b.  c. 

SOLUCIÓN

a. 2-cloroetanol (el número procede del lugar que ocupa el carbono al que se encuentra unido el grupo hidroxilo).
b. ciclobutanol.
c. 3-pentin-1-ol (*nunca* 2-pentin-5-ol).

PROBLEMA 7.1 Nombre los siguientes alcoholes siguiendo el sistema IUPAC:

a. $BrCH_2CH_2CH_2OH$. b.  c. 

PROBLEMA 7.2 Escriba la fórmula estructural para los siguientes alcoholes:

a. 2-pentanol. b. 2-feniletanol. c. 3-pentin-2-ol.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los alcoholes industriales

Los alcoholes de cadena corta (aquellos que presentan hasta cuatro átomos de carbono) se producen a gran escala. Se utilizan como materias primas para obtener otros compuestos químicos de valor añadido y también presentan usos importantes como tales.

El **metanol** se obtenía, al principio, de la madera mediante un proceso de destilación de la misma y todavía sigue llamándose a veces alcohol de madera. En la actualidad, sin embargo, el metanol se fabrica a partir de monóxido de carbono e hidrógeno.

$$CO + 2H_2 \rightarrow CH_3OH$$

La producción de metanol en Estados Unidos es de unos 1,4 miles de millones de galones anuales (unos 6,37 millones de metros cúbicos). La mayor parte de ellos se utilizan para producir formaldehído y otros productos químicos, pero una pequeña parte se emplea como disolvente y como anticongelante. El metanol es un compuesto altamente tóxico y su ingestión puede provocar ceguera permanente debido a que se oxida a formaldehído ($CH_2{=}O$), el cual se une a la opsina, impidiendo la formación de rodopsina, el pigmento sensible a la luz necesario para la visión (véase *Unas palabras acerca de...* La química de la visión, p. 82).

El **etanol** se obtiene por fermentación de melazas negras, el residuo procedente de la purificación de la caña de azúcar:

$$\underset{\text{caña de azúcar}}{C_{12}H_{22}O_{11}} + H_2O \xrightarrow{\text{levaduras}} 4\ \underset{\text{etanol}}{CH_3CH_2OH} + 4\ CO_2$$

El almidón presente en el grano, las patatas y el arroz puede fermentarse de manera similar para dar lugar a la producción de etanol, a veces también denominado alcohol de grano.

Además del proceso de fermentación, el etanol también puede fabricarse mediante la hidratación de etileno en presencia de un catalizador ácido (Ecuación 3.7). Este método, que emplea ácido sulfúrico u otro ácido como catalizador, rinde una producción anual en Estados Unidos de unos 170 millones de galones (unos 0,77 millones de metros cúbicos).

El alcohol comercial está constituido por una mezcla de punto de ebullición constante formada por 95% de etanol y 5% de agua y, por tanto, no puede purificarse por destilación. Para eliminar el agua presente y obtener **alcohol absoluto** puede añadirse cal (CaO), la cual reacciona con el agua para dar lugar a la formación de hidróxido de calcio, sin provocar reacción alguna con el etanol.

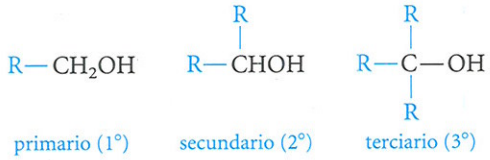
Desde la antigüedad se sabe que el etanol es uno de los ingredientes presentes en la fermentación de bebidas alcohólicas (cerveza, vino, whisky). El término *proof* (prueba) se utiliza en Estados Unidos para hacer referencia a las bebidas alcohólicas, y representa aproximadamente el doble del porcentaje en volumen de alcohol presente en la bebida. Por ejemplo, un whisky de 100-proof contiene un 50% en volumen de etanol. En Europa, el término empleado para hacer referencia al contenido en alcohol de una bebida es el propio porcentaje en volumen o el denominado grado alcohólico que coincide con dicho porcentaje.

El etanol se emplea como disolvente, como antiséptico de uso tópico (por ejemplo, para la extracción de sangre), y como materia prima para la fabricación de éter o ésteres etílicos, pero también puede emplearse como combustible (gasohol). En algunos de los estados de Norteamérica, el etanol se emplea como aditivo de la gasolina para dar cumplimiento a la normativa de la EPA (agencia de protección medioambiental) acerca del contenido de oxígeno en las gasolinas, lo que supone una mejora de la calidad del aire en la troposfera.

El **2-propanol** (alcohol isopropílico) también se produce de forma comercial mediante el proceso de hidratación de propeno en presencia de un catalizador ácido (Ecuación 3.13). Se trata del componente principal del alcohol para productos de limpieza, utilizándose en muchos hogares y como componente de algunos productos de cuidado personal.

7.2 Clasificación de los alcoholes

Los alcoholes se clasifican en primarios (1°), secundarios (2°) y terciarios (3°), dependiendo de si el átomo de carbono, al cual va unido el grupo hidroxilo, presenta sus hidrógenos sustituidos por uno, dos o tres grupos orgánicos.

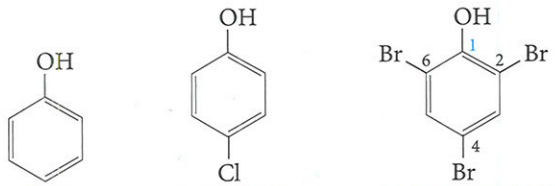


El alcohol metílico, que no se incluye dentro de esta clasificación, normalmente se contempla dentro del grupo de los alcoholes primarios. Esta clasificación resulta similar a la establecida para los carbocationes (véase la Sección 3.10). Posteriormente, se verá que la química de un alcohol a veces depende del tipo al que pertenezca según esta clasificación.

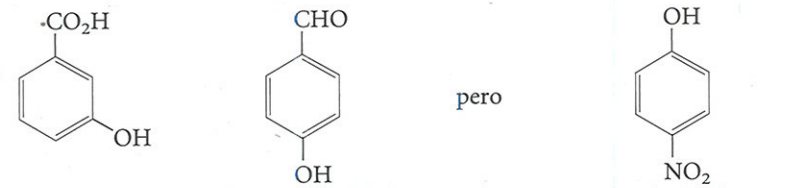
PROBLEMA 7.3 Clasifique como 1°, 2° o 3° los once alcoholes recogidos en la lista de la Sección 7.1.

7.3 Nomenclatura de los fenoles

Los fenoles normalmente se nombran como estructuras derivadas del compuesto principal del que proceden.



El grupo hidroxilo se nombra como si se tratase de un sustituto cuando se encuentra unido a la misma molécula que un grupo funcional ácido carboxílico, un aldehído o una cetona, los cuales tienen preferencia a la hora de ser nombrados. Como ejemplos se pueden considerar:



PROBLEMA 7.4 Escriba la estructura correspondiente para:

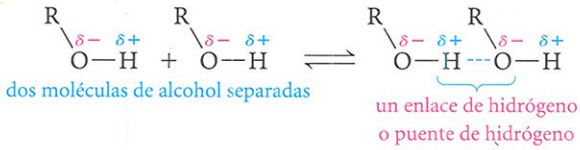
a. *p*-etilfenol.
b. pentaclorofeno (un insecticida para el control de las termitas, que también se utiliza como fungicida).
c. *o*-hidroxiacetofenona (para la estructura de la acetofenona, véase la Sección 4.6).

7.4 El enlace de hidrógeno en alcoholes y fenoles

Los puntos de ebullición de los alcoholes resultan muy superiores a los de los éteres o hidrocarburos con pesos moleculares similares.

	CH_3CH_2OH	CH_3OCH_3	$CH_3CH_2CH_3$
Peso molecular	46	46	44
p.e.	+78,5°C	–24°C	–42°C

¿A qué es debido esto? La explicación es que los alcoholes presentan *enlaces de hidrógeno* (también denominados *puentes de hidrógeno*) entre sus moléculas (véase la Sección 2.7). El enlace O—H se polariza debido a la elevada electronegatividad del átomo de oxígeno. Esta polarización tiene lugar provocando una carga positiva parcial sobre el átomo de hidrógeno y una carga negativa parcial sobre el átomo de oxígeno (Figura 7.1). Debido a su pequeño tamaño y a la carga parcial positiva del átomo de hidrógeno, éste es capaz de unirse a otros dos átomos electronegativos que, normalmente, vienen dados por el oxígeno.

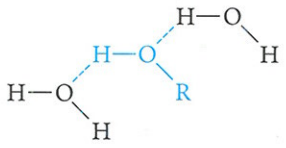


(7.1)

Por tanto, dos o más moléculas de alcohol se encuentran unidas entre sí mediante enlaces de hidrógeno.

Los enlaces de hidrógeno son más débiles que los enlaces covalentes ordinarios*. Sin embargo, su fortaleza es significativa, del orden de entre 5 y 10 kcal/mol (20 a 40 kJ/mol). En consecuencia, los alcoholes y fenoles presentan puntos de ebullición relativamente elevados, no sólo porque precisen de suficiente calor (energía) para evaporar cada una de sus moléculas, sino que también precisan una cantidad de calor suficiente para romper los puentes de hidrógeno antes de que las moléculas se evaporen.

El agua, por supuesto, también se trata de un líquido que presenta puentes de hidrógeno (véase la Figura 2.2). Los alcoholes de menor peso molecular pueden reemplazar rápidamente las moléculas de agua que conforman una red unida por enlaces de hidrógeno.



Este hecho supone que los alcoholes de bajo peso molecular sean totalmente miscibles. Sin embargo, a medida que la cadena orgánica se hace mayor y el alcohol se va pareciendo más a un hidrocarburo, su solubilidad en agua disminuye. La Tabla 7.1 ilustra estas propiedades.

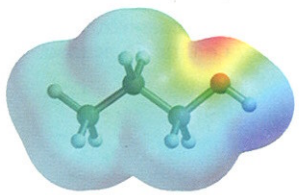


FIGURA 7.1
Mapa de potencial electrostático para el 1-propanol, en el que puede observarse la naturaleza del oxígeno rica en electrones (en rojo) y la naturaleza del protón al que se encuentra unido, pobre en electrones (en azul).

TABLA 7.1 PUNTO DE EBULLICIÓN Y SOLUBILIDAD EN AGUA DE ALGUNOS ALCOHOLES

Nombre	Fórmula	p.e. (°C)	Solubilidad en H_2O en g/100g a 20°C
metanol	CH_3OH	65	completamente miscible
etanol	CH_3CH_2OH	78,5	completamente miscible
1-propanol	$CH_3CH_2CH_2OH$	97	completamente miscible
1-butanol	$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	117,7	7,9
1-pentanol	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	137,9	2,7
1-hexanol	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	155,8	0,59

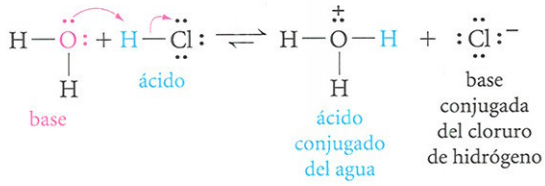
*La fuerza del enlace covalente O—H es del orden de unas 120 kcal/mol (480 kJ/mol).

7.5 Revisión de la acidez y basicidad

El comportamiento ácido-base de los compuestos orgánicos, a menudo ayuda a explicar su comportamiento químico; esto resulta totalmente cierto en el caso de los alcoholes. Por tanto, resulta buena idea revisar los conceptos básicos de acidez y basicidad.

Un **ácido de Brønsted-Lowry** es una sustancia que dona protones, mientras que una **base de Brønsted-Lowry** es una sustancia que acepta protones.

Los **ácidos** y las **bases** se definen de dos maneras. De acuerdo con la **definición de Brønsted-Lowry**, un ácido es una sustancia que dona protones, y una base es una sustancia que acepta protones. Por ejemplo, en la Ecuación 7.2, en la que se representa lo que sucede cuando se disuelve cloruro de hidrógeno en agua, el agua acepta un protón procedente del cloruro de hidrógeno.



(7.2)

Aquí, el agua actúa como una base o una sustancia aceptora de protones, y el cloruro de hidrógeno actúa como un ácido o una sustancia donadora de protones. Los productos obtenidos al producirse este intercambio de protones reciben el nombre de *ácido conjugado* y *base conjugada*.

La **constante de acidez** (o **de ionización**), K_a, de un ácido es una medida cuantitativa de su fortaleza en medio acuoso.

La fortaleza de un ácido (en agua) se mide cuantitativamente mediante su **constante de acidez**, o **constante de ionización**, K_a. Por ejemplo, cualquier ácido disuelto en agua se encuentra en equilibrio con los iones hidronio y con su base conjugada, A^-:

$$HA + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + A^- \qquad \textbf{(7.3)}$$

K_a hace referencia a la constante de equilibrio (véase p. 92) para esta reacción y se define como se indica a continuación*:

$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} \qquad \textbf{(7.4)}$$

Cuanto más fuerte sea un ácido, más desplazado se encontrará el equilibrio hacia la derecha, lo que conduce a un aumento de la concentración de iones H_3O^+ y del valor de K_a.

Para el agua, las expresiones correspondientes son las siguientes:

$$H_2O + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + HO^- \qquad \textbf{(7.5)}$$

y

$$K_a = \frac{[H_3O^+][HO^-]}{[H_2O]} = 1{,}8 \times 10^{-16} \qquad \textbf{(7.6)}$$

PROBLEMA 7.5 Verifique mediante la Ecuación 7.6, y conocida la molaridad para el agua (55,5 *M*), que la concentración tanto de iones H_3O^+ como la de iones HO^- es de 10^{-7} moles por litro.

*Los corchetes empleados en la expresión para definir K_a indican concentraciones de equilibrio para las especies encerradas entre ellos en moles por litro. La constante de acidez K_a hace referencia a la constante de equilibrio para la reacción que se muestra en la Ecuación 7.3; únicamente se omite la concentración de agua $[H_2O]$ en el denominador de la expresión debido a que ésta permanece casi constante en 55,5 *M*, siendo ésta muy elevada en comparación con las concentraciones de las otras especies. Para mayor información acerca de los equilibrios de reacción y de las constantes de equilibrio, véase la Sección 3.11.

Para evitar el empleo de números con exponentes negativos, tales como los mostrados para la constante de acidez K_a para el agua, a menudo se expresa la acidez como **pK_a**, el valor negativo del logaritmo de la constante de acidez:

El **pK_a** de un ácido es el valor resultante de menos el logaritmo de la constante de acidez.

$$pK_a = -\log K_a \qquad \textbf{(7.7)}$$

El pK_a para el agua viene dado por:

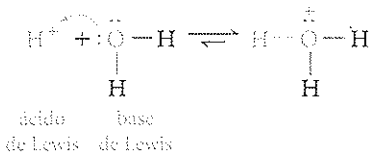
$$-\log (1{,}8 \times 10^{-16}) = -\log 1{,}8 - \log 10^{-16} = -0{,}26 + 16 = +15{,}74$$

La relación matemática entre los valores de K_a y pK_a significa que *cuanto menor es el valor de K_a o mayor es el valor de pK_a más débil es el ácido.*

Resulta bastante útil tener en mente que existe una relación inversamente proporcional entre la fortaleza de un ácido y la fortaleza de su base conjugada. En la Ecuación 7.2, por ejemplo, el cloruro de hidrógeno es un ácido *fuerte*, lo que implica que el equilibrio se encuentra ampliamente desplazado hacia la derecha. De esto se deduce que el ion cloruro debe ser una base *débil*, ya que presenta una afinidad relativamente baja a la hora de atraer un protón. De manera similar, dado que el agua se comporta como un ácido *débil*, su base conjugada, el ion hidróxido, se comporta como una base *fuerte*.

G. N. Lewis fue el primero en proponer otra manera de definir los ácidos y las bases. Un **ácido de Lewis** es una sustancia capaz de aceptar un par de electrones, mientras que una **base de Lewis** es una sustancia capaz de donar un par de electrones. De acuerdo con esta definición, un protón se considera un ácido de Lewis, ya que es capaz de aceptar un par de electrones procedentes de una sustancia donadora (una base de Lewis) para llenar su capa 1*s*.

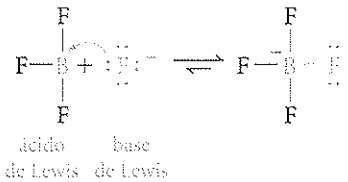
Un **ácido de Lewis** es una sustancia aceptora de pares de electrones; una **base de Lewis** es una sustancia donadora de pares de electrones.



(7.8)

Cualquier átomo con un par de electrones desapareados es capaz de actuar como base de Lewis.

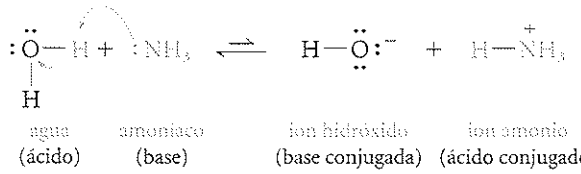
Los compuestos que poseen un elemento cuya capa de valencia se encuentre incompleta, también son capaces de actuar como ácidos de Lewis. Por ejemplo:



(7.9)

De manera similar, cuando sustancias como $FeCl_3$ o $AlCl_3$ actúan como catalizadores para la reacción de cloración electrófila aromática o en la reacción de Friedel-Crafts (ecuaciones 4.20 y 4.22), lo hacen en calidad de ácidos de Lewis; el átomo metálico acepta un par de electrones del cloro o de un cloruro de alquilo o de acilo para completar con los electrones su capa de valencia.

Por último, algunas sustancias son capaces de actuar como ácidos o como bases, dependiendo del otro reactante al cual se enfrentan. Por ejemplo, en la Ecuación 7.2, el agua actúa como una base (un aceptor de protones). Sin embargo, en su reacción con amoníaco, el agua actúa como un ácido (un donador de protones).



(7.10)

El agua actúa como una base frente a los ácidos que son más fuertes que ella (HCl) y como un ácido frente a las bases que son más fuertes que ella (NH_3). A las sustancias capaces de actuar tanto como un ácido como una base se les denomina **anfotéricas** o **anfóteros**.

Una sustancia **anfotérica** es capaz de actuar como ácido o como base.

PROBLEMA 7.6 El valor de K_a para el etanol es $1{,}0 \times 10^{-16}$. ¿Cuánto vale su pK_a?

PROBLEMA 7.7 Los valores de pK_a para el cianuro de hidrógeno y para el ácido acético son de 9,2 y 4,7 respectivamente. ¿Cuál de ellos resulta ser el ácido más fuerte?

PROBLEMA 7.8 ¿Cuáles de las siguientes sustancias se comportan como ácidos de Lewis y cuáles como bases de Lewis?

a. $(CH_3)_3C:^-$ b. $(CH_3)_3B$ c. Zn^{2+}
d. CH_3OCH_3 e. $(CH_3)_3C^+$ f. CH_3NH_2
g. $(CH_3)_3N$ h. $H:^-$ i. Mg^{2+}

PROBLEMA 7.9 En la Ecuación 3.53 aparece el ion amida, NH_2^- ¿se comporta como un ácido o como una base?

7.6 Acidez de alcoholes y fenoles

Al igual que el agua, los alcoholes y los fenoles son ácidos débiles. El grupo hidroxilo puede actuar como donador de protones, y la disociación de los mismos tiene lugar de manera similar a la del agua:

$$\mathrm{R\ddot{O}{-}H} \rightleftharpoons \mathrm{R\ddot{O}:^-} + \mathrm{H^+} \qquad \textbf{(7.11)}$$

alcohol — ion alcóxido

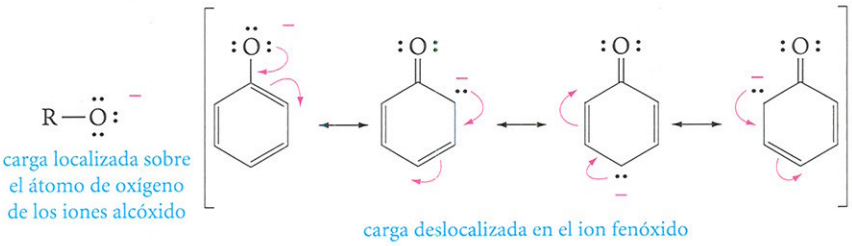
La base conjugada de un alcohol es un **ion alcóxido**

La base conjugada de un alcohol es un **ion alcóxido** (por ejemplo, el ion *met*óxido para el *met*anol, el ion *et*óxido para el *et*anol, y así sucesivamente).

En la Tabla 7.2 se recogen los valores de pK_a para algunos alcoholes y fenoles que se han seleccionado*. El metanol y el etanol se encuentran con valores muy cercanos a la acidez del agua; otros alcoholes que se emplean en grandes cantidades, como el alcohol *t*-butílico, son algo más débiles ya que su manejo dificulta la solvatación del correspondiente ion alcóxido (véase la Figura 6.3).

El fenol es un ácido mucho más fuerte que el etanol. ¿Cómo puede explicarse esta diferencia de acidez entre los alcoholes y los fenoles siendo, en ambos casos, un grupo hidroxilo el que actúa como donador de protones?

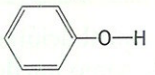
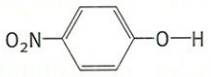
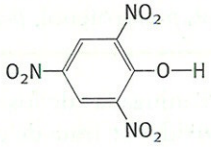
Los fenoles son ácidos más fuertes que los alcoholes debido, principalmente, a que los iones fenóxidos correspondientes se encuentran estabilizados por resonancia. La carga negativa de un ion alcóxido se concentra sobre el átomo de oxígeno, mientras que la carga negativa de un ion fenóxido puede deslocalizarse, mediante resonancia, hacia las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático.



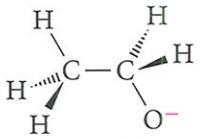
Dado que los iones fenóxido se estabilizan de esta manera, sus equilibrios de formación resultan mucho más favorables que los equilibrios de formación de los iones alcóxido. Por tanto, los fenoles resultan ser ácidos más fuertes que los alcoholes.

*Para comparar la acidez de los alcoholes y los fenoles con la correspondiente a otros compuestos orgánicos, véase la Tabla C recogida en el apéndice.

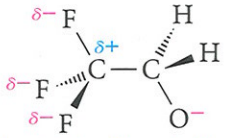
TABLA 7.2 VALORES DE pK_a PARA ALGUNOS ALCOHOLES Y FENOLES FRECUENTES EN DISOLUCIÓN ACUOSA

Nombre	Fórmula	pK_a
agua	HO—H	15,7
metanol	CH_3O—H	15,5
etanol	CH_3CH_2O—H	15,9
alcohol *t*-butílico	$(CH_3)_3CO$—H	18
2,2,2-trifluoretanol	CF_3CH_2O—H	12,4
fenol		10,0
p-nitrofenol		7,2
ácido pícrico		0,25

Como puede observarse en la Tabla 7.2, el 2,2,2-trifluoretanol resulta ser un ácido mucho más fuerte que el etanol. ¿Cómo puede explicarse este efecto de la sustitución por parte del flúor? De nuevo, la respuesta está en las estabilidades de los respectivos aniones. El flúor es un elemento fuertemente electronegativo, en consecuencia, los enlaces C—F se encuentran polarizados, siendo el flúor un átomo parcialmente negativo y el carbono parcialmente positivo.



ion etóxido



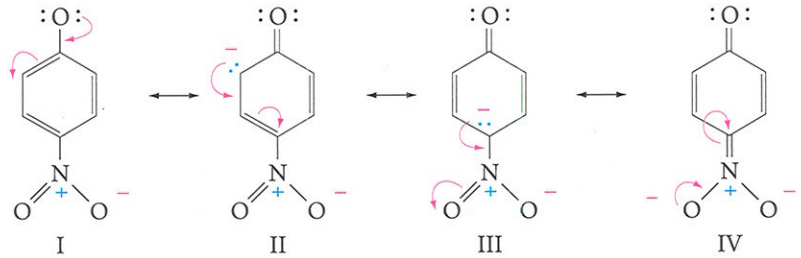
ion 2,2,2-trifluretóxido

La carga positiva sobre el átomo del carbono se encuentra localizada cerca de la carga negativa situada en las inmediaciones del átomo de oxígeno, donde puede neutralizarse parcialmente y, por tanto, quedar estabilizada. Este denominado **efecto inductivo** se encuentra ausente en el caso del ion etóxido.

Los enlaces polares en los que se sitúa una carga positiva parcial cercana a la carga negativa, que se encuentra sobre un ion alcóxido, estabilizan el ion mediante un **efecto inductivo.**

El efecto de aumento de la acidez por parte del flúor que se acaba de contemplar no resulta un caso especial, sino que se trata de un fenómeno más genérico. *Todos los grupos que captan electrones incrementan la acidez* mediante la estabilización de la base conjugada. *Todos los grupos que donan electrones disminuyen la acidez* debido a que desestabilizan la base conjugada.

Aquí se presenta otro ejemplo, el *p*-nitrofenol (Tabla 7.2) es un ácido mucho más fuerte que el fenol. En este caso, el grupo nitro actúa de dos maneras para estabilizar el ion *p*-nitrofenóxido.



I II III IV

contribuciones a la resonancia para el ion *p*-nitrofenóxido

Inicialmente, el átomo de nitrógeno tiene una carga positiva formal y, por tanto, se constituye en un fuerte captador de electrones. Esto produce un incremento de la acidez del *p*-nitrofenol mediante el efecto inductivo. En segundo lugar, la carga negativa situada sobre el oxígeno del fenóxido puede deslocalizarse por resonacia, no solo hacia las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático, como sucede en el fenóxido, sino hacia los átomos de oxígeno del grupo nitro también (estructura IV). Ambos efectos, inductivo y de resonancia, del grupo nitro son favorables al aumento de la acidez.

La presencia de grupos nitro adicionales en el anillo bencénico aumenta todavía más la acidez fenólica. El ácido pícrico (2,4,6-trinitrofenol) es un ácido incluso más fuerte que el *p*-nitrofenol.

PROBLEMA 7.10 Dibuje las contribuciones de resonancia para el ion 2,4,6-trinitrofenóxido (picrato) e indique cómo puede deslocalizarse la carga negativa sobre cada átomo de oxígeno.

PROBLEMA 7.11 Ordene los cinco compuestos siguientes en orden de aumento de su acidez: 2-cloroetanol, *p*-clorofenol, *p*-metilfenol, etanol, fenol.

Los alcóxidos, las bases conjugadas de los alcoholes, son bases fuertes de la misma manera que lo es el ion hidróxido. Se trata de compuestos iónicos y se utilizan frecuentemente como bases fuertes en química orgánica. Pueden prepararse por reacción de un alcohol con sodio o potasio metálicos, o con un hidruro metálico. Estas reacciones tienen lugar de forma irreversible para dar lugar a alcóxidos metálicos que, con frecuencia, pueden aislarse formando sólidos de color blanco.

$$2\,R\ddot{O}{-}H + 2\,K \longrightarrow 2\,R\ddot{O}{:}^{-}\,K^{+} + H_2 \qquad \textbf{(7.12)}$$

alcohol — alcóxido de potasio

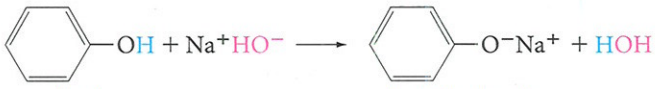
$$R\ddot{O}{-}H + NaH \longrightarrow R\ddot{O}{:}^{-}\,Na^{+} + H{-}H \qquad \textbf{(7.13)}$$

hidruro sódico — alcóxido de sodio

PROBLEMA 7.12 Escriba la ecuación para la reacción de alcohol *t*-butílico con potasio metálico. Nombre el producto.

Normalmente, el tratamiento de alcoholes con hidróxido de sodio no da lugar a la formación de alcóxidos. Esto es debido a que los alcóxidos son bases más fuertes que el ion hidróxido, por lo que la reacción sólo tiene lugar en la dirección inversa. Los fenoles, sin embargo, pueden convertirse en fenóxidos empleando esta vía.

$$ROH \quad Na\,HO \rightleftharpoons RO\,Na \quad H_2O \qquad \textbf{(7.14)}$$



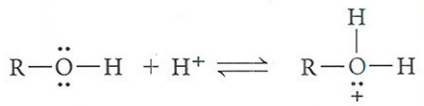
fenol — fenóxido de sodio (7.15)

PROBLEMA 7.13 Escriba la ecuación para la reacción, si es que tienen lugar, entre:

a. *p*-nitrofenol e hidróxido de potasio en disolución acuosa.
b. ciclohexanol e hidróxido de potasio en disolución acuosa.

7.7 Basicidad de alcoholes y fenoles

Los alcoholes (y los fenoles) no sólo actúan como ácidos débiles, también son capaces de actuar como bases débiles. Presentan pares de electrones desapareados situados sobre el átomo de oxígeno y, por tanto, son bases de Lewis. Estas sustancias pueden protonarse en presencia de ácidos fuertes. El producto formado, análogo al ion oxonio o hidronio, H_3O^+, es el denominado ion alquiloxonio.



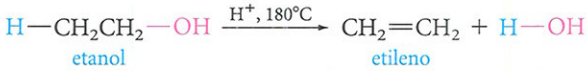
alcohol que actúa como base — ion alquiloxonio

(7.16)

Esta protonación es la primera etapa de dos importantes reacciones de los alcoholes que se abordarán en las dos secciones subsiguientes: su deshidratación a alquenos y su conversión a halogenuros de alquilo.

7.8 Deshidratación de alcoholes a alquenos

Los alcoholes pueden deshidratarse por calentamiento con un ácido fuerte. Por ejemplo, cuando se calienta etanol a 180°C, en presencia de una pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado, se obtiene etileno con un rendimiento aceptable.

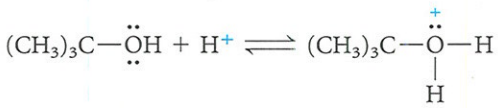


etanol — etileno

(7.17)

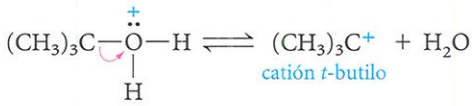
Este tipo de reacciones, que pueden emplearse para preparar alquenos, viene dado por el proceso inverso de hidratación (Sección 3.7.b). En realidad, se trata de una *reacción de eliminación* y puede tener lugar a través de un mecanismo E1 o un mecanismo E2, en función del tipo de alcohol de partida.

Los alcoholes terciarios se deshidratan mediante el mecanismo E1. El alcohol terc-butílico es un ejemplo típico de esto. La primera etapa implica una protonación rápida y reversible del grupo hidroxilo.



(7.18)

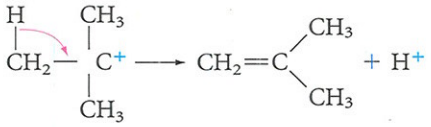
El proceso de ionización (la etapa controlante de velocidad), con agua como grupo saliente, tiene lugar fácilmente debido a que el carbocatión resultante es terciario.



catión *t*-butilo

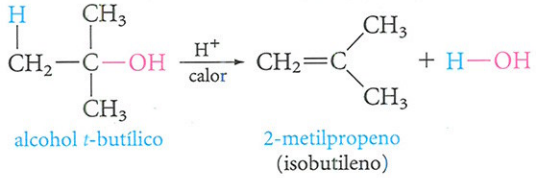
(7.19)

La reacción se completa con la pérdida de un protón del átomo de carbono adyacente al carbono con carga positiva.



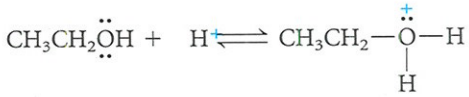
(7.20)

La reacción global de deshidratación viene dada por la suma de las tres etapas.

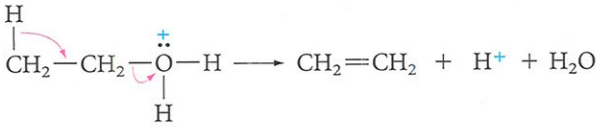


(7.21)

Con un alcohol primario, se evita la formación de un carbocatión primario intermedio mediante la combinación de las dos últimas etapas del mecanismo. La pérdida de agua y del protón adyacente tienen lugar simultáneamente mediante un mecanismo E2.



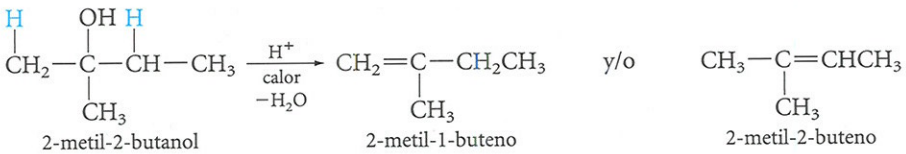
(7.22)



(7.23)

Los aspectos importantes acerca de la deshidratación de alcoholes que deben recordarse son: (1) todas las reacciones de deshidratación comienzan con una protonación del grupo hidroxilo (es decir, el alcohol actúa como base) y (2) la facilidad con que tiene lugar la deshidratación de un alcohol transcurre según 3° > 2° > 1° (en el mismo orden en el que se favorece la estabilidad del carbocatión).

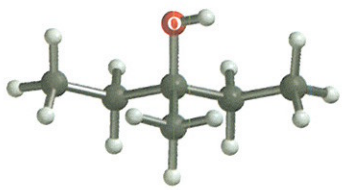
En ocasiones, un alcohol sencillo da lugar a la formación de dos o más alquenos debido a que, durante el proceso de deshidratación, puede producirse la pérdida de un protón en cualquier átomo de carbono unido directamente al carbono que forma enlace con el grupo hidroxilo. Por ejemplo, la deshidratación de 2-metil-2-butanol puede dar lugar a la formación de dos alquenos.

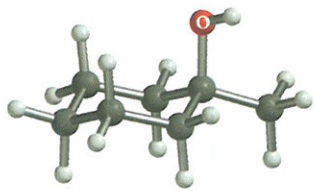


(7.24)

En estos casos, *normalmente predomina el alqueno con el doble enlace más sustituido.* Con el término "más sustituido" debe entenderse que se trata del alqueno con el mayor número de grupos alquilo presentes en los carbonos que forman el doble enlace. Por tanto, en el ejemplo considerado, el producto mayoritario será el 2-metil-2-buteno.

PROBLEMA 7.14 Escriba la estructura para los productos obtenidos para todas las posibles reacciones de deshidratación de los siguientes alcoholes:

a. 

b. 

En cada caso, ¿qué producto cree que cabría obtenerse mayoritariamente?

7.9 Reacción entre alcoholes y halogenuros de hidrógeno

Los alcoholes reaccionan con halogenuros de hidrógeno (HCL, HBr y HI) para dar lugar a la formación de halogenuros de alquilo (cloruros, bromuros y yoduros).

$$\underset{\text{alcohol}}{R{-}OH} + H{-}X \longrightarrow \underset{\substack{\text{halogenuro}\\ \text{de alquilo}}}{R{-}X} + H{-}OH \qquad \textbf{(7.25)}$$

Esta reacción de sustitución proporciona una ruta general de gran utilidad para obtener halogenuros de alquilo. Dado que los iones halogenuro se comportan como buenos nucleófilos, se obtienen principalmente productos de sustitución en lugar de productos de deshidratación. De nuevo, la velocidad del reacción así como su mecanismo dependen del tipo de alcohol (terciario, secundario o primario).

Los alcoholes terciarios son los más rápidos en reaccionar. Por ejemplo, se puede convertir alcohol *t*-butílico a cloruro de *t*-butilo simplemente agitándolo durante unos pocos minutos a temperatura ambiente (Ta) en presencia de ácido clorhídrico concentrado.

$$\underset{\text{alcohol } t\text{-butílico}}{(CH_3)_3COH} + H{-}Cl \xrightarrow[15\text{ min}]{\text{Ta}} \underset{\text{cloruro de } t\text{-butilo}}{(CH_3)_3C{-}Cl} + H{-}OH \qquad \textbf{(7.26)}$$

La reacción tiene lugar mediante un mecanismo S_N1 e involucra un carbocatión intermedio de reacción. Las dos primeras etapas del mecanismo son idénticas a las que se recogen en las ecuaciones 7.18 y 7.19. La etapa final involucra la captura del carbocatión *t*-butilo por el ion cloruro.

$$(CH_3)_3C^+ + Cl^- \xrightarrow{\text{rápida}} (CH_3)_3CCl \qquad \textbf{(7.27)}$$

Por otra parte, el *1*-butanol, un alcohol primario, reacciona lentamente y debe calentarse durante varias horas con una mezcla concentrada de ácido clorhídrico y un ácido de Lewis como catalizador, tal como cloruro de zinc, para conseguir el mismo tipo de reacción.

$$\underset{\text{1-butanol}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH} + H{-}Cl \xrightarrow[\text{varias horas}]{\text{calor, } ZnCl_2} \underset{\text{1-clorobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2{-}Cl} + H{-}OH \qquad \textbf{(7.28)}$$

La reacción tiene lugar mediante un mecanismo S_N2. En la primera etapa, el alcohol se protona con el ácido.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2{-}\ddot{O}H + H^+ \rightleftharpoons CH_3CH_2CH_2CH_2{-}\overset{+}{\ddot{O}}{-}H \qquad \textbf{(7.29)}$$
$$\qquad\qquad\qquad

EJEMPLO 7.2

Explique por qué el alcohol *t*-butílico reacciona con la misma velocidad con HCl, HBr y HI (para dar lugar a la formación, en cada caso, del correspondiente halogenuro de alquilo).

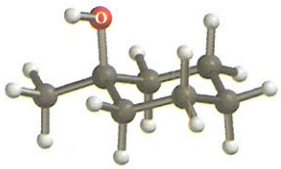
SOLUCIÓN El alcohol *t*-butílico es un alcohol terciario, por tanto reacciona mediante un mecanismo S_N1. Como en todas las reacciones S_N1, la etapa controlante de velocidad involucra la formación de un carbocatión, en este caso el carbocatión *t*-butilo. La velocidad de esta etapa no depende del tipo de ácido empleado, de modo que todas las reacciones tienen lugar con la misma velocidad.

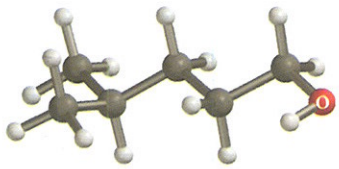
$$(CH_3)_3COH + H^+ \rightleftharpoons (CH_3)_3C{-}\overset{\cdot\cdot}{\underset{\underset{H}{|}}{O}}{}^{+}{-}H \xrightarrow[\text{etapa lenta}]{S_N1} \underset{\substack{\text{carbocatión}\\ t\text{-butilo}}}{(CH_3)_3C^+} + H_2O$$

La subsiguiente reacción del carbocatión con los iones Cl^-, Br^- o I^- tiene lugar de manera rápida.

PROBLEMA 7.15 Explique por qué el 1-butanol reacciona con los halogenuros de hidrógeno siguiendo el siguiente orden de velocidad de reacción: HI > HBr > HCl (para formar, en cada caso, el correspondiente halogenuro de alquilo).

PROBLEMA 7.16 Escriba las ecuaciones para la reacción de los siguientes alcoholes con HBr concentrado:

a. 

b. 

7.10 Otras vías para preparar halogenuros de alquilo a partir de alcoholes

Dado que los halogenuros de alquilo son de gran utilidad en síntesis orgánica, no resulta sorprendente que los químicos hayan propuesto varias vías para obtenerlos a partir de alcoholes. Por ejemplo, el **cloruro de tionilo** (Ecuación 7.31) reacciona con los alcoholes para dar lugar a cloruros de alquilo. En primer lugar, el alcohol se convierte en el intermedio de reacción éster clorosulfito, una etapa que permite que el grupo hidroxilo se convierta en un buen grupo saliente. Esta etapa va seguida de una sustitución nucleófila cuyo mecanismo de reacción (S_N1 o S_N2) depende de si el alcohol es primario, secundario o terciario.

$$R{-}OH + Cl{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}{-}Cl \xrightarrow{\text{calor}} \left[R{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}{-}Cl\right] \longrightarrow R{-}Cl + \overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}\uparrow + HCl\uparrow \qquad (7.31)$$

cloruro de tionilo — intermedio de reacción, éster clorosulfito

Una ventaja de este método es que dos de los productos de reacción, como son el cloruro de hidrógeno y el dióxido de azufre, son gases que se liberan de la mezcla de reacción (se indica mediante las flechas que apuntan hacia arriba), dejando en solitario al producto deseado, el cloruro de alquilo. Sin embargo, el método no resulta eficaz para la preparación de cloruros de alquilo de bajo punto de ebullición (aquellos en los que el radical R presenta un bajo número de átomos de carbono) debido a que éstos son fácilmente volatilizables con el consiguiente abandono de la mezcla de reacción junto con los productos gaseosos.

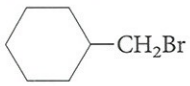
Los **halogenuros de fósforo** (Ecuación 7.32) también son capaces de convertir alcoholes a halogenuros de alquilo.

$$3\ ROH + \underset{\substack{\text{halogenuro}\\ \text{de fósforo}}}{PX_3} \longrightarrow 3\ RX + H_3PO_3\ (X = Cl \text{ o } Br) \qquad \textbf{(7.32)}$$

En este caso, el otro producto de reacción, el ácido fosforoso, presenta un punto de ebullición bastante elevado. Por tanto, el halogenuro de alquilo normalmente es el compuesto de menor peso molecular presente en la mezcla de reacción y puede aislarse mediante destilación.

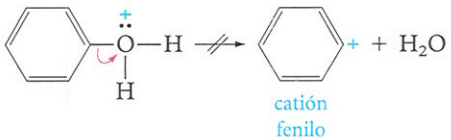
Ambos métodos se emplean asiduamente cuando se trata de convertir alcoholes primarios y secundarios, cuyas reacciones con halogenuros de hidrógeno son bastante lentas.

PROBLEMA 7.17 Escriba las ecuaciones ajustadas para la preparación de los siguientes halogenuros de alquilo a partir de los alcoholes correspondientes y $SOCl_2$, PCl_3 o PBr_3.

a.  b. 

7.11 Comparación entre alcoholes y fenoles

Debido a que presentan el mismo grupo funcional, los alcoholes y los fenoles presentan muchas propiedades similares. No obstante, a pesar de que resulta relativamente sencillo romper el enlace C—OH de los alcoholes mediante catálisis ácida, en el caso de los fenoles es difícil la ruptura de dicho enlace. Puede tener lugar la protonación del grupo hidroxilo fenólico, pero la pérdida de una molécula de agua daría lugar a un catión fenilo.



(7.33)

Con sólo dos grupos asociados, el carbono positivo del catión fenilo resultaría una estructura lineal con hibridación *sp*. Sin embargo, esta estructura está en desacuerdo con la estructura del anillo bencénico, por lo que *los catones fenilo son energéticamente inestables y su formación resulta extremadamente difícil*. En consecuencia, los fenoles no pueden dar lugar a la sustitución del grupo hidroxilo mediante un mecanismo S_N1. Tampoco es posible que los fenoles den lugar a una sustitución mediante el mecanismo S_N2 (la geometría del anillo hace que el habitual mecanismo de inversión sea imposible). Por tanto, los halogenuros de hidrógeno, los halogenuros de fósforo o los halogenuros de tionilo no son capaces de producir la sustitución del grupo hidroxilo por halógenos en el caso de los fenoles.

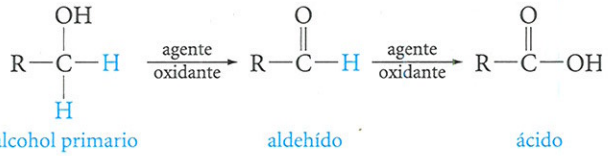
PROBLEMA 7.18 Compare las reacciones de ciclopentanol y fenol con:

a. HBr b. H_2SO_4, calor.

7.12 Oxidación de alcoholes a aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos

Los alcoholes con al menos un hidrógeno unido al carbono que forma enlace con el grupo hidroxilo pueden oxidarse para dar lugar a la formación de compuestos carbonilo.

Los alcoholes primarios dan lugar a la formación de aldehídos, los cuales pueden oxidarse posteriormente para dar lugar a ácidos carboxílicos. Los alcoholes secundarios dan lugar a la formación de cetonas. Nótese que a medida que un alcohol se oxida para dar un aldehído o una centona y posteriormente para dar un ácido carboxílico, el número de enlaces entre el átomo de carbono reactivo y los átomos de oxígeno aumenta de uno a dos o a tres enlaces. En otras palabras, puede decirse que el estado de oxidación de dicho átomo de carbono aumenta a medida que el compuesto se va convirtiendo desde alcohol a aldehído o cetona y a ácido carboxílico.



alcohol primario — aldehído — ácido **(7.34)**

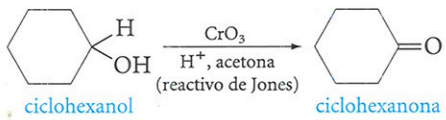


alcohol secundario — cetona **(7.35)**

Los alcoholes terciarios, al no presentar átomos de hidrógeno unidos al carbono que forma enlace con el grupo hidroxilo, no son capaces de dar lugar a este tipo de oxidación.

El **reactivo de Jones** es un agente oxidante compuesto por CrO_3 disuelto en H_2SO_4 acuoso.

Un agente de oxidación para alcoholes, habitual en el laboratorio, es el anhídrido crómico, CrO_3, disuelto en ácido sulfúrico acuoso (el **reactivo de Jones**). Para dichas oxidaciones se emplea acetona como disolvente, siendo ejemplos típicos:



ciclohexanol — ciclohexanona **(7.36)**

$$CH_3(CH_2)_6CH_2OH \xrightarrow[\text{de Jones}]{\text{reactivo}} CH_3(CH_2)_6CO_2H \qquad \textbf{(7.37)}$$

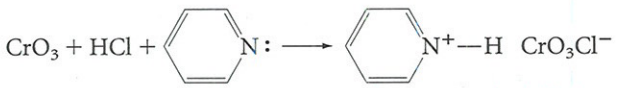
1-octanol — ácido octanoico

Con alcoholes primarios, la oxidación puede detenerse en la etapa de aldehído empleando agentes especiales, tales como el **clorocromato de piridinio (CCP)**, tal como se muestra en la Ecuación 7.38*.

$$CH_3(CH_2)_6CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 25°C]{CCP} CH_3(CH_2)_6C(=O)—H \qquad \textbf{(7.38)}$$

1-octanol — octanal

El agente CCP se prepara por disolución de CrO_3 en ácido clorhídrico y por adición posterior de piridina.



piridina — clorocromato de piridinio (CCP) **(7.39)**

PROBLEMA 7.19 Escriba una ecuación para la oxidación de:

a. 1-hexanol con el reactivo de Jones.
b. 1-hexanol con CCP.
c. 4-fenil-2-butanol con reactivo de Jones.
d. 4-fenil-2-butanol con CCP.

*En las reacciones de oxidación que se muestran en las ecuaciones 7.36 a 7.38, el cromo se reduce desde Cr^{6+} a Cr^{3+}. Las disoluciones acuosas de Cr^{6+} son de color naranja, mientras que las disoluciones de Cr^{3+} son de color verde. Este cambio de color se utiliza como base para la detección de etanol en los medidores de detección alcoholimétrica.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

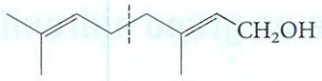
Alcoholes y fenoles biológicamente importantes

El grupo hidroxilo aparece en muchas moléculas de relevancia biológica.

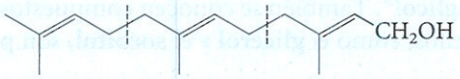
Cuatro de los alcoholes primarios insaturados importantes para el metabolismo son el 3-metil-2-buten-1-ol, el 3-metil-3-buten-1-ol, el geraniol y el farnesol.



3-metil-2-buten-1-ol 3-metil-3-buten-1-ol



geraniol



farnesol

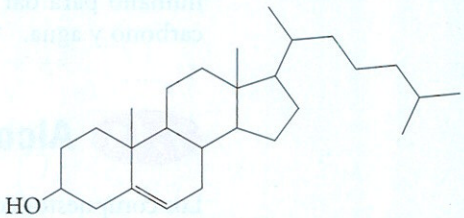
Los dos alcoholes de cadena más corta contienen una unidad de cinco carbonos, denominada **unidad de isopreno,** que se encuentra presente en muchos productos naturales (véase la p. 450). Esta unidad está constituida por una cadena de cuatro átomos de carbono con un carbono ramificado unido al carbono 2. Estos alcoholes de cinco átomos de carbono pueden combinarse para dar lugar a la formación de geraniol (un alcohol de 10 átomos de carbono), el cual tiene aún la capacidad de adicionar otra unidad de cinco carbonos para dar lugar a la formación de farnesol (15 átomos de carbono). Nótese que las unidades de isopreno están delimitadas por líneas de puntos en las estructuras que se han representado para el geraniol y el farnesol.

Los compuestos de este tipo se denominan **terpenos.** Los terpenos se encuentran en muchas plantas y flores. Presentan 10, 15, 20 o más átomos de carbono y están constituidos por unidades de isopreno unidas entre sí de diferentes maneras.

El **geraniol,** como su propio nombre indica, se encuentra en el aceite de las semillas de geranio, pero también constituye cerca del 50% del aceite de rosas, que se obtiene a partir del proceso de extracción de pétalos de rosa. El **farnesol,** que se encuentra en los aceites esenciales de la rosa y el ciclamen, presenta un agradable olor a lirio silvestre. Tanto el geraniol como el farnesol se utilizan para fabricar perfumes.

La combinación de dos unidades de farnesol da lugar a la formación del **escualeno,** un hidrocarburo de 30 átomos de carbono presente en pequeñas cantidades en el hígado de los animales de mayor tamaño. El escualeno está considerado biológicamente como el precursor de los esteroides.

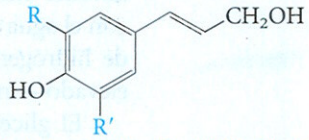
El colesterol, un alcohol esteroide típico, presenta la siguiente estructura:



colesterol

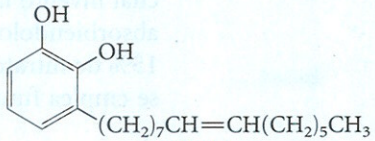
Aunque el colesterol tiene 27 átomos de carbono (en lugar de 30) y por tanto no es estrictamente un terpeno, sin embargo se sintetiza en el cuerpo humano a partir del terpeno escualeno mediante un proceso complejo que, en sus etapas finales, involucran la pérdida de tres átomos de carbono.

Los fenoles están menos presentes en los procesos metabólicos básicos que los alcoholes. Sin embargo, tres alcoholes fenólicos sí están presentes formando la estructura de bloques básicos de las **ligninas,** sustancias poliméricas complejas que, junto con la celulosa, dan lugar a la formación de las partes leñosas de los árboles y arbustos. Estos fenoles presentan una estructura muy similar.

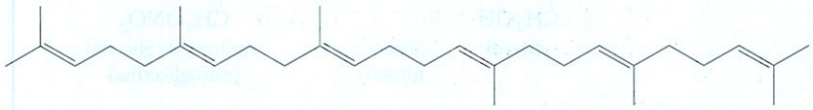


alcohol coniferílico ($R = OCH_3$, $R' = H$)
alcohol sinapílico ($R = R' = OCH_3$)
alcohol cornarílico ($R = R' = H$)

Algunos de los productos fenólicos naturales que deben evitarse son los **urusioles,** que sirven de principios activos alergénicos en el veneno de la hiedra y el veneno del roble.



un urusiol



escualeno

En el cuerpo humano, también tienen lugar oxidaciones similares catalizadas por enzimas, junto con una coenzima bastante compleja, denominada dinucleótido nicotinamida adenina, NAD^+ (para conocer su estructura, véase la página 543). La oxidación se produce en el hígado y constituye una etapa clave en el proceso de intento del cuerpo humano para liberarse del alcohol absorbido.

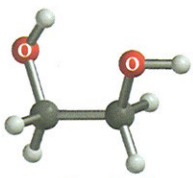
$$\underset{\text{etanol}}{CH_3CH_2OH} + NAD^+ \underset{\text{deshidrogenasa}}{\overset{\text{alcohol}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{acetaldehído}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H} + NADH \qquad \textbf{(7.40)}$$

El acetaldehído resultante —también tóxico— se oxida posteriormente en el cuerpo humano para dar lugar a la formación de ácido acético y, en ocasiones, a dióxido de carbono y agua.

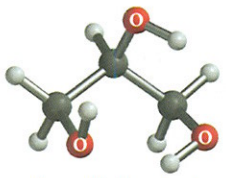
7.13 Alcoholes con más de un grupo hidroxilo

Algunos polialcoholes importantes son el **etilenglicol,** el **glicerol** y el **sorbitol.**

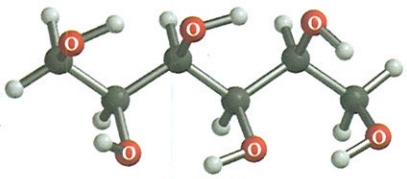
Los compuestos con dos grupos alcohol adyacentes se denominan *glicoles* (véase p. 103). El ejemplo más importante es el **etilenglicol***. También se conocen compuestos con más de dos grupos hidroxilo y algunos de ellos, como el **glicerol** y el **sorbitol,** son productos químicos industriales importantes.



etilenglicol
(1,2-etanodiol)
p.e. 198°C



glicerol (glicerina)
(1,2,3-propanotriol)
p.e. 290°C (se descompone)



sorbitol
(1,2,3,4,5,6-hexanohexanol)
p.f. 110-112°C

El etilenglicol se utiliza como anticongelante "universal" para los radiadores de los automóviles y como materia prima para la fabricación de Dacrón. El etilenglicol es miscible con el agua en todas las proporciones y, debido a su elevada capacidad para formar enlaces de hidrógeno, resulta ser un compuesto con un punto de ebullición excepcionalmente elevado —mucho más elevado que el etanol— para el peso molecular que presenta.

El glicerol es un líquido muy denso, incoloro, soluble en agua, con un punto de ebullición elevado y sabor dulce. Sus propiedades suavizantes hacen de él un producto ampliamente utilizado para fabricación de jabones de afeitado y de baño y en la preparación de pastillas para la tos y jarabes. Los triésteres del glicerol son las denominadas grasas y aceites, cuya actividad química se recoge en el Capítulo 15.

El proceso de nitración del glicerol da lugar a la formación de **trinitrato de glicerilo** (nitroglicerina), un explosivo potente y sensible a los impactos. Alfred Nobel, el cual inventó la dinamita en 1866, observó que el trinatro de glicerilo podía controlarse absorbiéndolo sobre un material inerte y poroso. La dinamita contiene del orden de un 15% de nitrato de glicerilo (y glicol) junto con otros materiales explosivos. La dinamita se emplea fundamentalmente en minería y en obra civil.

$$\underset{\text{glicerol}}{\begin{array}{l}CH_2OH\\ |\\ CHOH\\ |\\ CH_2OH\end{array}} + 3\ \underset{\text{ácido nítrico}}{HONO_2} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{trinitrato de glicerilo (nitroglicerina)}}{\begin{array}{l}CH_2ONO_2\\ |\\ CHONO_2\\ |\\ CH_2ONO_2\end{array}} + 3\ H_2O \qquad \textbf{(7.41)}$$

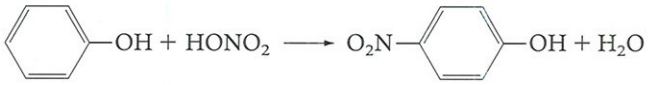
*Nótese que a pesar de la terminación *-en* del nombre común etilenglicol, *no existe doble enlace* alguno entre los átomos de carbono que lo forman.

La nitroglicerina también se utiliza en medicina, como vasodilatador, para prevenir ataques cardiacos en pacientes que sufren de angina de pecho.

El sorbitol presenta muchos grupos hidroxilo y es soluble en agua. Resulta casi tan dulce como la caña de azúcar y se utiliza para fabricar caramelos y como azúcar de sustitución para diabéticos. En el Capítulo 16 se estudiarán carbohidratos como por ejemplo la sacarosa (azúcar común), el almidón y la celulosa, los cuales presentan también muchos grupos hidroxilo en su composición.

7.14 Sustitución aromática en fenoles

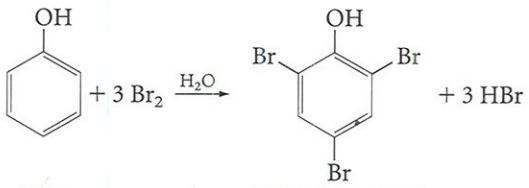
A continuación se van a examinar algunas reacciones que tienen lugar con los fenoles, aunque no con los alcoholes. Los fenoles se someten a sustitución electrófila aromática bajo condiciones muy suaves debido a que el grupo hidroxilo produce una fuerte actividad en el anillo aromático. Por ejemplo, el fenol puede nitrarse con ácido nítrico *diluido con agua*.



(7.42)

fenol — ácido nítrico diluido — *p*-nitrofenol

El fenol también puede bromarse rápidamente con *bromo* disuelto en agua, para dar lugar a la formación de 2,4,6-tribromofenol.



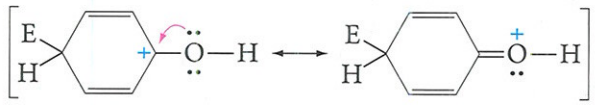
(7.43)

fenol — 2,4,6-tribromofenol

EJEMPLO 7.3

Dibuje el intermedio de reacción en la sustitución electrófila aromática, situando el grupo hidroxilo en posición *para*, e indique cómo se estabiliza el ion benzonio intermedio por parte del grupo hidroxilo.

SOLUCIÓN

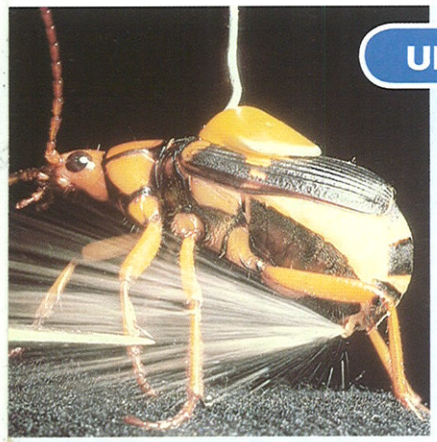


Un par de electrones desapareados del átomo de oxígeno provoca la deslocalización de la carga positiva.

PROBLEMA 7.20 Explique por qué el ion fenóxido da lugar a la sustitución electrófila aromática, incluso más fácilmente que lo hace el fenol.

PROBLEMA 7.21 Escriba una ecuación para la reacción que tiene lugar entre:

a. *p*-metilfenol + $HONO_2$ (1 mol).
b. *o*-clorofenol + Br_2 (1 mol).



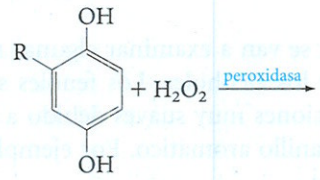
Escarabajo bombardero en situación de secreción para autodefensa.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

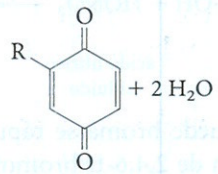
Las quinonas y el escarabajo bombardero

El escarabajo bombardero tiene una curiosa forma de defenderse del ataque de los depredadores. Pulveriza al atacante con una mezcla caliente de compuestos químicos nocivos. Estos compuestos se proyectan con una precisión extraordinaria y un sonido característico desde un par de glándulas situadas en el extremo de su abdomen. Los componentes de la secreción son 1,4-benzoquinona, 2-metil-1,4-benzoquinona, y agua caliente, actuando el oxígeno como agente de proyección. El sorprendente y desagradable evento disuade al agresor, dando una ocasión al escarabajo para ponerse a cubierto. ¿Cómo es capaz el escarabajo bombardero de tal proeza?

Cada glándula abdominal del escarabajo bombardero está formada por dos cámaras conectadas entre sí. La cámara de entrada contiene una disolución de 1,4-hidroquinona, 2-metil-1,4-hidroquinona y peróxido de hidrógeno disuelto en agua. Esta cámara está conectada a una segunda cámara de salida mediante un tubo. En el tubo se sitúa una válvula antirretorno para prevenir que los contenidos de las dos cámaras se mezclen cuando ésta se encuentra cerrada, mientras que, cuando está abierta, permite que el fluido circule en una sola dirección desde la cámara de entrada hacia la cámara de salida. La cámara de salida contiene una disolución acuosa de unas enzimas denominadas **peroxidasas** y **catalasas**. La enzima peroxidasa promueve la reacción entre el peróxido de hidrógeno y las hidroquinonas para dar lugar a la formación de **quinonas**, mientras que la enzima catalasa convierte el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Estas reacciones son suficientemente exotérmicas como para llevar al agua rápidamente hasta su punto de ebullición. Cuando el escarabajo bombardero se encuentra amenazado, se abre la válvula y el contenido del compartimento de entrada fluye hacia el interior del compartimento de salida. Las reacciones químicas mencionadas anteriormente tienen lugar y las quinonas, junto con el agua caliente, acaban siendo proyectadas gracias a la presión generada por el oxígeno, en forma de pulverización pulsante a través de una válvula de venteo situada en la cámara de salida, acompañada del sonido característico.



R = H 1,4-hidroquinona
R = CH_3 2-metil-1,4-hidroquinona



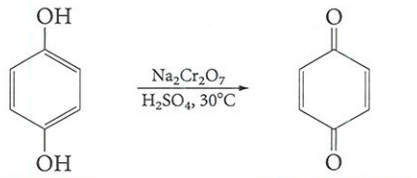
R = H 1,4-benzoquinona
R = CH_3 2-metil-1,4-benzoquinona

$$2\ H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalasa}} 2\ H_2O + O_2$$

A pesar de que el sistema de secreción empleado por el escarabajo bombardero es particularmente impresionante, las quinonas también son empleadas por otros escarabajos, ciertos insectos tijereta, cucarachas y arañas como componentes de secreciones para defensa. Además, las glándulas provistas de dos cámaras, a las que se ha hecho referencia para el escarabajo bombardero, también las utilizan otros organismos para secreción de sustancias para defensa (Sección 9.10). Si el lector desea hacer una lectura más fascinante, puede encontrarla en la obra de W. Agosta, *Los escarabajos bombarderos y los árboles de la fiebre: una mirada atenta al armamento químico y las señales en animales y plantas*, Addison-Wesley (1996). También puede leer el artículo de T. Eisner y J. Meinwald, *Science*, **1996**, *153*, 1341.

7.15 Oxidación de fenoles

Como se indicó en el apartado *Unas palabras acerca de...* en la p. 226, los fenoles se oxidan fácilmente. Las muestras expuestas al aire durante cierto tiempo, a menudo acaban adquiriendo un elevado grado de coloración debido a la formación de productos de oxidación. En el caso de la **hidroquinona** (1,4-dihidroxibenceno), la reacción se controla con facilidad al dar lugar a la formación de **1,4-benzoquinona** (comúnmente denominada *quinona*).



hidroquinona
incolora, p.f. 171°C

1,4-benzoquinona
amarilla, p.f. 116°C

(7.44)

La hidroquinona y los compuestos relacionados se emplean en la composición de reveladores fotográficos. Estas sustancias reducen el ion plata que no ha sido expuesto a la luz a plata metálica (y, a su vez, dichas sustancias se oxidan a quinonas). La oxidación de hidroquinonas a quinonas es reversible; dicha interconversión juega un papel importante en varias reacciones biológicas de oxidación-reducción.

7.16 Los fenoles como antioxidantes

Las sustancias sensibles a la oxidación por contacto con el aire, tales como alimentos y aceites lubricantes, pueden protegerse con aditivos fenólicos. En estos casos, los fenoles funcionan como **antioxidantes**. Reaccionan destruyendo los radicales peroxilo (ROO•) e hidroxilo (HO•), los cuales reaccionarían de otra manera con los alquenos presentes en los alimentos y los aceites, provocando su degradación. Los radicales peroxilo e hidroxilo atraen al átomo de hidrógeno fenólico para producir **radicales fenoxilo** más estables que provocan un menor daño de los alquenos (Ecuación 7.45).

Los fenoles son **antioxidantes,** que actúan previniendo la oxidación de sustancias sensibles a la oxidación por contacto con el aire.



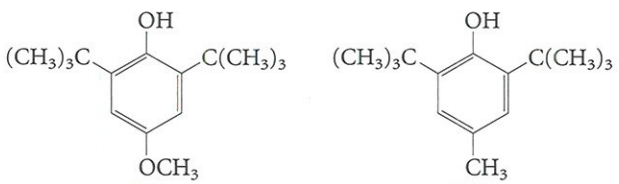
radical hidroxilo

radical fenoxilo

(7.45)

PROBLEMA 7.22 Escriba las estructuras de resonancia que indican cómo el electrón desapareado del radical fenoxilo es capaz de deslocalizarse hacia las posiciones *orto* y *para* (razón por la cual se produce una analogía con las estructuras de resonancia para el anión fenóxido de la p. 214).

Dos antioxidantes fenólicos comerciales son el **BHA** (hidroxianisol butilado) y el **BHT** (hidroxitolueno butilado). El BHA se emplea como antioxidante para alimentos, especialmente en productos cárnicos. El BHT se utiliza no sólo para alimentos, alimentos para animales y aceites vegetales, sino también para aceites lubricantes, caucho sintético y varios plásticos.

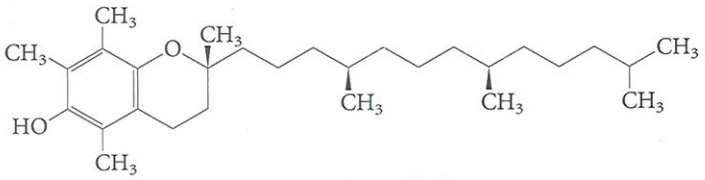


BHA

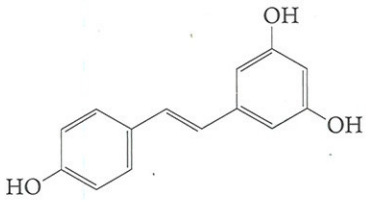
BHT

PROBLEMA 7.23 Escriba una ecuación para la reacción de BHT con el radical hidroxilo.

Los seres humanos y otros animales también utilizan antioxidantes para protegerse frente a fuentes biológicas de radicales peroxilo e hidroxilo. La **vitamina E** (α-tocoferol) es un antioxidante fenólico natural que protege al cuerpo frente a la presencia de radicales libres. Se obtiene fundamentalmente mediante recursos dietéticos, tales como vegetales con hoja, yema de huevo, germen de trigo, aceite vegetal y legumbres. Las deficiencias en vitamina E pueden provocar problemas de vista en bebés prematuros y daño en los nervios de niños más mayores. El **resveratrol** es otro producto fenólico natural que constituye un componente habitual de la dieta humana. Se encuentra en numerosos alimentos entre los que se incluyen los cacahuetes y las uvas. El resveratrol también actúa como antioxidante y se ha estudiado como posible agente químico preventivo del cáncer.



vitamina E (α-tocoferol)

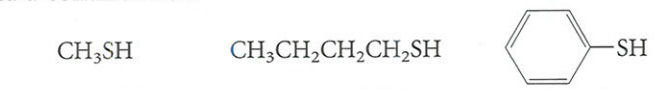


resveratrol

7.17 Tioles: Análogos de azufre de alcoholes y fenoles

El grupo **sulfhidrilo, —SH,** es el grupo funcional de los tioles.

El azufre se encuentra debajo del oxígeno en la tabla periódica y, a menudo, se encuentra formando parte de las estructuras orgánicas. El grupo **—SH,** denominado **grupo sulfhidrilo**, constituye el grupo funcional de los tioles (p. 208). Los tioles se nombran como se indica a continuación:



CH_3SH	$CH_3CH_2CH_2CH_2SH$	
metanotiol (metil mercaptano)	1-butanotiol (*n*-butil mercaptano)	tiofenol (fenil mercaptano)

Los tioles también se denominan **mercaptanos;** sus sales de mercurio se denominan **mercáptidos.**

A veces, los tioles también se denominan **mercaptanos**, un nombre que hace referencia a su reacción con el ion mercurio para dar lugar a la formación de las correspondientes sales de mercurio, denominadas **mercáptidos.**

$$2\ RSH + HgCl_2 \longrightarrow \underset{\text{un mercáptido}}{(RS)_2Hg} + 2\ HCl \qquad \textbf{(7.46)}$$

PROBLEMA 7.24 Dibuje la estructura para:
a. 2-butanotiol.
b. isopropil mercaptano.

Los tioles de alquilo pueden obtenerse a partir de halogenuros de alquilo mediante desplazamiento nucleófilo con el ion sulfhidrilo (Tabla 6.1, entrada 10).

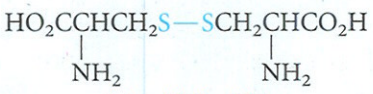
$$R{-}X \quad SH \longrightarrow R{-}SH \quad X \qquad \textbf{(7.47)}$$

Quizás, el factor más distintivo de los tioles es su olor intenso y desagradable. Los tioles $CH_3CH{=}CHCH_2SH$ y $(CH_3)_2CHCH_2CH_2SH$, por ejemplo, son responsables del olor desprendido por la mofeta. El tiol estructuralmente relacionado, $(CH_3)_2C{=}CHCH_2SH$, se ha descubierto recientemente que es el responsable del olor y sabor desagradables de la cerveza cuando se ha encontrado expuesta a la luz solar.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Cabello rizado o liso

El pelo está constituido por una proteína fibrosa denominada **queratina**, la cual, como tal proteína, contiene un inusual elevado porcentaje del aminoácido **cistina** que, a su vez, contiene azufre. El pelo de caballo, por ejemplo, contiene del orden de un 8% de cistina.



cistina (CyS—SCy)

El puente disulfuro de la cistina sirve vara llevar a cabo el entrecruzamiento de las cadenas de aminoácidos que dan lugar al crecimiento de la proteína (Figura 7.2).

La química aplicada para llevar a cabo el alisado o el rizado del cabello implica la química de oxidación-reducción de los enlaces disulfuro (Ecuación 7.49). En primer lugar, se trata el cabello con un agente reductor, el cual rompe los enlaces S—S, convirtiéndose cada azufre en un grupo —SH. Esto hace que desaparezca el entrecruzamiento entre las largas cadenas de proteínas. Una vez reducido el cabello, es posible darle forma y proceder a su alisamiento, si se desea, o a su rizado. Por último, una vez que el cabello ha pasado por los procesos de reducción y moldeado, se trata con un agente oxidante para reestablecer el entrecruzamiento mediante nuevos puentes disulfuro. Los nuevos enlaces disulfuro, que no se encuentran en sus posiciones originales, permiten que el cabello adquiera su nuevo aspecto.

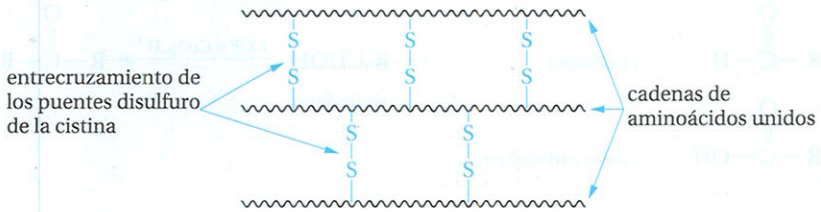


FIGURA 7.2
Estructura esquemática del cabello.

Los tioles son más ácidos que los alcoholes. El pK_a del etanotiol, por ejemplo, es de 10,6, mientras que el del etanol es de 15,9. Por tanto, los tioles reaccionan con una base en medio acuoso para dar lugar a **tiolatos**.



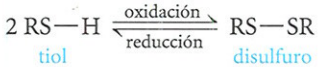
un tiolato de sodio

(7.46)

PROBLEMA 7.25 Escriba una ecuación para la reacción del etanotiol (CH_3CH_2SH) con:

a. KOH. b. $CH_3CH_2O^-Na^+$. c. $HgCl_2$.

Los tioles son fácilmente oxidables a **disulfuros**, compuestos que contienen un enlace S—S, cuando se emplean agentes oxidantes suaves tales como peróxido de hidrógeno o yodo. Un proceso natural de formación de disulfuros, cuyo olor le resulte probablemente familiar al lector, consiste en la formación de disulfuro de alilo ($CH_2{=}CHCH_2S{-}SCH_2CH{=}CH_2$), que es el compuesto responsable del olor del ajo fresco*.



tiol disulfuro

(7.47)

La reacción que se muestra en la Ecuación 7.49 puede ser reversible empleando varios agentes reductores. Dado que las proteínas contienen puentes disulfuro, dichas reacciones de oxidación-reducción reversibles pueden utilizarse para manipular las formas tridimensionales de las proteínas.

Los **disulfuros** son compuestos que contienen enlaces S—S.

*El ajo procede de la planta de la familia *Allium*, de donde toma su nombre el grupo *alilo*.

RESUMEN DE REACCIONES

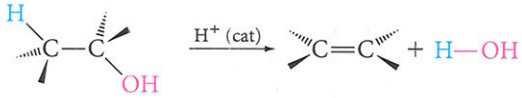
1. Alcoholes

a. Conversión a alcóxidos (Sección 7.6)

$$2\ RO{-}H + 2\ Na \longrightarrow 2\ RO^- Na^+ + H_2$$

$$RO{-}H + NaH \longrightarrow RO^- Na^+ + H_2$$

b. Deshidración a alquenos (Sección 7.8)



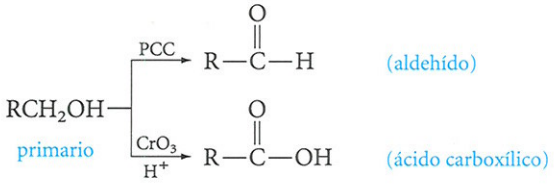
c. Conversión a halogenuros de alquilo (secciones 7.9-7.10)

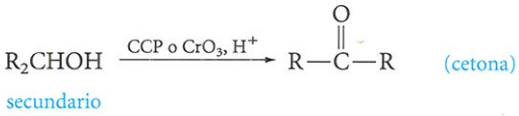
$$R{-}OH \quad HX \longrightarrow R{-}X \quad H_2O\ (X{=}Cl, Br, I)$$

$$R{-}OH \quad SOCl_2 \longrightarrow R{-}Cl \quad HCl \quad SO_2$$

$$3\ R{-}OH \quad PX_3 \longrightarrow 3\ R{-}X \quad H_3PO_3\ (X{=}Cl, Br)$$

d. Oxidación (Sección 7.12)



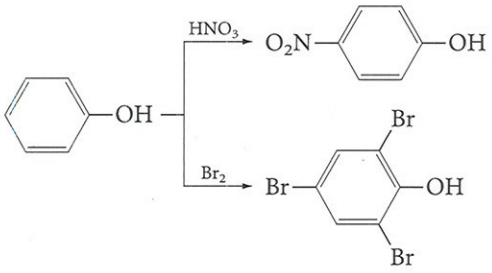


2. Fenoles

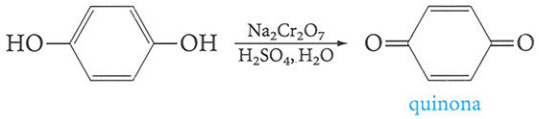
a. Preparación de fenóxidos (Sección 7.6)

$$ArO{-}H \quad NaOH \longrightarrow ArO\ Na \quad H_2O$$

b. Sustitución electrófila aromática (Sección 7.14)



c. Oxidación a quinonas (Sección 7.15)



3. Tioles

a. Conversión a tiolatos (Sección 7.17)

$$RS{-}H + NaOH \longrightarrow RS^- Na^+ + H_2O$$

tiol — tiolato

b. Oxidación a disulfuros (Sección 7.17)

$$2\ RSH \xrightarrow{\text{oxidación}} RS{-}SR$$

tiol — disulfuro

PROBLEMAS ADICIONALES

Nomenclatura y estructura de los alcoholes

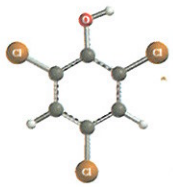
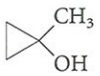
7.26 Nombre cada uno de los siguientes alcoholes:

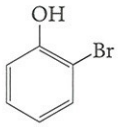
a. $CH_3CH_2CH(OH)CH_2CH_3$.
b. $(CH_3)_2CHCH(OH)CH_2CH_3$.
c. $CH_3CH(Cl)CH(OH)CH_2CH_3$.
d. $CH_3CH(Cl)CH_2CH(OH)CH_3$.

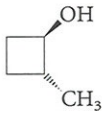
7.27 Escriba la fórmula estructural de cada uno de los siguientes compuestos:

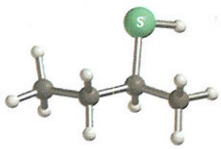
a. 2,2-dimetil-1butanol.
b. *p*-bromofenol.
c. 2,3-pentanodiol.
d. 2-feniletanol.
e. etóxido de sodio.
f. 1-metilciclopentanol.
g. *cis*-2-metilciclopentanol.
h. (*S*)-2-butanotiol.
i. 2-metil-2-propan-1-ol.
j. 2-ciclohexanol.

7.28 Nombre cada uno de los siguientes compuestos:

a. $CH_3C(CH_3)_2CH(OH)CH_3$.
b. $CH_3CHBrC(CH_3)_2OH$.
c.

d.


e.


f.


g. $CH_3CH{=}CHCH_2OH$.
h.


i. $HOCH_2CH(OH)CH(OH)CH_2OH$.
j. $(CH_3)_2CHO^-K^+$.

7.29 Explique por qué cada uno de los siguientes nombres son incorrectos e indique el nombre correcto correspondiente:

a. 2-etil-1propanol.
b. 2,2-dimetil-3-butanol.
c. 1-propeno-3-ol.
d. 2-cloro-4-pentanol.
e. 3,6-dibromofenol.

7.30 El timol es un aceite antibactericida que se obtiene del tomillo (*Thymus vulgaris*). El nombre, según la IUPAC, de este compuesto es 2-isopropil-5metilfenol. Dibuje la estructura del timol.

Propiedades de los alcoholes

7.31 Clasifique los alcoholes recogidos en los apartados a, d, g, i, y j del Problema 7.27, como primarios, secundarios y terciarios.

7.32 Ordene los compuestos en cada uno de los apartados siguientes en orden creciente de sus solubilidades en agua y explique brevemente la respuesta:

a. etanol, cloruro de etilo, 1-hexanol.
b. 1-pentanol, 1,5-pentanodiol, $HOCH_2(CHOH)_3CH_2OH$.

Reacciones ácido-base de alcoholes y tioles

7.33 Los siguientes tipos de compuestos orgánicos son bases de Lewis. Escriba una ecuación que indique cómo reaccionaría cada uno de ellos con la especie H^+:

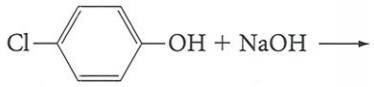
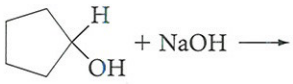
a. éter, $R\ddot{O}R$. **b.** amina, $R_3N:$. **c.** cetona, $R_2C{=}\ddot{O}$.

7.34 Ordene los siguientes compuestos en orden creciente de su acidez, y explique las razones por las cuales ha elegido ese orden: ciclohexanol, fenol, *p*-nitrofenol, 2-clorociclohexanol.

7.35 Entre el *t*-butóxido de potasio y el etóxido de potasio, ¿cuál es la base más fuerte? (*Nota:* utilice los datos recogidos en la Tabla 7.2).

7.36 Complete cada una de las siguientes ecuaciones:

a. $CH_3CH(OH)CH_2CH_3 + K \longrightarrow$ **b.** $(CH_3)_2CHOH + NaH \longrightarrow$

c.  **d.** 

e. $CH_3CH{=}CHCH_2SH + NaOH \longrightarrow$

7.37 Explique por qué las respuestas obtenidas en los apartados c, d y e del Problema 7.36 son consistentes con los valores de pK_a para los ácidos reactantes y los productos ácidos (véanse las ecuaciones 7.14, 7.15 y 7.48).

Deshidratación de alcoholes catalizada por ácidos

7.38 Indique las estructuras de todos los posibles productos de las reacciones de deshidratación catalizadas por ácido para los siguientes reactivos. Si resultase posible obtener más de un alqueno, indique cuál de ellos se formaría en mayor cantidad:

a. ciclopentanol. **b.** 1-metilciclopentanol.
c. 2-butanol. **d.** 2-feniletanol.

7.39 Explique por qué la reacción que se muestra en la Ecuación 7.19 tiene lugar mucho más fácilmente que la reacción siguiente:
$(CH_3)_3C{-}OH \rightleftharpoons (CH_3)_3C^+ + HO^-$. (Es decir, ¿por qué es necesario protonar el alcohol antes de que pueda tener lugar la ionización?).

7.40 Dibuje un diagrama de energías de reacción para la deshidratación del alcohol *terc*-butílico (Ecuación 7.21). Indique en el diagrama las etapas que se recogen en las ecuaciones 7.18-7.20.

7.41 Escriba todas las etapas presentes en el mecanismo para la Ecuación 7.24, mostrando cómo se forma cada producto.

Halogenuros de alquilo a partir de alcoholes

7.42 Aunque la reacción mostrada en la Ecuación 7.26 tiene lugar más rápidamente que la reacción que se muestra en la Ecuación 7.28, el rendimiento de la primera en el producto obtenido es menor. El rendimiento en cloruro de *t*-butilo es de sólo el 80%, mientras que el rendimiento en cloruro de *n*-butilo está cercano al 100%. ¿Cuál es el coproducto que se forma en la Ecuación 7.26? y ¿mediante qué mecanismo se forma?, ¿por qué *no* se forma un coproducto similar en el caso de la Ecuación 7.28?

7.43 El tratamiento de 3-buten-2-ol con ácido clorhídrico concentrado da lugar a una mezcla de dos productos de reacción, 3-cloro-1-buteno y 1-cloro-2-buteno. Escriba un mecanismo de reacción que explique cómo se forman ambos productos.

La síntesis orgánica y las reacciones de los alcoholes

7.44 Escriba una ecuación para cada una de las siguientes reacciones:

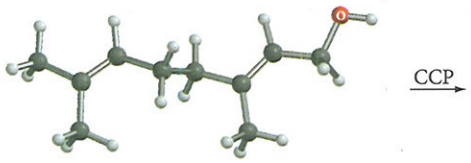
a. 2-metil-2-butanol + HCl. **b.** 3-pentanol + Na. **c.** ciclohexanol + PBr_3.
d. 2-feniletanol + $SOCl_2$. **e.** 1-metilciclopentanol + H_2SO_4, calor. **f.** etilenglicol + $HONO_2$.
g. 1-octanol + HBr + $ZnBr_2$. **h.** 1-pentanol + NaOH en disolución acuosa. **i.** 1-pentanol + CrO_3, H^+.
j. 2-clorohexiletanol + CCP.

7.45 Escriba una ecuación para cada una de las siguientes síntesis que tienen lugar en dos etapas:

a. ciclohexeno a ciclohexanona. **b.** 1-clorobutano a butanol. **c.** 1-butanol a 1-butanotiol.

Reacciones de oxidación de alcoholes, fenoles y tioles

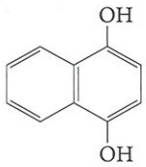
7.46 El alcohol citronelol es un terpeno que se encuentra en el aceite de rosas. El producto que se obtiene cuado el citronelol se oxida con clorocromato de piridinio (CCP) es un componente del aceite de limón. Dibuje la estructura del producto obtenido al oxidar citronelol con CCP.

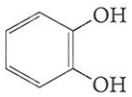


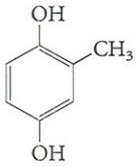
citronelol

7.47 ¿Qué producto cabe esperarse a partir de la oxidación de colesterol con CrO_3 y H^+? (véase la p. 223 para obtener la fórmula del colesterol).

7.48 Dibuje la estructura de la quinona que cabe esperarse para la oxidación de:

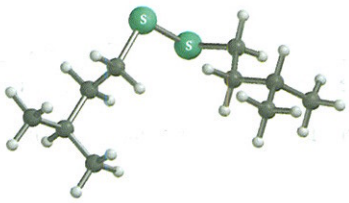
a. 

b. 

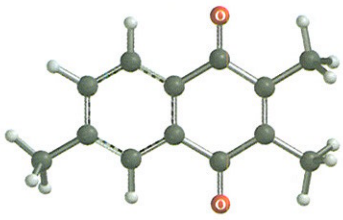
c. 

7.49 El disulfuro de dimetilo, $CH_3S—SCH_3$, se encuentra en la composición de las secreciones vaginales de las hembras de los hámsteres y actúa como sustancia de atracción para los machos. Escriba una ecuación para la síntesis de dicho compuesto a partir de metanotiol.

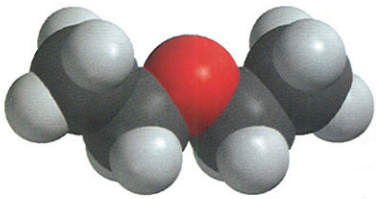
7.50 El disulfuro que se muestra a continuación es un componente de la olorosa secreción de los visones. Describa un proceso de síntesis para este disulfuro, partiendo de 3-metil-1-butanol.



7.51 La 2,3,6-trimetil-1,4-naftoquinona (TMNQ) es una quinona que se ha aislado recientemente a partir de las hojas de tabajo y se demostró su efecto retardante en el metabolismo de la dopamina, un neurotransmisor cuya carencia está relacionada con el mal de Parkinson. ¿Cuál es la estructura de la hidroquinona cuya oxidación produce la TMNQ?



TMNQ



Éter dietílico ($CH_3CH_2OCH_2CH_3$)

8.1 Nomenclatura de los éteres

8.2 Propiedades físicas de los éteres

8.3 Los éteres como disolventes

8.4 El reactivo de Grignard: Un compuesto organometálico

8.5 Preparación de éteres

8.6 Ruptura de éteres

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

El éter y la anestesia

8.7 Epóxidos (oxiranos)

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

El epóxido de la polilla gitana (*gypsy moth*)

8.8 Reacciones de los epóxidos

8.9 Éteres cíclicos

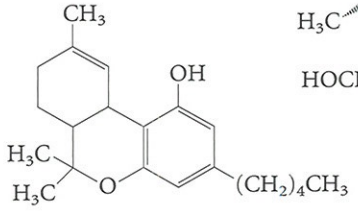
Ponga en marcha el motor de su vehículo. El éter dietílico es el componente más inflamable presente en los combustibles líquidos.



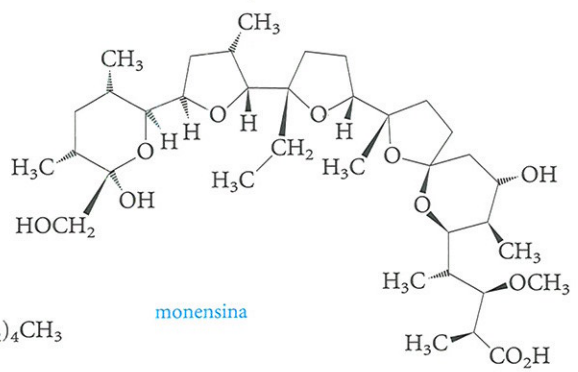
8

Éteres y epóxidos

Para muchas personas, la palabra *éter* se encuentra asociada al bien conocido como anestésico general (véase el apartado *Unas palabras acerca de...* El éter y la anestesia, un poco más adelante dentro de este mismo capitulo). El *éter* también es un ingrediente habitual presente en la composición del fluido combustible para los motores de los vehículos. Sin embargo, este es sólo uno de los miembros pertenecientes al tipo de compuestos conocidos como **éteres**. El antibiótico natural monesina y la feromona disparlure (véase el apartado *Unas palabras acerca de...* El epóxido de la polilla gitana, más adelante en este mismo capítulo) contienen el grupo funcional éter. La droga tetrahidrocannabinol (THC), el componente activo de la marihuana, contiene un éter cíclico en su estructura. Entre los éteres sintéticos se incluyen el aditivo de la gasolina MTBE (p. 240) y el óxido de etileno, que es el precursor del etilenglicol fabricado a escala industrial, el cual se utiliza como anticongelante y como materia prima para la fabricación de poliésteres (Capítulo 14).



tetrahidrocannabinol (THC)



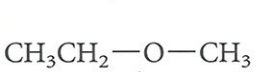
monensina

Todos los éteres son compuestos en los cuales se encuentran unidos dos grupos orgánicos a un único átomo de oxígeno. La fórmula general para los éteres es R—O—R′, donde R y R′ pueden ser grupos idénticos o diferentes entre sí, pudiendo ser cada uno de ellos grupos alquilo o arilo. En el caso del anestésico general, ambos grupos R y R′ son grupos etilo CH_3CH_2—O—CH_2CH_3. En este capítulo se estudiarán las propiedades físicas y químicas de los éteres. Sus excelentes propiedades como disolventes se aplican a la preparación de reactivos de Grignard, compuestos organometálicos con enlaces carbono–magnesio. Se prestará una especial atención a los **epóxidos**, éteres cíclicos formados por anillos de tres componentes que presentan importantes aplicaciones industriales.

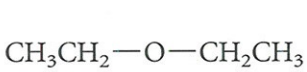
Los **éteres** son compuestos que presentan dos grupos orgánicos unidos a un único átomo de oxígeno. Los **epóxidos** son éteres cíclicos formados por anillos de tres componentes.

8.1 Nomenclatura de los éteres

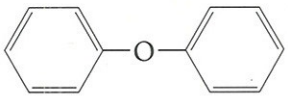
Los éteres habitualmente se nombran dando el nombre de cada grupo alquilo o arilo, en orden alfabético, seguidos de la terminación *éter*.



etil metil éter

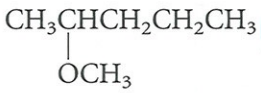


éter dietílico (a veces se omite el pefijo *di-*)

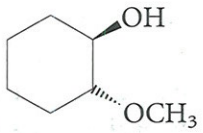


éter difenílico

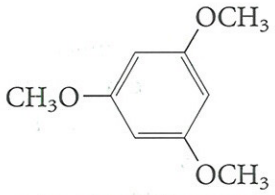
En el caso de éteres con estructuras más complejas, resulta necesario nombrar el grupo —OR como si se tratase de un **grupo alcoxi**. Según el sistema de la IUPAC, el grupo alcoxi más pequeño se nombra como si se tratase de un sustituyente.



2-metoxipentano



trans-2-metoxiciclohexanol

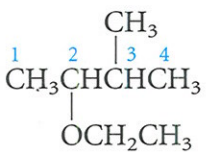


1,3,5-trimetoxibenceno

EJEMPLO 8.1

Indique el nombre correcto para el compuesto $CH_3CHCH(CH_3)_2$ (con OCH_2CH_3 sobre el segundo carbono).

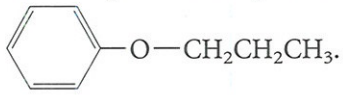
SOLUCIÓN

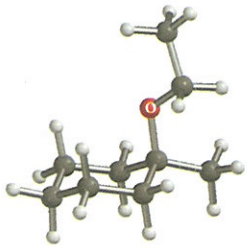


2-etoxi-3-metilbutano

PROBLEMA 8.1 Indique el nombre correcto para los compuestos:

a. $(CH_3)_2CHOCH_3$.

b. 

c. 

PROBLEMA 8.2 Escriba la fórmula estructural para los siguientes compuestos:

a. éter dicloropropílico.

b. 2-metoxioctano.

8.2 Propiedades físicas de los éteres

Los éteres son sustancias incoloras con olores característicos, relativamente agradables. Presentan puntos de ebullición más bajos que los correspondientes alcoholes con el mismo número de átomos de carbono. De hecho, un éter presenta casi el mismo punto de ebullición que el hidrocarburo correspondiente, si se reemplazase el átomo de oxígeno del éter por un grupo —CH_2—. Los datos recogidos en la Tabla 8.1 ilustran estos aspectos.

TABLA 8.1 PROPIEDADES DE LOS ALCOHOLES, ÉTERES E HIDROCARBUROS DE PESOS MOLECULARES SIMILARES

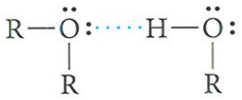
Compuesto	Fórmula	p.e.	peso molecular	Solubilidad en agua (g/100 mL, 20°C)
1-butanol	$CH_3CH_2CH_2OH$	118°C	74	7,9
éter dietílico	$CH_3CH_2—O—CH_2CH_3$	35°C	74	7,5
pentano	$CH_3CH_2—CH_2—CH_2CH_3$	36°C	72	0,03

Debido a su estructura (no presenta enlaces O—H), las moléculas de éter no pueden formar enlaces puente de hidrógeno entre sí. Este hecho explica por qué la temperatura de ebullición es muy inferior a la de sus alcoholes isoméricos*.

PROBLEMA 8.3 Escriba la estructura para cada uno de los siguientes *isómeros*, y ordénelas en orden decreciente de su punto de ebullición: 3-metoxi-1-propanol, 1,2-dimetoxietano, 1,4-butanodiol.

*Aunque los éteres son ligeramente más polares que los alcanos, las principales fuerzas de atracción entre las moléculas de éter son fuerzas de van der Waals (véase la Sección 2.7).

A pesar de que los éteres no pueden formar puentes de hidrógeno entre sus moléculas, sí son capaces de formarlos con los alcoholes:



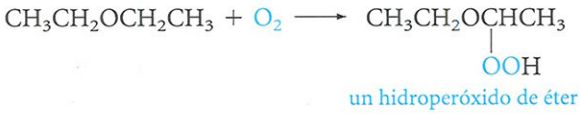
Por esta razón, los alcoholes y los éteres normalmente resultan ser mutuamente solubles. Los éteres de bajo peso molecular, tales como el éter dimetílico, son bastante solubles en agua. De la misma manera, la modesta solubilidad del éter dietílico en agua resulta similar a la de su isómero 1-butanol (véase la Tabla 8.1), ya que cada uno de ellos puede formar puentes de hidrógeno con las moléculas del agua. Los éteres son menos densos que el agua.

8.3 Los éteres como disolventes

Los éteres son compuestos relativamente inertes. Normalmente no reaccionan con ácidos diluidos, ni con bases diluidas, ni siquiera con los agentes oxidantes o reductores habituales. Tampoco reaccionan con sodio metálico, una propiedad que los diferencia de los alcoholes. Su comportamiento inerte en general, unido al hecho de que la mayoría de los compuestos orgánicos son solubles en éter, hace de ellos disolventes excelentes en los que llevar a cabo las reacciones orgánicas.

Los éteres también se emplean con frecuencia para extraer compuestos orgánicos de sus fuentes naturales. El éter dietílico es particularmente bueno para estos propósitos. Su bajo punto de ebullición hace que su separación del extracto sea sencilla y puede recuperarse fácilmente por destilación. Sin embargo, es una sustancia altamente inflamable, y no debe emplearse si en el laboratorio están presentes llamas.

Los éteres que se han empleado durante mucho tiempo en el laboratorio, abiertos a la atmósfera, pueden contener peróxidos orgánicos como resultado de su oxidación con el aire.



(8.1)

un hidroperóxido de éter

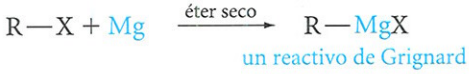
Estos peróxidos son explosivos y deben eliminarse antes de utilizar el éter de una forma segura. Se emplean tiras de papel de detección de peróxidos y, una vez detectados, se agitan junto con una disolución acuosa de sulfato ferroso ($FeSO_4$) para destruir los peróxidos por reducción.

8.4 El reactivo de Grignard: Un compuesto organometálico

Uno de los ejemplos más relevantes del poder de solvatación de los éteres puede encontrarse en la preparación de **reactivos de Grignard**. Estos reactivos, que se emplean muy frecuentemente en síntesis orgánica, fueron descubiertos por el químico francés Victor Grignard [pronunciado "griñard"]. En 1912 recibió el premio Nobel por esta contribución a la síntesis en química orgánica*.

Los **reactivos de Grignard** son halogenuros de alquil- o arilmagnesio.

Grignard observó que cuando se agitan limaduras de magnesio con un halogenuro de alquilo o de arilo en disolución de éter, se produce una reacción exotérmica. El magnesio, que es insoluble en éter, desaparece a medida que reacciona con el halogenuro para dar lugar a una disolución de reactivo de Grignard soluble en éter.



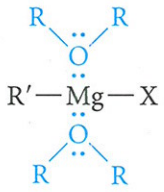
(8.2)

un reactivo de Grignard

*Para conocer un poco de historia acerca de cómo descubrió Grignard estos reactivos puede verse D. Hodson, *Chemistry in Britain* **1987**, 141-142.

El enlace carbono–halógeno se rompe, y tanto el grupo alquilo como el halógeno dan lugar a la formación de enlaces con el magnesio.

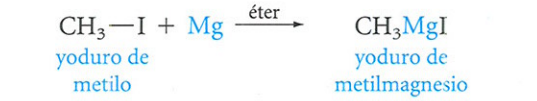
Aunque el éter se utiliza como disolvente para esta reacción, normalmente no aparece como parte de la estructura del reactivo de Grignard, pero juega un papel muy importante en la misma. Los pares de electrones desapareados presentes en el oxígeno del éter contribuyen a estabilizar el magnesio mediante coordinación.



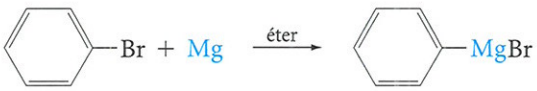
El éter estabiliza un reactivo de Grignard actuando como base de Lewis.

Los dos éteres más comúnmente empleados en la preparación de reactivos de Grignard son el éter dietílico y el éter cíclico tetrahidrofurano, cuya abreviatura es THF (p. 247). El reactivo de Grignard no se formará, a menos que el éter se encuentre escrupulosamente seco, totalmente libre de trazas de agua o de alcoholes.

Los reactivos de Grignard se denominan como se muestra a continuación en las siguientes ecuaciones:



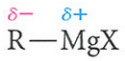
yoduro de metilo — yoduro de metilmagnesio **(8.3)**



bromobenceno — bromuro de fenilmagnesio **(8.4)**

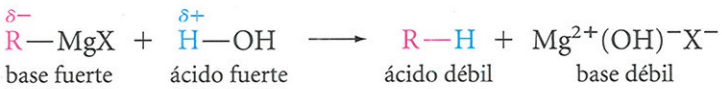
Nótese que no existe espacio entre el nombre del grupo orgánico y la palabra magnesio, aunque sí va separado del nombre del halogenuro.

Los reactivos de Grignard normalmente reaccionan si el grupo alquilo o arilo se encuentra cargado negativamente (es un carbanión) y el átomo de magnesio se encuentra cargado positivamente.



Un **carbanión** es un grupo alquilo o arilo con carga negativa sobre el átomo de carbono. Los carbaniones son bases fuertes.

Los ***carbaniones** son bases fuertes.* Se trata de las bases conjugadas de los hidrocarburos, los cuales son ácidos muy débiles. No resulta sorpendente, por tanto, que los reactivos de Grignard reaccionen vigorosamente incluso con un ácido tan débil como el agua, o con cualquier otro compuesto con enlaces OH, SH o NH.



base fuerte — ácido fuerte — ácido débil — base débil **(8.5)**

Esta reacción es la causa de por qué el éter que se emplea como disolvente para el reactivo de Grignard *debe estar escrupulosamente exento de agua o de alcohol.*

PROBLEMA 8.4 Escriba una ecuación para las siguientes reacciones entre:

a. yoduro de metilmagnesio y agua.
b. bromuro de fenilmagnesio y metanol.

EJEMPLO 8.2

¿Es posible preparar un reactivo de Grignard a partir de $HOCH_2CH_2CH_2Br$ y magnesio?

SOLUCIÓN No. Cualquier posible reactivo de Grignard formado sería inmediatamente destruido por la presencia de protones del grupo OH. Los reactivos de Grignard y los grupos hidroxilo son incompatibles en una misma molécula.

PROBLEMA 8.5 ¿Sería posible o imposible preparar un reactivo de Grignard a partir de $CH_3OCH_2CH_2CH_2Br$? Explique la respuesta.

La reacción de un reactivo de Grignard con agua puede resultar de gran utilidad. Por ejemplo, si se emplea agua pesada (D_2O), el deuterio (un isótopo del hidrógeno) puede sustituirse por un halógeno.



p-bromotolueno — bromuro de *p*-tolilmagnesio — *p*-deuteriotolueno **(8.6)**

Esta es una vía de gran utilidad para introducir un isótopo marcador en un compuesto orgánico*.

EJEMPLO 8.3

Indique cómo preparar CH_3CHDCH_3 a partir de $CH_2{=}CHCH_3$.

SOLUCIÓN

$$CH_2{=}CHCH_3 \xrightarrow{HBr} \underset{\displaystyle Br}{CH_3CHCH_3} \xrightarrow[éter]{Mg} \underset{\displaystyle MgBr}{CH_3CHCH_3} \xrightarrow{D_2O} CH_3CHDCH_3$$

PROBLEMA 8.6 Indique como preparar CH_3CHDCH_3 a partir de $(CH_3)_2CHOH$.

Los reactivos de Grignard son **compuestos organometálicos**; contienen un enlace carbono–metal. Se conocen muchos otros tipos de compuestos organometálicos. Los acetiluros (Ecuación 3.53), por ejemplo, actúan de manera similar a los reactivos de Grignard durante sus reacciones. Los compuestos de **organolitio**, los cuales pueden prepararse de manera similar a los reactivos de Grignard, resultan de gran utilidad en síntesis orgánica.

Los **compuestos organometálicos** son compuestos orgánicos que contienen un enlace carbono-metal.

$$\overset{\delta+}{R}\!-\!\overset{\delta-}{X} + 2\,Li \xrightarrow{éter} \underset{\text{un alquillitio}}{\overset{\delta-}{R}\!-\!\overset{\delta+}{Li}} + Li^+X^- \qquad \textbf{(8.7)}$$

*Un isótopo marcador sirve como "una etiqueta" que permite a los químicos obtener información acerca de algunas cosas como los mecanismos y las velocidades de reacción. Véase la Sección 9.16 para encontrar un ejemplo más detallado acerca de cómo se han empleado marcadores de deuterio para determinar mecanismos de reacción.

PROBLEMA 8.7 Escriba una ecuación para llevar a cabo la preparación de los siguientes compuestos:

a. propillitio. b. acetiluro de 1-butino.

Y para la reacción de cada uno de ellos con D_2O.

Posteriormente, en este capítulo y posteriores de este libro, se estudiarán ejemplos de la utilidad de los reactivos organometálicos en síntesis orgánica.

8.5 Preparación de éteres

El éter industrial más importante es el éter dietílico. Se prepara a partir de etanol y ácido sulfúrico.

$$\underset{\text{etanol}}{CH_3CH_2OH} + HOCH_2CH_3 \xrightarrow[140°C]{H_2SO_4} \underset{\text{éter dietílico}}{CH_3CH_2OCH_2CH_3} + H_2O \qquad \textbf{(8.8)}$$

Nótese que el etanol puede deshidratarse en presencia de ácido sulfúrico para dar lugar a la formación de etileno (Ecuación 7.17) o éter dietílico (Ecuación 8.8). Desde luego, las condiciones de reacción son diferentes en cada caso. Estas reacciones constituyen un buen ejemplo de la importancia del control de las condiciones de operación y de la necesidad de especificar dichas condiciones en las ecuaciones correspondientes.

PROBLEMA 8.8 La reacción de la Ecuación 7.17 tiene lugar mediante un mecanismo E2 (revise las ecuaciones 7.22 y 7.23). ¿Mediante qué mecanismo tiene lugar la reacción de la Ecuación 8.8?

Aunque puede adaptarse para otros éteres, el método propuesto alcohol–ácido sulfúrico es el más empleado habitualmente para dar lugar a la formación de éteres simétricos a partir de alcoholes primarios.

PROBLEMA 8.9 Escriba una ecuación para la síntesis de éter propílico a partir 1-propanol.

La producción industrial de *t*-butil metil éter ha venido siendo importante a lo largo de los últimos años. En 2002, el consumo mundial de MTBE fue del orden de unos 7000 millones de galones (31,5 millones de m^3). El MTBE, con un índice de octano de 110, se utiliza para aumentar el índice de octano de las gasolinas no aditivadas con plomo*. Se prepara mediante la adición de metanol a 2-metilpropeno catalizada por ácido. La reacción es similar a la de hidratación de alquenos (Sección 3.7.b). La única diferencia reside en que el alcohol, metanol, se utiliza como nucleófilo en lugar del agua.

$$\underset{\text{metanol}}{CH_3OH} + \underset{\text{2-metilpropeno}}{CH_2{=}C(CH_3)_2} \xrightarrow{H^+} \underset{\textit{t}\text{-butil metil éter}}{CH_3O{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}{-}CH_3} \qquad \textbf{(8.9)}$$

*Véase el apartado *Unas palabras acerca de...* El petróleo, la gasolina y el índice de octano en la p. 108.

PROBLEMA 8.10 Escriba las etapas correspondientes al mecanismo de reacción para la Ecuación 8.9 (véanse las ecuaciones 3.18 y 3.20).

La **síntesis de Williamson** es el método más importante a escala de laboratorio para la síntesis de éteres asimétricos, y recibe su nombre del químico británico que la ideó. Este método tiene lugar en dos etapas, las cuales ya se han estudiado en este libro. Durante la primera etapa, se produce la conversión de un alcohol a su alcóxido correspondiente mediante el tratamiento con un metal reactivo (sodio o potasio) o mediante un hidruro metálico (véanse las ecuaciones 7.12 y 7.13). Durante la segunda etapa, tiene lugar un desplazamiento S_N2 entre el alcóxido y un halogenuro de alquilo (véase la entrada 2 de la Tabla 6.1). La síntesis de Williamson se resume según las siguientes ecuaciones generales.

$$2\,ROH + 2\,Na \longrightarrow 2\,RO^-Na^+ + H_2 \qquad \textbf{(8.10)}$$

$$RO^-Na^+ + R'—X \longrightarrow ROR' + Na^+X^- \qquad \textbf{(8.11)}$$

Dado que la segunda etapa es una reacción S_N2, el proceso ve favorecido si el grupo R′ del halogenuro de alquilo es primario, mientras que no tiene lugar en absoluto si el grupo R′ es terciario.

EJEMPLO 8.4

Escriba una ecuación para la síntesis de $CH_3OCH_2CH_2CH_3$, empleando el método de Williamson.

SOLUCIÓN Existen dos posibilidades, dependiendo de cual sea el alcohol y cual sea el halogenuro de alquilo empleados.

$CH_3OCH_2CH_2CH_3$ a partir de $CH_3O^-Na^+ + XCH_2CH_2CH_3$ o $CH_3OCH_2CH_2CH_3$ a partir de $CH_3X + Na^+{}^-OCH_2CH_2CH_3$

Las ecuaciones son:

$$2\,CH_3OH + 2\,Na \longrightarrow 2\,CH_3O^-Na^+ + H_2$$

$$CH_3O^-Na^+ + CH_3CH_2CH_2X \longrightarrow CH_3OCH_2CH_2CH_3 + Na^+X^-$$

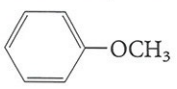
o

$$2\,CH_3CH_2CH_2OH + 2\,Na \longrightarrow 2\,CH_3CH_2CH_2O^-Na^+ + H_2$$

$$CH_3CH_2CH_2O^-Na^+ + CH_3X \longrightarrow CH_3CH_2CH_2OCH_3 + Na^+X^-$$

X normalmente es Cl, Br o I.

PROBLEMA 8.11 Escriba las ecuaciones para la síntesis de los siguientes éteres mediante el método de Williamson.

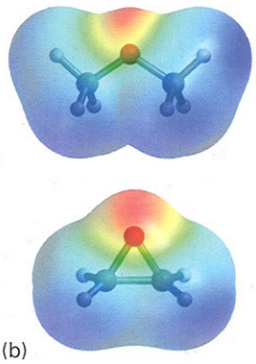
a. 

b. $(CH_3)COCH_3$ (*Recuerde*: la segunda etapa tiene lugar mediante un mecanismo S_N2).

8.6 Ruptura de éteres

FIGURA 8.1

Mapa de potencial electrostático para (a) éter dimetílico y (b) óxido de etileno, donde se muestra la zona más rica en electrones (en rojo) característica del átomo de oxígeno.



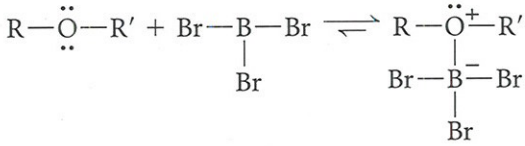
(a)

(b)

Los éteres presentan pares de electrones desapareados sobre el átomo de oxígeno y, por tanto, se comportan como bases de Lewis (Figura 8.1). Son capaces de reaccionar con ácidos próticos fuertes y con ácidos de Lewis, tales como los halogenuros de boro.

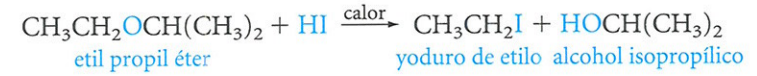


(8.12)



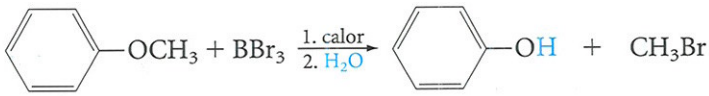
(8.13)

Estas reacciones resultan similares a la reacción de los alcoholes con ácidos fuertes (Ecuación 7.18). Si los grupos alquilo R y/o R′ son primarios o secundarios, el enlace con el oxígeno puede romperse por reacción con un nucleófilo fuerte, tal como I^- o Br^-, (mediante un proceso S_N2). Por ejemplo:



etil propil éter — yoduro de etilo — alcohol isopropílico

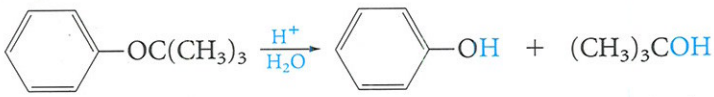
(8.14)



anisol — fenol — bromuro de metilo

(8.15)

Si R o R′ son terciarios, no resulta necesaria la presencia de un nucleófilo fuerte ya que la reacción puede transcurrir mediante un mecanismo S_N1 (o un mecanismo E1).



t-butil fenil éter — fenol — alcohol *t*-butílico (y $(CH_3)_2C{=}CH_2$)

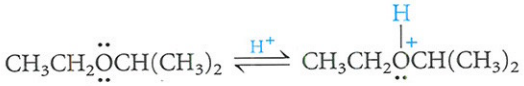
(8.16)

El resultado neto de estas reacciones es la **ruptura** del éter por uno de los enlaces C—O. La ruptura de éteres es una reacción útil para determinar la estructura de éteres naturales complejos, ya que permite romper una molécula larga en moléculas más manejables por tratarse de fragmentos más pequeños.

EJEMPLO 8.5

Escriba las etapas integrantes del mecanismo de la ecuación 8.14.

SOLUCIÓN En primer lugar, se protona el éter en presencia del ácido:



ion oxonio



El Dr. William T. G. Morton, haciendo pública la primera demostración de anestesia con éter.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

El éter y la anestesia

Con anterioridad a los años 1840, los dolores durante las intervenciones quirúrgicas se aliviaban empleando diferentes métodos (asfixia parcial, presión sobre los nervios, administración de narcóticos o alcohol), pero en definitiva suponía más una tortura someterse a una intervención quirúrgica que padecer una enfermedad. El uso moderno de la anestesia durante una intervención ha cambiado totalmente. La anestesia es fruto del trabajo de varios médicos a lo largo de la mitad del siglo diecinueve. Durante las primeras tentativas se utilizaron óxido nitroso, éter o cloroformo. Quizás la práctica más conocida de las tres fuese la de eliminar un tumor de la mandíbula de un paciente anestesiado con éter, la cual se llevó a cabo por un dentista de Boston, William T. G. Morton, en 1846.

Las anestesias se consideran según dos categorías principales: general y local. Las **anestesias generales** normalmente se administran para conseguir tres objetivos: insensibilidad al dolor (analgésico), pérdida de consciencia y relajación muscular. Mediante inhalación, se administran gases como óxido nitroso o ciclopropano y líquidos volátiles como el éter, aunque también se administran otros anestésicos generales, como los barbitúricos, mediante inyección intravenosa.

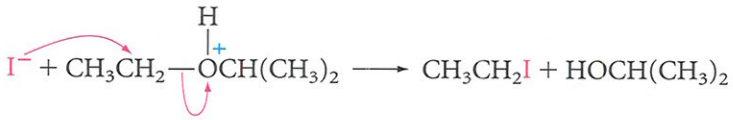
El mecanismo exacto por el cual los anestésicos afectan al sistema nervioso central no es completamente conocido. La pérdida de consciencia puede ser el resultado de varios factores: cambio de propiedades en las membranas celulares de los nervios, supresión de ciertas reacciones enzimáticas y solubilidad del anestésico en las membranas lipídicas.

Un buen anestésico por inhalación debería vaporizarse rápidamente y presentar una solubilidad adecuada en sangre y tejidos. También debería ser estable, inerte, no inflamable, potente y mínimamente tóxico. Debería presentar un olor aceptable y causar efectos colaterales mínimos, tales como náuseas o vómitos. No se ha desarrollado todavía un anestésico que reuna *todas* estas especificaciones. A pesar de que el **éter dietílico** quizás sea el anestésico general para personas que mejor se conoce, presenta varios problemas (inflamabilidad, efectos colaterales relacionados con vómitos o náuseas y una actividad relativamente lenta). Sin embargo, resulta bastante potente, produce buenos efectos analgésicos y relajación muscular. Hoy en día, la utilización de éter resulta bastante limitada, fundamentalmente debido a sus indeseables efectos colaterales. En la actualidad, el anestésico por inhalación que más se asemeja al anestésico ideal es el **halotano**, $CF_3CHBrCl$, pero también se utilizan éteres halogenados como el **enflurano**, $CF_2H—O—CF_2CHClF$.

Los anestésicos locales se aplican, bien sobre la superficie del cuerpo, bien inyectados en una zona cercana a los nervios para insensibilizar al dolor una región concreta del cuerpo. El anestésico, de este tipo, mejor conocido es la procaína (Novocaína), un amino éster aromático (véase la sección *Unas palabras acerca de...* La morfina y otras drogas con contenido en nitrógeno, en la p. 402).

El descubrimiento de los anestésicos permitió a los médicos llevar a cabo intervenciones quirúrgicas de manera deliberada y cuidadosa, posibilitando muchos de los avances de la medicina moderna.

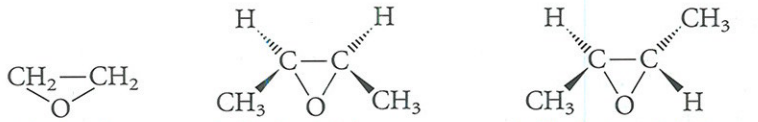
El **ion oxonio** resultante se rompe posteriormente mediante un ataque S_N2 por parte del ion yoduro sobre el carbono primario (recuerde que en las reacciones S_N2, 1° > 2°)



PROBLEMA 8.12 Escriba las etapas del mecanismo para la formación de alcohol *t*-butílico en la Ecuación 8.16. ¿Qué enlace C—O se rompe, el del grupo fenilo o el del grupo *t*-butilo? ¿Qué tipo de mecanismo resulta operativo durante la etapa de ruptura del enlace C—O?

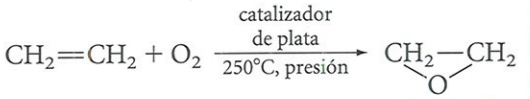
8.7 Epóxidos (oxiranos)

Los *epóxidos* (u oxiranos) son éteres cíclicos con un anillo formado por tres componentes, uno de los cuales es un átomo de oxígeno.



óxido de etileno (oxirano) p.e. 13,5°C | óxido de *cis*-2-buteno (*cis*-2,3-dimetiloxirano) p.e. 60°C | óxido de *trans*-2-buteno (*trans*-2,3-dimetiloxirano) p.e. 54°C

El epóxido industrial más importante es el óxido de etileno, que se produce por oxidación de etileno con aire catalizada con plata metálica.

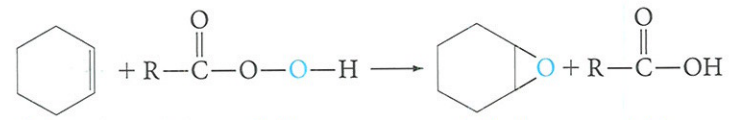


(8.17)

óxido de etileno

La producción anual, en Estados Unidos, de óxido de etileno está por encima de los 8.300 millones de libras (3,7 millones de toneladas). Sólo una pequeña cantidad de esta producción se emplea directamente (por ejemplo, como agente fumigante en el almacenamiento de grano). La mayor parte del óxido de etileno constituye una materia prima versátil para la fabricación de otros productos, siendo el mayoritario el etilenglicol.

La reacción de la Ecuación 8.17 sólo es adecuada para la obtención de óxido de etileno. Los otros epóxidos normalmente se preparan por reacción de un alqueno con un peroxiácido orgánico (a menudo denominado simplemente perácido).

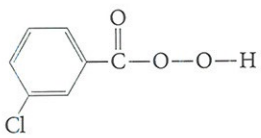


(8.18)

ciclohexeno | peroxiácido orgánico | óxido de ciclohexeno | ácido orgánico

Los peroxiácidos, al igual que el peróxido de hidrógeno H—O—O—H, análogos al mismo en cuanto a estructura se refiere, resultan ser buenos agentes oxidantes. El ácido peracético (R═CH_3) se utiliza a gran escala, mientras que a escala de laboratorio se emplean con mayor frecuencia peroxiácidos como el *m*-cloroperbenzoico (R = *m*-clorofenilo).

PROBLEMA 8.13 Escriba una ecuación para la reacción de ciclopenteno con ácido *m*-cloroperbenzoico:



8.8 Reacciones de los epóxidos

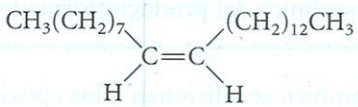
Debido a la fuerza con que están unidos los tres átomos que conforman el anillo, los epóxidos son mucho más reactivos que los éteres ordinarios y dan lugar a productos de reacción derivados de la apertura del anillo. Por ejemplo, en presencia de agua, los epóxidos evolucionan con la apertura del anillo, mediante catálisis ácida, dando lugar

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

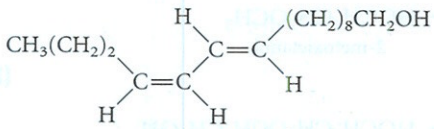
El epóxido de la polilla gitana (*gypsy moth*)

El principal modo de comunicación entre los insectos es la emisión y detección de sustancias químicas específicas. Dichas sustancias se denominan **feromonas**. La palabra procede del griego (*pherein*, llevar a cabo, y *horman*, excitar). Aunque se emiten y se detectan en cantidades extremadamente pequeñas, las feromonas son responsables de profundos efectos biológicos. Uno de los efectos más importantes es la atracción y estimulación sexual, pero también se emplean como sustancias de alarma para alertar a los miembros de la misma especie acerca de un peligro, como sustancias de agregación para mantener juntos a individuos de ambos sexos de una especie y como sustancias de rastreo que permiten a los miembros de una especie alimentarse.

A menudo, las feromonas se consideran compuestos químicos simples: alcoholes, ésteres, aldehídos, cetonas, éteres, epóxidos o incluso hidrocarburos. Dos ejemplos son la **muscalure** y la **bombicol**, feromonas responsables de la atracción sexual de la mosca común y de la polilla del gusano de seda, respectivamente.



muscalure

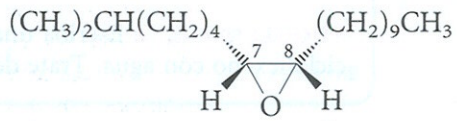


bombicol

Sus pesos moleculares son suficientemente bajos como para que se trate de sustancias volátiles, aunque no tan bajos como para que se dispersen demasiado rápido. Sus estructuras moleculares deben ser tan distintivas como para hacerlas específicas de la especie de que se trate; la supervivencia de una especie no puede perpetuarse atrayendo a miembros de otras especies. A menudo, esta especificidad se consigue mediante estereoisomería (de los dobles enlaces y/o de los centros quirales), pero también puede conseguirse mediante el uso de relaciones específicas de dos o más feromonas para un propósito concreto de comunicación.

Consideremos una feromona específica, como la **disparlure**, responsable de la atracción sexual de la polilla gitana (*Lymantria dispar*). La polilla gitana constituye un serio expoliador de árboles forestales y ornamentales, así como de huertos de árboles frutales. Las larvas de la polilla gitana, que eclosiona sus huevos cada primavera, son depredadores voraces y pueden dejar un árbol sin hojas en tan solo unas semanas.

Las extremidades abdominales (situadas en los dos últimos segmentos del abdomen) de una polilla hembra virgen contienen la sustancia de atracción sexual. La extracción de 78.000 extremidades permitió aislar la principal sustancia de atracción sexual, la cual resultó ser el siguiente epóxido *cis*-.



(7*R*,8*S*)-(+)-7,8-epoxi-2-metiloctadecano
(disparlure)

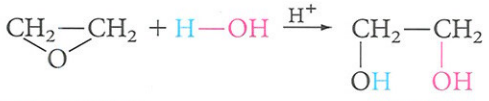
El isómero activo presenta la configuración *R* en el carbono 7 y la configuración *S* en el carbono 8. La hembra de la polilla gitana puede detectar este isómero en concentraciones tan pequeñas como los 10^{-10} g/mol; su enantiómero resulta inactivo en disoluciones un millón de veces más concentradas.

La disparlure se ha sintetizado en el laboratorio. El material sintético ha podido utilizarse para conducir al macho a trampas y, de esta manera, controlar la población de dicho insecto. Esta forma de control de insectos, en ocasiones, presenta ventajas sobre la pulverización con insecticidas.

Para mayor información acerca de las feromonas, la ecología química y la síntesis orgánica puede consultar la publicación de K. Mori, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 102-110.

Alquenos

a la formación de glicoles. [Recuerde que los alcanos, tratados con $KMnO_4$ en medio alcalino (Sección 3.17.a), también producen glicoles].



(8.19)

óxido de etileno — etilenglicol

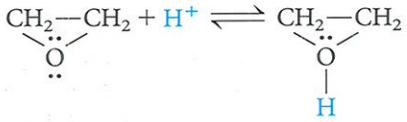
De esta manera, tan sólo en Estados Unidos se producen del orden de 8.200 millones

de libras (3,66 millones de toneladas) de etilenglicol. De forma aproximada, la mitad de esta producción se utiliza como anticongelante en el sistema de refrigeración de los automóviles. Del resto, la mayor parte se emplea para preparar fibras de poliéster.

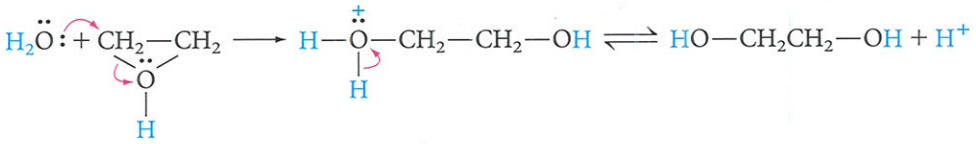
EJEMPLO 8.6

Escriba las ecuaciones que indican el mecanismo de la reacción dada por la Ecuación 8.19.

SOLUCIÓN La primera etapa es reversible y consiste en la protonación del oxígeno del epóxido, de manera análoga a la Ecuación 8.12:

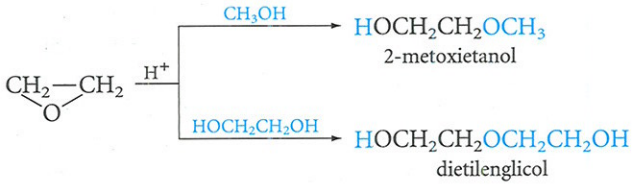


La segunda etapa es un desplazamiento nucleófilo S_N2 sobre el carbono primario, empleando agua como agente nucleófilo. Seguidamente, la pérdida del protón rinde como producto glicol (véase la entrada 3 de la Tabla 6.1).



PROBLEMA 8.14 Escriba una ecuación para la reacción, catalizada en medio ácido, de óxido de ciclohexeno con agua. Trate de predecir cual es la estereoquímica del producto formado.

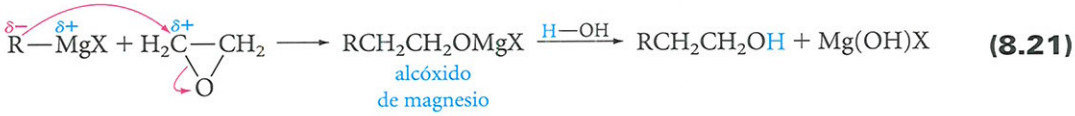
De manera similar, otros nucleófilos también se adicionan a los epóxidos:



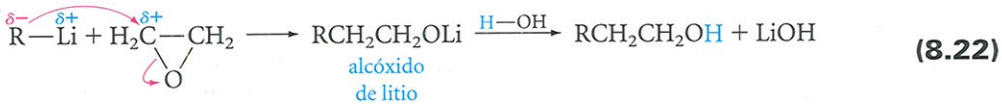
(8.20)

El *2-metoxietanol* es un aditivo para los combustibles aeroespaciales y se emplea para prevenir la aparición de agua por el fenómeno de congelación de las tuberías de combustible. Por tratarse de un compuesto con grupos alcohol y éter, resulta soluble tanto en agua como en disolventes orgánicos. El *dietilenglicol* es de gran utilidad como plastificante (suavizante) en la fabricación de juntas de corcho y azulejos.

Los reactivos de Grignard y los compuestos de organolitio son nucleófilos fuertes capaces de provocar la apertura del anillo del óxido de etileno. El producto inicial es un alcóxido de magnesio o un alcóxido de litio pero, después de la hidrólisis, se obtiene un alcohol primario con dos átomos de carbono más que la cadena que conforma el reactivo organometálico.



(8.21)



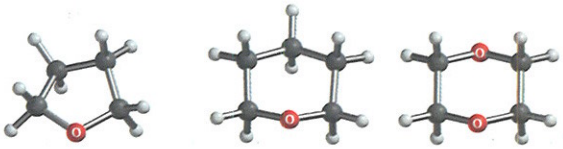
(8.22)

PROBLEMA 8.15 Escriba una ecuación para la reacción entre el óxido de etileno y los siguientes reactivos:

a. $CH_3CH_2CH_2MgCl$, seguida de hidrólisis.
b. $H_2C{=}CHLi$, seguida de hidrólisis.
c. $CH_3C{\equiv}C^-Na^+$, seguida de hidrólisis.

8.9 Éteres cíclicos

También se conocen éteres cíclicos, cuyos anillos son superiores a los époxidos estudiados hasta ahora, con anillos de tres componentes. Los más comunes son los que presentan anillos de cinco o seis componentes. A continuación se muestran algunos ejemplos:

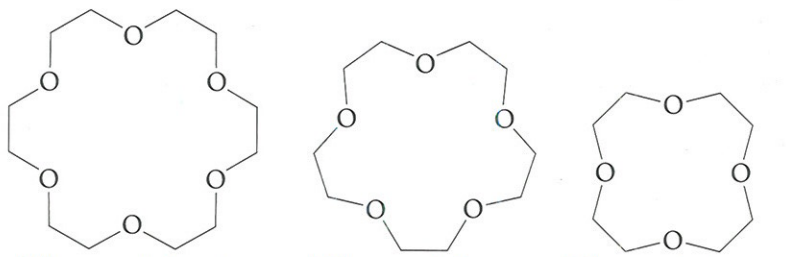


tetrahidrofurano (oxolano) p.e. 67°C | tetrahidropirano (oxano) p.e. 88°C | 1,4-dioxano p.e. 101°C

El **tetrahidrofurano (THF)** se usa fundamentalmente como disolvente de muchos compuestos orgánicos, pero también es miscible con el agua. El THF resulta ser un excelente disolvente —a menudo, superior al éter dietílico— y se usa para preparar reactivos de Grignard. A pesar de que presenta el mismo número de átomos de carbono que el éter dietílico, estos se encuentran "enclavados" formando un anillo en el THF. El oxígeno en el THF se encuentra, por tanto, menos impedido y mejor coordinado con el magnesio perteneciente a un reactivo de Grignard. El **terahidropirano** y el **1,4-dioxano** también son solubles tanto en agua como en disolventes orgánicos.

El **tetrahidrofurano (THF)**, el **tetrahidropirano** y el **1,4-dioxano** son éteres cíclicos importantes.

Durante los últimos años, ha crecido mucho el interés por los poliéteres macrocíclicos (con anillos grandes). Algunos ejemplos son los siguientes:

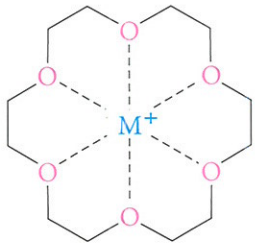


[18] corona de 6 puntas p.f. 39–40°C | [15] corona de 5 puntas (líquido) | [12]corona de 4 puntas

Estos compuestos se denominan **éteres de corona** debido a que sus moléculas se encuentran colocadas en forma de corona. Los números situados entre corchetes que acompañan a sus nombres comunes indican el tamaño del anillo, y el número de puntas (situado al final) indica el número de oxígenos. Los oxígenos, normalmente, se encuentran separados por dos átomos de carbono.

Los **éteres de corona** son poliéteres macrocíclicos que presentan forma de corona y forman complejos con los iones positivos.

Los éteres de corona presentan la propiedad única de formar complejos con los iones positivos (Na^+, K^+, y sucesivos). Los iones positivos quedan fijados dentro de los anillos macrocíclicos de manera selectiva, dependiendo del tamaño de cada anillo en particular y del propio ion. Por ejemplo, el macroéter [18] corona de 6 puntas forma complejo con el ion K^+ de manera más exacta que lo hace con el ion Na^+, más pequeño (demasiado pequeño para encajar en el hueco), o con el ion Cs^+, más grande (demasiado grande para encajar en el hueco). De manera similar, el macroéter [15] corona de 5 puntas forma complejo con Na^+ y el macroéter [12] corona de 4 puntas forma complejo con Li^+. Los éteres de corona actúan como anfitriones para sus huéspedes iónicos.



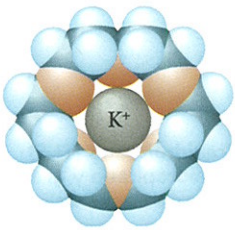
X^-

Diámetro de la cavidad		2,6–3,2 Å
Diámetro del ion	Na^+	1,90 Å
	K^+	2,66 Å
	Cs^+	3,34 Å

Sólo este ion presenta un tamaño de ajuste razonable.

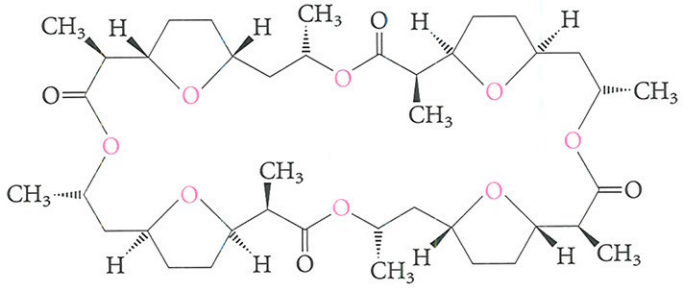
Complejo M^+ con el macroéter [18] corona de 6 puntas

Esta capacidad para formar complejos es tan fuerte que los compuestos iónicos pueden llegar a disolverse en disolventes orgánicos que presentan en su composición un éter de corona. Por ejemplo, el permanganato de potasio ($KMnO_4$) es soluble en agua pero insoluble en benceno. Sin embargo, si se disuelve un poco de éter [18] de corona de 6 puntas de ciclohexenilo en benceno, es posible extraer el permanganato de potasio desde una fase acuosa hacia la fase de benceno. El "benceno púrpura" resultante, el cual contiene básicamente iones permanganato no solvatados (exentos de agua), constituye un potente agente oxidante*.



Complejo M+ con el macroéter [18] corona de 6 puntas.

La selectividad del enlace hacia los iones metálicos, por parte de los compuestos macocíclicos, tiene su importancia en la naturaleza. Varios antibióticos, tales como la **nonactina**, presentan anillos de gran tamaño que contienen átomos de oxígeno espaciados de forma regular. La nonactina (la cual contiene cuatro anillos de tetrahidrofurano unidos por cuatro enlaces éster) se une de forma selectiva con el ion K^+ (en presencia de iones Na^+) en medio acuoso, lo que permite el transporte selectivo de iones K^+ (pero no de Na^+) a través de la membrana celular.



nonactina

*Los éteres de corona fueron descubiertos por Charles J. Pedersen cuando trabajaba para la empresa DuPont. Este descubrimiento tuvo grandes implicaciones en un campo ahora conocido como reconocimiento molecular, o química del anfitrión-huésped. Pedersen, Donald J. Cram (USA) y Jean-Marie Lehn (Francia) compartieron el premio Nobel de química en 1987 por su imaginación en el desarrollo de este campo. El lector podrá encontrar un relato personal de Pedersen acerca de dicho descubrimiento en su artículo (*Journal of Inclusion Phenomena*, **1988**, *6*, 337-350); en la misma revista científica se pueden encontrar los trabajos de los premios Nobel Cram y Lehn.

RESUMEN DE REACCIONES

1. Compuestos organometálicos

a. Preparación de reactivos de Grignard (Sección 8.4)

$$R{-}X + Mg \xrightarrow{\text{éter o THF}} R{-}MgX$$

X = Cl, Br, I

b. Preparación de reactivos de organolitio (Sección 8.4)

$$R{-}X + 2\,Li \longrightarrow R{-}Li + LiX$$

X = Cl, Br, I

c. Hidrólisis de organometálicos a alcanos (Sección 8.4)

$$R{-}MgX + H_2O \longrightarrow R{-}H + Mg(OH)X$$

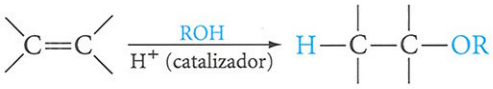
$$R{-}Li + H_2O \longrightarrow R{-}H + LiOH$$

2. Éteres

a. Preparación por deshidrogenación de alcoholes (Sección 8.5)

$$2\,R{-}OH \xrightarrow[\Delta]{H_2SO_4} R{-}O{-}R + H_2O$$

b. Preparación a partir de alquenos y alcoholes (Sección 8.5)



c. Preparación a partir de alcoholes y halogenuros de alquilo (Sección 8.5)

$$2\,ROH + 2\,Na \longrightarrow 2\,RO^-Na^+ + H_2$$

$$o\ ROH + NaH \longrightarrow RO^-Na^+ + H_2$$

$$RO^-Na^+ + R'{-}X \longrightarrow RO{-}R' + Na^+X^-$$

(el mejor R′ = primario)

d. Ruptura con halogenuros de hidrógeno (Sección 8.6)

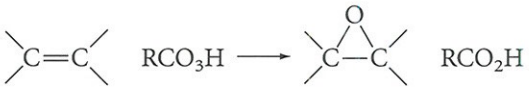
$$R{-}O{-}R + HX \longrightarrow R{-}X + R{-}OH$$

e. Ruptura con tribromuro de boro (Sección 8.6)

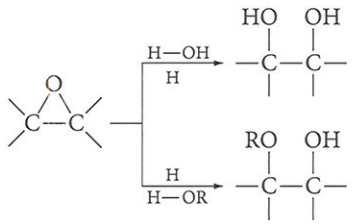
$$R{-}O{-}R \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ BBr_3} RBr + ROH$$

3. Epóxidos

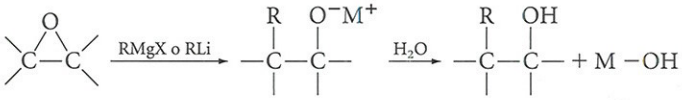
a. Preparación a partir de alquenos (Sección 8.7)



b. Reacción con agua y alcoholes (Sección 8.8)



c. Reacción con reactivos organometálicos (Sección 8.8)



M = MgX o Li

PROBLEMAS ADICIONALES

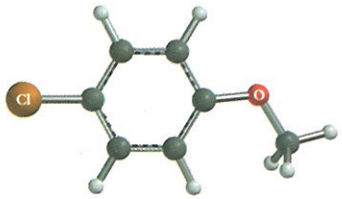
Éteres y epóxidos: estructura, nomenclatura y propiedades

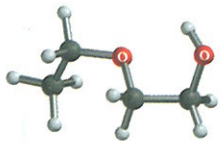
8.16 Escriba una fórmula estructural para cada uno de los siguientes compuestos:

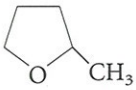
a. éter dimetílico. **b.** etil isopropil éter. **c.** 2-metoxihexano.
d. alil propil éter. **e.** *p*-clorofenil metil éter. **f.** *trans*-2-etoxiciclopentanol.
g. etilenglicol dietil éter. **h.** 1-metoxipropeno. **i.** óxido de propileno.
j. *p*-etoxianisol.

8.17 Nombre cada uno de los siguientes compuestos:

a. $CH_3CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ **b.** $CH_3OCH_2CH_2CH_3$ **c.** $CH_3CH(O)CH_2$

d. 

e. $CH_3CH_2CH(OCH_2CH_3)CH_2CH_3$ **f.** 

g. 

h. $CH_3OCH_2CH_2C{\equiv}CH$

8.18 Los éteres y los alcoholes pueden ser isómeros (véase la Sección 1.8). Escriba las estructuras y dé los nombres para todos los posibles isómeros con la fórmula molecular $C_4H_{10}O$.

8.19 Considere cuatro compuestos que tienen los pesos moleculares próximos: 1,2-dimetoxietano, etil propil éter, hexano y 1-pentanol.

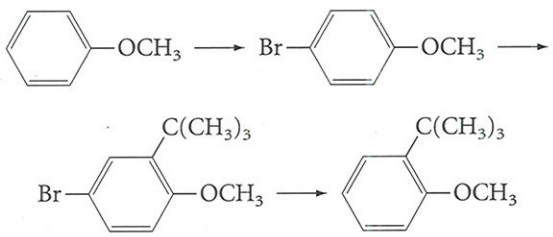
a. Dibuje las fórmulas estructurales de estas cuatro moléculas.
b. ¿Cuál de ellos cabría esperarse que tuviese mayor punto de ebullición? ¿Cuál de ellos sería el más soluble en agua? Explique las razones de su elección en la respuesta.

Preparación y reacción de reactivos de Grignard

8.20 Escriba las ecuaciones para la reacción de cada uno de los siguientes compuestos con: (1) Mg en éter, seguida de (2) adición de D_2O para obtener como producto la disolución resultante.

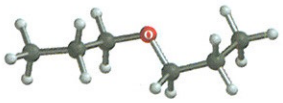
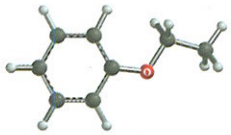
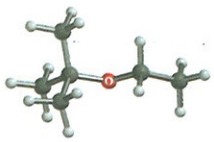
a. $CH_3CH_2CH_2I$ **b.** $CH_3CH_2OCH_2CH_2CH_2Br$

8.21 Las siguientes etapas pueden emplearse para convertir anisol en *o*-*t*-butilanisol. Indique el reactivo necesario para cada etapa. Explique por qué el resultado global no puede conseguirse en una sola etapa mediante una alquilación de Griedel-Crafts. (*Nota:* las secciones 4.10 y 4.11 pueden resultar de ayuda para la segunda parte de esta pregunta).



Preparación de éteres

8.22 Escriba las ecuaciones necesarias para preparar, a través del mejor método posible, cada uno de los siguientes éteres:

a.  **b.**  **c.** 

8.23 Explique por qué la síntesis de Williamson no puede emplearse para preparar éter difenílico.

8.24 Son varias las industrias que se encuentran desarrollando la fabricación y el uso de éter dimetílico, CH_3OCH_3, como alternativa eficiente y limpia al combustible diesel [*Chemical and Engineering News*, **1995** (may 29), 37-39]. Indique cómo podría sintetizarse éter dimetílico a partir de metanol.

Comportamiento de los éteres en medio ácido y básico

8.25 Escriba una ecuación para cada una de las siguientes reacciones. Si no tuviese lugar la reacción, indíquelo también.

a. metil propil éter + HBr en exceso (calor) $\longrightarrow$
b. éter dibutílico + NaOH en agua en ebullición $\longrightarrow$
c. éter dietílico + H_2SO_4 concentrado y frío $\longrightarrow$
d. éter dipropílico + Na $\longrightarrow$

e. etil fenil éter + $\xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ BBr_3}$

8.26 Los éteres son solubles en frío con ácido sulfúrico concentrado, pero los alcanos no lo son. Esta diferencia puede utilizarse como un simple ensayo químico para distinguir entre estos dos tipos de compuestos. ¿Cuál es la base química (escriba una ecuación) de esta diferencia? (*Nota:* véase la Sección 8.6).

8.27 Cuando se calienta un éter cíclico con exceso de HBr, se obtiene 1,5-dibromopentano como único producto orgánico resultante. Escriba la estructura del éter de partida y una ecuación para dicha reacción. (*Nota:* véanse las secciones 8.6 y 7.9).

Preparación y reacciones de los epóxidos

8.28 Empleando la epoxidación con un peroxiácido de un alqueno y la apertura de anillo de un epóxido, idee una síntesis en dos etapas para obtener 1,2-butanodiol a partir de 1-buteno.

8.29 Escriba una ecuación para la reacción de óxido de etileno con:

a. 1 mol de HCl **b.** HCl en exceso. **c.** fenol + H^+.

8.30 El $CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$ (etil celosolve) y el $CH_3CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ (etil carbitol) son disolventes empleados en la formulación de lacas. Dichos disolventes se producen industrialmente a partir de óxido de etileno y ciertos reactivos adicionales. Indique con ecuaciones cómo podría llevarse a cabo dicha producción.

8.31 El 2-feniletanol, el cual presenta un olor de aroma a aceite de rosas, se utiliza en la fabricación de perfumes. Escriba las ecuaciones necesarias para demostrar cómo el 2-feniletanol puede sintetizarse a partir de óxido de etileno y bromobenceno, empleando un reactivo de Grignard.

8.32 El 2,2-dimetiloxirano, disuelto en exceso de metanol y tratado con un ácido de cadena corta, se convierte en el producto 2-metoxi-2-metil-1-propanol (y no en 1-metoxi-2-metil-2-propanol). ¿Qué mecanismo de reacción explica este reasultado? (*Nota:* véanse las secciones 6.5 y 3.10).

8.33 Escriba una ecuación para la reacción de amoníaco con óxido de etileno. El producto es una base orgánica soluble en agua, empleada para absorber y concentrar CO_2 en la fabricación de hielo seco.

8.34 Diseñe un proceso de síntesis de 3-pentin-1-ol empleando propino y óxido de etileno como únicas fuentes de átomos de carbono.

8.35 Escriba las etapas correspondientes a los mecanismos de reacción para explicar las reacciones que se indican en la Ecuación 8.20.

Éteres cíclicos

8.36 El poliéter cíclico *nonactina* transporta y forma enlace selectivo con los iones K^+, mientras que el poliéter acíclico *monensina* (véase la p. 234 para las estructuras) forma enlace selectivo y transporta iones Na^+. Empleando la información de la Sección 8.9 como ayuda, dé respuesta a las siguientes preguntas:

a. ¿Cuáles son los átomos presentes en estos dos compuestos que estarían involucrados en la formación de complejos con los cationes metálicos? Explique la respuesta.
b. Sugiera una razón por la cual la *nonactina* es selectiva para los iones K^+, mientras que la *monensina* lo es para los iones Na^+.

Varios

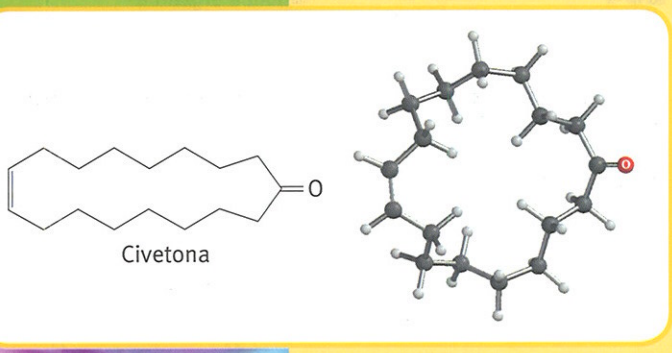
8.37 ¿Qué ensayo químico emplearía para distinguir entre los compuestos dados por las siguientes parejas? Indique que se observa visualmente en cada ensayo. (*Nota:* confeccione una lista de los ensayos estudiados en este capítulo y en los anteriores para identificar los grupos funcionales presentes en estos compuestos).

a. éter dipropílico y hexano.
b. etil fenil éter y alil fenil éter.
c. fenol y anisol.
d. 1-butanol y metil propil éter.

8.38 Un compuesto orgánico con fórmula molecular $C_4H_{10}O_3$ presenta propiedades tanto de alcohol como de éter. Cuando se trata con un exceso de bromuro de hidrógeno, da lugar a la formación de un solo compuesto orgánico, 1,2-dibromoetano. Dibuje la fórmula estructural del compuesto original.

El gato de algalia (*Viverra civetta*) segrega naturalmente la civetona, una cetona dulce y acre, que hoy en día se produce sintéticamente, siendo empleada en perfumería como fijador.





9

Aldehídos y cetonas

9.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas

9.2 Algunos aldehídos y cetonas habituales

9.3 Síntesis de aldehídos y cetonas

9.4 Aldehídos y cetonas en la naturaleza

9.5 El grupo carbonilo

9.6 Adición nucleófila a grupos carbonilo: Una consideración global

9.7 Adición de alcoholes: formación de hemiacetales y acetales

9.8 Adición de agua: hidratación de aldehídos y cetonas

9.9 Adición de reactivos de Grignard y acetiluros

9.10 Adición de cianuro de hidrógeno: cianohidrinas

9.11 Adición de nitrógenos nucleófilos

9.12 Reducción de compuestos carbonílicos

9.13 Oxidación de compuestos carbonílicos

9.14 Tautomería ceto-enólica

9.15 Acidez de los hidrógenos α: El anión enolato

9.16 Intercambio de deuterio en compuestos carbonílicos

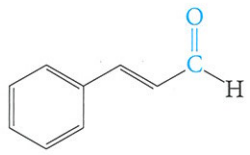
9.17 Condensación aldólica

9.18 Condensación aldólica mixta

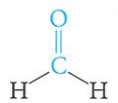
UNAS PALABRAS ACERCA DE
El tratamiento de agua y la química de enoles/enolatos

9.19 Síntesis comercial vía condensación aldólica

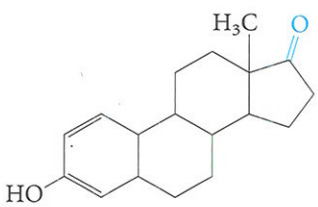
Aldehídos y **cetonas** constituyen una gran familia de compuestos orgánicos que forman parte de nuestra vida diaria. Son los responsables de los olores aromáticos de muchas frutas y perfumes delicados. Por ejemplo, el cinamaldehído (un aldehído) es el causante de un olor que asociamos con la canela, y la civetona (una cetona) se emplea para proporcionar el olor almizclado de muchos perfumes. El formaldehído es un componente de muchos materiales de construcción de viviendas. Las cetonas testosterona y estrona son generalmente conocidas como las hormonas responsables de nuestras características sexuales. Además, la química de los aldehídos y cetonas juega un importante papel en la digestión de alimentos e incluso en cómo podemos ver las palabras de esta página (véase *Unas palabras acerca de...* La química de la visión en la p. 82). Así que, ¿qué son los aldehídos y cetonas?



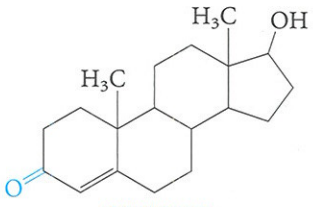
cinamaldehído



formaldehído



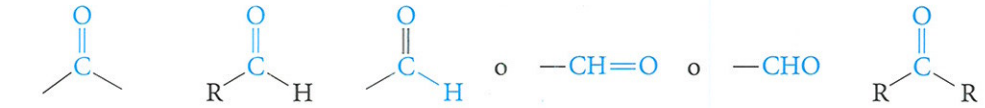
estrona



testosterona

Los **aldehídos** tienen por lo menos un átomo de hidrógeno unido al grupo carbonilo. En las **cetonas**, el átomo de carbono carbonílico está unido a otros dos átomos de carbono.

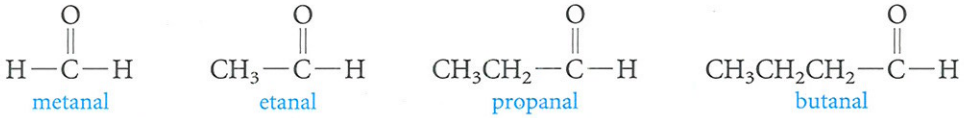
Los aldehídos y cetonas se caracterizan por la presencia del **grupo carbonilo,** quizás el grupo funcional más importante en la química orgánica. Los aldehídos tienen al menos un átomo de hidrógeno ligado al átomo de carbono carbonílico. El grupo restante puede tener otro átomo de hidrógeno o un grupo alifático o aromático. El grupo —CH=O, característico de aldehídos, se conoce frecuentemente como **grupo formilo.** En las cetonas, el átomo de carbono carbonílico está conectado a otros dos átomos de carbono.



Veremos como el grupo carbonilo aparece en otros muchos compuestos orgánicos, incluyendo ácidos carboxílicos y sus derivados (Capítulo 10). Este capítulo, de todas maneras, se centrará solamente en aldehídos y cetonas.

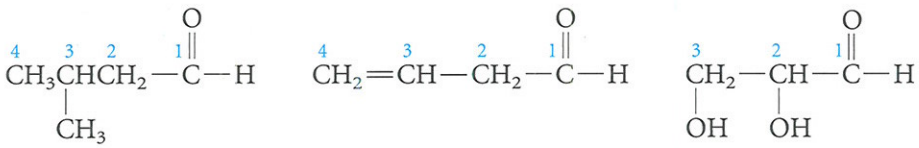
9.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas

Según el sistema de la IUPAC, la terminación característica para los aldehídos es *-al* (de la primera sílaba de aldehído). Los siguientes ejemplos ilustran este sistema:

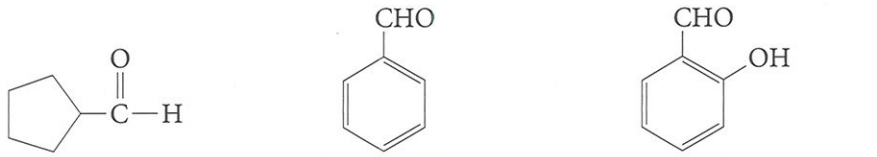


Con frecuencia se utilizan los nombres comunes, que aparecen debajo de los nombres de la IUPAC, por lo que es importante conocerlos.

En el caso de aldehídos sustituidos, se numera la cadena a partir del carbono aldehídico, como se ilustra en los siguientes ejemplos:

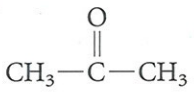


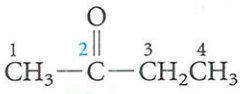
Como puede observarse con los dos últimos ejemplos, un grupo aldehído tiene prioridad sobre un doble enlace o sobre un grupo hidroxilo no sólo para la numeración, sino también para el sufijo. En el caso de aldehídos cíclicos, se emplea el sufijo *-carbaldehído*. Los aldehídos aromáticos generalmente se conocen por sus nombres comunes:

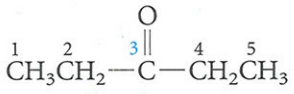


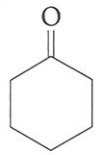
Según el sistema de la IUPAC, para las cetonas se utiliza la terminación *-ona* (de la última sílaba de cetona). La cadena se numera de forma que el carbono carbonílico tenga el número más pequeño posible. Los nombres comunes de las cetonas se forman por adición de la palabra *cetona* a los nombres de los alquilo o arilo ligados al carbono

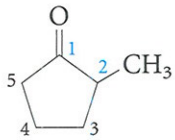
carbonílico. En otros casos se utilizan los nombres tradicionales. Los siguientes ejemplos ilustran estos métodos:

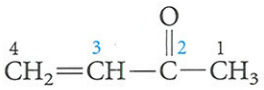

propanona
(acetona)

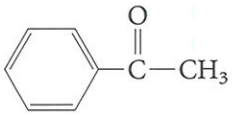

2-butanona
(etil metil cetona)

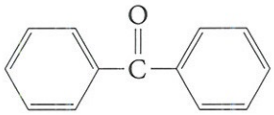

3-pentanona
(dietil cetona)

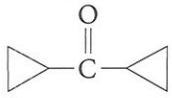

ciclohexanona


2-metilciclopentanona


3-buten-2-ona
(metil vinil cetona)


acetofenona
(metil fenil cetona)


benzofenona
(difenil cetona)

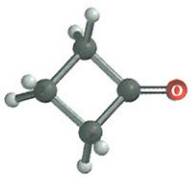

diciclopropil cetona

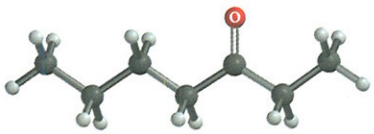
PROBLEMA 9.1 Utilice los ejemplos como guía y escriba una estructura para:

a. pentanal.
b. *m*-bromobenzaldehído.
c. 2-pentanona.
d. isopropil metil cetona.
e. ciclohexanocarbaldehído.
f. 3-pentino-2-ona.

PROBLEMA 9.2 Utilice los ejemplos como guía y escriba el nombre correcto de:

a. $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}O$.
b. $CH_3CH{=}CHCH{=}O$.

c. 

d. 

9.2 Algunos aldehídos y cetonas comunes

El **formaldehído**, el aldehído más sencillo, se produce a gran escala mediante oxidación del metanol.

$$CH_3OH \xrightarrow[600\text{–}700^\circ C]{\text{catalizador Ag}} \underset{\text{formaldehído}}{CH_2{=}O} + H_2 \qquad \textbf{(9.1)}$$

La producción mundial es de tres millones de toneladas anuales. El formaldehído es un gas (p.e. −21°C), que no puede almacenarse en estado libre debido a que se polimeriza rápidamente*. Por lo general, se distribuye como una solución acuosa al 37% llamada **formalina**. En esta forma se utiliza como desinfectante y conservante, aunque la mayor

*El polímero derivado del formaldehído consiste en una cadena larga de unidades alternadas de CH_2 y de oxígeno, que puede describirse con la estructura $(CH_2O)_n$. Para un estudio sobre polímeros, véase el Capítulo 14.

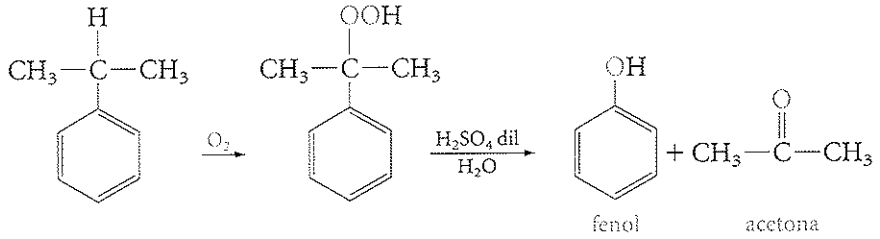
parte del formaldehído se utiliza en la manufactura de plásticos, en aislantes para la construcción, madera aglomerada y contrachapado.

El **acetaldehído** hierve a una temperatura cercana a la temperatura ambiente (p.e. 20°C). Se fabrica principalmente mediante la oxidación del etileno sobre un catalizador de paladio-cobre.

$$2\,CH_2{=}CH_2 + O_2 \xrightarrow[100\text{–}300^\circ C]{Pd\text{–}Cu} 2\,CH_3CH{=}O \qquad \textbf{(9.2)}$$

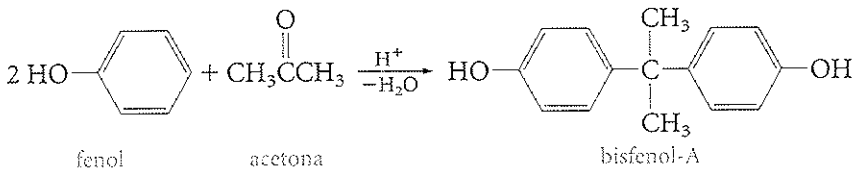
Aproximadamente la mitad de la producción anual de acetaldehído se oxida a ácido acético. El resto se utiliza para la producción de 1-butanol y otros productos químicos comerciales.

La **acetona** es la cetona más sencilla y también se produce a gran escala —aproximadamente dos millones de toneladas anuales—. Los métodos más comunes para su síntesis comercial son la oxidación de propeno (semejante a la Ecuación 9.2), la oxidación de isopropil alcohol (Ecuación 7.35, R = R′= CH_3), y la oxidación de isopropilbenceno (Ecuación 9.3).



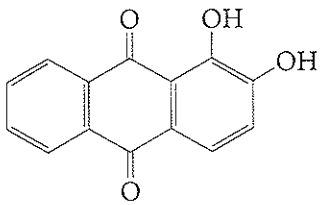
(9.3)

Aproximadamente el 30% de la acetona se utiliza directamente, no sólo porque es totalmente soluble en agua, sino porque también es un excelente disolvente de muchas sustancias orgánicas (resinas, pinturas, colorantes y barniz de uñas). El resto se utiliza para la fabricación de otros compuestos químicos comerciales, incluyendo bisfenol-A para resinas epóxicas (Sección 14.9).

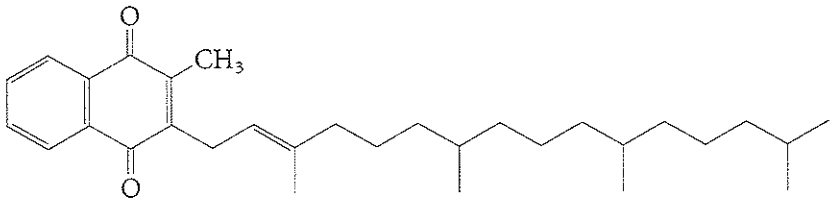


(9.4)

Las **quinonas** constituyen una clase única de compuestos carbonílicos. Son dicetonas conjugadas cíclicamente. El ejemplo más sencillo es la **1,4-benzoquinona** (Ecuación 7.44). Todas las quinonas están coloreadas, y muchas son pigmentos naturales empleadas como tintes. La **alizarina** es una quinona naranja-roja que fue empleada para tintar los abrigos rojos del ejército británico durante la Guerra de Independencia de Estados Unidos. La **vitamina K** es una quinona que se emplea para la coagulación normal de la sangre.



alizarina
p.f. 290°C



vitamina K
p.f. −20°C

9.3 Síntesis de aldehídos y cetonas

Ya hemos visto, en capítulos anteriores, varios métodos para preparar aldehídos y cetonas. Uno de los más utilizados es la oxidación de alcoholes.



(9.5)

La oxidación de un alcohol primario produce un aldehído, mientras que la oxidación de un alcohol secundario produce una cetona. En el laboratorio se utilizan los reactivos de cromo, como el clorocromato de piridinio (CCP) para este fin (véase la Sección 7.12).

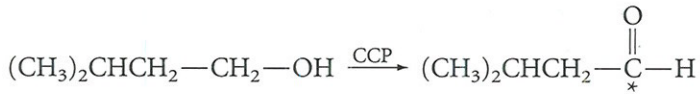
PROBLEMA 9.3 Prediga el producto que esperaría tras el tratamiento de:

a. ciclopentanol con reactivo de Jones (véase la Sección 7.13).
b. 5-metil-1-hexanol con clorocromato de piridinio (CCP).

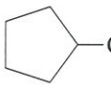
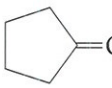
EJEMPLO 9.1

Escriba una ecuación para la oxidación de un alcohol apropiado a $(CH_3)_2CHCH_2CHO$ (3-metilbutanal).

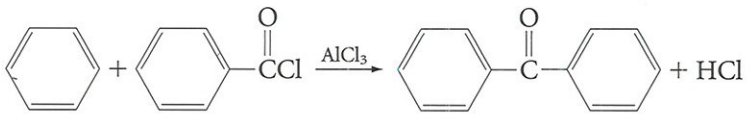
SOLUCIÓN Los aldehídos se preparan por oxidación de alcoholes primarios (RCH_2OH) con clorocromato de piridinio. Primero, encuéntrese el carbón carbonilo en el 3-metilbutanal (marcado con asterisco). Conviértase este carbón a alcohol primario. La correspondiente ecuación es:



PROBLEMA 9.4 Escriba la ecuación de oxidación del correspondiente alcohol a

a.  —CHO. b.  =O.

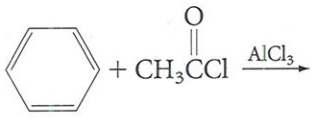
Las cetonas aromáticas se pueden obtener mediante la acilación de Friedel-Crafts de un anillo aromático (revise la Ecuación 4.12 y la Sección 4.9d). Por ejemplo:



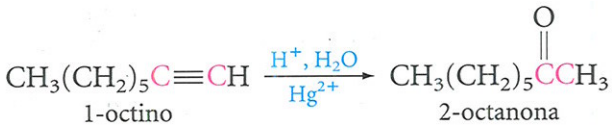
benceno cloruro de benzoílo benzofenona

(9.6)

PROBLEMA 9.5 Complete la siguiente ecuación y nombre el producto:



Se pueden preparar metil cetonas por hidratación de alquinos terminales, catalizada por ácidos y por ion mercurio (revisar la Ecuación 3.52). Por ejemplo,



(9.7)

PROBLEMA 9.6 ¿Qué alquino se podría utilizar para la síntesis de la 2-heptanona (aceite de clavo)?

9.4 Aldehídos y cetonas en la naturaleza

Los aldehídos y cetonas son muy comunes en la naturaleza. En las figuras 1.12 y 1.13 se muestran tres ejemplos, y en la Figura 9.1 se muestran otros. Muchos aldehídos y cetonas presentan olores y sabores agradables, siendo utilizados, gracias a estas propiedades, en perfumería y otros productos de gran consumo (jabones, blanqueadores y aromatizantes ambientales, por ejemplo). De todas maneras, la colección y extracción de estas fragancias a partir de flores, plantas y glándulas de animales resultan extremadamente caras. El Chanel N° 5, introducido en el mercado de la perfumería en 1921, fue la primera fragancia fina de origen *sintético*. Hoy lo son la mayoría de las fragancias.

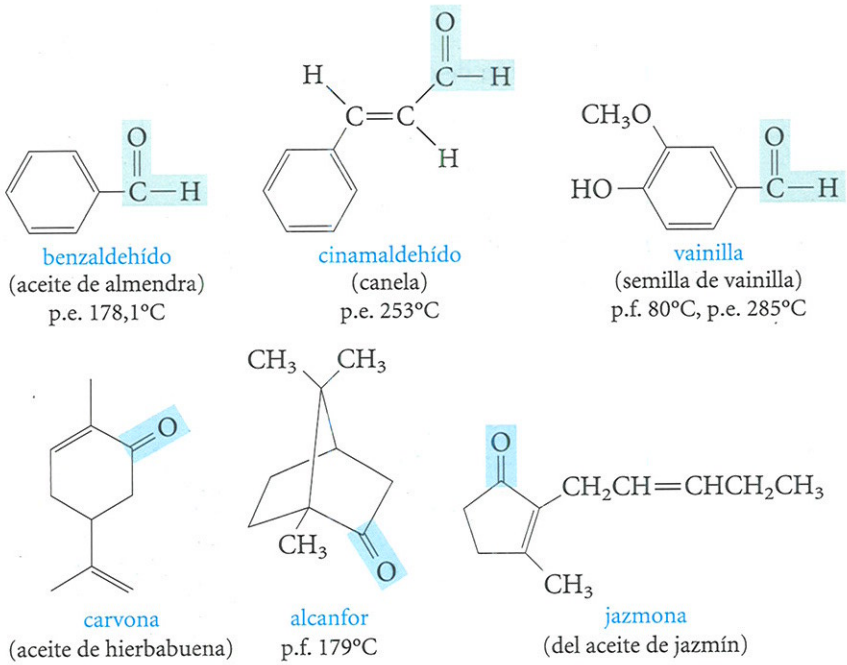


FIGURA 9.1
Algunos aldehídos y cetonas de origen natural.

9.5 El grupo carbonilo

Para comprender mejor las reacciones de aldehídos, cetonas y otros compuestos carbonílicos es necesario, primero, analizar la estructura y las propiedades del grupo carbonilo.

El doble enlace carbono–oxígeno consiste en un enlace sigma y un enlace pi (Figura 9.2). El átomo de carbono presenta una hibridación sp^2. Los *tres átomos unidos al grupo carbonílico forman un plano, con ángulos de enlace de 120°*. El enlace pi se forma por el solapamiento de un orbital *p* del carbono con un orbital *p* del oxígeno. Existen, además, dos electrones sin compartir en el átomo de oxígeno. La distancia del enlace C═O es de 1,24 Å, menor que la distancia C—O de los alcoholes y éteres (1,43 Å).

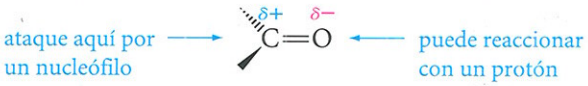
El oxígeno es mucho más electronegativo que el carbono. Por esta razón, los electrones del enlace C═O son atraídos por el oxígeno, lo que produce una polarización del enlace. Este efecto se ve especialmente pronunciado en el caso de los electrones pi y se puede expresar de la siguiente manera:



contribuyentes a la resonancia del grupo carbonilo

polarización del grupo carbonilo

Como consecuencia de esta polarización, *la mayoría de las reacciones carbonílicas involucran* **ataque nucleófilo** *sobre el carbono carbonílico*, por lo general acompañado por la adición de un protón al oxígeno, de acuerdo con el mapa de potencial electrostático (Figura 9.2c) donde se muestra que el oxígeno es rico en e^- (rojo).



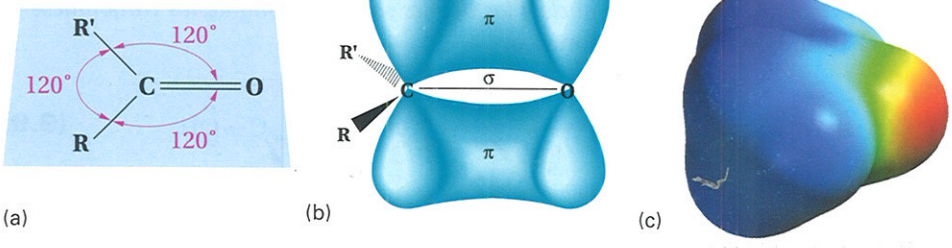
ataque aquí por un nucleófilo — puede reaccionar con un protón

Los enlaces C═O son muy diferentes a los enlaces C═C, los cuales no están polarizados, y en donde el ataque al enlace del carbono se realiza generalmente a través de un electrófilo (Sección 3.9).

Además del efecto sobre la reactividad, la polarización del enlace C═O tiene influencia sobre las propiedades físicas de los compuestos carbonílicos. Por ejemplo, los compuestos carbonílicos hierven a mayor temperatura que los hidrocarburos, pero a menor temperatura que los alcoholes de pesos moleculares semejantes.

$CH_3(CH_2)_4CH_3$	$CH_3(CH_2)_3CH{=}O$	$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$
hexano (p.e. 69°C)	pentanal (p.e. 102°C)	pentanol (p.e. 118°C)

¿A qué se debe esto? A diferencia de las moléculas de hidrocarburos, que pueden polarizarse temporalmente, las moléculas de compuestos carbonílicos presentan *enlaces C═O con polarización permanente,* teniendo en consecuencia mayor tendencia a asociarse. *La parte positiva de una molécula es atraída hacia la parte negativa de otra molécula.* Estas fuerzas



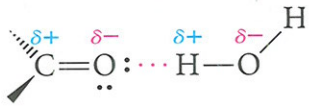
(a) (b) (c)

FIGURA 9.2
Enlaces en el grupo carbonilo: (a) el carbono carbonílico presenta hibridación sp^2 (b) el grupo C═O consiste en enlaces sigma y pi, (c) el mapa de potencial electrostático ilustra la pobre naturaleza electrónica (azul) del carbono carbonílico y la rica naturaleza electrónica (roja) del oxígeno.

Las **interacciones dipolo-dipolo** son atracciones polares opuestas entre moléculas polares.

intermoleculares de atracción, llamadas **interacciones dipolo-dipolo**, son generalmente mayores que las atracciones de Van der Waals (Sección 2.7) pero no tan fuertes como los enlaces de hidrógeno (Sección 7.4). Los compuestos carbonílicos como aldehídos y cetonas que presentan un enlace C=O, pero no un enlace O—H, no pueden formar puentes de hidrógeno entre sí, como sí lo hacen los alcoholes. En consecuencia, los compuestos carbonílicos requieren más energía (calor) que los hidrocarburos de peso molecular semejante para vencer las fuerzas de atracción intermoleculares cuando se transforman de líquido a vapor, pero menos que los alcoholes.

La polaridad del grupo carbonilo también afecta a las propiedades de solubilidad de aldehídos y cetonas. Por ejemplo, los compuestos carbonílicos de bajo peso molecular son solubles en agua. Aunque no pueden formar puentes de hidrógeno con ellos mismos, pueden formar puentes de hidrógeno con compuestos que contengan O—H o N—N.

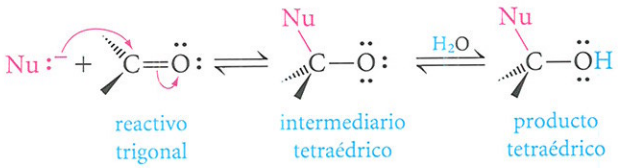


PROBLEMA 9.7 Ordene el benzaldehído (peso molecular 106), el alcohol bencílico (peso molecular 108), y el *p*-xileno (peso molecular 106) en orden de:

a. aumento de su punto de ebullición. b. aumento de solubilidad en agua.

9.6 Adición nucleófila a grupos carbonilo: Visión general

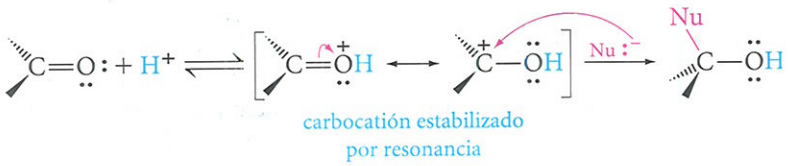
Los nucleófilos atacan el átomo de carbono de un doble enlace carbono–oxígeno debido a que dicho carbono tiene una carga parcial positiva. Los electrones pi del enlace C=O se mueven hacia el átomo de oxígeno, el cual, debido a su electronegatividad, puede acomodar fácilmente la carga positiva que adquiere. Cuando estas reacciones se efectúan en un disolvente hidroxílico, como un alcohol o agua, por lo general la reacción se completa con la adición de un protón sobre el oxígeno negativo. La reacción global involucra la adición de un nucleófilo y de un protón sobre el enlace pi del grupo carbonilo.



(9.8)

El carbono carbonílico, que es trigonal y presenta hibridación sp^2 en el aldehído o cetona original, se vuelve tetraédrico y con hibridación sp^3 en el producto de reacción.

Debido a los pares electrónicos sin compartir del átomo de oxígeno (Figura 9.2c), los compuestos carbonílicos son bases de Lewis débiles y se pueden protonar. *Los ácidos pueden catalizar la adición de nucleófilos débiles sobre los compuestos carbonílicos* al protonar el átomo de oxígeno carbonílico.



(9.9)

Esto convierte al carbono carbonílico en un carbocatión y aumenta su susceptibilidad al ataque de los nucleófilos.

Los nucleófilos se pueden clasificar como aquellos que se adicionan de manera reversible al átomo carbonílico y aquellos que se adicionan de manera irreversible. Los nucleófilos que se adicionan de manera reversible son también buenos grupos salientes. En otras palabras, son las bases conjugadas de ácidos relativamente fuertes. Los nucleófilos que se adicionan de manera irreversible son grupos salientes pobres, las bases conjugadas de ácidos débiles. Esta clasificación será de utilidad cuando se estudie el mecanismo de las adiciones carbonílicas.

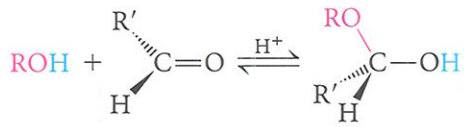
En general, *las cetonas son un poco menos reactivas que los aldehídos hacia los nucleófilos*. Existen dos razones principales para esta diferencia en reactividad. La primera razón es *estérica*. El átomo de carbono carbonílico está más impedido en las cetonas (tienen dos grupos orgánicos) que en los aldehídos (con un grupo orgánico y un átomo de hidrógeno). En la adición nucleófila, los grupos que están unidos se acercan más debido a que la hibridación cambia de sp^2 a sp^3 y los ángulos de enlace disminuyen de 120° a 109,5° (Ecuación 9.8). Las adiciones sobre aldehídos involucran menor tensión que las adiciones sobre cetonas, ya que uno de los grupos (H) es pequeño. La segunda razón es *electrónica*. Como ya hemos estudiado con respecto a la estabilidad de los carbocationes, comparados con el hidrógeno (Sección 3.10), los grupos alquilo generalmente ceden electrones. Por lo tanto, tienden a neutralizar la carga parcial positiva del carbono carbonílico, lo que disminuye su reactividad hacia los nucleófilos. Las cetonas poseen dos grupos alquilo, mientras los aldehídos tienen sólo uno. Sin embargo, si los grupos unidos atraen fuertemente hacia sí los electrones (por ejemplo, si contienen halógenos), presentan el efecto contrario y aumentan la reactividad de los carbonilos hacia los nucleófilos.

En el siguiente análisis, se clasificarán las adiciones nucleófilas a aldehídos y cetonas de acuerdo con la clase del nuevo enlace que se forma en el carbono carbonílico. Se considerarán los nucleófilos con oxígeno, nitrógeno y carbono, según esta secuencia.

9.7 Adición de alcoholes: Formación de hemiacetales y acetales

Las reacciones estudiadas en esta sección son de gran importancia debido a que son decisivas para entender la química de los carbohidratos, que se estudiarán más delante, en el Capítulo 16.

Los alcoholes son nucleófilos con oxígeno. Se adicionan al enlace C=O, el grupo OR se liga al carbono y el protón se liga al oxígeno:



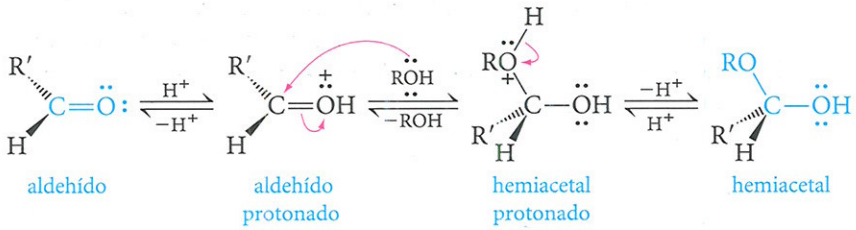
alcohol aldehído hemiacetal **(9.10)**

Debido a que los alcoholes son nucleófilos *débiles,* se requiere un catalizador ácido*. El producto es un **hemiacetal**; contiene ambos grupos funcionales, un alcohol y un éter, sobre el mismo átomo de carbono. La adición es reversible.

Un **hemiacetal** contiene ambos grupos funcionales, alcoholes y éteres, en el mismo átomo de carbono.

El mecanismo de la formación del hemiacetal involucra tres pasos. Primero, se protona el carbonilo mediante el catalizador ácido. Después, el oxígeno del alcohol ataca al carbono carbonílico y se pierde un protón del oxígeno positivo resultante. *Cada uno de los pasos es irreversible.* En términos de reacciones ácido-base, cada paso involucra la conversión del ácido inicial en un producto ácido con una fuerza semejante (Sección 7.5).

*Se pueden utilizar muchos catalizadores ácidos. Los de uso más común en laboratorio son el ácido sulfúrico y el ácido *p*-toluensulfónico.

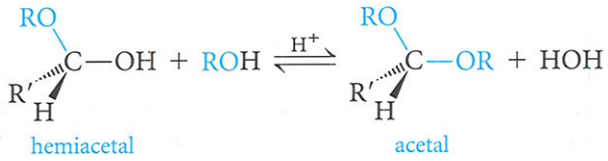


(9.11)

PROBLEMA 9.8 Escriba una ecuación para la formación de un hemiacetal a partir del acetaldehído (CH_3CHO), etanol (CH_3CH_2OH) y H^+. Muestre cada paso en el mecanismo de reacción.

Un **acetal** tiene dos grupos funcionales éter en el mismo átomo de carbono.

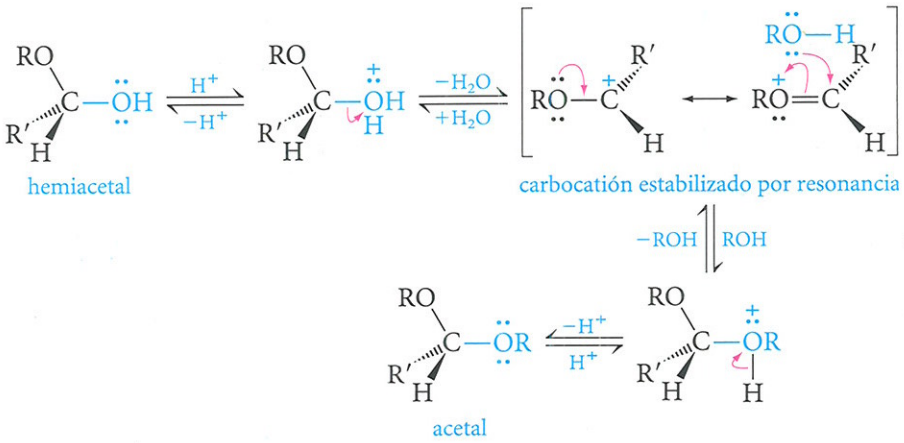
En presencia de *alcohol en exceso,* los hemiacetales reaccionan nuevamente para formar **acetales.**



(9.12)

El grupo hidroxilo del hemiacetal se remplaza por otro grupo alcóxido. Los acetales tienen dos funciones éter sobre el mismo átomo de carbono.

Los pasos en el mecanismo de la formación de acetal se muestran a continuación.



(9.13)

Se puede protonar *cualquiera* de los oxígenos del hemiacetal. Cuando se protona el oxígeno del hidroxilo, la pérdida de una molécula de agua conduce a un carbocatión que se estabiliza por resonancia. La reacción de este carbocatión con el alcohol, que normalmente es el disolvente y está presente en gran exceso, produce (después de la pérdida de un protón) el acetal. El mecanismo es semejante a una reacción S_N1. Cada paso es reversible.

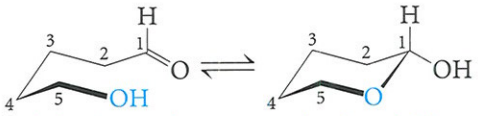
PROBLEMA 9.9 Escriba una ecuación para la reacción del hemiacetal



con etanol en exceso y H^+. Muestre cada paso del mecanismo.

Los aldehídos que presentan un grupo hidroxilo *en la misma molécula* en la posición adecuada pueden existir en equilibrio con un **hemiacetal cíclico**, que se forma por una adición nucleófila intramolecular. Por ejemplo, el 5-hidroxipentanal existe principalmente en forma de hemiacetal cíclico:

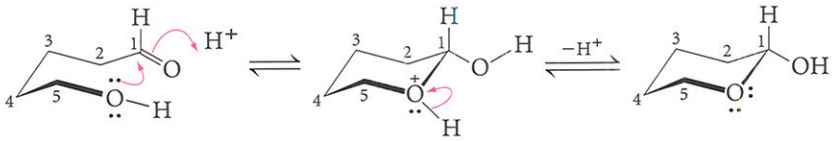
En un **hemiacetal cíclico**, el grupo funcional éter es cíclico.



5-hidroxipentanal — hemiacetal del 5-hidroxipentanal

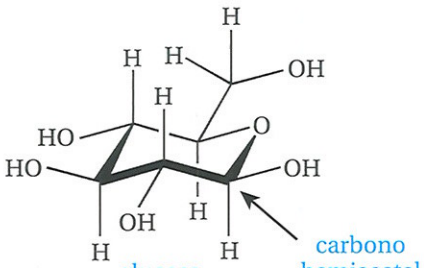
(9.14)

El grupo hidroxilo está localizado en una posición que favorece que actúe como nucleófilo hacia el carbono carbonílico, produciéndose la ciclación, según el siguiente mecanismo:

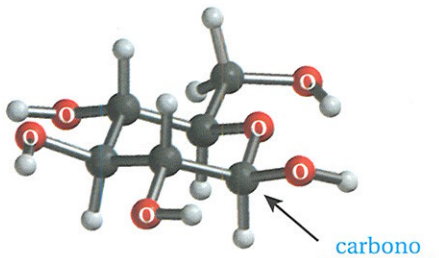


(9.15)

Los compuestos que presentan un grupo hidroxilo a una distancia de cuatro o cinco carbonos del grupo aldehído tienden a formar hemiacetales cíclicos y acetales cíclicos porque el tamaño del anillo (de cinco o seis miembros) estará relativamente libre de tensiones. Como se estudiará en el Capítulo 16, estas estructuras son de gran importancia en la química de los carbohidratos. Por ejemplo, la glucosa es un carbohidrato que existe como un hemiacetal cíclico.

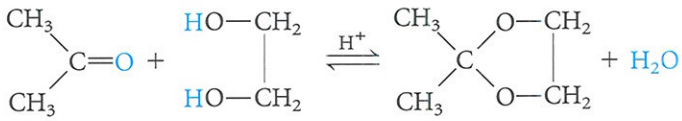


glucosa — carbono hemiacetal



carbono hemiacetal

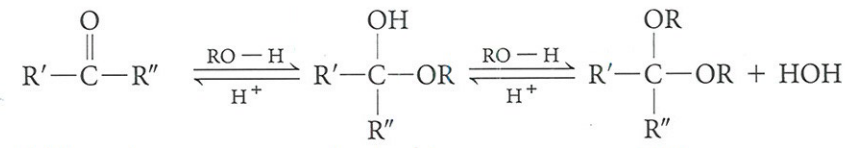
Las cetonas también forman acetales. Si, como en el siguiente ejemplo, se utiliza un glicol como alcohol, el producto será cíclico.



acetona — etilén glicol — acetona–etilén glicol acetal

(9.16)

En resumen, los aldehídos y las cetonas reaccionan con alcoholes para formar, primero, hemiacetales y después, si existe alcohol en exceso, acetales.



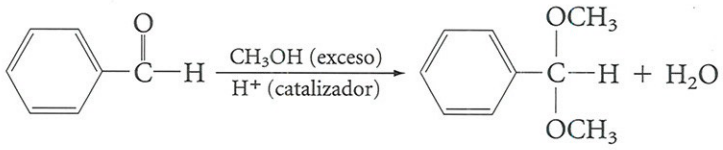
aldehído o cetona — hemiacetal — acetal

(9.17)

EJEMPLO 9.2

Escriba una ecuación para la reacción del benzaldehído con exceso de metanol y un catalizador ácido.

SOLUCIÓN



(9.18)

PROBLEMA 9.10 Muestre los pasos del mecanismo para la Ecuación 9.8.

PROBLEMA 9.11 Escriba una ecuación para las reacciones, catalizadas por ácido, entre la ciclohexanona y:

a. un exceso de etanol.
b. un exceso de etilén glicol ($HOCH_2CH_2OH$.)

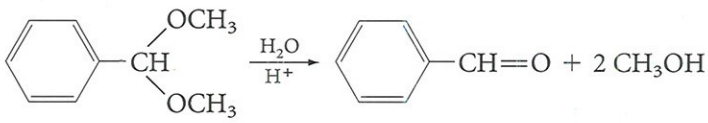
La **hidrólisis del acetal** es la reacción inversa a la formación del acetal.

Como puede observarse, la formación del acetal es un proceso reversible que implica una serie de equilibrios (Ecuación 9.17). ¿Cómo se puede actuar para que dichas reacciones se dirijan hacia la derecha? Una forma es utilizando un gran exceso de alcohol. Otra es eliminando agua, que es uno de los productos de la reacción hacia la derecha, según se va formando*. La reacción inversa a la formación de acetal, llamada **hidrólisis del acetal,** no puede llevarse a cabo sin la presencia de agua. Por otra parte, se puede hidrolizar un acetal a sus componentes aldehído o cetona y alcohol mediante tratamiento con un *exceso de agua* en presencia de un catalizador ácido. El hemiacetal intermedio que se forma, tanto en la reacción directa como en la inversa, generalmente no puede aislarse cuando R′ y R″ son grupos alquilo o arilo sencillos.

EJEMPLO 9.3

Escriba una ecuación para la reacción del dihemiacetal del benzaldehído con ácido acuoso.

SOLUCIÓN



(9.19)

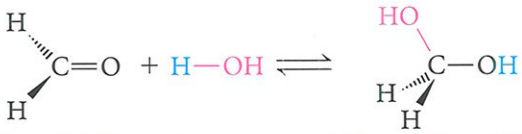
PROBLEMA 9.12 Muestre los pasos del mecanismo para la reacción de la Ecuación 9.19.

La ruptura de acetales, catalizada por ácido, se produce más rápido que la ruptura, catalizada por ácido, de éteres sencillos (Sección 8.6) debido a que el carbocatión intermedio se estabiliza por resonancia. De todas maneras, los acetales, al igual que los éteres comunes, son estables frente a las bases.

*En el laboratorio, esto se puede lograr de varias maneras. Un método consiste en destilar el agua de la mezcla de reacción. Otro método consiste en atrapar el agua con tamices moleculares o materiales inorgánicos que contengan cavidades del tamaño y la forma que se requiere para mantener las moléculas de agua.

9.8 Adición de agua: Hidratación de aldehídos y cetonas

Al igual que los alcoholes, el agua es un nucleófilo con oxígeno y se puede adicionar de forma reversible a aldehídos y cetonas. Por ejemplo, el formaldehído en agua se presenta sobre todo como su hidrato.



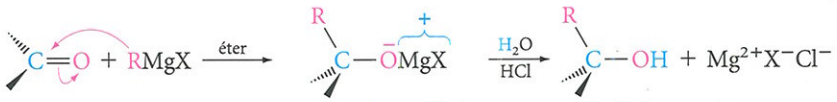
formaldehído — hidrato del formaldehído **(9.20)**

Sin embargo, los hidratos de la mayoría de los demás aldehídos y cetonas no se pueden aislar, debido a que pierden agua rápidamente y vuelven a formar el compuesto carbonílico; esto quiere decir que la constante de equilibrio es menor que 1. Una excepción es el tricloroacetaldehído (cloral), que forma un hidrato cristalino muy estable, $CCl_3CH(OH)_2$. El **hidrato de cloral** se utiliza en medicina como sedante, y en medicina veterinaria, como narcótico y anestésico para caballos, ganado bobino, cerdos y aves. La bebida fuerte conocida como Mickey Finn es una combinación de alcohol e hidrato de cloral.

PROBLEMA 9.13 La hidrólisis del $CH_3CBr_2CH_3$ con hidróxido de sodio, *no* produce $CH_3C(OH)_2CH_3$. En su lugar, produce acetona. Explique este hecho.

9.9 Adición de reactivos de Grignard y acetiluros

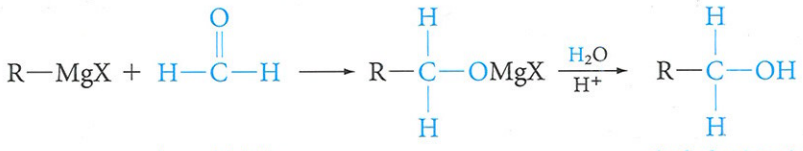
Los reactivos de Grignard actúan como carbonos nucleófilos hacia los compuestos carbonílicos. El grupo R del reactivo de Grignard se adiciona de manera irreversible al carbono carbonílico, formando un nuevo enlace carbono–carbono. En términos de reacciones ácido-base, se favorece la adición debido a que el producto (un alcóxido) es una base mucho más débil que el carbanión inicial (el reactivo de Grignard). El alcóxido se puede protonar para formar un alcohol.



producto intemediario de la adición (alcóxido de magnesio) — alcohol **(9.21)**

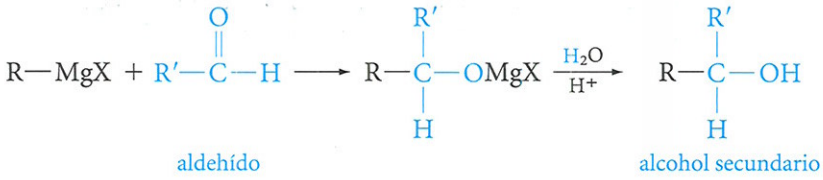
Generalmente, la reacción se lleva a cabo al adicionar lentamente una solución del aldehído o la cetona en éter a una solución del reactivo de Grignard en éter. Una vez que se ha adicionado todo el compuesto carbonílico y la reacción ha terminado, el alcóxido de magnesio resultante se hidroliza con ácido acuoso.

La reacción de un reactivo de Grignard con compuestos carbonílicos es de gran utilidad. Con la selección apropiada de los reactivos se pueden sintetizar muchos alcoholes por medio de este procedimiento. El tipo de compuesto carbonílico que se selecciona determina la clase de alcohol que se produce. *El formaldehído produce alcoholes primarios.*



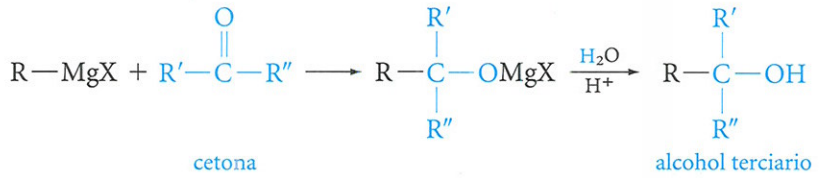
formaldehído — alcohol primario **(9.22)**

Otros aldehídos producen alcoholes secundarios.



(9.23)

Las cetonas producen alcoholes terciarios.



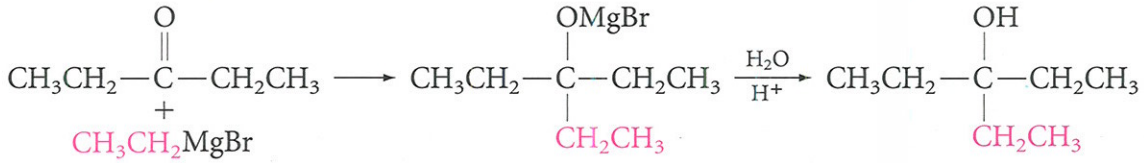
(9.24)

Obsérvese que solamente *uno* de los grupos R (mostrado en negro) unidos al carbono que tiene el grupo hidroxilo proviene del reactivo de Grignard. El resto del esqueleto de carbonos del alcohol proviene del compuesto carbonilo.

EJEMPLO 9.4

¿De qué producto se esperaría de la reacción entre el bromuro de etil magnesio y la 3-pentanona, seguida de una hidrólisis?

SOLUCIÓN La 3-pentanona es una cetona. Utilizando la Ecuación 9.24 como ejemplo, el producto será 3-etil-3-pentanol.

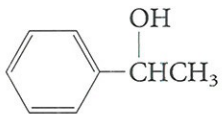


PROBLEMA 9.14 Indique qué productos se esperan por la reacción de:

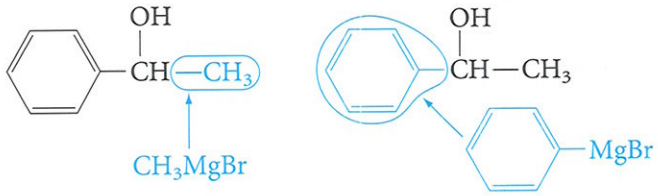
a. formaldehído con bromuro de propilmagnesio, seguida de hidrólisis.
b. pentanal con bromuro de etilmagnesio, seguida de hidrólisis.

EJEMPLO 9.5

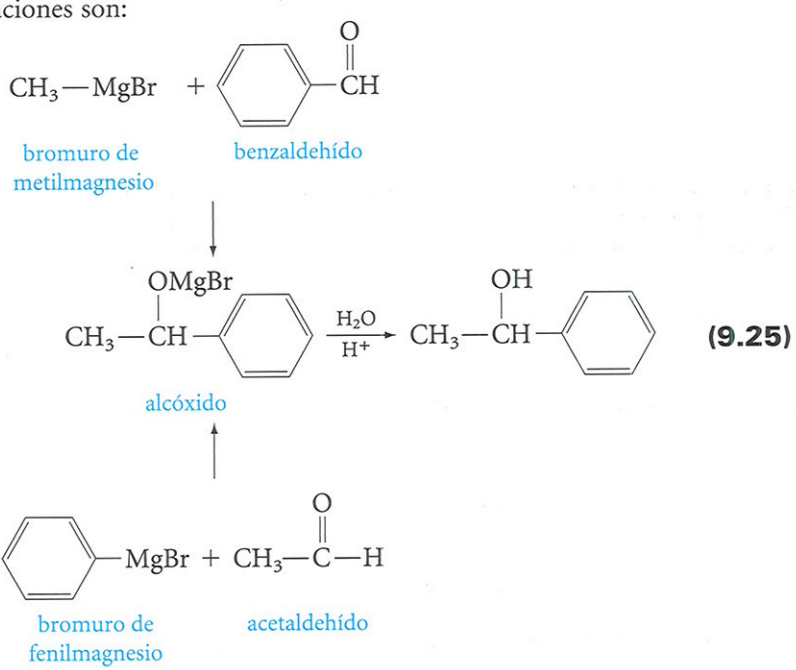
Muestre cómo se puede sintetizar el siguiente alcohol a partir de un reactivo de Grignard y un compuesto carbonílico.



SOLUCIÓN El alcohol es secundario; en consecuencia el compuesto carbonílico debe ser un aldehído. Se puede utilizar un reactivo de Grignard de metilo o de fenilo.



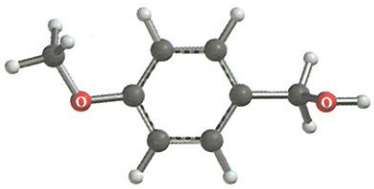
Las ecuaciones son:



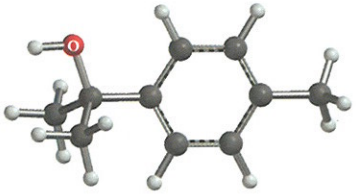
La elección entre las series de reactivos puede depender de la disponibilidad, del coste o bien de criterios químicos (por ejemplo, la mayor reactividad del aldehído o la cetona).

PROBLEMA 9.15 Muestre cómo se pueden obtener cada uno de los siguientes alcoholes a partir de un reactivo de Grignard y un compuesto carbonílico:

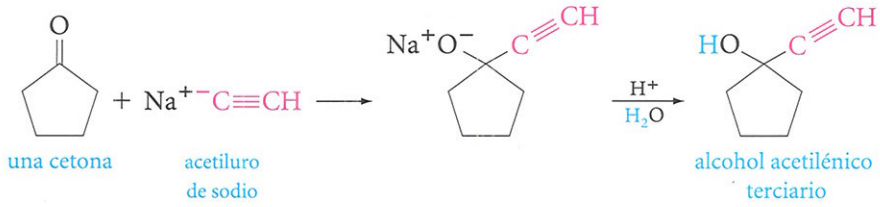
a.



b.



Existen otros compuestos organometálicos, como los compuestos organolíticos y los acetiluros, que reaccionan con los compuestos carbonílicos de manera semejante a los reactivos de Grignard. Por ejemplo:



una cetona — acetiluro de sodio — alcohol acetilénico terciario

(9.26)

PROBLEMA 9.16 Escriba la fórmula estructural del producto esperado de la reacción de $CH_3C{\equiv}C^-Na^+$ con ciclohexanona seguida por H_3O^+.

9.10 Adición de cianuro de hidrógeno; cianohidrinas

Las **cianohidrinas** son compuestos con un grupo hidroxilo y un grupo ciano unidos al mismo carbono.

El cianuro de hidrógeno se adiciona de manera reversible a los grupos carbonilos de aldehídos y cetonas para formar **cianohidrinas**, que son compuestos con un grupo hidroxilo y un grupo ciano unidos al mismo carbono. Se necesita un catalizador básico.



cianohidrina

(9.27)

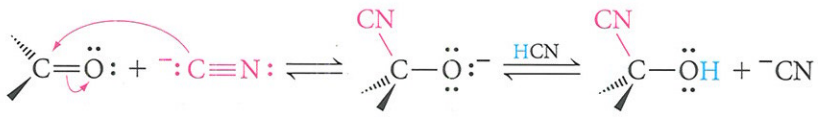
Por ejemplo, la acetona reacciona de la siguiente manera:



acetona — cianohidrina de la acetona

(9.28)

Como el cianuro de hidrógeno no tiene pares electrónicos sin compartir sobre el átomo de carbono, no puede actuar como un carbono nucleófilo. Sin embargo, una base convierte parte del cianuro de hidrógeno en el ion cianuro, el cual actúa como un carbono nucleófilo.



cianohidrina

(9.29)

PROBLEMA 9.17 Escriba una ecuación para la adición de HCN sobre:

a. acetaldehído. b. benzaldehído.

La química de las cianohidrinas juega un papel fundamental en el sistema defensivo de la *Apheloria corrugata*. Este miriápodo utiliza una glándula con dos cámaras de manera semejante al escarabajo bombardero (véase *Unas palabras acerca de...* Quinonas y el escarabajo bombardero en el Capítulo 7), para producir una secreción que contiene

cianuro de hidrógeno. La *Apheloria* almacena el benzaldehído de cianohidrina y, cuando se siente amenazada, lo convierte en una mezcla de benzaldehído y cianuro de hidrógeno, siendo entones segregada. El gas de cianuro de hidrógeno que emana de la secreción es un elemento disuasorio efectivo para los depredadores.

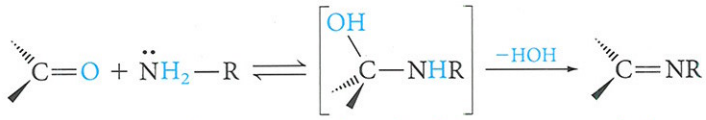


cianohidrina de benzaldehído — benzaldehído

(9.30)

9.11 Adición de nitrógenos nucleófilos

El amoníaco, las aminas y algunos compuestos semejantes que presentan un par de electrones sin compartir sobre el átomo de nitrógeno actúan como nitrógenos nucleófilos frente al átomo de carbono carbonílico. Por ejemplo, las aminas primarias reaccionan de la siguiente forma:

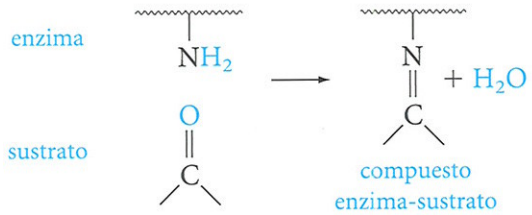


amina primaria — producto de adición, tetrahédrico — imina

(9.31)

El producto de adición tetraédrico que se forma al principio es semejante al hemiacetal, pero con un grupo NH en lugar de uno de los oxígenos. Estos productos de adición generalmente no son estables. Eliminan agua para formar un producto con un doble enlace carbono–nitrógeno. Cuando se han formado a partir de aminas primarias, estos productos se llaman **iminas**. Las iminas son semejantes a los compuestos carbonílicos, excepto que el O está remplazado por NR. Son intermediarios importantes en algunas reacciones bioquímicas, especialmente en el enlace entre los compuestos carbonílicos y los grupos amino libres presentes en la mayoría de las enzimas.

Las **iminas** son compuestos que contienen un doble enlace carbono–nitrógeno.



compuesto enzima-sustrato

(9.32)

Por ejemplo, el retinal (véase *Unas palabras acerca de...* La química de la visión en el Capítulo 3) se enlaza de esta manera a la proteína opsina para formar rodopsina.

PROBLEMA 9.18 Escriba una ecuación para la reacción de benzaldehído con anilina (la fórmula del producto es $C_6H_5NH_2$).

Otros derivados del amoníaco, que contienen un grupo —NH_2, reaccionan con los compuestos carbonílicos de manera semejante a las aminas primarias. La Tabla 9.1 muestra algunos ejemplos específicos. Observar como, en cada una de estas reacciones, los dos hidrógenos ligados al nitrógeno y al oxígeno del grupo carbonilo se eliminan en forma de agua.

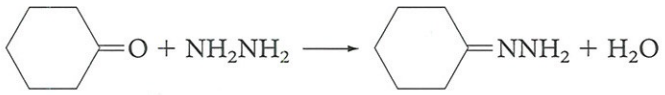
TABLA 9.1 DERIVADOS NITROGENADOS DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS

Fórmula del derivado del amoníaco	Nombre	Fórmula del derivado carbonílico	Nombre
RNH_2 o $ArNH_2$	amina primaria	$C{=}NR$ o $C{=}NAr$	imina
NH_2OH	hidroxilamina	$C{=}NOH$	oxima
NH_2NH_2	hidrazina	$C{=}NNH_2$	hidrazona
$NH_2NHC_6H_5$	fenilhidrazina	$C{=}NNHC_6H_5$	fenilhidrazona

EJEMPLO 9.6

Empleando la Tabla 9.1 como guía, escriba una ecuación para la reacción de hidrazina con ciclohexanona.

SOLUCIÓN



El producto es una hidrazona.

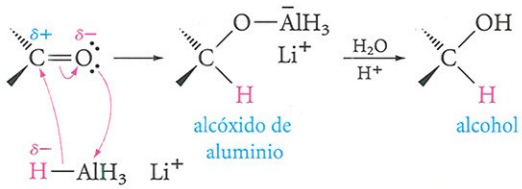
PROBLEMA 9.19 Empleando la Tabla 9.1, escriba una ecuación para la reacción de propanal ($CH_3CH_2CH{=}O$) con:

a. hidroxilamina. b. fenilhidrazina.

9.12 Reducción de compuestos carbonílicos

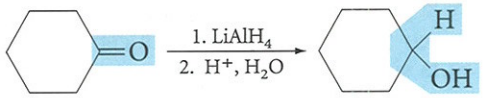
Los aldehídos y cetonas se reducen fácilmente a alcoholes primarios y secundarios, respectivamente. Esta reducción se puede catalizar de muchas formas, lo más común es utilizar hidruros metálicos.

Los hidruros metálicos utilizados con mayor frecuencia para reducir compuestos carbonílicos son **hidruro de litio y aluminio** ($LiAlH_4$) y **borohidruro de sodio** ($NaBH_4$). El enlace metal–hidruro está polarizado, con el metal positivo y el hidrógeno negativo. Por lo tanto, la reacción involucra el ataque nucleófilo del hidruro (H^-) sobre el carbono carbonílico:



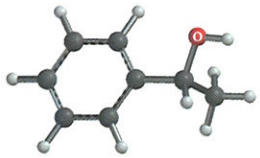
(9.33)

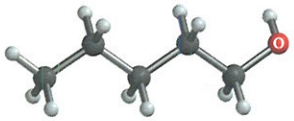
El producto inicial es un alcóxido de aluminio, el cual se hidroliza con agua y con el ácido para formar un alcohol. El resultado final es la adición de hidrógeno sobre el doble enlace carbono–oxígeno. Un ejemplo específico es:



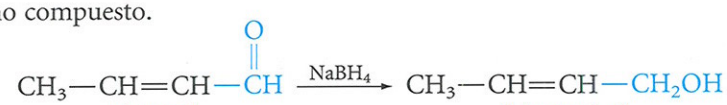
ciclohexanona ciclohexanol **(9.34)**

PROBLEMA 9.20 Muestre cómo se pueden obtener cada uno de los siguientes alcoholes, a partir del hidruro de litio y aluminio y un compuesto carbonílico.

a. 

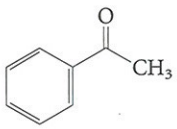
b. 

Debido a que los nucleófilos no atacan a un doble enlace carbono–carbono, se pueden utilizar los hidruros metálicos para reducir un doble enlace carbono–oxígeno hasta el alcohol correspondiente sin reducir un doble enlace carbono–carbono presente en el mismo compuesto.

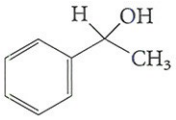


2 butenal 2-buten-1-ol **(9.35)**

PROBLEMA 9.21 Muestre cómo

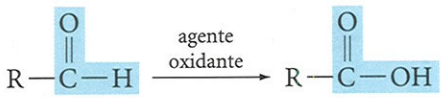


se puede reducir hasta



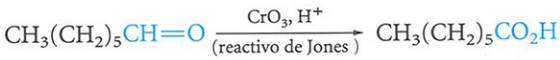
9.13 Oxidación de compuestos carbonílicos

Los aldehídos se oxidan más fácilmente que las cetonas. La oxidación de un aldehído produce un ácido con el mismo número de átomos de carbono.

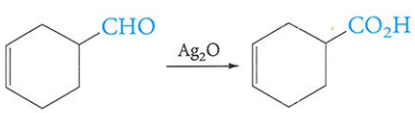


aldehído ácido **(9.36)**

Debido a que la reacción se produce con facilidad, se pueden utilizar muchos agentes oxidantes, como $KMnO_4$, CrO_3, Ag_2O, y peroxiácidos (véase Ecuación 8.18). Algunos ejemplos específicos son:



(9.37)



(9.38)

El ion plata es un oxidante muy caro, pero tiene la ventaja de oxidar selectivamente el grupo aldehído sin oxidar un doble enlace (Ecuación 9.38).

Un ensayo de laboratorio para distinguir entre aldehídos y cetonas aprovecha esta distinta facilidad de oxidación. En la **prueba del espejo de plata de Tollens,** los aldehídos reducen el complejo plata-amoníaco (las cetonas no lo reducen) hasta plata metálica. La ecuación para esta reacción es la siguiente:

El símbolo ↓ indica la formación de un precipitado; el símbolo ↑ indica la formación de un gas.

$$\underset{\text{aldehído}}{RC(=O)H} + \underset{\substack{\text{ion complejo}\\ \text{plata-amoníaco}\\ \text{(incoloro)}}}{2\,Ag(NH_3)_2^+} + 3\,HO^- \longrightarrow \underset{\text{ion ácido}}{RC(=O)-O^-} + \underset{\text{espejo de plata}}{2\,Ag\downarrow} + 4\,NH_3\uparrow + 2\,H_2O \qquad \textbf{(9.39)}$$



Test del espejo de plata de Tollen (Ecuación 9.39).

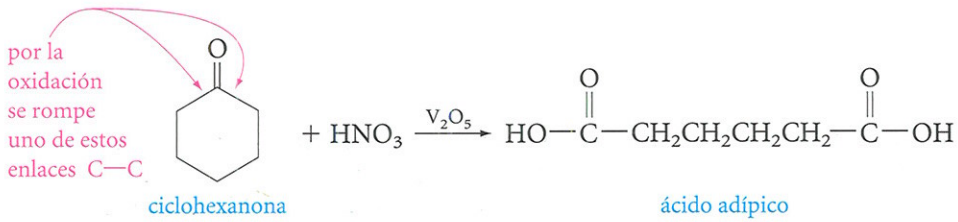
Si el recipiente de vidrio en el que se realiza la prueba está lo suficientemente limpio, la plata se depositará como un espejo sobre la superficie de vidrio. Esta reacción también se emplea para platear vidrios, utilizándose como aldehído el formaldehído, que es relativamente barato.

PROBLEMA 9.22 Escriba una ecuación para la formación de un espejo de plata a partir del formaldehído y del reactivo de Tollens.

Los aldehídos se oxidan tan fácilmente que, cuando se almacenan muestras, normalmente contienen algo del ácido correspondiente. Esta contaminación está causada por la oxidación con aire.

$$2\,RCHO + O_2 \longrightarrow 2\,RCO_2H \qquad \textbf{(9.40)}$$

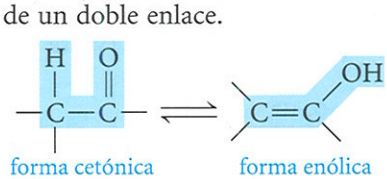
Las cetonas también se pueden oxidar, pero esto requiere condiciones especiales. Por ejemplo, la ciclohexanona se oxida comercialmente para formar el **ácido adípico,** que es un producto químico industrial muy importante, utilizado para la fabricación del nylon



(9.41)

9.14 Tautomería ceto-enólica

Los aldehídos y cetonas pueden existir como una mezcla en equilibrio de dos formas, llamadas la **forma cetónica** y la **forma enólica**. Estas dos formas difieren en la localización de un protón y de un doble enlace.



(9.42)

Los **tautómeros** son isómeros estructurales que se diferencian en la localización de un protón y un doble enlace.

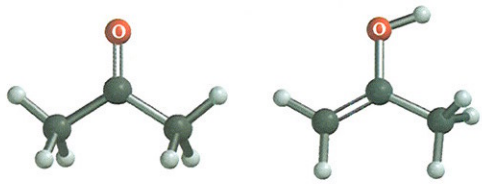
Esta clase de isomería estructural se llama **tautomería** (del griego *tauto,* lo mismo, y *meros,* parte). Estas dos formas, para el aldehído o la cetona, se llaman **tautómeros.**

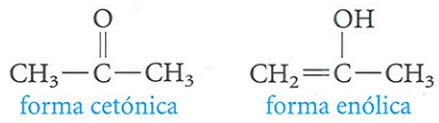
*El hidróxido de plata es insoluble en agua, de modo que el ion plata se debe acomplejar con amoníaco para mantenerse en solución en medio básico.

EJEMPLO 9.7

Escriba las fórmulas de las formas cetónica y enólica de la acetona.

SOLUCIÓN





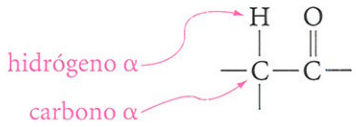
PROBLEMA 9.23 Dibuje la fórmula estructural para la forma enólica de:

a. ciclohexanona.
b. acetaldehído (CH_3CHO).

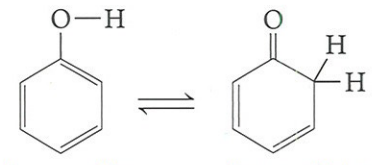
Los tautómeros son isómeros estructurales y *no* contribuciones a un híbrido de resonancia. Se encuentran en equilibrio, lo que se indica mediante el empleo del símbolo $\rightleftharpoons$ entre las dos estructuras.

Para que un compuesto carbonílico tenga la capacidad de presentarse en forma enólica es indispensable que contenga un átomo de hidrógeno unido a uno de los átomos de carbono adyacentes al grupo carbonilo. Este tipo de hidrógeno recibe el nombre de **hidrógeno α** y se encuentra unido al **átomo de carbono α** (de la primera letra del alfabeto griego, α o alfa)

Un **hidrógeno α** se enlaza con el átomo de **carbono α,** el átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo.

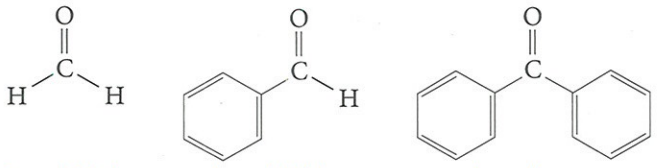


La mayoría de los aldehídos y cetonas se presentan, principalmente, en forma cetónica. Por ejemplo, la cetona se presenta en la forma cetónica en un 99,9997%, estando la forma enólica sólo presente en un 0,0003%. La principal razón de la gran estabilidad de la forma cetónica es que la energía de los enlaces C=O y C—H, presentes en la forma cetónica, es mayor que la energía de los enlaces C=C y O—H de la forma enólica. Sin embargo, ya hemos estudiado algunas moléculas que tienen principalmente la estructura enólica (los *fenoles*). En este caso, la estabilización por resonancia del anillo aromático es mayor que la diferencia de energía que favorece la forma cetónica sobre la enólica. Si la molécula se presentara en forma cetónica, se destruiría la aromaticidad; por lo tanto la forma enólica tiene preferencia.



(9.43)

Los compuestos carbonílicos que no tienen hidrógenos α no pueden formar enoles y solamente se presentan en forma cetónica. Como ejemplos se pueden citar:

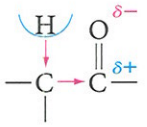


formaldehído benzaldehído benzofenona

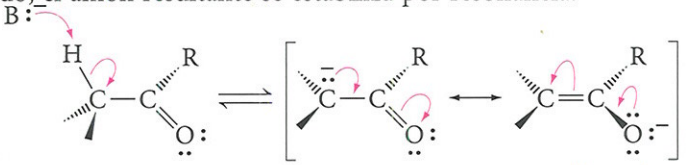
9.15 Acidez de hidrógenos α: El anión enolato

Los hidrógenos α presentes en un compuesto carbonílico son más ácidos que los hidrógenos normales enlazados a un átomo de carbono. La Tabla 9.2 muestra los valores pK_a para algunos aldehídos y cetonas comunes, así como para algunos compuestos de referencia. El resultado de colocar un grupo carbonilo adyacente a los hidrógenos de un metilo es realmente notorio. ¡Aumenta su acidez alrededor de 30 potencias de 10! (Comparar el acetaldehído o la acetona con el propano). De hecho, estos compuestos son casi tan ácidos como los protones O—H de los alcoholes. ¿Por qué?

Esto se debe a dos motivos. Primero, el grupo carbonilo tiene una carga parcial positiva. Los electrones del enlace se desplazan hacia el carbono carbonílico y se retiran de los hidrógenos α, lo que facilita que una base pueda eliminar un hidrógeno α como protón (es decir, sin sus electrones de enlace).



Segundo, el anión resultante se estabiliza por resonancia.



(9.44)

estructuras resonantes de un anión enolato

Un **anión enolato** se forma por eliminación de un hidrógeno α de una cetona o de un aldehído.

El anión recibe el nombre de **anión enolato**. La carga negativa se distribuye entre el carbono α y el átomo de carbono carbonílico.

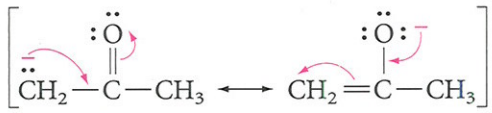
TABLA 9.2 ACIDEZ DE α-HIDRÓGENOS

Compuestos	Nombre	pK_a
$CH_3CH_2CH_3$	propano	~50
CH_3CCH_3 (O)	acetona	19
CH_3CH (O)	acetaldehído	17
CH_3CH_2OH	etanol	16

EJEMPLO 9.8

Escriba la fórmula para el anión enolato de la acetona.

SOLUCIÓN



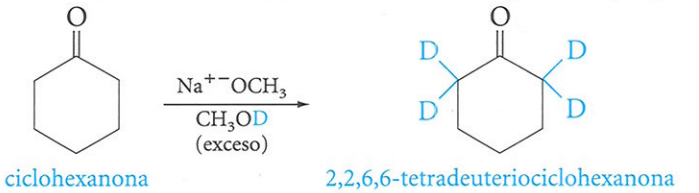
Un anión enolato es un híbrido de resonancia de dos estructuras contribuyentes que *solamente* difieren en el acomodo de los electrones.

PROBLEMA 9.24 Dibuje los contribuyentes a la resonancia para el ion enolato de:

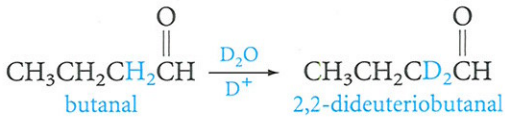
a. ciclohexanona b. acetaldehído

9.16 Intercambio de deuterio en compuestos carbonílicos

Aunque su concentración sea muy baja, la presencia de la forma enólica para aldehídos y cetonas comunes se puede demostrar experimentalmente. Por ejemplo, los hidrógenos α pueden intercambiarse por deuterio al colocar el compuesto carbonílico en ciertos disolventes, como D_2O o CH_3OD. Este intercambio se cataliza con ácidos o bases. *Sólo los hidrógenos α se intercambian,* como se ilustra en los siguientes ejemplos:

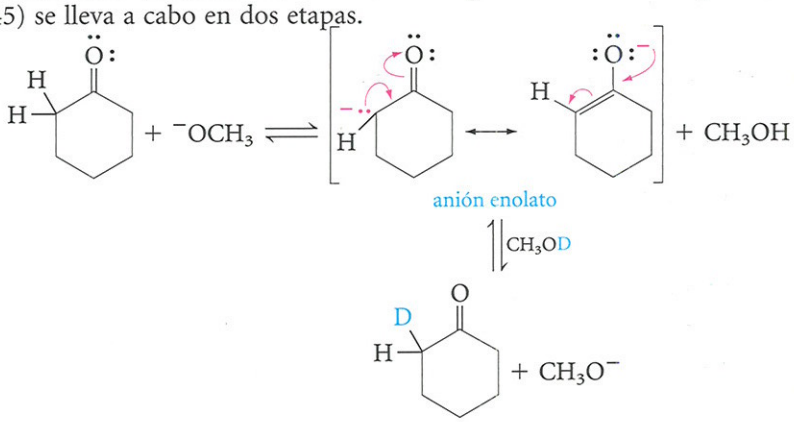


ciclohexanona — 2,2,6,6-tetradeuteriociclohexanona **(9.45)**



butanal — 2,2-dideuteriobutanal **(9.46)**

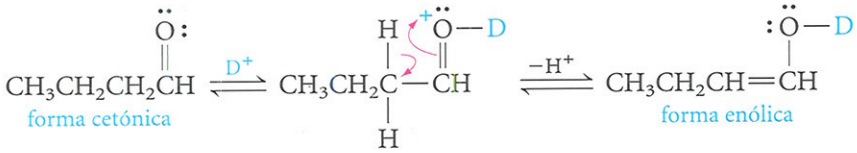
El mecanismo de intercambio de los hidrógenos α catalizados por la base (Ecuación 9.45) se lleva a cabo en dos etapas.



anión enolato **(9.47)**

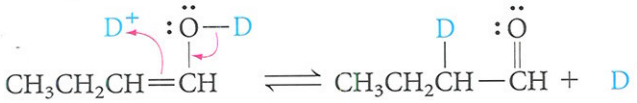
La base (ion metóxido) elimina un protón α para formar el ion enolato. La reprotonación, en este caso con CH_3OD, remplaza el hidrógeno α con deuterio. En un exceso de CH_3OD, los cuatro hidrógenos α se intercambian gradualmente.

El mecanismo de reintercambio de los α-hidrógenos, catalizado por ácido (Ecuación 9.45) también implica varias etapas. Primero se protona la forma cetónica y, al perder un hidrógeno α, se convierte en el enol.



(9.48)

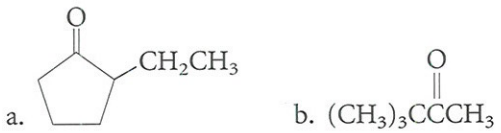
En la reacción opuesta de este equilibrio, el enol adiciona D^+ al carbono α.



(9.49)

La repetición de esta secuencia provoca el intercambio de otro hidrógeno α.

PROBLEMA 9.25 Identifique los hidrógenos que se pueden remplazar fácilmente por deuterio en:

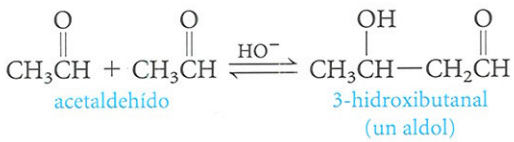


9.17 Condensación aldólica

En la **condensación aldólica** se adiciona un ion enolato al grupo carbonilo de un aldehído o de un acetona. Un **aldol** es un 3-hidroxialdehído o una 3-hidroxicetona.

Los iones enolato pueden actuar como carbonos nucleófilos. Se pueden adicionar al grupo carbonilo de otra molécula de aldehído o cetona, según una reacción llamada **condensación aldólica**, la cual es de gran utilidad para formar enlaces carbono–carbono.

El ejemplo más simple de una condensación aldólica es la combinación de dos moléculas de acetaldehído, lo cual se produce cuando una solución de acetaldehído se trata con sustancias catalíticas de base acuosa.

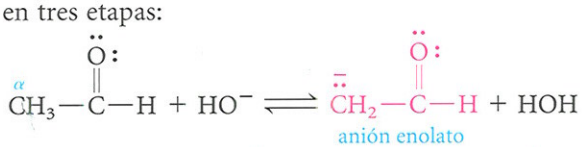


(9.50)

El producto recibe el nombre de **aldol** (llamado de esta forma debido a que el producto es un *ald*ehído y un alcoh*ol*).

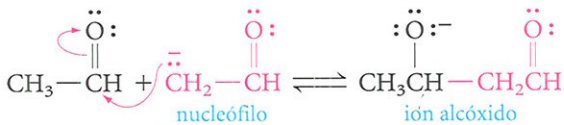
La condensación aldólica del acetaldehído se produce de acuerdo con el siguiente mecanismo en tres etapas:

Etapa 1.



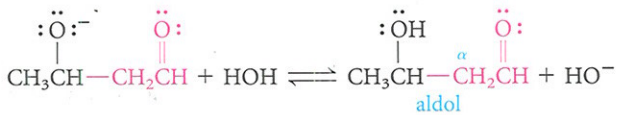
(9.51)

Etapa 2.



(9.52)

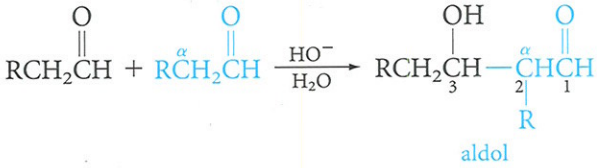
Etapa 3.



(9.53)

En la Etapa 1, la base elimina un hidrógeno α para formar el anión enolato. En la Etapa 2, este anión se adiciona al carbono carbonílico de *otra* molécula de acetaldehído, para formar un nuevo enlace carbono–carbono. Generalmente, las bases convierten una pequeña fracción del compuesto carbonílico en el anión enolato, de forma que una fracción importante del acetaldehído está aún en la forma carbonílica no ionizada, necesaria para este paso. En la Etapa 3, el ion alcóxido que se formó en la Etapa 2 acepta un protón del disolvente y regenera, así, el ion hidróxido que se necesita para la primera etapa.

En la condensación aldólica, el carbono α de una molécula de aldehído queda ligado al carbono carbonílico de otra molécula de aldehído.



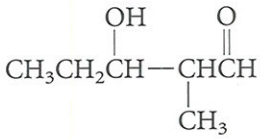
aldol **(9.54)**

Los aldoles son, por lo tanto, 3-hidroxialdehídos. *Debido a que siempre es el carbono α el que actúa como nucleófilo, el producto siempre tendrá un átomo de carbono entre el carbono del aldehído y el del alcohol*, independientemente del tamaño de la cadena del aldehído original.

EJEMPLO 9.9

Escriba la estructura del aldol que se obtiene al tratar propanal ($CH_3CH_2CH{=}O$) con una base.

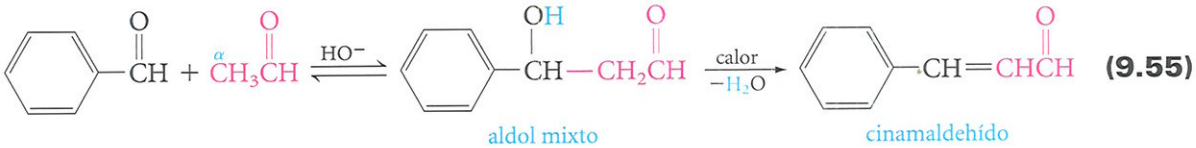
SOLUCIÓN Al escribir la Ecuación 9.54 con R = CH3, el producto es



PROBLEMA 9.26 Escriba los pasos del mecanismo para la formación del producto del Ejemplo 9.9.

9.18 La condensación aldólica mixta

La condensación aldólica es muy flexible, ya que el anión enolato de *un* compuesto carbonílico se puede adicionar al carbono carbonílico de *otro*, siempre que se haya seleccionado cuidadosamente la pareja de reactivos. Considérese, por ejemplo, la reacción entre acetaldehído y benzaldehído al tratarlos con una base. Sólo el acetaldehído puede formar un anión enolato (el benzaldehído no tiene hidrógenos α). Si el ion enolato del acetaldehído se adiciona al grupo carbonilo del benzaldehído, se dice que se efectuó una condensación aldólica mixta.



aldol mixto cinamaldehído **(9.55)**

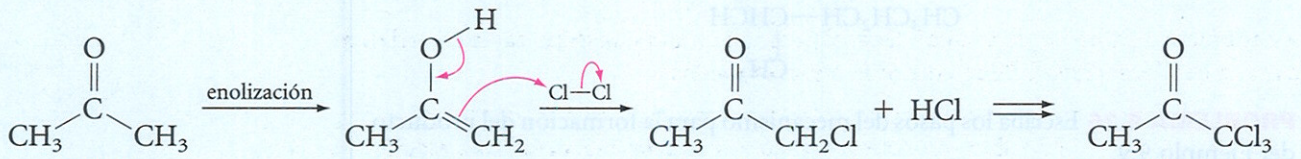
En este ejemplo en particular, el aldol mixto que resulta al ser calentado pierde una molécula de agua y forma **cinamaldehído** (el constituyente del sabor de la canela).

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

El tratamiento de agua y la química de enoles/enolatos

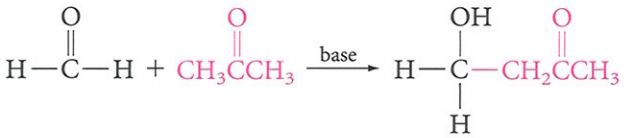
En una ciudad con una población cercana a 35.000 habitantes se consumen cerca de 4,5 millones de metros cúbicos de agua potable por hogar. Este agua normalmente se purifica antes de su uso para eliminar sustancias contaminantes como virus y bacterias, productos orgánicos, incluyendo pesticidas y herbicidas, y compuestos inorgánicos, incluyendo sustancias radiactivas. Estos contaminantes provienen de diversas fuentes industriales y naturales. El proceso de depuración implica varios pasos, incluyendo la eliminación de materia insoluble por sedimentación, coagulación y filtración; ablandamiento del agua empleando cal (óxido de calcio) y sosa Solvay (carbonato sódico anhidro); ajuste de pH a 7,5-8 con dióxido de carbono, y desinfección con cloro (Cl_2). Un informe típico de calidad muestra que, si bien el agua que llega a los hogares está muy limpia, en ocasiones, debido al tratamiento químico durante el proceso de depuración, pueden encontrarse pequeñas concentraciones de cetonas α-halogenadas, ácidos carboxílicos halogenados y trihalometanos (como el cloroformo). ¿Qué son estos compuestos y como llegan al agua durante el proceso de tratamiento?

Cuando las cetonas son tratadas con halógenos (Cl_2, Br_2, I_2), se produce la α-halogenación. Esta reacción se muestra más abajo para el caso de la acetona (2-propanona) y el cloro. La enolización de la acetona viene seguida por la reacción del enol con cloro para producir α-cloroacetona. En esta reacción, el enol (o enolato) de la acetona se comporta como un nucleófilo, y el cloro se comporta como un electrófilo. La repetición de este proceso varias veces produce compuestos policlorados, como la 1,1,1-tricloroacetona. Las cetonas policloradas pueden originar ahora otras reacciones, que producen ácidos carboxílicos clorados y cloroformo. Debido a que la acetona es un disolvente orgánico común, soluble en agua y, además, un producto final del metabolismo de grasas en humanos y otros animales, no resulta sorprendente que aparezca en las plantas de tratamiento de agua. La química normal de las cetonas (vía enoles/enolatos) que tiene lugar durante el proceso de tratamiento de agua es, en consecuencia, responsable en parte de la presencia de bajos niveles de compuestos orgánicos clorados en el agua potable. El argumento de que el tratamiento del agua introduce compuestos potencialmente tóxicos en el suministro de agua potable, se contrarresta con la eliminación, mediante el mismo tratamiento, de sustancias mucho más peligrosas.



EJEMPLO 9.10

SOLUCIÓN

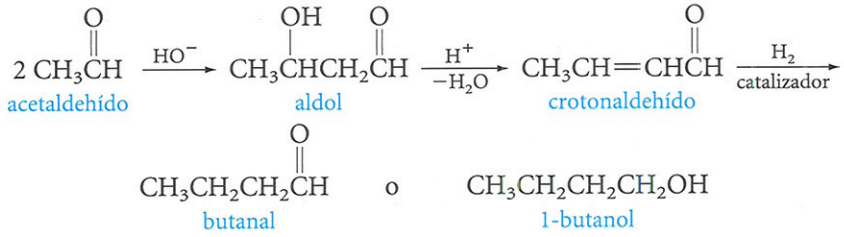


PROBLEMA 9.27 Utilizando como guía las ecuaciones 9.51 a 9.53, escriba las etapas del mecanismo de reacción para la Ecuación 9.55.

PROBLEMA 9.28 Escriba la estructura de la mezcla aldólica obtenida a partir de propanal y benzaldehído. ¿Qué estructura se obtendría en la reacción de deshidratación de dicha mezcla aldólica?

9.19 Síntesis comercial vía condensación aldólica

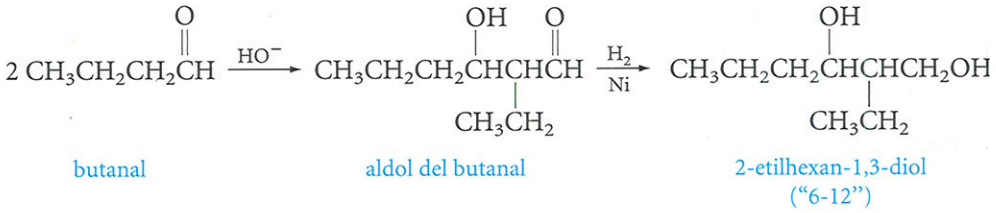
Los aldoles tienen gran utilidad en síntesis. Por ejemplo, el acetaldehído se convierte comercialmente en crotonaldehído, 1-butanol y butanal, mediante la condensación aldólica.



(9.56)

El producto específico que se obtiene en la etapa de la hidrogenación depende del catalizador y de las condiciones de la reacción.

El butanal es la materia prima para la síntesis del repelente de mosquitos "6-12" (2-etilhexano-1,3-diol). La primera etapa es una condensación aldólica, y la segunda es una reducción del grupo aldehído a un alcohol primario.



(9.57)

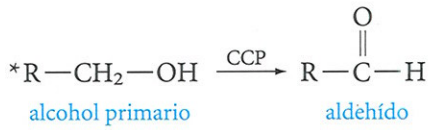
La naturaleza también utiliza la condensación aldólica para construir cadenas carbonadas (y la condensación aldólica contraria para romperlas).

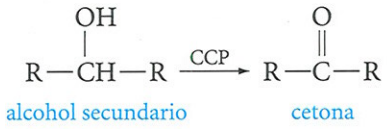
PROBLEMA 9.29 El etilhexanol, que se utiliza comercialmente para la fabricación de plastificantes y lubricantes sintéticos, se sintetiza a partir del butanal mediante el aldol. Desarrolle una ruta para obtenerlo.

RESUMEN DE REACCIONES

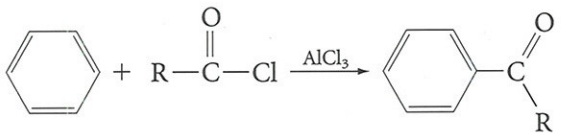
1. Preparación de aldehídos y cetonas

a. Oxidación de alcoholes (Sección 9.3)

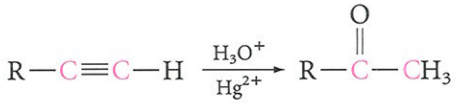




b. Acilación de Friedel-Crafts (Sección 9.3)

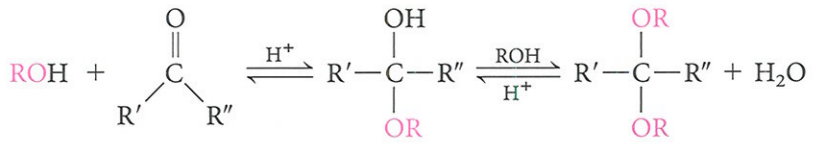


c. Hidratación de alquinos (Sección 9.3)

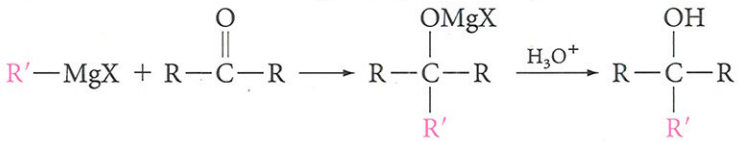


2. Reacciones de aldehídos y cetonas

a. Formación e hidrólisis de acetales (Sección 9.8)

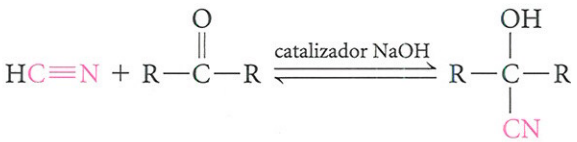


b. Adición de reactivos de Grignard (Sección 9.9)



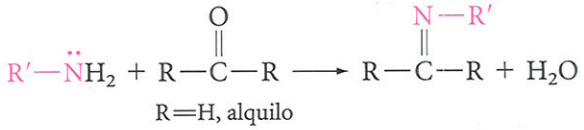
El formaldehído produce alcoholes primarios; otros aldehídos forman alcoholes secundarios; las cetonas forman alcoholes terciarios.

c. Formación de cianohidrinas (Sección 9.10)



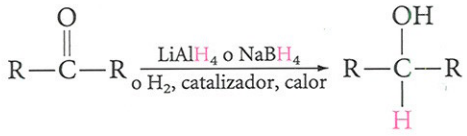
*Para todas las síntesis y reacciones de los compuestos carbonílicos de este resumen, R puede ser un alquilo o un arilo.

d. Adición de nucleófilos con nitrógeno (Sección 9.11 y Tabla 9.1)

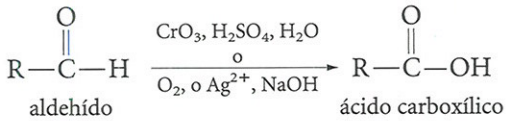


Cuando R′ es un grupo alquilo el producto es una imina.

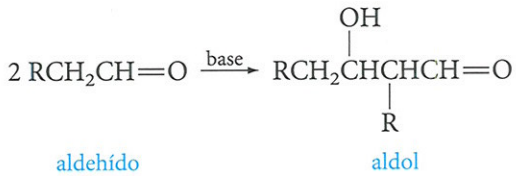
e. Reducción de alcoholes (Sección 9.12)



f. Oxidación hasta ácidos carboxílicos (Sección 9.13)

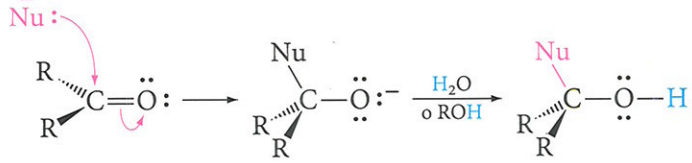


g. Condensación aldólica (Sección 9.17)



RESUMEN DE MECANISMOS

Adición nucleófila (Sección 9.6)



PROBLEMAS ADICIONALES

Nomenclatura, estructura, y propiedades de aldehídos y cetonas

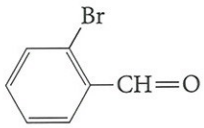
9.30 Nombre cada uno de los siguientes compuestos:

a. $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_3$

b. $CH_3(CH_2)_6CH{=}O$

c. $(C_6H_5)C{=}O$

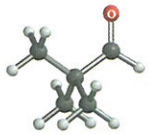
d.



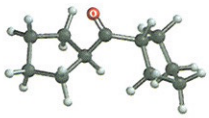
e.



f.



g.



h. $CH_3CH{=}CH\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$

i. $BrCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$

9.31 Escriba una formula estructural para cada uno de los siguientes compuestos:

a. 3-octanona.
b. 4-metilpentanal.
c. *m*-clorobenzaldehído.
d. 3-etilcicloheptanona.
e. 3-heptenal.
f. bencil fenil cetona.
g. cicloheptanona.
h. p-tolualdehído.
i. 2,2-dibromohexanal.
j. 1-fenil-2-butanona.

9.32 Muestre un ejemplo de cada uno de los siguientes casos:

a. acetal.
b. hemiacetal.
c. cianohidrina.
d. imina.
e. oxima.
f. fenilhidrazona.
g. enol.
h. aldehído sin hidrógenos α.
i. enolato.
j. hidrazona.

9.33 El punto de ebullición de los compuestos carbonílicos isoméricos heptanal, 4-heptanona y 2,4-dimetil-3-pentanona son 155°C, 144°C y 124°C, respectivamente. Sugerir una explicación para el orden observado de los puntos de ebullición. (*Nota:* incida en el efecto de las ramificaciones de las cadenas en los puntos de ebullición de los alcanos isoméricos y en cómo los efectos estéricos pueden influir en la asociación de las moléculas.

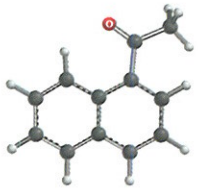
Síntesis de cetonas y aldehídos

9.34 Escriba una ecuación para la síntesis de la 2-hexanona por:

a. oxidación de un alcohol.
b. hidratación de un alquino.

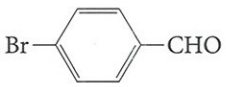
9.35 Escriba una ecuación para la síntesis de pentanal a partir de un alcohol.

9.36 Escriba una ecuación, utilizando la reacción de Friedel-Crafts, para la preparación de:



Reacciones de aldehídos y cetonas

9.37 Escriba una ecuación para la reacción, si se produce, de *p*-bromobenzaldehído con cada uno de los siguientes reactivos y nombre el producto orgánico.



p-bromobenzaldehído

a. reactivo de Tollen.
b. hidroxilamina.
c. CrO_3, H^+.
d. bromuro de etilmagnesio, después H_3O^+.
e. metilamina (CH_3NH_2).
f. fenilhidracina.
g. ion cianuro.
h. metanol en exceso, HCl seco.
i. etilén glicol, H^+.
j. hidruro de litio y aluminio.

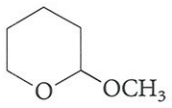
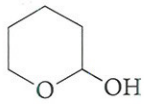
9.38 ¿Mediante qué prueba química sencilla se puede distinguir entre los miembros de cada uno de los siguientes pares de compuestos? (*Nota:* piense en una reacción que afecte a un compuesto pero no al otro).

a. pentanal y 2-pentanona.
b. alcohol bencílico y benzaldehído.
c. ciclohexanona y 2-ciclohexenona.

9.39 Utilice las estructuras mostradas en la Figura 9.1 para escribir las ecuaciones de las siguientes reacciones de productos naturales:

a. cinamaldehído + reactivo de Tollens.
b. vainillina + hidroxilamina.
c. carvona + bromuro de sodio.
d. alcanfor + (1) bromuro de metilmagnesio y (2) H_3O^+.

9.40 Complete cada una de las siguientes reacciones:

a. butanal + metanol en exceso, H+ ⟶
b. $CH_3CH(OCH_3)_2 + H_2O, H^+ \longrightarrow$
c.  $+ H_2O, H^+ \longrightarrow$
d.  + exceso $CH_3CH_2OH, H^+ \longrightarrow$

Reacciones con reactivos de Grignard y otros nucleófilos

9.41 Escriba una ecuación para la reacción de cada uno de los siguientes compuestos con bromuro de metilmagnesio, seguido de la hidrólisis con ácido acuoso:

a. acetaldehído. **b.** acetofenona. **c.** formaldehído. **d.** ciclopentanona.

9.42 Utilizando un reactivo de Grignard y el aldehído o cetona apropiado, muestre cómo se pueden preparar cada uno de los siguientes compuestos:

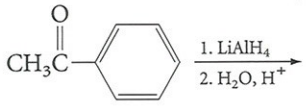
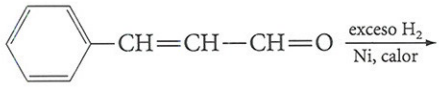
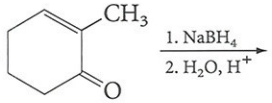
a. metilciclohexanol.
b. 3-octanol.
c. 2-metil-2-pentanol.
d. 1-ciclopentilciclopentanol.
e. 1-fenil-1-propanol.
f. 3-buten-2-ol.

9.43 Complete la ecuación para la reacción de:

a. ciclohexanona + $Na^+{}^-C{\equiv}CH \longrightarrow \xrightarrow[H^+]{H_2O}$
b. ciclopentanona + HCN $\xrightarrow{KOH}$
c. 2-butanona + $NH_2OH \xrightarrow{H^+}$
d. benzaldehído + benzilamina ⟶
e. propanal + fenilhidracina ⟶

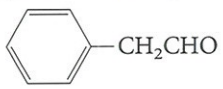
Oxidaciones y reducciones

9.44 Escriba la estructura de cada producto:

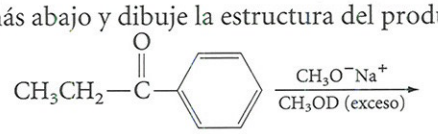
a. 
b. 
c. 
d. 
e. $CH_3CH{=}CHCHO \xrightarrow{Ag_2O}$

Enoles, enolatos y reacción aldólica

9.45 Escriba la fórmula estructural para todos los posibles enoles de:

a. $CH_3CH_2{-}C(=O){-}CH_3$ **b.**  **c.**

9.46 Complete la reacción mostrada más abajo y dibuje la estructura del producto resultante:

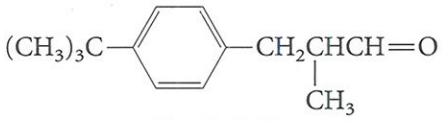


9.47 ¿Cuántos hidrógenos son reemplazados por el deuterio cuando cada uno de los siguientes productos se trata con NaOD en D_2O?

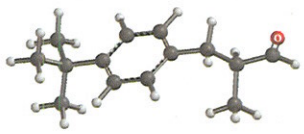
a. 3-metilciclopentanona **b.** 3-metilbutanal

9.48 Escriba los pasos del mecanismo para la condensación aldólica del butanal (primer paso en la síntesis del repelente de mosquitos "6-12", Ecuación. 9.57).

9.49 El aldehído de lilas, empleado en perfumerías, se puede obtener si se comienza con una condensación aldólica mixta. Muestre cómo se puede formar este esqueleto carbonado.



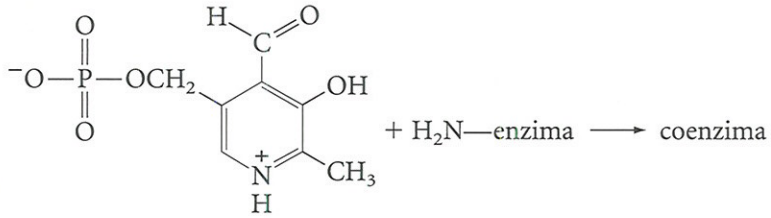
aldehído de lilas



Varios

9.50 El exceso de benzaldehído reacciona con acetona y con una base para dar un producto cristalino amarillo, $C_{17}H_{14}O$. Deduzca su estructura y explique cómo se forma.

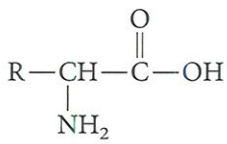
9.51 La vitamina B_6 (un aldehído) reacciona con una enzima (cuya estructura parcial se muestra más abajo) para formar una coenzima que cataliza la conversión de α-aminoácidos (Capítulo 17) a α-cetoácidos.



vitamina B_6

a. Represente la estructura de la coenzima.

b. Los α-aminoácidos presentan una estructura general como la que se muestra más abajo. Represente la estructura de un α-cetoácido.



α-aminoácido

La corteza del sauce blanco (*Salix alba*) es fuente del ácido salicílico, utilizado para la elaboración de la aspirina (ácido acetilsalicílico).





ácido salicílico

10

Ácidos carboxílicos y sus derivados

El sabor del vinagre, el escozor de la picadura de una hormiga, el olor rancio de la mantequilla, el alivio derivado de una aspirina o ibuprofeno..., todos estos fenómenos son debidos a compuestos que pertenecen a la familia más importante de ácidos orgánicos, los **ácidos carboxílicos**. La elasticidad de los productos de poliéster y nylon, las notables propiedades del velcro, la suavidad de la seda, la fortaleza de las paredes celulares de las bacterias y de nuestras propias membranas celulares..., todos estos aspectos son debidos a propiedades de los derivados de ácidos carboxílicos. El grupo funcional común a todos estos ácidos carboxílicos es el **grupo carboxilo**. El nombre es una contracción de sus partes: los grupos *carbonilos* e *hidroxilos*. La fórmula general de un ácido carboxílico se puede escribir según su forma expandida o abreviada.



grupo carboxilo — tres formas de representar un ácido carboxílico — derivados de ácido

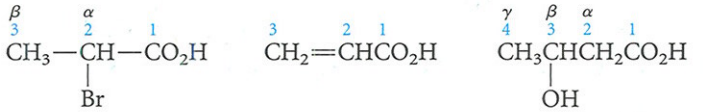
En este capítulo, se describen las estructuras, propiedades, preparación y reacciones de los ácidos carboxílicos y se estudian algunos **derivados de ácidos carboxílicos** usuales, en los que el grupo hidroxilo de un ácido se remplaza por otros grupos funcionales.

10.1 Nomenclatura de los ácidos
10.2 Propiedades físicas de los ácidos
10.3 Acidez y constantes de acidez
10.4 ¿Qué provoca que un ácido carboxílico presente acidez?
10.5 Efecto de la estructura sobre la acidez, retorno al efecto inductivo
10.6 Conversión de ácidos a sales
10.7 Preparación de ácidos
UNAS PALABRAS ACERCA DE
La química verde e ibuprofeno: Caso de estudio
10.8 Derivados de ácidos carboxílicos
10.9 Ésteres
10.10 Preparación de ésteres: Esterificación de Fischer
10.11 Mecanismo de esterificación catalizada por ácido: Sustitución acil-nucleófila
10.12 Lactonas
10.13 Saponificación de ésteres
10.14 Amonólisis de ésteres
10.15 Reacciones de los ésteres con los reactivos de Grignard
10.16 Reducción de ésteres
10.17 La necesidad de compuestos con acilos activados
10.18 Haluros de acilo
10.19 Anhídridos de ácido
UNAS PALABRAS ACERCA DE
Los tioésteres, activadores naturales del grupo acilo
10.20 Amidas
10.21 Resumen de los derivados de ácidos carboxílicos
10.22 El hidrógeno α de los ésteres: La condensación de Claisen

Los **ácidos carboxílicos** son ácidos orgánicos que contienen el **grupo carboxilo.** En los **derivados ácidos** el grupo —OH se remplaza por otros grupos.

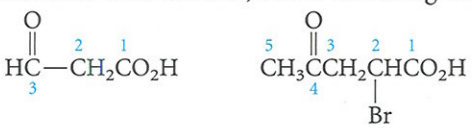
10.1 Nomenclatura de los ácidos

Debido a su abundancia en la naturaleza, los ácidos carboxílicos se encuentran entre los primeros tipos de compuestos que estudiaron los químicos. Por lo tanto, no resulta sorprendente que muchos de ellos tengan nombres comunes. Dichos nombres, generalmente, provienen de alguna palabra del latín o del griego, que indica la fuente natural del ácido. En la Tabla 10.1 se listan los diez primeros ácidos carboxílicos, sin ramificaciones, con sus nombres comunes y los nombres de la IUPAC. Para obtener el nombre de la IUPAC de un ácido carboxílico se remplaza la *o* final del alcano correspondiente, por el sufijo *-oico* y se antepone la palabra *ácido*. Los ácidos sustituidos se pueden nombrar de dos formas. Según el sistema de la IUPAC, se numera la cadena empezando por el átomo de carbono carboxílico, localizando los sustituyentes de la forma usual. Si se utiliza el nombre común del ácido, los sustituyentes se localizan con letras griegas, empezando con el átomo de carbono α. No se debe mezclar el sistema de nomenclatura de la IUPAC con los nombres comunes.



ácido 2-bromopropanoico (ácido α-propiónico) | ácido propenoico (ácido acrílico) | ácido 3-hidroxibutanoico (ácido β-hidroxibutírico)

Para la nomenclatura, el grupo carboxilo tiene prioridad sobre las funciones alcohol, aldehído o cetona. En los dos últimos casos se utiliza el prefijo *oxo-* para localizar el grupo carbonilo de aldehídos o de cetonas, como en los siguientes ejemplos:



3-oxopropanoico | ácido 2 bromo-4-oxopentanoico

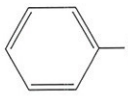
TABLA 10.1 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS ALIFÁTICOS

Átomos de carbono	Fórmula	Origen	Nombre común	Nombre IUPAC
1	HCOOH	hormigas (latín, *formica*)	ácido fórmico	ácido metanoico
2	CH_3COOH	vinagre (latín, *acetum*)	ácido acético	ácido etanoico
3	CH_3CH_2COOH	leche (griego, *protos pion,* grasa principal)	ácido propiónico	ácido propanoico
4	$CH_3(CH_2)_2COOH$	mantequilla (latín, *butyrum*)	ácido butírico	ácido butanoico
5	$CH_3(CH_2)_3COOH$	raíz de valeriana (latín, *valere,* ser fuerte)	ácido valeriánico	ácido pentanoico
6	$CH_3(CH_2)_4COOH$	cabras (latín, *caper*)	ácido caproico	ácido hexanoico
7	$CH_3(CH_2)_5COOH$	enredadera en flor (griego, *oenanthe*)	ácido enántico	ácido heptanoico
8	$CH_3(CH_2)_6COOH$	cabras (latín, *caper*)	ácido caprílico	ácido octanoico
9	$CH_3(CH_2)_7COOH$	pelargonio (una hierba que presenta cápsulas, en forma de cigüeña, que contienen las semillas; del griego, *pelargos,* cigüeña)	ácido pelargónico	ácido nonanoico
10	$CH_3(CH_2)_8COOH$	cabras (latín, *caper*)	ácido cáprico	ácido decanoico

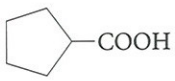
PROBLEMA 10.1 Escriba la estructura de:

a. ácido 3-hidroxibutanoico.
b. ácido 2-cloro-2-metilpropanoico.
c. ácido 2-butinoico.
d. ácido 5-metil-6-oxohexanoico.

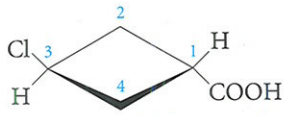
PROBLEMA 10.2 Escriba el nombre de la IUPAC de:

a. 
b. Br_2CHCO_2H.
c. $CH_3CH{=}CHCO_2H$.
d. $(CH_3)_3CCO_2H$.

Cuando el grupo carboxilo se encuentra unido a un anillo, se agrega la terminación *carboxílico* al nombre del cicloalcano de referencia, antecedido por la palabra *ácido*.

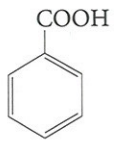


ácido ciclopentanocarboxílico

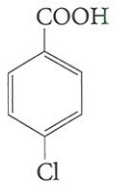


ácido *trans*-3-clorociclobutanocarboxílico

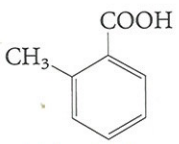
Los ácidos aromáticos se nombran añadiendo el sufijo *-oico* o *-ico* al prefijo adecuado, derivado del hidrocarburo aromático y antecedido por la palabra ácido.



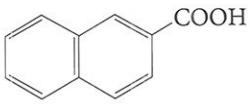
ácido benzoico
(ácido bencenocarboxílico)



ácido *p*-clorobenzoico
(ácido 4-clorobencenocarboxílico)



ácido *o*-toluico
(ácido 2-metilbencenocarboxílico)

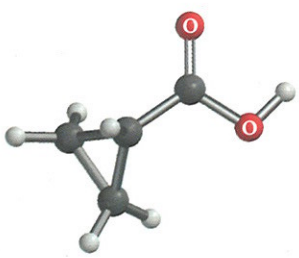


ácido 2-naftoico
(ácido 2-naftalenocarboxílico)

PROBLEMA 10.3 Escriba la estructura de:

a. ácido *trans*-4-metilciclohexanocarboxílico.
b. ácido *m*-nitrobenzoico.

PROBLEMA 10.4 Escriba el nombre correcto para:

a. 

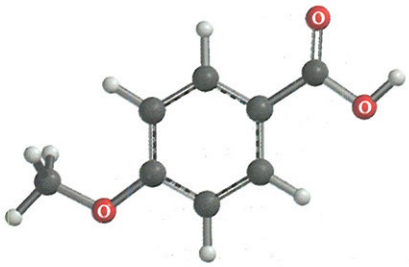
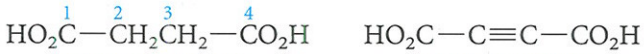
b. 

TABLA 10.2 ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS ALIFÁTICOS

Fórmula	Nombre común	Origen	Nombre IUPAC
HOOC—COOH	ácido oxálico	plantas de la familia *oxalic* (por ejemplo, acedera)	ácido etanodioico
HOOC—CH_2—COOH	ácido malónico	manzanas (griego, *malon*)	ácido propanodioico
HOOC—$(CH_2)_2$—COOH	ácido succínico	ámbar (latín, *succinium*)	ácido butanodioico
HOOC—$(CH_2)_3$—COOH	ácido glutámico	gluten	ácido pentanodioico
HOOC—$(CH_2)_4$—COOH	ácido adípico	grasa (latín, *adeps*)	ácido hexanodioico
HOOC—$(CH_2)_5$—COOH	ácido pimélico	grasa (griego, *pimele*)	ácido heptanodioico

Los ácidos dicarboxílicos alifáticos se nombran según el sistema de la IUPAC con el sufijo *-dioico* y la palabra ácido. Por ejemplo,



ácido butanodioico — ácido butinodioico

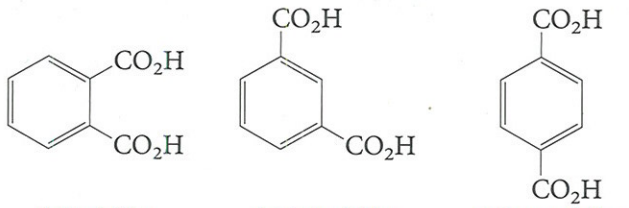
En la naturaleza se encuentran muchos ácidos dicarboxílicos, que se conocen por sus nombres comunes basados en su origen. En la Tabla 10.2 se muestran algunos diácidos alifáticos comunes*. El compuesto de mayor importancia comercial en este grupo es el ácido adípico, que se utiliza para la fabricación del nylon.

Los dos ácidos butenodioicos jugaron un papel importante en el descubrimiento de la isomería *cis-trans* y generalmente se les conoce por sus nombres comunes **ácido maleico**** y **ácido fumárico***.



ácido maleico (*cis*-2-butenodioico) — ácido fumárico (ácido *trans*-2-butenodioico)

Los tres ácidos bencenodicarboxílicos, en general, se conocen por sus nombres comunes.



ácido ftálico — ácido isoftálico — ácido tereftálico

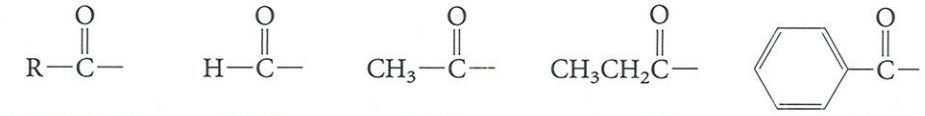
*La primera letra de cada palabra del enunciado en inglés: "Oh my, such good apple pie", proporciona en orden, la primera letra de los nombres comunes de estos ácidos y puede ayudar al lector al recordarlos.

**Del latín *malum* (manzana). El ácido málico (ácido 2-hidroxibutanodioico) se encuentra en las manzanas: por calentamiento se puede deshidratar, produciendo el ácido maleico.

***Se encuentra en una planta del género *fumaria*.

Los tres son productos comerciales importantes, se utilizan para fabricar polímeros y otros materiales de utilidad.

Finalmente, es útil tener un nombre para un **grupo acilo**. Los grupos acilo se nombran a partir del ácido correspondiente, cambiando la terminación *-ico* por *-ilo*.



un grupo acilo — formilo (metanoílo) — acetilo (etanoílo) — propanoílo — benzoílo

PROBLEMA 10.5 Escriba la fórmula de:

a. ácido 4-acetilbenzoico.
b. cloruro de benzoílo.
c. bromuro de butanoílo.
d. formilciclopentano.

10.2 Propiedades físicas de los ácidos

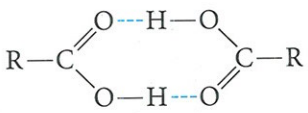
Los primeros miembros de la serie de los ácidos carboxílicos son líquidos incoloros de olor penetrante y desagradable. El ácido acético, que constituye el 4 o 5% del vinagre, le confiere su olor y sabor característicos. El ácido butírico es el causante del olor desagradable de la mantequilla rancia. Los ácidos que se encuentran en la grasa de la cabra (como el caproico, caprílico y cáprico, de la Tabla 10.1), huelen como las cabras. El ácido 3-metil-2-hexenoico, producido por las bacterias, es el responsable del olor desagradable de las axilas humanas. En la Tabla 10.3 se recogen algunas propiedades físicas de ciertos ácidos carboxílicos seleccionados.

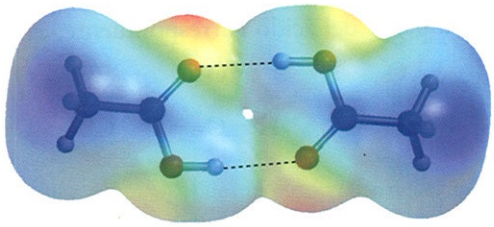
Los ácidos carboxílicos son polares. Al igual que los alcoholes, forman puentes de hidrógeno con ellos mismos o con otras moléculas (Sección 7.4). Por esta razón, presentan elevados puntos de ebullición para sus pesos moleculares —mayores incluso que los de los alcoholes de peso molecular semejante—. Por ejemplo, el ácido acético y el ácido propílico, que tienen el mismo peso molecular (60 g/mol), hierven a 118°C y 97°C, respectivamente. Los ácidos carboxílicos forman dímeros, cuyas unidades están firmemente

TABLA 10.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE ALGUNOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Nombre	p.e. °C	p.f. °C	Solubilidad g/100 g de H_2O a 25°C
ácido fórmico	101	8	
ácido acético	118	17	miscible (∞)
ácido propanoico	141	–22	
ácido butanoico	164	–8	
ácido hexanoico	205	–1,5	1,0
ácido octanoico	240	17	0,06
ácido decanoico	270	31	0,01
ácido benzoico	249	122	0,4 (pero 6,8 a 95°C)

unidas entre sí a través de *dos* puentes de hidrógeno entre los oxígenos ricos en electrones y los hidrógenos pobres en electrones (Sección 7.4).

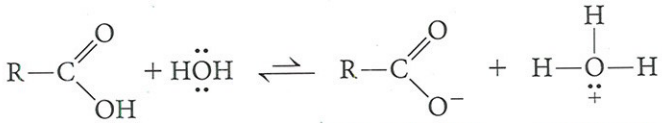




Los puentes de hidrógeno también explican la solubilidad en agua de los ácidos carboxílicos de menor peso molecular.

10.3 Acidez y constante de acidez

Los ácidos carboxílicos se disocian en agua para producir un **anión carboxilato** y un ion hidronio.



anión carboxilato ion hidronio **(10.1)**

Su constante de acidez en agua K_a, se representa con la expresión

$$K_a = \frac{[RC_2^-][H_3O^+]}{[RCO_2H]} \qquad \textbf{(10.2)}$$

(Antes de continuar, el lector debería revisar las secciones 7.5 y 7.6).

En la Tabla 10.4 se muestran las constantes de acidez de algunos ácidos carboxílicos, y de otros ácidos. Al comparar los datos de esta tabla se debe recordar que cuanto mayor es el valor de K_a o menor es el valor de pK_a, el ácido es más fuerte.

EJEMPLO 10.1

¿Qué ácido es más fuerte, el fórmico o el acético, y cuánto más?

SOLUCIÓN El ácido fórmico es más fuerte, ya que tiene un mayor valor de *Ka*. La relación de acidez es:

$$\frac{2{,}1 \times 10^{-4}}{1{,}8 \times 10^{-5}} = 1{,}17 \times 10^{1} = 11{,}7$$

Esto significa que el ácido fórmico es 11,7 veces más fuerte que el ácido acético.

PROBLEMA 10.6 Empleando los datos de la Tabla 10.4, determine qué ácido es más fuerte, acético o cloroacético y cuánto más.

Antes de explicar las diferencias de acidez de la Tabla 10.4, es necesario examinar las características estructurales que confieren acidez a los ácidos carboxílicos.

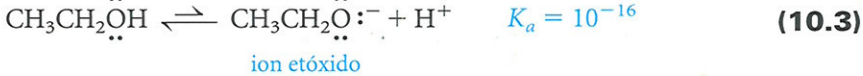
TABLA 10.4 CONSTANTES DE IONIZACIÓN DE ALGUNOS ÁCIDOS

Nombre	Fórmula	K_a	pK_a
ácido fórmico	HCOOH	$2{,}1 \times 10^{-4}$	3,68
ácido acético	CH_3COOH	$1{,}8 \times 10^{-5}$	4,74
ácido propanoico	CH_3CH_2COOH	$1{,}4 \times 10^{-5}$	4,85
ácido butanoico	$CH_3CH_2CH_2COOH$	$1{,}6 \times 10^{-5}$	4,80
ácido cloroacético	$ClCH_2COOH$	$1{,}5 \times 10^{-3}$	2,82
ácido dicloroacético	$Cl_2CHCOOH$	$5{,}0 \times 10^{-2}$	1,30
ácido tricloroacético	CCl_3COOH	$2{,}0 \times 10^{-1}$	0,70
ácido 2-clorobutanoico	$CH_3CH_2CHClCOOH$	$1{,}4 \times 10^{-3}$	2,85
ácido 3-clorobutanoico	$CH_3CHClCH_2COOH$	$8{,}9 \times 10^{-5}$	4,05
ácido benzoico	C_6H_5COOH	$6{,}6 \times 10^{-5}$	4,18
ácido *o*-clorobenzoico	*o*-Cl—C_6H_4COOH	$12{,}5 \times 10^{-4}$	2,90
ácido *m*-clorobenzoico	*m*-Cl—C_6H_4COOH	$1{,}6 \times 10^{-4}$	3,80
ácido *p*-clorobenzoico	*p*-Cl—C_6H_4COOH	$1{,}0 \times 10^{-4}$	4,00
ácido *p*-nitrobenzoico	*p*-NO_2—C_6H_4COOH	$4{,}0 \times 10^{-4}$	3,40
fenol	C_6H_5OH	$1{,}0 \times 10^{-10}$	10,00
etanol	CH_3CH_2OH	$1{,}0 \times 10^{-16}$	16,00
agua	HOH	$1{,}8 \times 10^{-16}$	15,74

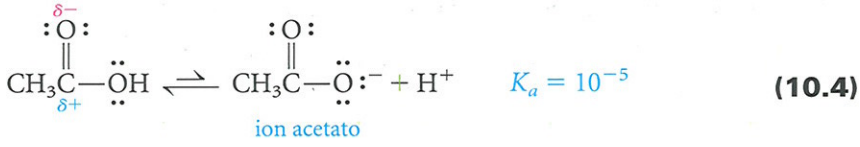
10.4 ¿Qué provoca que un ácido carboxílico presente acidez?

Puede sorprender el hecho de que los ácidos carboxílicos sean mucho más ácidos que los alcoholes o fenoles, ya que los tres tipos de compuestos se ionizan perdiendo un H^+ a partir de un grupo hidroxilo. Existen dos razones, que se pueden ilustrar con un ejemplo específico.

A partir de la Tabla 10.4, se observa como el ácido acético es aproximadamente 10^{11} veces, cien mil millones, más fuerte que el etanol.



$K_a = 10^{-16}$ **(10.3)**

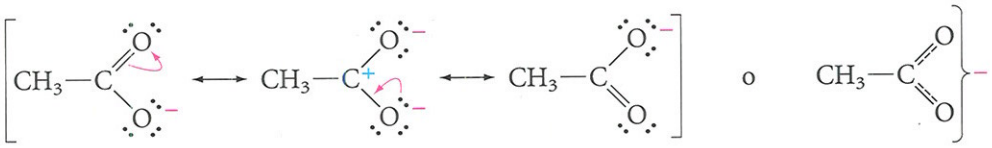


$K_a = 10^{-5}$ **(10.4)**

La única diferencia en su estructura es la sustitución de un grupo CH_2 (en etanol) por un grupo carbonilo. Sin embargo, ya se vio (Sección 9.5) que un carbono carbonílico

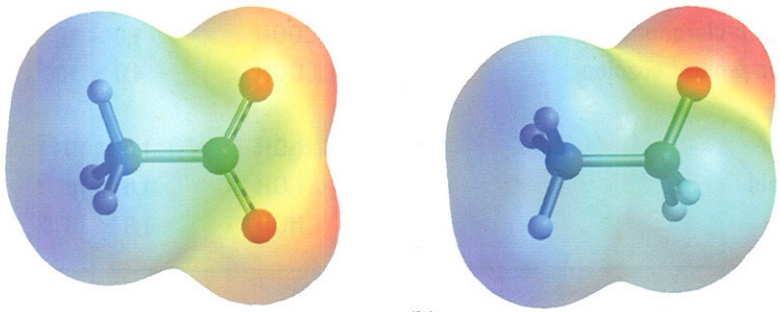
lleva una carga *positiva* significativa ($\delta+$). Esta carga hace mucho más fácil el emplazar una carga *negativa* en el átomo de oxígeno adyacente, que es exactamente lo que ocurre cuando ionizamos un protón a partir del grupo hidroxilo.

En el ion etóxido, *la carga negativa está localizada, solamente, sobre un átomo de oxígeno*. Por otra parte, en el ion acetato, *la carga negativa puede deslocalizarse a través de la resonancia*.



resonancia del ion carboxilato

La carga negativa se dispersa de forma *equivalente* sobre los dos oxígenos, de manera que, en el ion carboxilato, cada oxígeno sobrelleva solamente la mitad de la carga negativa. El ion acetato, al compararlo con el ion etóxido, se estabiliza por resonancia. Esta estabilización provoca que el ion esté más desplazado hacia la derecha en la Ecuación 10.4 que en el caso de la Ecuación 10.3. En consecuencia, se forma mayor cantidad de H^+ a partir del ácido acético que a partir del etanol.



(a) (b)

FIGURA 10.1
Mapa de potencial electrostático de (a) ion acetato y (b) ion etóxido. Nótese el carácter negativo (rojo) de *ambos* oxígenos en (a).

Por estas dos razones, la carga positiva del carbono carbonílico y la deslocalización del ion carboxilato, los ácidos presentan mucha mayor acidez que los alcoholes.

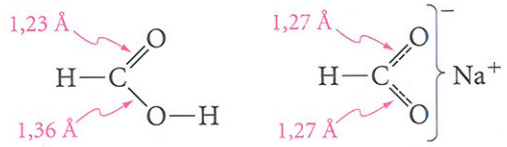
EJEMPLO 10.2

Los iones fenóxido también se estabilizan por resonancia (Sección 7.6). ¿Por qué los fenoles no son ácidos tan fuertes como los ácidos carboxílicos?

SOLUCIÓN En primer lugar, el átomo de carbono al cual se encuentra ligado el grupo hidroxilo en un fenol, no es tan positivo como un carbono carbonílico. En segundo lugar, la deslocalización de la carga no es tan grande en los iones fenóxido como en los iones carboxilato, debido a que los contribuyentes para el híbrido de resonancia no son equivalentes. En algunos la carga negativa se encuentra sobre un carbono en lugar de encontrase sobre el oxígeno, lo que rompe la aromaticidad.

PROBLEMA 10.7 Escriba dos estructuras de resonancia para el ion benzoato ($C_6H_5CO_2^-$) que muestre cómo la carga negativa está deslocalizada sobre los dos oxígenos. ¿Puede la carga negativa del ion benzoato encontrarse deslocalizada en el anillo aromático?

Los datos físicos apoyan la importancia de la resonancia de los iones carboxilato. En las moléculas de ácido fórmico, la longitud de los dos enlaces carbono–oxígeno es diferente. Sin embargo, en el caso del formiato de sodio, ambos enlaces carbono–oxígeno del ion formiato son idénticos, y su longitud es intermedia entre la correspondiente a un doble enlace normal y un enlace sencillo carbono–oxígeno.



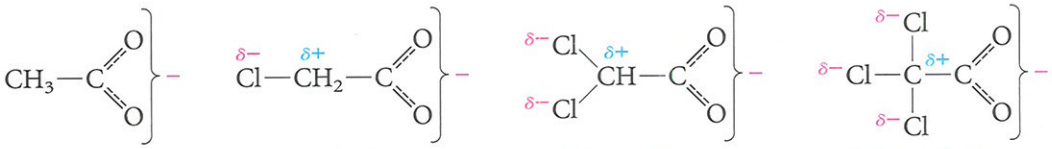
ácido fórmico formiato de sodio

10.5 Efecto de la estructura sobre la acidez, retorno al efecto inductivo

Los datos de la Tabla 10.4 muestran que, entre los ácidos carboxílicos (en donde el grupo funcional ionizante se mantiene constante), la acidez puede variar de acuerdo con los otros grupos que están unidos a la molécula. Comparando, por ejemplo, el valor de K_a del ácido acético con los valores de los ácidos mono-, di- y tricloroacético, se observa que la acidez varía por un factor de 10.000.

El factor más importante que influye aquí es el efecto inductivo de los grupos cercanos al grupo carboxilo. Este efecto distribuye la carga entre los enlaces, por desplazamiento de electrones hacia los átomos electronegativos, o bien, lejos de los átomos electropositivos. Recuérdese que *los grupos que retiran electrones aumentan la acidez, mientras que los grupos que ceden electrones la reducen* (véase la Sección 7.6).

Analícense los iones carboxilato que se forman cuando se ionizan, tanto el ácido acético como sus derivados clorados:



acetato cloracetato dicloroacetato tricloroacetato

Como el cloro es más electronegativo que el carbono, el enlace C—Cl se encuentra polarizado, con el cloro parcialmente negativo y el carbono parcialmente positivo. De esta manera, los electrones son retirados del extremo del ion carboxilato y atraídos hacia el cloro. El efecto tiende a extender la carga negativa sobre un mayor número de átomos que en el caso del ion acetato y, por lo tanto, estabiliza el ion. Cuantos más cloros, mayor es el efecto y mayor la fuerza del ácido.

EJEMPLO 10.3

Explique el orden de acidez de la Tabla 10.4 para el ácido butanoico y sus derivados clorados en los carbonos 2 y 3.

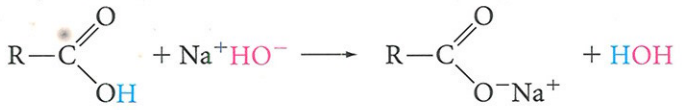
SOLUCIÓN El sustituyente 2-cloro incrementa la acidez del ácido butanoico debido a su efecto inductivo. De hecho, el efecto es casi igual que en el caso del ácido acético y sus derivados clorados. El sustituyente 3-cloro ejerce un efecto semejante, *pero mucho menor*, debido a que el enlace C—Cl se encuentra más alejado del grupo carboxilato. *El grupo inductivo decrece rápidamente con la distancia.*

PROBLEMA 10.8 Explique la acidez relativa del ácido benzoico y sus derivados clorados en las posiciones *orto*, *meta* y *para* (Tabla 10.4).

Como se vio en el Ejemplo 10.1, el ácido fórmico es un ácido mucho más fuerte que el ácido acético. Este hecho sugiere que el grupo metilo es más propenso a ceder electrones (por lo tanto desestabiliza el anión y disminuye la acidez) que el hidrógeno. Esta observación es consistente con lo que sabemos con respecto a la estabilidad de los carbocationes —es decir, que los grupos alquilo son más efectivos que el hidrógeno para ceder electrones y, por lo tanto, para estabilizar un átomo de carbono positivo (véase la Sección 3.10)—. Un efecto similar se observó respecto a la acidez relativa del etanol y del *terc*-butanol en agua (véase Sección 7.6).

10.6 Conversión de ácidos en sales

Los ácidos carboxílicos forman sales cuando se tratan con una base fuerte. Por ejemplo,

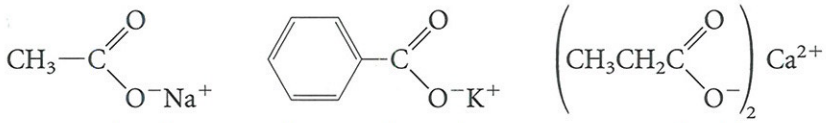


ácido carboxílico pK_a 3–5 | base fuerte | sal carboxilato de sodio (base débil) | agua pK_a 16

(10.5)

La sal se puede aislar al evaporarse el agua. Como se verá en el Capítulo 15, las sales carboxilato de algunos ácidos se utilizan como jabones y detergentes.

Las sales carboxilato se nombran como se muestra en los siguientes ejemplos:

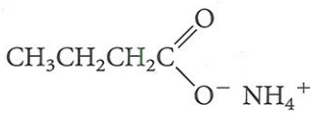


acetato de sodio (etanoato de sodio) | benzoato de potasio | propanoato de calcio

El catión se nombra al final, antecedido por el nombre del ion carboxilato, el cual se obtiene al cambiar la terminación *-ico* del ácido, por la terminación *-ato*.

EJEMPLO 10.4

Nombre la siguiente sal carboxilato:



SOLUCIÓN La sal es el butanoato de amonio (IUPAC) o el butirato de amonio (común).

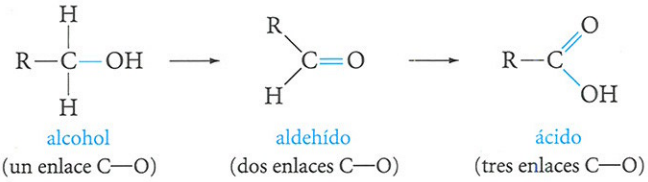
PROBLEMA 10.9 Escriba una ecuación, semejante a la Ecuación 10.5, para la preparación del 3-bromopropanato de potasio a partir del ácido correspondiente.

10.7 Preparación de ácidos

Existen muchas maneras para preparar ácidos orgánicos, aquí se describirán cuatro de ellas: 1) oxidación de alcoholes primarios, o de aldehídos, 2) oxidación de cadenas de alquilo laterales sobre anillos aromáticos, 3) reacción de reactivos Grignard con dióxido de carbono, y 4) hidrólisis de cianuros de alquilo (nitrilos).

10.7.a Oxidación de alcoholes primarios o de aldehídos

Ya se ha mencionado la oxidación de alcoholes primarios (Ecuación 7.12) y de aldehídos (Sección 9.13) a ácidos carboxílicos. Es fácil darse cuenta de que son reacciones de oxidación porque al pasar de un alcohol a un aldehído y a un ácido se requiere reemplazar enlaces C—H por enlaces C—O.

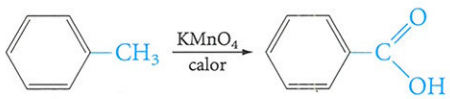


(10.6)

Entre los agentes oxidantes que se utilizan con mayor frecuencia para estos fines están el permanganato de potasio ($KMnO_4$), ácido crómico (CrO_3), ácido nítrico (HNO_3) y, solamente para aldehídos, el óxido de plata (Ag_2O). Ejemplos específicos se encuentran en las ecuaciones 7.37, 9.37, 9.38 y 9.41.

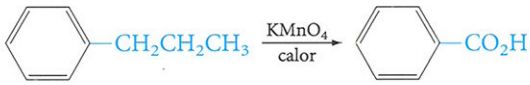
10.7.b Oxidación de cadenas laterales en compuestos aromáticos

Los ácidos aromáticos se pueden preparar por oxidación de una cadena lateral de alquilo sobre un anillo aromático.



(10.7)

Esta reacción ilustra la gran estabilidad de los anillos aromáticos; se oxida el grupo metilo, que es semejante a un alcano, y no el anillo aromático. En la reacción se produce el ataque del oxidante sobre un enlace C—H adyacente al anillo bencénico. Las cadenas más largas también se oxidan hasta el grupo carboxilo.



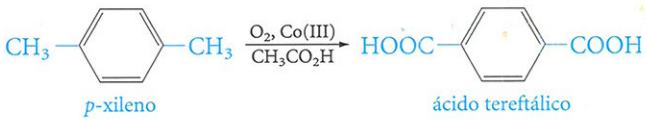
(10.8)

Sin embargo, cuando no hay enlaces C—H en la posición bencílica, se oxida el anillo aromático, pero bajo condiciones de reacción muy drásticas.



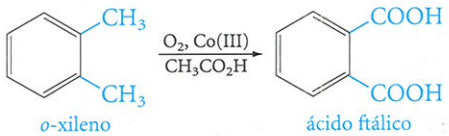
(10.9)

Esta reacción es de gran importancia comercial, cuando se utilizan agentes oxidantes distintos al permanganato potásico. Por ejemplo, el ácido tereftálico, que es una de las dos materias primas necesarias para la fabricación del dacrón, se produce de esta forma, mediante un catalizador de cobalto para la oxidación con aire.



(10.10)

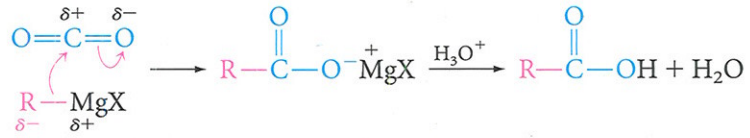
El ácido ftálico, utilizado para la obtención de plastificantes, resinas y colorantes, se fabrica a través de una oxidación semejante, empezando con el *o*-xileno.



(10.11)

10.7.c Reacción de reactivos de Grignard con dióxido de carbono

Como ya vimos anteriormente, los reactivos de Grignard se adicionan a los grupos carbonilo de aldehídos o cetonas para producir alcoholes. De forma semejante, se adicionan de manera irreversible al grupo carbonilo del dióxido de carbono, para producir ácidos mediante la protonación posterior de la sal carboxilato intermedia, para lo que se utiliza un ácido mineral, como HCl acuoso.



(10.12)

Esta reacción proporciona un buen rendimiento, y resulta un excelente método de laboratorio para preparar tanto ácidos alifáticos como aromáticos. Como puede observarse, al ácido que se obtiene tiene un átomo de carbono más que el halogenuro de alquilo o de arilo, del cual se prepara el reactivo de Grignard, de modo que la reacción proporciona una forma de aumentar la longitud de la cadena carbonada.

EJEMPLO 10.5

Muestre cómo se puede convertir $(CH_3)_3CBr$ en $(CH_3)_3CCO_2H$.

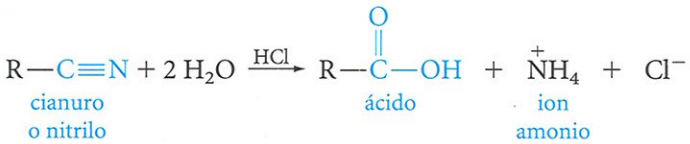
SOLUCIÓN $(CH_3)_3CBr \xrightarrow[\text{éter}]{Mg} (CH_3)_3CMgBr \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CO_2} (CH_3)_3CCO_2H$

PROBLEMA 10.10 Muestre cómo se puede convertir el cloruro de ciclohexilo en el ácido ciclohexanocarboxílico.

PROBLEMA 10.11 Desarrolle una síntesis del ácido butanoico ($CH_3CH_2CH_2CO_2H$) a partir de 1-propanol ($CH_3CH_2CH_2OH$).

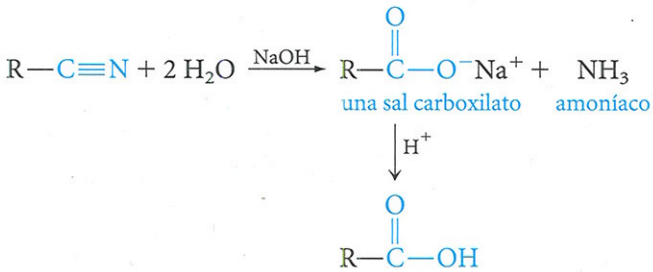
10.7.d Hidrólisis de cianuros (nitrilos)

El triple enlace carbono–nitrógeno de los cianuros orgánicos puede hidrolizarse hasta un ácido carboxílico. La reacción requiere, ya sea de un medio ácido o de un medio básico. En medio ácido, el átomo de nitrógeno del cianuro se convierte en ion amonio.



(10.13)

En medio básico, el nitrógeno se convierte en amoníaco y el producto orgánico es la sal carboxilato, que se puede neutralizar, en otro paso, para formar el ácido.



(10.14)

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

La química verde e ibuprofeno: Caso de estudio

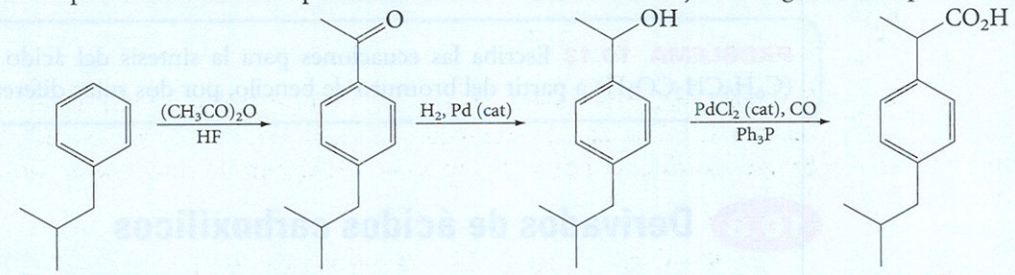
A partir de la creciente necesidad de respetar la naturaleza y de proteger nuestro medioambiente ha surgido un nuevo campo de la química, "la química verde", que se ocupa del diseño y desarrollo de la química que es respetuosa con el medioambiente, una química que evita la contaminación. Esto presenta muchos retos a la síntesis orgánica. Un sistema ideal sería aquel que proporciona compuestos útiles en un solo paso sin producir residuos y con un consumo mínimo de energía. ¡Dicha síntesis sería realmente respetuosa con el medioambiente! Este objetivo rara vez se alcanza, pero se pueden aplicar ciertos principios generales para tratar de aproximarse a este ideal.

Consideremos primero algunas reacciones ya estudiadas. Las reacciones de adición (hidrogenación catalítica y reacciones Diels-Alder, por ejemplo) no originan subproductos. Se puede decir lo mismo respecto a las reacciones de isomerización. Dichas reacciones se dice que son "atómicamente económicas" —todos los átomos de los reactivos aparecen en el producto*. Por otro lado, las reacciones de eliminación y sustitución producen, necesariamente, subproductos. Esto no significa que sean malas, pero si se puede idear una reacción de síntesis que se centre en las reacciones de adición e isomerización, se necesitará prestar menos atención al tratamiento o utilidades de los subproductos.

Algunas estrategias generales para el desarrollo de la química verde son el empleo de catalizadores para llevar a cabo reacciones (mejor que reactivos estequiométricos), para minimizar el uso de metales pesados como oxidantes estequiométricos (por ejemplo, cromo), para centrarse en el uso de oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno como oxidantes, y para minimizar la utilización de disolventes en las reacciones.

Examinemos una síntesis que hace un buen trabajo respecto al compromiso de alcanzar los objetivos de la química verde. El ibuprofeno es un antiinflamatorio muy importante. Representa el componente activo de muchas de las medicinas utilizadas para aliviar el dolor de cabeza y la artritis. ¡En el año 2000 se produjeron aproximadamente 11 millones de kilos de este ácido carboxílico! Se han desarrollado y comercializado un gran número de compuestos derivados del ibuprofeno. La síntesis que se muestra más abajo comienza con la reacción de isobutilbenceno con anhídrido acético usando HF como disolvente. Ésta es una variación de la acilación de Friedel-Crafts en la que el anhidro actúa como fuente del ion acilo (véase Sección 4.9d). Mediante procesos ingenieriles inteligentes, el disolvente de la reacción (HF) se utiliza tanto como catalizador ácido como disolvente (reciclable) para la reacción, siendo el agua el único subproducto de la reacción principal. El segundo paso es una reacción de adición, la hidrogenación catalítica de una cetona a un alcohol (véase Ecuación 9.57). El paso final es una reacción que todavía no se ha estudiado, que implica la "inserción" catalizada por paladio de monóxido de carbono en un enlace bencílico C—O para producir el ácido carboxílico (ibuprofeno). Esta reacción es con claridad, atómicamente económica. Finalmente, el rendimiento de todas las reacciones es muy elevado, produciéndose poco residuo químico**. Aunque esta síntesis es un ejemplo excelente de la química verde en acción, existe espacio para la mejora. Por ejemplo, se produce una mezcla racémica de ibuprofeno, siendo sólo el (*S*)-enantiómero biológicamente activo (véase *Unas palabras acerca de...* Enatiómeros y actividad biológica en el Capítulo 5).

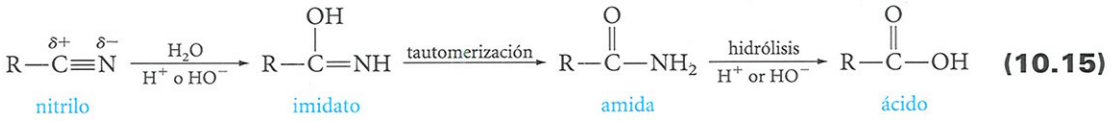
Está claro que la química verde jugará un papel importante en el siglo 21. Así ha sido reconocido por el *Presidencial Green Chemistry Challenge*, iniciado por el Presidente Clinton en 1995 para premiar el desarrollo de química benigna con el medioambiente. Aunque incluso los procesos biológicos rara vez alcanzan el concepto de síntesis ideal, el esfuerzo por alcanzar este ideal sólo puede conducir a nuevos y mejores procesos químicos.



*Para más información sobre "economía atómica" véase B. M.Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995,** *34,* 259. Para más información sobre química verde, véase W. Leiner, *Science* **1999,** *284,* 1780, y visitar la siguiente página web: http://www.epa.gov/greenchemistry.

**Para una visión general de otras síntesis del ibuprofeno, consultar B. G. Reuben y H. A. Wittcoff, *Pharmaceutical Chemicals in Perspective,* John Wiley and Sons, New Cork, 1989.

Los mecanismos de la hidrólisis de nitrilos implican la adición de agua sobre el triple enlace en medio ácido o básico. Esto proporciona un imidato intermedio que se tautomeriza a una amida. La amida se hidroliza entonces al ácido carboxílico. La adición de agua al nitrilo es semejante a la hidratación de un alquino (Ecuación 3.52). El oxígeno del agua se comporta como un nucleófilo y se enlaza al carbono electrofílico del nitrilo. La hidrólisis de la amida se estudiará en la Sección 10.20.



(10.15)

Los cianuros de alquilo generalmente se obtienen mediante un desplazamiento S_N2, a partir del halogenuro del alquilo correspondiente (comúnmente primario) y cianuro de sodio, tal y como se muestra en la siguiente reacción de síntesis de un ácido.



(10.16)

PROBLEMA 10.12 ¿Por qué *no* es posible convertir bromobenceno en ácido benzoico mediante el método nitrilo? ¿Cómo se podría realizar esta conversión?

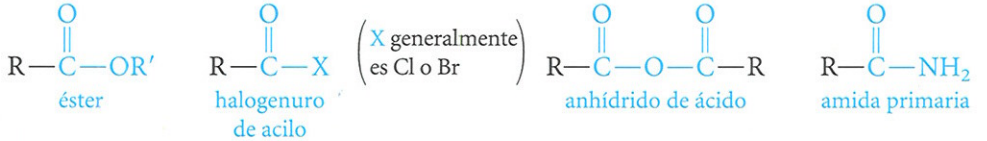
Los cianuros orgánicos, de acuerdo con la nomenclatura común, se denominan a partir del ácido correspondiente: se cambia el sufijo *-ico* por *-nitrilo* (de aquí el nombre de butironitrilo de la Ecuación 10.16). Según el sistema de la IUPAC, se añade el sufijo *-nitrilo* al nombre del hidrocarburo con el mismo número de átomos de carbono (de aquí el nombre de butanonitrilo de la Ecuación 10.16).

Como puede observarse, tanto con la hidrólisis de nitrilos, como en el método de Grignard, el ácido que se obtiene presenta un átomo de carbono más que el halogenuro de alquilo a partir del cual se obtiene el cianuro. En consecuencia, ambos métodos proporcionan caminos para aumentar la longitud de una cadena carbonada.

PROBLEMA 10.13 Escriba las ecuaciones para la síntesis del ácido fenilacético ($C_6H_5CH_2CO_2H$) a partir del bromuro de bencilo, por dos rutas diferentes.

10.8 Derivados de ácidos carboxílicos

Los derivados de los ácidos carboxílicos son compuestos en los cuales el grupo hidroxilo del carbonilo se remplaza por diferentes grupos. Todos los derivados de los ácidos carboxílicos se pueden hidrolizar para formar el ácido correspondiente. En lo que resta del capítulo se estudiarán la preparación y reacciones de los derivados ácidos más importantes. Sus fórmulas generales son las siguientes:

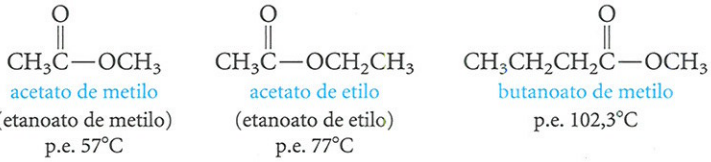


Los ésteres y las amidas se encuentran frecuentemente en la naturaleza. Sin embargo, los anhídridos no se encuentran con la misma facilidad, y los halogenuros de acilo sólo se encuentran en los laboratorios.

10.9 Ésteres

Un **éster** es un derivado de un ácido carboxílico en el que el grupo —OH se remplaza por un grupo —OR.

Los **ésteres** se obtienen al remplazar el grupo —OH de los ácidos por un grupo —OR. Se nombran de manera semejante a las sales de los ácidos carboxílicos. Primero se da el nombre del ácido, cambiando la terminación *-ico* por *-ato*, seguido por la palabra *de* y el nombre de la parte R correspondiente al —OR.

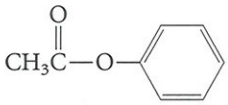


acetato de metilo (etanoato de metilo) p.e. 57°C

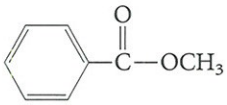
acetato de etilo (etanoato de etilo) p.e. 77°C

butanoato de metilo p.e. 102,3°C

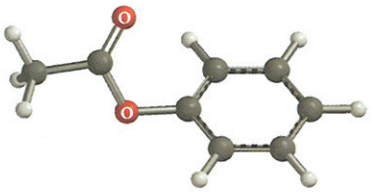
Obsérvense los diferentes nombres del siguiente par de ésteres isoméricos, en los que se han intercambiado los grupo R y R′.

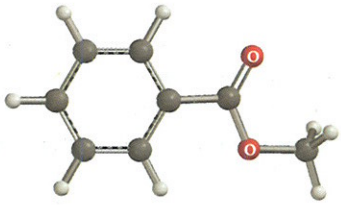


acetato de fenilo p.e. 195,7°C



benzoato de metilo p.e. 196,6°C





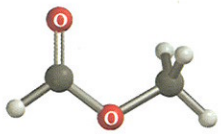
Los ésteres se nombran con dos palabras que *no* se escriben juntas.

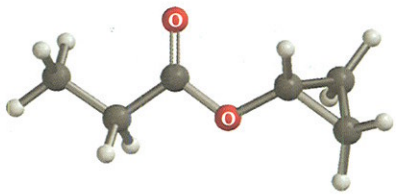
EJEMPLO 10.6

Nombre $CH_3CH_2CO_2CH(CH_3)_2$.

SOLUCIÓN El ácido correspondiente es $CH_3CH_2CO_2H$, de manera que la primera parte del nombre es *propanoato* (se cambia la terminación *–ico* de propanoico por *–ato*). El grupo alquilo que sustituye al hidrógeno es *isopropilo* o *2-propilo*, de forma que el nombre es *propanoato de isopropilo*, o bien, *propanoato de 2-propilo*.

PROBLEMA 10.14 Escriba el nombre de la IUPAC de:

a. 

b. 

PROBLEMA 10.15 Escriba la estructura de:

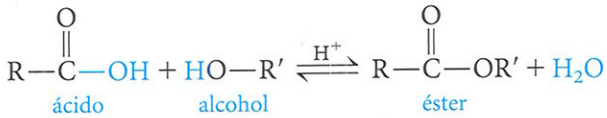
a. 3-pentil etanoato. b. etil 2-metil propanoato.

Muchos ésteres son sustancias de olor agradable y son responsables del sabor y el olor de muchos frutos y flores. Entre los más comunes se encuentran el acetato de pentilo (plátanos), acetato de octilo (naranjas), butanoato de etilo (piñas) y butanoato de pentilo (duraznos). Los sabores naturales pueden estar formados por mezclas complejas. Por ejemplo, ¡se han

identificado más de 53 ésteres entre los constituyentes volátiles de las peras Bartlett! Se utilizan mezclas de ésteres como perfumes y sabores artificiales. Algunos insectos y animales, también emplean los ésteres de bajo peso molecular para transmitir señales. Las hembras de elefante liberan acetato de (*Z*)-7-dodecenilo para indicar su disposición a los machos. Muchas polillas liberan el mismo éster para atraer machos.

10.10 Preparación de ésteres: Esterificación de Fischer

Cuando se calientan un ácido carboxílico y un alcohol en presencia de un catalizador ácido (generalmente HCl o H_2SO_4), se establece un equilibrio con el éster y agua.



(10.17)

La **esterificación de Fisher** es la condensación de un ácido carboxílico y un alcohol, catalizada por ácido.

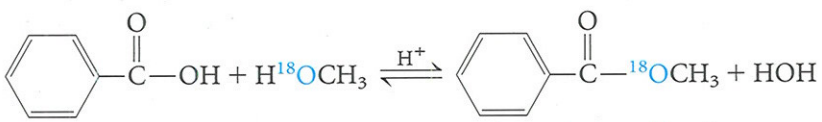
Este proceso recibe el nombre de **esterificación de Fischer**, porque Emil Fischer (p. 165), desarrolló dicho método. A pesar de que la reacción alcanza el equilibrio, se puede desplazar el equilibrio hacia la derecha de distintas maneras. Si el alcohol o el ácido son una materia prima barata se pueden utilizar en exceso. De manera alternativa, se puede eliminar el éster y/o el agua a medida que se forman (por ejemplo, mediante una destilación), lo que desplaza la reacción hacia la derecha.

PROBLEMA 10.16 De acuerdo con la Ecuación 10.16, escriba una ecuación para obtener butanoato de propilo a partir del ácido y el alcohol correspondientes.

10.11 Mecanismo de esterificación catalizada por ácido: Sustitución acil-nucleófila

La pregunta que surge con respecto al mecanismo de la esterificación de Fischer es la siguiente: ¿la molécula de agua se forma a partir del grupo hidroxilo del ácido y del hidrógeno del alcohol (como muestra la parte coloreada de la Ecuación 10.17) o bien a partir del hidrógeno del ácido y el grupo hidroxilo del alcohol? Esta pregunta podría parecer insignificante, pero su respuesta proporciona la clave para comprender la química de los ácidos, de los ésteres y de sus derivados.

La respuesta a la pregunta se obtiene por medio del marcado por isótopos. Por ejemplo, la esterificación de Fischer del ácido benzoico con metanol enriquecido con el isótopo ^{18}O del oxígeno produce benzoato de metilo marcado*.

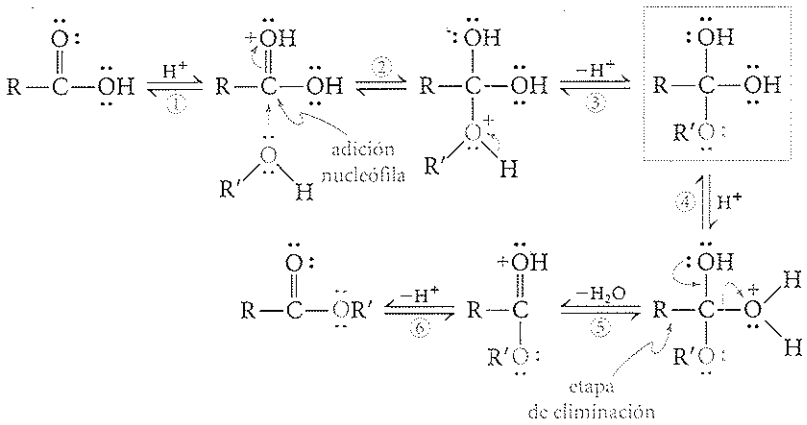


(10.18)

En el agua no se encuentran trazas de ^{18}O. Por lo tanto, se puede afirmar que *el agua se forma con el grupo hidroxilo del ácido y el hidrógeno del alcohol.* En otras palabras, en la esterificación de Fischer, el grupo —OR del alcohol remplaza al grupo —OH del ácido.

*El ^{18}O es oxígeno con dos neutrones adicionales en su núcleo. Es dos unidades de masa más pesado que el ^{16}O. El ^{18}O se puede diferenciar del ^{16}O mediante espectrometría de masas (véase el Capítulo 12).

¿Cómo se puede explicar este hecho experimental? A continuación se presenta un mecanismo acorde con estos resultados (el átomo del oxígeno del alcohol se presenta en diferente color para poder seguir su camino):



(10.19)

Analícese paso a paso este mecanismo, que parece más complicado de lo que realmente es.

Paso 1. El grupo carbonilo del ácido se protona de manera reversible. Este paso explica cómo actúa el catalizador ácido. La protonación incrementa la carga positiva del carbono carboxílico, lo que aumenta su reactividad hacia los nucleófilos (recuérdese que ocurre un efecto semejante con aldehídos y cetonas en presencia de un catalizador ácido, Ecuación 9.9). Obsérvese que el oxígeno carbonílico se protona porque es el oxígeno más básico.

Paso 2. *Este es el paso más importante.* El alcohol ataca, como nucleófilo, al carbono carbonílico del ácido protonado. En este paso se forma el nuevo enlace C—O (el enlace del éster).

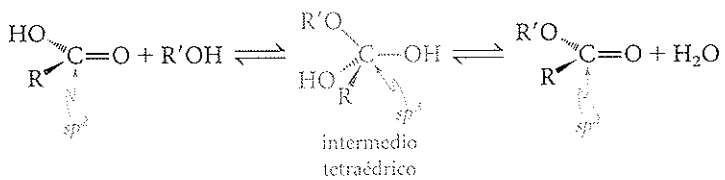
Pasos 3 y 4. Estos pasos representan equilibrios en donde los oxígenos pierden o ganan un protón. Son equilibrios ácido-base reversibles y muy rápidos; ocurren constantemente en cualquier solución ácida de compuestos que contengan oxígeno. En el paso 4 no importa cuál de los grupos —OH se protona, ya que todos son equivalentes.

Paso 5. En este paso se elimina agua, que es uno de los productos de la reacción global. Para que este paso se efectúe, se debe protonar un grupo —OH, lo que aumenta su capacidad como grupo saliente. (Este paso es semejante al inverso del paso 2).

Paso 6. Este paso de desprotonación produce el éster y regenera el catalizador ácido. (Este paso es semejante al inverso del paso 1).

Es importante estudiar alguna otra característica del mecanismo de la Ecuación 10.19. La reacción se inicia con un ácido, en el que el carbono carboxílico es trigonal, presentando hibridación sp^2. El producto final es un éster; el carbono del éster también es trigonal, con hibridación sp^2. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo a través de un producto **intermedio tetraédrico** neutro (mostrado en un recuadro en la Ecuación 10.19 y en color en la Ecuación 10.20) en el cual el átomo de carbono tiene cuatro grupos unidos a él, y por lo tanto presenta hibridación sp^3. Si se eliminan todos los pasos de transferencia de protones de la Ecuación 10.19, se puede analizar detalladamente la característica recién mencionada sobre esta reacción:

Un producto **intermedio tetraédrico** presenta una hibridación sp^3 del átomo de carbono.



(10.20)

La **sustitución nucleófila de acilo** es la sustitución de otro grupo por el grupo —OH de un ácido carboxílico.

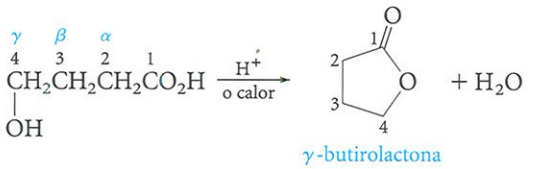
El resultado global de este proceso es que se sustituye el grupo —OR′ del alcohol por el grupo —OH del ácido. De aquí que la reacción se conozca como **sustitución nucleófila de acilo.** La reacción no se lleva a cabo por sustitución directa. Se produce en dos etapas: (1) adición nucleófila, seguida por (2) eliminación. En la siguiente sección de este capítulo y sucesivas, se observará que éste representa el mecanismo general para las sustituciones nucleófilas sobre los átomos de carbono carbonílicos de los derivados de los ácidos.

PROBLEMA 10.17 De acuerdo con la Ecuación 10.19, escriba los pasos del mecanismo, catalizado por ácidos, para la preparación del acetato de etilo, a partir de etanol y ácido acético. En los Estados Unidos este método se utiliza comercialmente para producir más de 50 mil toneladas de acetato de etilo al año, el cual se utiliza sobre todo como disolvente en la industria de las pinturas, utilizándose también como disolvente para barniz de uñas y para algunos pegamentos.

10.12 Lactonas

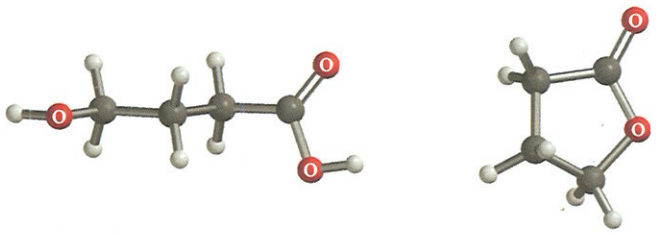
Los **hidroxiácidos** contienen un grupo hidroxilo y un grupo carboxílico.
Las **lactonas** son **ésteres cíclicos.**

Los **hidroxiácidos** contienen los dos grupos funcionales que se requieren para la formación de ésteres. Si dichos grupos se pueden acercar, mediante plegamientos de la cadena, reaccionan entre sí, y forman **ésteres cíclicos,** llamados **lactonas.** Por ejemplo,

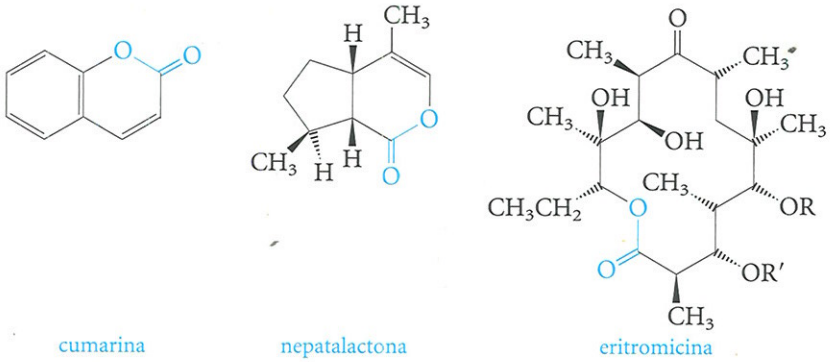


γ-butirolactona

(10.21)



La mayoría de las lactonas más comunes contienen anillos de cinco o seis miembros, aunque también se conocen lactonas con anillos menores y mayores. Dos ejemplos de lactonas naturales con seis miembros son la **cumarina,** responsable del agradable olor del pasto recién cortado, y la **nepatalactona,** que es un compuesto de una planta que excita a los gatos. La **eritromicina,** muy utilizada como antibiótico, constituye un ejemplo de una lactona macrocíclica*.



cumarina nepatalactona eritromicina

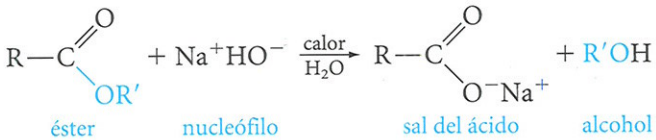
*Los grupos R y R′ en la eritromicina son unidades de carbohidratos (véase Capítulo 16).

PROBLEMA 10.18 Escriba los pasos del mecanismo para la Ecuación 10.20, catalizada por ácidos.

10.13 Saponificación de ésteres

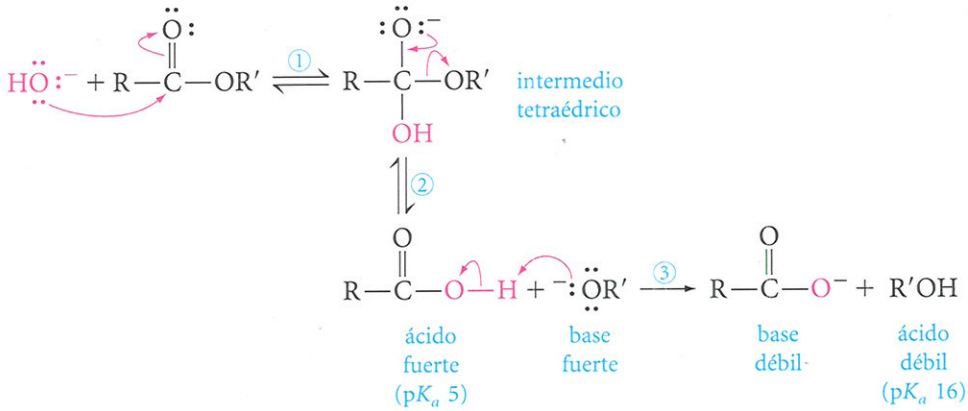
La **saponificación** es la hidrólisis de un éster con una base.

Los ésteres generalmente se hidrolizan con bases. Esta reacción recibe el nombre de **saponificación** (del latín *sapon*, jabón), debido a que esta clase de reacciones se utiliza para la fabricación de jabones a partir de grasas (Capítulo 15). La reacción general es la siguiente:



(10.22)

El mecanismo constituye otro ejemplo de una sustitución nucleófila de acilo. Involucra el ataque nucleófilo de un ion hidróxido, que es un nucleófilo fuerte, sobre el carbono carbonílico del éster.

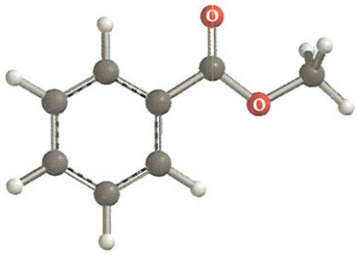


(10.23)

El paso más importante lo representa la adición nucleófila al grupo carbonilo. La reacción se lleva a cabo a través de un producto intermedio tetraédrico, aunque tanto el reactivo como el producto son trigonales. *La saponificación no es reversible*; en el último paso el ion alcóxido, que es una base fuerte, elimina un protón del ácido y forma un ion carboxilato y una molécula de alcohol —este paso se desplaza completamente hacia la derecha de la reacción.

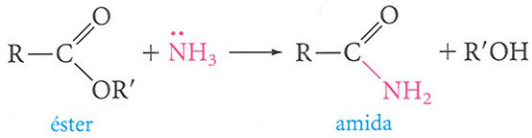
La saponificación tiene una gran utilidad para la determinación de la estructura de algún éster desconocido, aislado de su fuente natural, ya que al romperlo se forma el ácido y el alcohol que lo componen.

PROBLEMA 10.19 De acuerdo con la Ecuación 10.22, escriba una ecuación para la saponificación del benzoato de metilo.



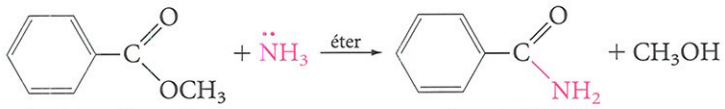
10.14 Amonólosis de ésteres

El amoníaco convierte los ésteres en amidas.



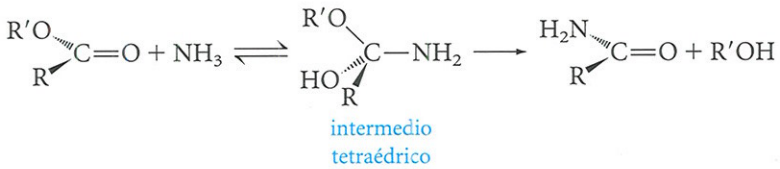
(10.24)

Por ejemplo,



(10.25)

El mecanismo de la reacción es semejante al de la saponificación. El par electrónico no compartido del nitrógeno del amoníaco inicia el ataque nucleófilo sobre el grupo carbonílico del éster.

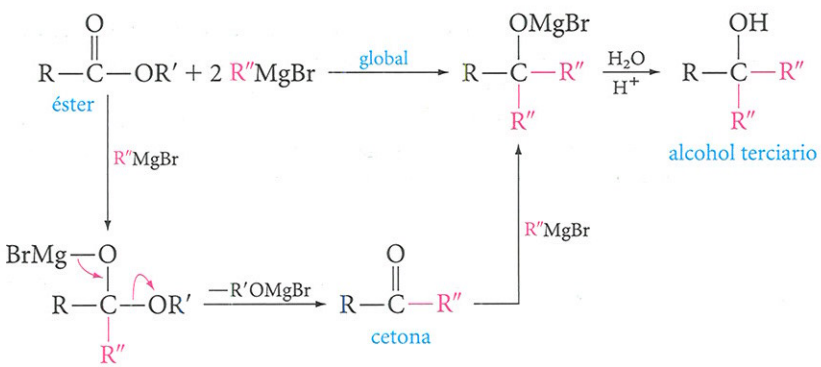


(10.26)

PROBLEMA 10.20 El primer paso de la Ecuación 10.26 implica realmente dos reacciones, *adición* del amoníaco al grupo carbonilo para formar un alcóxido de amonio, seguida de la *transferencia de protones* del nitrógeno al oxígeno del alcóxido. Ilustre este proceso con sus ecuaciones empleando el sistema estándar de flechas. El segundo paso en la Ecuación 10.26 también implica 2 pasos, *eliminación* de un alcóxido ($R'O^-$) seguida por la desprotonación del grupo hidroxilo. Escriba un mecanismo detallado para estos pasos.

10.15 Reacción de ésteres con reactivos Grignard

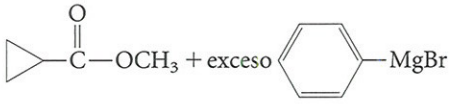
Los ésteres reaccionan con dos equivalentes de un reactivo de Grignard para producir alcoholes terciarios. La reacción se lleva a cabo mediante el ataque nucleófilo del reactivo de Grignard sobre el grupo carbonílico del éster. El producto inicial es una cetona que reacciona después de la manera usual, formando un alcohol terciario,



(10.27)

Este método se utiliza para la fabricación de alcoholes terciarios, en los que son idénticos, por lo menos, dos de los tres grupos alquilo que están unidos al átomo de carbono que presenta el grupo hidroxilo.

PROBLEMA 10.21 Utilizando la Ecuación 10.27, escriba la estructura del alcohol terciario que se obtiene de:



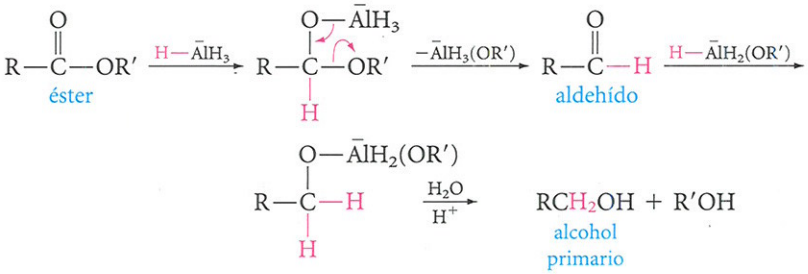
10.16 Reducción de ésteres

Los ésteres se pueden reducir a alcoholes por medio de hidruro de litio y aluminio.



(10.28)

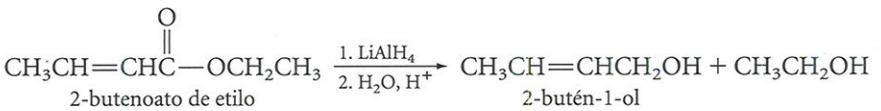
El mecanismo es similar al de la reducción de aldehídos y cetonas con hidruro (Ecuación 9.33).



(10.29)

En general, no se aísla el aldehído intermedio, que reacciona rápidamente con más hidruro para producir el alcohol.

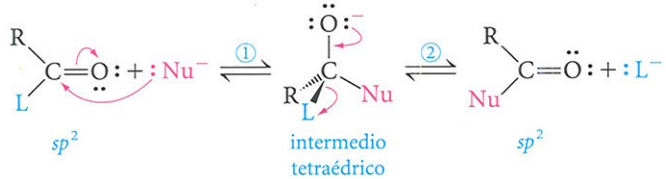
Se puede reducir el grupo carbonilo de un éster sin reducir un enlace C=C que se halle en la misma molécula. Por ejemplo,



(10.30)

10.17 La necesidad de compuestos con acilos activados

Como se ha estudiado, en el primer paso de la mayoría de las reacciones de los ácidos carboxílicos, ésteres y compuestos relacionados, interviene un ataque nucleófilo sobre el átomo de carbono carbonílico. Como ejemplos se encuentran la esterificación de Fischer, la saponificación y la amonólisis de los ésteres, así como la primera etapa de la reacción de los ésteres con reactivos de Grignard o con hidruro de litio y aluminio. El mecanismo de todas estas reacciones se puede resumir en una sencilla ecuación:



(10.31)

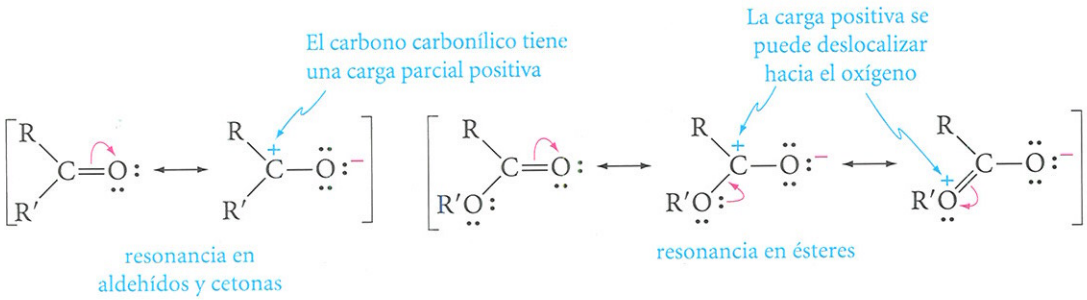
El carbono carbonílico, que es original al principio, sufre el ataque de un nucleófilo $Nu:^-$ para formar un intermedio tetraédrico (paso 1). La pérdida de un grupo saliente $:L^-$ (paso 2), regenera el grupo carbonilo con su átomo de carbono trigonal. El resultado final es la sustitución de L por Nu.

Una **transferencia de acilo** es la transferencia de un grupo acilo desde un grupo saliente a un nucleófilo.

Los bioquímicos analizan la Ecuación 10.31 desde un punto de vista ligeramente distinto. Se refieren a la reacción global como **transferencia de acilo.** El grupo acilo se transfiere desde L, en la materia prima, hacia Nu, en el producto.

Independientemente de cómo se considere la reacción, una característica importante que puede afectar la velocidad de ambos pasos es la naturaleza del grupo saliente. *En una reacción de sustitución nucleófila de acilo, la velocidad de ambos pasos aumenta según aumenta la propiedad de atraer electrones del grupo saliente.* El paso 1 se favorece cuanto más electronegativo es L, ya que provoca que el carbono carbonílico sea más positivo y, por lo tanto, más susceptible al ataque nucleófilo. El paso 2 también resulta favorecido ya que cuanto más electronegativo es L, resulta un mejor grupo saliente.

En general, los ésteres son *menos* reactivos hacia los nucleófilos que los aldehídos y las cetonas, ya que la carga positiva del carbono carbonílico de los ésteres está deslocalizada hacia el átomo de oxígeno.



A continuación se estudiarán algunas formas mediante las cuales se puede modificar el grupo carboxilo, para *aumentar* su reactividad hacia los nucleófilos.

10.18 Halogenuros de acilo

Un **halogenuro de acilo** es un derivado de ácido carboxílico en el que el grupo —OH es sustituido por un átomo de un halógeno.

Los **halogenuros de acilo** son los derivados más reactivos de los ácidos carboxílicos. Los *cloruros de acilo* son más comunes y más baratos que los bromuros o yoduros. Generalmente se preparan por la reacción de los ácidos con cloruro de tionilo.

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + SOCl_2 \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl + HCl + SO_2 \qquad \textbf{(10.32)}$$

El mecanismo es similar al de la formación de cloruros a partir de alcoholes y cloruro de tionilo. El grupo hidroxilo se convierte en un buen grupo saliente por la acción del cloruro de tionilo, seguido por una sustitución nucleófila de acilo en la que el cloruro es el nucleófilo (comparar con la Sección 7.10). El pentacloruro de fósforo y otros reactivos también se pueden emplear para preparar cloruros de acilo a partir de ácidos carboxílicos.

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + PCl_5 \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl + HCl + POCl_3 \qquad \textbf{(10.33)}$$

Los halogenuros de acilo reaccionan rápidamente con la mayoría de los nucleófilos. Por ejemplo, se hidrolizan rápidamente con agua.

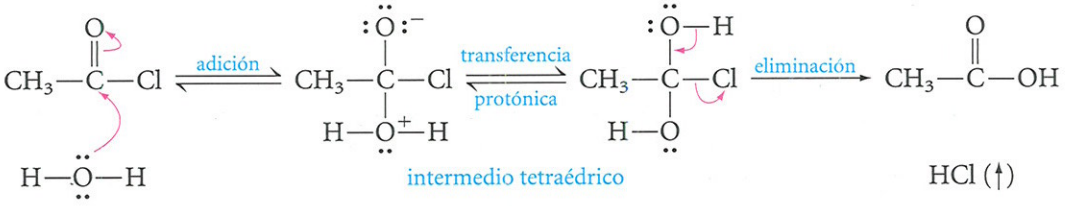
$$\underset{\text{cloruro de acetilo}}{CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl} + HOH \xrightarrow{\text{rápido}} \underset{\text{ácido acético}}{CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH} + \underset{\text{(vapores)}}{HCl} \qquad \textbf{(10.34)}$$

Por esta razón, los halogenuros presentan un olor irritante. El cloruro de benzoilo, por ejemplo, es un gas lacrimógeno.

EJEMPLO 10.7

Escriba un mecanismo para la reacción mostrada en la Ecuación 10.34.

SOLUCIÓN La adición nucleófila de agua al grupo carbonilo, seguida por la transferencia de protones y la eliminación de HCl del intermedio tetraédrico, da los productos observados.



Los halogenuros de alcilo reaccionan inmediatamente con alcoholes para formar ésteres.



(10.35)

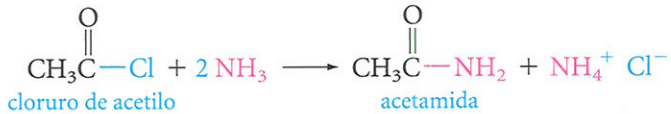
De hecho, la forma más común para preparar un éster *en el laboratorio* es convertir un ácido en su cloruro y hacer reaccionar este último con un alcohol. A pesar de que son necesarios los dos pasos (compárese con la esterificación de Fischer), se prefiere este método, especialmente si el ácido o el alcohol resultan caros. (Recuérdese que la esterificación de Fischer es una reacción en equilibrio y que, en general, se efectúa con un gran exceso de algunos de los reactivos).

PROBLEMA 10.22 Escriba la Ecuación 10.32 para ilustrar la preparación de cloruro de benzoilo (véase Ecuación 10.35).

PROBLEMA 10.23 Explique por qué los halogenuros de acilo pueden ser irritantes al olfato.

PROBLEMA 10.24 Escriba un mecanismo para la reacción mostrada en la Ecuación 10.35.

Los halogenuros de acilo reaccionan rápidamente con amoníaco, para formar amida.



(10.36)

La reacción es mucho más rápida que la amonólisis de los ésteres. Sin embargo, se requieren dos equivalentes de amoníaco —uno para formar la amida y el otro para neutralizar el cloruro de hidrógeno.

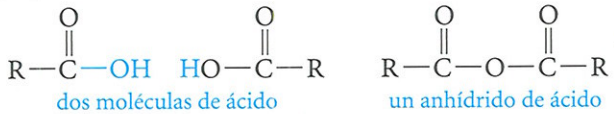
Los halogenuros de acilo se utilizan para sintetizar cetonas aromáticas a través de la acilación de Friedel-Crafts de anillos aromáticos (véase la Sección 4.9d).

PROBLEMA 10.25 Desarrolle una síntesis para la 4-metilfenil propil cetona, utilizando tolueno y ácido butanoico como materias primas.

10.19 Anhidros de ácido

Los **anhídridos de ácido** son derivados de ácidos carboxílicos formados por condensación de dos moléculas de ácidos carboxílicos.

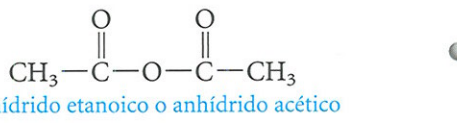
Los **anhidros de ácido** son derivados de ácidos que se forman al eliminar una molécula de agua de dos grupos carboxílicos y al unir los fragmentos.



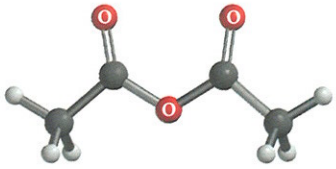
dos moléculas de ácido — un anhídrido de ácido

El anhídrido alifático de mayor importancia comercial es el **anhídrido acético** (R = CH_3). La producción anual es, aproximadamente, de 1 millón de toneladas, utilizándose sobre todo para hacerlo reaccionar con alcoholes para formar acetatos. Los dos usos más comunes son para la fabricación de acetato de celulosa (rayón) y de aspirina.

El nombre de anhídrido de ácido se obtiene al nombrar el ácido del cual se deriva y remplazando la palabra *ácido* por *anhídrido*.



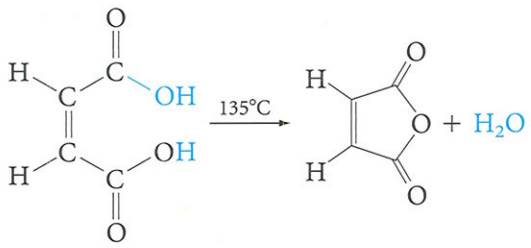
anhídrido etanoico o anhídrido acético



PROBLEMA 10.26 Escriba la fórmula estructural de:

a. anhídrido butanoico.
b. anhídrido benzoico.

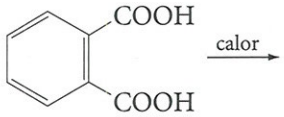
Los anhídridos se obtienen por deshidratación de los ácidos. Al calentar los ácidos dicarboxílicos, cuyos grupos carboxilo se encuentran a una distancia adecuada, pierden agua y forman anhídridos cíclicos con anillos de cinco o seis miembros. Por ejemplo,



(10.37)

ácido maleico — anhídrido maleico

PROBLEMA 10.27 Deduzca y nombre el producto de la siguiente reacción:

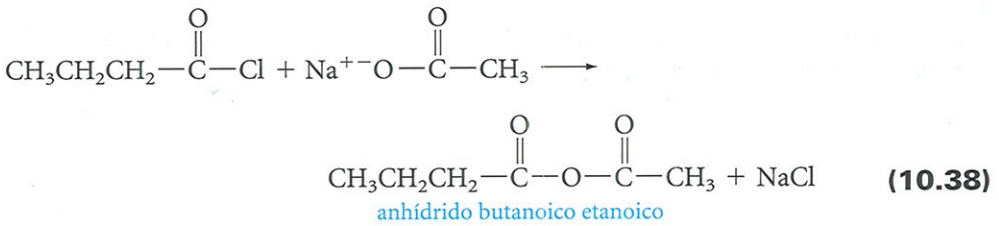


PROBLEMA 10.28 ¿Se puede esperar que al calentar el ácido fumárico (p. 288) se forme un anhídrido cíclico? Explique la respuesta.

Los anhidros también se pueden obtener a partir de cloruros de ácido y sales carboxilato, en una reacción que tiene lugar mediante un mecanismo de sustitución nucleófila de

acilo. Éste constituye un buen método para obtener anhídridos derivados de dos ácidos carboxílicos diferentes, los cuales reciben el nombre de **anhídridos mixtos.**

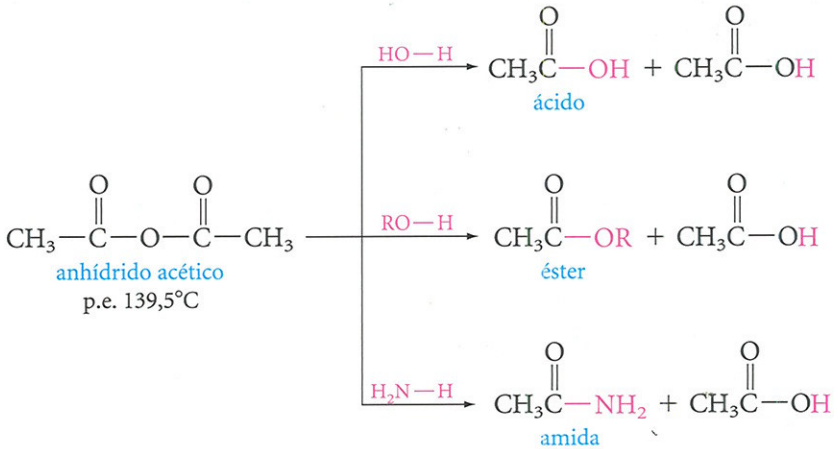
Los **anhídridos mixtos** se preparan a partir de dos ácidos carboxílicos diferentes.



anhídrido butanoico etanoico

(10.38)

Los anhídridos producen reacciones de sustitución nucleófila de acilo. Son más reactivos que los ésteres hacia los nucleófilos, pero menos reactivos que los halogenuros de acilo. Las siguientes son algunas de las reacciones comunes del anhídrido acético:



anhídrido acético
p.e. 139,5°C

ácido

éster

amida

(10.39)

Los anhídridos se hidrolizan con el agua hasta el ácido correspondiente. Con los alcoholes forman ésteres, y con amoníaco, forman amidas. En cada uno de estos casos también se produce un equivalente del ácido

PROBLEMA 10.29 Escriba una ecuación para la reacción de anhídrido acético con 1-butanol ($CH_3CH_2CH_2CH_2OH$).

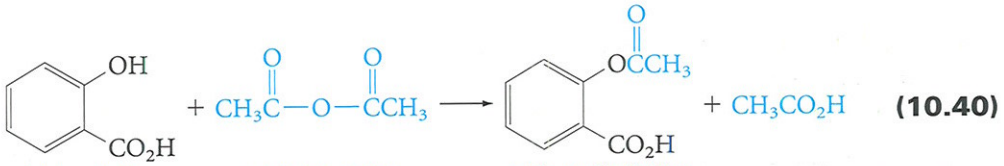
PROBLEMA 10.30 Escriba las ecuaciones para las reacciones del anhídrido acético con:

a. agua. b. 1-butanol. c. amoníaco.

La reacción de anhídrido acético con **ácido salicílico** (ácido *o*-hidroxibenzoico) produce **aspirina**. En esta reacción, el grupo hidroxilo fenólico **se acetila** (se convierte en el éster del acetato).

Se dice que un alcohol está **acetilado** cuando se convierte en su éster de acetato.

La producción anual de aspirina en Estados Unidos es superior a las 25 mil toneladas, suficiente para producir los 30 mil millones de tabletas estándar de 0,325 g. El uso de la aspirina está muy generalizado, como analgésico y como antipirético, sola o combinada con otros fármacos. Sin embargo presenta varios riesgos. El abuso puede causar hemorragias gastrointestinales y una sola dosis fuerte (10 a 20 g) puede causar la muerte.



ácido salicílico anhídrido acético ácido acetilsalicílico (aspirina)

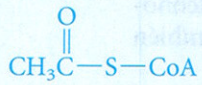
(10.40)

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

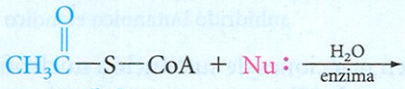
Los tioésteres, activadores naturales del grupo acilo

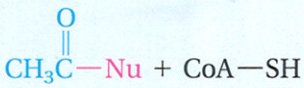
La transferencia de grupos acilo es de gran importancia en muchos procesos bioquímicos. Sin embargo, los halogenuros de acilo y los anhídridos son demasiado corrosivos para ser constituyentes celulares —el agua los hidroliza rápidamente, por lo que son incompatibles con los fluidos celulares. Por otra parte, la mayoría de los ésteres comunes reaccionan muy lentamente con los nucleófilos, a la temperatura del cuerpo, por lo que no se puede llevar a cabo la transferencia de grupos acilo de un modo eficiente. En consecuencia, existen otros grupos encargados de activar los grupos acilo en la célula. El más importante de dichos grupos es la **coenzima A** (la A significa acetilación, que es una de las funciones de esta enzima). La coenzima A es un *tiol* complejo (Figura 10.2). Generalmente se abrevia **CoA—SH**. Su estructura consta de tres partes —difosfato de adenosina (ADP), ácido pantoténico (una vitamina) y 2-aminoetanotiol— el grupo tiol es el encargado de las funciones más importantes de la coenzima A.

La coenzima A se puede convertir en **tioésteres,** que son los agentes activos para la transferencia de grupos acilo en la célula. Uno de los tioésteres que forma la coenzima A es el éster de acetilo, que recibe el nombre de **acetil-coenzima A** y se abrevia como



siendo el más importante. La acetil —CoA reacciona con muchos nucleófilos y transfiere el grupo acetilo.





Estas reacciones generalmente se llevan a cabo por medio de alguna enzima y se desarrollan rápidamente a la temperatura normal de las células.

¿Por qué los tioésteres son mejores como agentes de transferencia de acilo que los ésteres comunes? Una parte de la respuesta se relaciona con la diferencia de acidez entre los alcoholes y tioles (Sección 7.17). Puesto que los tioles son ácidos mucho más fuertes que los alcoholes, sus bases conjugadas, -SR, son mucho más débiles que –OR. Así el grupo –SR, de los tioésteres es mucho mejor grupo saliente en las sustituciones nucleófilas que el grupo –OR de los ésteres comunes. Los tioésteres no son tan reactivos como para hidrolizarse en los fluidos celulares, aunque son bastante más reactivos que los ésteres sencillos. La naturaleza utiliza estas características.

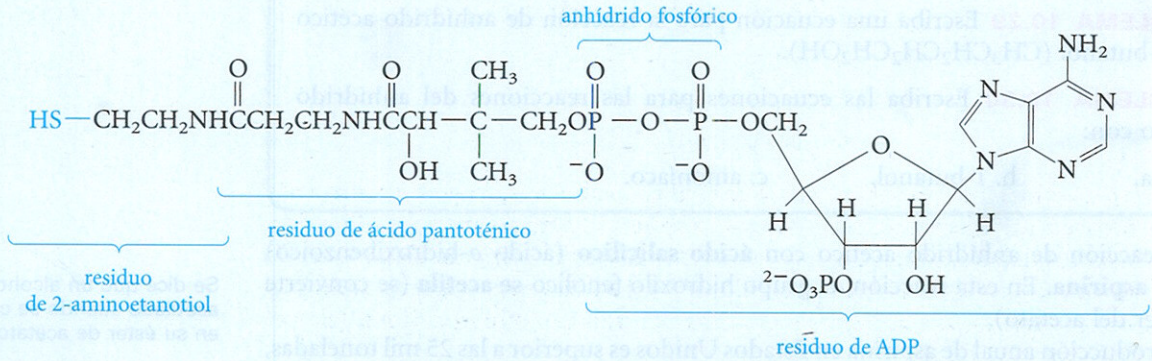


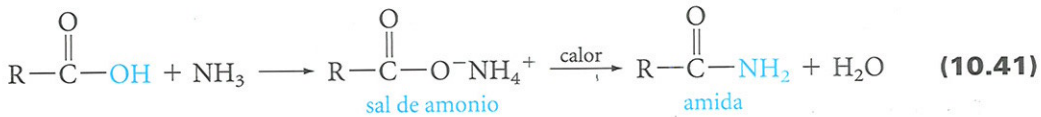
FIGURA 10.2
Coenzima A.

10.20 Amidas

Las **amidas** son derivados de ácidos carboxílicos en los que el grupo —OH es sustituido por —NH_2, —NHR o —NR_2.

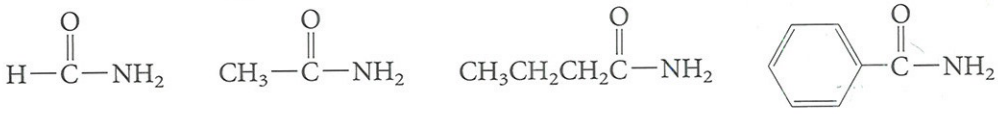
Las **amidas** son los derivados de los ácidos carboxílicos menos reactivos. Se encuentran abundantemente en la naturaleza. Las amidas más importantes son las proteínas, cuya química se analizará en el Capítulo 17. Ahora, el estudio se centrará en algunas propiedades de las amidas sencillas.

Las amidas primarias presentan la fórmula general $RCONH_2$. Se pueden preparar mediante la reacción de amoníaco con ésteres (Ecuación 10.24), con halogenuros de acilo (Ecuación 10.36), o con anhídridos de ácido (Ecuación 10.39). También se pueden obtener amidas por calentamiento de las sales de amonio de los ácidos.



(10.41)

Las amidas se denominan cambiando la terminación *-ico* o *-oico* del nombre común de la IUPAC del ácido, por la terminación *-amida*.



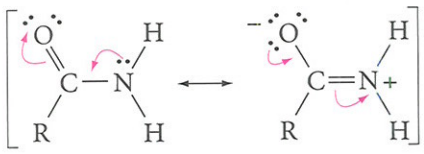
formamida (metanamida) — acetamida (etanamida) — butanamida — benzamida (bencenocarboxamida)

PROBLEMA 10.31

a. Nombre $(CH_3)_2CHCONH_2$.
b. Escriba la estructura del 1-metilciclobutanocarboxamida.

Todos los ejemplos anteriores son de amidas primarias. Las amidas secundarias y terciarias, en la cuales uno o ambos hidrógenos que están sobre el átomo de nitrógeno se encuentran sustituidos por grupos orgánicos, se estudiará en el capítulo siguiente.

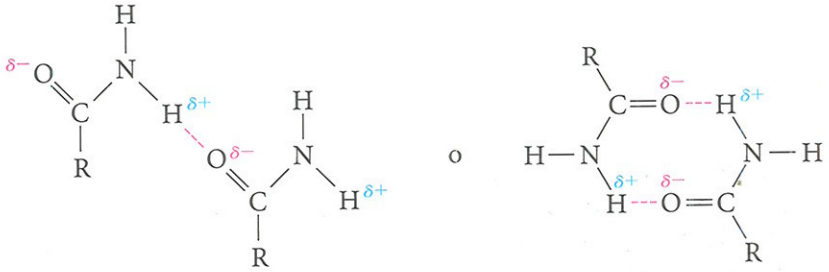
Las amidas presentan una geometría plana. A pesar de que el enlace carbono–nitrógeno generalmente se representa como un enlace sencillo, la rotación en torno a él está impedida debido a la resonancia.



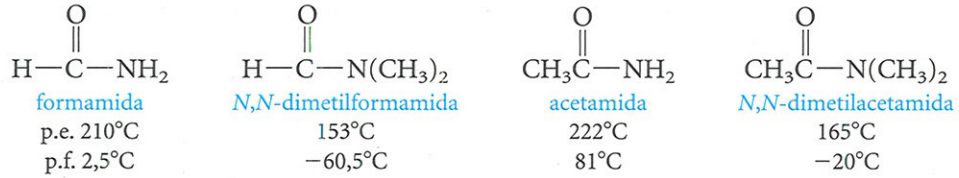
resonancia en amidas

El contribuyente dipolar es tan importante, que el enlace carbono–nitrógeno se comporta como un doble enlace. En consecuencia, tanto el nitrógeno como el carbono carbonílico, así como los otros dos átomos unidos a cada uno de ellos, están sobre un plano, estando impedida la rotación C—N. En realidad, el enlace C—N en las amidas tiene una longitud de sólo 1,32 Å —mucho más corto que el enlace sencillo carbono–nitrógeno (el cual mide alrededor de 1,47 Å).

De acuerdo con el contribuyente dipolar de resonancia, las amidas son altamente polares y forman fuertes puentes de hidrógeno.

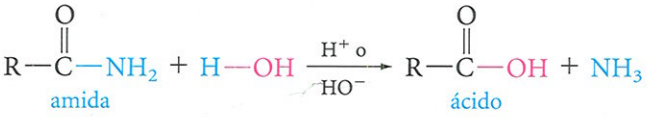


Los puntos de ebullición de las amidas son mucho más elevados que los esperados según sus pesos moleculares, sin embargo, la sustitución de grupos alquilo sobre el nitrógeno disminuye los puntos de ebullición y de fusión, ya que se disminuye la posibilidad de formar puentes de hidrógeno, tal y como se muestra en los dos siguientes pares de compuestos.



PROBLEMA 10.32 Muestre cómo la acetamida puede formar puentes de hidrógeno, pero no la *N,N*-dimetilacetamida.

Al igual que otros derivados de los ácidos, las amidas reaccionan con nucleófilos. Por ejemplo, el agua puede hidrolizarlas.

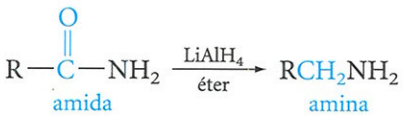


(10.42)

Sin embargo, estas reacciones se llevan a cabo lentamente. Por lo general, es necesario un calentamiento prolongado y el empleo de catalizador ácido o básico.

PROBLEMA 10.33 Empleando la Ecuación 10.42, escriba una ecuación para la hidrólisis de la acetamida.

Las amidas se pueden reducir con hidruro de litio para dar aminas.

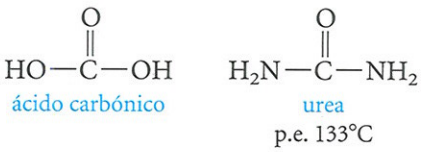


(10.43)

Éste representa un camino excelente para obtener aminas primarias, cuya química se estudiará en el siguiente capítulo.

PROBLEMA 10.34 Utilizando como modelo la Ecuación 10.34, escriba una ecuación para la reducción de la acetamida con $LiAlH_4$.

La **urea** es una amida especial, una diamida del ácido carbónico. Incolora, soluble en agua, sólida cristalina, es el producto final del metabolismo normal de proteínas. Un adulto medio excreta aproximadamente 30 gramos de urea a través de la orina, diariamente. La urea se produce comercialmente a partir de dióxido de carbono y amoníaco, principalmente para su uso como fertilizante.



10.21 Resumen de los derivados de ácidos carboxílicos

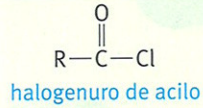
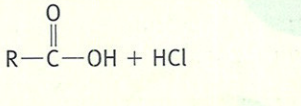
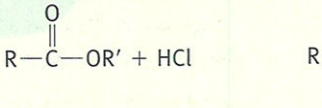
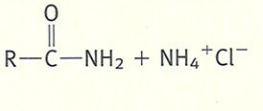
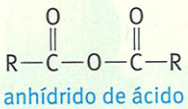
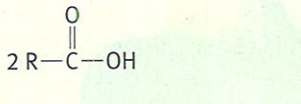
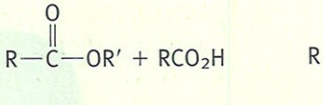
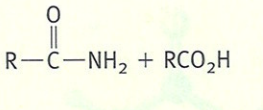
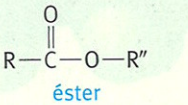
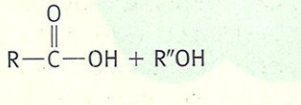
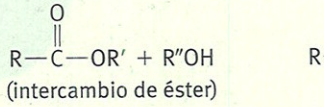
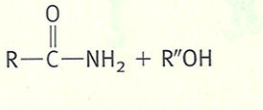
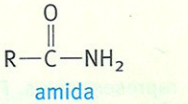
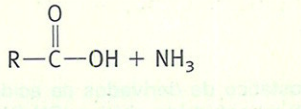
En este capítulo hemos estudiado un buen número de reacciones. Sin embargo, la mayor parte de ellas se puede resumir de forma sencilla, como se muestra en la Tabla 10.5 y como se ilustra en la Figura 10.3.

En la parte izquierda de la tabla se recogen las cuatro clases de derivados de ácidos, en orden de reactividad decreciente hacia los nucleófilos. En la parte alta, se presentan tres nucleófilos comunes. Como puede observarse en cada columna, el producto orgánico principal es el mismo, independientemente del derivado ácido con el que se inició. Por ejemplo, la **hidrólisis** produce el ácido orgánico correspondiente, ya sea comenzando con un halogenuro de acilo, un anhídrido de ácido, un éster o una amida. De manera semejante, la **alcohólisis** produce un éster y la **amonólisis**, una amida. Puede observarse también que, en general, el *otro* producto de reacción es el mismo (al analizar la tabla en dirección horizontal), independientemente del nucleófilo. Por ejemplo, al utilizar un éster, RCO_2R'', se obtiene como producto secundario un alcohol, R″OH, independientemente de si la reacción es una hidrólisis, alcohólisis o amonólisis.

Todas las reacciones que se presentan en la Tabla 10.5 se llevan a cabo por medio del ataque nucleófilo sobre el carbono carbonílico del derivado ácido, tal y como se describe en la Ecuación 10.31. En realidad, la mayoría de las reacciones de las secciones 10.10 a 10.19 se efectúan a través del mismo mecanismo. En algunas ocasiones nos podemos basar en estas ideas para predecir reacciones nuevas.

Por ejemplo, en la reacción de los ésteres con los reactivos de Grignard (Ecuación 10.27) interviene el ataque nucleófilo del reactivo de Grignard sobre el grupo carbonilo del éster. Recuérdese que todos los derivados pueden sufrir ataque nucleófilo, y resulta lógico que los halogenuros de acilo también reaccionen con los reactivos de Grignard

TABLA 10.5 REACCIONES DE LOS DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS CON ALGUNOS NUCLEÓFILOS

	Nucleófilo		
Derivado de ácido	**HOH (hidrólisis)**	**R′OH (alcohólisis)**	**NH_3 (amonólisis)**
 halogenuro de acilo			
 anhídrido de ácido			
 éster		 (intercambio de éster)	
 amida		———	———
Principal producto orgánico	ácido	éster	amida

disminuye la reactividad ↓

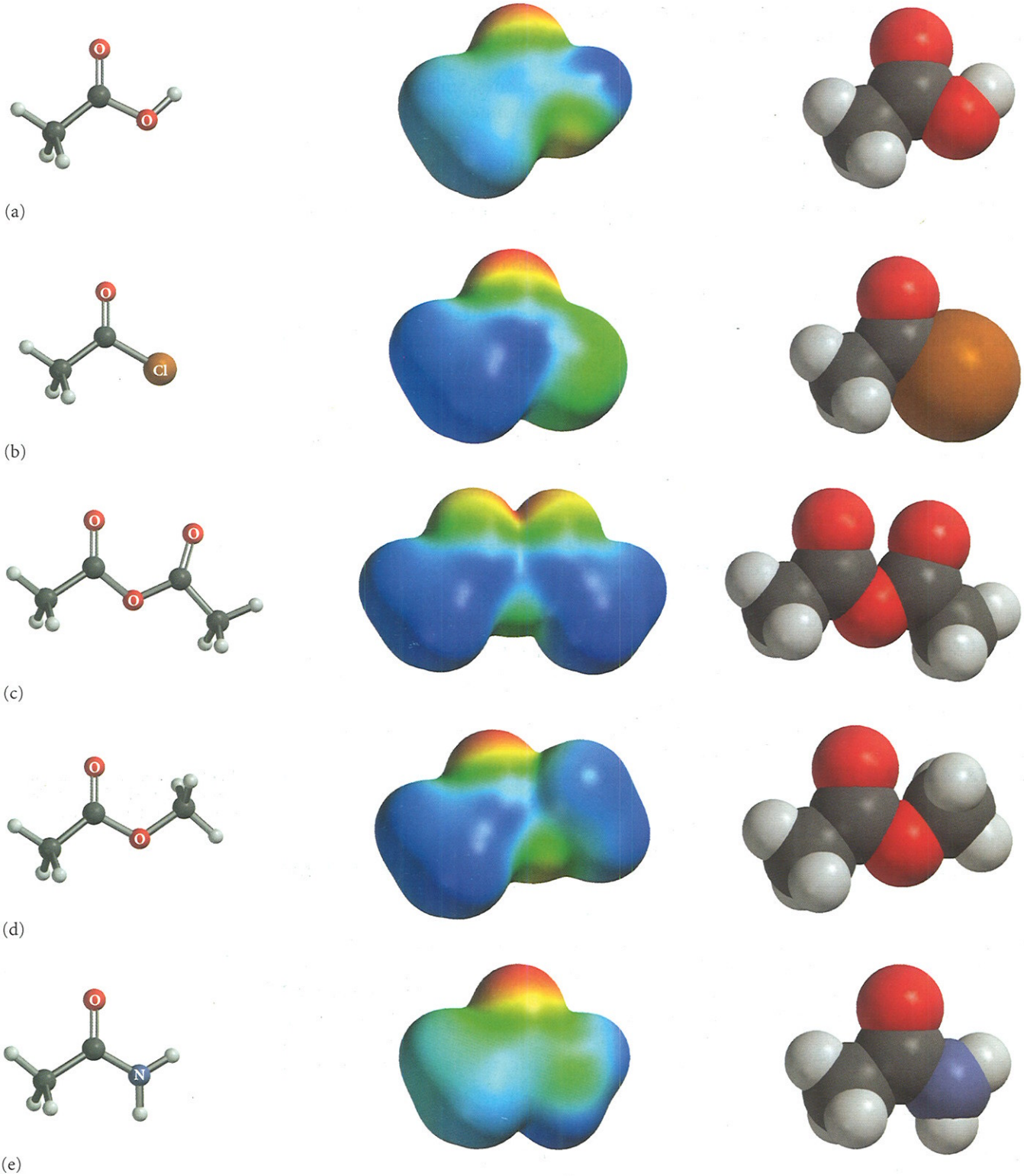
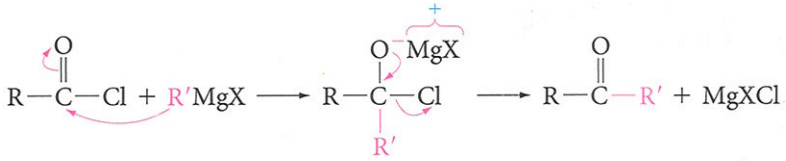


FIGURA 10.3

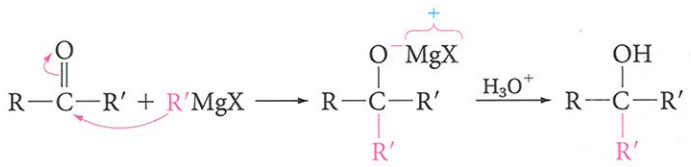
Representación tri-dimensional y mapas de potencial electrostático de derivados de ácidos carboxílicos representativos. Para el (a) ácido acético (CH_3CO_2H); (b) cloruro de acetilo ($CH_3C(=O)Cl$); (c) anhídrido acético ($CH_3C(=O)—O—C(=O)CH_3$); (d) acetato de metilo ($CH_3C(=O)OCH_3$) y (e) acetamida ($CH_3C(=O)NH_2$) se muestran las estructuras de esferas y barillas a la izquierda, los mapas de potencial electrostático en el centro, y el modelo de distribución espacial a la derecha.

para formar alcoholes terciarios. Los primeros pasos involucran la formación de una cetona, como se muestra a continuación:



(10.44)

Algunas veces se puede aislar la cetona, pero generalmente reacciona con un segundo mol del reactivo de Grignard, para formar alcohol terciario.



(10.45)

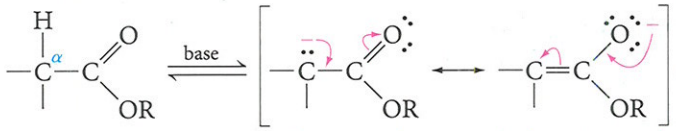
PROBLEMA 10.35 Prediga el producto de la reacción del bromuro de fenilmagnesio (C_6H_5MgBr) con cloruro de benzoilo (C_6H_5COCl).

10.22 El hidrógeno α de los ésteres: La condensación de Claisen

En esta última sección se estudiará una importante reacción de los ésteres, que se parece a la condensación aldólica de aldehídos y cetonas (Sección 9.17). Esta reacción utiliza los hidrógenos α (véanse pp. 272-274) de un éster.

Una *base fuerte* puede eliminar los hidrógenos α de un éster, que son ácidos débiles ($pK_a \sim 23$), por ser adyacentes a un grupo carbonilo. El producto final es un **éster enolato**.

Un **éster enolato** es el anión formado por eliminación del hidrógeno α de un éster.

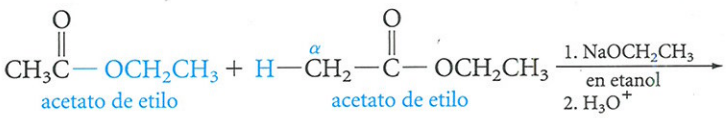


(10.46)

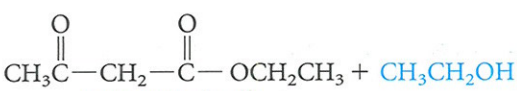
contribuyentes a la resonancia de un éster enolato

Las bases que se utilizan comúnmente para esta reacción son alcóxidos de sodio o hidruro de sodio. Una vez que se ha formado el éster enolato, puede actuar como un carbono nucleófilo y adicionarse al grupo carbonilo de otra molécula del éster. Esta reacción recibe el nombre de **condensación de Claisen**. Representa una forma de obtener **β-ceto ésteres.** Se puede utilizar el acetato de etilo como ejemplo para observar cómo procede la reacción.

Al tratar el acetato de etilo con etóxido de sodio en etanol, se produce el β-ceto éster **acetoacetato de etilo**:



acetato de etilo — acetato de etilo

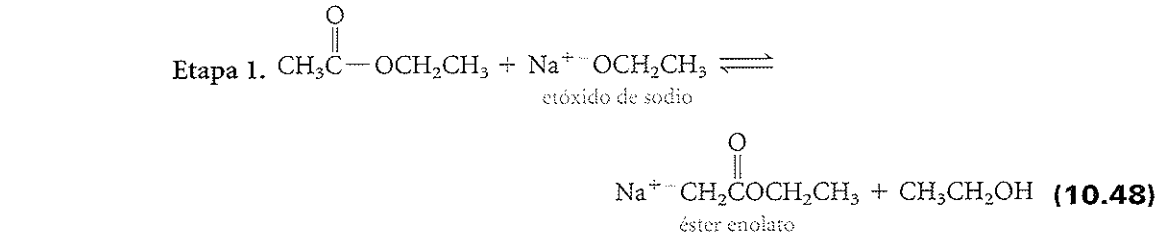


(10.47)

acetoacetato de etilo
(3-oxobutanoato de etilo)

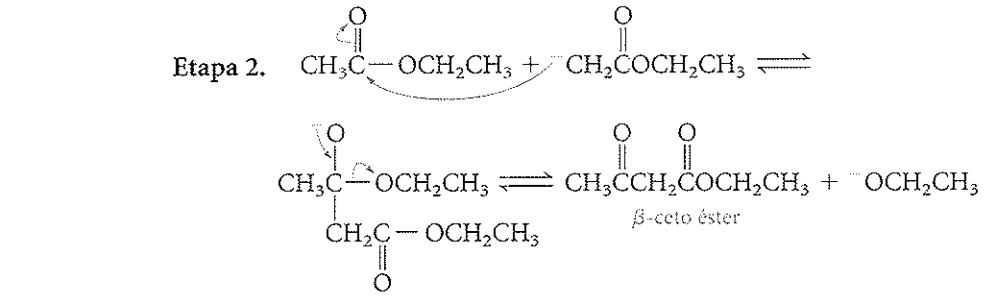
La primera parte de la condensación de Claisen se efectúa en tres etapas.

Etapa 1.



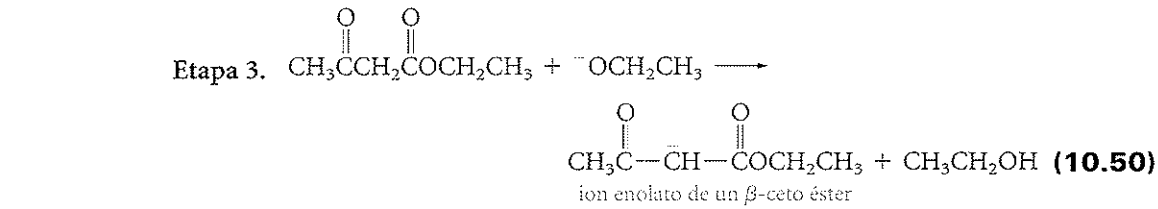
(10.48)

Etapa 2.



(10.49)

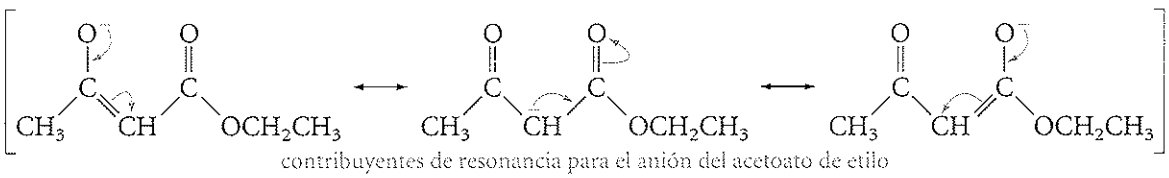
Etapa 3.



(10.50)

En la etapa 1, la base (etóxido de sodio) elimina un hidrógeno α del éster y forma un éster enolato. En la etapa 2, este éster enolato se comporta como nucleófilo y se adiciona al grupo carbonilo de una segunda molécula de éster, con lo que desplaza al ion etóxido. Esta etapa sigue el mecanismo de la Ecuación 10.31, y se lleva a cabo a través de un intermedio tetraédrico. Las dos primeras etapas de la reacción son totalmente reversibles.

La etapa 3 desplaza el equilibrio hacia la derecha. En este paso, el β-ceto éster se convierte en su anión enolato. Los hidrógenos metilénicos (CH_2) del acetoacetato de etilo se localizan en *α respecto a los dos grupos carbonilo* y, por lo tanto, son apreciablemente más ácidos que los hidrógenos α comunes. Una base (el ion etóxido), lo elimina muy fácilmente, pues tiene un valor de pK_a de 12, formándose un ion β-ceto enolato, que se estabiliza por resonancia, *estando la carga negativa deslocalizada sobre ambos átomos de oxígeno.*

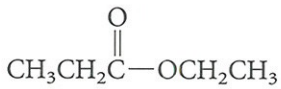


contribuyentes de resonancia para el anión del acetoato de etilo

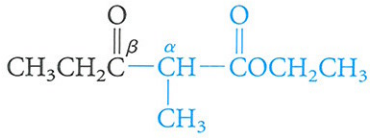
Para completar la condensación de Claisen, se acidula la solución, lo que regenera el β-ceto éster a partir de su anión enolato.

EJEMPLO 10.8

Identifique el producto formado por la condensación de Claisen del propanoato de etilo:



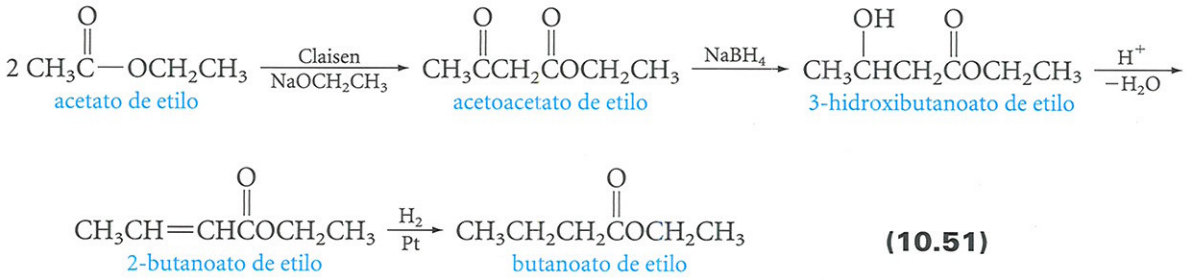
SOLUCIÓN El producto es:



El carbono α de una molécula del éster desplaza al grupo —OR de otra molécula de éster y se une al carbono carbonílico. El producto es siempre un β-ceto éster.

PROBLEMA 10.36 Utilizando las ecuaciones de 10.48 a 10.50 como modelo, escriba los pasos del mecanismo para la condensación de Claisen del propanoato de etilo.

La condensación de Claisen, al igual que la condensación aldólica, es útil para formar nuevos enlaces carbono–carbono. Los β-ceto ésteres que se obtienen pueden convertirse en una gran variedad de productos. Por ejemplo, el acetato de etilo, puede convertirse en butanoato de etilo, de acuerdo con la siguiente secuencia.



(10.51)

De esta manera, la cadena de acetato de etilo se aumenta con dos carbonos. La naturaleza emplea un proceso semejante, catalizado por algunas enzimas, para construir las largas cadenas de los ácidos carboxílicos, que son los componentes de grasas y aceites (Capítulo 15).

RESUMEN DE REACCIONES

1. Preparación de ácidos

a. A partir de alcoholes o aldehídos (Sección 10.7)

$$RCH_2OH \xrightarrow{CrO_3,\ H_2SO_4,\ H_2O} RCO_2H \xleftarrow[o\ O_2\ o\ Ag^+]{CrO_3,\ H_2SO_4,\ H_2O} RCH{=}O$$

b. A partir de alquilbencenos (Sección 10.7)

$$ArCH_3 \xrightarrow[o\ O_2,\ Co^{+3}]{KMnO_4} ArCO_2H$$

c. A partir de reactivos de Grignard (Sección 10.7)

$$RMgX + CO_2 \longrightarrow RCO_2MgX \xrightarrow{H_3O^+} RCO_2H$$

d. A partir de nitrilos (Sección 10.8)

$$RC{\equiv}N + 2\,H_2O \xrightarrow{H^+\ o\ HO^-} RCO_2H + NH_3$$

2. Reacciones de los ácidos

a. Ácido-base (secciones 10.4 y 10.6)

$$RCO_2H \rightleftharpoons RCO_2^- + H^+ \quad \text{(ionización)}$$

$$RCO_2H + NaOH \longrightarrow RCO_2^-Na^+ + H_2O \quad \text{(formación de la sal)}$$

b. Preparación de ésteres (secciones 10.10 y 10.12)

$$RCO_2H + R'OH \xrightarrow{H^+} RCO_2R' + H_2O$$

c. Preparación de cloruros de ácido (Sección 10.18)

$$RCO_2H + SOCl_2 \longrightarrow RCOCl + HCl + SO_2$$

$$RCO_2H + PCl_5 \longrightarrow RCOCl + HCl + POCl_3$$

d. Preparación de anhídridos (Sección 10.19)

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Cl + Na^{+-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R' \longrightarrow R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R' + NaCl$$

e. Preparación de amidas (Sección 10.20)

$$RCO_2^-NH_4^+ \xrightarrow{\text{calor}} RCONH_2 + H_2O$$

Véanse también las reacciones de ésteres, de cloruros de ácido y de anhídridos.

3. Reacciones de los derivados de ácidos carboxílicos

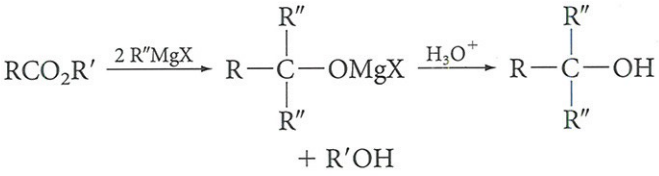
a. Saponificación de ésteres (Sección 10.13)

$$RCO_2R' + NaOH \longrightarrow RCO_2^-Na^+ + R'OH$$

b. Amonólisis de ésteres (Sección 10.14)

$$RCO_2R' + NH_3 \longrightarrow RCONH_2 + R'OH$$

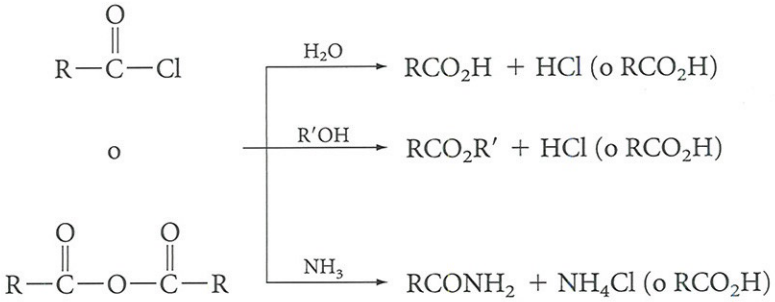
c. Ésteres con reactivos de Grignard (Sección 10.15)



d. Reducción de ésteres (Sección 10.16)

$$RCO_2R' + LiAlH_4 \longrightarrow RCH_2OH + R'OH$$

e. Reacciones de sustitución nucleófila del grupo acilo de cloruros de ácido y anhídridos (secciones 10.18 y 10.19)



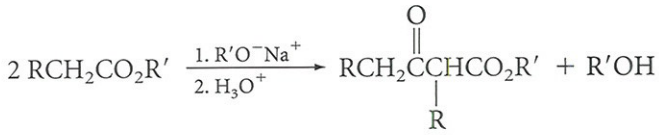
f. Hidrólisis de amidas (Sección 10.20)

$$RCONH_2 + H_2O \xrightarrow{H^+ \text{ o } HO^-} RCO_2H + NH_3$$

g. Reducción de amidas (Sección 10.20)

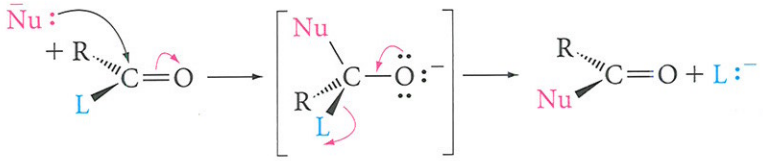
$$RCONH_2 \xrightarrow{LiAlH_4} RCH_2NH_2$$

h. Condensación de Claisen (Sección 10.22)



RESUMEN DE MECANISMOS

Sustitución nucleófila del grupo acilo (secciones 10.11 y 10.17)



PROBLEMAS ADICIONALES

Nomenclatura y estructura de ácidos carboxílicos

10.37 Escriba la fórmula estructural de cada uno de los siguientes ácidos:

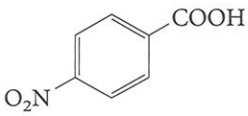
a. ácido 4-metilpentanoico.
b. ácido 2,2-diclorobutanoico.
c. ácido 3-bromohexanoico.
d. ácido *p*-toluico.
e. ácido ciclobutanocarboxílico.
f. ácido 2- propanoilbenzoico.
g. ácido fenilácetico.
h. ácido 2-naftoico.
i. ácido 2,3-dimetil-3-butenoico.
j. ácido 3-oxobutanoico.
k. 2-etilbutanodioico.

10.38 Nombre cada uno de los siguientes ácidos:

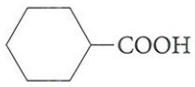
a. $(CH_3)_2CHCH_2CH_2COOH$.

b. $CH_3CHClCH(CH_3)COOH$.

c.

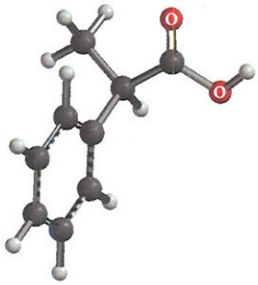


d.



e. $CH_2{=}CHCOOH$.

f.



g. CH_3CF_2COOH.

h. $HC{\equiv}CCH_2CO_2H$.

Síntesis y propiedades de ácidos carboxílicos

10.39 ¿Qué compuesto tendrá el mayor punto de ebullición? Explique la respuesta.

a. CH_3CH_2COOH o $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$.
b. $CH_3CH_2CH_2CH_2COOH$ o $(CH_3)_3CCOOH$.

10.40 De cada uno de los siguientes pares de ácidos, ¿cuál se espera que sea más fuerte y por qué?

a. $ClCH_2CO_2H$ y $BrCH_2CO_2H$.
b. *o*-$BrC_6H_4CO_2H$ y *m*-$BrC_6H_4CO_2H$.
c. CCl_3CO_2H y CF_3CO_2H.
d. $C_6H_5CO_2H$ y *p*-$CH_3OC_6H_4CO_2H$.
e. $ClCH_2CH_2CO_2H$ y $CH_3CHClCO_2H$.

10.41 Escriba la ecuación balanceada para la reacción:

a. $ClCH_2CO_2H$ con KOH.
b. $CH_3(CH_2)_8CO_2H$ con $Ca(OH)_2$.

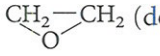
10.42 Proponga la ecuación de síntesis de:

a. $CH_3CH_2CH_2CO_2H$ a partir de $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$.

b. $CH_3CH_2CH_2CO_2H$ a partir de $CH_3CH_2CH_2OH$ (2 pasos).

c.  a partir de

d.  a partir de

e. $CH_3OCH_2CO_2H$ a partir de  (dos pasos).

f.  a partir de

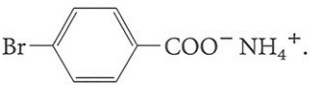
10.43 La ruta de Grignard para la síntesis de $(CH_3)_3CCO_2H$ a partir de $(CH_3)_3CBr$ (Ejemplo 10.5), es mucho mejor que la ruta a partir del nitrilo. Explique por qué.

Nomenclatura y estructura de derivados de ácidos carboxílicos

10.44 Escriba la estructura de cada uno de los siguientes compuestos:

a. 2-clorobutanoato de sodio.
b. acetato de calcio.
c. acetato de isopropilo.
d. formiato de etilo.
e. benzoato de fenilo.
f. benzonitrilo.
g. anhídrido propanoico.
h. *o*-toluamida.
i. cloruro de 2-metoxibutanoilo.
j. ácido 3-formilciclopentanocarboxílico.
k. α-metil-γ-butirolactona.

10.45 Nombre cada uno de los siguientes compuestos:

a.  .

b. $[CH_3(CH_2)_2CO_2^-]_2\tilde{Ca}^{2+}$.

c. $(CH_3)_2CHCOOC_6H_5$.

d. $CF_3CO_2CH_3$.

e. $HCONH_2$.

f. 

10.46 Dibuje la estructura de la feromona del elefante hembra, acetato de (*Z*)-7-dodecenilo (véase la p. 300).

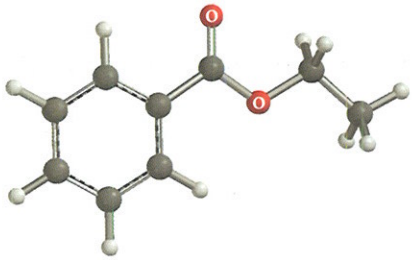
Síntesis y reacciones de ésteres

10.47 Describa cada uno de los pasos para la esterificación de Fischer del ácido benzoico con metanol (puede utilizarse como modelo la Ecuación 10.19).

10.48 Escriba una ecuación para la esterificación de Fischer del ácido pentanoico ($CH_3CH_2CH_2CH_2CO_2H$) con etanol.

10.49 Escriba una ecuación para la reacción de benzoato de etilo con:

a. hidróxido de sodio acuso, caliente.
b. amoníaco (con calor).
c. yoduro de metilmagnesio (dos equivalentes), luego H_3O^+.
d. hidruro de litio y aluminio (dos equivalentes), luego H_3O^+.

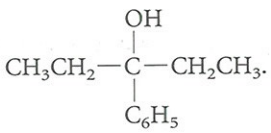


benzoato de etilo

10.50 Escriba los pasos del mecanismo para:

a. saponificación de $CH_3CH_2CO_2CH_3$.
b. amonólisis de $CH_3CH_2CO_2CH_3$.

10.51 Identifique el reactivo de Grignard y el éster que se utilizaría para la preparación de:

a.


b. $CH_3CH_2CH_2C(C_6H_5)_2OH$.

Reacciones de derivados de ácidos carboxílicos

10.52 Explique las diferencias en la reactividad hacia los nucleófilos:

a. Los ésteres son menos reactivos que las cetonas.
b. El cloruro de benzoilo es menos reactivo que el cloruro ciclohexanocarbonilo.

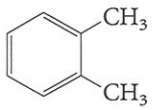
10.53 Escriba una ecuación para:

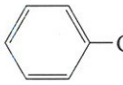
a. hidrólisis del cloruro de propanoílo.
b. reacción de cloruro de benzoílo con metanol.
c. esterificación del 1-pentanol con anhídrido acético.
d. amonólisis del bromuro de butanoílo.
e. cloruro de 2-metilpropanoílo + etilbenceno + $AlCl_3$.
f. ácido succínico + calor (235°C).
g. anhídrido ftálico + metanol (1 equivalente) + H^+.
h. anhídrido ftálico + metanol (exceso) + H^+.
i. cloruro de adipoílo + amoníaco (exceso).

10.54 Complete la ecuación para cada una de las siguientes reacciones:

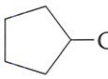
a. $CH_3CH_2CH_2CO_2H + PCl_5 \longrightarrow$

b. $CH_3(CH_2)_6CO_2H + SOCl_2 \longrightarrow$

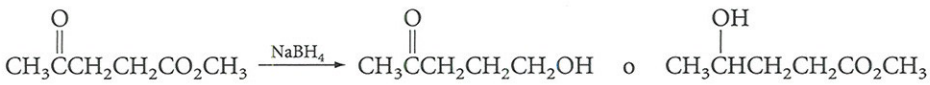
c.  $+ KMnO_4 \longrightarrow$

d.  $+$ calor $\longrightarrow$

e. $CH_3(CH_2)_5CONH_2 + LiAlH_4 \longrightarrow$

f.  $+ LiAlH_4 \longrightarrow$

10.55 Considerando las reactividades relativas de cetonas y ésteres hacia los nucleófilos, indique cuál de los siguientes reactivos se obtendría

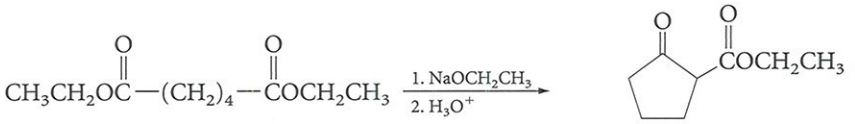


10.56 El ácido mandélico, cuya fórmula es $C_6H_5CH(OH)COOH$, se aísla de las almendras amargas (*Mandel*, en alemán). En ocasiones se utiliza en medicina para el tratamiento de algunas infecciones urinarias. Desarrolle una síntesis, en dos pasos, para el ácido mandélico a partir de benzaldehído, usando una cianhidrina (véase Sección 9.10) como intermedio.

Condensación de Claisen

10.57 Escriba la estructura del producto de la condensación de Claisen del fenilacetato de etilo ($C_6H_5CH_2CO_2Et$) y muestre todos los pasos para su formación.

10.58 Cuando el adipato de dietilo se calienta con etóxido de sodio, se obtiene el producto que se muestra, por medio de una condensación de Claisen *intra*molecular.



adipato de dietilo — 2-oxociclopentanocarboxilato

Escriba los pasos de un posible mecanismo para la reacción.

10.59 De manera semejante a la condensación aldólica mixta (Sección 9.18), es posible una condensación de Claisen mixta. Averigüe cuál será la estructura del producto que se obtendrá cuando se caliente una mezcla de benzoato de etilo y acetato de etilo con etóxido de sodio en etanol.

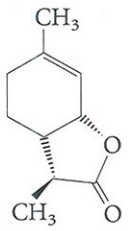
Varios

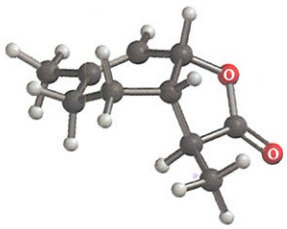
10.60 Escriba los contribuyentes importantes de la resonancia de la estructura de la propanamida e indique qué átomos se sitúan sobre el mismo plano.

10.61 A partir de la estructura de la nepelactona, ingrediente del "catnip" (*Nepeta cataria*).

a. Muestre con líneas de puntos que la estructura se compone de dos unidades de isopropeno.
b. Rodee con un círculo los centros estereogénicos y determine sus configuraciones (*R* o *S*).

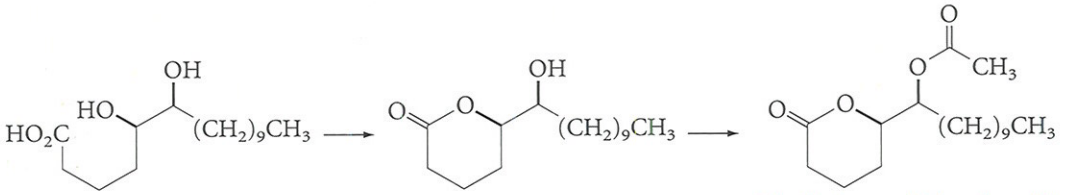
10.62 La lactona, mostrada más abajo, conocida como "lactona del vino", es un producto oloroso dulce y semejante al coco, aislado recientemente de ciertos vinos blancos como Gewürztraminer.





¿Cuántos estereocentros están presentes, y cuál es su configuración (*R* o *S*)?

10.63 La (5*R*, 6*S*)-6-acetoxi-5-hexadecanólido es una feromona que provoca la atracción de ciertos mosquitos que provocan enfermedades en lugares donde dejan sus huevos. Dichos compuestos se pueden usar como señuelo para alejar estos insectos de áreas pobladas a lugares donde se puedan eliminar. A continuación se muestran los dos últimos pasos de una síntesis actual de este compuesto. Deduzca los reactivos necesarios para estas reacciones.



(5*R*, 6*S*)-6-acetoxi-5-hexadecanólido

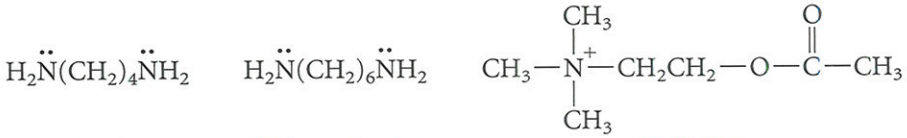
El calmante morfina se obtiene del opio, la savia seca de la semilla verde de la amapola *Papaver somniferum*.



11

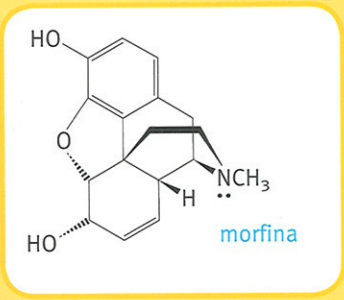
Aminas y compuestos nitrogenados relacionados

En este capítulo se estudiará la última de las principales familias de compuestos orgánicos sencillos relacionados con el amoníaco, las aminas, que son abundantes en la naturaleza y juegan un importante papel en muchas tecnologías modernas. Como ejemplos importantes de las aminas se encuentran la morfina, que se encuentra en las semillas de amapola, y la putrescina, una de las varias poliaminas responsable del olor desagradable de la carne putrefacta. La 1,6-hexandiamina, empleada en la fabricación de nylon, es una diamina creada por el hombre. Los derivados de amina, conocidos como sales de amonio cuaternarias, también forman parte de nuestra vida diaria en la formación de detergentes sintéticos. Varios neurotóxicos también pertenecen a esta familia de compuestos. Son tóxicos porque interfieren en la acción principal que la acetilcolina, también una sal de amonio cuaternaria, juega en la transmisión de impulsos nerviosos.



putrescina — 1,6-hexandiamina — acetilcolina

En este capítulo se describen, en primer lugar, la estructura, la preparación, las propiedades químicas y los usos de algunas aminas sencillas. Más adelante, se estudian algunas aminas naturales y sintéticas que presentan propiedades biológicas importantes.



morfina

11.1 Clasificación y estructura de las aminas

11.2 Nomenclatura de las aminas

11.3 Propiedades físicas e interacciones intermoleculares de las aminas

11.4 Preparación de aminas: alquilación de amoníaco y aminas

11.5 Preparación de aminas: Reducción de compuestos nitrogenados

11.6 Basicidad de las aminas

11.7 Comparación de la basicidad y la acidez de aminas y amidas

11.8 Reacción de aminas con ácidos fuertes: sales de aminas

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los alcaloides y las ranas venenosas

11.9 Aminas quirales como agentes para resolver mezclas racémicas

11.10 Acilación de aminas con derivados de ácido

11.11 Compuestos de amonio cuaternarios

11.12 Compuestos aromáticos de diazonio

11.13 Acoplamiento diazoico: colorantes diazoicos

11.1 Clasificación y estructura de las aminas

Las **aminas** son bases orgánicas derivadas del amoníaco.

En las siguientes estructuras se muestra la relación entre el amoníaco y las aminas:



Las aminas **primarias** tienen un grupo orgánico ligado al nitrógeno, las aminas **secundarias** tienen dos y las aminas **terciarias** tienen tres.

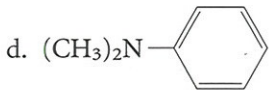
Por conveniencia, las aminas se clasifican como **primarias, secundarias** o **terciarias,** lo cual depende de que presenten uno, dos o tres grupos orgánicos unidos al nitrógeno. En estas estructuras, los grupos *R* pueden ser alquilo o arilo, y cuando se encuentran presentes dos o más grupos *R*, éstos pueden ser idénticos entre sí o diferentes. En algunas aminas secundarias o terciarias, el nitrógeno puede formar parte de un anillo.

PROBLEMA 11.1 Clasifique cada una de las siguientes aminas como primaria, secundaria o terciaria:

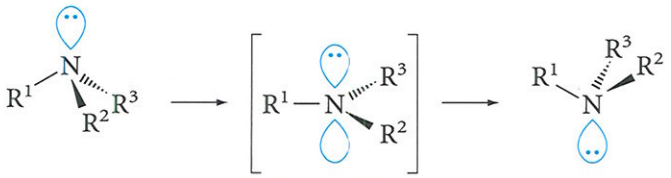
a. $(CH_3)_3CNH_2$

b. 

c. 

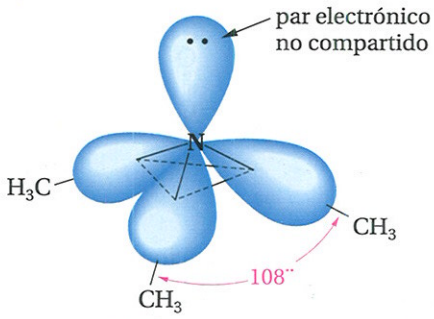
d. 

El átomo de nitrógeno de las aminas es trivalente. Además, el nitrógeno tiene un par electrónico sin compartir. Por lo tanto, los orbitales del nitrógeno presentan hibridación sp^3 y su geometría es piramidal (casi tetraédrica), como se muestra en la Figura 11.1 para la trimetilamina. A partir de esta geometría, podría pensarse que una amina, con tres grupos diferentes unidos al nitrógeno, podría ser quiral, con el par electrónico no compartido como cuarto grupo. Esto, en principio, es real, pero en la práctica, por lo general, los dos enantiómeros se interconvierten rápidamente por inversión, mediante un proceso semejante al de una "sombrilla en el viento", sin poder resolverse.

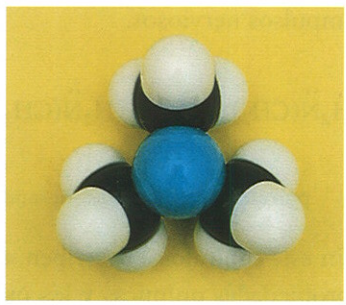


(11.1)

FIGURA 11.1
(a) Vista orbital de la estructura de enlace piramidal en la trimetilamina. (b) Vista superior de un modelo espacial de la trimetilamina. La esfera del centro representa el orbital con el par electrónico no compartido.



(a)



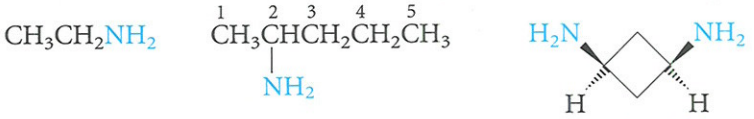
(b)

11.2 Nomenclatura de las aminas

Las aminas pueden nombrarse de diferentes formas. Comúnmente, las aminas sencillas se nombran especificando los grupos alquilo que se hallan unidos al nitrógeno y añadiéndole el sufijo *-amina*.

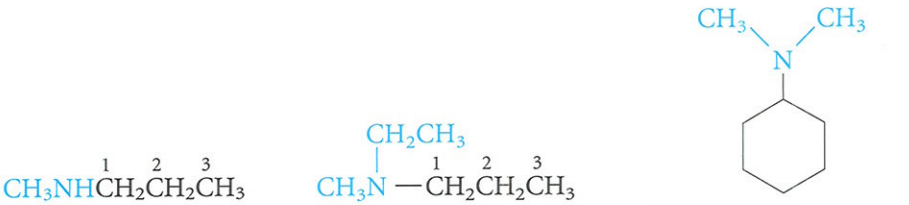
$CH_3CH_2NH_2$	$(CH_3CH_2)_2NH$	$(CH_3CH_2)_3N$
etilamina	dietilamina	trietilamina
(primaria)	(secundaria)	(terciaria)

En el sistema de la IUPAC, el **grupo amino**, **—NH_2**, se nombra como un sustituyente, tal y como se muestra en los siguientes ejemplos:



aminoetano — 2-aminopentano — *cis*-1,3-diaminociclobutano

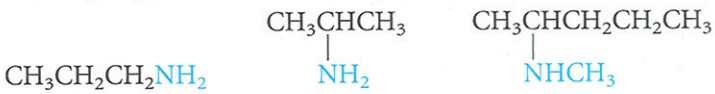
En este sistema, las aminas secundarias o terciarias se nombran empleando un prefijo que incluyen a todos los carbonos menos a los de la cadena más larga, como en:



1-metilaminopropano — 1-(etilmetilamino)propano — dimetilaminociclohexano

Recientemente, el *Chemical Abstracts* (CA) introdujo un sistema para nombrar aminas que resulta razonable y fácil de utilizar. En este sistema, las aminas se nombran como **alcanaminas**. Por ejemplo:

Las aminas se nombran como **alcanaminas** en el sistema del *Chemical Abstracts*.



propanamina — 2-propanamina — *N*-metil-2-pentanamina

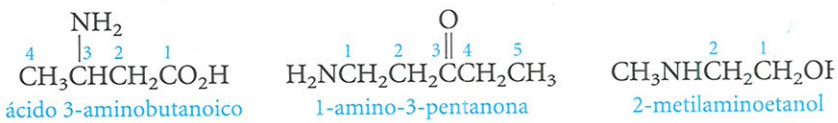
EJEMPLO 11.1

Nombre  por el sistema del *Chemical Abstracts*.

SOLUCIÓN El grupo alquilo más largo unido al nitrógeno es el que se utiliza como la raíz del nombre. El compuesto se nombra, entonces, *N,N*-dimetilciclohexanamina.

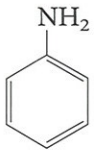
PROBLEMA 11.2 Nombre $CH_3CH_2\underset{\displaystyle N(CH_3)_2}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ según el sistema del CA.

Cuando se encuentran presentes otros grupos funcionales, el grupo amino se nombra como un sustituyente:



ácido 3-aminobutanoico — 1-amino-3-pentanona — 2-metilaminoetanol

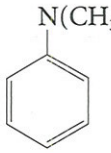
Las aminas aromáticas se nombran como derivados de la anilina. Según el sistema del CA, la anilina recibe el nombre de bencenamina; los nombres del CA se muestran entre paréntesis.



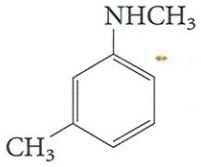
anilina
(bencenamina)



p-bromoanilina
(4-bromobencenamina)



N,N-dimetilanilina
(*N,N*-dimetilbencenamina)

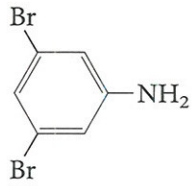


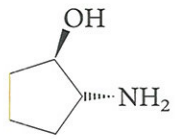
m-metil-*N*-metilanilina, o
N-metil-*m*-toluidina
(*N*-metil-3-metilbencenamina)

EJEMPLO 11.2

Escriba un nombre aceptable para los siguientes compuestos:

a. $(CH_3)_2CHCH_2NH_2$ b. $CH_3NHCH_2CH_3$

c. 

d. 

SOLUCIÓN

a. isobutilamina (común); 1-amino-2-metilpropano (IUPAC); 2-metilpropanamina (CA).
b. metiletilamina (común); metilaminoetano (IUPAC); *N*-metiletanamina (CA).
c. 3,5-dibromoanilina (común, IUPAC); 3,5-dibromobencenamina (CA).
d. *trans*-2-aminociclopentanol (único nombre).

PROBLEMA 11.3 Dé un nombre aceptable para los siguientes compuestos:

a. $(CH_3)_3CNH_2$ b. $H_2NCH_2CH_2OH$ c. 

PROBLEMA 11.4 Escriba una estructura para:

a. dipropilamina.
b. 3-aminohexano.
c. 2,4,6-trimetilanilina.
d. *N,N*-dietil-2-pentanamina.

11.3 Propiedades físicas e interacciones intermoleculares de las aminas

En la Tabla 11.1 se recogen los puntos de ebullición de algunas aminas comunes. La metilamina y la etilamina son gases, pero las aminas primarias con tres o más carbonos son líquidos. Los puntos de ebullición de las aminas primarias son mucho más elevados que los de los alcanos con peso molecular semejante, pero son más bajos que los de los alcoholes correspondientes, como se muestra en la Tabla 11.2. Los puentes de hidrógeno intermoleculares N—H···N son muy importantes y elevan los puntos de ebullición de las

TABLA 11.1 PUNTOS DE EBULLICIÓN DE ALGUNAS AMINAS SENCILLAS

Nombre	Fórmula	p.e., °C
amoníaco	NH_3	–33,4
metilamina	CH_3NH_2	–6,3
dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	7,4
trimetilamina	$(CH_3)_3N$	2,9
etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	16,6
propilamina	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	48,7
butilamina	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	77,8
anilina	$C_6H_5NH_2$	184,0

TABLA 11.2 COMPARACIÓN ENTRE LOS PUNTOS DE EBULLICIÓN DE ALCANOS, AMINAS Y ALCOHOLES*

alcano	CH_3CH_3 (30) p.e. –88,6°C	$CH_3CH_2CH_3$ (44) p.e. –42,1°C
amina	CH_3NH_2 (31) p.e. –6,3°C	$CH_3CH_2NH_2$ (45) p.e. +16,6°C
alcohol	CH_3OH (32) p.e. +65,0°C	CH_3CH_2OH (46) p.e. +78,5°C

*Los pesos moleculares (en gr/mol) se muestran entre paréntesis.

aminas primarias y secundarias, pero no son tan fuertes como los puentes O—H···O de los alcoholes (véase Sección 7.4). Esto se debe a que el nitrógeno no es tan electronegativo como el oxígeno.

PROBLEMA 11.5 Explique por qué la amina terciaria $(CH_3)_3N$ tiene un punto de ebullición mucho más bajo que el de su isómero primario $(CH_3CH_2CH_2NH_2)$.

Las tres clases de aminas pueden formar puentes de hidrógeno con el grupo —OH del agua (es decir, O—H···N). De esta manera, las aminas más sencillas, incluso con cinco o seis átomos de carbono, son completa o apreciablemente solubles en agua.

A continuación se describirán algunas formas de preparación de aminas.

11.4 Preparación de aminas: Alquilación de amoníaco y aminas

El amoníaco reacciona con los halogenuros de alquilo para formar aminas en un proceso en dos etapas. El primer paso es una reacción de sustitución nucleófila (S_N2).

$$\underset{\text{amoníaco}}{H_3N:} + R{-}X \longrightarrow \underset{\text{halogenuro de alquilamonio}}{R{-}\overset{+}{N}H_3\ X^-} \qquad \textbf{(11.2)}$$

Se puede obtener la amina libre, a partir de su sal, por tratamiento con una base fuerte.

$$R{-}\overset{+}{N}H_3\,X^- + NaOH \longrightarrow \underset{\text{amina primaria}}{RNH_2} + H_2O + Na^+X^- \qquad \textbf{(11.3)}$$

Las aminas primarias, secundarias y terciarias se pueden alquilar, de manera similar.

$$\underset{\text{amina primaria}}{RNH_2} + R{-}X \longrightarrow R_2\overset{+}{N}H_2\,X^- \xrightarrow{NaOH} \underset{\text{amina secundaria}}{R_2NH} \qquad \textbf{(11.4)}$$

$$\underset{\text{amina secundaria}}{R_2NH} + R{-}X \longrightarrow R_3\overset{+}{N}H\,X^- \xrightarrow{NaOH} \underset{\text{amina terciaria}}{R_3N} \qquad \textbf{(11.5)}$$

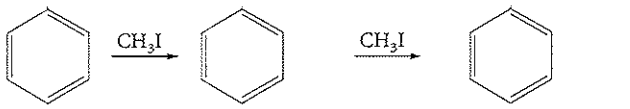
$$\underset{\text{amina terciaria}}{R_3N} + R{-}X \longrightarrow \underset{\text{sal de amonio cuaternaria}}{R_4N^+\,X^-} \qquad \textbf{(11.6)}$$

Desafortunadamente, en estas reacciones se obtienen con frecuencia mezclas de productos debido a que el amoníaco o la amina iniciales y el ion de alquilamonio formado en el paso S_N2 pueden alcanzar el equilibrio, como en la siguiente ecuación:

$$NH_3 + R\overset{+}{N}H_3\,X^- \rightleftharpoons NH_4^+X^- + RNH_2 \qquad \textbf{(11.7)}$$

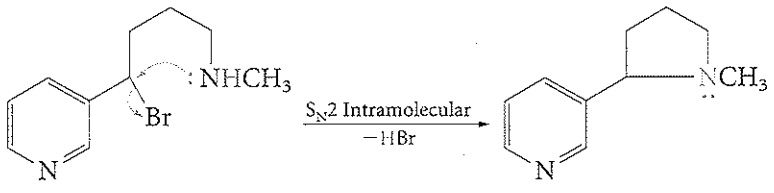
De esta manera, en la reacción de amoníaco con un halogenuro de alquilo (Ecuación 11.2) se forma una amina primaria, que se puede alquilar de nuevo (Ecuación 11.4) para formar una amina secundaria, y así sucesivamente. Sin embargo, al ajustar la relación de los reactivos se puede obtener un buen rendimiento de la amina deseada. Por ejemplo, con un gran exceso de amoníaco, el producto principal es la amina primaria.

Las aminas aromáticas se pueden alquilar, con frecuencia, selectivamente.



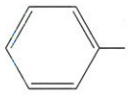
anilina — *N*-metilanilina — *N*,*N*-dimetilanilina **(11.8)**

La alquilación puede ser intramolecular, como en el paso final de la síntesis de laboratorio de la nicotina, que se muestra a continuación:

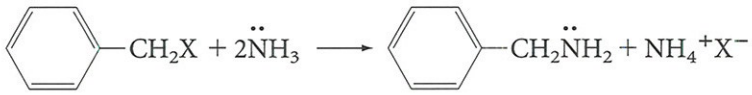


nicotina **(11.9)**

EJEMPLO 11.3

Escriba una ecuación para la síntesis de bencilamina,  .

SOLUCIÓN



(X = Cl, Br, o I)

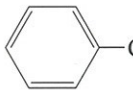
El uso de un exceso de amoníaco ayuda a evitar sustituciones posteriores.

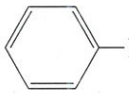
PROBLEMA 11.6 Complete las ecuaciones para las siguientes reacciones:

a. $CH_3CH_2CH_2CH_2Br + 2\ NH_3$

b. $CH_3CH_2I + 2(CH_3CH_2)2NH$

c. $(CH_3)_3N + CH_3I$

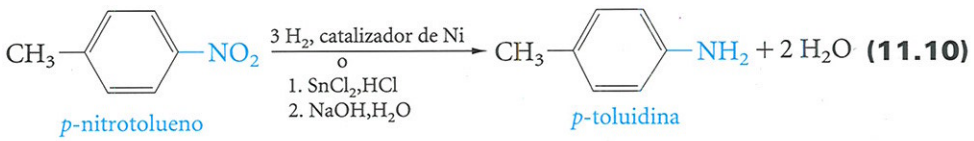
d. $CH_3CH_2CH_2NH_2 +$  $\longrightarrow$

PROBLEMA 11.7 Proponga una síntesis de  a partir de anilina.

11.5 Preparación de aminas: Reducción de compuestos nitrogenados

En las aminas, todos los enlaces del átomo de nitrógeno son N—H o bien N—C. En el amoníaco o en las aminas, el nitrógeno se encuentra en forma reducida. No es sorprendente, entonces, que los compuestos orgánicos en los que esté presente un átomo de nitrógeno en una forma más oxidada se puedan reducir hasta aminas por medio de los agentes reductores apropiados. A continuación se describen algunos ejemplos de esta forma útil de obtener aminas.

La mejor ruta para obtener *aminas aromáticas primarias* es la *reducción de los compuestos nitrados correspondientes*, los cuales se preparan por una nitración electrófila a aromática. El grupo nitro se reduce con facilidad, ya sea catalíticamente, con hidrógeno o a través de agentes químicos reductores.

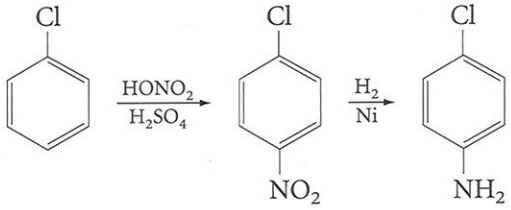


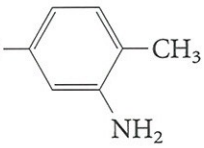
p-nitrotolueno *p*-toluidina **(11.10)**

EJEMPLO 11.4

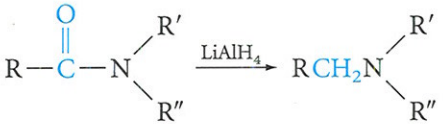
Desarrolle una síntesis para la *p*-cloroanilina,  , a partir de clorobenceno.

SOLUCIÓN Primero se nitra el clorobenceno; el —Cl es un grupo director *o,p*, de manera que el producto principal es *p*-cloronitrobenceno. A continuación el compuesto se reduce.



PROBLEMA 11.8 Proponga una síntesis para  a partir de tolueno.

Como se describió en el capítulo anterior (Ecuación 10.43), *las amidas* se pueden *reducir hasta aminas* con hidruro de litio y aluminio.



(R′ y R″ pueden ser H o grupos orgánicos.) **(11.11)**

De acuerdo con la estructura de R′ y R″, de esta manera se podrán obtener aminas primarias, secundarias o terciarias.

EJEMPLO 11.5

Complete la ecuación $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CH_3 \xrightarrow{LiAlH_4}$.

SOLUCIÓN El grupo C=O se reduce hasta CH_2. El producto es la amina secundaria $CH_3CH_2NHCH_2CH_3$.

PROBLEMA 11.9 Muestre cómo se puede sintetizar $CH_3CH_2N(CH_3)_2$ a partir de una amida.

*La reducción de nitr*ilos (cianuros) produce *aminas primarias.*

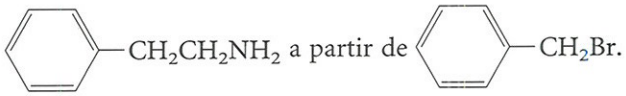
$$R—C{\equiv}N \xrightarrow[\text{o } H_2,\ Ni]{LiAlH_4} RCH_2NH_2 \qquad \textbf{(11.12)}$$

EJEMPLO 11.6

Complete la ecuación $NCCH_2CH_2CH_2CH_2CN \xrightarrow[\text{catalizador Ni}]{\text{exceso } H_2}$.

SOLUCIÓN Se reducen ambos grupos CN. El producto $H_2N—(CH_2)_6—NH_2$, o 1,6-diaminohexano, es una de las dos materias primas que se utilizan para la fabricación de nylon (p. 410).

PROBLEMA 11.10 Desarrolle una síntesis de:



a partir de

Los aldehídos y cetonas producen **afinación reductora** cuando se tratan con amoníaco o con aminas primarias o secundarias y forman aminas primarias, secundarias o terciarias, respectivamente. El agente reductor más utilizado en el laboratorio para este propósito es el hidruro metálico cianoborohidruro de sodio, $NaBH_3CN$.

Los aldehídos y cetonas producen **afinación reductora** cuando se tratan con aminas en presencia de NaBH3CN.

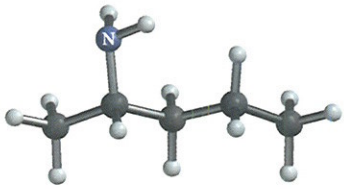


(11.13)

aldehído o cetona — amina primaria — imina — amina secundaria

La reacción involucra el ataque nucleofílico sobre los grupos carbonilo, formándose una imina (en el caso del amoníaco o de las aminas primarias; comparar con la Ecuación 9.31) o bien un ion iminio, con aminas secundarias. El agente reductor, entones, reduce el enlace C=N.

PROBLEMA 11.11 Basándose en la Ecuación 11.13, desarrolle una ruta de síntesis para el 3-aminopentano a partir de la 3-pentanona.

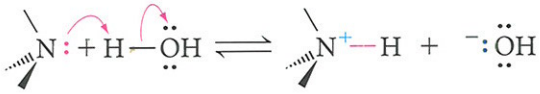


Una vez conocidas algunas vías de obtención de aminas, se analizarán algunas de sus propiedades.

11.6 Basicidad de las aminas

El par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno rige la química de las aminas. Debido a este par electrónico, las aminas son básicas y nucleofílicas.

Las soluciones acuosas de las aminas son básicas debido al siguiente equilibrio:



(11.14)

amina — ion amonio — ion hidróxido

EJEMPLO 11.7

Escriba una ecuación que muestre por qué es básica una solución acuosa de etilamina.

SOLUCIÓN $\underset{\text{etilamina}}{CH_3CH_2\ddot{N}H_2} + H_2O \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{ion}\\\text{etilamonio}}}{CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3} + HO^-$

Las aminas son más básicas que el agua. Aceptan un protón del agua y forman un ion hidróxido, de modo que sus soluciones son básicas.

PROBLEMA 11.12 Escriba una ecuación que represente el equilibrio de una solución acuosa de trimetilamina, $(CH_3)_3N$.

La relación entre una *amina* y su *ion amonio* (Ecuación 11.14) es como la de una *base* y su *ácido conjugado*. Por ejemplo, RNH_3^+ es el ácido conjugado de la amina primaria RNH_2. Al comparar las basicidades de diferentes aminas, resulta conveniente comparar las constantes de acidez (valores de pK_a) de sus ácidos conjugados en agua. La Ecuación 11.15 expresa la acidez para un ion alquilamonio primario.

$$\underset{\substack{\text{ácido}\\\text{conjugado}}}{\overset{+}{R}NH_3} + H_2O \rightleftharpoons \underset{\text{base}}{RNH_2} + H_3O^+ \qquad \textbf{(11.15)}$$

$$K_a = \frac{[RNH_2][H_3O^+]}{[RNH_2^+]}$$

Cuanto mayor es el valor de K_a (o menor el valor de pK_a) más fuerte es RNH_3 como ácido, o bien, más débil es RNH_2 como base.

EJEMPLO 11.8

Los valores de pKa del NH_4^+ y $CH_3\overset{+}{N}H_3$ son 9,30 y 10,64, respectivamente. ¿Cuál es la base más fuerte, NH_3 o CH_3NH_2?

SOLUCIÓN El NH_4^+ es la base más fuerte (menor valor de pK_a). Por lo tanto, NH_3 es la base *más débil*, mientras que el CH_3NH_2 es la base *más fuerte*.

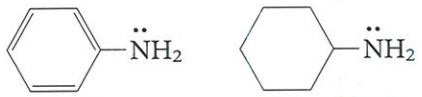
En la Tabla 11.3 se recogen las basicidades de algunas aminas. Las alquilaminas son aproximadamente 10 veces más básicas que el amoníaco. Hay que recordar que los grupos alquilo donan electrones al nitrógeno. Este efecto donador de electrones estabiliza al ion amonio (con carga positiva) relacionado con la amina libre (Ecuación 11.14). Por esta razón disminuye la acidez del ion amonio, o bien aumenta la basicidad de la amina. En general, *los grupos donadores de electrones aumentan la basicidad de las aminas, mientras que los grupos que atraen electrones la disminuyen.*

PROBLEMA 11.13 ¿Puede esperarse que el $ClCH_2CH_2NH_2$ sea una base más fuerte o más débil que $CH_3CH_2NH_2$? Explique por qué.

TABLA 11.3 BASICIDADES DE ALGUNAS AMINAS COMUNES, EXPRESADAS COMO EL VALOR DE pK_a DE LA SAL DE AMONIO CORRESPONDIENTE

	Fórmula		
Nombre	**Amina**	**Ion amonio**	**pK_a de los iones de amonio**
amoníaco	$\ddot{N}H_3$	$\overset{+}{N}H_4$	9,30
metilamina	$CH_3\ddot{N}H_2$	$CH_3\overset{+}{N}H_3$	10,64
dimetilamina	$(CH_3)_2\ddot{N}H$	$(CH_3)_2\overset{+}{N}H_2$	10,71
trimetilamina	$(CH_3)_3\ddot{N}$	$(CH_3)_3\overset{+}{N}H$	9,77
etilamina	$CH_3CH_2\ddot{N}H_2$	$CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$	10,67
propilamina	$CH_3CH_2CH_2\ddot{N}H_2$	$CH_3CH_2CH_2\overset{+}{N}H_3$	10,58
anilina	$C_6H_5\ddot{N}H_2$	$C_6H_5\overset{+}{N}H_3$	4,62
N-metilanilina	$C_6H_5\ddot{N}HCH_3$	$C_6H_5\overset{+}{N}H_2(CH_3)$	4,85
N, *N*-dimetilanilina	$C_6H_5\ddot{N}(CH_3)_2$	$C_6H_5\overset{+}{N}H(CH_3)_2$	5,04
p-cloroanilina	*p*-$ClC_6H_4\ddot{N}H_2$	*p*-$ClC_6H_4\overset{+}{N}H_3$	3,98

Las aminas aromáticas son bases mucho más débiles que las aminas alifáticas o que el amoníaco. Por ejemplo, la anilina es casi un millón de veces menos básica que la ciclohexilamina.



	anilina	ciclohexilamina
pK_a del ion amonio	4,62	9,8

La razón de esta gran diferencia es la deslocalización por resonancia del par electrónico no compartido que tiene lugar en la anilina y no en la ciclohexilamina (Figura 11.2).

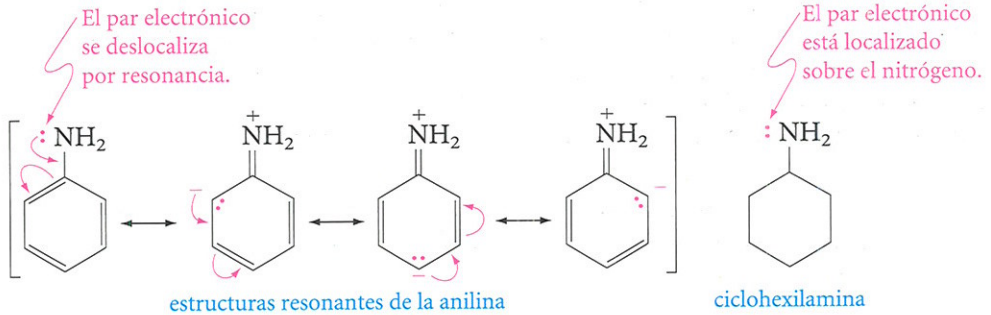
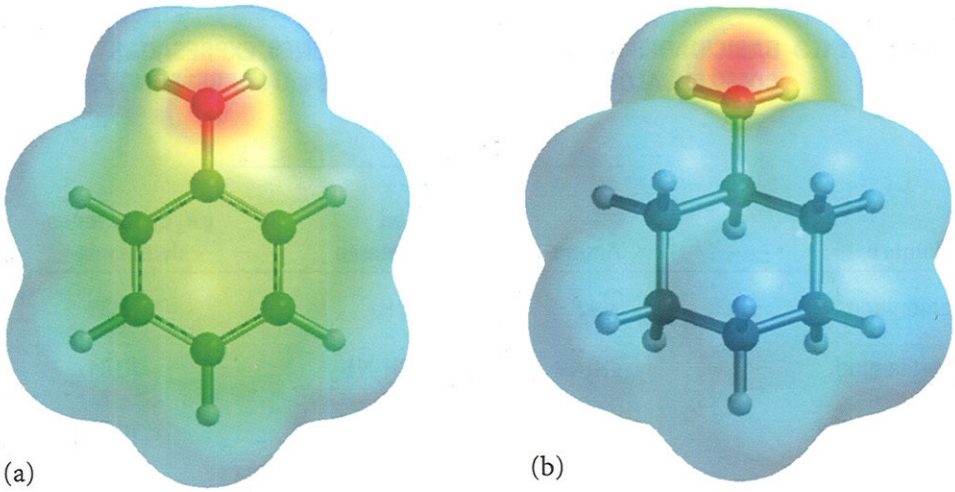


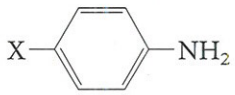
FIGURA 11.2
Mapa de potencial electrostático de (a) anilina y (b) ciclohexilamina, mostrando el aumento de la riqueza electrónica del N en (b).



La resonancia estabiliza la forma no protonada de la anilina. Esto desplaza el equilibrio de la Ecuación 11.15 hacia la derecha, incrementando la acidez del ion anilinio o disminuyendo la basicidad de la anilina. Otra manera de explicar esto es que el par electrónico no compartido en la anilina está deslocalizado y, por lo tanto, se encuentra menos disponible para donarlo a un protón que el par electrónico en la ciclohexilamina.

PROBLEMA 11.14 Compare la basicidad de las últimas cuatro aminas de la Tabla 11.2 y explique las razones del orden de basicidad que se observa.

PROBLEMA 11.15 Acomode las siguientes aminas en orden de basicidad creciente: anilina, *p*-nitroanilina, *p*-toluidina.

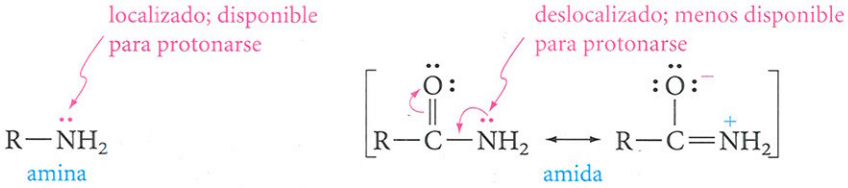


X = H anilina
X = CH_3 *p*-toluidina
X = NO_2 *p*-nitroanilina

11.7 Comparación de la basicidad y la acidez de aminas y amidas

Tanto las aminas como las amidas contienen nitrógeno con un par electrónico no compartido. Sin embargo, existe una gran diferencia en su basicidad. Las soluciones acuosas de las *aminas* son *básicas,* mientras que las soluciones acuosas de las *amidas* son fundamentalmente *neutras*. ¿Por qué esta diferencia tan marcada?

La respuesta se encuentra en su estructura, tal y como se ilustra en la siguiente comparación de una amina primaria con una amida primaria:



En la amina, el par electrónico está localizado principalmente sobre el nitrógeno. En la amida, el par electrónico está deslocalizado hacia el oxígeno del carbonilo. El efecto de

esta deslocalización se manifiesta en los bajos valores de pK_a de las amidas, comparados con los de las aminas, por ejemplo:

	$CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$	$CH_3C(=\overset{+}{O}H)NH_2$
ácido conjugado de:	etilamina	acetamida
pK_a:	10,67	−0,6

Como puede observarse, se protona el oxígeno carbonílico de las amidas y no el nitrógeno. Esto sucede debido a que la protonación del oxígeno conduce a un catión que se estabiliza por resonancia, mientras que no ocurre lo mismo si se protona el nitrógeno.

Las aminas primarias y secundarias presentan enlaces N—H, por lo que se puede esperar que, en algunas ocasiones, se comporten como ácidos (donadores de protones).

$$R{-}\ddot{N}H_2 \rightleftharpoons R{-}\ddot{N}H^- + H^+ \qquad K_a \cong 10^{-40} \qquad \textbf{(11.16)}$$

Las aminas primarias son ácidos extremadamente débiles, mucho más débiles que los alcoholes. Sus valores de pK_a están alrededor de 40, comparados con los valores para los alcoholes, que están alrededor de 16. La principal razón de esta diferencia es que el nitrógeno es mucho menos electronegativo que el oxígeno y, por lo tanto, no puede estabilizar bien la carga negativa.

Por otro lado, las *amidas* son *ácidos mucho más fuertes que las aminas*; de hecho, sus valores de pK_a (alrededor de 15) son cercanos a los valores para los alcoholes:

$$R{-}C(=O){-}\ddot{N}H_2 \rightleftharpoons \left[R{-}C(=\ddot{O}:){-}\ddot{N}H^- \longleftrightarrow R{-}C(-\ddot{O}:^-){=}NH \right] + H^+ \qquad K_a \cong 10^{-15} \qquad \textbf{(11.17)}$$

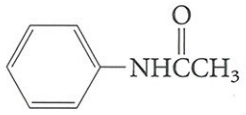
anión amidato

Una razón es que la carga negativa del **ion amidato** se puede deslocalizar por resonancia. Otra razón es que el nitrógeno de una amida tiene una carga parcial positiva, lo que hace que pierda fácilmente el protón que tiene unido, que también es positivo.

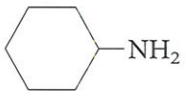
El **ion amidato** se forma por la eliminación de un protón del nitrógeno de una amida.

Es importante comprender estas diferencias entre las aminas y las amidas, no sólo porque involucran principios químicos importantes, sino también porque esto nos ayuda a comprender la química de otros productos, tales como los péptidos y las proteínas.

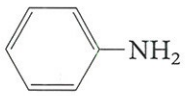
PROBLEMA 11.16 Acomode los siguientes compuestos en orden de basicidad creciente y en orden de acidez creciente.



acetalanilidina



ciclohexilamina



anilina

11.8 Reacción de aminas con ácidos fuertes: Sales de aminas

Las aminas reaccionan con ácidos fuertes para formar **sales de alquilamonio**. Un ejemplo de esta reacción para una amina primaria y HCl se presenta a continuación:

$$R{-}\ddot{N}H_2 + HCl \longrightarrow R\overset{+}{N}H_3\ Cl^- \qquad \textbf{(11.18)}$$

amina primaria — cloruro de alquilamonio

Las alquilaminas reaccionan con ácidos fuertes para formar **sales de alquilamonio.**

EJEMPLO 11.9

Complete las siguientes reacciones ácido-base y nombre el producto:

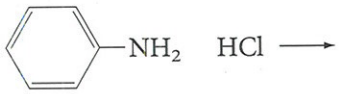
$$CH_3CH_2NH_2 + HI \longrightarrow$$

SOLUCIÓN

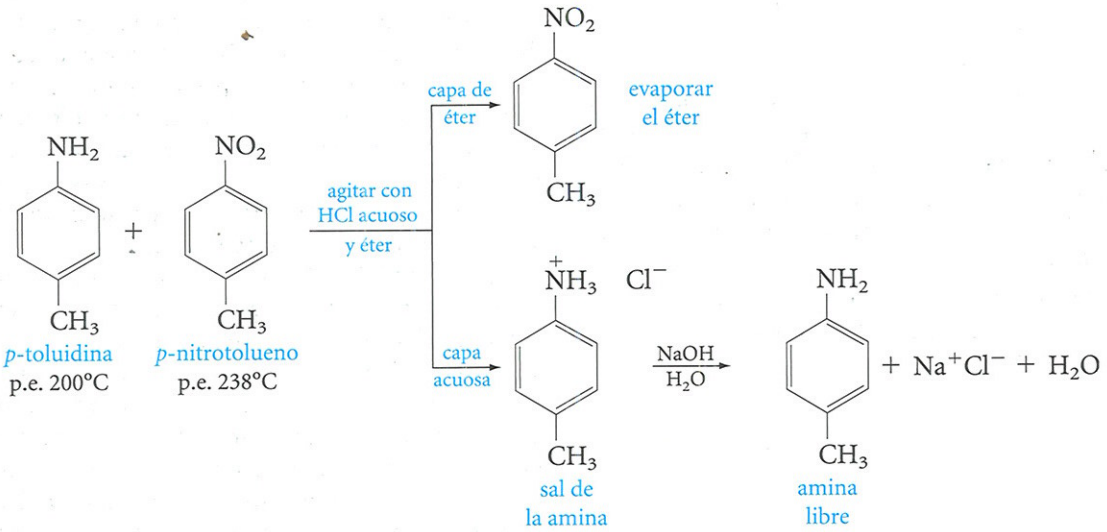
$$CH_3CH_2\ddot{N}H_2 + HI \longrightarrow CH_3CH_2\overset{H}{\underset{H}{N^+}}\!\!-H \quad I^-$$

etilamina — yoduro de etilamonio

PROBLEMA 11.17 Complete la siguiente ecuación y nombre el producto:



Este tipo de reacción se utiliza para separar o extraer aminas de sustancias neutras o ácidas, insolubles en agua. Considérese, por ejemplo, una mezcla de *p*-toluidina y *p*-nitrotolueno, provienentes de la preparación de la amina que, por alguna razón, no se completó (Ecuación 11.10). La amina puede separarse del compuesto nitrado no reducido mediante el siguiente esquema:



(11.19)

Ninguno de los componentes de la mezcla es soluble en agua, por lo que ésta se disuelve en un disolvente inerte, de bajo punto de ebullición, como es el éter, y se agita con ácido clorhídrico acuoso. La amina reacciona para formar una sal que, por ser iónica, se disuelve en la capa acuosa. El compuesto nitrado no reacciona y permanece en la capa de éter. A continuación se separan las fases. El compuesto nitrado se puede recuperar por evaporación del éter. La amina se puede recuperar de su sal al volver alcalina la fase acuosa y agregarle una base fuerte, como NaOH.

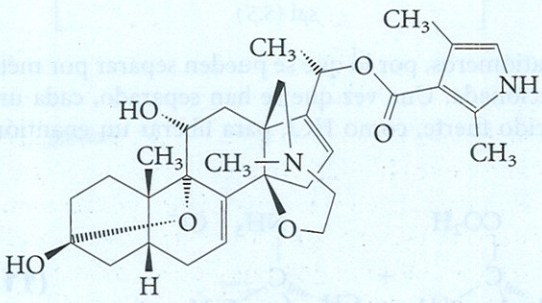
UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Los alcaloides y las ranas venenosas

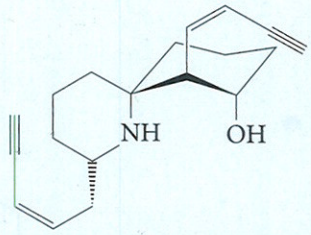
Los alcaloides son compuestos básicos, que contienen nitrógeno, de origen animal o vegetal, presentando con frecuencia estructuras complejas e importantes propiedades farmacológicas. La nicotina (del tabaco) y la amina obtenida por desprotonación de la escualamina (en los tiburones) son ejemplos de alcaloides que ya se han mencionado en este capítulo. Más adelante se verán otros casos.

Productores prolíficos de alcaloides son las ranas venenosas, que son una familia de anfibios coloridos y pequeños, nativa de Costa Rica, Panamá, Ecuador y Colombia. La coloración intensa de estas ranas sirve como aviso a potenciales depredadores de que podrían sufrir una experiencia desagradable si intentan comerse una de estas pequeñas criaturas. Esto es debido a que las ranas segregan alcaloides tóxicos en glándulas que se encuentran en la superficie de su piel. Estas secreciones son tan tóxicas que se han empleado por ciertos nativos como veneno para los dardos de catanas empleadas en la caza, de ahí el nombre de ranas venenosas (*dart-poison*).

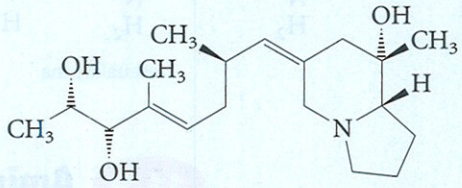
Científicos del Instituto Nacional de Salud han aislado y determinado las estructuras de muchos de los compuestos presentes en las secreciones de la piel empleando técnicas de espectrometría de masas y RMN. Se han determinado las estructuras de hasta 200 alcaloides diferentes. La toxina más potente es la batrachotoxina (de la *Phyllobates terribilis*), ejemplo de un alcaloide esteroidal. Otras toxinas contienen histrionicotoxinas (de la *Dentrobates histrionicus*) y pumiliotoxina (de la *Dentrobates pumilio*).



batrachotoxina



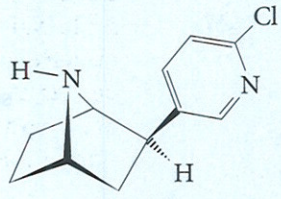
histrionicotoxina



pumiliotoxina B

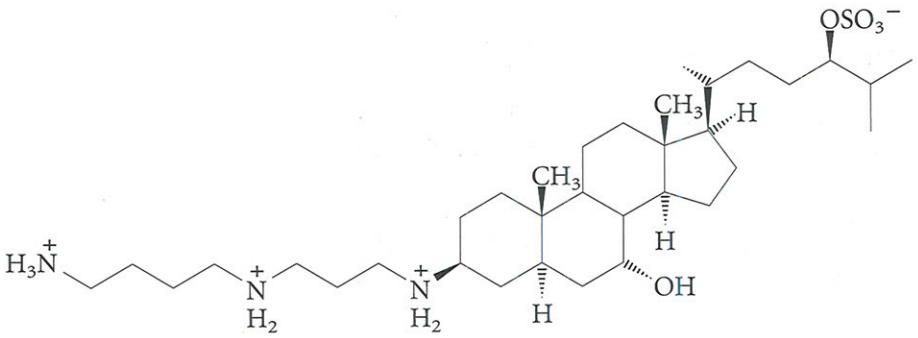
Debido a que muchos de estos compuestos son producidos por las ranas sólo en cantidades microscópicas, se han desarrollado con frecuencia síntesis de laboratorio para confirmar las estructuras y también con el objetivo de proporcionar un suministro de material para estudios farmacológicos. Se deduce que la mayoría de estas toxinas actúan sobre el sistema nervioso, afectando al método de transporte de los iones a través de las membranas celulares. Como consecuencia de esta propiedad, varios de estos alcaloides se utilizan ahora como herramientas de investigación en el campo de la neurociencia.

En 1992 se aisló de una rana ecuatoriana, la *Epipedobates tricolor*, un alcaloide analgésico mucho más potente que la morfina. Llamado epibatidina, se espera que este alcaloide sencillo conduzca al desarrollo de una nueva familia de analgésicos. Todavía está por determinar si la epibatidina o los materiales sintéticos relacionados lo lograrán, pero la epibatidina ya se está comercializando en la forma de su sal tartrato para uso en investigación bioquímica. La investigación en este interesante campo de los productos químicos naturales confirma otra vez que se pueden conseguir grandes logros a partir de pequeñas cosas.

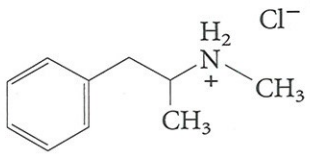


epibatidina

Existen muchas sales de aminas naturales y sintéticas que presentan interés biológico. Dos ejemplos los constituyen la escualamina, que es un esteroide antimicrobiano que se aisló recientemente del tiburón-perro (véase el Capítulo 15 para más información sobre esteroides) y el clorohidrato de (+)-metanfetamina, estimulante tóxico que causa adicción, conocido comúnmente como "hielo".



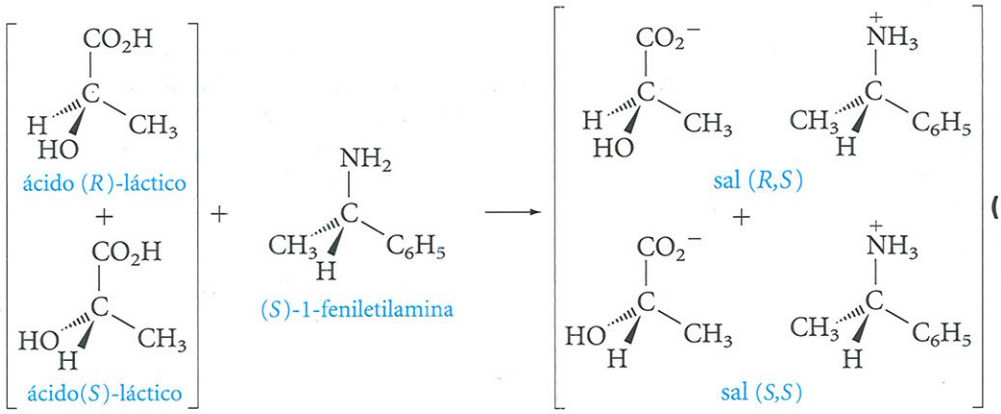
escualamina



clorhidrato de metanfetamina

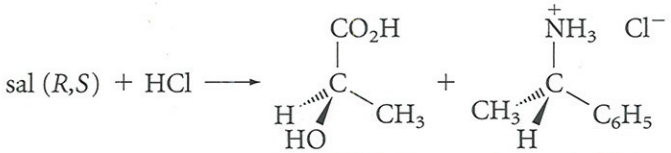
11.9 Aminas quirales como agentes para resolver mezclas racémicas

Las aminas también forman sales con los ácidos orgánicos. Esta reacción se utiliza para resolver ácidos enantioméricos (Sección 5.12). Por ejemplo, los ácidos (*R*) y (*S*)-láctico se pueden resolver a través de su reacción con una amina quiral, como la (*S*)-1-feniletilamina:



ácido (*R*)-láctico + ácido(*S*)-láctico + (*S*)-1-feniletilamina → sal (*R*,*S*) + sal (*S*,*S*) **(11.20)**

Las sales son *diastereómeros*, no enatiómeros, por lo que se pueden separar por métodos comunes, como cristalización fraccionada. Una vez que se han separado, cada una de las sales se puede tratar con un ácido fuerte, como HCl, para liberar un enantiómero del ácido láctico. Por ejemplo:



sal (*R*,*S*) + HCl → ácido (*R*)-láctico + cloruro de (*S*)-1-feniletilamonio **(11.21)**

La amina quiral se puede recuperar para volver a utilizarla tratando su sal con hidróxido de sodio (como en el último paso de la Ecuación 11.19).

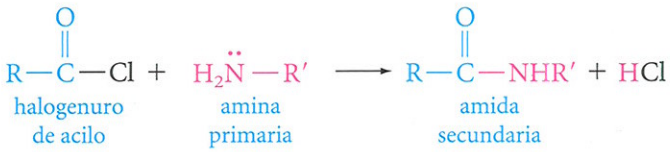
Se dispone de un gran número de aminas quirales, que se obtienen de productos naturales y se pueden utilizar para resolver ácidos. A la inversa, se dispone de algunos ácidos quirales, con los que se pueden resolver aminas enantioméricas.

Más adelante se estudiarán las reacciones en las que las aminas actúan como bases. Ahora se van a analizar algunas reacciones en las cuales actúan como nucleófilos.

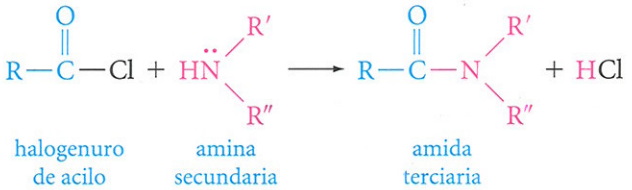
11.10 Acilación de aminas con derivados de ácido

Las aminas son nucleófilos con nitrógeno. Reaccionan con el grupo carbonilo de los derivados de los ácidos (halogenuros de acilo, anhídridos y ésteres) por medio de sustitución nucleofílica de acilo (Sección 10.11).

Desde el punto de vista de la anilina, se puede decir que el enlace N—H de las aminas primarias y secundarias puede *acilarse* a través de derivados de los ácidos. Por ejemplo, las aminas primarias y secundarias reaccionan con los halogenuros de acilo para formar amidas (comparar con la Ecuación 10.36).



(11.22)



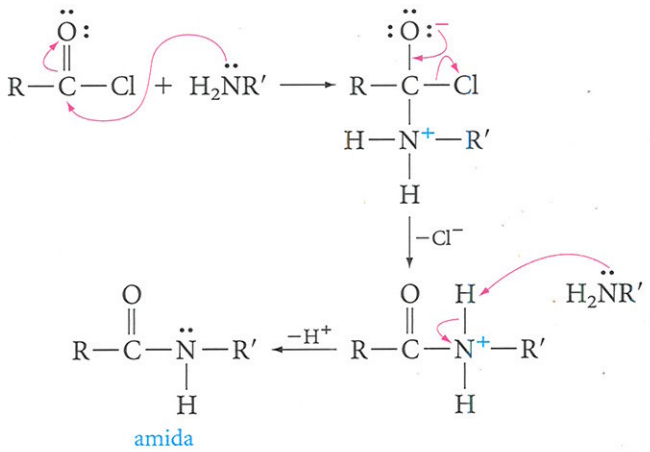
(11.23)

Si la amina no es cara, se utilizan dos equivalentes de ella —uno para formar la amida y el otro para neutralizar el HCl—. De manera alternativa, para el último propósito se puede agregar alguna otra base que no sea cara. Esta base podría ser hidróxido de sodio (especialmente si R es *aromático*) o bien una amina terciaria; al no tener enlaces N—H, las aminas terciarias no se pueden acilar, pero sí pueden neutralizar el HCl.

EJEMPLO 11.10

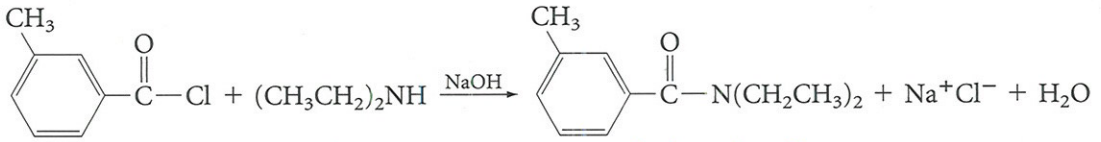
Empleando la Ecuación 10.31, escriba los pasos del mecanismo para la Ecuación 11.22.

SOLUCIÓN



El primer paso implica la adición nucleófila al grupo carbonilo. La reacción de sustitución se completa con la eliminación de HCl.

La acilación de las aminas tiene un uso práctico. Por ejemplo, el repelente de insectos "Off" es la amida que se forma por la reacción entre el *m*-toluilo y la dietilamina.

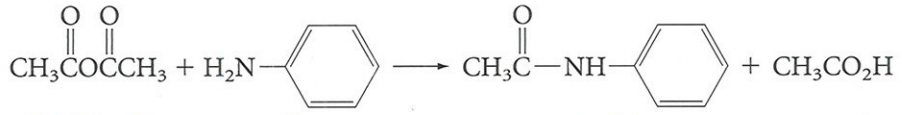


(11.24)

cloruro de *m*-toluilo — dietilamina — *N,N*-dietil-*m*-toluamida (el repelente de insectos "Off")

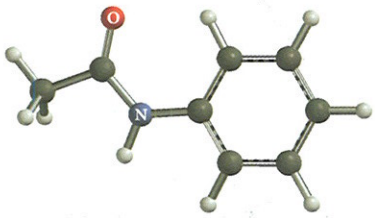
El antipirético (sustancia contra la fiebre) acetilanilidina es una amida que se forma a partir de anilina y anhídrido acético.

PROBLEMA 11.18 Escriba los pasos del mecanismo para la síntesis de "Off" (Ecuación 11.24).



(11.25)

anhídrido acético — anilina — acetanilida



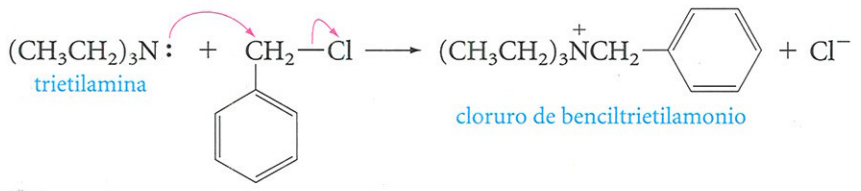
PROBLEMA 11.19 Deduzca las estructuras de las amidas obtenidas a partir de la reacción de anhídrido acético con

a. $CH_3CH_2NH_2$. b. $(CH_3CH_2)_2NH$.

11.11 Compuestos de amonio cuaternarios

En las **sales de amonio cuaternarias,** los cuatro hidrógenos del amonio han sido sustituidos por grupos orgánicos.

Las aminas terciarias reaccionan con halogenuros de alquilo primarios o secundarios a través de un mecanismo S_N2 (Ecuación 11.6), Los productos son **sales de amonio cuaternarias**, en las que los cuatro hidrógenos del ion amonio se han remplazado por grupos orgánicos. Por ejemplo:

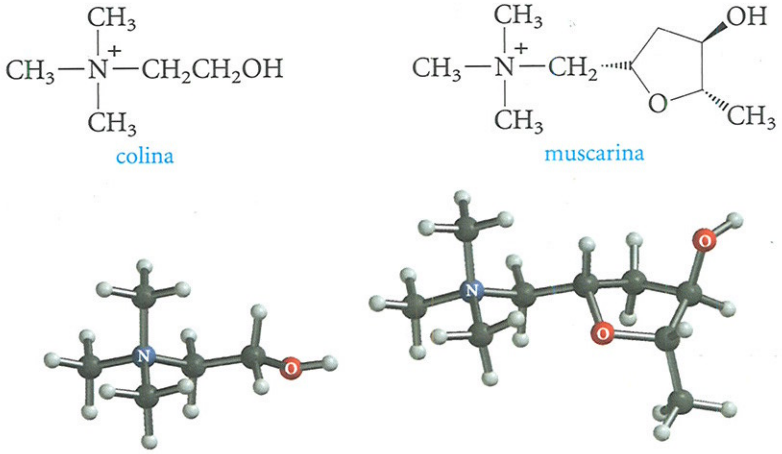


(11.26)

trietilamina — cloruro de bencil trietilamonio — cloruro de bencilo

Los compuestos de amonio cuaternarios son muy importantes en los procesos biológicos. Uno de los iones de amonio cuaternarios más común es la **colina**, que está presente en los fosfolípidos (Sección 15.6).

La **colina** y la **acetilcolina** son importantes iones de amonio cuaternarios en procesos biológicos.

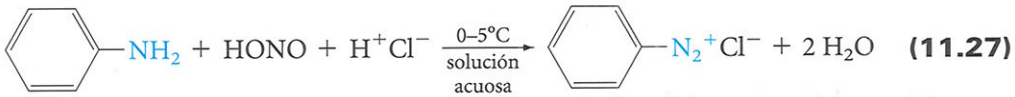


La colina no sólo interviene en varios procesos metabólicos, sino que también es el precursor de la **acetilcolina** (p. 325), un compuesto que juega un papel clave en la transmisión de los impulsos nerviosos. La seta *Amanita muscaria* contiene una neurotoxina mortal, la muscarina, que se asemeja estructuralmente a la acetilcolina e interfiere, probablemente, en la función de este neurotransmisor.

11.12 Compuestos aromáticos de diazonio

Las aminas primarias aromáticas reaccionan con ácido nitroso a 0°C para formar **iones de arildiazonio**. El proceso recibe el nombre de **diazoación**.

En la **diazoación**, las aminas primarias aromáticas reaccionan con ácido nitroso para formar **iones de arildiazonio.**

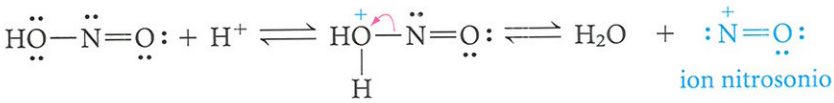


Los compuestos de diazonio son muy útiles como intermediarios sintéticos. Antes de describir su química, hay que comprender los pasos de la Ecuación 11.27. Primero es necesario analizar la estructura del ácido nitroso.

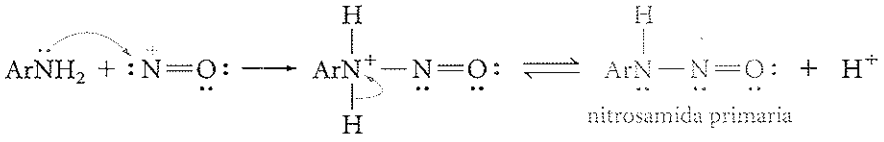
El *ácido nitroso* se descompone rápidamente a temperatura ambiente. Por esta razón se debe preparar, según se necesite, mediante el tratamiento de nitrito de sodio con un ácido fuerte en un baño de hielo. A esa temperatura, las soluciones del ácido nitroso presentan cierta estabilidad.



La especie reactiva en las reacciones del ácido nítrico es el **ion nitrosonio** NO^+. Se forma por la protonación del ácido nitroso, seguida por la pérdida de agua (comparar con la Ecuación 4.18):

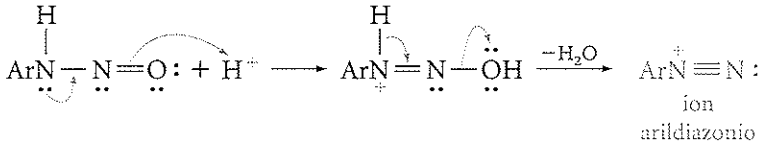


¿Cómo se pueden unir entre sí los dos nitrógenos, uno de la amina y otro del ácido nítrico, como aparecen en los iones de diazonio? Esto ocurre en el primer paso de la diazoación (Ecuación 11.30), en la cual interviene el ataque nucleófilo de la amina primaria sobre el ion nitrosonio, seguida por la pérdida de un protón.



(11.30)

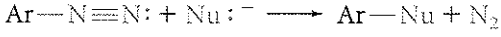
La protonación del oxígeno en la nitrosamida resultante, seguida por la eliminación de agua, produce el ion aromático de diazonio.



(11.31)

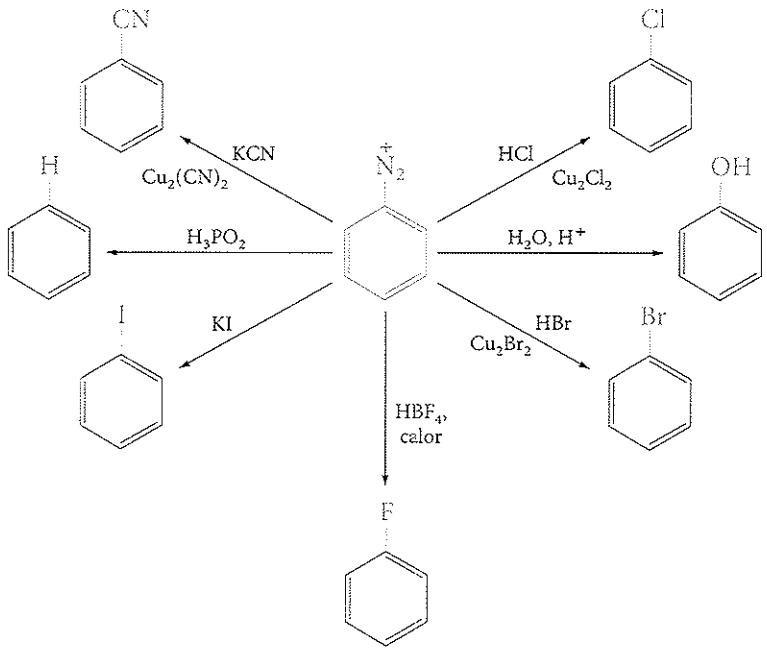
Como puede observarse, en el producto final no aparecen enlaces N—H; se pierden ambos nitrógenos del grupo amino, el primero en la Ecuación 11.30, y el segundo en la Ecuación 11.31. Por lo tanto, *sólo se pueden diazoar las aminas primarias.* (Las aminas secundarias y terciarias reaccionan con el ácido nitroso, pero sus reacciones no tienen importancia en síntesis).

Las soluciones de los iones de arildiazonio son moderadamente estables y se pueden almacenar durante algunas horas a 0°C. Son de gran utilidad en síntesis debido a que el **grupo diazonio** (—N_2^+) se puede remplazar por diferentes nucleófilos; el otro producto es nitrógeno gaseoso.



(11.32)

En la Ecuación 11.33 se muestran ejemplos específicos útiles. El nucleófilo siempre ocupa sobre el anillo bencénico la posición ocupada por el grupo diazonio.



(11.33)

La conversión de los compuestos de diazonio a cloruros de arilo, bromuros o cianuros, generalmente se efectúa mediante las sales cuprosas correspondientes, conociéndose con el nombre de **reacción de Sandmeyer.** Puesto que el grupo CN se convierte fácilmente en un grupo CO_2H (Ecuación 10.13), representa otra ruta para preparar ácidos carboxílicos. La reacción con KI forma yoduros de arilo, los cuales, por lo general, no se pueden preparar fácilmente mediante la yodación electrófila directa. De manera semejante, la fluoración aromática directa resulta difícil, pero se pueden preparar fluoruros aromáticos por la reacción de compuestos de diazonio con ácido tetrafluorobórico, HBF_4.

En la **reacción de Sandmayer** los iones diazonio reaccionan con sales de cobre para formar cloruros, bromuros, o cianuros de arilo.

Los fenoles se pueden preparar por adición de los compuestos de diazonio sobre ácido acuso caliente. Esta reacción es muy importante, ya que no existen muchas formas de introducir de manera directa un grupo —OH sobre un anillo aromático.

Finalmente, algunas veces se puede utilizar el efecto orientador de un grupo nitro o amino, eliminando después este sustituyente del anillo aromático. Esto se puede lograr por medio de la diazoación, seguida por reducción. Un agente reductor común para este objetivo es el **ácido hipofosforoso,** H_3PO_2.

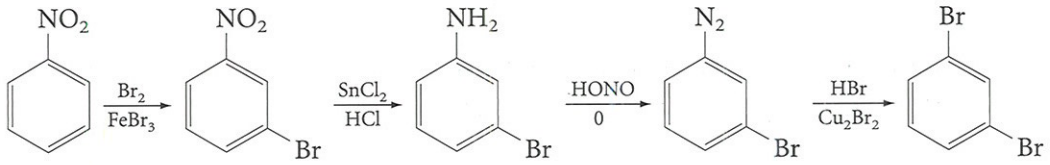
El **ácido hipofosforoso** se utiliza para reducir el grupo diazonio en H.

A continuación se presentan algunos ejemplos de utilización de los compuestos diazonio en síntesis:

EJEMPLO 11.11

¿Cómo se puede preparar *m*-dibromobenceno?

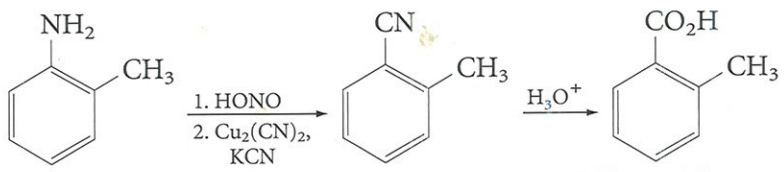
SOLUCIÓN *No se puede* preparar mediante la bromación electrofílica directa del bromobenceno, puesto que el grupo Br es director *o,p* (Sección 4.11). Sin embargo, se puede aprovechar el efecto director *m*- de un grupo nitro y luego convertir dicho grupo nitro en un átomo de bromo, de la manera siguiente:



EJEMPLO 11.12

¿Cómo se puede preparar ácido *o*-toluico (*o*-metilbenzoico) a partir de *o*-toluidina (*o*-metilanilina)?

SOLUCIÓN

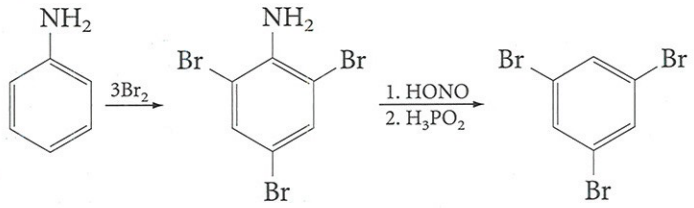


o-toluidina ácido *o*-toluico

EJEMPLO 11.13

Diseñe una ruta para preparar 1,3,5-tribromobenceno a partir de anilina.

SOLUCIÓN Primero se broma; el grupo amino es director *o,p* y activador del anillo. Después, el grupo amino se elimina por diazoación y posterior reducción.



PROBLEMA 11.20 Diseñe una síntesis para cada uno de los siguientes compuestos, mediante una sal de diazonio como intermediario.

a. *m*-bromoclorobenceno a partir de benceno.
b. *m*-nitrofenol a partir de *m*-nitroanilina.
c. 2,4-difluorotolueno a partir de tolueno.
d. 3,5-dibromotolueno a partir de *p*-toluidina.

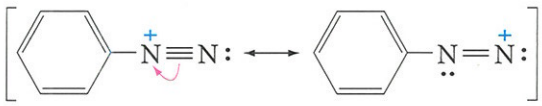
11.13 Acoplamiento diazoico: Colorantes diazoicos

Los iones de arildiazonio, por tener carga positiva, son electrofílicos. Sin embargo, son electrófilos *débiles* debido a que la carga positiva se puede deslocalizar por resonancia.

EJEMPLO 11.14

Dibuje los contribuyentes de resonancia, para el ion bencenodiazonio, en donde se muestre cómo puede ser electrofílico el nitrógeno más alejado del anillo bencénico.

SOLUCIÓN

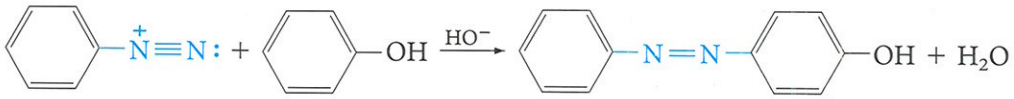


En el segundo contribuyente, el nitrógeno de la derecha sólo tiene seis electrones, por lo que puede reaccionar como un electrófilo.

PROBLEMA 11.21 Dibuje los contribuyentes de resonancia que muestren que la carga positiva del ion bencenodiazonio también se puede deslocalizar hacia los carbonos *orto* y *para* del anillo bencénico. (¡CUIDADO! Estos contribuyentes presentan dos cargas positivas y una negativa).

Los iones de arildiazonio reaccionan con anillos aromáticos fuertemente activados (fenoles y aminas aromáticas) para formar **compuestos azoicos**. Por ejemplo,

Los **compuestos azoicos** contienen el grupo azo, —N=N—.



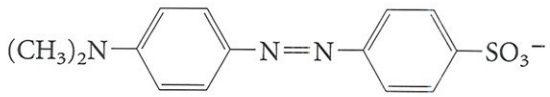
ion bencenodiazonio — fenol — *p*-hidroxiazobenceno, láminas amarillas, p.f. 155–157°C

(11.34)

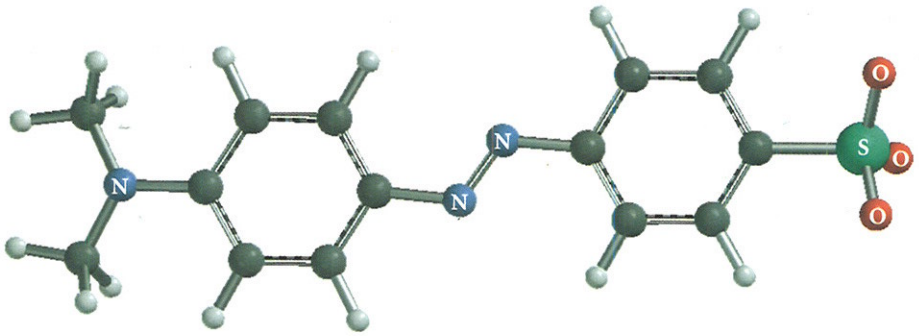
Los átomos de nitrógeno se mantienen en el producto. Esta reacción de sustitución electrófila aromática se conoce con el nombre de **acoplamiento diazoico** debido a que, en el producto, están acoplados dos anillos aromáticos a través de un grupo azo, o —N=N—. Se prefiere el acoplamiento *para*, como en la Ecuación 11.34; sin embargo, si la posición *para* está ocupada por otro sustituyente, puede tener lugar el acoplamiento *orto*. *Todos los compuestos azoicos son coloreados*, y muchos se utilizan comercialmente como colorantes para ropa y en fotografía*.

El **acoplamiento diazoico** es una reacción de sustitución electrofílica aromática en la que los fenoles y las aminas aromáticas reaccionan con electrófilos arildiazonio para dar compuestos azoicos.

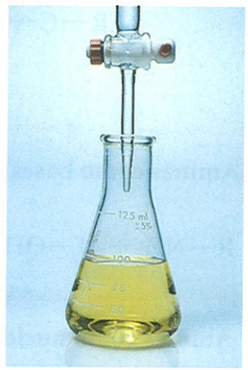
PROBLEMA 11.22 El naranja de metilo es un colorante azoico que se utiliza como indicador en algunas titulaciones ácido-base. (Es de color anaranjado-rojizo a pH superior a 4,5 y rojo a pH inferior a 3). Muestre cómo se puede sintetizar a partir de ácido *p*-amino-bencenosulfónico (ácido sulfanílico) y *N*,*N*-dimetilanilina.

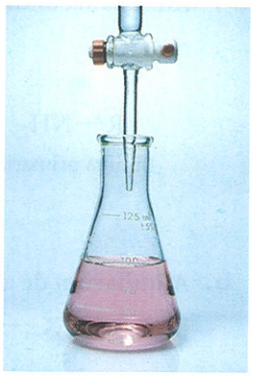


naranja de metilo



Hasta este momento, hemos completado un análisis de los principales grupos funcionales en química orgánica. Ahora, todas las estructuras que aparecen en la tabla de la contraportada de este libro deben resultarle familiares al lector. En el capítulo siguiente, se describen algunas técnicas modernas que ayudarán a asignar la estructura a una molécula en particular. Más adelante, se concluirá con una serie de capítulos sobre aplicaciones biológicas y comerciales de importancia de la química orgánica.





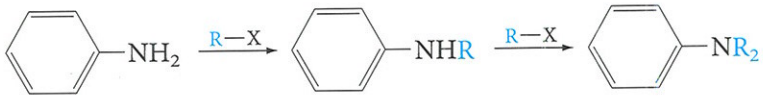
Indicador naranja de metilo en solución básica (arriba) y en solución ácida (debajo).

*Un análisis interesante sobre el proceso de coloración diazoica se encuentra en el artículo de B. Osterby, *J. Chem. Ed.* **1989**, *66*, 1206-1208.

RESUMEN DE REACCIONES

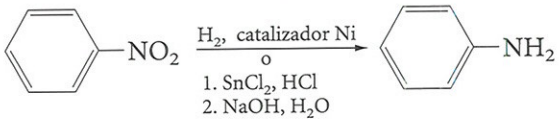
1. Alquilación del amoníaco y de aminas para formar aminas (Sección 11.4)

$$R{-}X + 2\,NH_3 \longrightarrow R{-}NH_2 + NH_4^+\,X^-$$

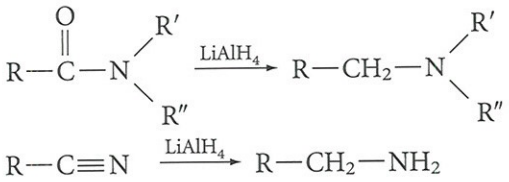


2. Vías de reducción para obtener aminas (Sección 11.5)

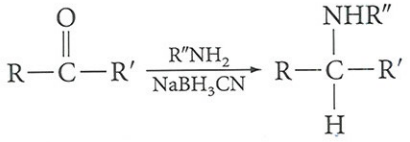
a. Reducción catalítica o química del grupo nitro



b. Reducción de amidas y nitrilos utilizando hidruros



c. Afinación reductiva de aldehídos y cetonas



3. Aminas como bases (secciones 11.6 y 11.8)

$$R{-}NH_2 + H{-}OH \longrightarrow R{-}\overset{+}{N}H_3 + {}^-OH$$

$$R{-}NH_2 + H{-}Cl \longrightarrow \overset{+}{R}{-}NH_3 + Cl^-$$

4. Aminas como nucleófilos

a. Acilación de aminas (Sección 11.10)
Amidas secundarias y terciarias a partir de aminas primarias y secundarias



b. Alquilación de aminas: sales cuaternarias de amonio (Sección 11.11)

$$R_3N + R'X \longrightarrow R_3\overset{+}{N}{-}R'\ X^-$$

5. Sales de arildiazonio: formación y reacciones (secciones 11.12 y 11.13)

a. Formación a partir de anilina y ácido nitroso (Sección 11.12)

$$ArNH_2 + HONO \xrightarrow{HX} ArN_2^+ X^-$$

(sal de arildiazonio)

b. Reacciones para formar bencenos sustituidos (Sección 11.13)

$$ArN_2^+ + H_2O \xrightarrow{\text{calor}} ArOH + N_2 + H^+$$

(fenoles)

$$ArN_2^+ + HX \xrightarrow{Cu_2X_2} ArX \quad (X{=}Cl, Br)$$

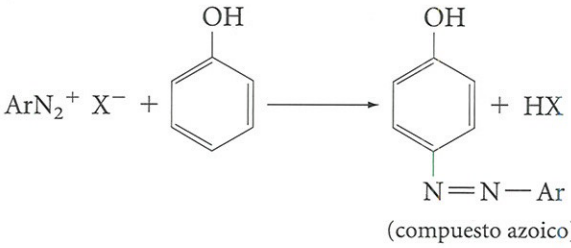
$$ArN_2^+ + KI \longrightarrow ArI$$

$$ArN_2^+ + KCN \xrightarrow{Cu_2(CN)_2} ArCN$$

$$ArN_2^+ + HBF_4 \longrightarrow ArF$$

$$ArN_2^+ + H_3PO_2 \longrightarrow ArH$$

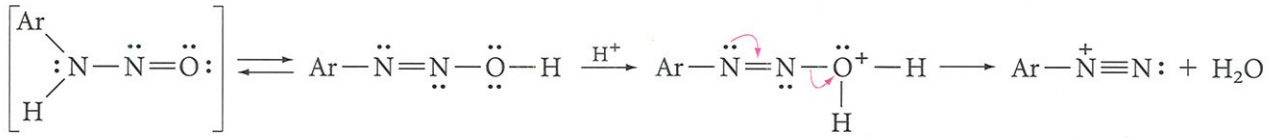
c. Acoplamiento de diazonio (Sección 11.13)



(compuesto azoico)

RESUMEN DE MECANISMOS

Diazoación (Sección 11.12)



PROBLEMAS ADICIONALES

Nomenclatura y estructura de aminas

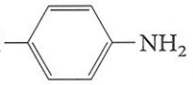
11.23 Dé un ejemplo para cada uno de los siguientes casos:

a. una amina primaria. **b.** una amina terciaria cíclica. **c.** una amina secundaria aromática.
d. una sal de amonio cuaternaria. **e.** una sal de arildiazonio. **f.** un compuesto azoico.
g. una amida primaria.

11.24 Escriba una fórmula estructural para cada uno de los siguientes compuestos:

a. *m*-nitroanilina. **b.** *sec*-butilamina. **c.** 2-aminopentano.
d. dimetilpropilamina. **e.** *N*-metilbencilamina. **f.** 1,3-diaminopropano.
g. *N,N*-dietilaminociclohexano. **h.** bromuro de tetraetilamonio. **i.** trifenilamina.
j. *o*-toluidina. **k.** 3-metil-2-butanamina. **l.** *N,N*-dimetil-3-hexanamina.

11.25 Dé el nombre correcto de cada uno de los siguientes compuestos:

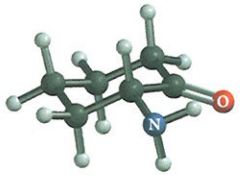
a. 

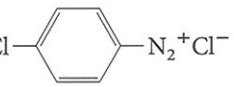
b. $CH_3NHCH_2CH_2CH_3$

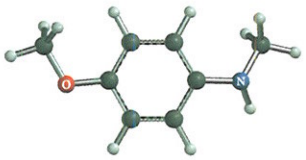
c. $(CH_3CH_2)_2NCH_3$

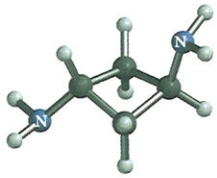
d. $(CH_3)_4N^+Cl^+$

e. $CH_3CH(OH)CH(NH_2)CH_3$

f. 

g. 

h. 

i. 

j. $H_2N(CH_2)_6NH_2$

11.26 Dibuje las estructuras de las ocho aminas isoméricas de fórmula molecular $C_4H_{11}N$, dé sus nombres y clasifíquelas como primarias, secundarias o terciarias.

Propiedades de aminas y sales de amonio cuaternarias

11.27 Clasifique las siguientes sustancias, las cuales presentan pesos moleculares muy parecidos, en orden creciente de su punto de ebullición: $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_3CH_2CH_2OCH_3$, $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$.

11.28 Señale cuál es la base más fuerte y explique por qué.

a. anilina o *p*-cianoanilina.

b. anilina o difenilamina.

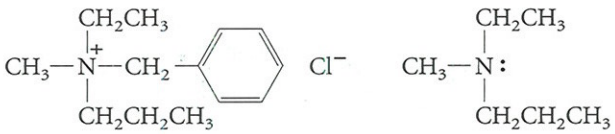
11.29 Represente un esquema semejante al mostrado en la Ecuación 11.19 que muestre cómo se puede separar una mezcla de *p*-toluidina, *p*-metilfenol y *p*-xileno.



p-toluidina *p*-metilfenol *p*-xileno

11.30 Dibuje los contribuyentes más importantes para la estructura del híbrido de resonancia de *p*-nitroanilina.

11.31 Explique por qué el compuesto A se puede separar en sus enantiómeros *R*- y *S*-, pero el compuesto B no.



compuesto A compuesto B

11.32 Asigne el orden de prioridad de los grupos del compuesto A (Problema 11.31) y dibuje una fórmula de proyección de Fischer para su isómero *R*.

Preparación y reacciones de aminas

11.33 Escriba las ecuaciones para la preparación de las siguientes aminas a partir del precursor indicado:

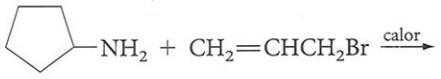
a. *N*,*N*-dietilanilina a partir de anilina.

b. *m*-bromoanilina a partir de benceno.

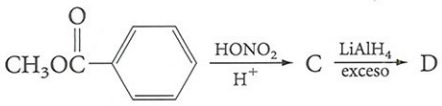
c. *p*-bromoanilina a partir de benceno.

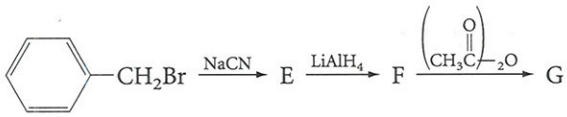
d. 1-aminohexano a partir de 1-bromopentano.

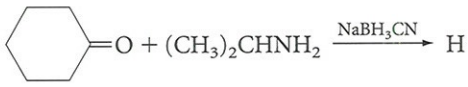
11.34 Complete las siguientes ecuaciones:

a. 

b. 

c. 

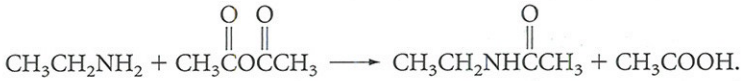
d. 

e. 

11.35 Escriba una ecuación para la reacción de:

a. *p*-toluidina con ácido clorhídrico.
b. trietilamina, $(CH_3CH_2)_3N$ con ácido sulfúrico.
c. cloruro de dimetilamonio, $(CH_3)_2\overset{+}{N}H_2Cl^-$ con hidróxido sódico.
d. *N,N*-dimetilanilina con yoduro de metilo.
e. ciclohexilamina con anhídrido acético.

11.36 Escriba los pasos del mecanismo de la siguiente reacción:

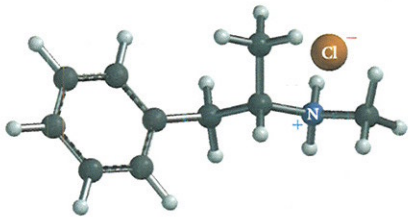


Explique por qué sólo uno de los hidrógenos de la amina se reemplaza por un grupo acetilo, incluso si se utiliza un gran exceso de anhídrido acético.

Aplicaciones sintéticas y biológicas de la química de las aminas

11.37

a. Desarrolle una ruta de síntesis de la metanfetamina (mostrada más abajo) que utiliza 1-fenil-2-propanona (fenilacetona) y metilamina como fuente del carbono.

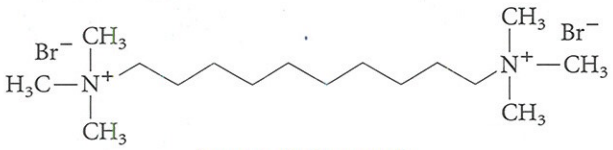


b. El producto obtenido en la síntesis propuesta, ¿será óptimamente activo o racémico? Explique por qué.

11.38 La colina (Sección 11.11) se puede preparar por la reacción de trimetilamina con óxido de etileno. Escriba una ecuación para la reacción y muestre el mecanismo.

11.39 La acetilcolina (Sección 11.11) se sintetiza en el cuerpo celular de las neuronas. La enzima colina acetiltransferasa cataliza su síntesis a partir de acetil-CoA y colina. Escriba una ecuación para la reacción, utilizando la fórmula $CH_3C(=O)—S—CoA$ para la acetil-CoA.

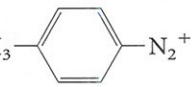
11.40 El bromuro de decametonio se emplea en medicina como relajante muscular. Actúa evitando que la acetilcolina esterasa destruya la acetilcolina, que es un paso necesario en la transmisión de los impulsos nerviosos. Muestre cómo el bromuro de decametonio se puede sintetizar a partir de diamina y de un halogenuro de alquilo.



bromuro de decametonio

Formación y reacciones de los iones arildiazonio

11.41 Las aminas primarias alifáticas (RNH_2) reaccionan con ácido nitroso de la misma forma que las arilaminas primarias, $ArNH_2$, para formar iones diazonio. Sin embargo, los iones alquildiazonio RN_2^+ son mucho menos estables que los iones arildiazonio ArN_2^+, perdiendo nitrógeno, incluso a 0°C. Explique la diferencia.

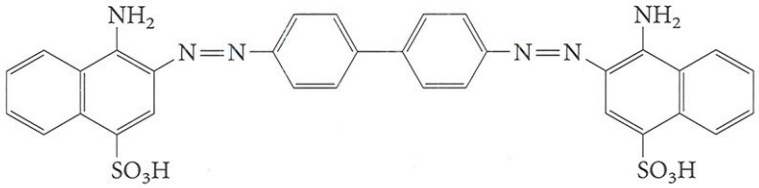
11.42 Escriba una ecuación para la reacción de  con:

a. KCN y cianuro de cobre.
b. ácido acuoso, calor.
c. HCl y cloruro de cobre.
d. yoduro potásico.
e. *p*-metoxifenol y OH^-.
f. *N,N*-dietilanilina y base.
g. ácido hipofosforoso.
h. ácido fluorobórico, a continuación calor.

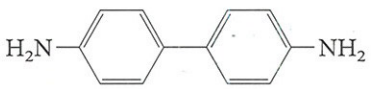
11.43 Muestre como los iones diazonio podrían utilizarse para sintetizar

a. *p*-ácido clorobenzoico a partir de *p*-cloroanilina.
b. *m*-yodoclorobenceno a partir de benceno.
c. *m*-yodoacetofenona a partir de benceno.
d. ácido 3-ciano-4-metilbencenosulfónico a partir de tolueno.

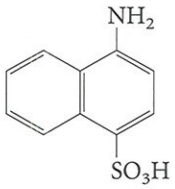
11.44 El rojo Congo se emplea como colorante directo para el algodón. Escriba las ecuaciones que muestran cómo se puede sintetizar a partir de benzidina y ácido 4-sulfónico-1-aminonaftaleno.



rojo Congo

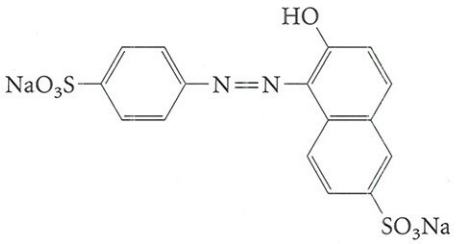


bencidina



ácido 4-sulfónico-1-aminonaftaleno

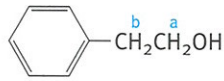
11.45 El amarillo naranja S es un colorante alimentario que se puede emplear para colorear huevos de Pascua. Escriba una ecuación para la reacción de acoplamiento azoico que proporciona esta coloración.



amarillo naranja S

En el espectro parcial de RMN de ^{1}H del 2-feniletanol, los dos tripletes revelan dos tipos diferentes de protones metileno en la molécula (a = triplete izquierdo, b = triplete derecho).





2-feniletanol

12.1 Principios de espectroscopia

12.2 Espectroscopia mediante resonancia magnética nuclear (RMN)

12.3 Espectroscopia RMN con ^{13}C

UNAS PALABRAS ACERCA DE
RMN en biología y en medicina

12.4 Espectroscopia infrarroja

12.5 Espectroscopia visible y ultravioleta

12.6 Espectrometría de masas

12

Espectroscopia y determinación de estructuras

Un químico en ciernes cree haber sintetizado 2-feniletanol, pero, ¿cómo lo puede saber con seguridad? En los primeros años de la química orgánica, determinar la estructura de un compuesto nuevo significaba, con frecuencia, una tarea difícil. El primer paso, por supuesto, era el análisis elemental. El conocimiento del porcentaje de cada uno de los elementos presentes permitía calcular la fórmula empírica; la fórmula molecular podía ser la misma o bien un múltiplo de la empírica. El análisis elemental también proporciona criterios para la determinación de la pureza de un compuesto.

Pero, ¿cómo están agrupados los átomos? ¿Qué grupos funcionales están presentes? Y, ¿cómo es el esqueleto carbonado? ¿Es cíclico o acíclico, existen ramificaciones y en dónde se localizan, están presentes anillos bencénicos...? Todas estas y otras preguntas tenían que responderse por medios químicos. Se podían utilizar algunas reacciones, como la ozonólisis o la saponificación, para convertir las moléculas complejas en otras más sencillas, cuya estructura fuera más fácil de determinar. Se podían aplicar diferentes pruebas químicas para identificar los grupos funcionales (como la prueba de bromo o permanganato para las insaturaciones, o bien la prueba del espejo de plata de Tollens para el grupo aldehído, o la prueba de Hinsberg para determinar el tipo de amina, y así sucesivamente).

Una vez que se conocía la funcionalidad, se utilizaban reacciones cuya química era bien conocida para convertir el compuesto desconocido, ya fuera en uno o más pasos, en algún compuesto cuya estructura se conociera bien. Por ejemplo, si el compuesto había resultado ser un aldehído y se sospechaba que su

grupo R era el mismo que el de un ácido conocido, entonces se podía oxidar (Ecuación 12.1). Si las propiedades físicas (punto de ebullición, punto de fusión, rotación específica si era quiral y otras) y las reacciones químicas del ácido obtenido a partir del aldehído coincidían con las del ácido conocido, se podía concluir, sin duda, que los dos grupos R *eran* iguales y se podía conocer ya la estructura del aldehído. Pero, si *no* coincidían, se tenía que replantear el problema con respecto a una estructura posible. La prueba final de la estructura era la síntesis del compuesto desconocido a partir de compuestos con estructuras bien conocidas mediante reacciones cuyos resultados no fueran ambiguos. Poco a poco, con el paso de los años, se obtuvieron una gran cantidad de compuestos de los que se conocía su estructura y se fueron catalogando en libros de referencia.

$$RCH{=}O \xrightarrow{KMnO_4} RCO_2H \qquad \textbf{(12.1)}$$

Estos métodos —que a menudo requerían de semanas enteras, meses o incluso años— todavía se utilizan para algunos casos. Pero desde 1940, existen varias técnicas de espectroscopia que han simplificado y acelerado el proceso de la determinación de la estructura. Se han desarrollado instrumentos automáticos que nos permiten determinar y registrar ciertas propiedades espectroscópicas, generalmente con el mínimo esfuerzo que supone oprimir un botón. La interpretación apropiada de estos espectros proporciona mucha información sobre la estructura. Por ejemplo, el 2-feniletanol puede identificarse fácilmente a partir, tan sólo, de su espectro RMN ^1H

Los métodos espectroscópicos presentan muchas ventajas. Por lo general, se requiere de una pequeña cantidad de muestra y, frecuentemente, puede recuperarse de ser necesario. Estos métodos son rápidos y, algunas veces, requieren sólo de unos minutos. Con frecuencia, se puede obtener información estructural más detallada a partir de los espectros que a partir de métodos comunes de laboratorio.

En este capítulo describiremos algunas de las técnicas espectroscópicas más importantes que se utilizan y cómo se pueden aplicar en problemas de estructuras. Primero, es necesario analizar algunos principios básicos para la mayoría de estas técnicas.

12.1 Principios de espectroscopia

La Ecuación 12.2 describe la relación entre la **energía** de la luz (u otra forma de radiación), ***E***, y su **frecuencia,** ν (letra griega, pronunciada "nu").

$E = h\nu$. La energía de la luz es directamente proporcional a su **frecuencia,** ν.

$$E = h\nu \qquad \textbf{(12.2)}$$

La ecuación establece una relación directa entre la frecuencia de la luz y su energía: cuanto mayor es la frecuencia, mayor es la energía. La constante de proporcionalidad recibe el nombre de **constante de Plank,** ***h****. Debido a que la frecuencia de la luz y su longitud de onda son *inversamente* proporcionales, la ecuación también puede escribirse como:

$E = hc/\lambda$. La energía de la luz es inversamente proporcional a su longitud de onda, λ.

$$E = hc/\lambda, \text{ ya que } \nu = c/\lambda \qquad \textbf{(12.3)}$$

donde λ es la **longitud de onda** de la luz y c es la velocidad de la luz. De esta forma, la ecuación establece que cuanto menor es la longitud de onda de la luz, mayor es su energía.

Las moléculas pueden estar en diferentes niveles de energía. Por ejemplo, los enlaces de una molécula determinada pueden alargarse, balancearse o rotar; los electrones se pueden mover de un orbital a otro. Estos procesos están cuantizados, es decir, los enlaces pueden alargarse, balancearse o rotar solamente a ciertas frecuencias (o energías; los dos valores son proporcionales), y los electrones solamente pueden saltar entre orbitales con

*Llamada así por el físico alemán Max Planck, quien introdujo el término en 1890 dentro del contexto de su teoría cuántica.

diferencias energéticas bien establecidas. Los diferentes tipos de espectros miden estas diferencias de energía (o de frecuencia).

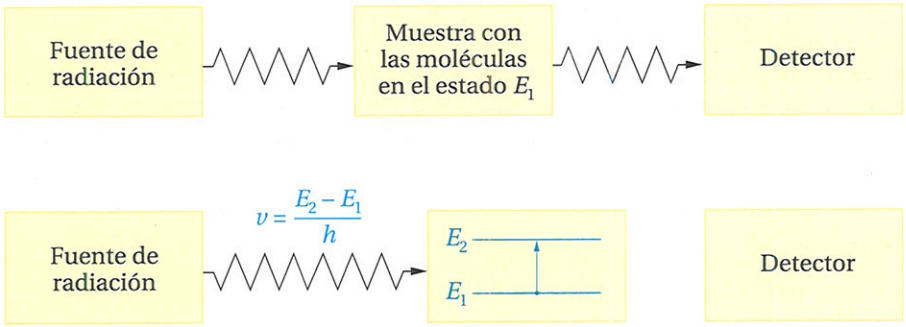


FIGURA 12.1
La radiación atraviesa la muestra sin sufrir cambios, excepto cuando su frecuencia corresponde a la diferencia de energía entre dos estados energéticos de la molécula.

La idea en la que se basan la mayoría de las formas de espectroscopia es muy sencilla y se expresa matemáticamente en la Figura 12.1. Una molécula que está en un nivel de energía E_1 se expone a un tipo de radiación. La radiación llega hasta un detector atravesando la molécula. Si la molécula no absorbe radiación, la cantidad de la radiación detectada será igual a la emitida por la fuente (parte superior de la Figura 12.1). A una determinada frecuencia, que corresponde a alguna transición energética molecular de E_1 a E_2, la molécula absorberá la radiación y *no* aparecerá en el detector (parte inferior de la Figura 12.1). El espectro, entonces, consiste en un registro o gráfica de la cantidad de energía (radiación) que recibe el detector según varía gradualmente la energía suministrada.

Algunas transiciones requieren de mayor energía que otras, de modo que se debe utilizar la radiación con la frecuencia adecuada para determinarlas. En este capítulo se estudiarán tres clases de espectroscopia que dependen de dichas transiciones. Son la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), la espectroscopia infrarroja (IR) y la espectroscopia ultravioleta-visible (UV-vis). En la Tabla 12.1 se presentan las regiones del espectro electromagnético en las que se pueden observar estros tres tipos de espectroscopia. Empezaremos con la espectroscopia RMN y las transiciones de espín nuclear, que requiere de cantidades de energía muy pequeñas.

TABLA 12.1 TIPO DE ESPECTROSCOPIA Y EL ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

		Región del espectro			
Tipo de espectroscopia	**Fuente de radiación**	**Frecuencia (hercio)**	**Longitud de onda (metros)**	**Energía (kcal/mol)**	**Tipo de transición**
resonancia magnética nuclear	ondas de radio	$60–600 \times 10^6$ (depende de la intensidad del imán que contenga el instrumento)	5–0,5	$6–60 \times 10^{-6}$	espín nuclear
infrarroja	luz infrarroja	$0{,}2–1{,}2 \times 10^{14}$	$15{,}0–2{,}5 \times 10^{-6}$	2–12	vibraciones moleculares
visible y ultravioleta (electrónica)	luz visible o ultravioleta	$0{,}375–1{,}5 \times 10^{15}$	$8–2 \times 10^{-7}$	37–150	estados electrónicos

12.2 Espectroscopia mediante resonancia magnética nuclear (RMN)

La espectroscopia que ha causado un mayor impacto en la determinación de estructuras orgánicas es la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). Desde finales de los años cincuenta, estuvieron disponibles los equipos comerciales y, desde entonces, la espectroscopia de RMN es un instrumento indispensable para los químicos. Estudiemos brevemente la teoría y veamos la información práctica que se puede obtener de un espectro de RMN.

Ciertos núcleos se comportan como si estuvieran girando. Debido a que están cargados, y una carga eléctrica que gira produce un campo magnético, dichos núcleos que giran se comportan como si fueran minúsculos imanes. Los núcleos más importantes para la determinación de estructuras orgánicas son ^{1}H (hidrógeno común) y ^{13}C, un isótopo estable y no radioactivo del carbono común. A pesar de que tanto el ^{12}C como el ^{16}O están presentes en la mayoría de los compuestos orgánicos, no poseen un espín y no producen un espectro de RMN.

Cuando los núcleos que poseen espín se colocan entre los polos de un potente imán, alinean sus campos magnéticos *a favor* o *en contra* del campo de dicho imán. Los núcleos alineados a favor del campo aplicado tiene ligeramente menos energía que aquellos que se alinean en contra de él (Figura 12.2). Al aplicar energía en el intervalo de la radiofrecuencia es posible excitar los núcleos con el estado de espín de menor energía al estado de espín de mayor energía (algunas veces se dice que los espines "se invierten").

La diferencia de energía entre los dos estados de espín depende de la intensidad del campo magnético que se aplica; cuanto mayor es el campo, mayor es la diferencia de energía. Los instrumentos que se usan comúnmente tienen campos magnéticos con intervalo desde 1,4 hasta 14 tesla (T) (en comparación, el campo magnético terrestre es sólo de aproximadamente 0,0007 T). A medida que el campo aumenta, la diferencia de energía corresponde a la radiofrecuencia de 60 a 600 MHz (megahercio; 1MHz = 10^6 Hz, o 10^6 ciclos por segundo). Si se utilizan unidades de energía más conocidas por los químicos, la diferencia de energía entre los estados de espín es solamente de $6 - 60 \times 10^{-6}$ kcal/mol. Aunque esta diferencia es muy pequeña, la tecnología moderna permite detectarla con gran exactitud.

12.2.a Medición de un espectro RMN

Un espectro de RMN de $^{1}H^{*}$ se obtiene, por lo general, de la siguiente forma. Se disuelve una pequeña muestra del compuesto que se estudia (casi siempre unos cuantos miligramos) en algún disolvente inerte que no contenga núcleos de ^{1}H. Ejemplos de dichos disolventes son el CCl_4 o bien disolventes en los que se han remplazado los hidrógenos por deuterio, como $CDCl_3$ (deuterocloroformo) y CD_3COCD_3 (hexadeuteroacetona). También se añade una pequeña cantidad de un compuesto de referencia (esto se analizará con mayor detalle en la siguiente sección). La solución se mantiene en un tubo delgado de vidrio y se coloca en el centro de una bobina de radiofrecuencia (rf) entre los dos polos de un potente imán. Los núcleos se alinean a favor o en contra del campo. Entonces, por medio de la bobina de rf, se aplica energía, cuya cantidad aumenta de

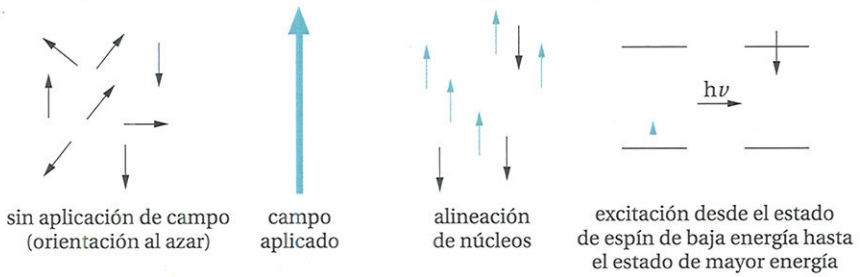


FIGURA 12.2
Orientación de los núcleos en un campo aplicado, y excitación de los núcleos desde un estado de espín de menor energía hasta un estado de mayor energía.

*Frecuentemente, se utiliza el término *protónico* como sinónimo de *hidrógeno* o de ^{1}H cuando se analizan los espectros de RMN, aunque los hidrógenos están unidos en forma covalente (no así los H^{+}). Esto es incorrecto, aunque de uso muy común.

manera continua. Cuando esta energía corresponde exactamente a la diferencia entre los estados de espín de más baja y de más alta energía, los núcleos la absorben. En este momento, se dice que los núcleos están en resonancia con la frecuencia aplicada —de aquí el término de **resonancia magnética nuclear**—. El espectro de RMN consta de una gráfica de la energía absorbida por la muestra frente a la frecuencia aplicada por la bobina de rf.

Los núcleos dentro de un campo magnético presentan **resonancia magnética nuclear** cuando absorben energía de una frecuencia específica para pasar de un estado de espín más bajo a otro más alto.

En la práctica, existen dos vías por las que se pueden determinar las frecuencias de resonancia de los núcleos ^{1}H. Debido a que la intensidad del campo magnético y el tamaño del intervalo de energía entre los estados de espín nucleares están directamente relacionados, se pueden variar tanto la intensidad del campo magnético como la rf. En los primeros espectrofotómetros RMN se aplicaba una frecuencia de radio constante, variándo la intensidad del **campo magnético aplicado,** lográndose la resonancia de distintos núcleos ^{1}H para diferentes intensidades de campo magnético. En los espectrofotómetros modernos por transformada de Fourier (RMN-TF), el campo magnético aplicado se mantiene constante, siendo un pulso corto de energía rf el que causa que todos los núcleos ^{1}H entren en resonancia simultáneamente a sus rf de resonancia. El ordenador acoplado al equipo utiliza un algoritmo matemático, llamado transformada de Fourier, para transformar la señal que se produce en la rf de resonancia de los distintos núcleos ^{1}H. Independientemente de que se varíe la intensidad del campo magnético o la rf, esta variable se incrementa de izquierda a derecha en el espectro registrado. Todos los espectros de RMN de ^{1}H de este libro, salvo indicación contraria, se obtuvieron a partir de técnicas RMN-TH en un campo magnético de intensidad 4,7 T y con una frecuencia de operación de 200 MHz.

El **campo magnético aplicado** incrementa su intensidad de izquierda a derecha en el espectro de RMN.

12.2.b Desplazamientos químicos y áreas bajo los picos

No todos los núcleos de ^{1}H invierten su espín a la misma radiofrecuencia, ya que difieren en su entorno químico (y, particularmente, en el electrónico). Más adelante se regresará a este punto, pero primero se analizarán algunos espectros.

En la Figura 12.3 se muestra el espectro de RMN de ^{1}H de *p*-xileno. El espectro es muy sencillo y refleja dos picos. La posición de los picos se mide en unidades δ (delta) a partir de la magnitud de un pico de referencia, que es el del **tetrametilsilano (TMS)**, $(CH_3)_4Si$. Las razones por las que se seleccionó el TMS como compuesto de referencia son: (1) sus 12 protones son equivalentes, de manera que solamente muestra un pico estrecho en RMN, que se utiliza como punto de referencia; (2) sus picos de ^{1}H aparecen a un nivel más alto que la mayoría de los picos ^{1}H de los compuestos orgánicos, por lo que resulta sencillo identificar el pico correspondiente al TMS, y (3) el TMS es inerte, de modo que no reacciona con la mayoría de compuestos orgánicos, y presenta un bajo punto de ebullición, por lo que puede ser separado fácilmente de la muestra al final del experimento.

El **tetrametilsilano (TMS)** es el compuesto común de referencia para la determinación de las desviaciones químicas en el espectro de RMN de ^{1}H.

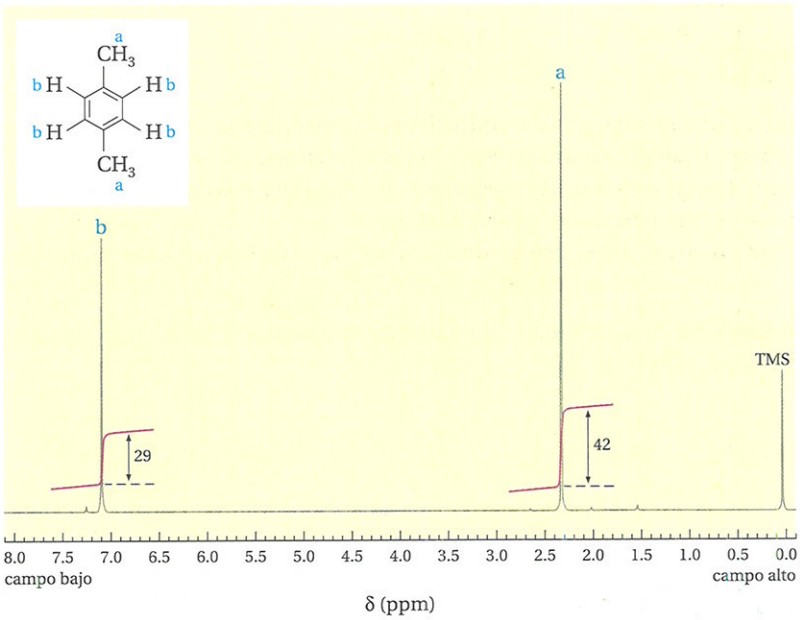


FIGURA 12.3
Espectro de RMN de 1H del *p*-xileno.

El **desplazamiento químico** de un pico de RMN de ^1H es su valor δ (delta) respecto al TMS.

La mayoría de los compuestos orgánicos presentan picos *a campo bajo* (a menor campo) con respeto al TMS, asignándoseles valores positivos de δ. Un valor de δ de 1,00 significa que el pico aparece en un campo 1 parte por millón (ppm) más bajo que el pico del TMS. Si se mide el espectro a 60 MHz (60×10^6 Hz), entonces 1 ppm representa 60 Hz (una millonésima de 60 MHz) de campo más bajo que el TMS. Si el espectro se determina a 100 MHz, un valor de δ de 1 ppm implica un campo más bajo en 100 Hz que el TMS, y así sucesivamente. El **desplazamiento químico** de un pico específico de ^1H está representado por *su valor δ con respecto al TMS*. Se llama desplazamiento químico porque depende del entorno químico de los hidrógenos. El desplazamiento químico es independiente del instrumento con el que se haga el experimento.

$$\text{Desplazamiento químico} = \delta = \frac{\text{distancia del pico a partir del TMS, en Hz}}{\text{frecuencia del espectrofotómetro, en MHz}} \text{ ppm} \qquad \textbf{(12.4)}$$

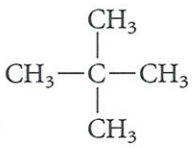
En el espectro del *p*-xileno, se observa un pico a δ 2,30 y otro a δ 6,95. Parece razonable pensar que estos picos son causados por dos diferentes "tipos" de núcleos de ^1H en la molécula: los hidrógenos metílicos y los hidrógenos del anillo aromático. ¿Cómo se puede saber cuál corresponde a cada uno?

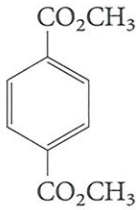
El **área del pico** de una señal de RMN de ^1H es directamente proporcional al número de núcleos ^1H responsables de ese pico. Se utiliza una curva de integración para determinar la relación entre las áreas de los picos.

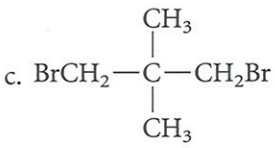
Una forma es calcular, mediante integración, el área bajo cada pico. El **área del pico** es directamente proporcional al número de núcleos de ^1H causantes de un pico en particular. Todos los espectrofotómetros de RMN comerciales están equipados con integradores electrónicos que imprimen dicha área. De esta manera, observamos que la relación entre las áreas de los picos que aparecen a δ 2,20 y a δ 6,95 en el espectro del *p*-xileno es de 3:2 (o de 6:4)*. Estas áreas nos permiten asignar el pico con δ 2,20 a los seis hidrógenos metílicos y el pico con δ 6,95 a los cuatro hidrógenos del anillo aromático.

EJEMPLO 12.1

¿Cuántos picos esperaría observar en el espectro de RMN de ^1H de cada uno de los siguientes compuestos? En el caso de esperar varios picos, ¿cuál sería su relación de áreas?

a. 

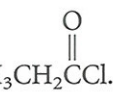
b. 

c. 

SOLUCIÓN

a. Los doce núcleos de ^1H son equivalentes y aparecerían como un único pico.
b. Los cuatro hidrógenos aromáticos son equivalentes, y los seis protones metílicos de las funciones éster son equivalentes. En el espectro aparecerán dos picos, cuya relación de áreas sería de 4:6 (o de 2:3).
c. Existen dos tipos de hidrógenos, CH_3—C y CH_2—Br. Aparecerían dos picos, cuya relación de áreas sería de 6:4 (o 3:2).

PROBLEMA 12.1 ¿Cuál de los siguientes compuestos muestra más de un pico en su espectro de RMN de ^1H?

a. CH_3OCH_3. b.  c. 

*Con frecuencia, la relación entre áreas es más una aproximación que un valor exacto. Por ejemplo, en este caso es 42:29 o 1,45:1 o 2,9:2, redondeándose a 3:2.

PROBLEMA 12.2 Cada uno de los siguientes compuestos muestra más de un pico en su espectro de RMN de ^{1}H. ¿Cuál es la relación entre las áreas de dichos picos?

a. CH_3OH. b. $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_3$. c. $CH_3CH_2OCH_2CH_3$.

PROBLEMA 12.3 ¿Cómo se podría utilizar la espectroscopia de RNM de ^{1}H para distinguir 1,1-dicloroetano de 1,2-dicloroetano?

Una forma más común de asignación de picos es comparar los desplazamientos químicos con los que presentan protones semejantes de algún compuesto de referencia. Por ejemplo, el benceno tiene 6 protones equivalentes y muestra un solo pico en su espectro de RMN de ^{1}H, a δ 7,24. Otros compuestos aromáticos también muestran un pico en esta región. Podemos concluir que la mayoría de los hidrógenos sobre anillos aromáticos presentarán desplazamientos químicos cercanos a δ 7. De manera similar, la mayoría de los hidrógenos CH_3—Ar aparecen a δ 2,2–2,5 (véase Figura 12.3).

Se ha determinado el desplazamiento químico de los núcleos de ^{1}H en diferentes ambientes químicos al medir el espectro de RMN de ^{1}H de un gran número de compuestos con estructuras conocidas y relativamente sencillas. La Tabla 12.2 proporciona el desplazamiento químico de diferentes tipos comunes de núcleos de ^{1}H.

TABLA 12.2 DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ^{1}H CARACTERÍSTICOS (RELATIVOS AL TETRAMETILSILANO)

Tipo de ^{1}H	δ (ppm)	Tipo de ^{1}H	δ (ppm)
C—CH_3	0,85–0,95	—CH_2—F	4,3–4,4
C—CH_2—C	1,20–1,35	—CH_2—Br	3,4–3,6
		—CH_2—I	3,1–3,3
$\overset{\overset{C}{\|}}{C-CH-C}$	1,40–1,65	CH_2=C	4,6–5,0
CH_3—C=C	1,6–1,9	—CH=C	5,2–5,7
CH_3—Ar	2,2–2,5	Ar—H	6,6–8,0
$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}$	2,1–2,6	—C≡C—H	2,4–2,7
CH_3-N	2,1–3,0	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H$	9,5–9,7
CH_3—O—	3,5–3,8	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$	10–13
—CH_2—Cl	3,6–3,8	R—OH	0,5–5,5
—$CHCl_2$	5,8–5,9	Ar—OH	4–8

EJEMPLO 12.2

Utilizando los datos de la Tabla 12.2, describa el espectro de RMN de ^1H que se esperaría para:

a. $CH_3C(=O)-OCH_3$.

b. $Cl_2CH-C(CH_3)_2-CH_2Cl$.

SOLUCIÓN

a. El espectro consistirá en dos picos de igual área, aproximadamente a δ 2,3 para los hidrógenos $CH_3C(=O)-$ y a δ 3,6 para los hidrógenos $-OCH_3$.

b. El espectro consistirá en tres picos, cuyas áreas relativas serán 6:2:1, a δ 0,9 (los dos metilos), a δ 3,5 (los dos hidrógenos $-CH_2-Cl$) y a δ 5,8 (el hidrógeno $-CHCl_2$).

PROBLEMA 12.4 ¿Cuál de los siguientes compuestos muestra más de un pico en su espectro de RMN de ^1H?

a. $CH_3C(=O)OH$.

b. $CH_3-C\equiv C-H$.

PROBLEMA 12.5 Se cree que un éster podría ser $(CH_3)_3CC(=O)OCH_3$ o bien $CH_3C(=O)-OC(CH_3)_3$. Su espectro de RMN de ^1H consiste en dos picos, a δ 0,9 y δ 3,6 (con áreas relativas de 3:1). ¿A qué compuesto corresponde? Describa el espectro que se esperaría si hubiera sido el otro éster.

Ahora regresaremos al punto que mencionamos al principio de esta sección, los factores que determinan el desplazamiento químico. Un factor muy importante es la electronegatividad de los grupos que están en el ambiente cercano a los núcleos de ^1H. *Los grupos que atraen electrones generalmente causan desplazamiento químico a bajo campo.* Compárense, como ejemplo, los siguientes desplazamientos químicos de la Tabla 12.2:

$-CH_3$	$-CH_2Cl$	$-CHCl_2$
~ 0,9	~ 3,7	~ 5,8

El movimiento de electrones cercanos a un núcleo de ^1H crea en su microambiente un campo magnético pequeño que tiende a proteger el núcleo del campo magnético aplicado externamente. El efecto de disminuir la densidad electrónica causada por los átomos de cloro "desprotege" al núcleo y le permite invertir su espín a un campo más bajo que el campo externo aplicado. A mayor número de cloros, mayor será el efecto.

EJEMPLO 12.3

Prediga cuál será el orden del desplazamiento químico de los diferentes picos de ^1H del 1-bromo propano.

SOLUCIÓN

$$\overset{3}{C}H_3\overset{2}{C}H_2\overset{1}{C}H_2Br$$

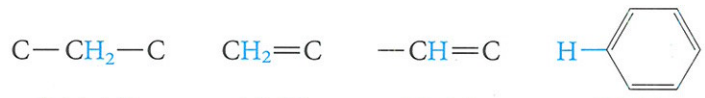
Los hidrógenos de C-l aparecerán a un campo más bajo debido a que son los más cercanos al átomo de Br, que atrae electrones. Los hidrógenos del metilo aparecerán a un campo más alto porque son los que están más alejados del Br, y el pico de los hidrógenos de C-2 aparecerá entre los otros dos. El efecto inductivo disminuye rápidamente con la distancia, como puede observarse en los valores reales de desplazamiento químico.

$$\overset{1,06}{C}H_3—\overset{1,81}{C}H_2—\overset{3,47}{C}H_2—Br$$

PROBLEMA 12.6 Compare y explique los siguientes desplazamientos químicos:

$$\overset{0,23}{C}H_4 \qquad \overset{3,05}{C}H_3Cl \qquad \overset{2,68}{C}H_3Br \qquad \overset{2,16}{C}H_3I$$

Un segundo factor que presenta influencia en el desplazamiento químico es la presencia de electrones pi. Los hidrógenos unidos a un carbono que forman parte de un enlace múltiple o de un anillo aromático generalmente aparecen a un campo más bajo que los protones unidos a carbonos saturados. Compárense algunos de estos valores, de la Tabla 12.2:



La explicación de esto es bastante compleja, pero resulta muy útil para la asignación de estructuras.

PROBLEMA 12.7 Describa el espectro RMN ^1H para el *trans*-2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno.

12.2.c Desdoblamiento espín-espín

Un núcleo ^1H sin vecinos ^1H proporciona un pico **singlete.** Los núcleos ^1H vecinos provocan el desdoblamiento espín-espín de la señal ^1H.

Muchos compuestos presentan espectros que muestran picos complejos para cada clase de hidrógeno, en lugar de picos sencillos (**singletes**). Se analizarán algunos espectros de este tipo para ver qué información estructural adicional proporcionan.

La Figura 12.4 muestra el espectro de RMN de ^1H del éter dietílico, $CH_3CH_2OCH_2CH_3$. A partir de la información proporcionada en la Tabla 12.2, se podría esperar que el espectro de RMN de ^1H del éter dietílico consistiera en dos líneas: una en la región a δ 0,9 para los seis hidrógenos equivalentes CH_3, y la otra, aproximadamente a δ 3,5, para los cuatro hidrógenos equivalentes CH_2 adyacentes al átomo de oxígeno, con áreas relativas, en conjunto de 6:4. De hecho, en la Figura 12.4 se observan absorciones en cada una de dichas regiones con la relación de áreas que se esperaba. ¡Pero no se presentan

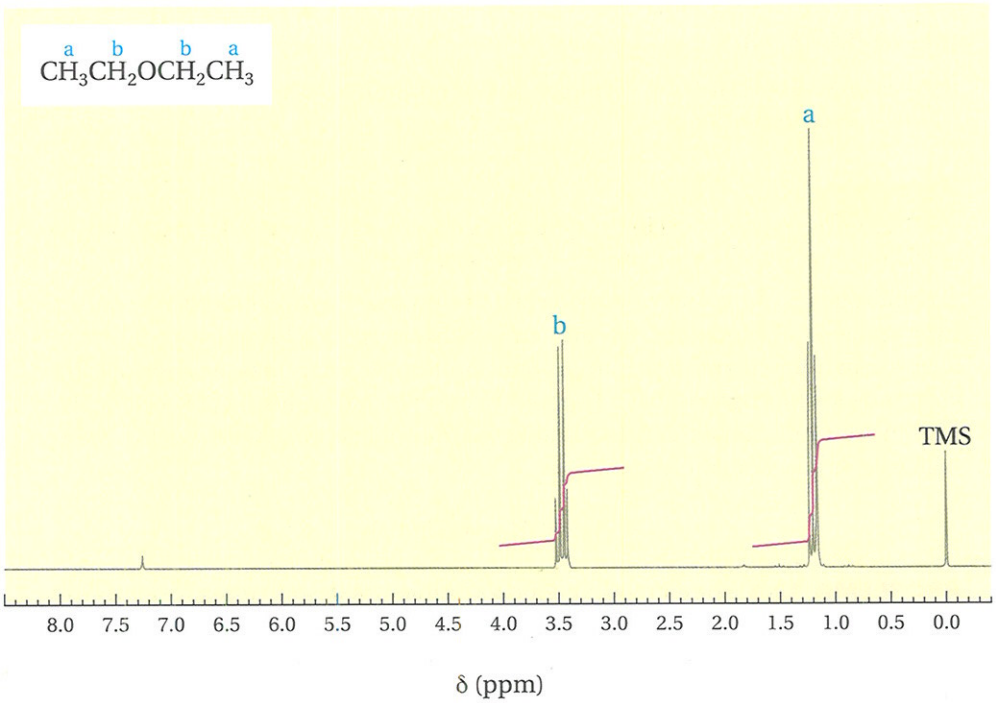


FIGURA 12.4
Espectro de RMN de ^{1}H del éter dietílico, que muestra el desdoblamiento espín-espín.

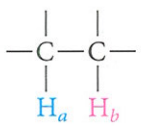
como singletes! En su lugar, la señal del metilo se desdobló en tres picos, un **triplete,** con áreas relativas de 1:2:1, y el pico del metileno se desdobló en cuatro picos, un **cuartete,** con áreas relativas de 1:3:3:1. Estos **desdoblamientos espín-espín,** como así se denominan, nos proporcionan una valiosa información con respecto a la estructura molecular, originándose como se explica a continuación.

Como sabemos, cada núcleo de ^{1}H de la molécula actúa como un minúsculo imán. Cuando obtenemos un espectro de RMN de ^{1}H, cada protón "siente" tanto el gran campo magnético aplicado como el pequeño campo causado por los hidrógenos vecinos a él. Durante el tiempo que se permanece en un pico, los núcleos de ^{1}H de los carbonos vecinos pueden estar en un estado energético de espín menor o mayor, casi con igual probabilidad (decimos que es casi igual debido a que, como ya hemos visto, la diferencia energética entre dos estados es muy pequeña). De esta forma, el campo magnético de los núcleos en cuyo pico se permanece se ve ligeramente perturbado con los minúsculos campos de los núcleos de ^{1}H vecinos.

Regla n + 1: si un núcleo ^{1}H tiene n ^{1}H vecinos con un diferente desplazamiento químico, su pico RMN se desdobla en $n + 1$ picos.

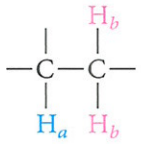
Podemos predecir el patrón de desdoblamiento mediante la **regla *n* + 1:** si un núcleo de ^{1}H, o una serie de núcleos de ^{1}H equivalentes, tiene n ^{1}H vecinos que muestren diferente desplazamiento químico, su pico de RMN se desdoblará en $n + 1$ picos. En el éter dietílico, cada hidrógeno del CH_3 tiene dos ^{1}H vecinos (del grupo CH_2). Por lo tanto, el pico del CH_3 se desdobla en $2 + 1 = 3$ picos. A su vez, cada hidrógeno del CH_2 tiene tres ^{1}H vecinos (del grupo CH_3). Por lo tanto, el pico del CH_2 se desdobla en $3 + 1 = 4$ picos. Obsérvese cómo se explica esta regla y por qué la relación de áreas de los picos es como se mencionó.

Primero considérese el siguiente sistema:

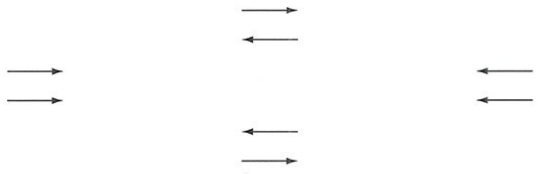


El H_a tiene un vecino H_b. Durante el tiempo que transcurre en H_a, el estado de espín de H_b puede ser mayor o menor. Debido a que la probabilidad es casi igual, el pico H_a se desdoblará en dos picos iguales: un doblete. Lo mismo sucede para el pico causado por H_b.

Analícese ahora el sistema:



El H_a tiene dos protones vecinos H_b. Durante el tiempo que transcurre en el pico de H_a, existen tres posibilidades para los núcleos H_b:



ambos están alineados a favor del campo | uno a favor y el otro en contra del campo | ambos alineados en contra del campo

Ambos pueden estar en el estado de menor energía o en el estado de mayor energía, o bien puede estar cada uno en un estado; esta última opción es posible en dos formas. En este caso, el pico de H_a será un triplete, con áreas relativas de 1:2:1. Por otra parte, el pico de H_b se presentará como un doblete, por las dos posibilidades para el estado de espín de H_a.

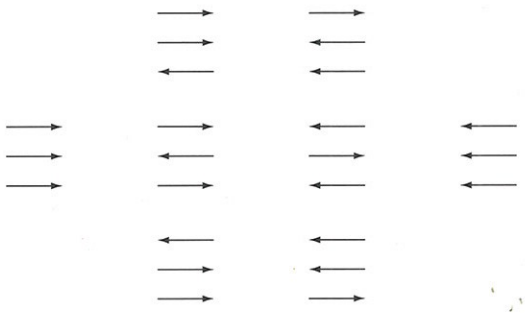
EJEMPLO 12.4

Explique por qué el pico H_a, que tiene tres núcleos vecinos H_b, es un cuartete con áreas relativas de 1:3:3:1.

SOLUCIÓN El sistema es:



Las posibilidades para el estado de espín de los tres núcleos H_b son:



De aquí que el pico de H_a aparezca como cuatro picos (un cuartete), cuya relación de áreas es de 1:3:3:1. El pico de H_b aparecerá como un doblete, ya que las alineaciones posibles para H_a son ⟶ o ⟵.

PROBLEMA 12.8 Utilizando los datos de la Tabla 12.2, prediga el espectro de RMN de ^1H para CH_3CHCl_2. Diga también, aproximadamente, cuál será el desplazamiento químico o el patrón de desdoblamiento de cada pico.

Los núcleos de ^1H cuyos picos se desdoblan entre sí, se dice que están **acoplados.** La **constante de acoplamiento, J,** es el número de hercios por el que están acoplados los picos.

Los núcleos de ^1H cuyos picos se desdoblan entre sí se dice que están **acoplados.** La magnitud del acoplamiento o el número de hercios de separación de los picos desdoblados recibe el nombre de **constante de acoplamiento** (abreviado J). En la Tabla 12.3 se muestran algunas constantes de acoplamiento comunes. *El desdoblamiento de espín-espín disminuye rápidamente con la distancia.* Mientras los hidrógenos sobre carbonos adyacentes pueden mostrar un desdoblamiento notable (J = 6–8 Hz), los hidrógenos más alejados difícilmente "sienten" unos la presencia de otros (J = 0–1 Hz). Como se puede ver en la Tabla 12.3, las constantes de acoplamiento se pueden utilizar para distinguir entre los isómeros *cis-trans* o entre la posición de los sustituyentes sobre un anillo bencénico.

Los núcleos de ^1H químicamente equivalentes no se desdoblan entre sí. Por ejemplo, en el espectro de RMN de ^1H de $BrCH_2CH_2Br$ aparece solamente un singlete muy fino para los cuatro hidrógenos. A pesar de que están sobre carbonos adyacentes, los hidrógenos no se desdoblan entre sí porque su desplazamiento químico es idéntico.

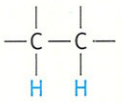
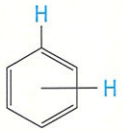
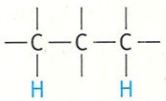
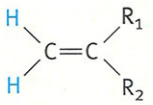
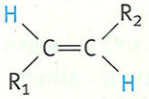
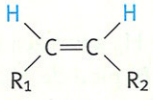
PROBLEMA 12.9 Describa el espectro de RMN de ^1H de:

a. ICH_2CH_2Cl. b. $ClCH_2CH_2Cl$.

El patrón de desdoblamiento de un protón se llama un **multiplete** cuando es demasiado complejo para ser analizado por la regla $n + 1$.

No todos los espectros de RMN de ^1H son sencillos; algunas veces pueden ser muy complicados. Esta complejidad puede deberse a que los hidrógenos sobre carbonos adyacentes presentan desplazamientos químicos muy cercanos, pero no idénticos. Un ejemplo lo representa el fenol (véase la Figura 12.5). Podemos distinguir fácilmente los hidrógenos aromáticos (δ 6,8–7,4) del hidrógeno hidroxílico (δ 4,95), pero el patrón de desdoblamiento del complejo **multiplete** que se observa para los hidrógenos aromáticos no se puede analizar con la sencilla regla de $n + 1$. Sin embargo, tales espectros se pueden analizar detalladamente con el empleo de programas informáticos diseñados para tal efecto.

TABLA 12.3 ALGUNAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO CARACTERÍSTICAS

Grupo	J (Hz)	Grupo	J (Hz)
	6–8		*orto:* 6–10 *meta:* 1–3 *para:* 0–1
	0–1		0–3
	12–18		6–12

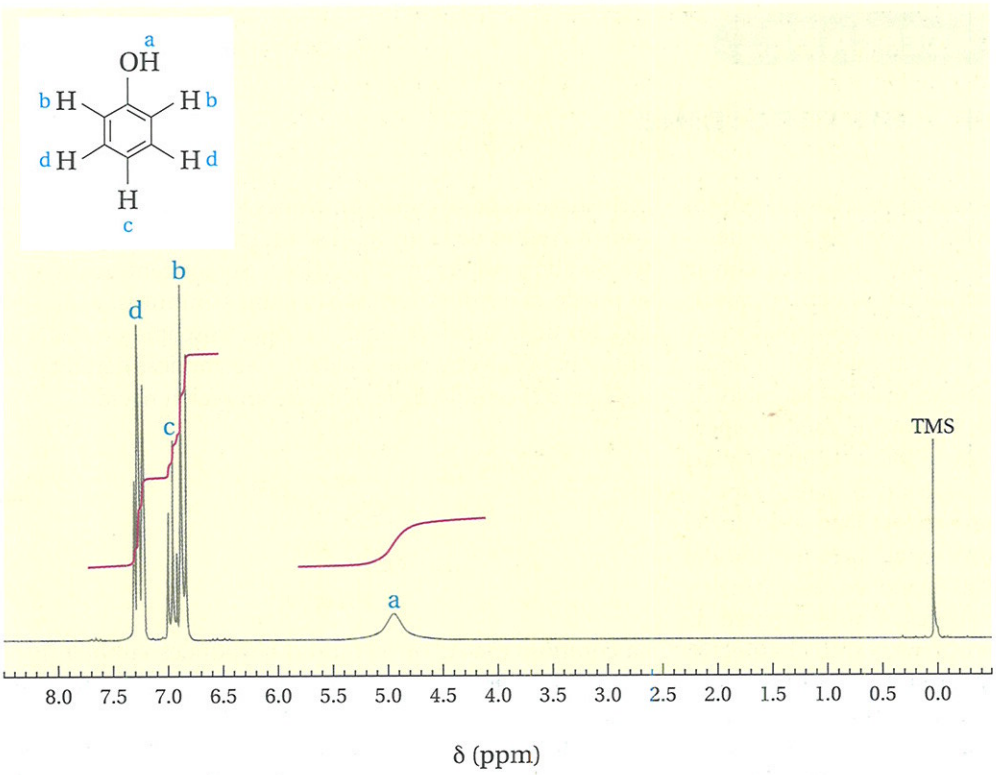


FIGURA 12.5
Espectro de RMN de ^{1}H del fenol. Obsérvese la complejidad en la región de los ^{1}H aromáticos (δ 6,8–7,4). Reproducido con permiso de University Science Books.

En resumen, la espectroscopia RMN de ^{1}H puede proporcionarnos la siguiente información:

1. **El número de picos y su desplazamiento químico se puede utilizar para identificar los tipos de núcleo de ^{1}H químicamente diferentes que hay en una molécula.**
2. **El área de los picos indica la cantidad de núcleos de ^{1}H de cada tipo que están presentes.**
3. **El patrón de desdoblamiento de espín-espín proporciona información con respecto al número de ^{1}H vecinos cercanos que presenta un determinado núcleo de ^{1}H.**

12.3 Espectroscopia RMN con ^{13}C

Mientras la espectroscopia RMN de ^{1}H ofrece información acerca del acomodo de los hidrógenos en una molécula, la espectroscopia de RMN de ^{13}C proporciona información respecto del esqueleto carbonado. El isótopo común del carbono, el carbono-12, no tiene espín nuclear, pero el carbono 13 sí lo presenta. El ^{13}C constituye solamente el 1,1% del carbono presente en la naturaleza. También en el caso del ^{13}C, la distancia energética entre el estado del espín de mayor y menor energía es muy pequeña. Por estas dos razones, los espectrofotómetros de RMN de ^{13}C deben ser muy sensibles. A pesar de ello, la utilización de estos aparatos se ha vuelto rutinaria en los últimos años.

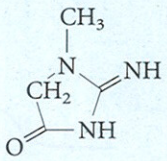
Los espectros de ^{13}C difieren de los espectros de ^{1}H en varios aspectos. Los desplazamientos químicos en ^{13}C se observan dentro de un intervalo mucho más amplio que los desplazamientos de núcleos de ^{1}H. Se miden contra el mismo compuesto de referencia, el TMS, ya que sus carbonos metílicos son equivalentes y producen un solo

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

RMN en biología y en medicina

En este capítulo se han presentado sólo los principios de la espectroscopia de RMN, con algunos ejemplos para la determinación de estructuras. Pero con la aplicación de tecnología computacional al equipo que se utiliza para RMN, en particular los miniordenadores y microprocesadores, este campo se ha desarrollado rápidamente, utilizándose en la actualidad muchas técnicas de alta complejidad*. Por ejemplo, es posible medir espectros a temperaturas variables (de −180 a +200°C) y así medir la velocidad con que ocurre un proceso específico, como la rotación en torno a un enlace sencillo, el "movimiento" entre las dos conformaciones de silla del ciclohexano, la inversión del nitrógeno de las aminas y algunas reacciones de radicales libres. Con el empleo de otro tipo de técnicas, es posible obtener tanto el espectro de ^{13}C de *todos* los carbonos de una molécula como el espectro, por separado, *sólo* de sus grupos CH_3 (o únicamente de los grupos CH_2 o de los CH), lo que supone una gran ayuda en la determinación de la estructura de moléculas biológicas complejas. Mediante otras técnicas es posible localizar, dentro de la misma molécula, grupos que están cercanos espacialmente, a pesar de que parecerían estar alejados se cuentan el número de enlaces que los separan. Esto representa una gran ayuda para el estudio conformacional de moléculas complejas.

Actualmente, el gran potencial de la espectroscopia de RMN se utiliza para solucionar problemas biológicos y médicos. Los instrumentos que se utilizan son tan sensibles que permiten el estudio de los fluidos corporales intactos, como la orina, el plasma sanguíneo, el líquido seminal, el líquido cefalorraquídeo, así como los fluidos oculares. Por ejemplo, la **creatinina** es un metabolito natural de las proteínas que se excreta en la orina, donde está presente en concentración milimolar. Los singletes causados por sus grupos CH_3 (δ 3,1) y CH_2 (δ 4,2) se observan fácilmente, incluso a esas bajas concentraciones y en presencia de otros constituyentes de la orina, si se utiliza un espectrofotómetro de alta resolución (500 MHz). Su concentración, que se puede determinar en unos cuantos minutos, es un indicador de la función renal. La espectroscopia de RMN se utiliza para detectar enfermedades metabólicas hereditarias mediante el estudio de la orina de un recién nacido.



creatinina

La composición de otros fluidos corporales también proporciona información médica importante. El control de la baja o alta densidad de lipoproteínas en el plasma sanguíneo puede ayudar a comprender las enfermedades cardíacas. Los estudios del líquido seminal pueden ayudar en los problemas de esterilidad. Los neurólogos examinan el espectro de RMN del líquido cefalorraquídeo en niños para explicar algunos problemas cerebrales**.

Otros núcleos con importancia biológica que presentan espín son ^{31}P, ^{23}Na y ^{19}F. Se han desarrollado instrumentos para estudiar los espectros de RMN de diferentes partes intactas del cuerpo de personas y animales. Por ejemplo, los espectros de ^{31}P del músculo del antebrazo de un persona (se coloca el antebrazo directamente en el campo magnético) medidos antes, durante y después de hacer ejercicio han conducido a la detección de algunos componentes del tejido muscular que contienen fósforo —como, por ejemplo, trifosfato de adenosina (ATP), fosfocreatina y fosfato inorgánico—. Al comparar los cambios de concentración de estos componentes en personas normales con los que presentan pacientes con algún problema

pico, muy estrecho. Los desplazamientos químicos se miden en unidades δ, siendo el intervalo que se ocupa de, aproximadamente, 0 a 200 ppm a campo más bajo que el TMS (en lugar del pequeño intervalo, de 0 a 10 ppm, que se observa para los ^{1}H). El amplio intervalo en los desplazamientos químicos simplifica los espectros de ^{13}C con respecto a los de ^{1}H.

Debido a la baja abundancia natural del ^{13}C, es muy pequeña la probabilidad de encontrar dos átomos de ^{13}C adyacentes en una misma molécula. Por esta razón, en general no se observa desdoblamiento espín-espín de ^{13}C–^{13}C. Esta característica simplifica los espectros de ^{13}C. Sin embargo, sí puede producirse el desdoblamiento de espín-espín de ^{13}C–^{1}H. Se pueden obtener espectros en los que se observe dicho desdoblamiento o no

muscular, se puede establecer la naturaleza del problema y, por lo tanto, el tratamiento a seguir.†

En la **RMN localizada,** el imán de RMN se acerca al objeto que se va a estudiar, en lugar de hacerse al contrario. De esta manera, al estar en contacto el objeto y el imán, se induce resonancia en las moléculas cercanas a la superficie y se pueden conseguir espectros de ^{1}H, ^{13}C o ^{31}P de moléculas que se encuentran en organismos vivos. Este método se utiliza, por ejemplo, para controlar el efecto de diferentes fármacos en los procesos metabólicos.

La **resonancia magnética de imagen (RMI)** es una técnica que se utiliza clínicamente en los hospitales desde mediados de los ochenta. Este método permite obtener la imagen interna, por partes, del cuerpo completo y presenta algunas ventajas sobre los rayos X. Para algunos, la ventaja se debe a que es mucho menos peligroso, ya que no causa daños como la radiación. Para otros, se debe a que proporciona una buena imagen de tejidos blandos, que es mucho más difícil de obtener con rayos X. ¿Cómo funciona?

El agua constituye un gran porcentaje del cuerpo humano. La RMI, en general, utiliza espectros de ^{1}H del agua en los diferentes tejidos (aunque también se utiliza ^{31}P) para generar una imagen. El imán debe ser muy grande, con un diámetro de separación interior de 25 cm, para que se pueda acomodar la cabeza de una persona, o incluso tan grande para que pueda caber el cuerpo completo. Afortunadamente, no es necesario que el campo magnético sea tan uniforme como se necesita para la determinación estructural en RMN de alta resolución, por lo que la construcción de tales imanes es factible. Para la generación de imágenes es necesario que haya una variación de campo en lugar de un campo uniforme. La fuerza del campo también puede ser mucho menor que la que se utiliza para el trabajo de laboratorio. Esto resulta muy favorable ya que, como el lector se puede imaginar, los grandes imanes que se necesitan para las imágenes resultan muy caros.

El tiempo que se requiere para RMI varía entre 30 segundos y 10 minutos, siendo 2 minutos un valor típico medio. Las imágenes se pueden obtener, según se haya seccionado previamente, como cortes planos del cuerpo o bien en tres dimensiones. La fotografía que aparece al principio de esta sección, es la de la imagen obtenida por RMI de una sección transversal de una cabeza humana.

El principal empleo de la RMI es, por supuesto, para el *diagnóstico médico,* aunque también se puede utilizar en las *ciencias de los alimentos* para evaluar las condiciones correctas de la cosecha, el almacenamiento y la venta de los alimentos; en *agricultura,* para estudiar la germinación de las semillas; en la *industria de la construcción,* para estudiar la concentración y distribución de agua en las vigas; así como en muchas otras áreas.‡

La resonancia magnética nuclear fue descubierta por físicos, desarrollada por químicos, y actualmente también la utilizan los biólogos y otros profesionales. En sus inicios, no se pudieron imaginar los grandes beneficios que se aportarían a la humanidad —es otro ejemplo de la importancia de la investigación básica, aunque no se tenga una visión clara de las posibles aplicaciones prácticas.

---

*Para una buena descripción de estos métodos, véase Lambert, J. B.; Shurvell, H. F.; Lightner, D. A.; Cooks, R. G., *Introduction to Organic Spectroscopy,* Macmillan, Nueva York, 1987.

Para mayor información, véase Bell, J. D.; Brown, J. C.; Sadler, P. J., "NMR Spectroscopy of Body Fluids", *Chemistry in Britain,* **1988, 1021-1024.

†Para más detalles, véase Radda, G.K., "The use of NMR Spectroscopy for the Understanding of Disease", *Science,* **1986,** *233,* 640-645.

‡Para más información sobre RMI, véase el libro de Morris, P.G. *Nuclear Magnetic Resonante in Medicine and Biology;* Clarendon Press, Oxford, England, 1986.

se observe, según se desee. En la Figura 12.6 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C del 2-butanol medido con y sin desdoblamiento ^{13}C–^{1}H. El espectro sin desdoblamiento de ^{1}H, (llamado **espectro de desacoplamiento protónico**) muestra cuatro singletes muy finos, uno para cada clase de átomo de carbono. El carbono que tiene unido el hidroxilo se observa a campo más bajo (δ 69,3), y los dos carbonos metílicos se observan bastante separados (δ 10,8 y 22,9). En el espectro *con* desdoblamiento ^{13}C–^{1}H, se aplica la regla de $n + 1$. El pico para cada clase de núcleo de ^{13}C se desdobla por causa del núcleo de ^{1}H que está unido directamente a él. Ambos picos de los CH_3 se presentan como cuartetos (tienen tres hidrógenos, por lo tanto $n + 1 = 4$), el carbono CH_2 se presenta como un triplete, y el carbono CH, como un doblete.

Un espectro de RMN de ^{13}C que presenta **desacoplamiento protónico** muestra un singlete para cada tipo diferente de átomo de carbono.

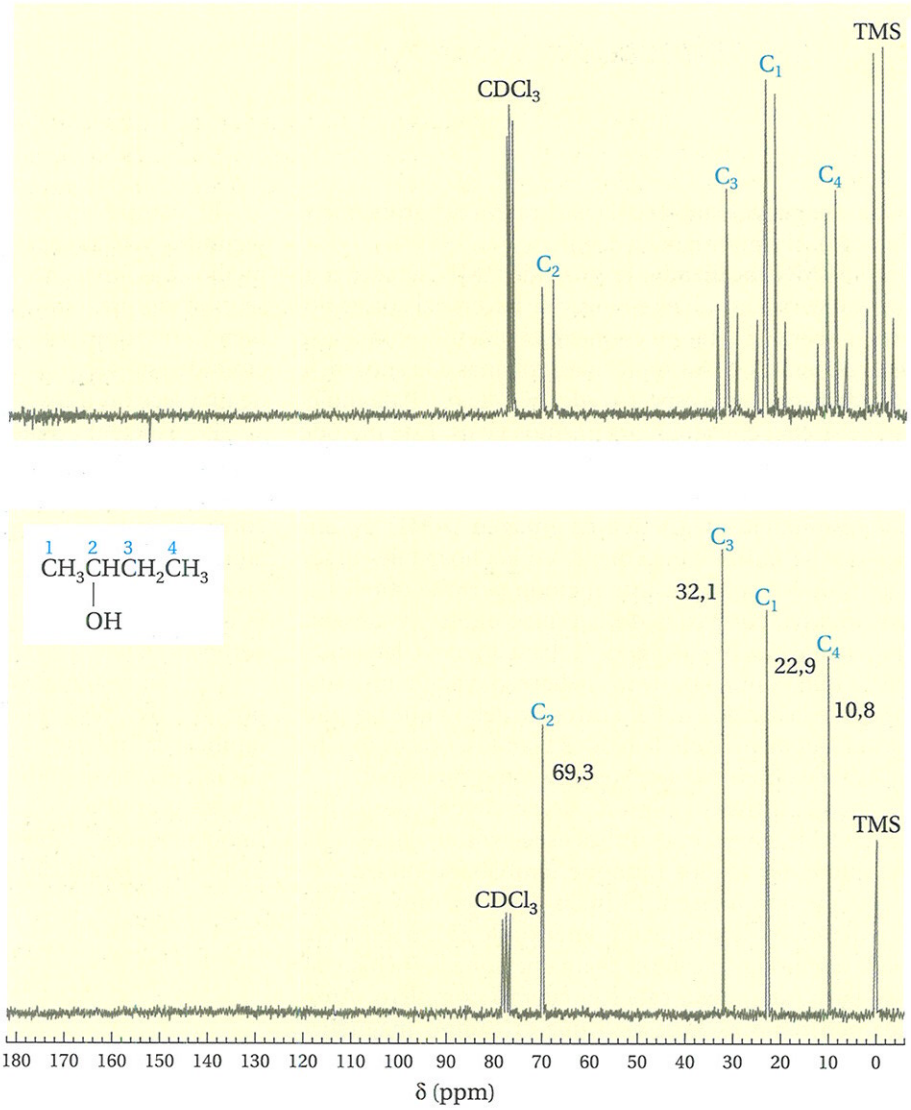


FIGURA 12.6
Espectro de RMN de ^{13}C del 2-butanol sin acoplamiento (abajo) y con acoplamiento (arriba) de $^{13}C-^{1}H$. Los valores δ se muestran en el espectro de la parte inferior. Reproducido con permiso de University Science Books.

EJEMPLO 12.5

Describa el espectro de ^{13}C de CH_3CH_2OH.

SOLUCIÓN El espectro sin desdoblamiento de $^{13}C-^{1}H$ consiste en dos líneas, debido a que existen dos carbonos no equivalentes (sus picos aparecerán a δ 18,2 y 57,8). Con desdoblamiento de $^{13}C-^{1}H$, el pico de δ 18,2 es un cuartete y el de δ 57,8 un triplete.

PROBLEMA 12.10 Describa las características principales del espectro de ^{13}C para $CH_3CH_2CH_2OH$.

PROBLEMA 12.11 ¿Cuántos picos esperaría observar en el espectro de RMN de ^{13}C, con desacoplamiento con ^{1}H para:

a. 2-metil-2-propanol?
b. ciclopentanona?
c. 2-metil-1-propanol?
d. *cis*-1,3-dimetilciclopentano?

12.4 Espectroscopia infrarroja

La **espectroscopia infrarroja** se emplea para determinar los tipos de enlaces presentes en una molécula.

A pesar de que la espectroscopia de RMN es una poderosa herramienta para la deducción de estructuras, generalmente se utiliza en conjunto con otros métodos espectroscópicos que proporcionan información estructural adicional. Uno de los más importantes es la **espectroscopia infrarroja.**

El **número de onda** de la frecuencia infrarroja se define como el número de ondas por centímetro.

La frecuencia infrarroja se expresa generalmente en unidades de **número de onda,** que se define como número de ondas por centímetro. Los instrumentos comunes recorren un intervalo aproximado de 700 a 5.000 cm^{-1}. Este intervalo de frecuencias corresponde a energías de 2 a 12 kcal/mol, aproximadamente (Tabla 12.1). Esta cantidad de energía es suficiente para afectar a las vibraciones de los enlaces (movimientos como alargamiento o flexión de los enlaces), pero es mucho menor que la energía necesaria para romperlos. Estos movimientos para un grupo CH_2 se presentan en la Figura 12.7.

Una clase particular de enlaces sufre alargamiento, generalmente, en un pequeño intervalo de frecuencias. *La espectroscopia infrarroja es especialmente útil para la determinación de los tipos de enlaces presentes en una molécula.* La Tabla 12.4 muestra los intervalos en las frecuencias de alargamiento para algunos enlaces comúnmente encontrados en las moléculas orgánicas.

El espectro infrarrojo de un compuesto se puede obtener fácilmente en unos cuantos minutos. Una pequeña cantidad de muestra se coloca en un instrumento que contenga una fuente de radiación infrarroja. El espectrómetro examina de manera automática la cantidad de radiación que atraviesa la muestra en un intervalo determinado de frecuencia y registra en una gráfica el porcentaje de radiación que se transmite. La radiación que absorbe la molécula aparece como una banda en el espectro.

En la Figura 12.8 (p. 371) se muestran dos espectros de infrarrojo típicos. Ambos presentan bandas de alargamiento de C—H cercanas a 3.000 cm^{-1} y una banda de alargamiento de C=O cercana a 1.700 cm^{-1}. Las **bandas de un determinado grupo funcional** aparecerán en el mismo intervalo, independientemente de los detalles de la estructura molecular. Tanto la ciclopentanona como la ciclohexanona presentan enlaces C—H y C=O, por lo tanto sus espectros son semejantes en la región del espectro correspondiente a los grupos funcionales (1.500 a 4.000 cm^{-1}).

Las **bandas de grupo funcional** de un determinado grupo funcional aparecen en la misma región que el espectro infrarrojo.

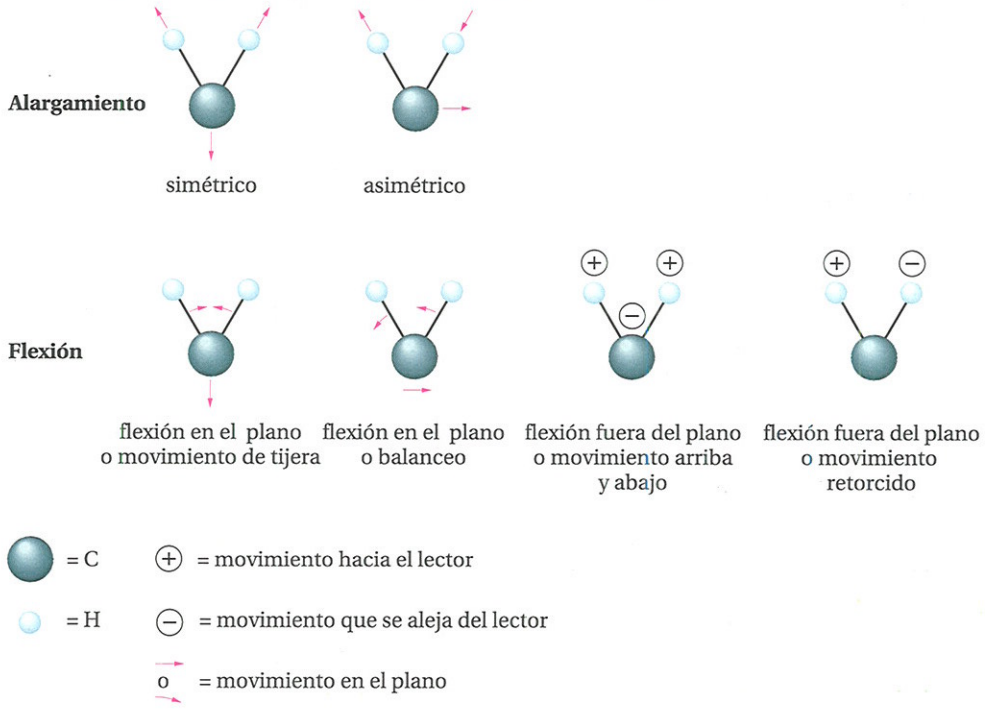


FIGURA 12.7
Movimientos de alargamiento y de flexión, que requieren energía en la región del infrarrojo, para un grupo CH_2.

TABLA 12.4 FRECUENCIAS DE INFRARROJO PARA EL ALARGAMIENTO DE ALGUNOS ENLACES TÍPICOS

Tipo de enlace	Grupo	Clase de compuesto	Intervalo de frecuencia (cm^{-1})
enlaces sencillos con hidrógeno	C—H	alcanos	2.850–3.000
	=C—H	alquenos y compuestos aromáticos	3.030–3.140
	≡C—H	alquinos	3.300
	O—H	alcoholes y fenoles	3.500–3.700 (libre) 3.200–3.500 (forma puente de hidrógeno)
	O—H	ácidos carboxílicos	2.500–3.000
	N—H	aminas	3.200–3.600
	S—H	tioles	2.550–2.600
dobles enlaces	C=C	alquenos	1.600–1.680
	C=N	iminas, oximas	1.500–1.650
	C=O	aldehídos, cetonas, ésteres, ácidos	1.650–1.780
triples enlaces	C≡C	alquinos	2.100–2.260
	C≡N	nitrilos	2.200–2.400

Las bandas en la **región de huella dactilar** de un espectro IR son únicas para cada compuesto particular.

Los espectros de la ciclopentanona y de la ciclohexanona difieren en la zona de baja frecuencia, o **región de la huella dactilar,** de 700 a 1.500 cm^{-1}. Las bandas que aparecen en esta región son el resultado de movimientos combinados de alargamiento y de flexión de los átomos, y son únicos para cada compuesto en particular.

Los espectros del 1-butanol, el ácido butanoico y la 1-butanamina ilustra las bandas de los grupos funcionales típicos para alcoholes, ácidos carboxílicos y aminas en la Figura 12.9 (pp. 372-473). De nuevo, la región de huella dactilar es única para cada compuesto, aunque todas se derivan del butano, origen de los compuestos.

EJEMPLO 12.6

Mediante la espectroscopia infrarroja, ¿cómo se podría distinguir, rápidamente, entre los isómeros estructurales alcohol bencílico y anisol?



alcohol bencílico anisol

SOLUCIÓN El espectro infrarrojo del alcohol bencílico mostrará una banda para O—H en la región de la frecuencia de alargamiento (de 3.200 a 3.700 cm^{-1}); el espectro del anisol no presentará bandas en dicha región de frecuencia.

PROBLEMA 12.12 ¿Cómo se podría utilizar la espectroscopia infrarroja para distinguir entre los isómeros 1-hexino y 1,3-hexadieno?

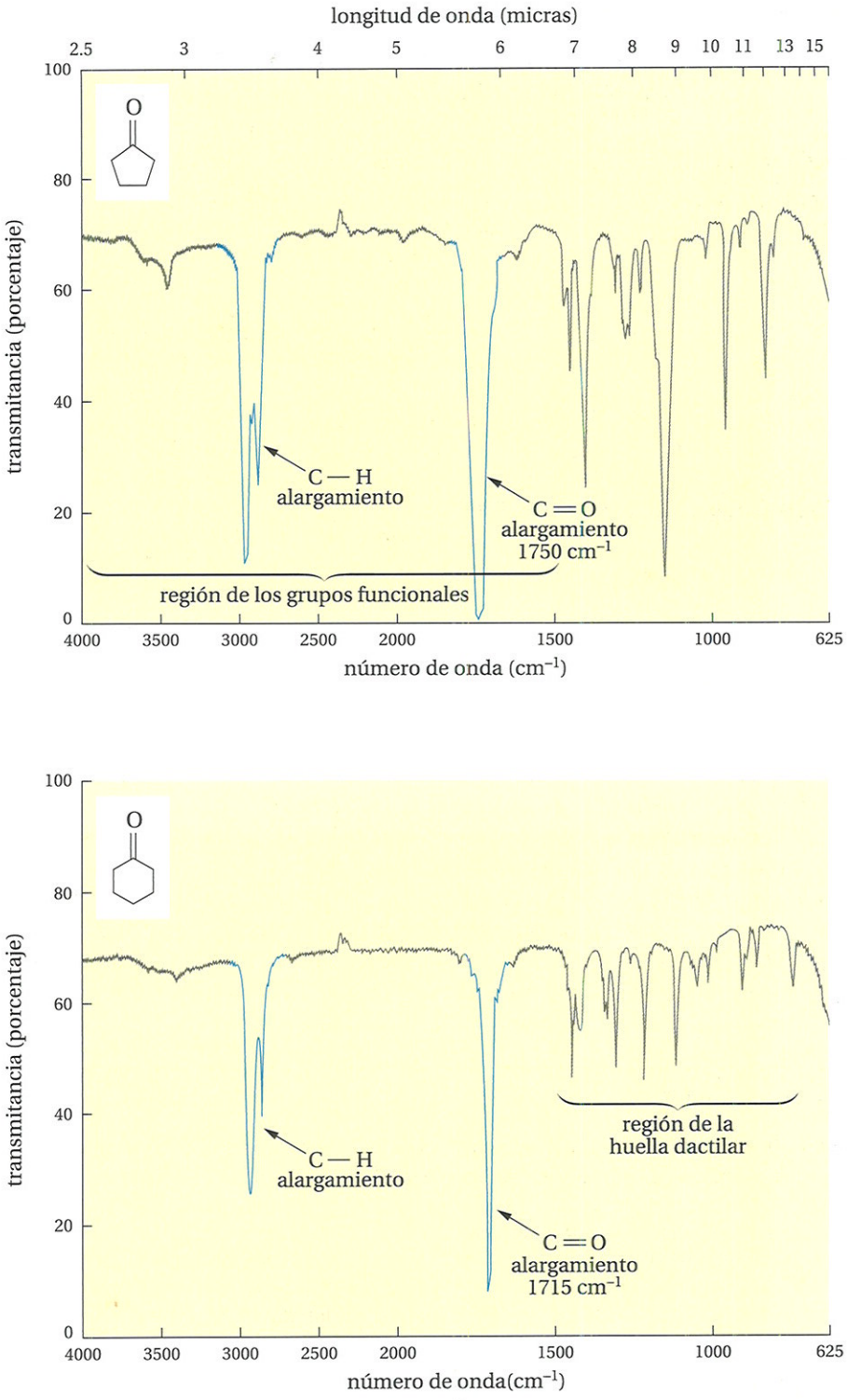
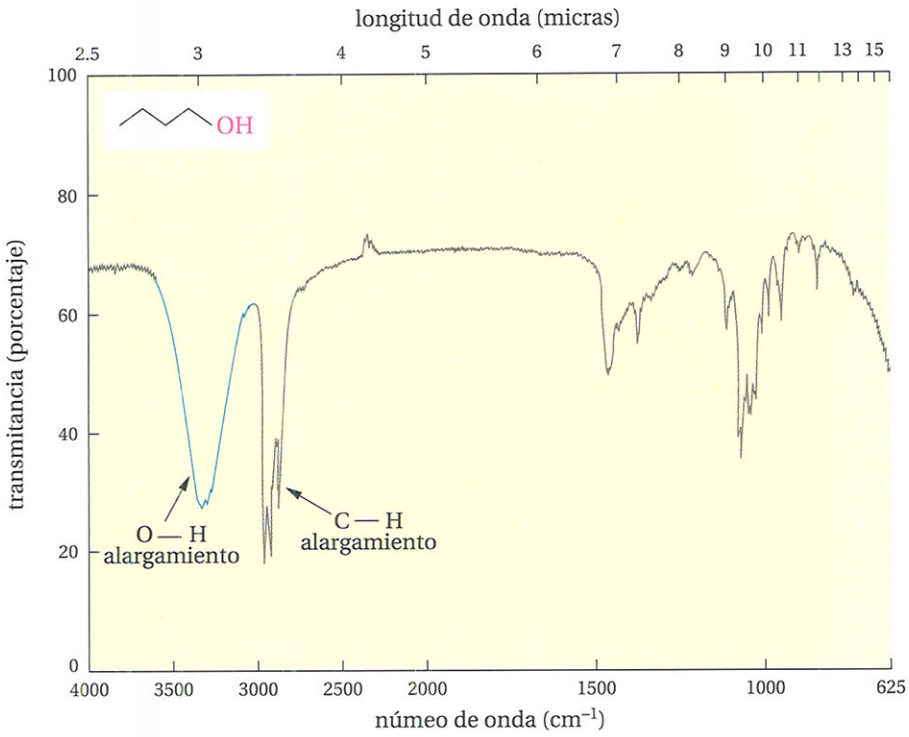


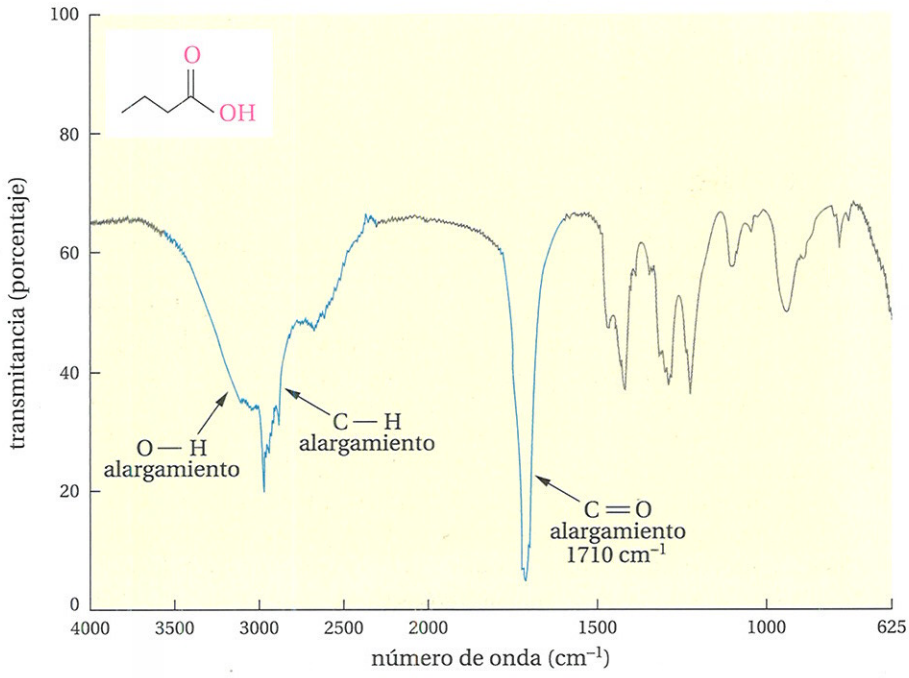
FIGURA 12.8
Espectro infrarrojo de dos cetonas semejantes. Los espectros muestran bandas semejantes en la región de los grupos funcionales, pero diferentes en la región de la huella dactilar.

FIGURA 12.9

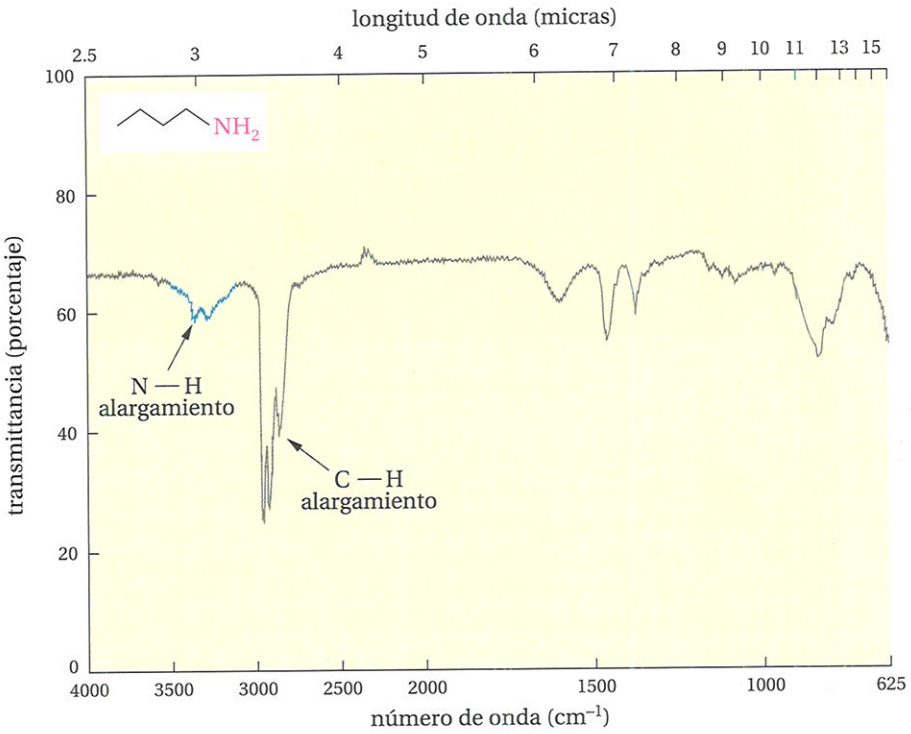
El espectro infrarrojo de (a) 1-butanol, (b) ácido butanoico y (c) 1-butanamina ilustra las bandas de los grupos funcionales típicos para alcoholes, ácidos carboxílicos, y aminas.



(a)



(b)



(c)

FIGURA 12.9
Continuación.

En resumen, los espectros infrarrojos se pueden utilizar para saber qué clases de enlaces están presentes en una molécula (al utilizar la región de los grupos funcionales) y para saber si dos sustancias son idénticas o diferentes (al utilizar la región de la huella dactilar).

12.5 Espectroscopia visible y ultravioleta

La región visible del espectro (es decir, visible al ojo humano) corresponde a la luz con longitudes de onda de 400 a 800 **nanómetros** (nm; nm = 10^{-9} metros). La luz ultravioleta tiene menor longitud de onda, entre 200 y 400 nm, mientras que la luz infrarroja tiene mayor longitud de onda, por encima de 2.500 nm. Anteriormente, las unidades que se utilizaban para el registro de estos espectros eran los **milimicrones** (mμ = 1 nm) o los **angstroms** (Å; 10 Å = 1 nm). En la Tabla 12.5 se presenta un resumen de estas unidades.

1 nanómetro (nm) = 10^{9} metros.

1 milimicrón (mμ) = 1 nm.

10 angstroms (Å) = 1 nm.

La cantidad de energía asociada con la luz es de 37 a 75 kcal/mol para la región visible y de 75 a 150 kcal/mol para la región ultravioleta (Tabla 12.1). Estas energías son mucho mayores que las que intervienen en la espectroscopia infrarroja (de 2 a 12 kcal/mol). Corresponden a la cantidad de energía necesaria para provocar el salto de un electrón de un orbital molecular completo hacia un orbital molecular vacío de mayor energía. Tales saltos de los electrones reciben el nombre de **transiciones electrónicas.**

Un **espectro ultravioleta-visible** recoge **las transiciones electrónicas,** saltos de electrones de orbitales moleculares completos a orbitales vacantes de mayor energía.

TABLA 12.3 UNIDADES PARA LOS ESPECTROS ULTRAVIOLETA-VISIBLE

visible (vis)	400–800 nm (o mμ)	4000–8000 Å
ultravioleta (uv)	200–400 nm (o mμ)	2000–4000 Å

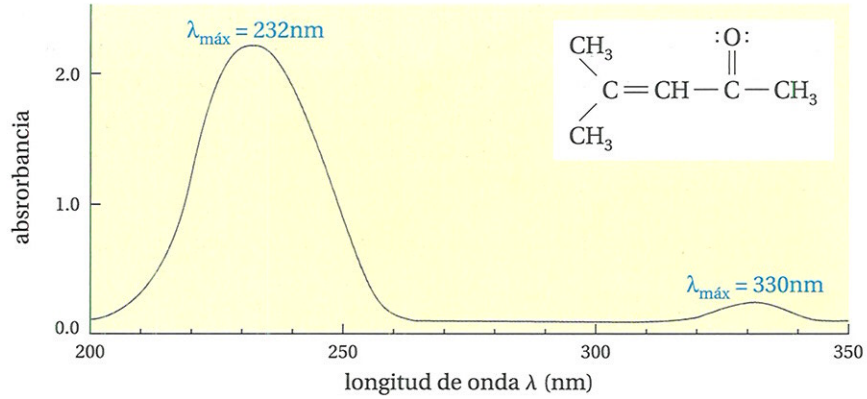


FIGURA 12.10
Espectro de absorción de 4-metil-3-penten-2-ona.

La Figura 12.10 muestra un espectro de absorción ultravioleta. De manera diferente a los espectros de infrarrojo, los **espectros visible-ultravioleta** son mucho más anchos y generalmente muestran sólo un pequeño número de picos. Los picos aparecen a la longitud de onda a la que tiene lugar la máxima absorbancia $\lambda_{máx}$. La cetona insaturada, conjugada, cuyo espectro se muestra en la Figura 12.10, presenta una absorción a $\lambda_{máx} = 232$ nm y otra absorción, mucho más débil, a $\lambda_{máx} = 330$ nm. La banda de menor longitud de onda corresponde a una transición de un electrón pi, mientras la banda de mayor longitud de onda, de menor intensidad, corresponde a una transición de los electrones no compartidos del átomo de oxígeno de carbonilo.

La **absorbancia** de una muestra de moléculas depende de la estructura molecular específica y del número de moléculas de absorción.

La intensidad de una banda de absorción se puede expresar de forma cuantitativa. La intensidad de las bandas depende de la estructura molecular en particular y también del número de moléculas que se encuentren al paso de la luz. La **absorbancia,** que es el logaritmo de la relación que hay entre la intensidad de la luz que llega a la muestra y la intensidad de la luz que sale de ella, esta representada por la ecuación:

$$A = \epsilon cl \text{ (ley de Beer)} \qquad \textbf{(12.5)}$$

en donde ϵ es la **absorbancia molar** (algunas veces recibe el nombre de **coeficiente de extinción**), c es la concentración de la solución, en moles por litro, y l es la longitud, en centímetros, de la muestra que va a ser expuesta a la luz. El valor de ϵ para los picos del espectro de un compuesto es una constante característica de esa estructura molecular en particular. Por ejemplo, los valores de ϵ para los picos del espectro de la cetona insaturada que se muestra en la Figura 12.10 son para $\lambda_{máx} = 232$ nm ($\epsilon = 12.600$) y para $\lambda_{máx} = 330$ nm ($\epsilon = 78$).

EJEMPLO 12.7

¿Cuál es el efecto de duplicar la concentración de una determinada muestra sobre el valor de A? ¿Y sobre ϵ?

SOLUCIÓN La absorbancia observada A será el doble, ya que A es directamente proporcional a c. El valor de ϵ es, en cualquier caso, constante, ya que depende de la estructura molecular, siendo independiente de la concentración

PROBLEMA 12.13 Una solución de $(CH_3)_2C{=}CH{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}CH_3$, la cetona cuyo espectro se muestra en la Figura 12.9, colocada en una celda de absorción de 1 cm, mostró un pico a $\lambda_{máx} = 232$, con una absorbancia observada de $A = 2{,}2$. Calcule la concentración de la solución mediante el valor de ϵ que aparece en el texto.

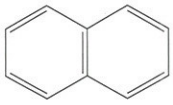
Los espectros visibles y ultravioleta son los que se utilizan con mayor frecuencia para detectar conjugaciones (p. 74). En general, las moléculas que no presentan dobles enlaces, o que sólo tienen un doble enlace, no absorben en la región visible o ultravioleta (de 200 a 800 nm). Sin embargo, los sistemas conjugados sí absorben en dicha región, y cuanto mayor sea la conjugación, mayor será la longitud de onda de absorción máxima, como puede verse en los siguientes ejemplos:

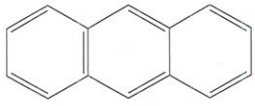
$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$
$\lambda_{máx}$=220 nm
(ϵ=20.900)

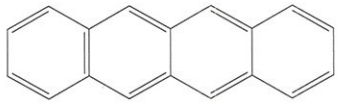
$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$
$\lambda_{máx}$=257 nm
(ϵ=35.000)

$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$
$\lambda_{máx}$=287 nm
(ϵ=52.000)

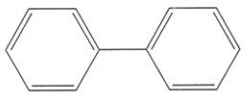

$\lambda_{máx}$ = 255 nm
(ϵ = 215)

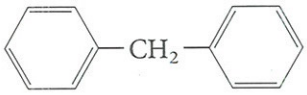

$\lambda_{máx}$ = 314 nm
(ϵ = 289)


$\lambda_{máx}$ = 380 nm
(ϵ = 9000)

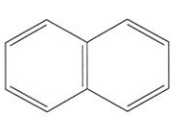

$\lambda_{máx}$ = 480 nm: un compuesto amarillo
(ϵ = 12.500)

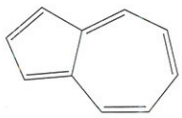
PROBLEMA 12.14 ¿Cuál de los siguientes compuestos aromáticos esperaría que absorbiera a mayor longitud de onda?





PROBLEMA 12.15 El naftaleno es incoloro, pero su isómero, el azuleno, es de color azul. ¿Cuál de los compuestos presenta la menor energía de transición de electrones pi?


naftaleno


azuleno

12.6 Espectrometría de masas

La espectrometría de masas es muy diferente de los otros tipos de espectroscopia que se estudian en este capítulo, ya que no depende de transiciones entre diferentes estados de energía. En lugar de eso, la espectroscopia de masas convierte las moléculas en iones, los ordena de acuerdo con su relación de masa a carga (m/z) y determina la cantidad relativa de cada ion presente. Una pequeña cantidad de la sustancia se introduce en una cámara de alto vacío, en donde se evapora y se bombardea con electrones de alta energía. Este bombardeo de electrones extrae un electrón de la molécula M para formar un **catión radical,** que recibe el nombre de **ion molecular** $M^{+\cdot}$ (algunas veces también recibe el nombre de **ion padre**).

El **ion molecular**, o **ion padre,** en un espectro de masas es un **catión radical,** con la misma masa pero con un electrón menos que la molécula neutra.

$$M + e^- \longrightarrow \underset{\text{ion molecular}}{M^{+\cdot}} + 2\,e^- \qquad \textbf{(12.6)}$$

El metanol, por ejemplo, forma un ion molecular de la siguiente forma:

$$e^- + CH_3\ddot{O}H \longrightarrow \underset{\substack{\text{ion molecular}\\ \text{metanol } (m/z = 32)}}{[CH_3\dot{O}H]^+} + 2\,e^- \qquad \textbf{(12.7)}$$

Este rayo de iones padre pasa ahora entre los polos de un imán muy potente, que lo desvía. El grado de desviación depende de la masa del ion. Puesto que $M^{+\cdot}$ tiene una masa idéntica a la masa de la molécula M (la masa del ion que se liberó es despreciable si se compara con la masa del resto de la molécula), *los espectrómetros de masa se pueden utilizar para determinar los pesos moleculares.*

Con frecuencia, los espectros de masas muestran un pico una o dos unidades *más altas* que el peso molecular. ¿Cómo ocurre esto? Como se recordará, el isótopo ^{13}C (una unidad de masa más alta que el ^{12}C común) presenta una abundancia natural de aproximadamente 1%. Esto trae como consecuencia que pueda aparecer un pico correspondiente a $(M+1)^{+\cdot}$ en los compuestos con carbono. La intensidad de este pico en relación con el pico de $M^{+\cdot}$ es aproximadamente de un 1,1% del número de carbonos del compuesto (debido a que la probabilidad de encontrar un átomo de ^{13}C en un compuesto es proporcional al número de átomos de carbono presentes).

PROBLEMA 12.16 Un alcano mostró un pico $M^{+\cdot}$ a m/z 114. ¿Cuál es su fórmula molecular? ¿Cómo serán las intensidades relativas de los picos 115/114?

Otros picos isotópicos también pueden ser de utilidad. Por ejemplo, el cloro consiste en una mezcla de ^{35}Cl (75%) y ^{37}Cl (25%), y el bromo consiste en una mezcla 50:50 de ^{79}Br y ^{81}Br. Entonces, un monocloroalcano mostrará dos picos para el ion padre, separados por dos unidades de masa y con una relación de intensidades de 3:1. Los bromocloroalcanos también mostrarán dos picos para el ion padre, alejados dos unidades de masa y con una relación de intensidades de 3:1. Los monobromoalcanos también mostrarán dos picos para el ion padre, alejados dos unidades de masa, pero su relación de intensidades será de 1:1. Estos picos isotópicos se pueden utilizar para obtener información estructural, como en el caso del siguiente ejemplo.

EJEMPLO 12.8

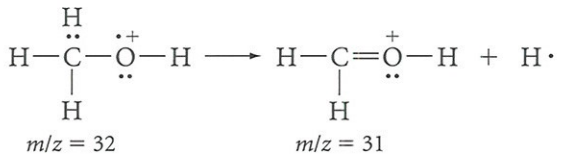
Un bromoalcano muestra dos picos para el ion padre, con la misma intensidad, a *m/z* 136 y 138. Deduzca su fórmula molecular.

SOLUCIÓN Debe estar presente solamente un Br (el peso molecular no es lo suficientemente alto como para dos bromos). Al restar 136–39 (o bien 138–81), se obtiene 57, que corresponde a la masa de carbonos e hidrógenos. Si se divide 57 entre 12 (la masa del carbono), se obtiene 4, y restan 9 unidades de masa, que corresponden a los hidrógenos. La fórmula molecular es C_4H_9Br.

PROBLEMA 12.17 Un compuesto que únicamente contiene C, H y Cl muestra picos para el ion padre a *m/z* 74 y 76 en una proporción 3:1. Sugiera estructuras posibles para el compuesto.

Si el bombardeo con los electrones posee suficiente energía, además de producirse los iones padre, se producirán algunos fragmentos que reciben el nombre de **iones hijo.** Es decir, el ion molecular original se rompe en fragmentos más pequeños, algunos de los cuales también se ionizan en el espectrómetro y se agrupan según su relación *m/z*. Por ejemplo, un pico muy alto en el espectro de masas del metanol es el pico $M^+ - 1$ a $m/z = 31$. Este pico proviene de la pérdida de un átomo de hidrógeno a partir del ion molecular.

Los **iones hijo,** los fragmentos más pequeños que se producen cuando un ion padre se rompe, se originan según patrones típicos para ciertas estructuras moleculares.



(12.8)

El lector reconocerá este ion hijo como el formaldehído protonado, que es un carbocatión estabilizado por resonancia.

Un espectro de masas consiste, entonces, en una serie de picos con intensidad variable a diferente relación de *m/z*. En la práctica, la mayoría de los iones tienen una sola carga ($z = 1$), de modo que podemos obtener fácilmente sus masas *m*. En la Figura 12.11 se muestra un espectro de masas según lo imprime un ordenador acoplado

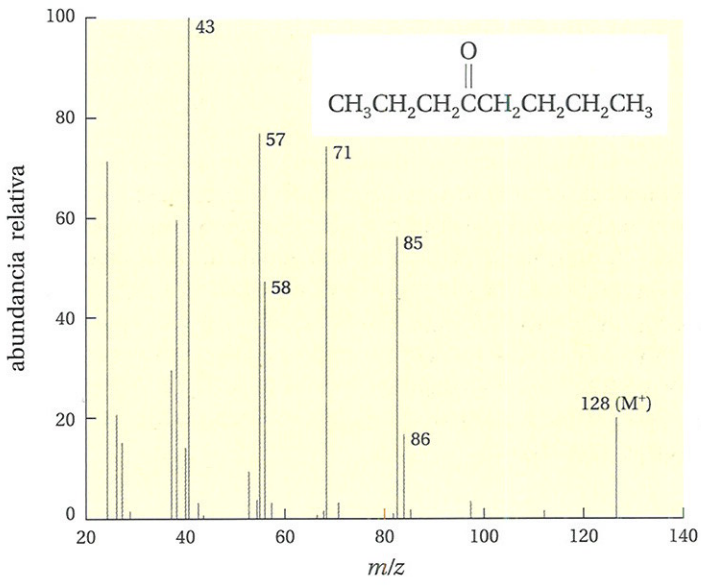


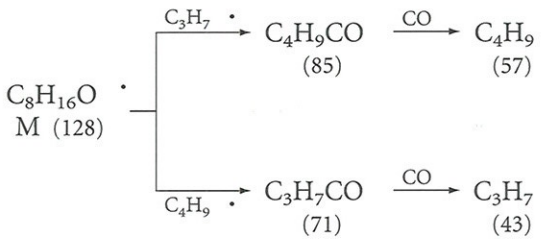
FIGURA 12.11
Espectro de masas de la 4-octanona.

a un espectrómetro de masas. Se trata del espectro de masas de una cetona típica, la 4-octanona. El pico a $m/z = 128$ es el de mayor masa en el espectro y corresponde al peso molecular de la cetona. Además, podemos observar algunos picos prominentes que corresponden a los iones hijo. Por ejemplo, los picos a $m/z = 85$ y $m/z = 71$ corresponden por su masa a $C_4H_9CO^+$ y $C_3H_7CO^+$, respectivamente. Esto sugiere que la ruptura del enlace carbono–carbono adyacente al grupo carbonilo constituye una ruta sencilla de fragmentación del ion padre. Las rutas de fragmentación iónica dependen de la estructura del ion, y la interpretación de los patrones de fragmentación de los espectros puede proporcionar información importante sobre la estructura molecular.

EJEMPLO 12.9

El pico de mayor intensidad (que recibe el nombre de *pico base*) en la Figura 12.11 corresponde a $m/z = 43$. Sugiera cómo se forma.

SOLUCIÓN Este pico corresponde al valor de m/z para $C_3H_7^+$, lo que sugiere que el ion hijo $C_3H_7CO^+$ pierde monóxido de carbono, y forma $C_3H_7^+$. Esta explicación resulta más lógica si consideramos que el espectro también presenta un pico intenso a $m/z = 57$, que corresponde al proceso análogo para $C_4H_9CO^+$. Podemos resumir estas conclusiones según el siguiente "árbol familiar" de los iones:



PROBLEMA 12.18 ¿Cuáles serían las semejanzas y las diferencias entre el espectro de masas de la 4-heptanona y el espectro de masas de la Figura 12.11?

MALDI (espectrometría de masa láser de desorción/ionización) y **ESI** (ionización electrospray) son dos técnicas de espectrometría de masas modernas para el análisis de grandes biomoléculas.

Hasta hace poco, las grandes biomoléculas, como las proteínas, no podían estudiarse mediante la espectrometría de masas (MS) debido a que estas moléculas polares grandes no son volátiles y son difíciles de convertir a iones moleculares gaseosos. Las técnicas más modernas, como la espectrometría de masa láser de desorción/ionización asistida por matriz (**MALDI**) y la ionización electrospray (**ESI**), han resuelto este problema. Con frecuencia, la técnica MALDI-MS produce un ion molecular con una carga positiva. Así, la relación m/z para el ion molecular proporciona el peso molecular de la molécula.

Los iones moleculares producidos por ESI-MS se forman típicamente por la adición de protones (H^+) a la molécula, originando iones con más de una carga positiva. Los iones, en consecuencia, presentan una pequeña relación masa a carga (m/z), típica de pequeñas moléculas, lo que representa una ventaja, ya que los espectrómetros de masas son más sensibles en este rango. Para la misma molécula, se forman iones moleculares con diferentes cargas, como se observa en el espectro ESI-MS de la cadena α de la hemoglobina humana (Figura 12.12)*. ESI-MS se ha empleado para estudiar un amplio rango de macromoléculas, que incluye proteínas, ADN, polímeros sintéticos y fullerenos. Incluso los complejos no covalentes producen iones intactos, de manera que las interacciones ADN-fármaco y otros complejos biológicamente interesantes se pueden estudiar empleando esta técnica.

*El peso molecular se determina a partir de la relación matemática de los picos de los iones. Para más detalles sobre ESI-MS, véase Hofstadler, S.A.; Bakhtiar, R.; Smith, R. D., "Electrospray Ionization Mass Spectrometry", *J. Chem. Educ.* **1996**, 73, A82-A88.

Las clases de espectroscopia que se han descrito aquí son de uso común en los laboratorios de investigación. Con instrumentos modernos se puede obtener cualquier tipo de espectro en un tiempo que varía desde unos minutos hasta una hora, incluido el tiempo para la preparación de la muestra. La interpretación de los espectros puede necesitar más tiempo, de forma que los investigadores con gran experiencia pueden deducir, con frecuencia, la estructura de moléculas complejas en un tiempo relativamente corto sólo con analizar sus espectros.

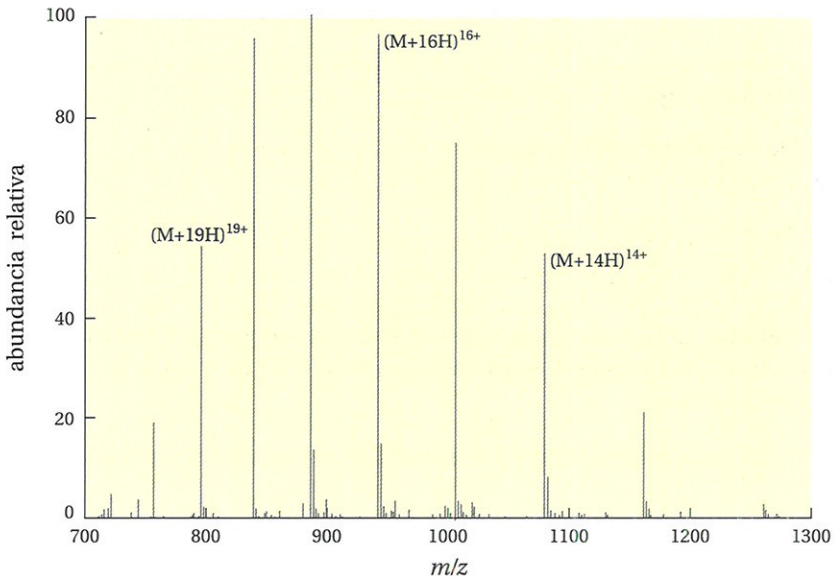


FIGURA 12.12
Espectro ESI-MS de la cadena α de la hemoglobina humana. Reproducido con permiso de *Journal of Chemical Education*, Vol. 73 No. 4, 1996, pp. A82–A88; copyright © 1996, Division of Chemical Education, Inc.

PROBLEMAS ADICIONALES

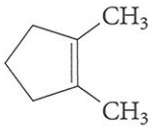
Espectrometría de RMN de ^1H

12.19 Dibuje la estructura de los compuestos con cada una de las siguientes fórmulas moleculares que mostrarían sólo un pico en el espectro de RMN de ^1H protónica.

a. C_6H_{12}. **b.** C_3H_6C. **c.** $C_{12}H_{18}$. **d.** C_6H_6. **e.** C_5H_{12}. **f.** C_2H_6S.

12.20 Diga cuántos tipos de núcleos de ^1H diferentes se hallan en:

a. $(CH_3)_3C—CH_2CH_3$. **b.** $CH_3CH_2NHCH(CH_3)_2$.

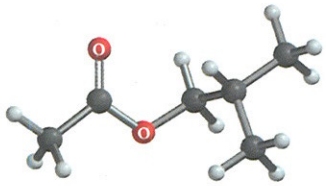
c. 

d. $H_3C—\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}CH_2CH_3$

12.21 El espectro de RMN de ^1H de un compuesto C_4H_9Br consiste en un solo pico muy fino. ¿Cuál es su estructura? El espectro de uno de los isómeros de este compuesto consiste en un doblete a δ 1,90 y un doblete a δ 0,9 cuyas áreas relativas son 2:1:6. ¿Cuál es su estructura?

12.22 Prediga el espectro de RNM de ^1H del acetato de isobutilo (modelo de bolas y barras mostrado debajo):

$$CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}—OCH_2CH(CH_3)_2$$

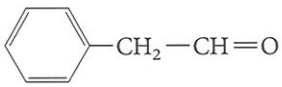
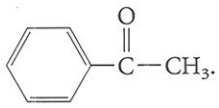


12.23 Los desplazamientos químicos de los núcleos de ^1H de 2,2-dimetilpropano y TMS son δ 0,95 y δ 0,0, respectivamente. A partir de estos datos, ¿podría concluir algo sobre la electronegatividad relativa del carbono y el silicio?

12.24 ¿Cómo se podría distinguir entre los siguientes pares de isómeros mediante la espectroscopia de RMN de ^1H?

a. CH_3CCl_3 y $CH_2ClCHCl_2$. **b.** $CH_3CH_2CH_2OH$ y $(CH_3)_2CHOH$.

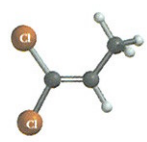
c. $CH_3—\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}—OCH_3$ y $H—\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}—OCH_2CH_3$.

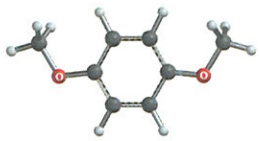
d.  y 

12.25 La Figura 12.13 muestra el espectro de RMN de ^1H del *p*-toluato de metilo. Dibuje la estructura y determine, todo lo que pueda, qué hidrógenos son los responsables de cada pico (emplee la Tabla 12.2).

12.26 Mediante la información proporcionada en la Tabla 12.2, describa el espectro de RMN de ^1H protónico de cada uno de los siguientes compuestos. Asegúrese de mostrar todos los patrones de desdoblamiento.

a. $(CH_3)_2CH—\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}—H$. **b.** $CH_3CH_2OCH(CH_3)_2$.

c. 

d. 

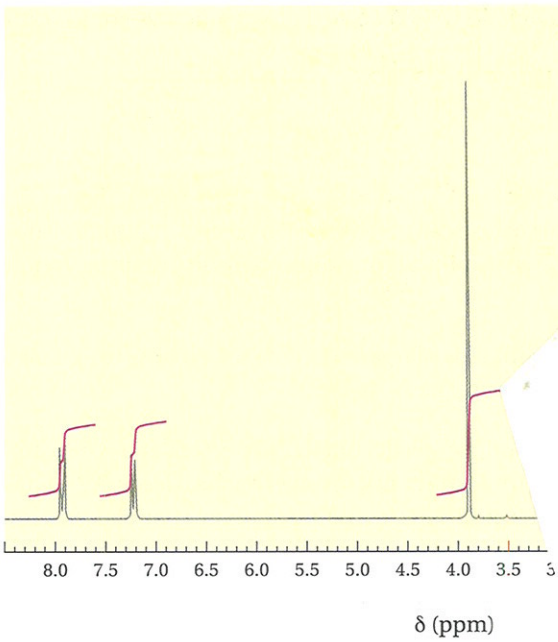
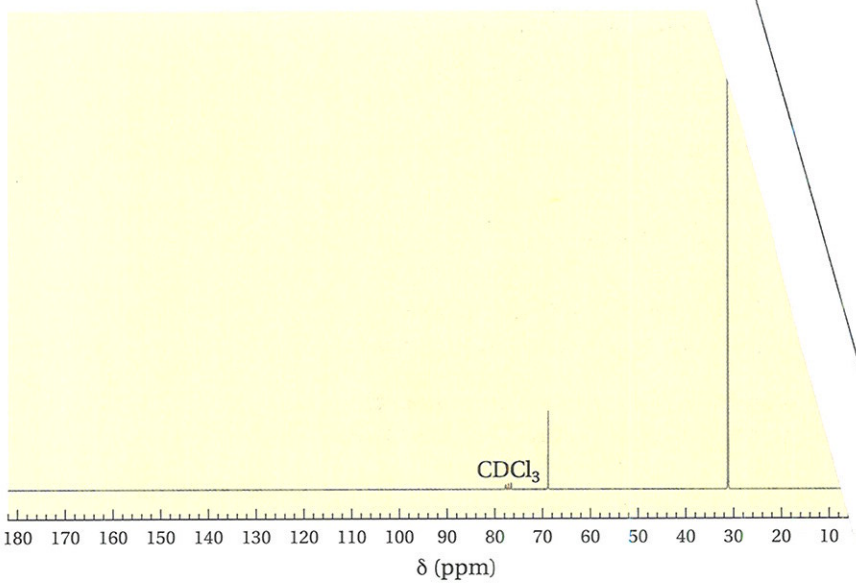


FIGURA 12.13
Espectro de RMN de ^{1}H del *p*-toluato de metilo.

Espectrometría de RMN de ^{13}C

12.27 Se sabe que un compuesto es un anisol de met
(—CH_3 y —OCH_3) del anillo aromático. El espec
aspecto tendrá el espectro de RMN de ^{1}H?

12.28 Dibuje las estructuras de los cuatro alcoholes isom
proporciona el espectro de RMN de ^{13}C mostrado
isómeros tienen el mismo número de picos (4) en s
estructuras? ¿Cómo se podría emplear un espectro ^{13}C



NOMB RE

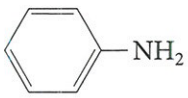
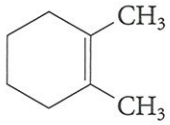
A) MuyBueno 5 Ptos B) Bueno 4 Ptos. C) Suficiente 3 Ptos.
Según su análisis el expositor merece:

	A	B	C

sustituyentes
nero es? ¿Qué

ué isómero
los cuatro
s son sus

12.29 ¿Cuántos picos existirán en el espectro de RMN de ^{13}C desacoplado de cada uno de los siguientes compuestos?

a. $CH_3CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$ **b.**  **c.** 

Espectrometría infrarroja

12.30 Un compuesto C_3H_6O no presenta bandas en la región infrarroja cercana a 3.500 o 1.720 cm^{-1}. ¿Qué estructuras se pueden eliminar a partir de estos datos? Sugiera una estructura posible y diga cómo se puede determinar si es la correcta.

12.31 Mediante el empleo de la Tabla 12.4, deduzca el orden de facilidad de alargamiento de los enlaces C—H en los alcanos, alquenos y alquinos. Sugiera una explicación para el orden que se observa.

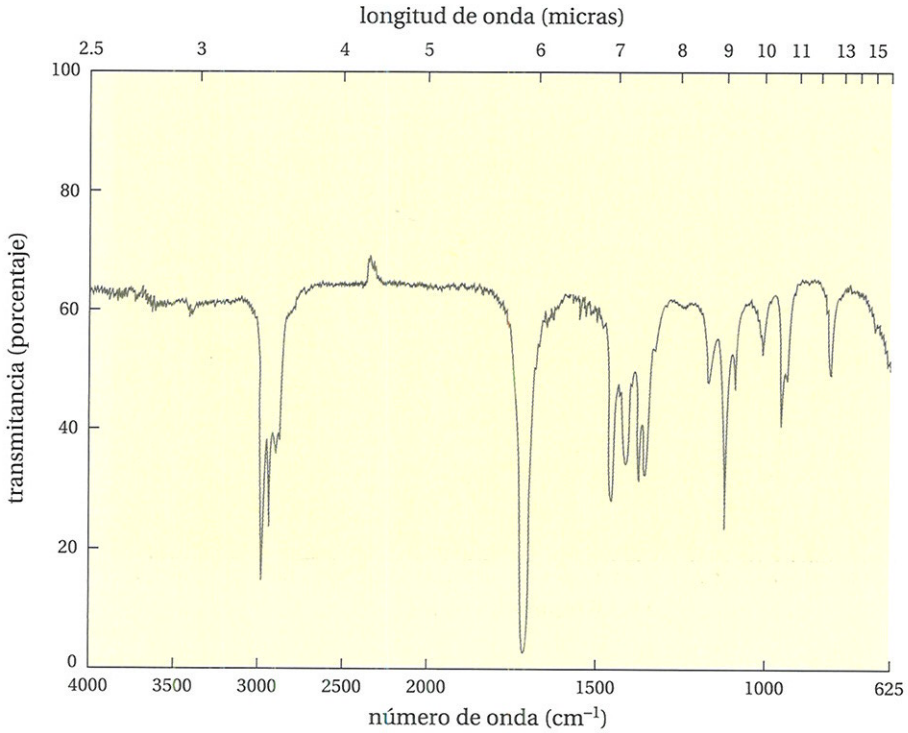
12.32 Una disolución muy diluida de etanol en tetracloruro de carbono muestra una banda estrecha a 3.580 cm^{-1} en el infrarrojo. Según se concentra más la solución, aparece una banda nueva, más ancha, desde 3.250 hasta 3.350 cm^{-1}. Al final, la banda estrecha desaparece y es remplazada totalmente por la banda ancha. Explique este hecho.

12.33 Las figuras 12.15, 12.16, 12.17 y 12.18 muestran el espectro infrarrojo de cuatro compuestos: ácido hexanoico, 1-pentanol, ciclohexano y 3-pentanona. Identifique cada compuesto con su espectro correspondiente, indicando qué bandas de IR se han empleado en la determinación.

12.34 ¿Cuáles serán las características comunes de los espectros infrarrojos de los siguientes compuestos, y en qué se diferencian sus espectros?

$$H_2C=CHCHCH_3 \quad (OH) \qquad \text{y} \qquad CH_3CH=CHCH_2CHCH_3 \quad (OH)$$

FIGURA 12.15



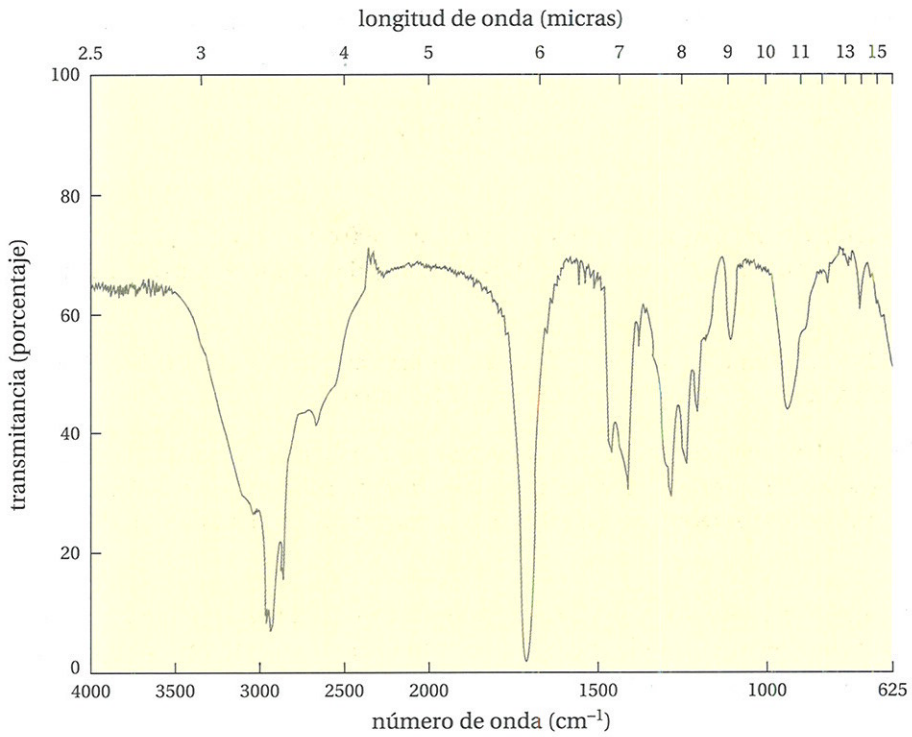


FIGURA 12.16

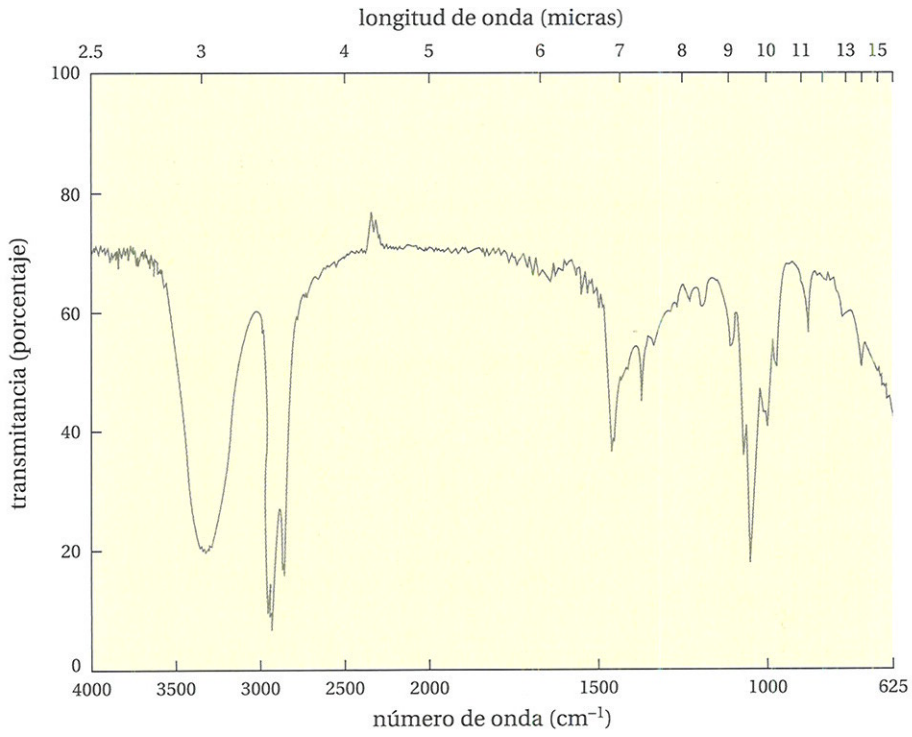
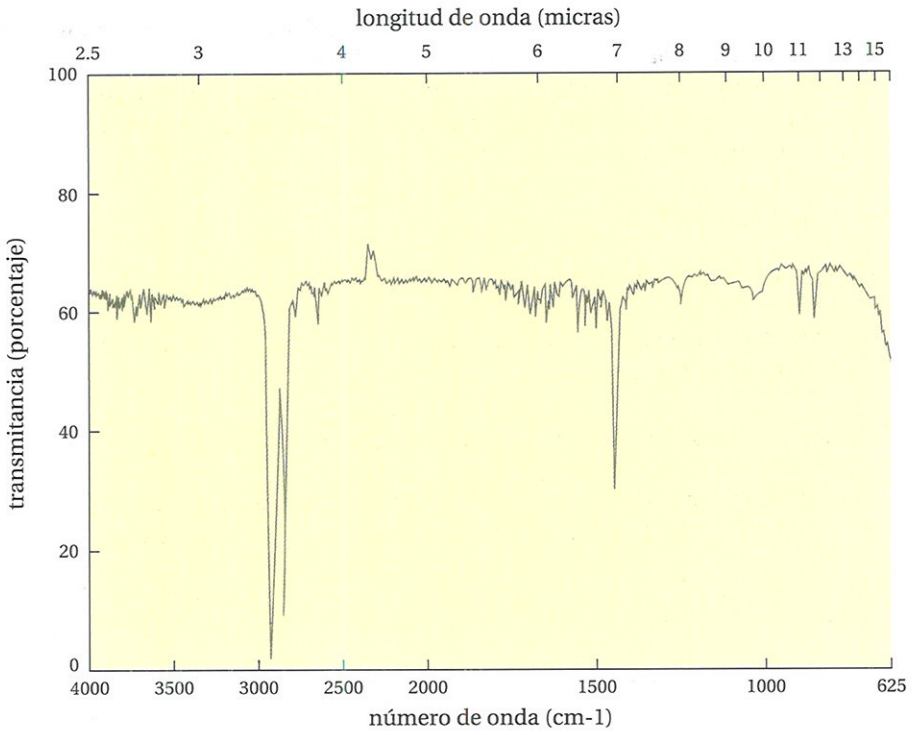


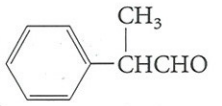
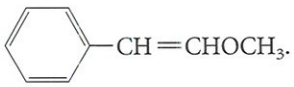
FIGURA 12.17

FIGURA 12.18



12.35 ¿Cómo se podría emplear la espectroscopia infrarroja para distinguir entre los siguientes pares de compuestos?

a. $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH{=}CH_2$ y $CH_3\overset{\displaystyle OH}{\overset{\|}{C}}HCH{=}CH_2$.

b.  y 

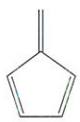
c. $(CH_3CH_2)_3N$ y $(CH_3CH_2CH_2)_2NH$.

12.36 Se realiza la oxidación del 1-octanol con CCP para obtener octanal (Ecuación 7.38). ¿Cómo utilizaría la espectroscopia infrarroja para saber si la reacción se ha completado y que el producto está libre de materia prima?

Espectroscopia ultravioleta-visible

12.37 ¿Cuál de los siguientes compuestos es probable que no absorba radiación ultravioleta en el intervalo de 200 a 400 nm?

a. CH3CH2CH2CH2OH. **b.**  **c.** 

d. $CH_3OCH_2CH_2CH_3$. **e.**  **f.** $H_2C{=}CHCH{=}CHCH_3$.

12.38 Los aldehídos insaturados $CH_3(CH{=}CH)_nCH{=}O$ muestran espectros de absorción ultravioleta que dependen del valor de *n;* los valores de $\lambda_{máx}$ son 220, 270, 312 y 343 nm, según *n* varía de 1 a 4. Dé una explicación.

12.39 El valor de $\lambda_{máx}$ para el *cis*-1,2 difenileteno (280 nm) aparece a una longitud de onda más corta que para el *trans*-1,2-difenileteno (295 nm). Sugiera una explicación.

12.40 Se tiene la sospecha de que una muestra de metilciclohexano está contaminada con tolueno, del cual se ha obtenido por hidrogenación. A 261 nm, el tolueno tiene una absortividad molar de $\epsilon = 224$, mientras que el metilciclohexano no absorbe a dicha longitud de onda ($\epsilon = 0$). Un espectro ultravioleta del metilciclohexano contaminado (obtenido en una celda de 1,0 cm) muestra una absorbancia $A = 0{,}65$ a 261 nm. Calcule la concentración del tolueno en el metilciclohexano.

Espectrometría de masas

12.41 Escriba la fórmula para el ion molecular del 1-pentanol.

12.42 El espectro de masas del 1-butanol muestra un pico intenso para un ion hijo a $m/z = 31$. Explique cómo se puede formar este pico.

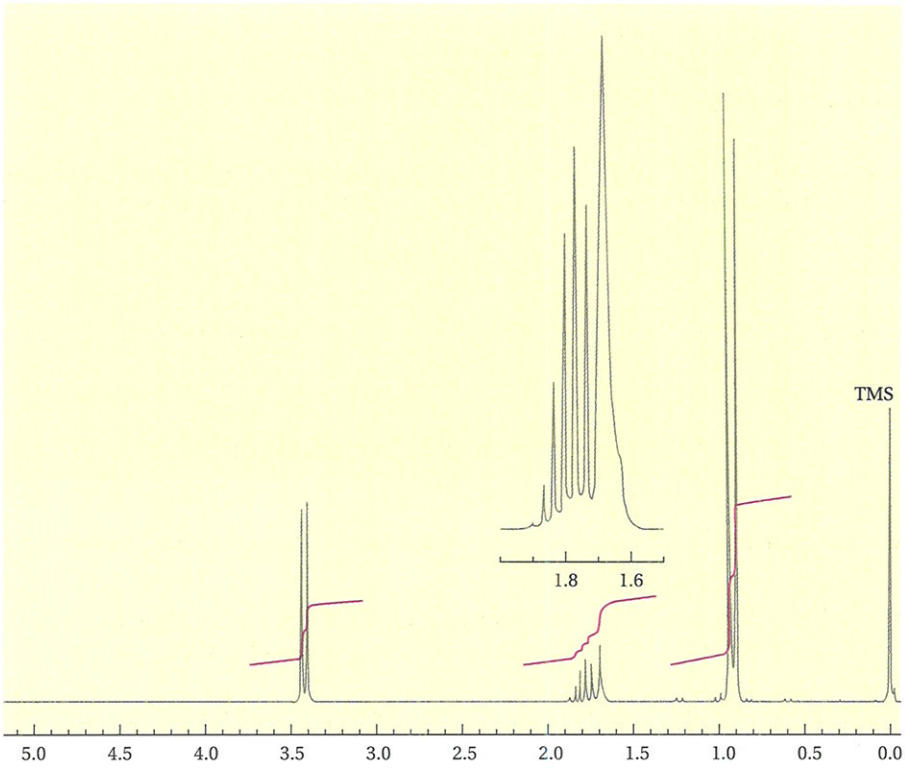
Resolución de problemas con más de un método de espectrometría

12.43 Un compuesto, el $C_5H_{10}O$, muestra una intensa banda infrarroja a 1.725 cm^{-1}. Su espectro de RMN de ^1H consiste en un cuartete a δ 2,7 y un triplete a δ 0,9 con áreas relativas 2:3. ¿Cuál es su estructura?

12.44 Un compuesto, el $C_5H_{10}O_3$, muestra una fuerte banda infrarroja a 1.745 cm^{-1}. Su espectro de RMN de ^1H consiste en un cuartete a δ 4,15 y un triplete a δ 1,20 con áreas relativas 2:3. ¿Cuál es su estructura correcta?

12.45 Un compuesto A, $C_4H_{10}O$, se oxida con CCP (véase Sección 7.12) a un compuesto B, C_4H_8O, que da positivo en el test de Tollen, presentando una intensa banda IR a 1.725 cm^{-1}. El espectro de RMN de ^1H del compuesto A se muestra en la Figura 12.19. ¿Cuáles son las estructuras de los compuestos A y B?

12.46 Un alcohol, $C_5H_{12}O$, muestra un pico para un ion hijo a $m/z = 59$. Un alcohol isomérico no muestra un ion hijo a $m/z = 59$, sino que muestra un pico a $m/z = 45$. Sugiera las estructuras posibles de cada isómero. ¿Cómo se podrían confirmar estas estructuras mediante la espectroscopia de RMN de ^1H¿ ¿Y con la espectroscopia de RMN de ^{13}C?



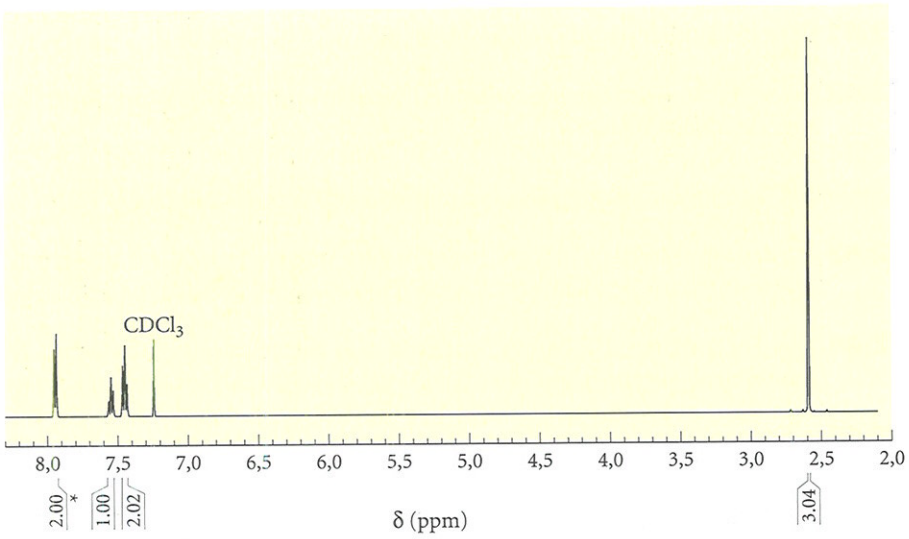
Compuesto A

FIGURA 12.19
Espectro de RMN de ^1H de un compuesto A (Problema 12.45)

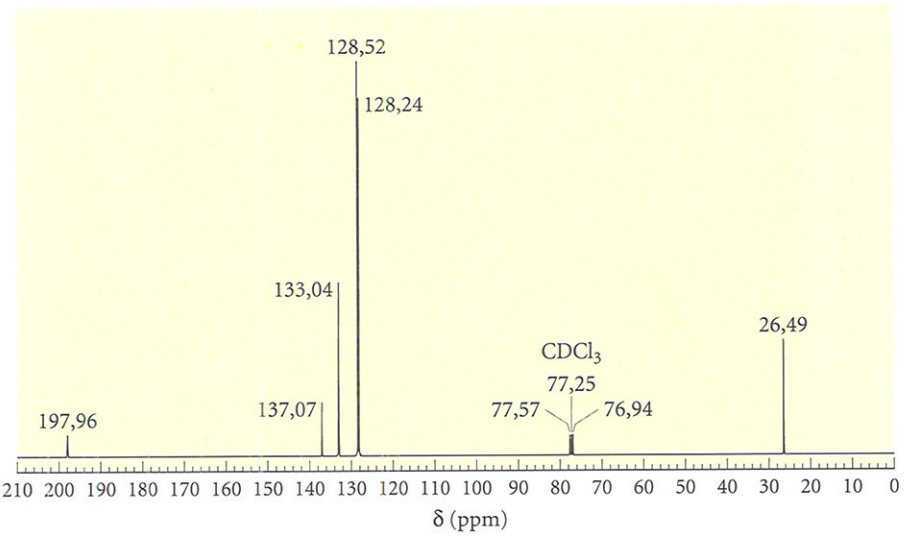
12.47 Un hidrocarburo muestra un pico de un ion padre en su espectrometría de masas a $m/z = 102$. Su espectro de RMN de ^1H muestra picos a δ 2,7 y δ 7,4 con áreas relativas 1:5. ¿Cuál es la estructura correcta?

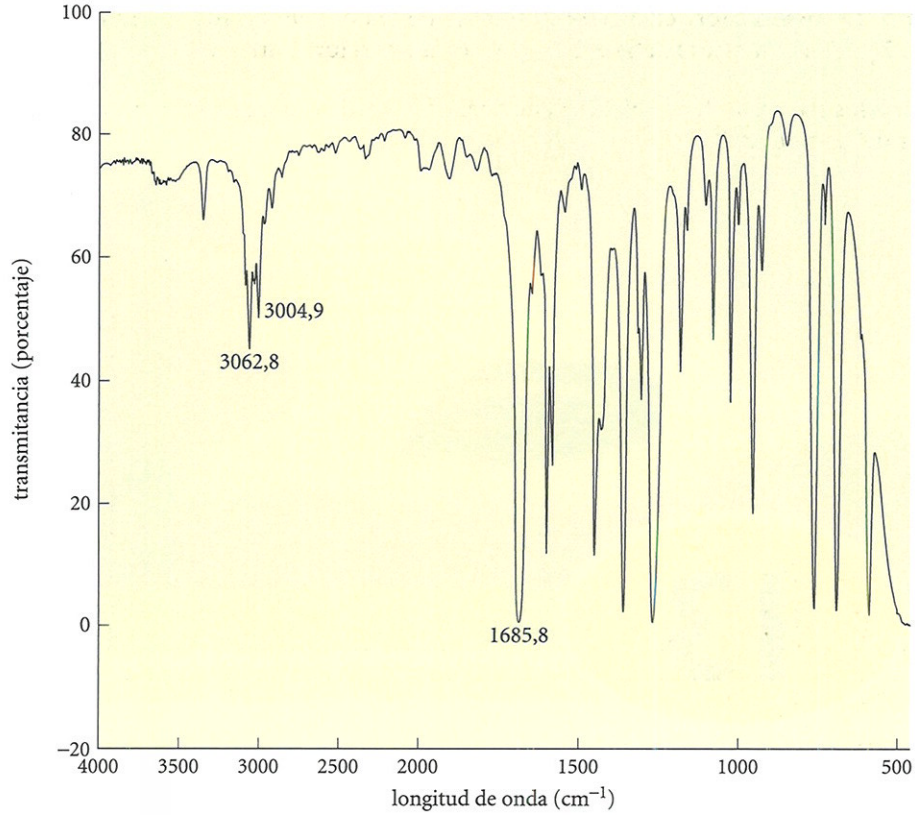
12.48 Debajo (Figura 12.20) se muestran los espectros de RMN de ^1H, de RMN de ^{13}C, de IR y de masas del compuesto C_8H_8O. ¿Cuál es la estructura del compuesto?

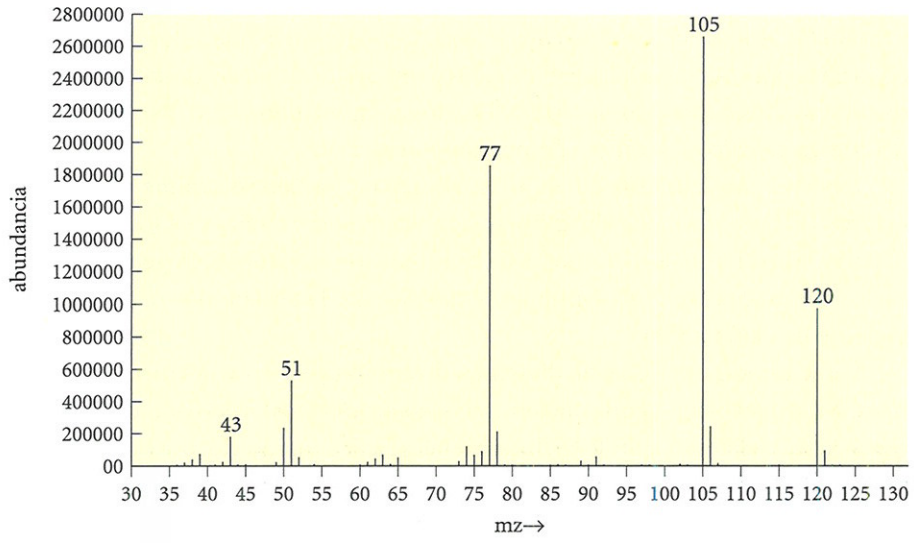
FIGURA 12.20

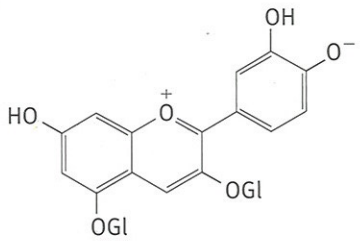


*Números de integración (número relativo de protones).




100
80
60
40
20
0
−20
transmitancia (porcentaje)
3004,9
3062,8
1685,8
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
longitud de onda (cm−1)


2800000
2600000
2400000
2200000
2000000
1800000
1600000
1400000
1200000
1000000
800000
600000
400000
200000
00
abundancia
105
77
120
51
43
30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130
mz→



Gl = glucosa

El color rojo de las rosas es debido a una antocianina (p. 395).



13

Compuestos heterocíclicos

13.1 Piridina: Enlace y basicidad
13.2 Sustitución en la piridina
13.3 Otros heterociclos de seis componentes
13.4 Heterociclos de cinco componentes: Furano, pirrol y tiofeno
13.5 Sustitución electrofílica en el furano, el pirrol y el tiofeno
13.6 Otros heterociclos de cinco componentes: Azoles
UNAS PALABRAS ACERCA DE
Las porfirinas: ¿Qué hace que la sangre sea roja y la hierba verde?
13.7 Anillos fundidos, heterociclos de cinco componentes: Indoles y purinas
UNAS PALABRAS ACERCA DE
La morfina y otras drogas con contenido en nitrógeno

Los **heterociclos** constituyen la mayor clase de compuestos orgánicos. De hecho, muchos productos naturales y la mayoría de medicamentos contienen anillos heterocíclicos. Los colores de las flores y las plantas, los antibióticos conocidos por todos como penicilinas, los compuestos que transportan el oxígeno que respiramos hasta los órganos vitales, y los componentes del ADN responsables del código genético son todos compuestos heterociclos.

Desde el punto de vista de la química orgánica, los **heteroátomos** son átomos distintos al carbono o al hidrógeno, que pueden estar presentes en los compuestos orgánicos. Los heteroátomos más comunes son oxígeno, nitrógeno y azufre. En los compuestos heterociclos, uno o más de estos heteroátomos reemplazan al carbono en algún anillo.

Los heterociclos se pueden dividir en dos subgrupos: no aromáticos y aromáticos. Ya se han visto algunos heterociclos no aromáticos —el óxido de etileno y otros éteres cíclicos (Capítulo 8), hemiacetales cíclicos como glucosa (Capítulo 9), ésteres cíclicos llamados lactosas (Capítulo 10), y aminas cíclicas como la morfina (Capítulo 11)—. En general, estos heterociclos no aromáticos se comportan como sus análogos acíclicos y no requieren de un análisis especial.

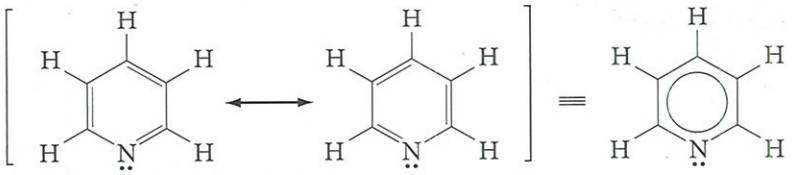
Los **heterociclos aromáticos** son muy importantes, centrándose la atención sobre ellos. Se empezará con un importante heterociclo aromático de seis componentes que contiene nitrógeno, la piridina.

13.1 Piridina: Enlace y basicidad

Los **heterociclos** son compuestos cíclicos orgánicos en los que uno o más átomos de carbono se reemplazan por **heteroátomos,** átomos distintos al C o al H.

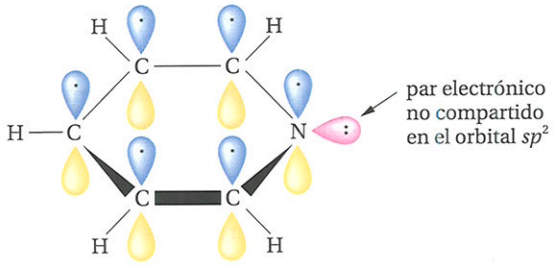
La **piridina** es un anillo bencénico en el que se ha reemplazado una unidad CH por un átomo de N.

La **piridina** tiene una estructura semejante a la del benceno, excepto porque una de las unidades CH es reemplazada por un átomo de nitrógeno. Como ocurre con el benceno, la piridina es un híbrido de resonancia de las estructuras del tipo de las de Kekulé (véase Sección 4.2).



La piridina es un híbrido de resonancia de estas dos estructuras contribuyentes

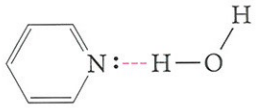
Los dibujos de los orbitales del benceno (véase Sección 4.4 y Figura 4.2) y de la piridina son semejantes. El átomo de nitrógeno, lo mismo que los carbonos, presenta hibridación sp^2, con un electrón en un orbital *p*, perpendicular al plano del anillo. De esta manera, el nitrógeno contribuye con un electrón a los seis que forman la nube aromática pi, por encima y por debajo del plano del anillo. Por otra parte, el par electrónico no compartido se encuentra en el plano del anillo (lo mismo que los enlaces C—H), en un orbital sp^2.



enlaces en la piridina

Debido a las semejanzas en los enlaces, la piridina se parece en su forma al benceno. Es plana, con una geometría casi hexagonal. Es aromática y tiende a originar reacciones de sustitución en lugar de reacciones de adición.

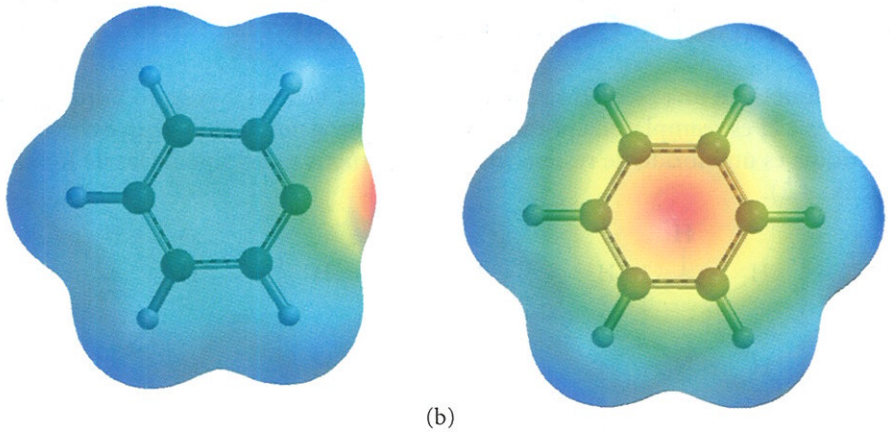
Pero la sustitución de un carbono por el nitrógeno cambia muchas de sus propiedades. Al igual que el benceno, la piridina también es miscible con la mayoría de los disolventes orgánicos pero, contrariamente al benceno, ¡la piridina también es completamente miscible con agua! Una explicación para esto se basa en su facilidad para formar puentes de hidrógeno (Sección 2.7).



Otra razón es porque la piridina es mucho más polar que el benceno. El átomo de nitrógeno es un grupo que atrae electrones, comparado con el carbono; de aquí que se presente un desplazamiento electrónico desde el anillo aromático hacia el nitrógeno, que lo vuelve parcialmente negativo y, a los carbonos del anillo parcialmente positivos (Figura 13.1). Esta polaridad aumenta la solubilidad de la piridina en disolventes polares, como el agua, y también incrementa el punto de ebullición (p.e. 115°C) en relación al benceno (p.e. 80°C).

La piridina es una base débil. Es mucho más débil que una amina alifática, principalmente debido a la diferencia en la hibridación del nitrógeno (sp^2 en la piridina y sp^3 en las aminas alifáticas). El mayor carácter *s* (1/3 *s* en la piridina, 1/4 *s* en las aminas alifáticas) significa que el par electrónico no compartido se mantiene más cercano al núcleo del nitrógeno en la piridina, lo que disminuye su basicidad.

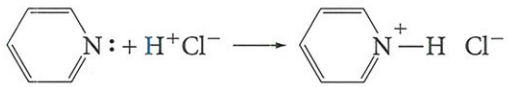
FIGURA 13.1
Mapas de potencial electrostático de (a) piridina y (b) benceno.



(a) (b)

Las **sales de piridina** se forman cuando la piridina reacciona con ácidos fuertes.

La piridina reacciona con los ácidos fuertes y forma **sales de piridinio**. Por esta razón, la piridina se utiliza frecuentemente para eliminar el ácido que se forma en algunas reacciones, por ejemplo, en la reacción de cloruro de tionilo con alcoholes (p. 220).



(13.1)

cloruro de piridinio
$pK_a = 5{,}29$

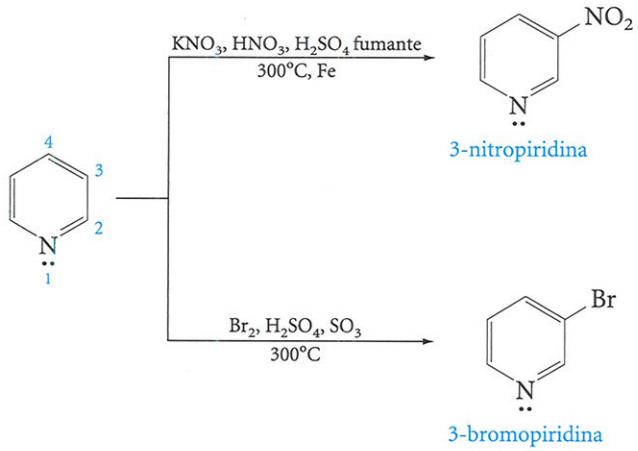
La débil basicidad de la piridina también se refleja en el valor pK_a de su ácido conjugado (cloruro de piridina) comparado con el valor pK_a de iones amonio, ácidos conjugados de aminas alifáticas (véase Tabla 11.3). La base más débil (piridina) presenta el ácido conjugado más fuerte.

PROBLEMA 13.1 Escribir una ecuación para la reacción de la piridina con:

a. ácido sulfúrico frío (H_2SO_4). b. ácido nítrico frío (HNO_3).

13.2 Sustitución en la piridina

A pesar de ser aromática, *la piridina es muy resistente a la sustitución electrofílica aromática* y reacciona solamente bajo condiciones drásticas. Por ejemplo, la nitración o la bromación requieren de temperaturas muy elevadas y de un ácido fuerte como catalizador.



(13.2)

3-nitropiridina

3-bromopiridina

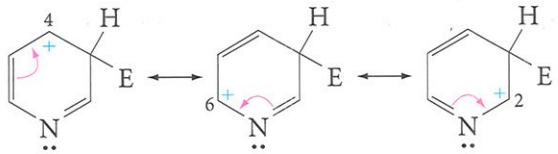
Una causa de esta baja reactividad es debida al efecto del nitrógeno de atraer electrones, lo que hace al anillo parcialmente positivo y, por lo tanto, menos susceptible al ataque de los electrófilos, los cuales son también positivos (véase Figura 13.1). Una segunda razón es que, bajo las condiciones ácidas que se requieren para estas reacciones, la mayor parte de la piridina se protona y está presente como ion piridinio, que es positivo; es menos probable que este ion sea atacado por electrófilos que la piridina neutra.

Cuando se produce una sustitución, los electrófilos atacan a la piridina principalmente en el C-3. El intermediario catónico (véase Sección 4.9) es *menos desfavorable* en este caso, porque no acomoda la carga positiva sobre el nitrógeno, que es deficiente en electrones (lo que es peor si el nitrógeno está protonado).

EJEMPLO 13.1

Dibujar todos los contribuyentes al híbrido de resonancia para el ataque electrofílico sobre el C-3 de la piridina.

SOLUCIÓN

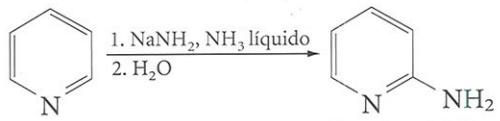


Para la sustitución sobre el C-3, la carga positiva del "ion piridinio" está deslocalizada sobre el C-2, el C-4 y el C-6, pero nunca sobre el nitrógeno.

PROBLEMA 13.2 Repetir el Ejemplo 13.1, pero para la sustitución electrofílica sobre el C-2 o el C-4 de la piridina. Explicar por qué se prefiere la sustitución sobre el C-3.

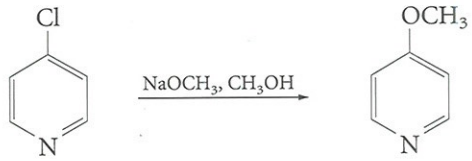
Aunque presenta resistencia a la sustitución electrofílica, la piridina reacciona por **sustitución nucleofílica aromática**. El anillo piridínico es parcialmente positivo (debido a la atracción electrónica del nitrógeno) y, por lo tanto, puede ser atacado por nucleófilos. A continuación se muestran dos ejemplos:

En la reacción de **sustitución nucleofílica aromática** de la piridina, un nucleófilo desplaza un ion hidruro o haluro del anillo aromático.



2-aminopiridina

(13.3)



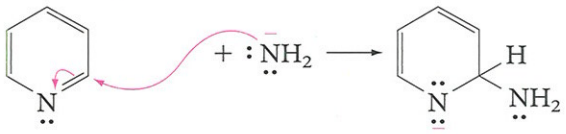
4-cloropiridina 4-metoxipiridina

(13.4)

EJEMPLO 13.2

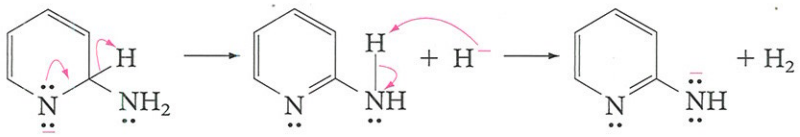
Escribir un mecanismo para la Ecuación 13.3.

SOLUCIÓN El ataque del ion amida al C-2 produce un intermediario aniónico, con la carga negativa principalmente sobre el nitrógeno.

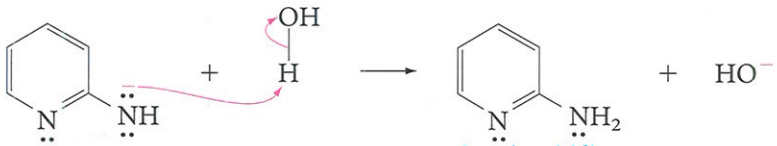


Se puede pensar que es como la adición nucleofílica sobre un enlace C=N, semejante a la adición de nucleófilos sobre un enlace C=O (Sección 9.6).

Para recuperar la aromaticidad se desplaza un ion hidruro. Entonces, el hidruro ataca al grupo amino para formar hidrógeno gaseoso y un anión del tipo del ion amida (Ecuación 11.17).



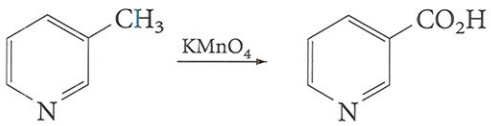
En el paso final, el agua protona al ion.



2-aminopiridina

PROBLEMA 13.3 Escribir un mecanismo para la Ecuación 13.4.

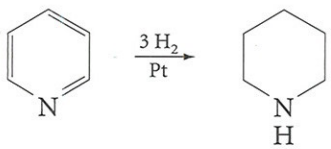
Tanto la piridina como las alquilpiridinas se encuentran en el alquitrán de hulla. La oxidación de la cadena lateral de las monometilpiridinas (llamadas **picolinas**) produce ácidos carboxílicos (véase Sección 10.7b). Por ejemplo, la 3-picolina produce **ácido nicotínico** (o **niacina**) que es una vitamina esencial en la dieta de los humanos, para evitar una enfermedad llamada *pelagra*.



3-picolina ácido nicótico

(13.5)

La piridina se puede reducir hasta la amina secundaria, totalmente saturada, llamada **piperidina**.

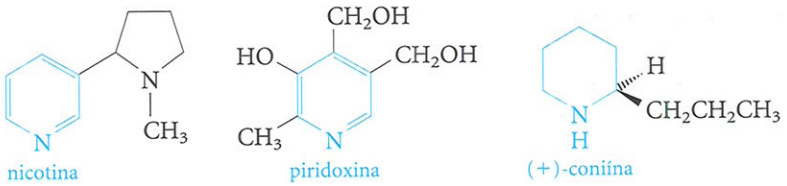


piridina piperidina

(13.6)

Tanto el anillo de la piridina como el de la piperidina forman parte de muchos productos naturales. Como ejemplos están la **nicotina** (el alcaloide principal del tabaco, se utiliza como un insecticida natural en agricultura y es muy tóxico para los humanos),

piridoxina (vitamina B_6, una coenzima) y **coniína** (el principio tóxico del veneno que tomó Sócrates, la cicuta).



PROBLEMA 13.4 La coniína de origen natural es el isómero (+), que se muestra. ¿Cuál es su configuración, *R* o *S*?

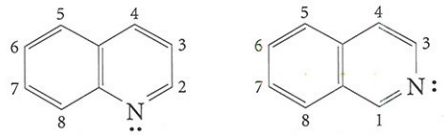
PROBLEMA 13.5 La nicotina de origen natural es el isómero (*S*)-(−). Localizar el centro estereogénico y dibujar una estructura en tres dimensiones.

PROBLEMA 13.6 La nicotina contiene dos nitrógenos, uno en un anillo de piridina, y el otro en un anillo de pirrolidina. Reacciona con *un* equivalente de HCl para formar una sal cristalina, $C_{10}H_{15}N_2Cl$. Dibujar su estructura. La nicotina también reacciona con *dos* equivalentes de HCl, para formar otra sal cristalina, $C_{10}H_{16}N_2Cl_2$. Dibujar su estructura.

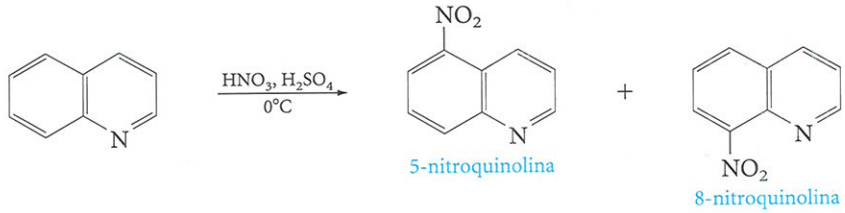
13.3 Otros heterociclos de seis componentes

El anillo de la piridina puede estar fusionado con anillos bencénicos para formar heterociclos policíclicos aromáticos. Los ejemplos más importantes los constituyen la **quinolina** y la **isoquinolina**, que son semejantes al naftaleno (Sección 4.13), pero con un N en lugar de un CH en el C-1 o el C-2.

La **quinolina** y la **isoquinolina** son análogas al naftaleno, en donde un átomo de N reemplaza un grupo CH en el C-1 o el C-2.

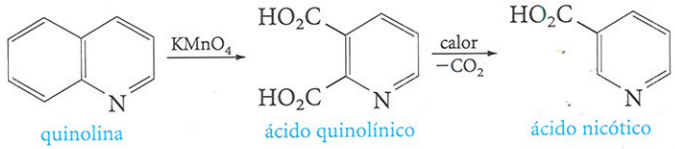


La sustitución electrofílica de estas aminas se produce en el anillo carbocíclico, lo que demuestra la inactividad de los anillos piridinoides hacia los electrófilos, si se compara con los anillos bencénicos.



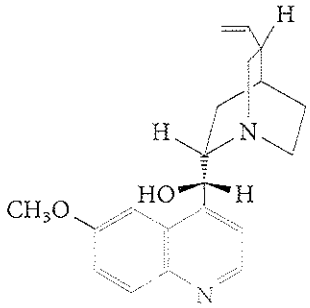
(13.7)

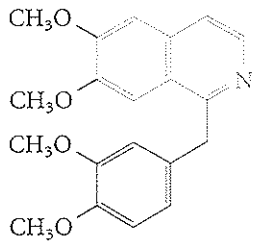
La estabilidad del anillo de piridina también queda demostrada por su resistencia a la oxidación. Así, cuando la quinolina se trata con permanganato potásico, se oxida el anillo bencénico.



(13.8)

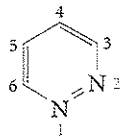
Los anillos de quinolina y de isoquinolina se encuentran en muchos productos naturales. Algunos ejemplos son, **quinina** (que se encuentra en la corteza del árbol de la cinchona y se utiliza para el tratamiento de la malaria) y **papaverina** (presente en el opio y que se utiliza como relajante muscular).

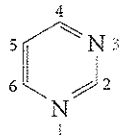

quinina

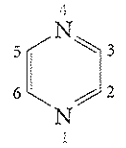

papaverina

Resulta lógico preguntarse: si al reemplazar un CH con H en un anillo bencénico obtenemos piridina, ¿se podría reemplazar más de un grupo CH del benceno por nitrógenos? La respuesta es sí. Por ejemplo, hay *tres* **diazinas.**

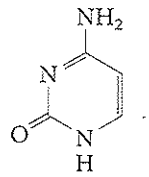
Las **diazinas** son anillos heterocíclicos de seis miembros que contienen dos nitrógenos. En las **pirimidinas,** los átomos de N se localizan en el anillo en las posiciones 1 y 3.

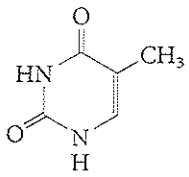

piridacina
(p.e. 208°C)

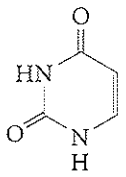

pirimidina
(p.e. 134°C)


piracina
(p.e. 118°C)

De ellas, las más importantes son las **pirimidinas,** algunos de cuyos derivados (**citosina, timina** y **uracilo**) son bases importantes en los ácidos nucleicos (ADN y ARN, véase Capítulo 18).

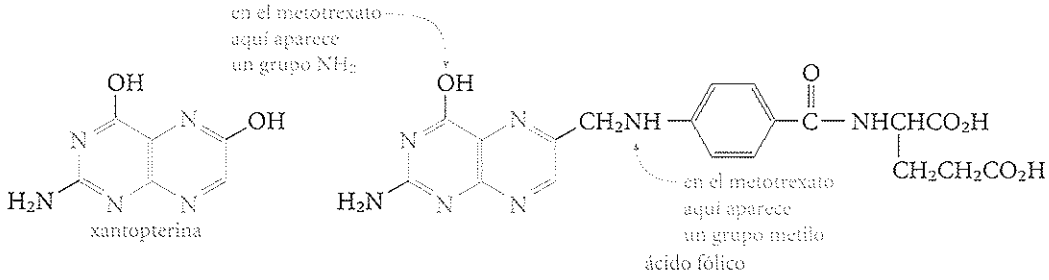

citosina


timina


uracilo

También están las triazinas y tetrazinas, pero no se conocen pentazinas ni hexazinas (aunque esta última no sería realmente un heterociclo ya que solamente estaría formada por un elemento y sería un alótropo del nitrógeno).

Asimismo, se conocen análogos del naftaleno con más de un nitrógeno. El anillo de **pteridina,** con nitrógenos que reemplazan el C-1, el C-3, el C-5 y el C-8 del naftaleno, está presente en muchos productos naturales, como en la **xantopterina,** que es el pigmento de las alas de las mariposas y en el **ácido fólico,** vitamina que sirve para la formación de la sangre. El análogo del ácido fólico, pero con un grupo NH_2 en lugar del grupo OH, sobre el anillo de la pteridina, y con un grupo metilo sobre el primer nitrógeno de la cadena lateral, se utiliza en la quimioterapia del cáncer (recibe el nombre de **metotrexato**).



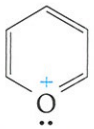
xantopterina

ácido fólico

En resumen, los heterociclos de seis componentes con nitrógeno (uno o más) en lugar de grupos CH en el anillo bencénico, también son aromáticos. Cada átomo de nitrógeno contribuye con un electrón al sistema aromático 6π. Los nitrógenos también son básicos, a causa del par electrónico localizado en el plano del anillo. El nitrógeno, por su capacidad para atraer electrones, desactiva el anillo hacia la sustitución electrofílica aromática, pero lo activa hacia la sustitución nucleofílica aromática. Estos anillos heterocíclicos aromáticos están presentes en muchos productos naturales.

Si se reemplaza un grupo CH bencénico con un oxígeno (en lugar de nitrógeno), se obtiene un catión aromático llamado **ion pirilio.**

Reemplazar un grupo CH en un benceno con un átomo de O produce el **ion pirilio,** un catión aromático.



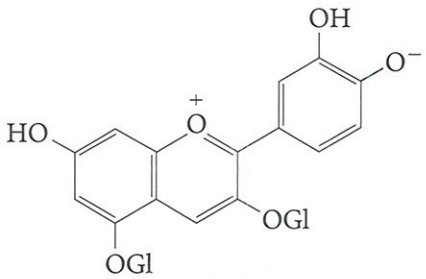
ion pirilio

EJEMPLO 13.3

Describir los enlaces de un ion pirilio.

SOLUCIÓN El oxígeno presenta hibridación sp^2 y tiene solamente cinco electrones (de aquí la carga formal de +1). Dos de los electrones, el par no compartido, están en un orbital sp^2 que se localiza en el plano del anillo. Otros dos se encuentran en los orbitales sp^2 que forman los enlaces sigma con los átomos de carbono adyacentes, que también presentan hibridación sp^2. El quinto electrón se encuentra en un orbital p, perpendicular al plano del anillo, y se solapa con orbitales similares que tiene cada carbono del anillo (como en el benceno), y forman la nube aromática de seis electrones pi, por encima y por debajo del plano del anillo.

El color rojo o azul de muchas flores se debe a las **antocianinas,** compuestos en los cuales se halla un ion pirilio. Por ejemplo, el pigmento causante del color rojo de las rosas es:

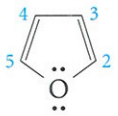


pigmento rojo de las rosas
(Gl = Glucosa)

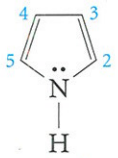
Las unidades de glucosa hacen que el pigmento sea soluble en el fluido celular acuoso. El color azul de las flores del maíz se debe a la presencia del mismo pigmento, pero aquí forman un complejo con iones metálicos, como Fe^{3+} o Al^{3+}. Otros pigmentos de flores presentan, básicamente, la misma estructura, pero con algunos grupos hidroxilo, o muchos de ellos, o localizados en diferentes posiciones. Las antocianinas son también responsables del color de ciertas verduras, por ejemplo la cebolla roja.

13.4 Heterociclos de cinco componentes: Furano, pirrol y tiofeno

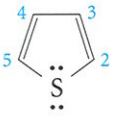
Examínense ahora distintos tipos de compuestos heterocíclicos: aquellos con anillos de cinco componentes. El **furano**, el **pirrol** y el **tiofeno** son importantes anillos heterocíclicos de cinco componentes con un heteroátomo.



furano
(p.e. 32°C)



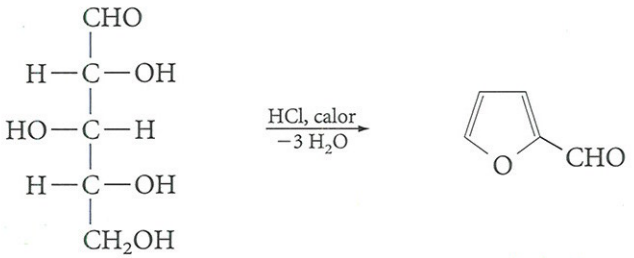
pirrol
(p.e. 131°C)



tiofeno
(p.e. 84°C)

La numeración comienza con el heteroátomo y continúa alrededor del anillo.

La fuente comercial más importante de furanos es el **furfural** (2-furaldehído), que se obtiene por calentamiento de la avena seca, el maíz o el residuo de los cereales, con un ácido fuerte. Estas sustancias de origen natural son polímeros de un azúcar de cinco carbonos el cual es deshidratado por el ácido, para formar el furfural.



(13.9)

una pentosa
(azúcar con 5 carbonos)

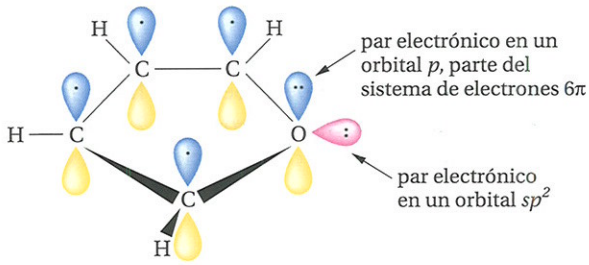
furfural
(2-furaldehído)

El pirrol se obtiene comercialmente por la destilación del alquitrán de hulla, o a partir del furano, amoníaco y un catalizador. El tiofeno se obtiene por el calentamiento de una mezcla de butanos y butenos con azufre.

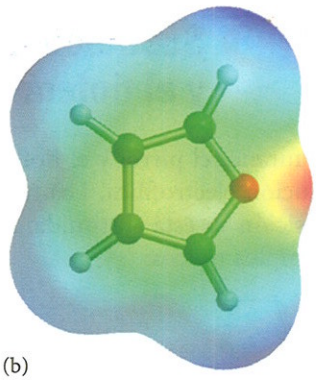
Según el dibujo de la estructura de estos heterociclos, parecen dienos, pero de hecho, estos sistemas de anillos son aromáticos; en muchos casos se comportan como el benceno, en especial por su tendencia a recibir sustitución electrofílica aromática. Las razones que explican este comportamiento se verán más claramente si analizamos los enlaces en dichas moléculas.

El furano es una estructura plana, pentagonal, en la cual cada átomo del anillo presenta hibridación sp^2 (Figura 13.2). Cada carbono también utiliza un orbital sp^2 para formar un enlace sigma, en el plano del anillo, con un átomo de hidrógeno y tiene un electrón en un orbital p, perpendicular al plano del anillo. Ahora, analicemos el oxígeno. Presenta un par de electrones sin compartir en un orbital sp^2, en el plano del anillo y *dos electrones en un orbital p, perpendicular al plano del anillo*. Estos dos electrones se solapan con los electrones que están en los orbitales p de los carbonos y forman, así, una nube de 6 electrones π por encima y por debajo del plano del anillo, igual que el benceno. Los enlaces del pirrol y del tiofeno son semejantes a los del furano.

Se aprecian importantes diferencias entre los anillos heterocíclicos de cinco y seis miembros. Por ejemplo, el pirrol (Figura 13.3) es una base débil en comparación con la piridina (Figura 13.1). Su ácido conjugado presenta un valor de pK_a de –4,4 comparado con el valor pK_a de 5,29 de la piridina (véase Ecuación 13.1). ¿Cómo se puede explicar esto? En el pirrol, los pares de electrones no compartidos en el nitrógeno son parte del sistema aromático 6π.



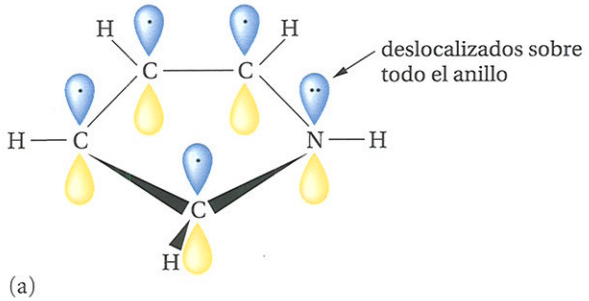
(a) estructura orbital del furano



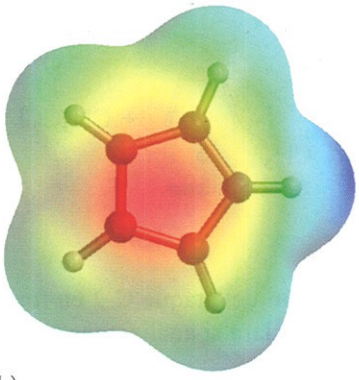
(b)

FIGURA 13.2
(a) Enlaces en el furano y (b) mapa de potencial electrostático.

La protonación del nitrógeno destruiría el sistema aromático y por lo tanto perdería su energía de resonancia. De aquí que el pirrol es una base muy débil. De hecho, el pirrol puede ser protonado por ácidos muy fuertes, pero ¡*se protona sobre el carbono y no sobre el nitrógeno*! En la piridina, el par electrónico del nitrógeno no es parte del sistema π aromático, siendo susceptible de protonación.



(a)



(b)

FIGURA 13.3
(a) Enlaces en el pirrol y (b) mapa de potencial electrostático que muestra como el pirrol es rico en electrones respecto al furano.

PROBLEMA 13.7 ¿Cuál es la estructura del catión derivado de la protonación del pirrol en C-2?

Otra diferencia importante entre los anillos heterocíclicos aromáticos de cinco y seis componentes es que, en los heterociclos de cinco miembros, el heteroátomo contribuye con *dos* electrones al sistema aromático 6π, mientras que en los heterociclos de seis componentes, el heteroátomo contribuye solamente con *un* electrón a dicho sistema. Esta diferencia tiene consecuencias muy importantes con respecto al comportamiento químico de los dos tipos de heterociclos.

Antes de estudiar estas consecuencias, analícense los enlaces del furano, pero desde otro punto de vista. Se pueden dibujar estos heterociclos como un híbrido de resonancia en el cual el par de electrones del heteroátomo está deslocalizado hacia todos los átomos del anillo.

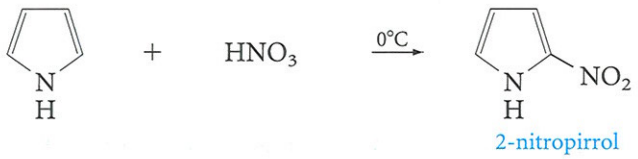


contribuyentes a la estructura del híbrido de resonancia del furano

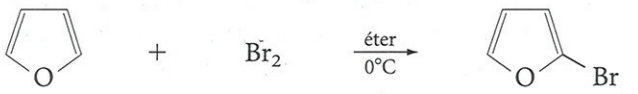
Como se puede observar, cuatro de estas estructuras son dipolares y presentan una carga *negativa* sobre los carbonos del anillo. Como se verá, esto aumenta su susceptibilidad a ser atacados por electrófilos.

13.5 Sustitución electrofílica en el furano, el pirrol y el tiofeno

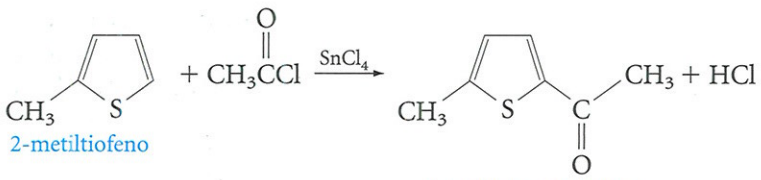
El furano, el pirrol y el tiofeno son mucho más reactivos que el benceno hacia la sustitución electrofílica. Los tres reaccionan, principalmente, en la posición 2 (y si dicha posición ya está sustituida, reaccionan en la posición 5). A continuación se presentan ejemplos típicos:



2-nitropirrol **(13.10)**



2-bromofurano **(13.11)**

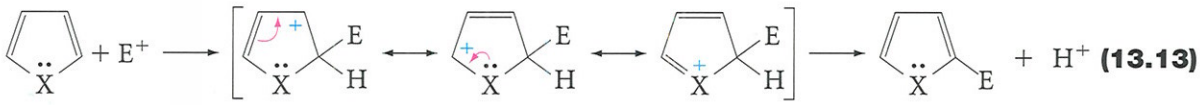


2-metiltiofeno

2-acetil-5-metiltiofeno **(13.12)**

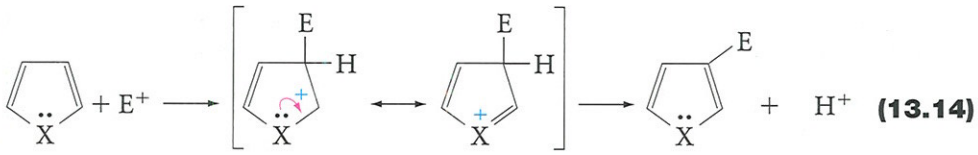
La razón del ataque C-2 en forma predominante (en lugar de la otra posibilidad, C-3) resulta clara si analizamos el carbocatión intermediario en cada caso:

Ataque del electrófilo sobre C-2 (X = NH, O o S):



(13.13)

Ataque del electrófilo sobre C-3:



(13.14)

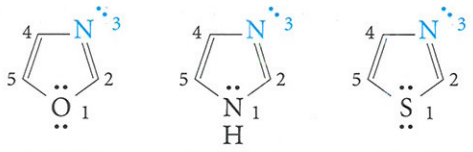
Se prefiere el ataque sobre C-2 debido a que, en el carbocatión intermediario, la carga positiva se puede deslocalizar sobre *tres* átomos, mientras que el ataque sobre C-3 permite que la carga se deslocalice sobre dos posiciones.

PROBLEMA 13.8 Escribir los pasos para el mecanismo de la bromación del furano (Ecuación 13.11).

13.6 Otros heterociclos de cinco componentes: Azoles

Es posible introducir un segundo heteroátomo (e incluso un tercero o hasta un cuarto) en los heterociclos de cinco componentes. Los más importantes de ellos son los **azoles**, en los cuales el segundo heteroátomo, localizado en la posición 3, es el nitrógeno.

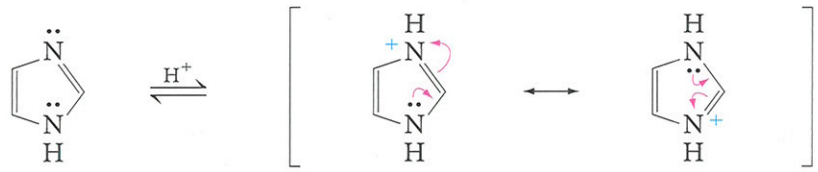
Los **azoles** son heterociclos de 5 componentes con átomos O, N o S en la posición 1, y un átomo N en la posición 3.



También se conocen análogos en los cuales los dos heteroátomos son adyacentes.

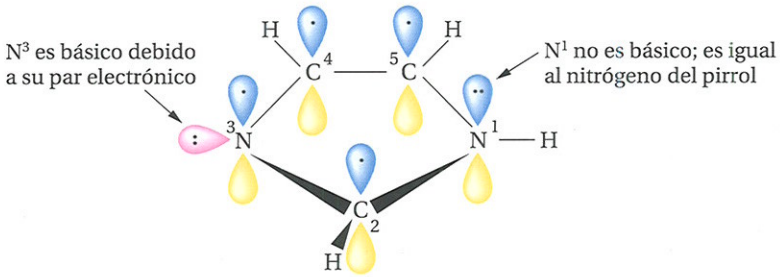
Como en el caso de la piridina, se puede pensar que estos heterociclos se derivan de haber reemplazado un grupo CH aromático, por N. El par electrónico no compartido de este nitrógeno (en la posición 3) no forma parte del sistema aromático 6π, como puede observarse en la representación de los orbitales del imidazol en la Figura 13.4.

En consecuencia, el nitrógeno N3 es básico y se puede protonar. El ion imidazolio es muy estable porque la carga positiva se puede deslocalizar de igual forma sobre ambos nitrógenos. El imidazol es aún más básico que la piridina y, en consecuencia, el valor de pK_a del ion imidazolio (7,0) es mayor que el valor de pK_a del ion piridinio (5,3).



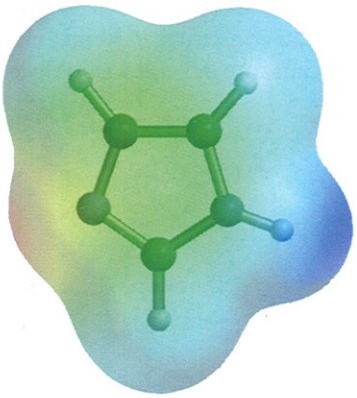
(13.15)

resonancia en el ion imidazolio



formación de enlaces en el imidazol

(a)



(b)

FIGURA 13.4

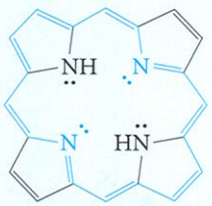
(a) Enlaces del imidazol y (b) mapa de potencial electrostático que muestra la diferencia entre las propiedades de los dos átomos de nitrógeno.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

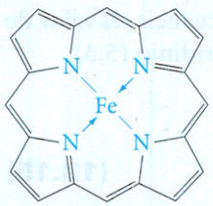
Las porfirinas: ¿Qué hace que la sangre sea roja y la hierba verde?

Los anillos de pirrol forman los bloques estructurales de algunos pigmentos de importancia biológica. Las porfirinas son compuestos macrocíclicos que contienen cuatro anillos de pirrol unidos a través de puentes de un carbono. Estas moléculas son planas y presentan un sistema conjugado de 18 electrones π, que se muestran coloreados en la molécula de referencia, porfina.

Las porfirinas son compuestos excepcionalmente estables y muy coloridos. Forman complejos con iones metálicos. En dichos complejos no hay hidrógenos unidos a dos de los nitrógenos y cada uno de los cuatro nitrógenos dona un par electrónico al metal, el cual se aloja en el centro de la estructura.

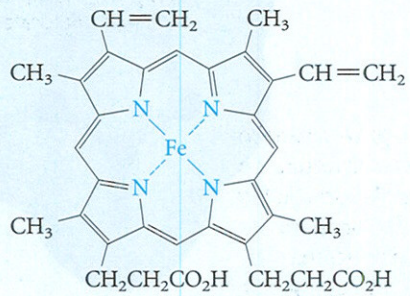


porfina
cristales rojos



complejo de hierro con porfina
cristales cúbicos de color marrón

La porfina, como tal, no se encuentra en la naturaleza, sin embargo, compuestos análogos, con varias cadenas laterales sobre los anillos de pirrol, representan algunos de los compuestos naturales más importantes para la vida. Un ejemplo lo constituye el **heme,** el compuesto de porfirina-hierro causante del color rojo de la sangre arterial.

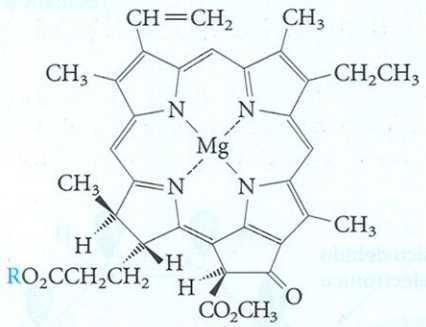


heme (agujas marrones con brillo violeta)

El heme está presente en las células rojas de la sangre, como un complejo con una proteína llamada **globina.** El complejo recibe el nombre de **hemoglobina.** Éste es el que produce la unión con el oxígeno molecular y su transporte hacia los lugares donde se necesita. El átomo de hierro se asocia con los cuatro nitrógenos de la porfirina, pero todavía presenta dos sitios adicionales de coordinación, por encima y por debajo del plano del anillo de porfirina. Un anillo de imidazol, proveniente de una unidad de histidina de la proteína, ocupa uno de estos sitios, pero el segundo sitio se encuentra disponible para **unirse reversiblemente con el oxígeno.** El monóxido de carbono es tóxico debido a que también puede unirse en este sitio, con lo que evita el transporte de oxígeno hacia los pulmones y hacia otros lugares, pudiendo provocar finalmente la muerte por asfixia. La ventaja de dicho enlace con CO es que puede volverse reversible si se administra oxígeno rápidamente a los pacientes envenenados con gas.

El heme también se asocia con **mioglobina,** la proteína que transporta oxígeno a través de los músculos, en donde tiene una función semejante a la anterior.

El color verde de las plantas se debe a la **clorofila,** un complejo con magnesio de una porfirina modificada. Este pigmento está presente en los cloroplastos, uno o más de los cuales pueden hallarse en las células, según la planta de que se trate. La clorofila-*a* es un éster del **fitol,** un alcohol de cadena larga que ayuda a la solubilidad de dichos pigmentos en los cloroplastos.



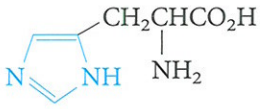
clorofila-*a*
cristales de color azul oscuro (p.f. 117–120°C)



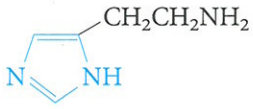
La clorofila-*b* es otro pigmento de las plantas, y difiere de la clorofila-*a* solamente en que se ha reemplazado un grupo metilo de un anillo por un grupo aldehído. El mecanismo de la fotosíntesis (la conversión CO_2 y H_2O a carbohidratos, por medio de las plantas) es muy complejo e involucra muchos pasos. El primero de ellos es la absorción de luz del sol, por medio de la clorofila, y su conversión en energía química. Así, podemos decir que, en cierto sentido, la clorofila es un convertidor de energía solar.

En la naturaleza se encuentra este sistema de anillo. Por ejemplo, el esqueleto del imidazol está en el aminoácido **histidina,** donde juega un papel importante en la reacción de muchas enzimas. La decarboxilación de la histidina produce **histamina,** una sustancia tóxica que se halla en los tejidos celulares, combinada con las proteínas. Se libera como consecuencia de la hipersensibilidad alérgica o de la inflamación (por ejemplo, en el caso de fiebre muy alta). Se han desarrollado muchos **antihistamínicos,** que son compuestos que contrarrestan el efecto de la histamina. Uno de los fármacos de este tipo que se conoce es el **benadryl** (difenilhidracina).

Los **antihistamínicos** son compuestos que contrarrestan el efecto de la **histamina** tóxica que contiene un anillo imidazol.



histidina

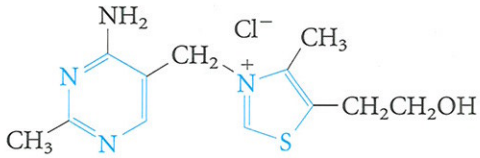


histamina

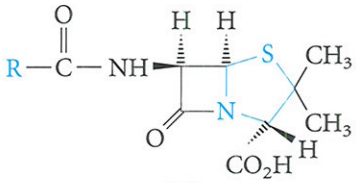


benadryl
(un antihistamínico)

El anillo de tiozol se encuentra en la **tiamina** (vitamina B_1), la coenzima que se requiere para ciertos procesos metabólicos y, por lo tanto, resulta esencial para la vida (la tiamina también contiene un anillo de pirimidina). En su forma reducida, el anillo de tetrahidrotiazol, aparece en la penicilina, un antibiótico de gran importancia.



tiamina
(vitamina B_1)

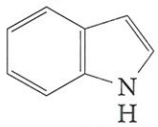


penicilina

13.7 Anillos fundidos, heterociclos de cinco componentes: Indoles y purinas

Otro anillo aromático o heteroaromático se puede fusionar con los dobles enlaces de los heterociclos de cinco miembros. Por ejemplo, el **indol** presenta un anillo bencénico fusionado con los enlaces C-2—C-3 del pirrol.

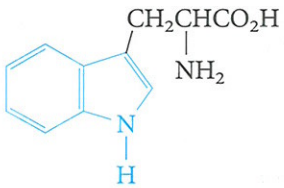
El sistema del anillo del **indol,** que consiste en un anillo bencénico fusionado a los enlaces C-2—C-3 del pirrol, está presente en muchos productos naturales.



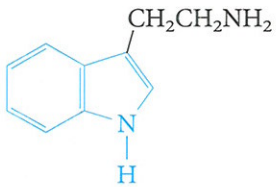
indol

La biosíntesis del sistema del anillo del indol, que se encuentra en un gran número de productos naturales importantes, generalmente se realiza a partir del aminoácido **triptofano,** que es uno de los bloques estructurales de las proteínas. El indol, como tal, y su derivado 3-metílico, el **escatol,** se forman durante el decaimiento de las proteínas.

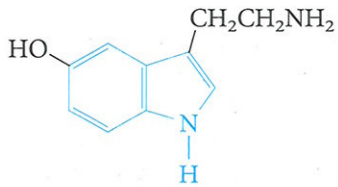
La decarboxilación del triptofano produce **triptamina.** Algunos compuestos que presentan este esqueleto producen efectos muy importantes en el cerebro y en el sistema nervioso. Un ejemplo lo constituye la **serotonina** (5-hidroxitriptamina), que es un neurotransmisor y vasoconstrictor activo en el sistema nervioso central.



triptofano

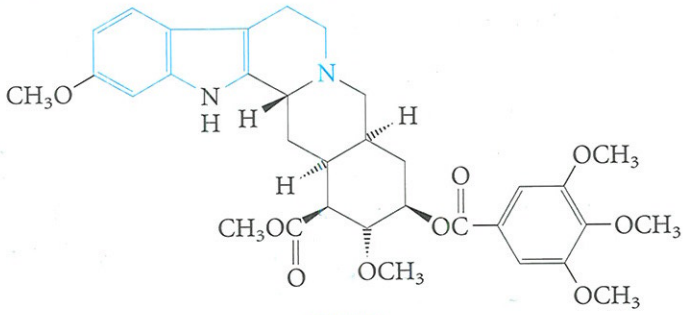


triptamina

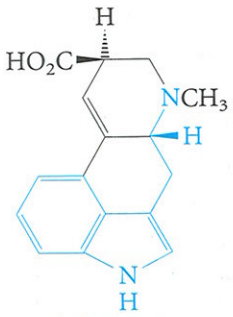


serotonina

El esqueleto de la triptamina se encuentra, aunque camuflado (se muestra en color), en muchas moléculas complejas. La **reserpina**, presente en la raíz de una planta de la India (*Rauwolfia serpintina*) que crece en la parte baja de los montes del Himalaya, ha sido utilizada durante siglos en medicina. Actúa disminuyendo la presión sanguínea y se utiliza para calmar a los esquizofrénicos y lograr su aceptación para un tratamiento psiquiátrico. El **ácido lisérgico** se encuentra en los hongos *ergot*, que crecen junto al centeno y otros granos. La conversión del grupo carboxilo a su dietilamida produce un alucinógeno extremadamente potente, LSD.



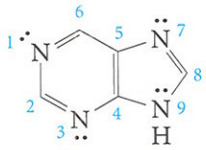
reserpina



ácido lisérgico

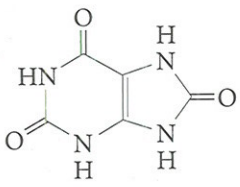
Las **purinas** contienen un anillo pirimidínico fusionado con un anillo de imidazol.

Las **purinas** representan otra clase de heterociclos con anillos fusionados. Contienen un anillo de pirimidina fusionado con un anillo de imidazol.

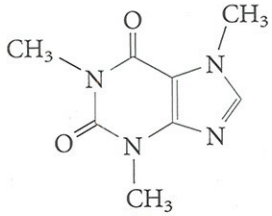


purina
(p.f. 217°C)

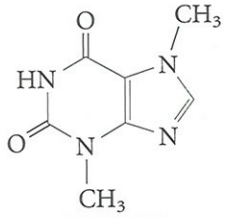
El **ácido úrico** se halla en la orina de todos los carnívoros y es el principal producto del metabolismo del nitrógeno en el excremento de aves y reptiles. La enfermedad llamada gota es el resultado de la acumulación de urato de sodio (la sal del ácido úrico) en articulaciones y tendones. También son puritas la **cafeína**, presente en el café, té y bebidas de cola y la **teobromina** (en el cacao).



ácido úrico

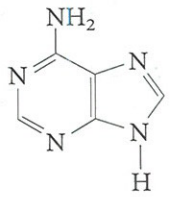


cafeína

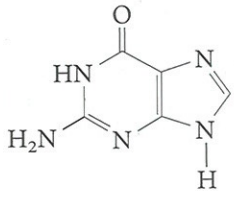


teobromina

Quizás las puritas más importantes en la naturaleza son **adenina** y **guanina**, dos de las bases nitrogenadas que se hallan en los ácidos nucleicos (ADN y ARN; para más detalles, véase Capítulo 18).



adenina



guanina

Muchos heterociclos nitrogenados juegan un papel importante en medicina. Uno de los principales es la morfina.

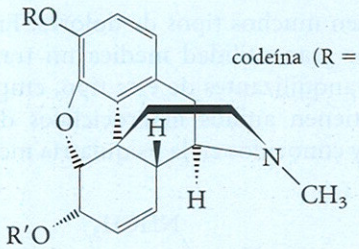
UNAS PALABRAS ACERCA DE...

La morfina y otras drogas con contenido en nitrógeno

La **morfina** (llamada así por *Morpheus*, el dios griego del sueño) es el principal alcaloide presente en el opio. El opio es la savia de la semilla inmadura de la amapola *Papaver sommiferum*; desde épocas muy antiguas se conocen sus propiedades medicinales. La morfina se aisló en forma pura en 1805; su estructura correcta se pudo establecer en 1925 y se logró sintetizar en el laboratorio en 1952.

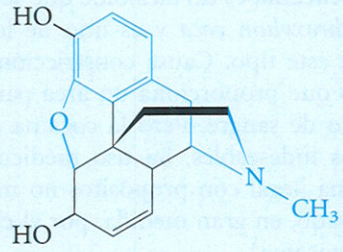
Uno de lo principales problemas con que se enfrenta la medicina es el dolor, siendo una de sus principales metas el alivio de éste. La morfina es un **analgésico**, una sustancia que alivia el dolor sin causar inconsciencia. Se utilizó a gran escala para el alivio del dolor de los heridos durante la Guerra de Secesión (en gran medida como consecuencia de la invención y gran utilidad de la jeringa hipodérmica). Sin embargo la morfina presenta efectos secundarios serios. Causa adición y también puede acusar náusea, disminución de la presión sanguínea, y depresión del ritmo respiratorio, lo que puede ser mortal para los jóvenes o para la gente débil.

morfina (R = R′ = H)
heroína (R = R′ = —CCH$_3$, con O)
codeína (R = CH$_3$, R′ = H)

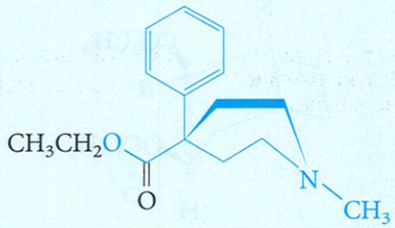


Los primeros intentos para encontrar una sustancia con los beneficios de la morfina, pero sin sus efectos secundarios, condujeron a ligeras modificaciones en su estructura. La acetilación con anhídrido acético producía su derivado diacetilado, la **heroína,** un buen analgésico que causa menor depresión respiratoria que la morfina. Pero la heroína causa mayor efecto de adición y el abuso en su consumo se ha convertido en un grave problema. La metilación parcial de la morfina conduce a la **codeína,** que es muy útil como agente antitusivo (contra la tos). Desgraciadamente su efecto analgésico es menor que la décima parte del efecto de la morfina.

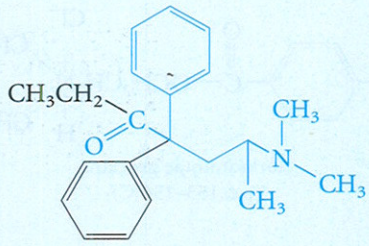
Se han sintetizado muchos compuestos con estructuras semejantes a algunas porciones de la estructura de la morfina y se han probado sus propiedades analgésicas. Dos de dichos compuestos se muestran a continuación. En las partes coloreadas de dichas estructuras se hace evidente su semejanza estructural con la morfina.



morfina



demerol
(mepiridina)



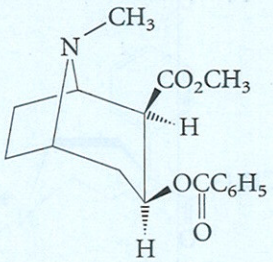
metadona

El **demerol** es un efectivo analgésico que tiene una estructura relativamente sencilla, si la comparamos con la de la morfina. Como puede observarse, todavía mantiene el anillo de piperidina, que se encuentra en la morfina. La **metadona,** que mantiene el nitrógeno de la morfina pero no en forma heterocíclica, se sintetizó y se utilizó como analgésico por los alemanes, durante la Segunda Guerra Mundial, cuando escaseaban las fuentes naturales de la morfina. Esta última se utilizó, más adelante, como terapia de sustitución contra la adición a la heroína, sin embargo también causa adición. En la actualidad, continúa la búsqueda del analgésico perfecto.

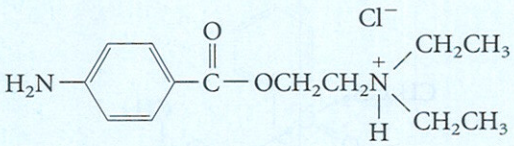
(continúa)

La morfina y otras drogas con contenido en nitrógeno (continuación)

En algunas ocasiones se puede tratar el dolor, causado por cirugías o por heridas, con analgésicos locales o regionales, muchos de los cuales son fármacos que contienen nitrógeno. La **cocaína** es un alcaloide que se encuentra en la planta *Erythroxylum coca* y es uno de los principales analgésicos de este tipo. Causa constricción de los vasos sanguíneos, lo que proporciona un área para cirugía, sin derramamiento de sangre. Pero la cocaína causa adición y otros efectos indeseables. Su uso médico (también se utiliza en forma ilegal con propósitos no médicos) se ha visto reemplazado, en gran medida, por el **clorhidrato de procaína** (Novocaína).



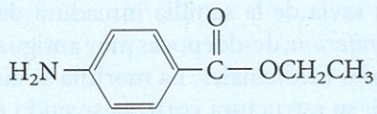
cocaína
p.f. 98°C



clorhidrato de procaína
(p.f. 153–156°C)

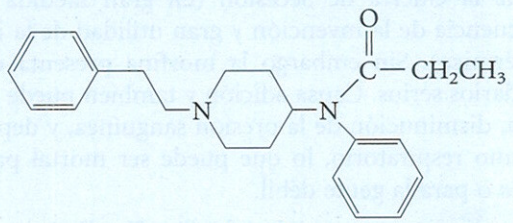
La procaína es menos tóxica, es más fácil de sintetizar y de esterilizar y tiene un periodo de acción más corto que el de la cocaína. Generalmente se inyecta por vía intravenosa, para anestesiar una pequeña región del cuerpo. Actúa inhibiendo la transmisión del impulso nervioso causado por la acetilcolina. El clorhidrato de procaína es muy utilizado como fármaco, y se vende libremente a dentistas, médicos y veterinarios bajo distintos nombres comerciales.

La **benzocaína** (*p*-aminobenzoato de etilo), que presenta una estructura muy sencilla, se utiliza como analgésico local, muy suave, en pomadas contra quemaduras y picaduras de insectos, y para heridas expuestas al aire. Como puede observarse, la procaína y la benzocaína son diferentes ésteres del mismo ácido, al ácido *p*-aminobenzoico.



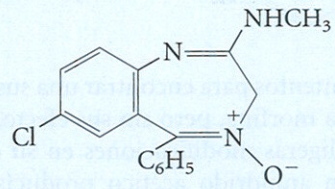
benzocaína
(p.f. 88–90°C)

El **fentanil** es un fármaco de acción muy corta, 100 veces más potente que la morfina, y muy importante en medicina. Se utiliza como analgésico, aproximadamente en el 70% de los procesos quirúrgicos en Estados Unidos.

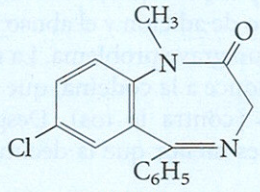


fentanil

Por supuesto, existen muchos tipos de dolores. En algunas ocasiones es de gran utilidad médica un tranquilizante suave. Dos tranquilizantes de este tipo, empleados comunmente, contienen anillos heterocíclicos de siete miembros; son muy conocidos en la psiquiatría moderna: **librium** y **valium**.



librium

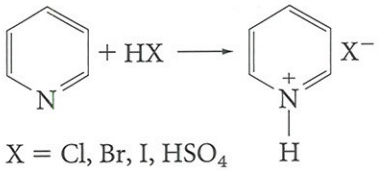


valium

RESUMEN DE REACCIONES

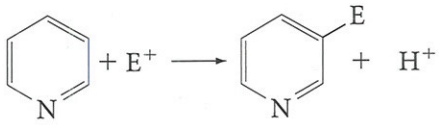
1. Reacciones de la piridina y de anillos heterocíclicos aromáticos de seis miembros, semejantes a la piridina

a. Protonación (Sección 13.1)

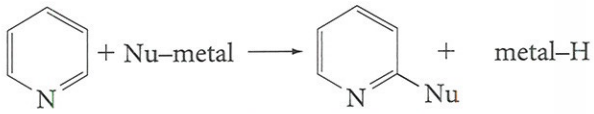


X = Cl, Br, I, HSO_4

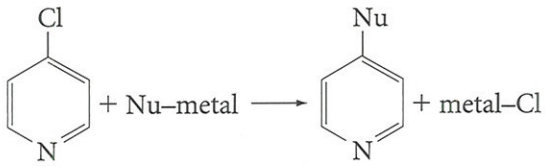
b. Sustitución electrofílica aromática (Sección 13.2)



c. Sustitución nucleofílica aromática (Sección 13.2)

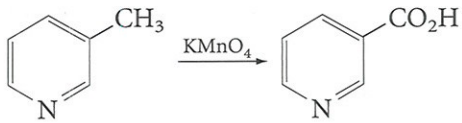


Ejemplo: Nu—metal = H_2N—Na, Ph—Li

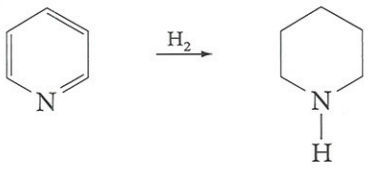


Ejemplo: Nu—metal = CH_3O—Na

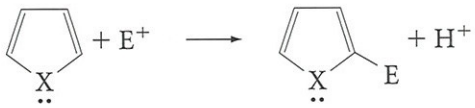
d. Oxidación de la cadena lateral, de alquilo (Sección 13.2)



e. Reducción del anillo (Sección 13.2)



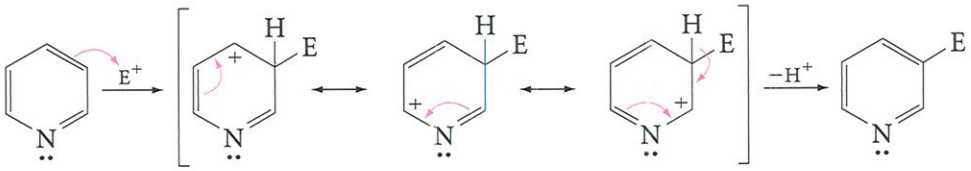
2. Reacciones de sustitución electrofílica aromática de heterociclos con anillos de cinco componentes (Sección 13.5)



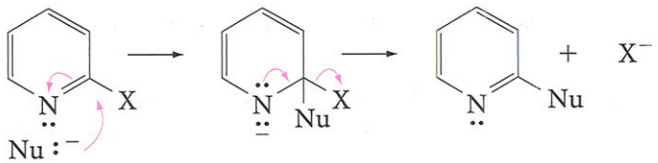
X = O, S, N—H

RESUMEN DE MECANISMOS

1. Sustitución electrofílica aromática de la piridina (Sección 13.2)

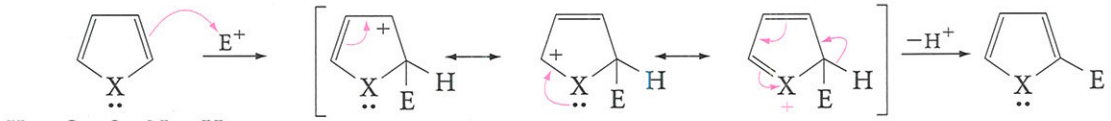


2. Sustitución nucleofílica aromática de las piridinas (Sección 13.2)



Nu : $^-$
X = grupo saliente

3. Sustitución electrofílica aromática de heterociclos con anillos de cinco componentes (Sección 13.5)



X = O:, S:, N—H

PROBLEMAS ADICIONALES

Reacciones de la piridina y de anillos heterocíclicos aromáticos de seis miembros, parecidos a la piridina

13.9 Además de los contribuyentes, del tipo Kekulé, para el híbrido de resonancia de la piridina que se muestran en la p. 389, existen tres contribuyentes menores, bipolares. Dibujar sus estructuras. ¿Sugerir alguna razón de por qué la piridina está desactivada (comparada con el benceno) hacia la reacción con electrófilos, y una razón de por qué, cuando llega a ocurrir una sustitución, tiene lugar en la posición 3?

13.10 A pesar de que la nitración de la piridina requiere de una temperatura de 300°C (Ecuación 13.2), la 2,6-dimetilpiridina se nitra rápidamente a 100°C. Escribir una ecuación para la reacción y explicar por qué se utilizan condiciones más suaves.

13.11 La piridina reacciona con fenil-litio para formar 2-fenilpiridina, con un buen rendimiento. Escribir una ecuación y un mecanismo para la reacción.

13.12 La oxidación de la nicotina con $KMnO_4$ produce ácido nicotínico (p. 392). Escribir una ecuación para la reacción.

13.13 Escribir ecuaciones para la reacción de coniína (p. 393) con:

a. ácido clorhídrico.
b. yoduro de metilo (1 equivalente).
c. yoduro de metilo (2 equivalentes).
d. anhídrido acético.

13.14 Explicar por qué la nitración de la quinolina (Ecuación 13.7) se produce principalmente en C-5 y C-8.

13.15 Escribir una ecuación para cada una de las siguientes reacciones:

a. quinolina + HCl.
b. nitración de quinolina.
c. quinolina + $NaNH_2$.
d. quinolina + fenil-litio.
e. quinolina + CH_3I.

Propiedades y reacciones de anillos heterociclos aromáticos de 5 componentes

13.16 Escribir las ecuaciones para las reacciones del furano con:

a. Br_2.
b. HNO_3.
c. CH_3COCl (cloruro de acetilo), $SnCl_4$.

13.17 Escribir las ecuaciones para las reacciones del 2-metilfuranol con los reactivos mostrados en el Problema 13.16.

13.18 A pesar de que en el pirrol la sustitución electrofílica tiene lugar en el C-2, en el indol se produce en C-3. Sugerir una explicación.

13.19 Hacer un dibujo de los orbitales moleculares de los enlaces en el oxazol (Sección 13.7), y utilizar como ejemplo los enlaces del imidazol. ¿Se podría esperar que el oxazol fuera más o menos básico que el pirrol? Explicarlo.

Estructura, nomenclatura, y propiedades de heterociclos

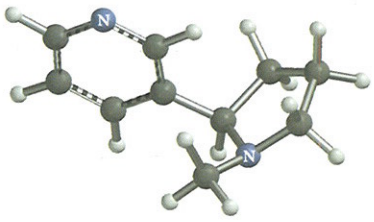
13.20 Utilizar las estructuras de los compuestos de referencia que se presentan en el texto, y escribir la fórmula de:

a. 2-clorotiofeno.
b. 3,4-dimetilpirrol.
c. 5-hidroxi-indol.
d. 4-hidroxiquinolina.
e. 5-hidroxi-isoquinolina.
f. 2-metilimidazol.
g. ácido 2-piridinocarboxílico.
h. bromuro de 4-bromopiridinio.
i. 4-aminopirimidina.
j. 2,4-dibromofurano.

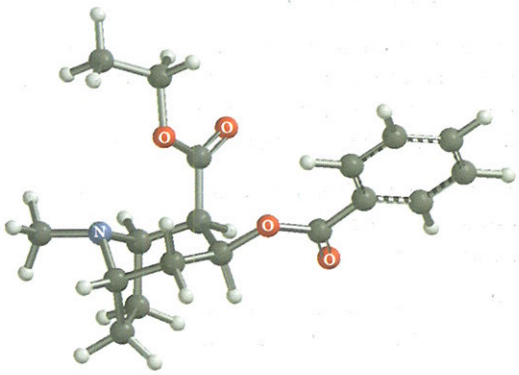
13.21 ¿Cuál es la configuración (*R* o *S*) del átomo de carbono unido al grupo hidroxilo en la codeína (p. 403)?

13.22 La solubilidad en agua de la morfina (p. 403) es solamente 0,2 g/L, pero el clorohidrato de morfina tiene una solubilidad en agua de 57 g/L. Escribir ecuaciones que muestren cómo se puede extraer y aislar la morfina, a partir del opio.

13.23 Identificar los centros estereogénicos en la amoxicilina y asignar, a cada uno de los centros en los que se muestre la estereoquímica, su configuración absoluta (*R* o *S*).



nicotina



cocaína

Hidroxipiridina, hidroxipirimidina y heterociclos relacionados

13.24 Contrariamente al fenol, el cual se halla principalmente en la forma enólica, la 2-hidroxipiridina se presenta sobre todo en la forma cetónica. Dibujar las estructuras y sugerir una razón que explique la diferencia.

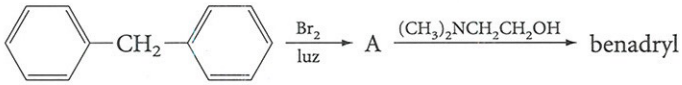
13.25 El ARN con base **uracilo** es un derivado de la pirimidina, se representa normalmente según su forma ceto (p. 394). El tautómero enólico sufre fácilmente la sustitución electrofílica, a diferencia de la mayoría de las pirimidinas.

a. Dibujar la estructura del tautómero enólico del uracilo.
b. Dibujar el producto de la nitración del uracilo con HNO_3. ¿Dónde es más susceptible que se produzca el ataque del ion nitronio sobre el anillo (véase Capítulo 4)?

13.26 El ácido úrico (p. 402) tiene cuatro hidrógenos. ¿Cuál de ellos se esperaría que fuera más ácido y por qué?

Varios

13.27 El benadryl se puede sintetizar en dos etapas a partir del difenilmetano, de acuerdo a la siguiente secuencia:



a. ¿Cuál es la estructura de A?
b. ¿Cómo se puede sintetizar el aminoalcohol necesario para la segunda etapa a partir del óxido de etileno?
c. Escribir un mecanismo para cada etapa.

Los broches de velcro, el equivalente moderno a las cremalleras y cordones, están hechos de "bucles" y "ganchos" de nylon.



$$\left[NH(CH_2)_6NH-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-(CH_2)_4-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} \right]$$

nylon

14

Polímeros sintéticos

14.1 Clasificación de los polímeros

14.2 Polimerización con crecimiento en cadena por medio de radicales libres

14.3 Polimerización con crecimiento en cadena por medio de cationes

14.4 Polimerización con crecimiento en cadena por medio de aniones

14.5 Polímeros estereorregulares; polimerización de Ziegler-Natta

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Poliacetileno y polímeros conductores

14.6 Polímeros de dieno: Caucho natural y sintético

14.7 Copolímeros

14.8 Polimerización con crecimiento por pasos: Dacrón y nylon

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Polímeros degradables

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Aroamidas, lo más reciente en poliamidas

14.9 Poliuretanos y otros polímeros de crecimiento por pasos

Los **polímeros** o **macromoléculas,** como se les llama en alguna ocasión, son moléculas muy grandes constituidas por la unión de muchas moléculas pequeñas, llamadas **monómeros.** Los polímeros pueden ser **naturales** o **sintéticos.** Los polímeros naturales más importantes son los carbohidratos (almidón, celulosa), las proteínas y los ácidos nucleicos (ADN, ARN). Los **biopolímeros** se estudiarán en los tres últimos capítulos de este libro. Éste se centrará en algunos de los polímeros *sintéticos* más importantes.

Los polímeros sintéticos, cuyos nombres son ya conocidos por el lector, incluyen el polietileno, el teflón, la espuma de estireno (estirofoam), el nylon, el dacrón, el sarán y los poliuretanos. Hay muchos otros. Sólo en los Estados Unidos, la producción anual de polímeros sintéticos es superior a 35.000 millones de toneladas. Tal vez, los polímeros sintéticos están más relacionados con la vida diaria que cualquier otro compuesto orgánico sintético. Forman parte, en un gran porcentaje, de la ropa que utilizamos, los aparatos, los vehículos, los hogares; se utilizan para empaques, en juguetes, en pinturas, en muebles y en cubiertas de madera, así como en los neumáticos de los vehículos. Es virtualmente imposible vivir en el mundo moderno sin utilizar algunos de estos materiales docenas de veces al día —nada de esto se conocía hace menos de un siglo—. El estándar actual de vida sería muy diferente sin los productos de la industria de de la química orgánica sintética.

Los **polímeros** son grandes moléculas **(macromoléculas)** constituidas a partir de la repetición de unidades, llamadas **monómeros.**

Los **polímeros con crecimiento en cadena** (o **por adición**) están hechos mediante la adición de **monómeros** uno al lado del otro.

14.1 Clasificación de los polímeros

Los polímeros sintéticos pueden clasificarse en dos grandes clases, según la manera en que obtienen. Los **polímeros con crecimiento en cadena** (también reciben el nombre de **polímeros por adición**) se obtienen por la adición de una unidad de monómero a otra, de manera repetida. Para la preparación de muchos polímeros importantes con crecimiento en cadena, se utilizan alquenos como monómeros y se requiere de un catalizador para iniciar la polimerización*. El catalizador se adiciona al doble enlace carbono–carbono, formando un intermediario reactivo, y este intermediario se adiciona al doble enlace de una segunda unidad de monómero para formar un segundo intermediario. El proceso continúa hasta que se construye la molécula del polímero, y finalmente termina. *Los polímeros con crecimiento en cadena mantienen todos los átomos de las unidades del monómero en el polímero.* Un buen ejemplo de un polímero con crecimiento en cadena es el polietileno (Sección 3.16).

$$n\,CH_2{=}CH_2 \xrightarrow[\text{polimerización}]{\text{iniciador de la}} {+}CH_2{-}CH_2{+}_n \qquad \textbf{(14.1)}$$

etileno — polietileno

Un **polímero con crecimiento por pasos (por condensación)** se forma por la reacción de dos grupos funcionales con la perdida de una pequeña molécula.

Los polímeros con crecimiento por pasos (también se llaman **polímeros por condensación**) generalmente se forman por la reacción entre dos grupos funcionales, con pérdida de alguna pequeña molécula, como el agua. Así, *un polímero con crecimiento por pasos no contiene todos los átomos que están presentes al inicio en los monómeros*; algunos de los átomos se pierden en forma de una molécula pequeña que se elimina. Las unidades del monómero, por lo general, son di o polifuncionales, y dichos monómeros aparecen en forma alterna en la cadena del polímero. Tal vez el ejemplo más conocido de un polímero con crecimiento por pasos es la poliamida **nylon**, que se obtiene a partir del 1,6-diaminohexano (hexametiléndiamina) y ácido hexanodioico (ácido adípico).

$$H_2N(CH_2)_6NH_2 + HOC(CH_2)_4COH \xrightarrow{200\text{-}300^\circ C} \left[NH(CH_2)_6NHC(CH_2)_4C \right]_n + 2n\,H{-}OH \qquad \textbf{(14.2)}$$

1,6-diaminohexano (hexametiléndiamina) — ácido hexanodioico (ácido adípico) — nylon, una poliamida — (H_2O)

Se analizarán con detalle cada una de estas formas para obtener polímeros.

14.2 Polimerización por crecimiento en cadena por medio de radicales libres

El mecanismo de radicales libres en cadena que se describió al principio para el polietileno (Sección 3.16) es típico de los polímeros con crecimiento en cadena. La reacción total es:

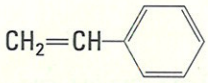
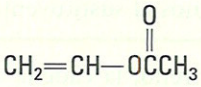
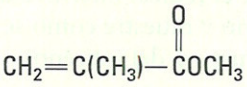
$$CH_2{=}\underset{\displaystyle L}{\underset{|}{CH}} \xrightarrow[\text{de radicales}]{\text{indicador}} {-}CH_2\underset{\displaystyle L}{\underset{|}{CH}}{-}\left(CH_2\underset{\displaystyle L}{\underset{|}{CH}}\right)_n{-}CH_2\underset{\displaystyle L}{\underset{|}{CH}}{-} \qquad \textbf{(14.3)}$$

monómero vinílico — polímero vinílico (por crecimiento en cadena)

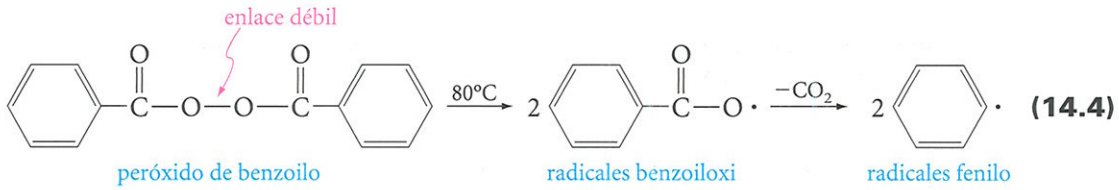
en donde L es algún sustituyente. En la Tabla 14.1 se recogen algunos polímeros comerciales con crecimiento en cadena y su uso.

*Otros compuestos, como el formaldehído y los epóxidos, se utilizan como monómeros para preparar importantes polímeros de crecimiento en cadena.

TABLA 14.1 ALGUNOS POLIMEROS COMERCIALES (VINÍLICOS) CON CRECIMIENTO EN CADENA POR POLIMERIZACIÓN POR MEDIO DE RADICALES LIBRES

Nombre del monómero	Fórmula	Polímero	Usos
etileno (eteno)	$CH_2{=}CH_2$	polietileno	láminas, películas, botellas moldeadas, juguetes y artículos de uso doméstico moldeados por inyección, recubrimiento de alambres y cables, recipientes para embalaje
propileno (propeno)	$CH_2{=}CHCH_3$	polipropileno	productos de fibra como alfombras para interiores y exteriores, partes de coches y camiones, empaques, juguetes, artículos del hogar.
estireno		poliestireno	embalajes y recipientes (estirofoam), juguetes, equipamiento deportivo, partes de aparatos, recipientes para alimentos y utensilios desechables, aislante
acrilonitrilo (propeonitrilo)	$CH_2{=}CHCN$	poliacrilonitrilo (Orlón, Acrilán)	jerséis y ropa en general
acetato de vinilo (etanoato de etenilo)		acetato de polivinilo	pegamentos, pinturas de látex
metacrilato de metilo (2-metil-propenoato de metilo)		polimetacrilato de metilo (Plexiglás, Lucita)	objetos de apariencia clara, transparente y resistente
cloruro de vinilo (cloroeteno)	$CH_2{=}CHCl$	cloruro de polivinilo (PVC)	tuberías de plástico, películas, láminas de recubrimiento para pisos, discos, revestimientos
tetrafluoroetileno (Tetrafluoroeteno)	$CF_2{=}CF_2$	politetrafluoroetileno (teflón)	recubrimiento para utensilios, aislantes eléctricos

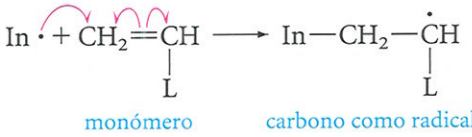
La polimerización con crecimiento en cadena por medio de radicales libres requiere de un indicador de radicales, del que un ejemplo es el **peróxido de benzoilo**. Se descompone alrededor de los 80°C y forma radicales benzoiloxi. Estos radicales pueden iniciar las cadenas, o bien pueden perder dióxido de carbono para formar radicales fenilo, que también pueden iniciar las cadenas.



Para simplificar, los radicales libres se representarán con el símbolo In·.

Los radicales indicadores se adicionan al doble enlace carbono–carbono del monómero vinílico y forman un radical carbonato.

Paso inicial

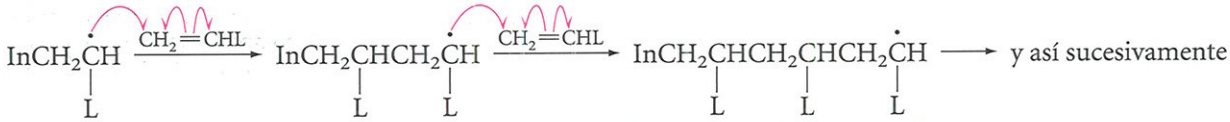


(14.5)

Diversos experimentos han demostrado que, generalmente, el indicador se adiciona al carbono *menos* sustituido del monómero, es decir, al grupo —CH_2. Esto hace que el carbono radical quede adyacente al sustituyente. Hay dos razones para explicar esta preferencia: primera, el carbono vinílico terminal está menos impedido y, por lo tanto, es más fácil que reciba un ataque, y segunda, el sustituyente L puede estabilizar un radical adyacente por resonancia.

El carbono o radical que se forma en el paso inicial se adiciona después a otra molécula del monómero, este aducto se adiciona a otra, y así sucesivamente.

Pasos propagadores



(14.6)

La propagación de la cadena (Ecuación 14.6) ocurre de la misma forma que el paso inicial (Ecuación 14.5), de manera que las unidades del monómero se unen cabeza con cola sobre átomos de carbono alternos al sustituyente.

PROBLEMA 14.1 En el poliestireno, la cadena crece con un orden estricto de cabeza con cola debido a que el radical intermediario se estabiliza por resonancia. Dibuje el radical intermediario y muestre como se estabiliza por resonancia (en la Tabla 14.1 se muestra la estructura del estireno).

La propagación de la cadena puede continuar hasta unir unos cientos de miles de unidades del monómero. La magnitud de la reacción depende de varios factores, algunos de los cuales son las condiciones de la reacción (por ejemplo, temperatura, presión, disolvente, concentración del monómero y del catalizador); la naturaleza del monómero, en especial la del sustituyente L, y la velocidad de las reacciones en competencia, que pueden terminar con la cadena. Dos reacciones finalizadoras de la cadena son el **acoplamiento de radicales** y la **desproporción de radicales.**

Dos reacciones comunes para terminar la cadena son el **acoplamiento de radicales** y la **desproporción de radicales.**

Pasos finalizadores



(14.7)



(14.8)

El ~ enlace al final de las estructuras en las ecuaciones 14.7-14.11 indica la continuación de la cadena del polímero.

El acoplamiento de radicales (Ecuación 14.7) conduce a una configuración cabeza con cabeza de dos monómeros. En la desproporción de radicales (Ecuación 14.8), un radical retira un átomo de hidrógeno del carbono adyacente a otro radical, lo que produce un polímero saturado y uno insaturado.

EJEMPLO 14.1

¿Cuál es la característica que distingue los pasos propagadores de los pasos finalizadores?

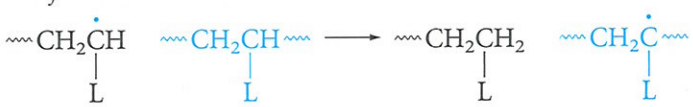
SOLUCIÓN En los pasos propagadores se consume un radical, pero se genera otro. En otras palabras, en un paso propagador, el número de radicales del lado izquierdo y el del lado derecho de la ecuación es el mismo. Sin embargo, en los pasos finalizadores se consumen los radicales y no se generan unos nuevos. Por esta razón finaliza el crecimiento de la cadena.

En las ecuaciones 14.5 a 14.8 sucede lo mismo, todos los polímeros que se forman con crecimiento en cadena por radicales libres deberían ser lineales. Sin embargo, a partir de unas mediciones físicas se sabe que algunos de estos polímeros presentan cadenas ramificadas, de modo que falta algo en este esquema.

Lo que hace falta es una **reacción de transferencia de cadena**. Un radical de un polímero en crecimiento puede separar un átomo de hidrógeno de otra cadena del polímero.

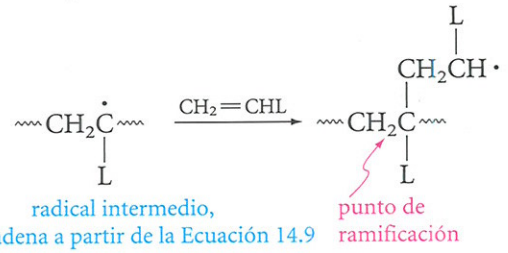
Una **reacción de transferencia en cadena** termina una cadena pero empieza una ramificación en otra.

Paso de transferencia de cadena



(14.9)

Este paso finaliza una cadena pero inicia otra en cualquier lugar a lo largo del polímero, menos en el extremo, de manera que al continuar la polimerización, se forma una ramificación.

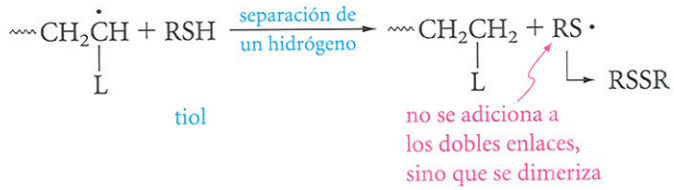


(14.10)

La transferencia de cadena y la desproporción son semejantes ya que en ambas intervienen una reacción en la que se separa un hidrógeno.

La cantidad de ramificaciones de un polímero en particular depende de la velocidad relativa de los pasos propagadores y de transferencia. Si la adición del radical es muy rápida comparada con la reacción de separación del hidrógeno, el polímero será de forma lineal, principalmente. Por otro lado, si la velocidad de transferencia de cadena fuera, por ejemplo, 1/10 de la velocidad de adición, se esperaría en promedio una ramificación cada 10 monómeros unidos de forma lineal.

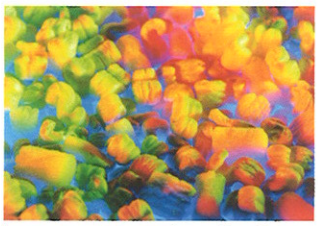
Las reacciones de transferencia de cadena se pueden utilizar para controlar el peso molecular de un polímero. Algunos reactivos, como los tioles, tienen un hidrógeno que se puede retirar con facilidad. El radical RS · que resulta no es lo suficientemente reactivo para adicionarse a los dobles enlaces. En lugar de eso, se dimeriza y forma un disulfuro.



(14.11)

Por tanto, los tioles son finalizadores de la cadena y, cuando se mezclan en pequeñas cantidades a una reacción de polimerización, limitan la longitud de la cadena del polímero.

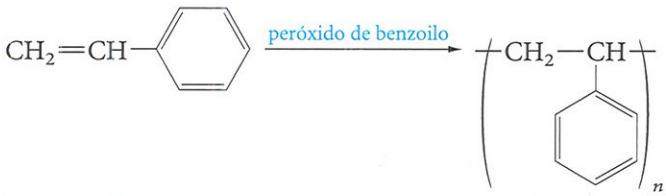
La polimerización en cadena por medio de radicales libres es una reacción muy rápida. Una cadena puede crecer hasta tener 1.000 unidades del monómero o más en menos de un segundo. Las cadenas del polímero contienen uno o más grupos derivados del radical indicador, pero dichos grupos constituyen solo una pequeña fracción de la molécula del polímero, de modo que las propiedades del polímero están determinadas, principalmente por el monómero que se haya utilizado.



Las estructuras de poliestireno son usadas en el embalaje.

Ahora se analizarán dos polímeros típicos con crecimiento en cadena por radicales libres: poliestireno y cloruro de polivinilo.

El estireno se polimeriza fácilmente por acción del peróxido de benzoilo y el producto, **poliestireno**, tiene un peso molecular en un intervalo entre 1 y 3 millones (que es, n = 10.000–30.000).



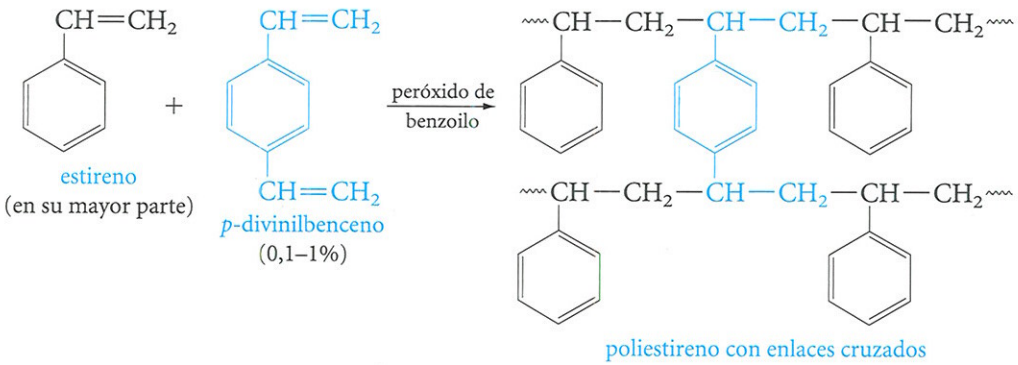
(14.12)

Las cadenas de un polímero **amorfo** tiene un arreglo de manera aleatoria.

Los polímeros **termoplásticos** pueden ser deformados porque se pueden ablandar con el calor y endurecerse otra vez al ser enfriados. Los polímeros pueden ser más rígidos mediante las cadenas de **enlaces cruzados**.

El poliestireno es un polímero amorfo, termoplástico. El termino **amorfo** significa que las cadenas del polímero están configuradas de forma irregular, de forma aleatoria; no se encuentran alineadas de manera regular, lo que si ocurre en un cristal. **Termoplástico** significa que el polímero se funde o se ablanda por calentamiento y se vuelve a endurecer al enfriarse. El poliestireno se puede moldear o se puede extrudir para producir partes de uso doméstico, juguetes, cajas para radios y televisores, botellas, jarras, así como todo tipo de recipientes. El **estirofoam** se produce al introducir en el proceso un hidrocarburo de bajo punto de ebullición, como el pentano. Al calentar el polímero, el pentano se evapora y produce burbujas que expanden el polímero y forman una espuma. Estas espumas se utilizan como materiales aislantes, en envoltorios, vasos para bebidas calientes, embalajes para huevos y para muchas otras cosas. La producción anual de poliestireno en los Estados Unidos es superior a los 2,5 millones de toneladas.

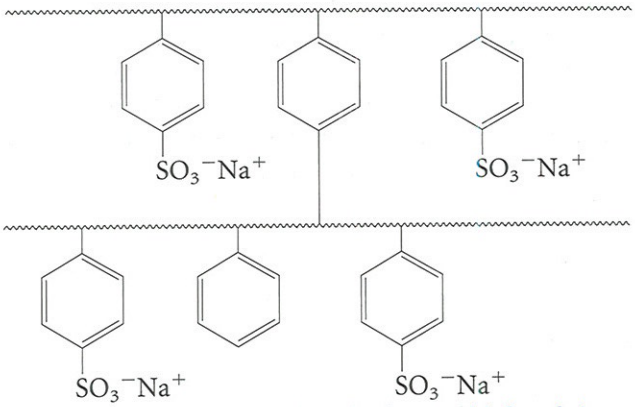
El poliestireno puede ser modificado de diferentes formas. Por ejemplo, se puede hacer rígido por medio de enlaces cruzados al agregar pequeñas cantidades de *p*-divinilbenceno al monómero.



(14.13)

El polímero que resulta es más rígido y menos soluble en disolventes orgánicos que el poliestireno común. Por sulfonación, este polímero con enlaces cruzados se puede

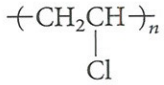
convertir en una resina intercambiadora de iones para ablandar el agua. Según se hace la percloración del agua dura a través de la resina, los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} se intercambian por iones Na^+.



estructura esquemática para una resina intercambiadora de iones

PROBLEMA 14.2 Explique por qué la sulfonación del poliestireno ocurre en las posiciones que se muestran en la fórmula de la resina de intercambio iónico.

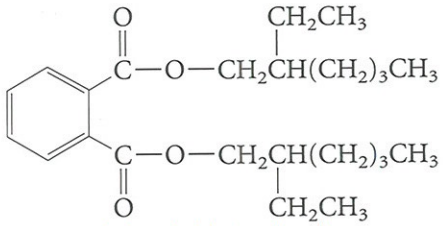
El cloruro de polivinilo (PVC) se puede representar por medio de la formula general:



cloruro de polivinilo (PVC)

Presenta una estructura de cabeza a cola. El PVC es un polímero duro, que se puede ablandar al agregarle **plastificantes**, que generalmente son esteres de bajo peso molecular que actúan como lubricantes entre las cadenas del polímero. Un ejemplo es el ftalato de bis-2-etilhexilo.

Los **plastificantes**, como esteres de bajo peso molecular, actúan como lubricantes entre las cadenas del polímero para ablandar el polímero duro.



ftalato de bis-2-etilhexilo

PROBLEMA 14.3 Ftalato de bis-2-etilhexilo se puede preparar a partir de 2-etilhexanol (véase Problema 9.29) y anhídrido ftálico (véase Problema 10.27). Escriba una ecuación para esta reacción.

El PVC se utiliza en la fabricación de baldosas para pisos, tapicería de vinilo (imitación de piel), tuberías de plástico, recipientes para congelación y muchas otras cosas. La producción anual en los Estados Unidos sobrepasa los 3 millones de toneladas.

PROBLEMA 14.4 Escriba la ecuación de la fórmula estructural para el segmento formado por la unión de tres monómeros de:

a. polipropileno.
b. poli(metacrilato de metilo).
c. acetato de polivinilo.
d. poliacrilonitrilo.

Véase la Tabla 14.1 para las estructuras de estos monómeros.

PROBLEMA 14.5 Utilice un segmento de tres monómeros y escriba la ecuación para:

a. La reacción de poliestireno con $Cl_2 + FeCl_3$.
b. La reacción de poliestireno con $HNO_3 + H_2SO_4$.

14.3 Polimerización con crecimiento en cadena por medio de cationes

Algunos compuestos vinílicos se polimerizan mejor a través de intermediarios catiónicos en lugar de radicales libres. El ejemplo comercial común es el isobutileno (2-metilpropeno), que se puede polimerizar con catalizadores de Friedel-Crafts a través de carbocatiónicos terciarios.

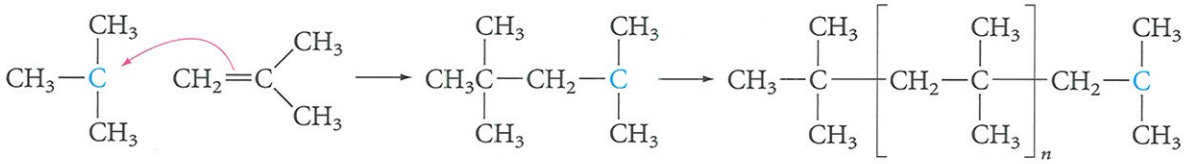
Iniciación



isobutileno — carbocatión terciario

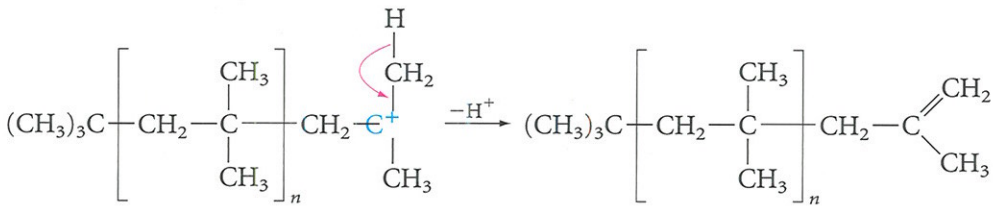
(14.14)

Propagación



(14.15)

Terminación



poliisobutileno

(14.16)

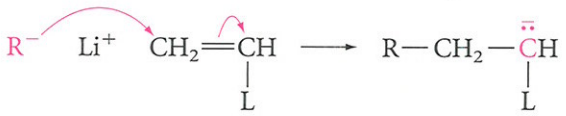
En el paso de iniciación, se forma el catión *ter*-butílico (Ecuación 14.14), el cual, en el paso de propagación, se adiciona de forma Markovnikov al carbono CH_2 para producir otro carbocatión terciario, y así sucesivamente (Ecuación14.15). La cadena se termina por la pérdida de un protón y por la formación de un átomo de carbono adyacente al carbono que tiene la carga positiva (Ecuación 14.16).

Los poliisobutilenos que se preparan de esta forma (n = alrededor de 50) son usados como aditivos en aceites lubricantes, como adhesivos en cintas sensibles a la presión y en etiquetas deshechables. Los polímeros de mayor peso molecular se utilizan en la fabricación de cámaras de llantas para bicicletas y camiones.

14.4 Polimerización con crecimiento en cadena por medio de aniones

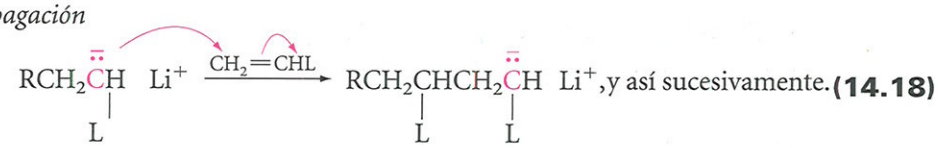
Los alquenos con sustituyentes que retiran electrones pueden polimerizarse a través de intermediarios carbocatiónicos. Se puede utilizar como catalizador un compuesto organometálico, por ejemplo, un alquil-litio.

Iniciación



(14.17)

Propagación



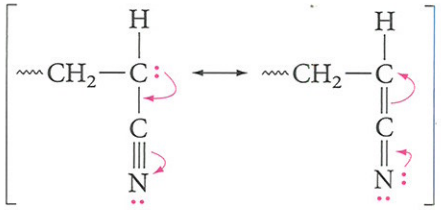
(14.18)

La adición del catalizador al doble enlace produce un carbocatión como intermediario (Ecuación 14.17), en el cual el sustituyente L generalmente deslocaliza la carga negativa por medio de resonancia. Los grupos L de esta clase más comunes son ciano, carbometoxi, fenilo y vinilo.

EJEMPLO 14.2

Dibuje el carbocatión intermediario para la polimerización aniónica del acrilonitrilo (CH_2=CHCN) y muestre cómo se estabiliza por resonancia.

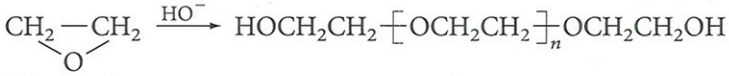
SOLUCIÓN



PROBLEMA 14.6 El metacrilato de metilo (Tabla 14.1) se puede polimerizar mediante n-butil-litio a –78°C. Escriba un mecanismo para la reacción, usando las ecuaciones 14.17 y 14.18. Muestre cómo se estabiliza por resonancia el carbocatión intermediario.

Las polimerizaciones aniónicas se terminan al agregar una fuente de proteones (agua o alcohol) a la mezcal de la reacción.

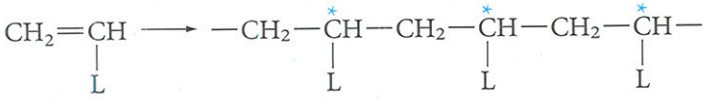
PROBLEMA 14.7 El óxido de etileno se puede polimerizar por medio de una base, y forma carbowax, una cera soluble en agua. Sugiera un mecanismo para la reacción.



óxido de etileno — carbowax

14.5 Polímeros estereorregulares; polimerización de Ziegler-Natta

Cuando se polimeriza un compuesto vinílico, el otro átomo de carbono en la cadena se convierte en un centro estereogénico:



(14.19)

Los carbonos marcados con un asterisco tienen cuatro grupos diferentes unidos a ellos y, por lo tanto, son centros estereogénicos. Se conocen tres clases de polímeros de este tipo:

Atácticos: cuyos estereocentros presentan configuraciones aleatorias.
Isotácticos: todos los estereocentros presentan la misma configuración.
Sindotácticos: la configuración de los centros estereogénicos se encuentra alternada.

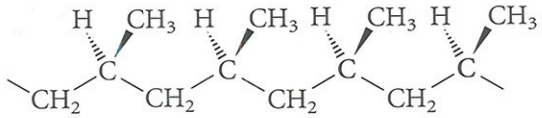
Un polímero **atáctico** (configuración aleatoria) es **estereoaleatorio**, pero un polímero **isotáctico** (igual configuración) o uno **sindotáctico** (configuración alternada) son **estereorregulares**.

Un polímero atáctico es **estereoaleatorio**, pero un polímero isotáctico o sindotáctico es **estereorregular**. Estas tres clases de polímeros tienen diferentes propiedades físicas, incluso si se derivan del mismo monómero.

EJEMPLO 14.3

Dibuje un segmento de la cadena de un polímero isotáctico.

SOLUCIÓN Para el polipropileno, el grupo L, según la Ecuación 14.19, es —CH_3. Al presentar la cadena extendida en forma de zigzag, todos los grupos metilo ocupan posiciones idénticas.



PROBLEMA 14.8 Mediante las definiciones anteriores, dibuje un segmento de la cadena de:

a. polipropileno sindotáctico. b. polipropileno atáctico.

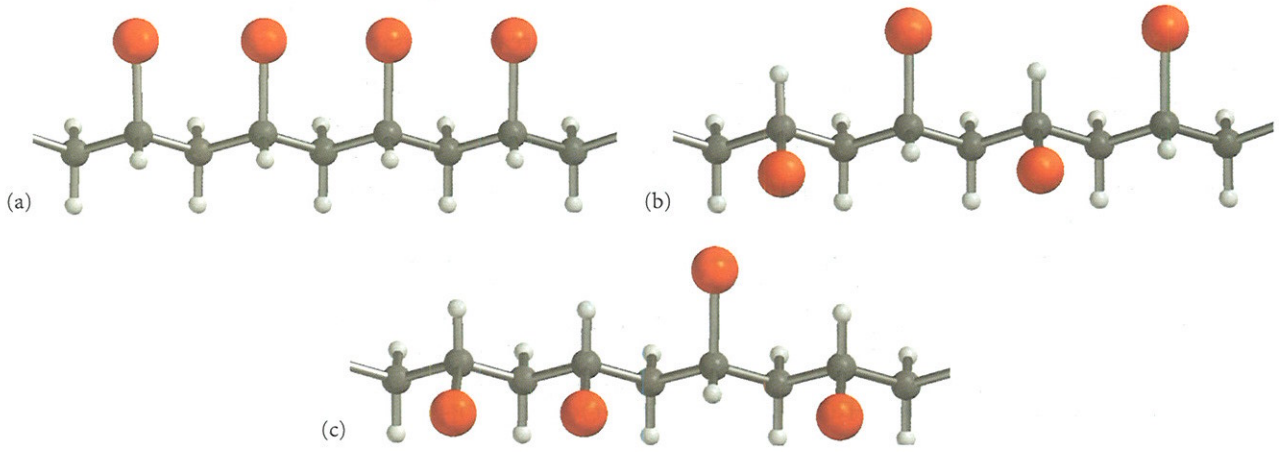


FIGURA 14.1
Las estructuras de barras y esferas representan la unidad de polímero vinílico (a) isotáctico, (b) sindotáctico y (c) atáctico. La bolas rojas representan la configuración "L" en los polímeros del tipo que se muestra en la Ecuación 14.19.

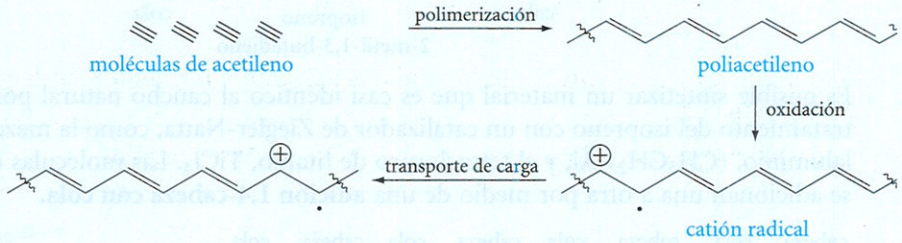
UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Poliacetileno y polímeros conductores

Los materiales que conducen la energía eléctrica son parte del día a día. Los tamaños de estos materiales van desde enormes hasta minúsculos Por ejemplo, las enormes líneas eléctricas de materiales metálicos, que son usadas para transportar la electricidad cientos de kilómetros e iluminar las ciudades, y las pequeñas placas de silicona utilizadas en los ordenadores. La mayoría de los materiales que se usan hoy en día para la conducción de la electricidad son metálicos, pero la posibilidad de desarrollar conductores hechos de polímeros orgánicos está siendo estudiada en muchos laboratorios. El poliacetileno es un ejemplo de uno de estos polímeros.

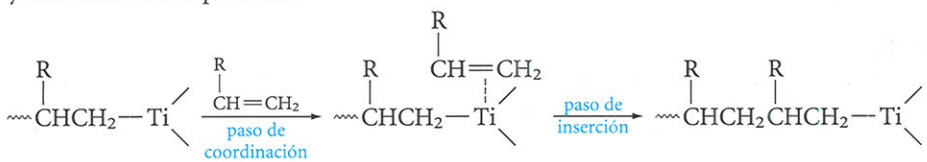
Hideki Shirakawa y sus estudiantes (Universidad de Tsukuba) descubrieron accidentalmente un camino mientras estudiaban la polimerización del acetileno, usando varios catalizadores de Ziegler-Natta para preparar pequeñas películas de materiales que tenían una apariencia cobriza y plateada. Estos materiales eran todos de la forma *-cis* o *-trans* del poliacetileno, respectivamente. En tanto que estos materiales no eran buenos conductores de la electricidad, en colaboración con Alan McDiarmid (Universidad de Pennsylvania) y Alan Heeger (Universidad de California-Santa Barbara), se descubrió que, tratando el poliacetileno con yodo, se incrementa su conductividad en un factor varios millones. Esto es debido a que el yodo oxida el poliacetileno a cationes radicales (el yodo se reduce a aniones de triyoduro) en los cuales la carga se puede mover a lo largo de la cadena de poliacetilieno y también puede ser transferida de una cadena de poliacetileno a otra.

Como los polímeros orgánicos son generalmente de bajo peso, son fuertes y además flexibles, se espera que los conductores de polímeros orgánicos sean ideales para su uso en la construcción de componentes pequeños que conduzcan la electricidad. Aunque el poliacetileno aún no ha sido probado para muchos propósitos, su descubrimiento ha estimulado la investigación, que ha conducido al desarrollo de polímeros orgánicos relacionados que están siendo usados comercialmente, por ejemplo, en el despliegue de las matrices de video. Karl Ziegler (Alemania) y Giulio Natta (Italia) obtuvieron en 1963 el Premio Nobel de química por el desarrollo de los catalizadores para polimerización. Shirakawa, McDiarmind y Heeger obtuvieron el Premio Nobel en 2000 por el descubrimiento de la conductividad eléctrica en los polímeros.



La estereorregularidad confiere a los polímeros ciertas propiedades favorables. Ya que la polimerización por medio de radicales libres generalmente forma un polímero atáctico, el descubrimiento de Ziegler-Natta, en la década de los cincuenta, de que la mezcla de algunos catalizadores organolépticos produce polímeros estereorregulares, marcó un gran avance en la química de los polímeros. Uno de esos sistemas es una mezcla de trietilaluminio (u otros trialquilaluminios) con tetracloruro de titanio. Por ejemplo, el propileno produce un polímero que es más de 98% isotáctico.

El mecanismo de catalizador Ziegler-Natta es muy complicado. Un paso clave en el crecimiento de la cadena incluye un enlace alquil-titanio y la coordinación del monómero en el metal. Después, el monómero coordinado se inserta en el enlace carbono-titanio, y así continua el proceso.



y así sucesivamente. **(14.20)**

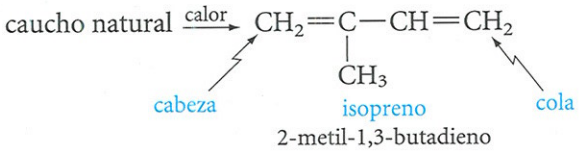
A causa de los ligandos unidos al átomo de titanio, la coordinación y la inserción ocurren de manera estereorregular y se pueden controlar para formar un polímero isotáctico o uno sindotáctico.

La producción comercial del polipropileno se lleva a cabo exclusivamente con catalizadores Ziegler-Natta. De esta manera, se obtiene un polímero estereorregular isotáctico que es altamente cristalino. Se utiliza para la decoración de interiores y para las cajas de las baterías de los automóviles, para envoltorios (por ejemplo, recipientes para acomodar las patatas fritas), así como para algunos muebles (como sillas de plástico). También se emplea en fibras para elaborar cuerdas que floten (para usos náuticos), en césped sintético, en el dorso de las alfombras, así como en otros materiales.

El polietileno que se obtiene por medio del catalizado Ziegler-Natta es lineal, en contraposición con el polietileno altamente ramificado que se obtiene mediante el proceso por radicales libres. El polietileno lineal tiene una estructura más cristalina, una mayor densidad y una mayor resistencia a la tensión y dureza que el polímero ramificado. Se utiliza para recipientes de paredes delgadas, como los que se emplean para blanqueadores y detergentes; en utensilios del hogar, como recipientes para mezclas, recipientes para el refrigerador y juguetes, así como en tuberías y conductos.

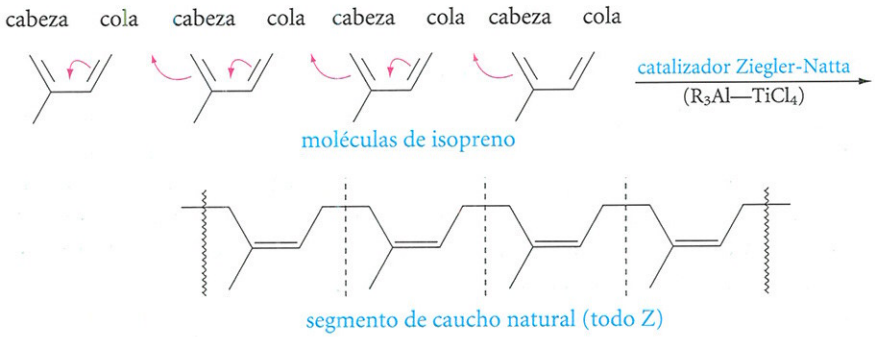
14.6 Polímeros de dieno: Caucho natural y sintético

El **caucho natural** es el polímero de un hidrocarburo insaturado. Se obtiene comercialmente a partir de la savia lechosa (látex) del árbol del caucho. Su estructura química se dedujo, en parte, por la observación de que al calentar el látex *en ausencia de aire,* se rompe y forma solamente un producto, el hidrocarburo insaturado **isopreno.**



(14.21)

Es posible sintetizar un material que es casi idéntico al caucho natural por medio del tratamiento del isopreno con un catalizador de Ziegler-Natta, como la mezcla de trietilaluminio, $(CH_3CH_2)_3Al$, y el tetracloruro de titanio, $TiCl_4$. Las moléculas de Isopreno se adicionan una a otra por medio de una **adición 1,4-cabeza con cola.**



(14.22)

Las líneas punteadas de la Ecuación 14.22 marcan la unidad individual de isopreno.

En el caucho natural, los dobles enlaces están *aislados,* es decir, están separados unos de otros por tres enlaces sencillos. Todos presentan una geometría *Z.*

PROBLEMA 14.9 La gutapercha es una forma menos común del caucho natural. También es un polímero 1,4 del isopreno, pero con los dobles enlaces *E.* Dibuje la formula estructural para la gutapercha con tres monómeros.

La mayoría del caucho tiene un peso molecular, como mucho, de un millón, aunque este valor varía de acuerdo a la fuente y al método de procesamiento. Este peso corresponde, aproximadamente, a 15.000 monómeros de isopreno por cada molécula de caucho. El caucho contiene, además de poliisopreno, de un 2,5 a un 3,3% de proteínas, de un 2,5 a un 3,2% de grasas, de un 0,1 a un 1,3% de agua y pequeñas cantidades de materiales inorgánicos.

A pesar de que el caucho natural tiene muchas propiedades útiles, también presenta algunas indeseables. Al principio, los objetos fabricados con caucho eran quebradizos y malolientes, se ablandaban a altas temperaturas y se endurecían con el frío. Algunos de estos problemas se solucionaron cuando Charles Goodyear inventó la **vulcanización,** un proceso mediante el cual se forman enlaces cruzados en las cadenas del polímero al calentar el caucho con azufre. Estos enlaces cruzados aumentan la fuerza del caucho y actúan como una especie de "memoria" que ayuda al polímero a recuperar su forma original después de un estiramiento.

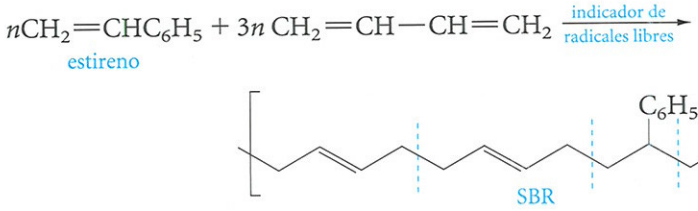
La **vulcanización** es un proceso en el cual se cruzan los enlaces mediante calentamiento con azufre.



A pesar estas mejoras, todavía presentaba algunos problemas. Por ejemplo, hace unos años era muy común verificar la presión del aire de las llantas cada vez que se cargaba de gasolina, debido a que el caucho del que se hacían las cámaras era muy poroso. Por lo tanto, se hizo necesario desarrollar un **caucho sintético,** que es el nombre que se les da a los polímeros que tienen propiedades semejantes a las del caucho natural, pero que son mejores y químicamente diferentes.

La polimerización de muchos otros monómeros o mezclas de monómeros forma **elastómeros** (sustancias parecidas al caucho). El caucho sintético que se produce comercialmente en mayor escala es un **copolímero,** formado por un 25% de estireno y un 75% de 1,3-butadieno, llamado SBR (caucho de estireno-butadieno).

Los **elastómeros** son polímeros como el caucho.



(14.23)

Su estructura es aproximadamente como se muestra, aunque el 20% del butadieno se adiciona de forma 1,2- en lugar de 1,4-. Contrariamente al caucho natural, los dobles enlaces de este polímero tienen una geometría *E*. Las líneas puntuadas de la estructura anterior muestran las unidades a partir de las que se construye el polímero. Casi dos terceras partes del SBR se utilizan para la fabricación de llantas. Su producción anual sobrepasa casi en el doble a la del caucho natural.

PROBLEMA 14.10 Dibuje la formula estructural para un segmento de tres monómeros de poli(1,3 butadieno), en el cual:

a. la adición sea 1,4 y los dobles enlaces sean Z.
b. la adición sea 1,4 y los dobles enlaces sean E.
c. la adición sea 1,2 para la unidad del centro, y 1,4 para las unidades de los extremos y los dobles enlaces sean Z.

14.7 Copolímeros

Un **homopolímero** está formado por un solo tipo de monómero; un **copolímero** está formado por dos monómeros diferentes.

La mayoría de los polímeros descritos son **homopolímeros,** es decir, polímeros fabricados a partir de un solo monómero. Sin embargo, al utilizar mezclas de monómeros se pueden aumentar la variedad y la utilidad de la polimerización con crecimiento en cadena (como ya se vio con el caucho sintético SBR) al formar **copolímeros.** En la Figura 14.2 se resumen algunas de las formas en que se pueden ordenar los monómeros para formar homopolímeros o copolímeros. Los copolímeros que se describen se limitan a dos monómeros diferentes (A y B); en principio, por supuesto, las posibilidades son ilimitadas.

La colocación exacta de los monómeros a lo largo de la cadena de un copolímero depende de una gran variedad de factores. Unos de ellos es la reactividad relativa de los dos monómeros. Supongamos que se va a polimerizar una mezcla 1:1 de A y B a través de un proceso de crecimiento en cadena mediante radicales libres. A continuación se presentan algunas de las posibilidades.

1. El radical A· reacciona rápidamente con B, pero lentamente con A, y el radical B· reacciona rápidamente con A y lentamente con B. El polímero estará alternado: —ABABAB—. Muchos copolímeros tienden a situarse de esta manera, aunque no siempre a la perfección.
2. A y B tienen la misma reactividad hacia los radicales y cada uno reacciona rápidamente con el radical A· o con el radical B·. El polímero será aleatorio: —AABABBA—.
3. A es mucho más reactivo que B hacia todos los radicales. En este caso, A se consumirá primero, seguido por el consumo más lento de B. Así se obtendrá una mezcla de dos homopolímeros $—(A)_n—$ y $—(B)_n—$.

PROBLEMA 14.11 El 1,1-dicloroeteno y el cloruro de vinilo forman un copolímero que recibe el nombre de *sarán* y se utiliza para empaquetar alimentos. Las unidades de los monómeros tienden a alternarse en la cadena. Dibuje la formula estructural de un segmento de cadena con 4 monómeros.

Los **copolímeros de bloque** están conformados por bloques alternados de monómeros.

Los **copolímeros injertados** están hechos por la adición de un segundo monómero a una cadena de homopolímeros que contiene dobles enlaces.

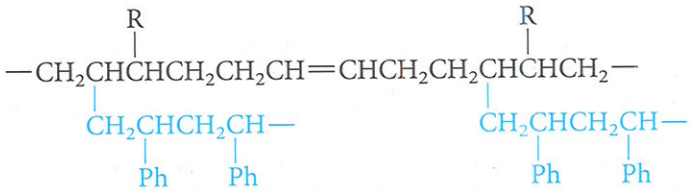
Los **copolímeros de bloque** y los **copolímeros injertados** se obtienen mediante métodos especiales. Si primero se inicia la polimerización con el monómero A, luego se agrega una pequeña cantidad de B; luego, A de nuevo, y se continua así, se puede obtener un polímero con bloques alternados de segmentos de unidades de A seguidas por unidades de B, y así sucesivamente. Esto se logra con relativa facilidad en el caso de las polimerizaciones aniónicas en las que los pasos de terminación no son importantes.

Los copolímeros injertados se obtienen al aprovechar la funcionalidad presente en un homopolímero. Por ejemplo, si un polímero contiene dobles enlaces (como el poli 1,3-butadieno), la adición de un indicador de radicales libres R· y de un segundo

FIGURA 14.2
Situación de los monómeros en los polímeros.



monómero (como estireno) "injertará" las cadenas del poliestireno en el esqueleto de polibutadieno.



poli-1,3-butadieno injertado con poliestireno

Este polímero injertado se utiliza para la fabricación de suelas de goma para zapatos.

14.8 Polimerización con crecimiento por pasos: Dacrón y nylon

Los polímeros con crecimiento por pasos generalmente se producen por medio de una reacción entre dos monómeros, cada uno de los cuales tiene por lo menos dos grupos funcionales. La mayoría de ellas se puede representar por medio de la ecuación que se muestra a continuación:

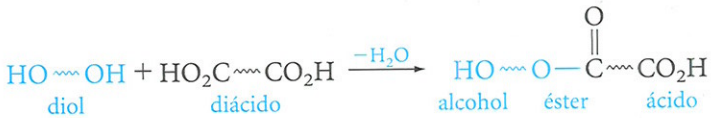
$$A\sim A + B\sim B \longrightarrow -A\sim A-B\sim B-A\sim A-B\sim B- \qquad \textbf{(14.24)}$$

en donde A ~ A + B ~ B son moléculas con dos grupos funcionales en las que los grupos A y B pueden reaccionar entre sí. A podría ser un grupo OH y B un grupo CO_2H; en este caso, A ~ A sería un diol, B ~ B, un ácido dicarboxílico y ~ A – B ~ sería un éster. El polímero sería un **poliéster.**

Un **poliéster** es un polímero hecho a partir de un crecimiento en pasos a partir de monómeros, un diácido y diol.

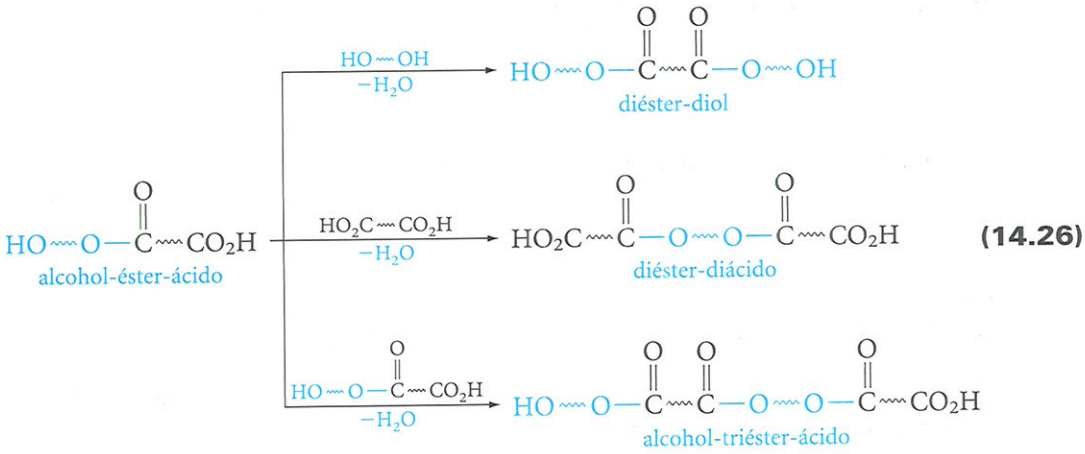
Contrariamente a los polímeros con crecimiento en cadena, que crecen al adicionar una por una las unidades del monómero, los polímeros con crecimiento en pasos se forman por etapas (o por saltos), con frecuencia mediante la reacción de una molécula del polímero con otra. La manera en la que tiene lugar queda mejor representada con un ejemplo específico.

Consideremos la formación de un poliéster, a partir de un diol y de un diácido. En el primer caso, el producto será un éster con un grupo alcohol en un extremo y un ácido en el otro (Ecuación 14.25).



(14.25)

En el paso siguiente, el alcohol-éster-ácido puede reaccionar con otro diol, con otro ácido *o bien con otra molécula igual, con tres grupos funcionales.*



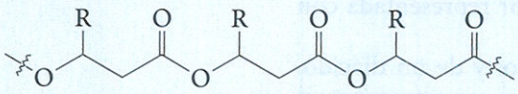
(14.26)

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

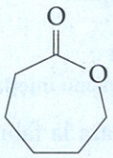
Polímeros degradables

El gran uso de materiales plásticos poliméricos que contribuyen, en gran medida, a nuestro estándar de vida, ha contribuido al problema de la contaminación ¿Qué se hace con estos materiales una vez que ya no se utilizan? Una solución a este problema pudiera ser la incineración, pero ésta puede estar acompañada por la liberación de sustancias tóxicas hacia el medio ambiente. Otra solución es el reciclaje. Por ejemplo el poli(tereftalo de etileno) (PETE) que se utiliza para la fabricación de botellas blandas para bebidas (cuyo símbolo es PETE y se puede observar en el fondo de las botellas) se puede reciclar como fibra de poliéster, que se utiliza en alfombras o para tapicería de muebles. Los envases para la leche, fabricados con polietileno de alta densidad (HDPE) también se puede reciclar de diferentes formas, por ejemplo, como tablones de plástico.

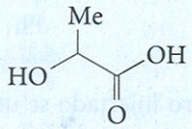
Una tercera solución al problema de la contaminación consiste en desarrollar polímeros que se degraden en el ambiente una vez que ya no se utilizan. Esta alternativa resulta muy complicada debido a que la gran utilidad de los plásticos se debe frecuentemente a su durabilidad. No sería útil fabricar un producto que se empiece a desintegrar. Sin embargo, se han desarrollado **polímeros degradables** que tienen utilidad comercial.



R = Me poli(3-hidroxibutirato)
R = Et poli(3-hidroxivaleriato)



ϵ-caprolactona



ácido láctico

Por ejemplo, se han desarrollados biopolímeros para su uso en la fabricación de contenedores plásticos. Los **poli(hidroxicalconoatos)** como el poli(3-hidroxibutirato) (PHB) y el poli(3-hidroxivaleriato) (PHV) son poliésteres de origen natural producidos por cierta bacteria. El PHB presenta muchas propiedades físicas iguales al polipropileno, y el copolímero PHB-PHV resulta muy interesante, ya que es biodegradable. Debido a que es un polímero de origen natural, las enzimas producidas por los microorganismos del suelo lo degradan fácilmente y, por lo tanto, no persiste en el ambiente una vez se desecha. También se conocen y se han desarrollados otros polímeros biodegradables, como los poliésteres derivados de la ϵ-caprolactona y el ácido láctico. A pesar de estar por verse cuándo se extenderá el uso de plásticos biodegradables, seguro que continuará la investigación y el desarrollo de estos materiales en la medida en que se vean los resultados en el medio ambiente*.

*Para una lectura adicional, veánse los articulos de J. D. Evans y S. K. Sikdar en *Chemtech* **1990**, *38*, y de H. Muller y D. Seebach en *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.* **1993**, *32*, 477.

Las consecuencias de estas alternativas son diferentes; cada uno de los productos contiene tres unidades de monómero, pero en la tercera opción, se pasa directamente de fragmentos con dos monómeros a un producto con cuatro unidades de monómeros. Debido a que la reactividad del grupo —OH o del grupo —CO_2H es semejante en todos estos reactivos, no hay preferencia entre ellos y la velocidad de las diferentes reacciones depende, principalmente, de las concentraciones de los reactivos.

PROBLEMA 14.12 ¿Cuántas unidades de monómero estarán presentes en el siguiente producto si reaccionan entre sí el diéster-diol y el diéster-ácido en la reacción de la Ecuación 14.26? Dibuje la estructura del producto.

Si se empieza exactamente con un equivalente de cada uno, un diol y un diácido, en principio se debería formar una molécula gigante de poliéster. En la práctica no sucede

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Aroamidas, lo más reciente en poliamidas

Las poliamidas aromáticas (llamadas aroamidas) se producen a una velocidad creciente debido a sus propiedades especiales de resistencia al calor, baja imflamabilidad y gran fuerza. La más conocida es la llamada **Kevlar** (véase la Figura 14.3). Debido a los anillos aromáticos, este tipo de poliamida tiene una estructura mucho más rígida que la del nylon. Se utiliza en lugar del acero para la fabricación de llantas radiales, ya que una fibra de Kevlar es cinco veces más fuerte que una fibra de acero de igual peso. El polímero Kevlar se utiliza en la fabricación de trajes protectores ligeros (como chalecos antibalas), que protegen contra balas de pistola, de escopeta y contra navajas.

El polímero **Nomex** tiene una estructura semejante a la del Kevlar, pero utiliza monómeros con orientación en *meta-* en lugar de la orientación en *para-*. Se utiliza en la fabricación de ropa resistente al fuego debido a que sus fibras, cuando se exponen al fuego, se carbonizan en lugar de inflamarse. Tiene una gran variedad de usos, desde la ropa para bomberos hasta los uniformes de los pilotos de carrera. También se utiliza como material antiinflamable para la construcción. Se utiliza Nomex como material de relleno de muchas partes internas y externas en la construcción de aviones militares y comerciales, helicópteros y vehículos espaciales. Por ejemplo, aproximadamente 2.300 m^2 de la estructura de los aviones Boeing 747 incluyen Nomex en su fabricación. La combinación de su dureza y su bajo peso ha hecho que el Nomex y el Kevlar se utilicen también en la construcción de barcos. Un artículo sobre la historia del Kevlar se encuentra en Tanner, D.; Fitzgerald, J. A. y Philips, B. R., *Angewantde Chemie Internacional Edition in English, Advance Materials* **1989**, *28*, 679-654.

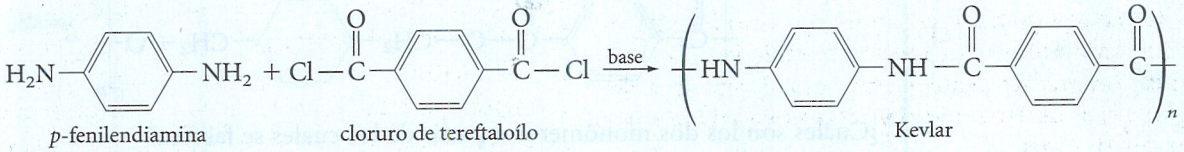
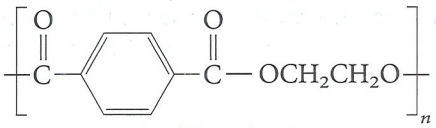


FIGURA 14.3
Reacción usada para sintetizar el Kevlar.

así. De hecho, para formar un polímero con un promedio de 100 unidades de monómero o más, la reacción debe completarse en un 99%. En consecuencia, para lograr este tipo de polimerización, las materias primas deben tener una gran pureza, su relación molar debe controlarse de manera exacta y debe mantenerse la reacción hasta que se complete, lo que generalmente se logra al agitar, por destilación o por cualquier otro método, las moléculas pequeñas en cuanto se forman.

PROBLEMA 14.13 ¿Qué producto se formará, principalmente, si se trata un diácido con un *gran exceso* de un diol? ¿Si un diol se trata con un *gran exceso* de diácido? Estas reacciones representan dos situaciones extremas que pueden ocurrir si la relación de la concentración de los reactivos es 1:1 en una polimerización con crecimiento por cadena.

A pesar de que se conocen muchos poliésteres, el ejemplo más común es el **dacrón**, que es el poliéster del ácido tereftálico y el etilén glicol.



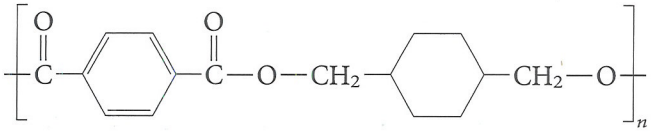
el poliéster dacrón,
poli(tereftalato de etileno)

El valor de n es aproximadamente de 100 ± 20. El poliéster crudo se puede hilar para formar fibras de uso textil. Estas fibras son altamente resistentes a arrugarse.

El **dacrón**, el poliéster del ácido tereftálico y el etilen glicol, es usado en las fibras. El **mylar** es una película fuerte hecha del mismo poliéster.

Este mismo poliéster también se puede fabricar como una película muy fuerte llamada **mylar**. El poliéster mylar es una película que se utiliza para proteger las obras de arte y los documentos históricos, gracias a su transparencia, resistencia y a su propiedad de inerte. El mylar es un polímero ampliamente conocido por su aplicación la fabricación de globos para fiestas y eventos. También se utilizó mylar para cubrir los casi 29 metros de envergadura de ala del Gossamar Albatross, una aeronave inpulsada por potencia humana, que se empleó para sobrevolar el Canal de la Mancha (Inglaterra) en 1979. Sólo se necesitaron 900 gramos del poliéster para cubrir las alas, siendo la poliamida kevlar el material empleado para fabricar el timón de la aeronave. En Estados Unidos, la producción de fibras de poliéster excede la cantidad de 1,4 millones de toneladas anuales.

PROBLEMA 14.14 El *kodel* es un poliéster que tiene la siguiente estructura:

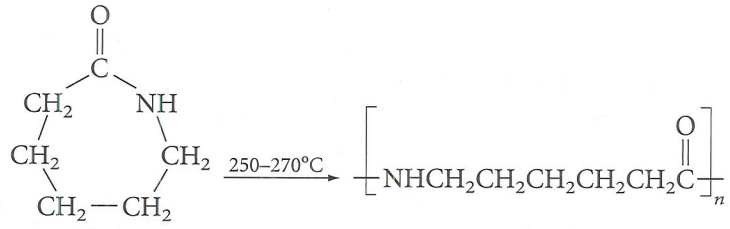


¿Cuáles son los dos monómeros a partir de los cuales se fabrica?

Los polímeros llamados **nylon** son poliamidas con crecimiento por pasos. La fórmula para el **nylon-6,6** se muestra en la Ecuación 14.2; recibe este nombre debido a que cada uno de sus monómeros (la diamina y el diácido) tienen seis átomos de carbono. El primer investigador en hacer este polímero fue W. H. Carothers, de la Compañía Dupont, en el año 1933, y fue comercializado cinco años después*. Cuando los dos monómeros se mezclan, forman una polisal que, al calentarse, pierde agua y forma la poliamida. El polímero fundido se puede moldear o hilar para formar fibras.

Los **nylon** son poliamidas, polímeros de crecimiento por pasos hechos a partir de un diácido y una diamina.

La segunda poliamida en importancia es el **nylon-6,** que se obtiene a partir de **caprolactama**.



caprolactama — nylon-6 **(14.27)**

Una **lactama** es una amida cíclica.

Las **lactamas** son amidas cíclicas (compárese con las lactosas, Sección 10.12). Al calentarla, el anillo de siete miembros de la caprolactama se abre y el grupo amino de una molécula reacciona con el grupo carbonilo de la siguiente, y así continua produciéndose la poliamida.

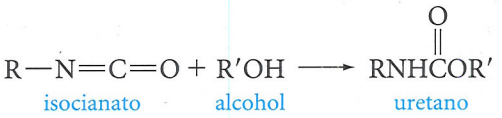
*Para un relato sobre este descubrimiento, el extraño origen de su nombre y una descripción de sus propiedades y usos, véase el artículo de Kauffman, G. B. en *J. Chem. Educ.* **1988,** *65,* 803-808. Véase también la biografía de Matthew E. Hermes *Enough for One Lifetime: Wallace Carthoners, Invertor of Nylon*, 1996, ACS/ Chemical Heritage Foundation.

Los nylon son polímeros muy versátiles que se pueden procesar para obtener materiales delicados como fibras transparentes, duraderos como alfombras, duros como partes moldeadas para automóviles, o tan útiles como sujetadores de velcro. En los Estados Unidos, la producción anual de fibras de nylon sobrepasa los 1,25 millones de toneladas.

14.9 Poliuretanos y otros polímeros con crecimiento por pasos

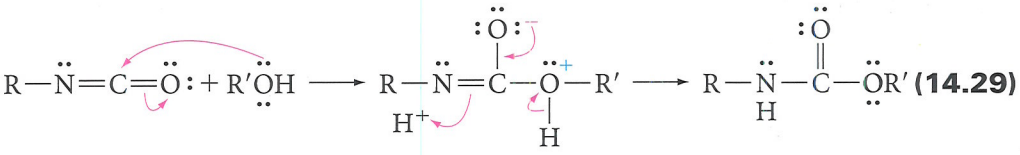
Un **uretano** (también llamado **carbamato**) posee un grupo funcional que tiene simultáneamente un éster y una amida en un solo grupo carbonilo. Los uretanos se preparan comúnmente a partir de alcoholes e isocianatos.

Un **uretano** (o **carbamato**) contiene los grupos funcionales de un éster y de una amida en el mismo carbonilo. Un **poliuretano** es un polímero con crecimiento por pasos preparado a partir de diisocianatos y dioles.



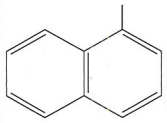
(14.28)

La reacción es un ejemplo de de una adición nucleofílica al grupo carbonilo:

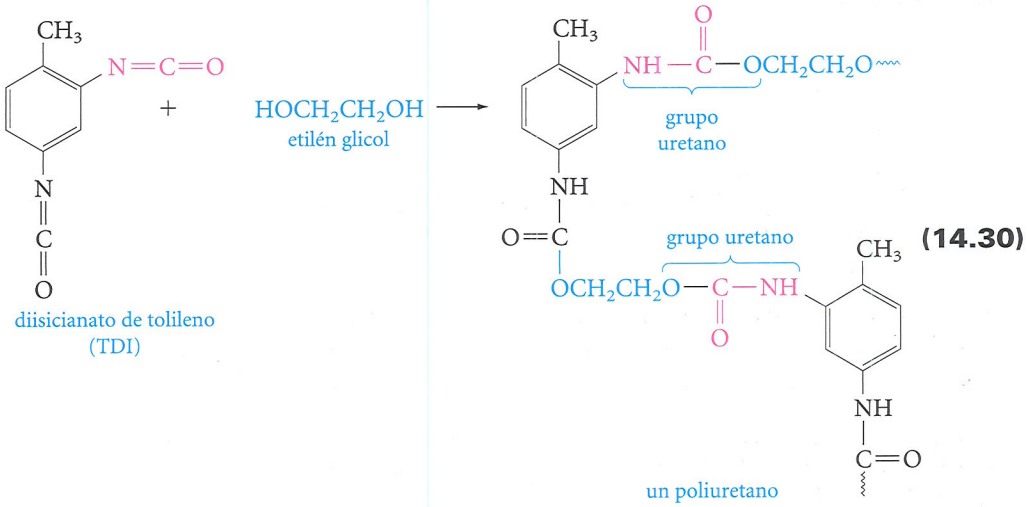


(14.29)

PROBLEMA 14.15 El Servin, un insecticida altamente efectivo y biodegradable, es un uretano llamado *N*-metilcarbamato de 1-naftilo. Se obtiene a partir de isocianato de metilo y 1-naftol. Usando la Ecuación 14.28 como una guía, escriba una ecuación que muestre como se prepara.

(En el uretano, R = CH_3— y R′ = ).

Los **poliuretanos** se obtienen a partir de *di*isicianatos y *di*oles. El ejemplo comercial de mayor importancia es preparado a partir de 2,4-tolilendiisocianato (TDI) y de etilén glicol.

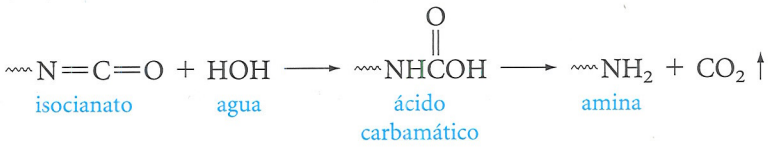


(14.30)

Esta reacción difiere ligeramente de la mayoría de las polimerizaciones por pasos, en las que no se elimina una molécula pequeña. Sin embargo, al igual que en las otras polimerizaciones con crecimiento por pasos, interviene la reacción entre dos diferentes monómeros difuncionales.

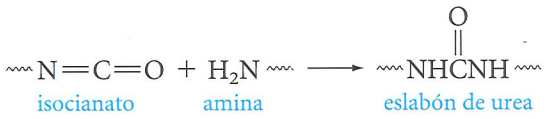
PROBLEMA 14.16 Escriba de nuevo la estructura parcial del poliuretano que se muestra en la Ecuación 14.30, pero con otra unidad de monómero unida a cada enlace escrito en forma ondulada.

La reacción de la Ecuación 14.30 produce un poliuretano, pero no produce una espuma. Para obtener un producto como espuma, la polimerización debe realizarse en presencia de una pequeña cantidad de agua. El agua reacciona con los grupos isocianato en la materia prima o en el polímero en crecimiento y produce un **ácido carbamático.** Este ácido pierde dióxido de carbono en forma espontánea lo que genera burbujas según el polímero.



(14.31)

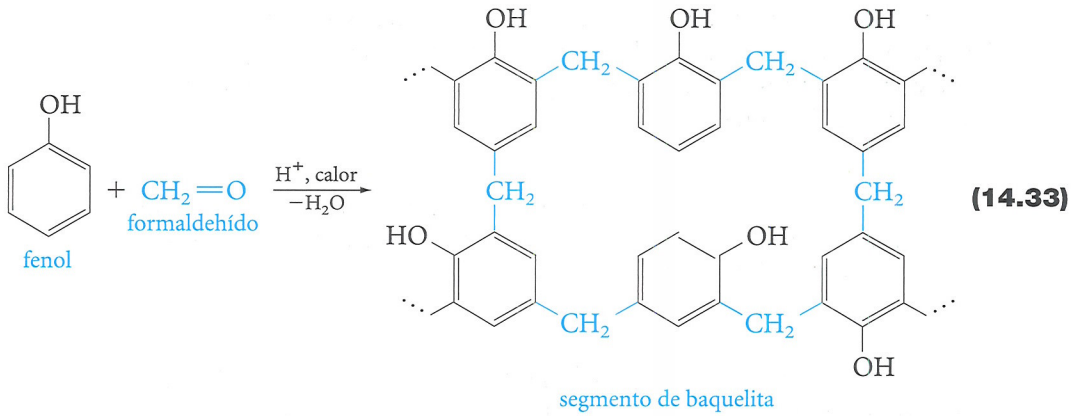
La cantidad de dióxido de carbono que se forma, y que determina la densidad de la espuma presente, puede controlarse con la cantidad de agua que se utilice. La amina que se forma también puede reaccionar con los grupos isocianato y formar una urea, que puede formar a su vez un enlace cruzado entre las moléculas del polímero.



(14.32)

Los poliuretanos tiene muchas aplicaciones. Los polímeros que tiene relativamente pocos enlaces cruzados producen fibras elásticas (Spandex, Lycra) que se utilizan en trajes de baño. Las espumas de poliuretano se utilizan en muebles, colchones, asientos de coches y como aislante en neveras portátiles. Los poliuretanos con enlaces cruzados forman un recubrimiento resistente en pinturas y barnices. El componente principal del corazón artificial Jarvik-7 también es un poliuretano.

Algunos polímeros con crecimiento por pasos, de importancia comercial se obtienen por reacción con formaldehído. La **baquelita** es el polímero más antiguo totalmente sintético, y fue descubierto por Leo Baekeland en 1907. Se prepara a partir de fenol y formaldehído. Este polímero presenta un gran número de enlaces cruzados y con grupos metileno *orto* y/o *para* al grupo hidroxilo fenólico.

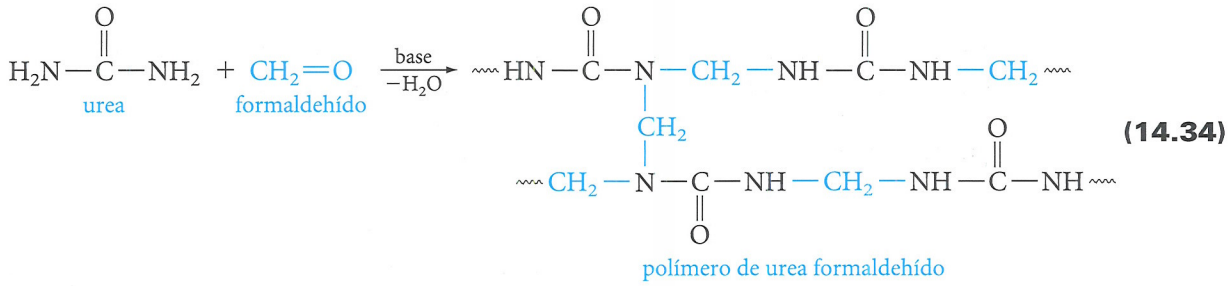


(14.33)

La baquelita es un **polímero termoestable**. Cuando se calienta, forma más enlaces cruzados, lo que produce un mayor endurecimiento de este material resistente a la fusión. Este proceso no puede hacerse reversible y, una vez que se ha hecho resistente, el polímero no puede fundirse. La baquelita se utiliza para piezas de plástico moldeadas, como asas para utensilios, así como para aparatos que puedan resistir altas temperaturas, como la punta cónica de los misiles.

Un **polímero termoestable,** cuando se calienta, forma enlaces cruzados adicionales y una dureza irreversible.

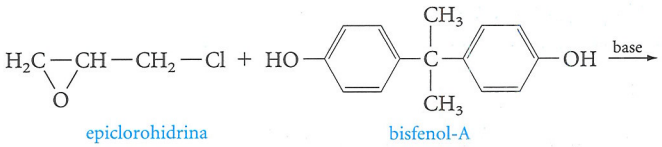
La urea y el formaldehído también forman un polímero de importancia comercial.



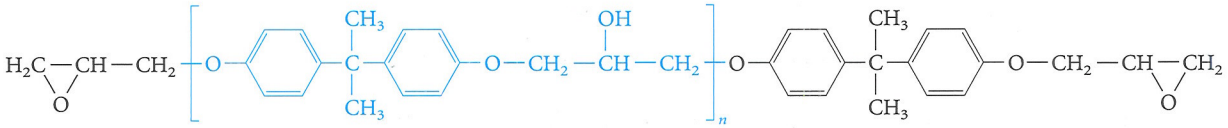
(14.34)

Este tipo de polímeros se utiliza para materiales moldeados (partes eléctricas y utensilios de cocina), en láminas, como fórmica, como adhesivo en láminas de contrachapado y partes de madera, así como en espumas.

Las **resinas epóxicas** son una clase importante de polímeros de formación por pasos usados como adhesivos para pegar metal, vidrio y cerámica. También son usados en las pinturas por sus cualidades de dureza, carácter inerte y flexibilidad. Se necesitan dos materias primas para manufacturar las resinas epóxicas, que son la epiclorohidrina y el bisfenol-A. La reacción de la mezcla de estos dos compuestos con una base produce la resina epóxica "lineal" que se muestra el la Ecuación 14.35. El resto de resinas epóxicas y grupos hidroxilos pueden ser usados para formar enlaces cruzados entre las cadenas de polímeros, y así incrementan sustancialmente el peso molecular en la cadena del polímero.



(14.35)



Se ha analizado someramente la química de los polímeros. Este campo es muy amplio y crece constantemente. Sin duda, se verán nuevos tipos de polímeros en los mercados en los años venideros*.

*Para una lectura adicional, véase Alper, J. y Nelson, G. L., *Polymeric Materials: Chemistry for the Future* (American Chemical Society, Washington, DC, 1989) o Munk, P., *Introduction to Macromolecular Science* (Jonh Wiley, New York, 1989).

RESUMEN DE REACCIONES

1. Polimerización con crecimiento por cadena (secciones 14.2-14.7)

a. Polimerización por crecimiento en cadena por medio de radicales libres (Sección 14.2)

$$CH_2{=}CH{-}L \xrightarrow[\text{radicales libres}]{\text{iniciador de}} \left(CH_2{-}\overset{\overset{\displaystyle L}{|}}{C}H\right)_n$$

L = H, alquilo, arilo, grupo donador de electrones (OAc), grupo que retira electrones (CN)

b. Polimerización por crecimiento en cadena por medio de cationes (Sección 14.3)

$$CH_2{=}CH{-}L \xrightarrow[\text{de cationes}]{\text{indicador}} \left(CH_2{-}\overset{\overset{\displaystyle L}{|}}{C}H\right)_n$$

L = grupo estabilizador de cationes (Ph, alquilo)

c. Polimerización por medio en cadena por medio de aniones (Sección 14.4)

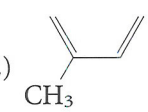
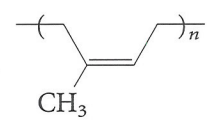
$$CH_2{=}CH{-}L \xrightarrow[\text{de aniones}]{\text{indicador}} \left(CH_2{-}\overset{\overset{\displaystyle L}{|}}{C}H\right)_n$$

L = grupo estabilizador de carboaniones (CN, Ph)

d. Polimerización de Ziegler-Natta (secciones 14.5 y 14.6)

(1) $CH_2{=}CH{-}CH_3 \xrightarrow[TiCl_4]{Et_3Al} \left(CH_2{-}\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}H\right)_n$

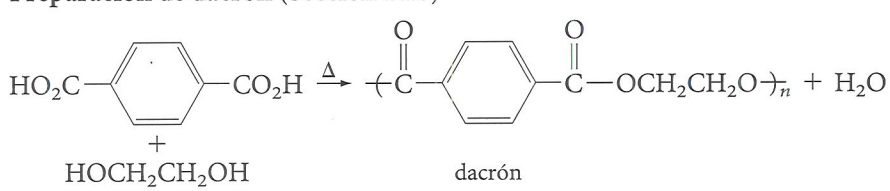
propeno — polipropileno isotáctico

(2)  $\xrightarrow[TiCl_4]{Et_3Al}$ 

isopreno — todos los Z poliisobutilenos

2. Polimerización con crecimiento por pasos (secciones 14.8 y 14.9)

a. Preparación de dacrón (Sección 14.8)



b. Preparación de nylon (secciones 14.1 y 14.9)

$$HO\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}(CH_2)_4\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH \xrightarrow{\Delta} \left(\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}(CH_2)_4\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}NH(CH_2)_6NH\right)_n + H_2O$$

$$+$$

$$H_2N(CH_2)_6NH_2$$

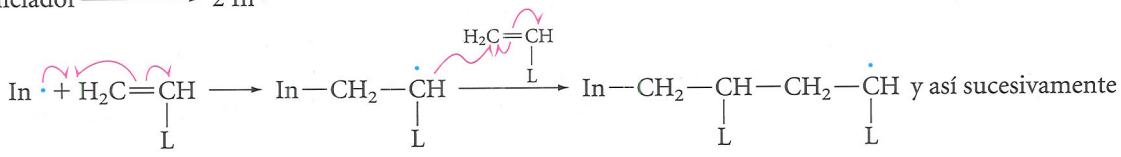
nylon-6,6

RESUMEN DE MECANISMOS

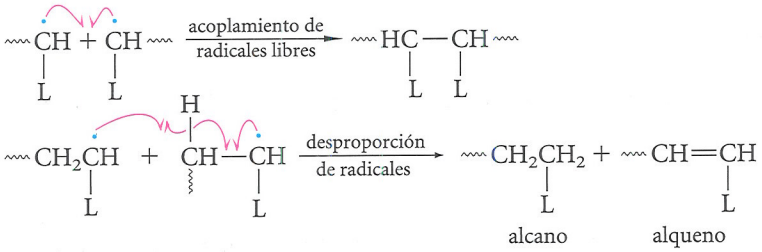
1. Polimerización por formación en cadenas de radicales libres (Sección 14.2)

Iniciación: $\text{Iniciador} \xrightarrow{\text{luz o calor}} 2\ \text{In}\cdot$

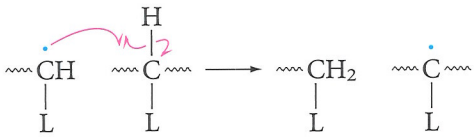
Propagación:



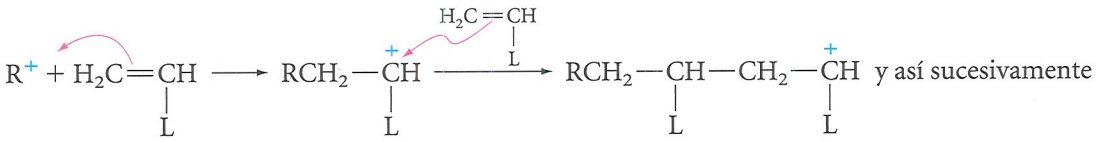
Terminación:



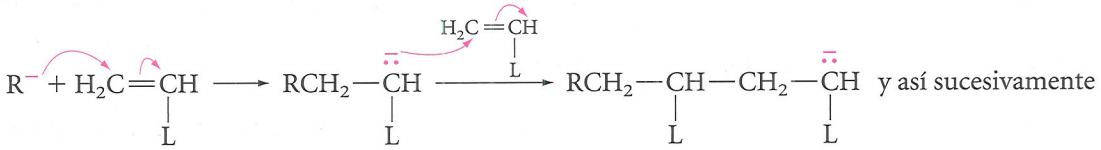
2. Transferencia en cadena (abstracción de hidrógeno) (Sección 14.2)



3. Polimerización con crecimiento en cadena con cationes (Sección 14.3)

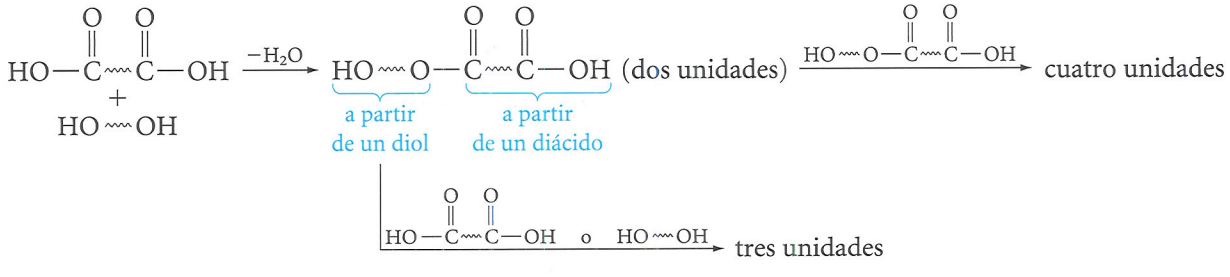


4. Polimerización con crecimiento en cadena con aniones (Sección 14.4)



5. Polimerización con crecimiento por pasos (secciones 14.8 y 14.9)

(ilustrado para poliésteres)



PROBLEMAS ADICIONALES

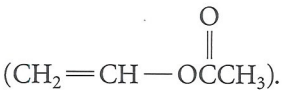
Definiciones

14.17 Defina y dé un ejemplo para los siguientes términos:

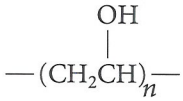
a. homopolímero. **b.** copolímero. **c.** polimerización por crecimiento en cadena.
d. polímero con enlaces cruzados. **e.** termoplástico. **f.** termoestable.
g. isotáctico. **h.** atáctico. **i.** transferencia en cadena.
j. polímero por crecimiento por pasos.

Polímeros con crecimiento en cadena

14.18 Escriba todos los pasos en la polimerización en cadena por radicales libres del acetato de vinilo



14.19 La estructura del poli(vinil alcohol) se muestra debajo. Este polímero no puede ser hecho mediante la polimerización de su monómero. ¿Por qué no se puede? ¿Cómo se podría preparar el poli(vinil alcohol) a partir del poli(vinil acetato)?



poli(vinil alcohol)

14.20 A pesar de que se puede polimerizar el propileno con un indicador de radicales libres, el peso molecular del propileno que se obtiene por este método nunca es muy alto debido a que la transferencia de cadena desde el grupo metilo del propileno mantiene cortas las cadenas. Explique por qué ocurre tan fácilmente estar transferencia de cadena.

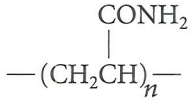
14.21 Dibuje la estructura en espera del "tetrámero de polietileno", formado a partir de la polimerización ácido catalizada del propeno.

14.22 El polipropileno se oxida y puede ser convertido en un poliéter mediante una canalización por crecimiento en cadena con aniones. ¿Cuál es la estructura del polímero y cómo se forma?

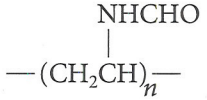
14.23 El "Superglue" se obtiene por la polimerización de α-cianoacrilato de metilo (2-cianopropenato de metilo) en presencia de una pequeña cantidad de agua o de una base. Dibuje la estructura de la unidad que se repite. ¿Por qué este monómero es tan sensible a la polimerización aniónica?

14.24 Dibuje la formula estructural para un segmento de copolímero alternativo hecho a partir de estireno y metacrilato de metilo.

14.25 Proporcione las estructuras de los monómeros isoméricos a partir de los cuales se preparan el poli(acrilamina) y el poli(*N*-vinilfomamida).



poli(acrilamina)



poli(*N*-vinilformamida)

Caucho natural y sintético

14.26 Dibuje la cadena de seis segmentos para las formas isotácticas y sindotácticas del poliestireno.

14.27 ¿Puede polimerizarse el isobutileno en las formas atáctico, isitáctico y sindotáctico? Expliquelo.

14.28 Explique por qué difieren en estructura el polietileno obtenido mediante polimerización por radicales libres y el obtenido por la polimerización de Ziegler-Natta.

14.29 La ozonólisis del caucho natural produce aldehído levulínico $CH_3CCH_2CH_2CH{=}O$ (O sobre C). Justifique por qué este resultado es consistente con la fórmula del caucho natural (Ecuación 14.22).

14.30 Escriba los pasos para un mecanismo que explique la copolimerización por radicales libres del 1,3-butadieno y estireno para producir el caucho sintético SBR (Ecuación 14.23).

14.31 El **neopreno** es un caucho sintético que se inventó hace más de 50 años en la Compañía DuPont. Es usado para fabricar mangueras industriales, cinturones de conducir, juntas para ventanas, suelas de zapatos y materiales de embalaje. El neopreno es un polímero de 2-cloro-1,3-butadieno. Suponiendo que ocurre principalmente la adición 1,4, dibuje la unidad que se repite en el neopreno.

Polímeros de crecimiento por pasos

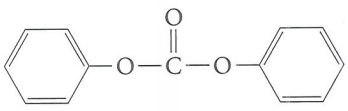
14.32 Dibuje la unidad que se repite en el polímero que resulta de cada una de las siguientes polimerizaciones por pasos:

a. $Cl{-}C(=O)(CH_2)_8C(=O){-}Cl \quad H_2N(CH_2)_6NH_2 \longrightarrow$

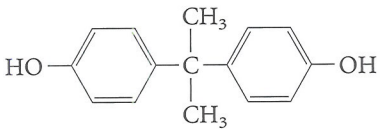
b. $O{=}C{=}N{-}C_6H_4{-}CH_2{-}C_6H_4{-}N{=}C{=}O \quad HOCH_2CH_2OH \longrightarrow$

c. $CH_3OC(=O)(CH_2)_4C(=O)OCH_3 \quad HOCH_2CH_2OH \xrightarrow{H}$

14.33 El Lexán es un policarbonato resistente, que se utiliza para la fabricación de artículos moldeados. Se obtiene a partir del carbonato de difenilo y del bisfenol-A. Dibuje la estructura de la unidad.



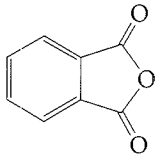
carbonato de difenilo



bisfenol-A

14.34 El formaldehído polimeriza en solución acuosa y forma paraformaldehído, $HO{-}(CH_2O)_n{-}H$. A pesar de que se han registrado altos peso moleculares, el polímero disminuye rápidamente. Sin embargo, si el polímero se trata con anhídrido acético, el material que se obtiene (un polímero comercial muy importante llamado **delrin**) ya no disminuye su peso molecular. Explique químicamente lo que se ha descrito.

14.35 La reacción del anhídrido ftálico con glicerol produce un poliéster con enlaces cruzados llamado *resina de gliptálica*. Dibuje una estructura parcial, mostrando los enlaces cruzados.



anhídrido ftálico

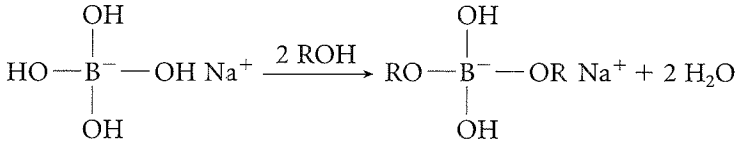
14.36 Usando la Ecuación 14.33 como modelo, dibuje un segmento del polímero que se formaría a partir del formaldehído y *p*-metilfenol. ¿El polímero tendría enlaces cruzados? Explíquelo.

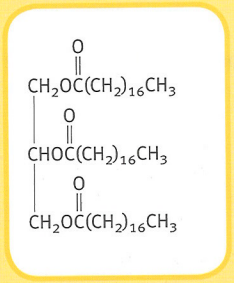
Varios

14.37 Para la fabricación comercial de polímeros, es necesario producir los monómeros de forma barata y en gran escala. Un método comercial para producir hexametiléndiamina (para el nylon-6,6) comienza con la adición 1,4 de cloro al 1,3-butadieno. Sugiera cuales son los siguientes pasos (*Nota:* véase la Tabla 6.1 y la Ecuación 11.12).

14.38 El poli(etilén naftaleno) (PEN) tiene una estructura más rígida que del poli(etilén tereftálico), p. 426. Esta rigidez confiere al PEN un incremento de fuerza y estabilidad al calor, rasgos que son usados para empaquetar alimentos. El PEN está hecho a partir del etilén glicol y del dimetil naftaleno-2,6-dicarboxilato. Dibuje la estructura del reparto de las unidades del PEN. Sugiera una razón por la cuál el PEN tiene mayor rigidez que el PETE.

14.39 El poli(vinil alcohol) en disolución acuosa reacciona con el borato de sodio para formar un polímero con enlaces cruzados conocido como "slime". Dado que los alcoholes reaccionan con el borato de sodio para formar boratos de esteres como se muestra debajo, proponga una estructura para los enlaces cruzados en el "slime".





15.1 Grasas y aceites: Triésteres del glicerol

15.2 Hidrogenación de aceites vegetales

15.3 Saponificación de grasas y aceites; jabón

15.4 ¿Cómo trabajan los jabones?

15.5 Detergentes sintéticos (sindets)

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Detergentes comerciales

15.6 Fosfolípidos

15.7 Prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Prostaglandinas, dolor y aspirinas

15.8 Ceras

15.9 Terpenos y esteroides

La manteca de cacao, que proviene de las semillas de cacao, contiene una gran cantidad de gliceril triestarato (triestarin), la misma grasa saturada presente en la carne.



15

Lípidos y detergentes

Los **lípidos** (del griego *lipos,* grasa) son constituyentes de las plantas y animales que se caracterizan por sus propiedades de solubilidad. En particular, *los lípidos son insolubles en agua, pero solubles en disolventes orgánicos no polares,* como el éter. Los lípidos se pueden extraer de las células y de los tejidos mediante disolventes orgánicos. Estas propiedades de solubilidad distinguen a los lípidos de las otras tres clases principales de productos naturales, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos, los cuales, en general, *no* son solubles en disolventes orgánicos.

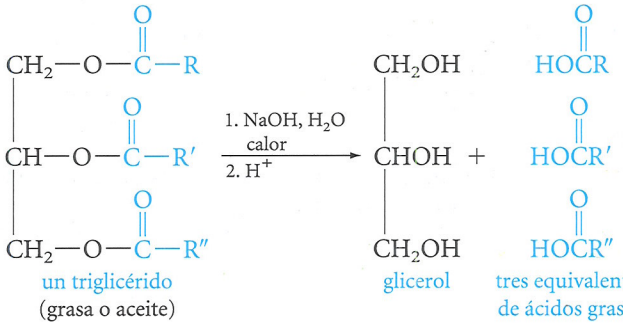
La estructura de los lípidos puede variar mucho, a pesar de que sus propiedades de solubilidad sean muy semejantes. Algunos son ésteres, otros son hidrocarburos; algunos son acíclicos y otros, cíclicos e incluso policíclicos. Se estudiará cada tipo de estructura por separado.

15.1 Grasas y aceites: Triésteres de glicerol

Las grasas y los aceites son de uso común en nuestra vida diaria. Las grasas comunes incluyen la mantequilla, la manteca de cerdo, así como las partes grasientas de las carnes. Los aceites se obtiene principalmente de las plantas, incluyendo los aceites de maíz, semilla de algodón, oliva, cacahuate y soja. Aunque las grasas son sólidas y los aceites líquidos, tienen básicamente la misma estructura orgánica. Las **grasas** y los **aceites** son triésteres del glicerol y reciben el nombre de **triglicéridos.** Cuando se hace hervir una grasa o aceite con álcali y se acidifica la solución resultante, se obtiene glicerol y una mezcla de **ácidos grasos.** Esta reacción recibe el nombre de saponificación (Sección 10.13).

Los **lípidos** son sustancias que son insolubles en agua, pero solubles en solventes orgánicos no polares.

Las **grasas** y los aceites son **triglicéridos**, triésteres de glicerol. Los **ácidos grasos** son los ácidos que se obtienen a partir de la saponificación de grasas y aceites.



un triglicérido (grasa o aceite) — glicerol — tres equivalentes de ácidos grasos

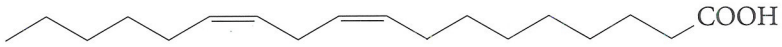
(15.1)

Los ácidos grasos saturados e insaturados que se obtiene comúnmente de esta forma están listados en la Tabla 15.1. Aunque hay algunas excepciones, *se puede decir que la mayoría de los ácidos grasos no tiene ramificaciones y contiene un número par de átomos de carbono*. Si se encuentran presentes dobles enlaces, generalmente tiene la configuración *cis* (o Z) y no están conjugados.

EJEMPLO 15.1

Dibuje la estructura del ácido linoleico, mostrando la geometría de cada doble enlace.

SOLUCIÓN Ambos enlaces dobles presentan la configuración Z.



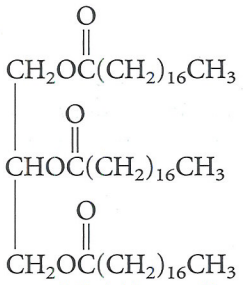
La conformación preferida es aquella que está totalmente extendida, con un acomodo escalonado en cada enlace sencillo C—C.

PROBLEMA 15.1 Dibuje la estructura del ácido linoleico.

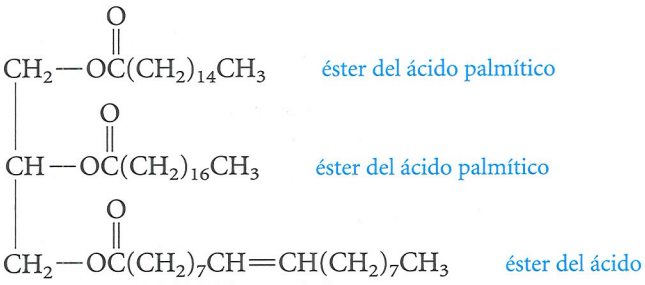
TABLA 15.1 ÁCIDOS COMUNES QUE SE OBTIENEN A PARTIR DE GRASAS

	Nombre común	Número de carbonos	Fórmula estructural	p.f., °C
Saturados	láurico	12	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44
	mirístico	14	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	58
	palmítico	16	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	63
	esteárico	18	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	70
	arquídico	20	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	77
Insaturados	oléico	18	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis)	13
	linoleico	18	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis, cis)	−5
	linolénico	18	$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (todo cis)	−11

Hay dos tipos de triglicéridos: **triglicéridos simples**, en los cuales los tres ácidos grasos son idénticos, y **triglicéridos mixtos**.



un triglicérido sencillo
(triestearato de glicerilo o triestearina)

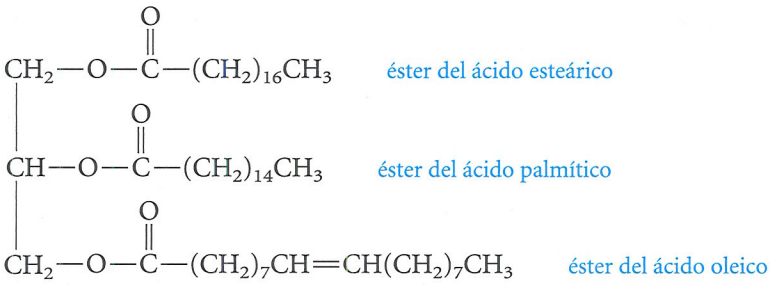


un triglicérido mezclado
(palmitoestearooleato de glicerilo)

EJEMPLO 15.2

Dibuje la estructura del estearo-palmito-oleo de glicerol, que sea isómero del triglicérido mixto que se mostró anteriormente

SOLUCIÓN



Como puede observarse, el palmitoestearooleato de glicerilo y el estearopalmitooleato de glicerilo forman los mismos productos por saponificación.

PROBLEMA 15.2 Dibuje la estructura de:

a. trimisristato de glicerilo.

b. palmito-oleo-estearato de glicerol.

PROBLEMA 15.3 ¿Qué productos se obtendrían de la saponificación de cada uno de los triglicéridos del Problema 15.2?

En general, una grasa o aceite en particular no sólo consiste en un triglicérido sencillo, sino que es una mezcla compleja de triglicéridos. Por esta razón, la composición de una grasa o de un aceite generalmente se expresa en términos de porcentaje de los diferentes ácidos que se reobtienen por saponificación (Tabla 15.2). Algunas grasas y aceites producen principalmente uno o dos ácidos y una menor cantidad de otros. Por ejemplo, el aceite de oliva produce un 83% de ácido oleico. El aceite de palma produce un 43% de ácido palmítico, un 43% de ácido oleico y menores cantidades de ácido esteárico y ácido linoleico. Por otra parte, la grasa de la mantequilla produce, por hidrólisis, 14 ácidos grasos diferentes y, como algo excepcional, alrededor del 9% de dichos ácidos contiene menos de 10 átomos de carbono.

PROBLEMA 15.4 A partir de la Tabla 15.2, ¿qué se puede decir, en general, con respecto a la relación de ácidos saturados e insaturados en las grasas y aceites?

TABLA 15.2 COMPOSICIÓN EN ÁCIDOS GRASOS, DE ALGUNAS GRASAS Y ACITES (APROXIMADAMENTE)

	Ácidos saturados (%)					Ácidos insaturados (%)	
Fuente	C_{10} y menos	C_{12} láurico	C_{14} mirístico	C_{16} palmítico	C_{18} esteárico	C_{18} oleico	C_{18} linoleico
Grasas animales							
Mantequilla	12	3	12	28	10	26	2
Manteca de cerdo	—	—	1	28	14	46	5
Sebo de res	—	0,2	3	28	24	40	2
Humanas	—	1	3	25	8	46	10
Aceites Vegetales							
Oliva	—	—	1	5	2	83	7
Palma	—	—	2	43	2	43	8
Maíz	—	—	1	10	2	40	40
Cacahuetes	—	—	—	8	4	60	25

¿A qué se debe que algunos triglicéridos sean sólidos (grasas) y otros líquidos (aceites)? Esto depende de su composición. *Los aceites contienen un porcentaje mucho mayor de ácidos grasos insaturados que las grasas.* Por ejemplo, la mayoría de los aceites vegetales (como el aceite de maíz y el de soja) producen, por hidrólisis, alrededor de un 80% de ácidos insaturados. En las grasas (como el sebo de res) la cantidad es mucho menor, solamente algo superior al 50%.

Aunque, por lo general, las grasas provienen de fuentes animales y los aceites de fuentes vegetales, esto no siempre es así. Por ejemplo, los aceites de pescado tienen un alto contenido de ácidos grasos insaturados. Los aceites de sardina e hígado de bacalao contienen un 77% y un 84%, respectivamente, de ácidos grasos insaturados. Asimismo, no todas las grasas provienen de fuentes animales. La manteca de cacao (véase la foto al inicio del capitulo), con una composición de ácidos grasos de un 24% de ácido palmítico y un 35% de ácido esteárico, es sólido a temperatura ambiente.

Como se muestra en la Tabla 15.1, los puntos de fusión de los ácidos grasos insaturados son bastante menores que los correspondientes a los ácidos saturados. Si se comparan, por ejemplo, los puntos de fusión del ácido esteárico y del ácido oleico, su diferencia estructural es únicamente un doble enlace. La misma diferencia se aplica a los triglicéridos: *a mayor cantidad de dobles enlaces en el residuo de ácido graso del triéster, menor será el punto de fusión.*

La explicación para este efecto que causa la saturación o instauración sobre el punto de fusión resulta evidente si se analizan los modelos moleculares espaciales. En la Figura 15.1 se muestra un modelo de un triglicérido totalmente saturado. Las

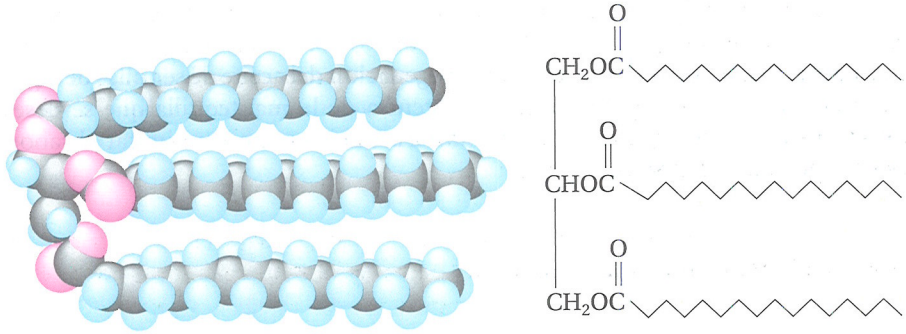


FIGURA 15.1
Modelos moleculares espaciales y esquemático para el tripalmito de glicerilo.

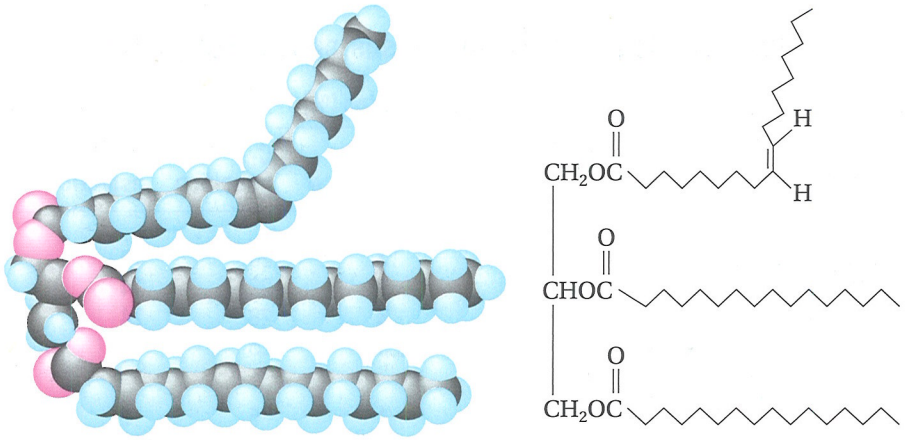


FIGURA 15.2
Modelos moleculares espaciales y esquemático para el dipalmitooleato de glicerilo.

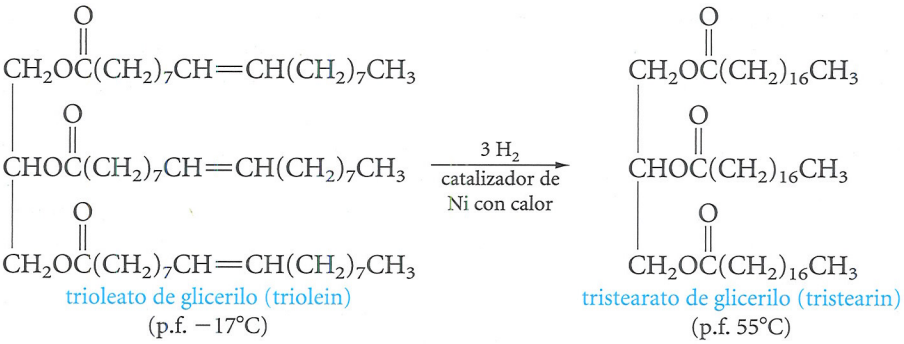
largas cadenas saturadas están por completo extendidas en conformaciones escalonadas. Por esta razón, se pueden acomodar en forma muy irregular, como sucede en los cristales. En consecuencia, los triglicéridos saturados generalmente son sólidos a temperatura ambiente.

En la Figura 15.2 se muestra el resultado de introducir un doble enlace *cis* en las cadenas. Como se observa claramente las cadenas de esta clase de moléculas (así como las moléculas mismas cuando están unas cerca de otras) no pueden alinearse correctamente en un acomodo cristalino. Por lo tanto, la sustancia será un líquido. A mayor cantidad de dobles enlaces, habrá mayor desorden en la estructura de la molécula, y el punto de fusión será menor.

15.2 Hidrogenación de aceites vegetales

El **endurecimiento** es el proceso de convertir los aceites en grasas mediante la hidrogenación catalítica de los dobles enlaces. La **margarina** está hecha a partir de los aceites hidrogenados.

Los aceites vegetales, que son solamente insaturados, se convierten en grasas vegetales sólidas, como Crisco, mediante la hidrogenación catalítica de alguno o de todos sus dobles enlaces. Este proceso, llamado **endurecimiento**, se ilustra mediante la hidrogenación de trioleato de glicerilo para formar el triestearato de glicerilo.

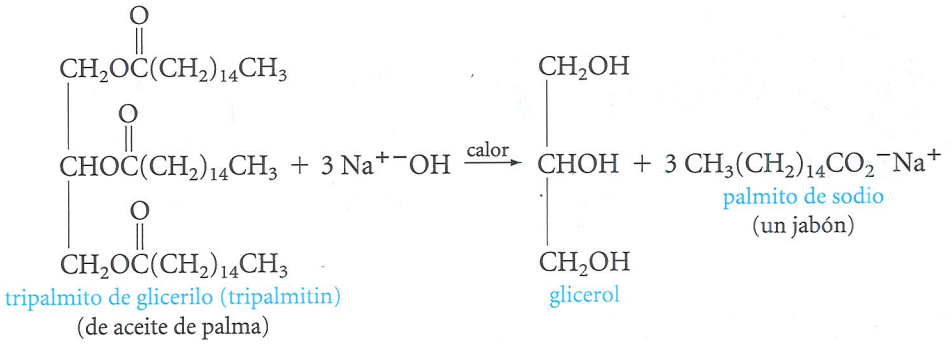


trioleato de glicerilo (triolein) (p.f. −17°C) → tristearato de glicerilo (tristearin) (p.f. 55°C) **(15.2)**

La **margarina** se obtiene mediante la hidrogenación del aceite de semillas de algodón, soja, cacahuete o maíz hasta lograr la consistencia de la mantequilla que se desea. El producto se puede agitar con leche y se colorea artificialmente para imitar el sabor y la apariencia de la mantequilla.

15.3 Saponificación de grasas y aceites; jabón

Cuando una grasa o aceite se agita con álcali, el éster se convierte en glicerol y en la sal de los ácidos grasos. Esta reacción se ejemplifica a continuación con la saponificación del tripalmito de glicerol.



(15.3)

Las sales (generalmente de sodio) de los ácidos grasos de cadena larga son los **jabones**.

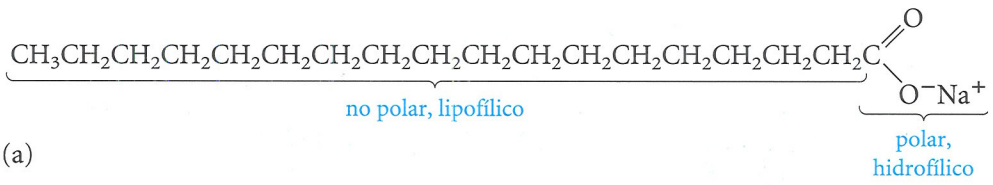
Los **jabones** son las sales de cadenas largas de los ácidos grasos.

La conversión de grasas de animal (por ejemplo, sebo de cabra) en jabón, calentándolas con cenizas de madera (que son alcalinas), es uno de los procesos químicos más antiguos. El jabón se produce desde hace más de 2.300 años, ya lo conocían los antiguos celtas y los romanos. Incluso en épocas más recientes, durante los siglos XVI y XVII, el jabón constituía una extraña sustancia que se utilizaba principalmente en la medicina. Durante el siglo XIX, el jabón se convirtió en una sustancia de tanto uso que el químico alemán Justus von Liebig aseguró que la cantidad de jabón que consumía una nación representaba una medida de su riqueza y civilización. En la actualidad, la producción mundial anual de jabones comunes (sin incluir los detergentes sintéticos) sobrepasa los 6 millones de toneladas.

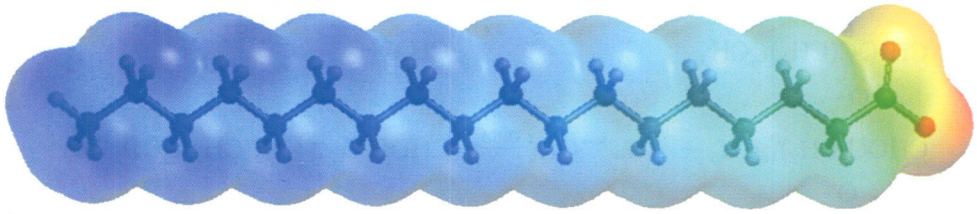
Los jabones se pueden producir a través de un proceso por lotes o por un proceso continuo. En el proceso por lotes, la grasa o aceite se calienta con un ligero exceso de álcali (NaOH) en un recipiente metálico descubierto. Cuando la saponificación se ha completado, se adiciona sal para precipitar el jabón en forma de tiras delgadas. La capa acuosa, que contiene sal, glicerol y el exceso de álcali, se separa y se recupera el glicerol mediante una destilación. Las tiras del jabón crudo, que contienen algo de sal, el álcali y el glicerol como impurezas se purifican al ponerse en ebullición con agua y vuelven a precipitar al agregarles sal en repetidas ocasiones. Finalmente, las tiras se hierven con suficiente agua para formar una mezcla suave, que al dejarla reposar forma, en la parte superior, una capa homogénea de jabón. Este jabón se puede vender, sin más tratamiento, a bajo precio como un jabón industrial. Para obtener jabones abrasivos, se les puede agregar arena o piedra porosa. Mediante otros tratamientos, el jabón crudo se puede convertir en jabones de tocador, en jabones en polvo o en escamas, en jabones medicinales o perfumados, en jabones de lavandería o (al burbujearles aire) en espumas de jabón.

A través del proceso continuo, que es el más común en la actualidad, la grasa o aceite se hidroliza con agua a altas presiones y temperaturas en presencia de un catalizador, que por lo general es un jabón de zinc. La grasa o aceite y el agua se introducen continuamente por diferentes extremos en un gran reactor, y los ácidos grasos y el glicerol se separan por destilación en cuanto se forman. Después, los ácidos se neutralizan cuidadosamente con la cantidad de álcali necesaria para formar el jabón.

FIGURA 15.3
La estructura del (a) estearato de sodio y de (b) un mapa de potencial electrostático del anion estearato que ilustra la naturaleza polar del ion carboxilato y la naturaleza no polar de la cadena del hidrocarbono.



(a)



(b)

15.4 ¿Cómo trabajan los jabones?

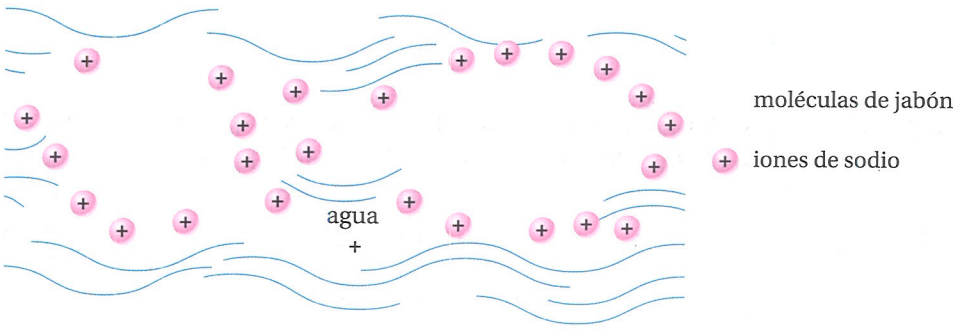
Generalmente, la suciedad en la ropa o en la piel se adhiere en forma de una delgada película de grasa o aceite. Si se puede quitar la película de aceite, se eliminan las partículas de suciedad. Una molécula de jabón consiste en un cadena larga de átomos de carbono, semejante a un hidrocarburo, que contiene en un extremo un grupo muy polar o iónico (Figura 15.3). La cadena carbonada es **lipofílica** (que atrae o es soluble en grasas o aceites), mientras que el extremo polar es **hidrofílico** (que lo atrae o es soluble en agua). En cierta forma, se podría decir que las moléculas de jabón son "esquizofrénicas", porque tienen dos "personalidades" diferentes. Obsérvese lo que ocurre cuando se agrega un jabón al agua.

Las moléculas de jabón que provienen de agregados globulares en agua reciben el nombre de **micelas**, con su cabeza polar hidrofílica.

Cuando se agita un jabón en agua, se forma una dispersión coloidal, no una solución verdadera. Dichas soluciones contienen agregados de jabón que reciben el nombre de **micelas**. Las cadenas carbonadas, no polares o lipofílicas forman la "superficie" de la micela, que queda expuesta al agua (Figura 15.4). En los jabones comunes, la parte externa de cada micela tiene una carga negativa, y los iones sodio, positivos, se congregan en la periferia, cercanos a cada micela.

Para eliminar la suciedad, las moléculas de jabón rodean y emulsionan las gotas de aceite o grasa. Las "colas" lipofílicas de las moléculas de jabón se disuelven en el aceite. Los extremos hidrofílicos quedan en la parte exterior de la gota de aceite, dirigidos hacia el agua. De esta manera, las gotas de aceite se estabilizan en la solución acuosa, ya que las superficies de las gotas, cargadas negativamente, evitan que se junten (como se muestra en la Figura 15.5).

FIGURA 15.4
Las moléculas de jabón forman micelas cuando "se disuelven" en agua.



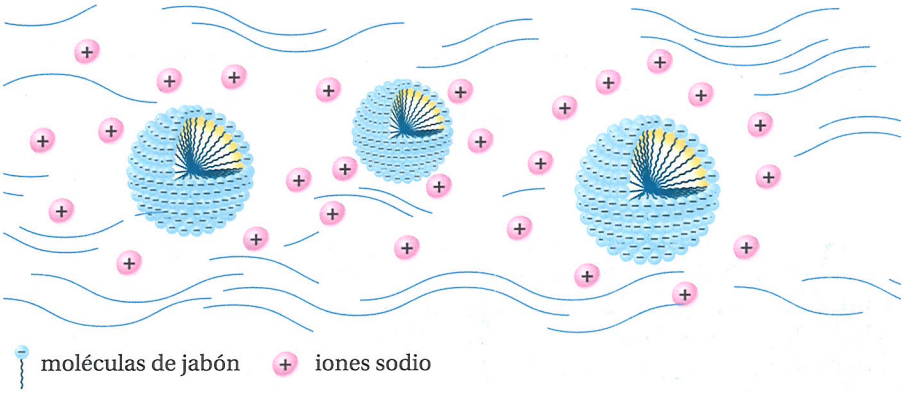


FIGURA 15.5
Las moléculas de jabón emulsionan las gotas de aceite.

Otra propiedad importante de las soluciones de los jabones es su baja tensión superficial, lo que hace que un jabón tenga un poder "humectante" mayor que el del agua sola. Como consecuencia, los jabones pertenecen a una clase de sustancias llamadas **tensioactivos.** La combinación de la potencia emulsionante y de la acción superficial del jabón en disolución posibilita la eliminación de la suciedad, grasa y partículas de aceite de la superficie que se está limpiando, y la emulsificación posterior de manera que puedan ser eliminadas. En estos mismos principios se basa la limpieza de los detergentes.

Los **tensioactivos** contienen partes polares y no polares y, por consiguiente, su forma de actuar difiere de la de las sustancias conocidas.

15.5 Detergentes sintéticos (sindets)

La producción anual de **detergentes sintéticos** (a veces llamados **sindets**) supera actualmente a la de los jabones comunes. Los sindets surgieron como respuesta a dos problemas que se encontraban con el uso de los jabones comunes. Primero, por ser sales de sodio de ácidos débiles, *las soluciones acuosas de los jabones resultan alcalinas*. Esto se debe a la hidrólisis parcial de las sales de sodio.

Los **sindets** o **detergentes sintéticos** son moléculas diseñadas, parecidas al jabón, que actuan bien en aguas duras y producen soluciones neutras.

$$\underset{\text{jabón}}{R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O^-Na^+} + H-OH \rightleftharpoons R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + \underset{\text{álcali}}{Na^+{}^-OH} \qquad \textbf{(15.4)}$$

El álcali puede ser perjudicial para algunas fibras. Los jabones comunes no funcionan bien como ácidos debido a que la cadena larga del ácido graso hace que se precipite en la solución como una nata. Por ejemplo, el estereato de sodio, que es un jabón común, se destruye al agregarle ácido, ya que se convierte en un ácido esteárico.

$$\underset{\substack{\text{estearato de sodio}\\(\text{soluble})}}{C_{17}H_{35}C(=O)O^-Na^+} + H^+Cl^- \longrightarrow \underset{\substack{\text{ácido esteárico}\\(\text{insoluble})}}{C_{17}H_{35}C(=O)OH}\downarrow + Na^+Cl^- \qquad \textbf{(15.5)}$$

El segundo problema con los jabones comunes es que forman sales insolubles con los iones calcio, magnesio y férrico, que suelen estar presentes en el agua dura.

$$\underset{\substack{\text{estearato de sodio}\\(\text{soluble})}}{2\,C_{17}H_{35}C(=O)O^-Na^+} + Ca^{2+} \longrightarrow \underset{\substack{\text{estearato de calcio}\\(\text{insoluble})}}{(C_{17}H_{35}COO^-)_2Ca^{2+}}\downarrow + 2\,Na^+ \qquad \textbf{(15.6)}$$

Estas sales insolubles son las causantes de los "anillos" o collares que se forman alrededor de los lavabos, así como de la capa que da una apariencia opaca en la ropa y el cabello.

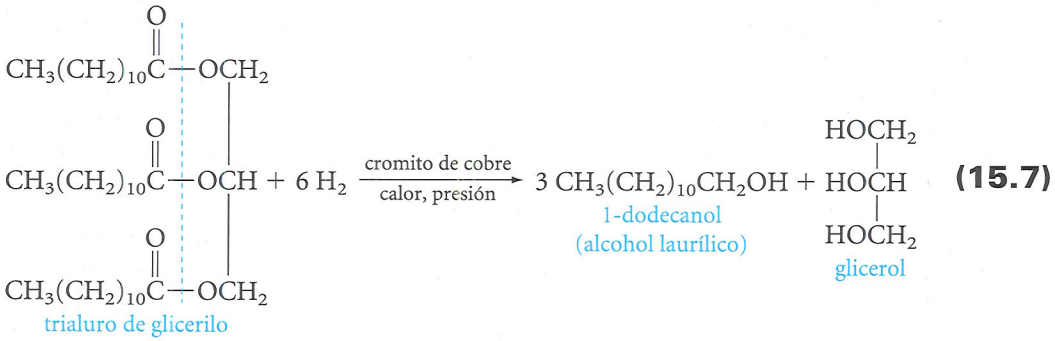
Los problemas causados por los jabones comunes se pueden resolver o disminuir de diferentes formas. Por ejemplo, se puede "ablandar" el agua, ya sea por la red municipal o individualmente en los hogares, para eliminar los iones de calcio o magnesio*. En el agua blanda, dichos iones son reemplazados por iones sodio. Sin embargo, si el agua también se utiliza para beber puede causar problemas de salud, especialmente a las personas cuya ingestión de sodio debe estar limitada.

También se pueden agregar fosfatos a los jabones. Los fosfatos forman complejos solubles con los iones metálicos y evitan así que dichos iones formen sales insolubles con los jabones. Pero el uso indiscriminado de los fosfatos ha causado problemas en el medio ambiente. Debido a su gran uso en los detergentes, se encuentran grandes cantidades de fosfatos en los ríos y en corrientes subterráneas. Como los fosfatos son fertilizantes, estimulan el crecimiento de las plantas a tal grado que dichas plantas agotan el oxígeno disuelto en el agua, lo que causa la muerte de los peces. Todavía se utilizan fosfatos en los detergentes, pero su uso está limitado por leyes a cantidades que no causen daños.

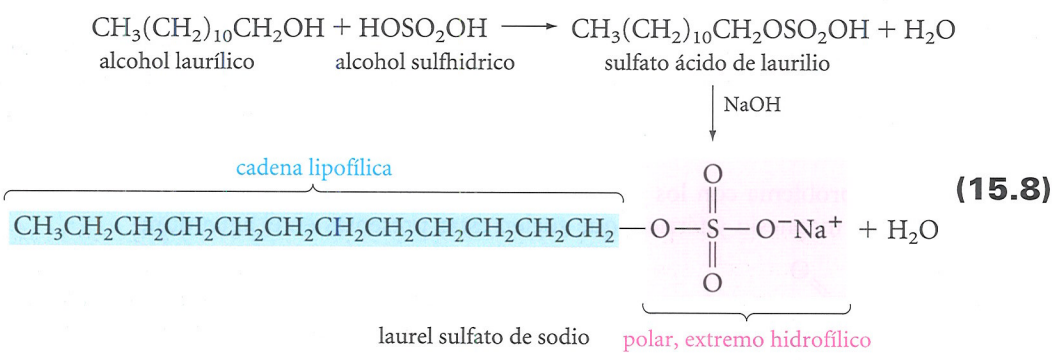
Otra forma de eliminar los problemas con los jabones comunes es desarrollar detergentes más efectivos. Estos sindets pueden reunir algunas características. Al igual que los jabones comunes, deben contener una larga cadena lipofílica y un extremo polar, iónico o hidrofílico. Sin embargo, el extremo polar no debe formar sales insolubles con los iones metálicos presentes en el agua y tampoco debe afectar a la acidez del agua.

Los acoholes de cadenas largas se producen mediante una hidrólisis reductiva o **hidrogenólisis** de grasas.

Los primeros sindets fueron sales de sodio de sulfatos ácidos de alquilo. Mediante la **hidrogenólisis** de una grasa o de un aceite, se obtenía un alcohol de cadena larga. Por ejemplo, el trialuro de glicerilio se puede reducir a una mezcla de 1-dodecanol (proveniente de la parte ácida de la grasa) y glicerol. Los productos de la hidrogenólisis se pueden separar fácilmente, debido a que el glicerol es soluble en agua, mientras que el alcohol de cadena larga no lo es. Luego, el alcohol de cadena larga se trata con ácido sulfúrico para obtener el sulfato ácido de alquilo, que después se neutraliza con una base.



(15.7)



(15.8)

*Véanse pp. 415 y 445 para la química de suavizantes del agua.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Detergentes comerciales

El diseño y manufactura de un buen detergente comercial resulta un proceso complicado, debido a que cada vez se desarrollan y se lanzan al mercado detergentes de usos específicos. Ninguna formulación sirve para todos los usos. Un inventario de los materiales de limpieza que se encuentran en un hogar podría revelar media docena o más de productos diseñados específicamente para un uso en particular: para la limpieza de ropa, vajillas, pisos, automóviles, para el cuerpo (especialmente jabones para manos y para baño, así como champú para el cabello), entre otros.

Se ha descrito la estructura de agentes comunes que presentan actividad superficial (*surfactantes*). Como se vio, son moléculas orgánicas con una parte lipofílica y una parte polar, cuya función es emulsionar y dispersar el aceite y la grasa, así como disminuir la tensión superficial del agua, y para ayudar a la humectación de ropa, vajillas y otros objetos. Los surfactantes constituyen una parte importante de todos lo detergentes comerciales pero, de acuerdo con su uso, estos detergentes también pueden contener una gran variedad de componentes, como constructores, blanqueadores, suavizantes, enzimas, agentes para evitar la redeposición y abrillantadores ópticos.

Los **agentes ablandadores** quizá ocupan el segundo lugar en importancia entre los componentes de los detergentes comerciales. Se adicionan para eliminar los iones calcio y magnesio ("dureza") del agua que se utiliza para la limpieza. La forma en la que actúan es mediante la quelación (formación de un complejo), o bien intercambiando esos iones por iones de sodio. Los ablandadores también elevan el pH para ayudar a la emulsión del aceite y actúan como amortiguador, lo cual evita los cambios en el pH. El agente ablandador más común es el **tripolifosfato de sodio** ($5Na^+ P_3O_{10}^{5-}$) pero, debido a que los desperdicios son fosfatos, que pueden ser contaminates ambientales, su uso está restringido por la ley; recientemente, se empezó a usar el citrato de sodio y el carbonato de sodio, que lo sustituyen como ablandador. Las zeolitas (aluminosilicatos de sodio) se utilizan como intercambiadores iónicos, especialmente para iones calcio.

Durante muchos años, se han utilizado **blanqueadores** que contienen cloro (hipocloritos), algunas veces separados de lo detergentes, y otras veces incorporados a ellos. El cloro actúa como un agente oxidante. Los problemas causados por el cloro, así como su olor, se evitan con el uso de peróxidos, especialmente el del perborato de sodio ($NaBO_3$). La hidrólisis del perborato produce peróxido de hidrógeno, que es el agente blanqueador.

Los **suavizantes** son surfactantes catiónicos que dan a las telas una sensación de suavidad. Se pueden incorporar a los detergentes para ropa o bien agregarse por separado.

Las **enzimas** se adicionan a los detergentes para eliminar algunos tipos específicos de manchas de ropa. Las *proteasas* hidrolizan las manchas producidas por proteínas, y las *amilasas* convierten en materiales solubles las manchas producidas por almidones, lo cual facilita su eliminación.

Los **agentes anti redeposición** son compuestos que se agregan a los detergentes de ropa para evitar que la suciedad se vuelva a depositar en la ropa. Los más comunes son ésteres y ésteres de celulosa.

Los **abrillantadores ópticos** son generalmente colorantes orgánicos que, al absorber luz ultravioleta, presentan fluorescencia azul. De esta manera se puede evitar la apariencia amarillenta de la ropa "blanca". A mediados del siglo XIX, se empezó a utilizar con este propósito el "añil" (un colorante azul, como el ultramarino); todavía se utiliza de forma separada al detergente. Los abrillantadores que se incorporan a la formulación del detergente son por lo general aminas aromáticas o heteroaromáticas.

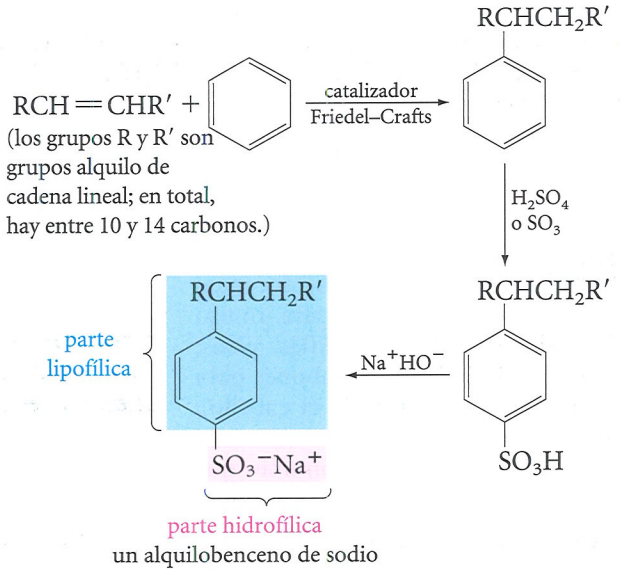
Además de todos estos componentes, un detergente comercial contiene ahora *agentes antiestáticos* (surfactantes catiónicos para evitar que se pegue la ropa), *hidrotropos* (compuestos que se adicionan a los detergentes líquidos para mantener en solución a los surfactantes poco solubles y otros compuestos) y , por supuesto, *fragancias* y *perfumes* y complementos inertes que impiden que se vuelvan fluidos los detergentes en polvo.

La próxima vez que lave la ropa, se bañe o lave su cabello, piense en la complejidad y diversidad de productos que emplea. No solo se trata de jabón.

El lauril sulfito de sodio es un excelente detergente. Por ser la sal de un ácido fuerte, sus soluciones son casi neutras. Sus sales de calcio y de magnesio no precipitan las soluciones, de modo que es efectivo tanto en agua dura como en agua blanda. Desafortunadamente, su suministro está limitado a la demanda, de modo que persiste la necesidad de otros sindets.

Actualmente, los sindets más utilizados son bencenosulfonatos de alquilo de cadena lineal. Se producen en tres pasos, que se muestran en la Ecuación 15.9. Un alqueno de

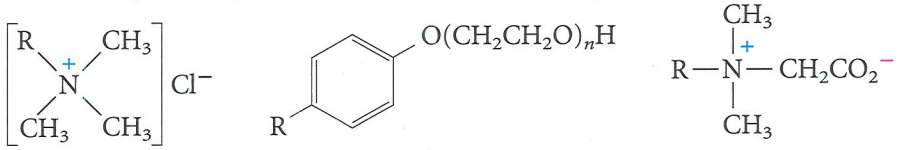
cadena lineal, que contenga entre 10 y 14 carbonos, se trata con benceno y un catalizador Friedel-Crafts ($AlCl_3$ o HF) para obtener un alquilbenceno. El proceso se completa con la sulfonación y neutralización del ácido sulfónico mediante una base.



(15.9)

Es importante que las cadenas alquiladas en estos detergentes no sean ramificadas, y eso hace que sean totalmente biodegradables y no se acumulen en el medio ambiente.

Los jabones y los sindets que se han mencionado son detergentes *aniónicos;* presentan una cadena lipofílica con un extremo polar con carga negativa. También hay detergentes *catiónicos,* neutros e incluso *anfóterico*s, en los cuales la parte polar de la molécula es positiva, neutra o bien bipolar, respectivamente. A continuación se presentan algunos ejemplos:



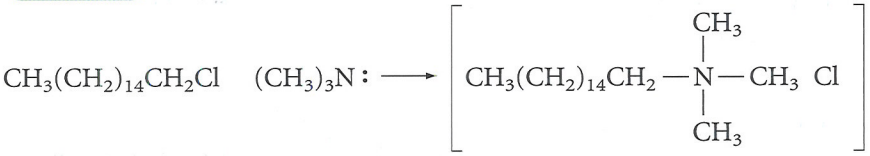
detergente catiónico ($R = C_{16-18}$) | detergente neutro ($R = C_{8-12}$; $n = 5–10$) | detergente anfotérico ($R = C_{12-18}$)

Las características principales de todos estos detergentes son una parte lipofílica, con una cadena de hidrocarburo de la longitud apropiada que le permita disolverse en las gotas de aceite o de grasa y una parte polar, para formar una superficie de micela, que tiene atracción por el agua.

EJEMPLO 15.3

Diseñe una síntesis para el detergente catiónico mostrado anteriormente ($R = C_{16}$)

SOLUCIÓN



La reacción es un desplazamiento S_N2 (véase Tabla 6.1, parte 9, y ecuaciones 11.6 y 11.26)

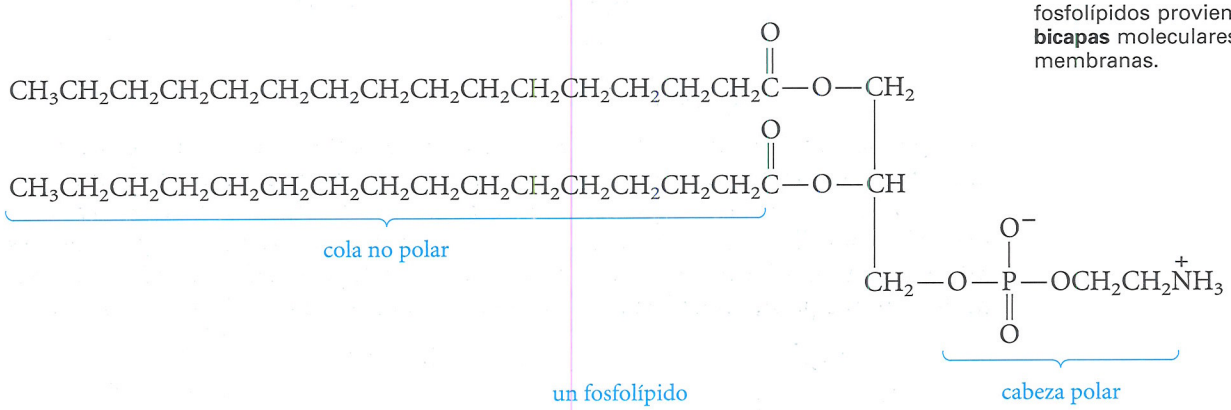
PROBLEMA 15.5 Diseñe una síntesis para el detergente neutro que se mostró anteriormente (R = C_8, n = 5), partiendo del *p*-octilfenol y óxido de etileno (revise la Sección 8.8).

PROBLEMA 15.6 Diseñe una síntesis para el detergente anfotérico mostrado anteriormente mediante un desplazamiento S_N2 con $CH_3(CH_2)_{14}CH_2N(CH_3)_2$ como nucleófilo, y el halogenuro apropiado.

15.6 Fosfolípidos

Los **fosfolípidos** son parecidos a las grasas, exceptuando que uno de los grupos éster es reemplazado por una fosfatidilamina. Los fosfolípidos provienen de **bicapas** moleculares en las membranas.

Los **fosfolípidos** constituyen aproximadamente el 40% de las membranas celulares, y el 60% restante son proteínas. Estructuralmente, los fosfolípidos están relacionados con las grasas y los aceites, con excepción de uno de los tres grupos éster, que es reemplazado por una fosfatidilamina.



Las partes de ácido graso son generalmente palmitilo, estearilo u oleilo. La estructura mostrada es una **cefalina;** los tres protones sobre el nitrógeno se han reemplazado por grupos metilo, como en las **lecitinas**. En el organismo se hayan distribuidos ambos tipos de fosfolípidos, especialmente en el cerebro y en el tejido nervioso.

Los fosfolípidos se acomodan por sí mismos como **dobles capas** (**bicapas**) en las membranas, en donde las dos "colas" de hidrocarburo quedan en la parte interna, y los extremos polares de la fosfatildilamina forman la superficie de la membrana, tal y como se presenta en la Figura 15.6. Las membranas juegan un papel preponderante en biología, ya que controlan la difusión de las sustancias que entran y que salen de las células.

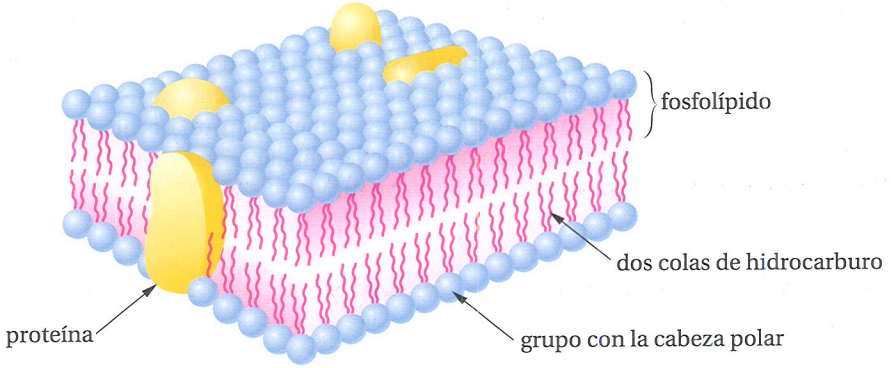
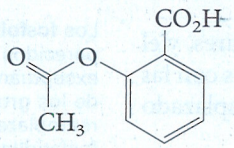


FIGURA 15.6
Diagrama esquemático de una membrana celular de bicapas.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Prostaglandinas, aspirinas y dolor

La **aspirina** es el analgésicos de mayor uso en todo el mundo. Ha sido usado para tratar dolores de cabeza, dolores de muelas, artritis y otras dolencias durante 100 años*. Sólo recientemente, sin embargo, se ha entendido cómo actúa la aspirina. Es una historia interesante, con una conexión directa con la biosíntesis de las **prostaglandinas.**



aspirina
(ácido acetilsalicílico)

Las prostaglandinas se fabrican en las células mediante una serie de de reacciones catalizadas con enzimas. Un paso crítico es la reacción del **ácido araquidónico** (Ecuación 15.10) con oxigeno para producir PGG_2, una prostaglandina con peróxido que es altamente reactiva. En esta reacción, promovida por una enzima llamada ciclooxigenasa, los carbonos-9 y -11 del ácido araquidónico se enlazan al oxigeno, y los carbonos-8 y -12 se enlazan a otro para formar el anillo de ciclopentano, que es característico en todas las prostaglandinas. Una vez que se forma el PGG_2, es reducido a PGH_2, el cual subsecuentemente se convierte en PGE_2 (Ecuación 15.10) y un organizador de otras prostaglandinas.

Muchas de estas prostaglandinas juegan un papel importante en los procesos de la vida, como la digestión, la circulación de la sangre y la reproducción. También se ha establecido que las células dañadas que se encuentran en el cuerpo producen y liberan prostaglandinas que, en esta situación, originan el fenómeno llamado inflamación y también el dolor. Es aquí donde la comienza la conexión con la aspirina.

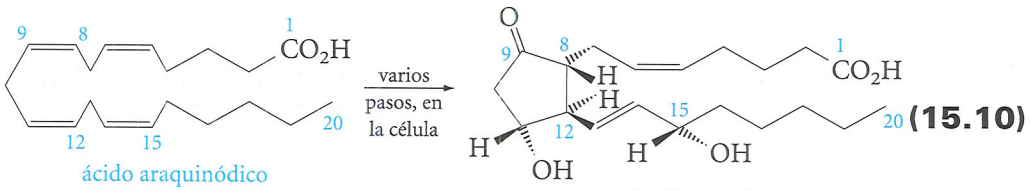
En 1969, el Dr. John Vane y sus colaboradores del Real Colegio de Cirujanos en Londres descubrieron que la aspirina inhibía la producción de prostaglandinas en los tejidos dañados. Finalmente se demostró qué pasaba porque la aspirina envuelve a la ciclooxigenasa, inhibiendo la conversión del ácido araquidónico en PGG_2. Esto detiene la producción de prostaglandinas, resultando en una reducción de la inflamación y del dolor. A los compuestos que mantienen las enzimas alejadas de sus roles como catalizadores se les llama **inhibidores de enzimas,** y su síntesis de inhibición

15.7 Prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas

Las **prostaglandinas** se sintetizan a partir de un ácido graso insaturado de 20 átomos de carbono, el **ácido araquidónico. Los leucotrienos** y **lipoxinas** son derivados acíclicos de las prostaglandinas.

Las **prostaglandinas** son un grupo compuesto relacionado con los ácidos grasos insaturados. Se descubrieron durante la década de los treinta, al encontrase que el semen humano contenía sustancias que podían estimular los tejidos del músculo liso, como la contracción del músculo del útero. Por suponer que estas sustancias provenían de la glándula llamada próstata, se les dio el nombre de prostaglandinas. Ahora se sabe que las prostaglandinas se encuentran distribuidas en casi todos los tejidos humanos, y que presentan actividad biológica en concentraciones muy pequeñas y diferentes efectos sobre el metabolismo de las grasas, el ritmo cardíaco, y la presión sanguínea.

Las prostaglandinas tiene 20 átomos de carbono. Se sintetizan en el organismo mediante la oxidación y ciclización del ácido graso insaturado de 20 carbonos, el **ácido araquidónico.** El carbono 8 y el carbono 12 de la cadena se enlazan para formar un anillo de ciclopentano y, en el carbono 9 siempre se encuentra una función oxigenada (un grupo carbonilo o hidroxilo). También pueden hallarse varios dobles enlaces o grupos hidroxilo en diferentes lugares de la estructura.

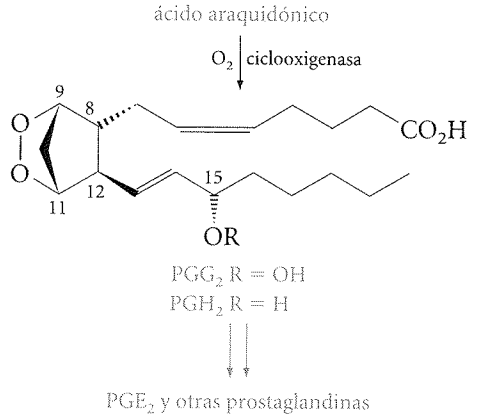


ácido araquinódico

prostaglandina E_2 (PGE_2)

(15.10)

de una enzima específica juega en la actualidad un papel importante en el desarrollo de nuevos fármacos.



Uno de los efectos del consumo de las aspirinas es la irritación del estomago, y esto se debe también al resultado de la inhibición de las síntesis de las prostaglandinas. Resulta que el PGE_2 protege las células de las paredes estomacales para estimular la formación de una capa protectora de mucosa. El PGE_2 también ayuda a regular los niveles de ácido en el estomago y, en su ausencia, el aumento de la producción del ácido clorhídrico. De esta manera, es comprensible cómo la inhibición del PGE_2 se libera en el estómago mediante la ingestión oral de la aspirina, que podría conducir a un trastorno estomacal. Claro que esto no impide a la aspirina seguir siendo útil. Como en el caso de muchos medicamentos, cuando es tomado con moderación, la aspirina es muy útil, pero cuando se toma en exceso, puede causar problemas**.

El descubrimiento de cómo trabaja la aspirina ha inspirado a la medicina química a desarrollar nuevos inhibidores de ciclooxigenasas que se puedan comportar como analgésicos†. El Celebrex es una medicina que se desarrolló recientemente y ahora se vende con ese propósito.

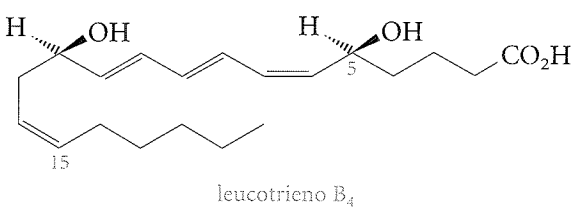
*Para una mayor información de los analgésicos, revise *Unas palabras acerca de...* La morfina y otras drogas con contenido en nitrógeno en el Capitulo 13.

**En 1982, John Vane, Bengt Samuelsson y Sune Bergstorm recibieron el premio Nobel en fisiología o medicina por sus investigaciones sobre los mecanismos de acción de la aspirina y las biosíntesis de las prostaglandinas.

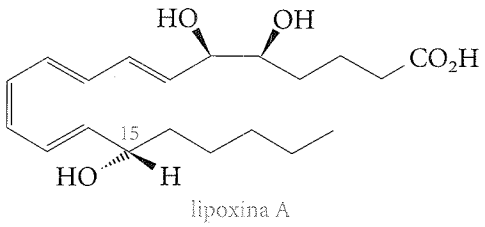
†Para una discusión de los aspectos involucrados en el desarrollo de inhibidores de ciclooxigensas, revise *Sience* **1998**, *280*, 1191-1192.

Las prostaglandinas han despertado un gran interés en la comunidad médica, ya que se ha descubierto que son de utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como el asma y la artritis reumatoide, en el tratamiento de ulceras pépticas, en el control de la hipertensión, en la regulación de la presión sanguínea y el metabolismo, así como en la inducción de partos y abortos terapéuticos.

La oxidación enzimática del ácido araquidónico también produce dos clases de productos *acíclicos,* **leucotrienos** y **lipoxinas,** que se forman por la oxidación en C-5 y/o en C-15.



leucotrieno B_4



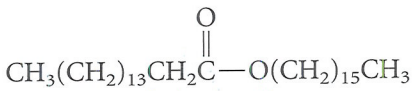
lipoxina A

Estas clases de compuestos pueden regular importantes respuestas celulares específicas en reacciones de inflamación e inmune, por lo que son objeto de investigación.

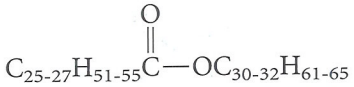
15.8 Ceras

Las **ceras** son monoésteres de ácidos grasos.

Las **ceras** difieren de grasas y aceites en que son monoésteres sencillos. Tanto la parte de ácido como la parte de alcohol de una molécula de cera contienen largas cadenas carbonadas saturadas.



palmito de cetilo
(componente del espermaceti, una cera que se encuentra en el aceite de ballena)



componentes de la cera de abejas

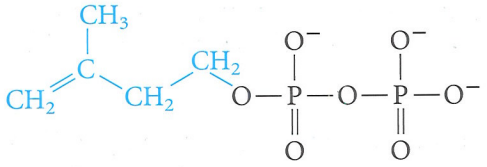
Algunas ceras vegetales son, simplemente, largas cadenas carbonadas de hidrocarburos saturadas (p. 50).

Las ceras son más quebradizas, más duras y menos grasientas que las grasas. Se utilizan para fabricar sustancias para pulir, cosméticos, pomadas y otras preparaciones farmacéuticas, así como para la fabricación de velas y, anteriormente, en discos para fonógrafos. En la naturaleza, las ceras cubren las hojas y los tallos de las plantas que crecen en las regiones áridas, con lo que reducen la evaporación. De manera similar, los insectos que tienen una alta relación entre área de superficie y volumen, generalmente están cubiertos con una capa protectora natural de cera.

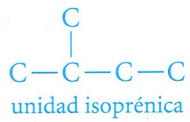
15.9 Terpenos y esteroides

Los terpenos son compuestos que contiene múltiplos de **isopreno,** una unidad de cinco carbonos.

Los **aceites esenciales** de muchas plantas y flores se obtienen fácilmente mediante una destilación de la planta con agua. El aceite que se separa, insoluble en agua, tiene un olor característico de la planta particular (aceite de rosas, aceite de geranio, entre otros). Los compuestos que se han aislado de estos aceites contienen múltiplos de cinco átomos de carbono (es decir, 5, 10, 15, y así sucesivamente) y reciben el nombre de **terpenos** (algunos de estos compuestos se describieron en la p. 223). En las plantas se sintetizan a partir del acetato, a través de un intermediario de gran importancia biológica, el **pirofosfato de isopentilo.** La unidad de cinco carbonos, con una cadena de cuatro carbonos y una ramificación en C-2 se llama **unidad isoprénica.**



pirofosfato de isopentilo

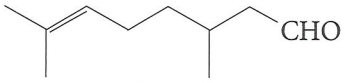


unidad isoprénica

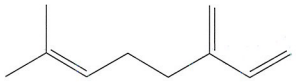
Los **monoterpenos** contienen 2 unidades de isopreno. Los **sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos** y **tetraterpenos** contienen 3, 4, 6 y 8 moléculas de isopreno, respectivamente.

La mayoría de las estructuras de los terpenos se puede romper en varias unidades isoprénicas. Los terpenos contienen varios grupos funcionales (C=C, OH, C=O) como parte de su estructura y pueden ser acíclicos o cíclicos.

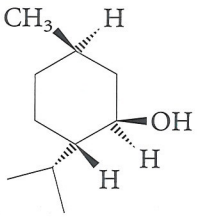
En la naturaleza, son muy pocos los compuestos que tienen solamente una unidad isoprénica (C_5), pero son muy comunes aquellos que contienen dos unidades isoprénicas (C_{10}), llamados **monoterpenos.** Como ejemplos están el geraniol (p. 223), el **citronelal** y el **mierceno** (todos ellos acíclicos), así como el **mentol** y el **β-pineno** (ambos cíclicos).



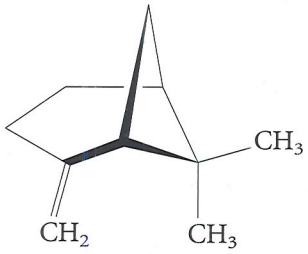
citronelal
(aceite de limón)



mirceno
(hojas de laurel)



mentol
(aceite de hierbabuena)

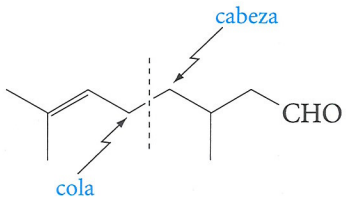


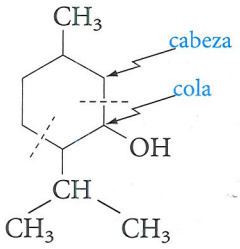
β-pireno
(aguarrás)

EJEMPLO 15.4

Marque las unidas isoprénicas en el citronelal y el mentol.

SOLUCIÓN





Las líneas punteadas dividen las moléculas en dos unidades isoprénicas.

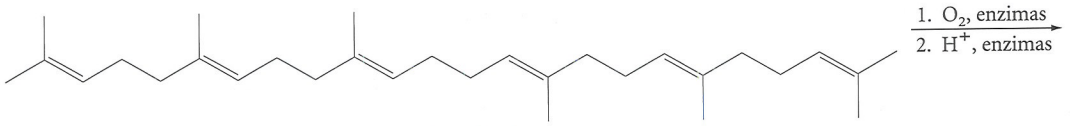
PROBLEMA 15.7 Hay otra forma de dividir el metanol en dos unidades isoprénicas. ¿Podría encontrarla? Se puede observar que, en ambas formas de dividir la estructura, las unidades isoprénicas se unen de forma cabeza con cola.

Ya se han visto ejemplos de un *sesquiterpeno* (C_{15}, farsenol, p. 223), un **diterpeno** (C_{20}, retinal, p. 82), un **triterpeno** (C_{30}, escualeno, p. 223) e incluso de un **tetraterpeno** (C_{40}, β-caroteno, p. 83).

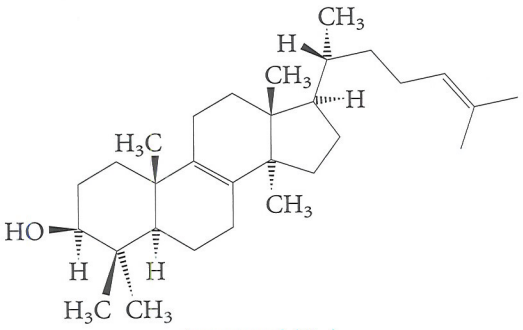
PROBLEMA 15.8 Dibuje las estructuras del farsenol, el retinal, el escualeno, y el β-caroteno, y marque las unidades isoprénicas que los forman.

Los **esteroides** son lípidos tetracíclicos que se derivan del escualeno, un triterpeno acíclico.

Los **esteroides** constituyen la principal clase de los lípidos. Están relacionados con los terpenos, en cuanto se biosintetizan por una ruta semejante. A través de una secuencia de reacciones verdaderamente extraordinaria, el escualeno, que es un triterpeno acíclico, se convierte *estereoespecíficamente* en el esteroide tetracíclico **lanoesterol,** a partir del cual se sintetizan otros esteroides.



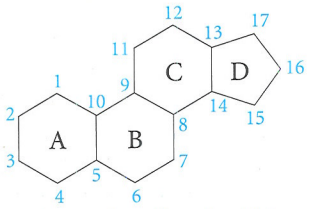
escualeno (C_{30})



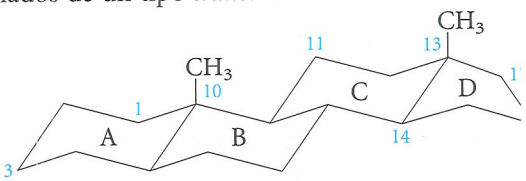
lanoesterol (C_{30}) **(15.11)**

PROBLEMA 15.9 ¿Cuántos centros esterogénicos están presentes en el escualeno? ¿Y en el lanoesterol?

La característica estructural común de los esteroides es un sistema de cuatro anillos fusionados. Los anillos A, B y C tienen seis miembros, mientras el anillo D tiene cinco miembros, generalmente todos fusionados de un tipo *trans*.



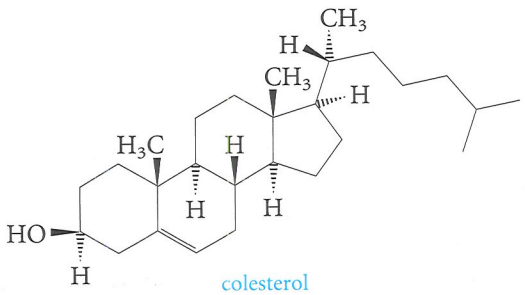
sistema de anillo esferoidal, en el que se muestra la numeración



forma de los esteroides, con los ciclohexanos en forma de silla

En la mayoría de los esteroides, los anillos de seis miembros no son aromáticos, aunque hay algunas excepciones. Por lo general, presentan sustituyentes metilo unidos a C-10 y a C-13 (llamados grupos metilo "angulares"), y también presentan alguna cadena lateral unida a C-17.

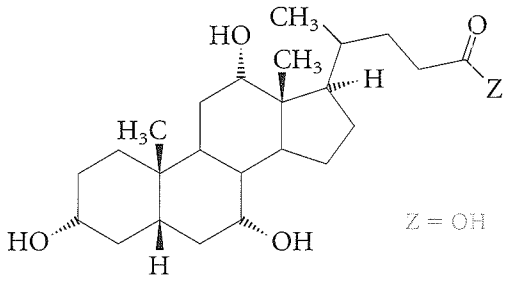
Probablemente el esteroide más conocido sea el colesterol. Contiene 27 carbonos y se biosintetiza a partir del lanoesterol, a través de una secuencia de reacciones que incluye la eliminación de tres átomos de carbono.



colesterol

El colesterol se encuentra en todas las células de los animales, pero se concentra en mayor cantidad en el cerebro y en la médula espinal. También es el primer constituyente de los cálculos bilares. ¡La cantidad total de colesterol presente como promedio en un humano es de aproximadamente 200 gramos! Parece que hay alguna relación entre la concentración de colesterol en el suero sanguíneo y los problemas coronarios. Es deseable que ese nivel se mantenga por debajo de los 200 mg/dl, y cuando su nivel sobrepasa los 280 mg/dl puede constituir un grave riesgo.

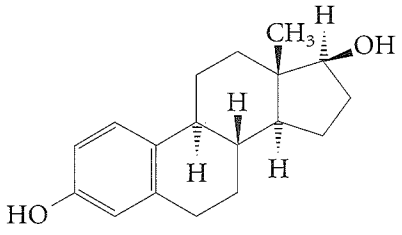
Hay otros esteroides comunes en los tejidos de los animales y que juegan un papel biológico importante. Por ejemplo, el **ácido cólico** se halla en los conductos biliares, principalmente en forma de diferentes sales de amina. Estas sales tienen una región polar (hidrofílica) y una gran región de hidrocarburo (lipofílica) y actúan como agentes emulsionantes para facilitar la absorción de grasas en el tracto intestinal. En cierto sentido son los jabones biológicos.



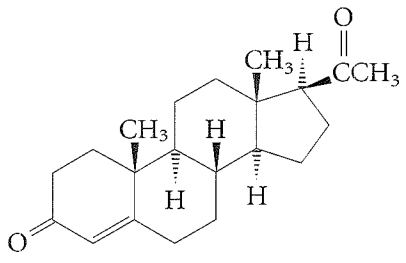
Z = OH ácido cólico

Z = $NHCH_2CH_2S(=O)(=O)O^-Na^+$ una sal biliar

Las **hormonas sexuales** son compuestos producidos por los ovarios y los testículos que controlan la fisiología de la reproducción, así como las características sexuales secundarias. Las hormonas sexuales femeninas que predominan pueden ser de dos tipos. Los **estrógenos,** de los cuales el más abundante es el **estradiol,** son esenciales para iniciar los cambios durante el ciclo menstrual y para el desarrollo de las características sexuales femeninas secundarias. La **progesterona,** que prepara el útero para la implantación del óvulo fecundado, también mantiene el embarazo y evita que se siga ovulando durante este período. La progesterona se administra clínicamente para evitar el aborto en el caso de embarazos difíciles. Difiere estructuralmente de los estrógenos como el estradiol en el que el anillo A no es aromático.



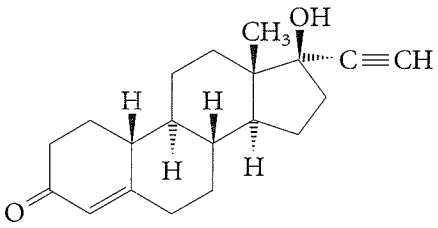
estradiol



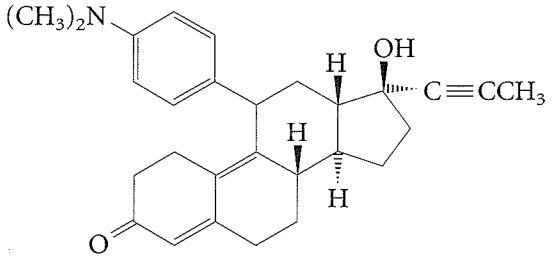
progesterona

Los anticonceptivos orales, generalmente conocidos como "la píldora", tienen estructuras semejantes a la de una progesterona. Un ejemplo es el alcohol acetilénico **noretindrona,** que evita el embarazo. Por otra parte, **RU 486,** que también se parece a la progesterona, es un producto contra la gestación. Interfiere con la gestación de un óvulo fecundado y, si se toma junto a las prostaglandinas, termina con el embarazo; es más efectivo y más seguro

durante las primeras 9 semanas de la gestación que las intervenciones quirúrgicas. Se descubrió en Francia, y su uso en Estados Unidos solo se ha aprobado recientemente.

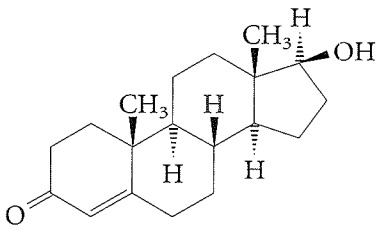


noretindrona (Norlutina)

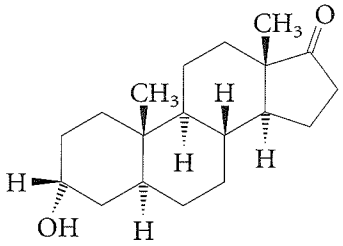


RU 486 (mifepristona)

Las hormonas sexuales masculinas predominantes reciben el nombre de **andrógenos.** Regulan el desarrollo de los órganos reproductores masculinos, así como las características sexuales masculinas secundarias, como es la aparición de vello facial y corporal, el cambio de voz y la musculatura. La testosterona y la androsterona son dos andrógenos muy importantes.



testosterona

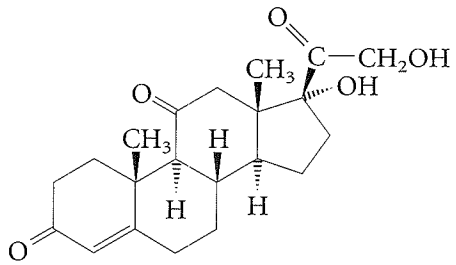


androsterona

La testosterona es un esteroide **anabólico** (constructor de músculos). Algunas veces se administran fármacos basados en su estructura para evitar la pérdida de tonicidad muscular, principalmente en personas que se recuperan de alguna cirugía, de desnutrición o de algún traumatismo semejante. Sin embargo, esos mismos fármacos, algunas veces, se administran ilegalmente a atletas y caballos de carrera para incrementar su masa muscular y su resistencia. Cuando se toma en grandes dosis, puede producir serios efectos secundarios, que incluyen trastornos sexuales y tumores hepáticos.

La única diferencia estructural entre la testosterona y la progesterona es la sustitución de un grupo hidroxilo por un grupo acetilo en el C-17 del anillo D. Este gran cambio en la bioactividad, debido a un aparente cambio insignificante en la estructura, es un ejemplo de la especificidad tan grande de las reacciones bioquímicas.

Otro esteroide semejante a la testosterona y la progesterona es la cortisona, un fármaco que se utiliza para el tratamiento de la artritis*.

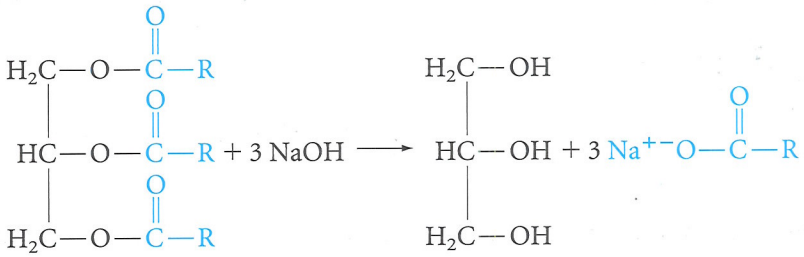


cortisona

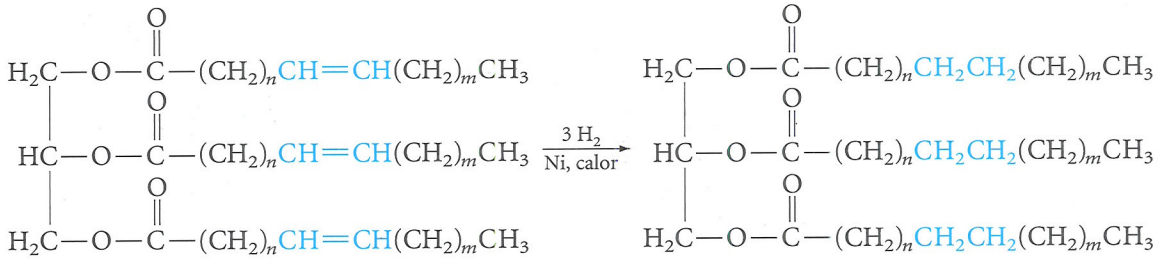
*Percy Julian (1899-1975) desarrolló un método para sintetizar cortisona a bajo coste. Julian también descubrió una forma económica para producir hormonas sexuales a partir del aceite de soja y desarrolló la primera síntesis del fármaco fisostigmina (un heterociclo con nitrógeno que no es narcótico) utilizado para tratar el glaucoma. Una biografía breve de Julian se encuentra en *Chemical and Engineering News*, Feb. 1, **1993**, p. 9.

RESUMEN DE REACCIONES

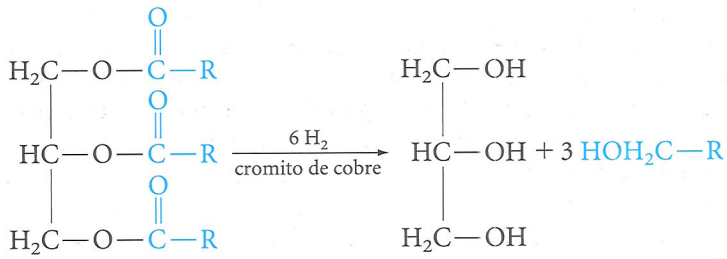
1. **Saponificación de un triglicérido** (secciones 15.1 y 15.3)



2. **Hidrogenación de un triglicérido (endurecimiento)** (Sección 15.2)



3. **Hidrogenación de un triglicérido** (Sección 15.5)



PROBLEMAS ADICIONALES

Nomenclatura y estructuras

15.10 Usando la Tabla 15.1 como guía, escriba la formula estructural para:

a. estereato de sodio. **b.** oleato de magnesio. **c.** trimistrato de glicerilo.
d. palmitolaurooleato de glicerilo. **e.** laurato linoleico. **f.** araquidato de metilo.

15.11 Escriba la estructura general para:

a. una grasa. **b.** un aceite vegetal. **c.** una cera.
d. un jabón ordinario. **e.** un detergente sintético. **f.** un esteroide.
g. un fosfolípido. **h.** un terpeno. **i.** una unidad de isopreno.

Grasas, jabones y ácidos grasos

15.12 Escriba las ecuaciones para la (a) saponificación, (b) hidrogenación y (c) hidrogenólisis del trilinioleato de glicerilo.

15.13 La saponificación del aceite de ricino produce glicerol y, principalmente (entre un 80 y un 90%), **ácido ricinoleico**, también conocido como ácido 12-hidroxioleico. Dibuje la estructura del componente principal del aceite de ricino.

15.14 Complete la ecuación para cada una de las siguientes reacciones

a. $C_{15}H_{31}\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^-K^+ + HCl \longrightarrow$

b. $C_{15}H_{31}\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^-Na^+ + Ca^{2+} \longrightarrow$

Detergentes sintéticos

15.15 En 1789, el año de la Revolución Francesa, el joven químico Nicolas Leblanc desarrolló el primer método barato para la producción en masa del carbonato de sodio, Na_2CO_3. Su descubrimiento permitió, finalmente, que el jabón estuviera al alcance de las masas. ¿Cómo puede ser usado el carbonato de sodio para la síntesis del jabón?*

15.16 Utilice la Ecuación 15.9 como modelo y escriba las ecuaciones para la preparación de un detergente alquilbencenosulfonato sintético, empezando con 1-dodeceno y benceno.

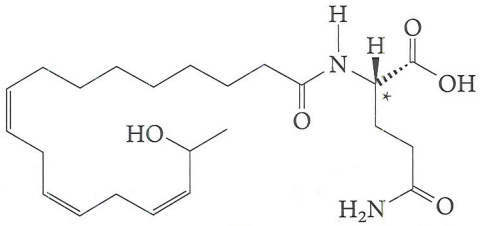
15.17 La estructura de un detergente sintético ampliamente usado como líquido para lavavajillas es $CH_3(CH_2)_{11}(OCH_2CH_3)_3OSO_3^-Na^+$. Escriba una serie de ecuaciones que muestren como se puede sintetizar este detergente a partir $CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH$ y óxido de etileno.

15.18 ¿Cuáles son las desventajas de los jabones frente a los detergentes sintéticos?

15.19 ¿Qué detergentes sintéticos están hechos a partir de cadenas alquílicas no ramificadas?

Estereoquímica de los lípidos

15.20 Cuando la oruga del gusano (larva de mariposa nocturna) come semillas de grano germinadas, segrega *volifita* sobre las hojas dañadas. Las hojas responden para liberar una sustancia volátil rica en terpenos e indoles que atraen a las avispas parásitas, el enemigo natural de las orugas. (Para mayores detalles, consulte "New Fatty Acid-Based Signals: A Lesson From the Plant World" escrito por E. E. Farmer en *Sience*, Mayo 9, **1997**, p. 912.)



volifita

a. La amida volifita se deriva de de un ácido graso y del aminoácido glutamina (véase Tabla 17.1). ¿Qué ácido graso está presente en la volifita? ¿Cuál es la configuración (Z o E) de cada doble enlace?

b. ¿Cuál es la configuración (*R* o *S*) del centro estereogénico marcado con un asterisco?

*Para una mayor información sobre este revolucionario descubrimiento, y sus consecuencias positivas y negativas, lea el Capítulo 1 de *Prometheans in the Laboratory*, escrito por Shanon Bertsch McGrayne, McGraw-Hill, New York, 2001

15.21 Considere la estructura de la prostaglandina E_2 (p. 448).

a. ¿Cuántos centros estereogénicos hay presentes?
b. ¿Cuál es la configuración (*R* o *S*) de cada uno?
c. ¿Cuál es la configuración de los dobles enlaces (*Z* o *E*) presentes en las cadenas laterales?
d. ¿Las cadenas son *cis* o *trans* una respecto de la otra?

Ceras

15.22 Escriba una ecuación para la saponificación del palmito de cetilo, que es el componente principal del espermaceti.

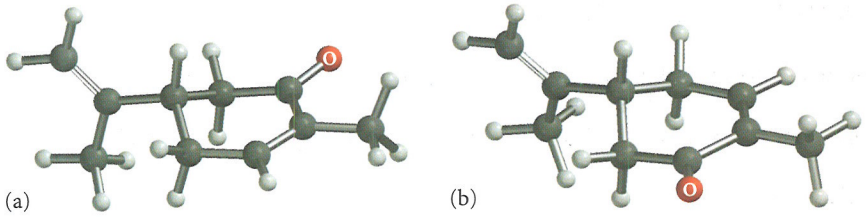
15.23 Cuando se hierven las grasas y los aceites con una solución acuosa de alcalí concentrado se disuelven, pero las ceras no. Explique esto.

Terpenos

15.24 Divida las estructuras de (a) mirceno y (b) β-pineno (p. 451) en las unidades isoprénicas que lo componen.

15.25 Como puede observarse (por la respuesta del Problema 15.8), todas la unidades isoprénicas del farmesol y del retinal están unidas en la forma cabeza con cola, pero no todas están acomodadas de esta misma manera en el escualeno y en el β-caroteno. ¿En dónde cambia el arreglo cabeza cola de estos dos terpenos? (*Nota:* cuente los carbonos que localizan las unidades de terpenos). ¿Qué sugiere esto con respecto a la forma en la que se deben biosintetizar estos dos terpenos?

15.26 Las estructuras de esferas y barras del odiferous, componente de (a) la menta y (b) las semillas de alcaravea, se muestra debajo. ¿Cuál es la relación estereoquímica de estos dos compuestos?



(a) (b)

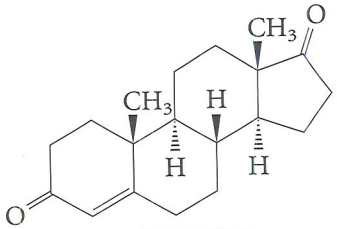
Esteroides

15.27 Diga que productos se obtendrán de las siguientes reacciones. (Consulte el texto para la estructura de las materias primas. Busque los reactivos en el índice si usted no recuerda lo que hacen)

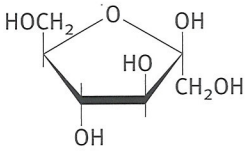
a. colesterol + anhídrido acético.
b. testosterona + $LiAlH_4$.
c. colesterol + ácido peroxidoacético.
d. androsterona + ácido crómico.

15.28 El colesterol tiene un anillo rígido unido a su estructura (p. 452) y se encuentra en los fosfolípidos de bicapas (Figura 15.6), donde añade rigidez a las paredes de las membranas celulares. El colesterol contiene grupos polares y no polares. Teniendo en cuenta que no hay interacción de los enlaces intermoleculares (Sección 2.7), dibuje una figura esquemática que muestre la posible orientación de las moléculas de colesterol en el lípido bicapa.

15.29 La androstenediona es un esteroide solicitado por su habilidad de formar los músculos a través de una conversión metabólica de la testosterona (p. 454). ¿Qué reacción debe ocurrir en el cuerpo humano para convertir la androstenediona en testosterona? ¿Por qué es importante la estereoquímica de esta reacción?



androstenediona



β-D-fructofuranosa

16.1 Definiciones y clasificación
16.2 Monosacáridos
16.3 Quiralidad en monosacáridos: Fórmulas de proyección de Fischer y D, L-azúcares
16.4 Las estructuras hemiacetálicas, cíclicas y de los monosacáridos
16.5 Carbonos anoméricos: Mutarrotación
16.6 Estructuras de la piranosa y la furanosa
16.7 Conformaciones de la piranosa
16.8 Ésteres y éteres provenientes de monosacáridos
16.9 Reducción de monosacáridos
16.10 Oxidación de monosacáridos
16.11 Formación de glicósidos a partir de monosacáridos
16.12 Disacáridos
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Sabor dulce y edulcorantes
16.13 Polisacáridos
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Sustitutos de grasas provenientes de los carbohidratos
16.14 Fosfatos de azúcar
16.15 Desoxiazúcares
16.16 Aminoazúcares
16.17 Ácido ascórbico (vitamina C)

La fructosa, también conocida como el azúcar de las frutas, es 50% más dulce que la sacarosa (azúcar de mesa) y se encuentra mayoritariamente en la miel.



16

Carbohidratos

Los carbohidratos están presentes en todas las plantas y animales y son esenciales para la vida. A través de la fotosíntesis las plantas convierten el dióxido de carbono atmosférico a carbohidratos, principalmente celulosa, almidón y azucares. La celulosa es la materia prima para la construcción de las rígidas paredes celulares y del tejido leñoso de las plantas. Por el contrario, el almidón es el principal recurso en carbohidratos que luego son utilizados en las comidas o como fuente de energía. Algunas plantas (caña de azúcar y remolacha) producen sacarosa, azúcar de mesa ordinaria. Otro azúcar, la glucosa, es un componente esencial de la sangre. Otros dos azúcares, la ribosa y la 2-deoxiribosa, son componentes de los materiales genéticos ADN y ARN. Otros carbohidratos son componentes importantes de coenzimas, antibióticos, cartílagos, conchas de crustáceos, paredes celulares de bacterias, y membranas de células mamíferas.

En este capítulo se describen las estructuras y algunas reacciones de los carbohidratos más importantes.

16.1 Definiciones y clasificación

La palabra *carbohidrato* proviene de las fórmulas moleculares de estos compuestos, que pueden denominarse también *hidratos de carbono*. La glucosa, por ejemplo, tiene la fórmula molecular de $C_6H_{12}O_6$, la cual puede ser escrita como $C_6(H_2O)_6$. Aunque este tipo de fórmula es inútil en el estudio de la química de los carbohidratos, el nombre antiguo aún persiste.

Ahora se podría definir con mayor precisión a los carbohidratos en términos de su estructura orgánica. Los **carbohidratos** son polihidroxialdehídos, polihidroxicetonas, o sustancias que dan sus componentes en hidrólisis. La química de los carbohidratos es principalmente la combinación química de dos grupos funcionales: el grupo hidroxilo y el grupo carbonilo.

Los **carbohidratos** son polihidroxaldehídos, polihiodroxicetonas o sustacias que dan algún compuesto en hidrólisis. El grupo hidroxilo y el grupo carbonilo son los grupos funcionales en los carbohidratos.

Los carbohidratos se clasifican de acuerdo a su estructura en **monosacáridos, oligosacáridos** y **polisacáridos.** El termino *sacárido* proviene del Latín (*saccharum*, azúcar) y se refiere al sabor dulce de algunos de los carbohidratos simples. Las tres clases de carbohidratos están relacionadas unas con otras a través de hidrólisis.

$$\text{Polisacárido} \xrightarrow[H^+]{H_2O} \text{oligosacáridos} \xrightarrow[H^+]{H_2O} \text{monosacáridos} \qquad \textbf{(16.1)}$$

Por ejemplo, la hidrólisis del almidón, un polisacárido, que genera primero maltosa y posteriormente glucosa:

$$\underset{\substack{\text{almidón}\\(\text{un polisacárido})}}{[C_{12}H_{20}O_{10}]_n} \xrightarrow[H^+]{n\,H_2O} \underset{\substack{\text{maltosa}\\(\text{un disacárido})}}{n\,C_{12}H_{22}O_{11}} \xrightarrow[H^+]{n\,H_2O} \underset{\substack{\text{glucosa}\\(\text{un monosacárido})}}{2n\,C_6H_{12}O_6} \qquad \textbf{(16.2)}$$

Los **monosacáridos** (o azúcares simples, como se les llama a veces) son carbohidratos que no pueden ser hidrolizados a compuestos más simples. Los **polisacáridos** contienen muchas unidades de monosacáridos —a veces cientos o inclusive miles—. Usualmente, pero no siempre, las unidades son idénticas. Dos de los polisacáridos más importantes, almidón y celulosa, contienen unidades del mismo monosacárido vinculado, glucosa. Los **oligosacáridos** (proveniente del griego *oligos*, poco) contienen por lo menos dos y generalmente no más que unas pocas unidades de monosacáridos vinculadas. Éstos pueden denominarse **disacáridos, trisacáridos,** y así sucesivamente, dependiendo del número de unidades, que pueden ser las mismas o diferentes. La maltosa, por ejemplo, es un disacárido que está constituido por dos unidades de glucosa, pero la sacarosa, otro disacárido, está compuesto por dos unidades de monosacáridos diferentes: glucosa y fructosa.

Los **monosacáridos** (azúcares simples) no pueden ser hidrolizados a compuestos más simples. Los **oligosacáridos** contienen unas pocas unidades de monoscáridos vinculados a ellos, mientras que los **polisacáridos** contienen muchas unidades de monosacáridos.

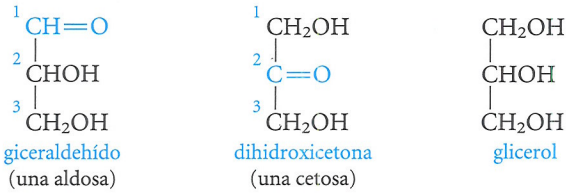
En la siguiente sección se describirá la estructura de los monosacáridos. Más tarde, se verá como se vinculan estas unidades para formar oligosacáridos y polisacáridos.

16.2 Monosacáridos

Los monosacáridos están clasificados de acuerdo al número de átomos de carbono que los integran (**triosa, tetrosa, pentosa, hexosa,** y así sucesivamente) y de acuerdo en dónde se encuentre ubicado el grupo carbonilo, si está presente como un aldehído (**aldosas**) o como una cetona (**cetosas**).

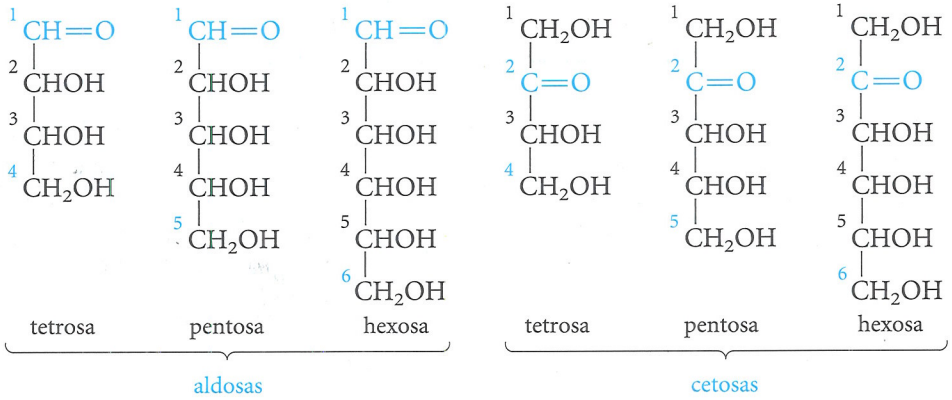
Una **aldosa** y una **cetosa** contienen el grupo funcional de los aldehídos y cetonas respectivamente. Una **triosa** contiene tres átomos de carbono, una **tetrosa** contiene cuatro, y así sucesivamente.

Existen sólo dos triosas: **gliceraldehído** y **dihidroxicetona.** Cada una tiene dos grupos hidroxilo, unidos a diferentes átomos de carbono, y un grupo carbonilo.



El gliceraldehído es la aldosa más simple, y la dihidroxicetona es la cetosa más simple. Cada una está relacionada al glicerol, en el que cada una tiene un grupo carbonilo en el lugar de un grupo hidroxilo.

Otras aldosas o cetosas pueden ser derivadas del gliceraldehído o de la dihidroxicetona, por adicción de átomos de carbono, cada uno con un grupo hidroxilo. En las aldosas, la cadena se enumera desde el carbono con el grupo aldehído. En la mayoría de las cetosas el grupo carbonilo está localizado en el grupo C-2.



16.3 Quiralidad en monosacáridos: Fórmulas de proyecciones de Fischer y D, L-azúcares

Se notará que el gliceraldehído, la aldosa más simple, tiene un átomo de carbono estereogénico (C-2) en el que pueden existir dos formas enantioméricas.

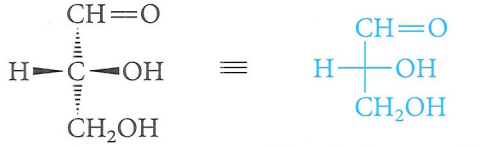


R-(+)-gliceraldehído
$[\alpha]_D^{25}$ +8,7(c = 2,H_2O)

S-(−)-gliceraldehído
$[\alpha]_D^{25}$ −8,7(c = 2,H_2O)

La forma dextrorotaria tiene la configuración *R*.

En conexión con sus estudios sobre los carbohidratos, Emil Fischer inventó su sistema de proyección de fórmulas. Ya que se usarán aquí estas fórmulas, sería conveniente repasar desde la Sección 5.7 hasta la Sección 5.9. Retomando esto, en una fórmula de proyección de Fischer: las líneas *horizontales* muestran los grupos que proyectan *por encima* del plano del papel *hacia* el observador; las líneas *verticales* muestran los grupos que se proyectan *hacia abajo* del plano del papel y *alejándose* del observador. Así, el *R*-(+) gilceraldehído se puede representar como:



R-(+)-gliceraldehído

Fórmula de proyección de Fischer para *R*-(+)-gliceraldehído

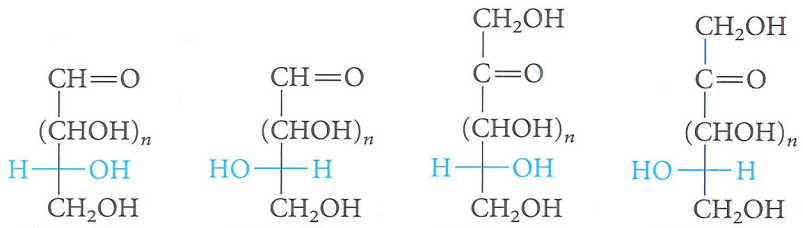
con el centro estereogénico representado por la intersección de dos líneas cruzadas.

Fischer también introdujo una nomenclatura estereoquímica que precede a los sistemas *R, S* y es todavía de uso común para azúcares y aminoácidos. Él usó una letra mayúscula D para representar la configuración de (+)-gliceraldehído, con el grupo hidorxilo a la *derecha;* su enantiómero, con el grupo hidorxilo a la *izquierda,* fue designado L-(−)-gliceraldehído. El carbono más oxidado (CHO) se coloca en la parte superior.



D-(+)-gliceraldehído L-(−)-gliceraldehído

Fischer extendió este sistema a otros monosacáridos de la siguiente manera: si el carbono estereogénico que está más lejos del aldehído o del grupo de la cetona tiene la misma configuración de D-gliceraldehído (hidroxilo en la derecha), el compuesto se denomina D-azúcar; si la configuración del carbono más alejado tiene la misma configuración que el del L-gliceraldehído (hidroxilo en la izquierda), el comuesto es un L-azúcar.

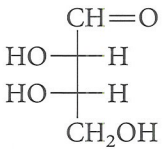


La Figura 16.1 muestra las fórmulas de proyección de Fischer de todas las D-aldosas a través de las hexosas. Comenzando con el D-gliceraldehído, una unidad de CHOH que se inserta en la cadena. Este carbono, que agrega un nuevo centro estereogénico a la estructura, se muestra en negro. En cada caso, el nuevo centro estereogénico puede tener un grupo hidroxilo a la derecha o a la izquierda de la fórmula de proyección de Fischer (*R* o *S* configuración absoluta).

EJEMPLO 16.1

Usando la Figura 16.1, escriba la fórmula de proyección de Fischer para la L-Eritrosa.

SOLUCIÓN L-Eritrosa es el enantiómero de la D-eritrosa. Como ambos grupos —OH están a la derecha de la D-eritrosa, ambos grupos estarán a la izquierda de la imagen especular.



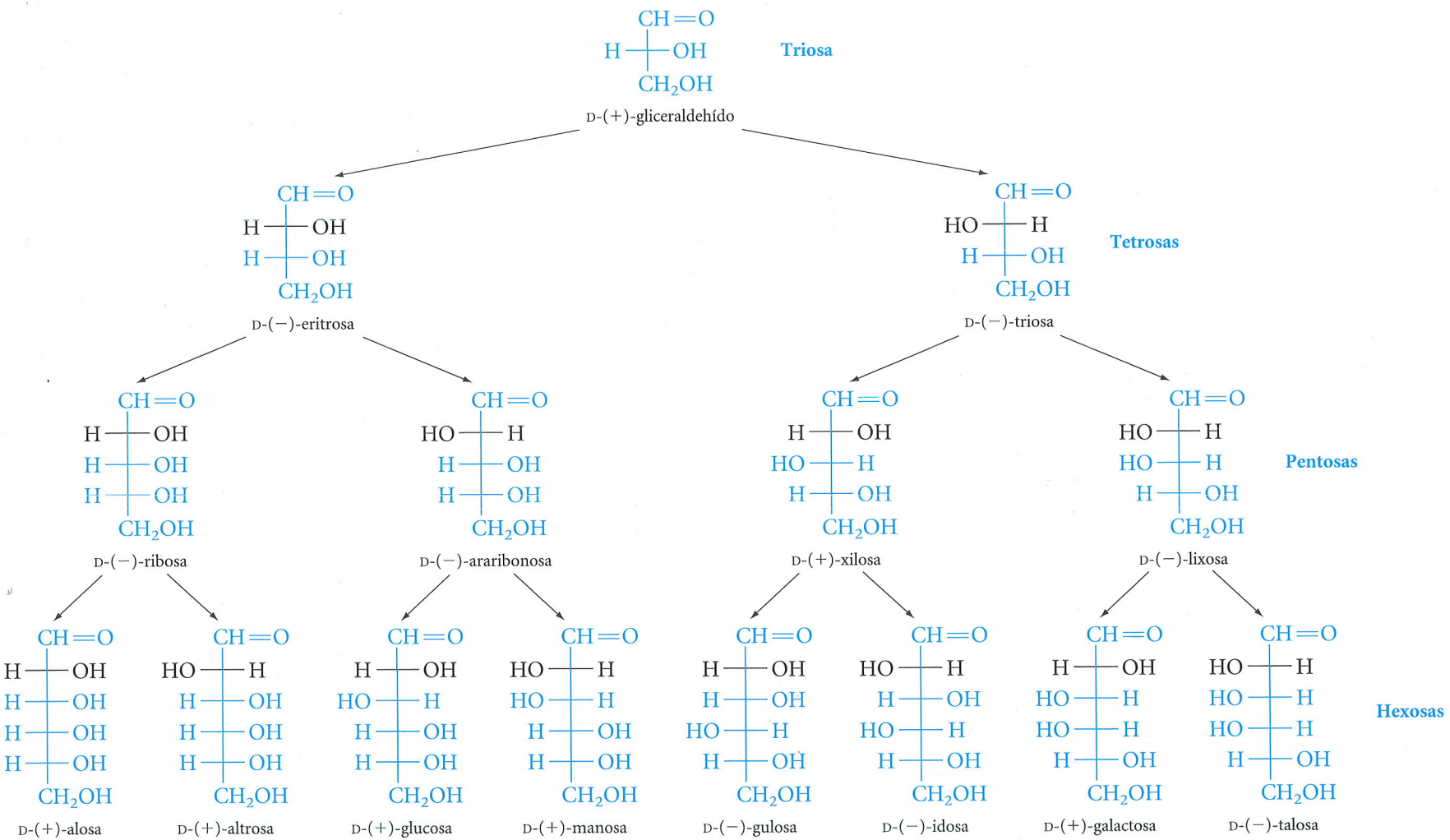


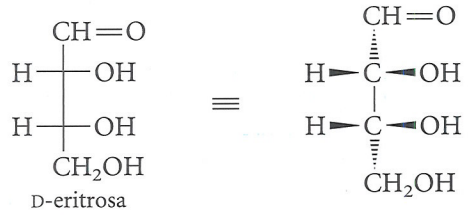
FIGURA 16.1

Las fórmulas de proyección de Fischer y su árbol genealógico para las D-aldosas con hasta seis átomos de carbono.

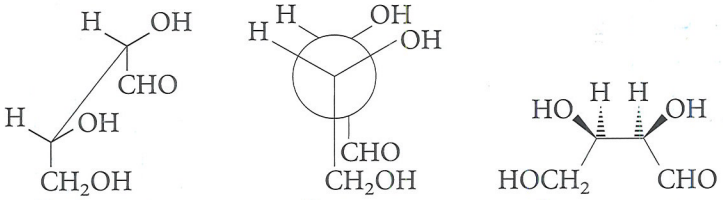
EJEMPLO 16.2

Convertir la fórmula de proyección de Fischer para la D-eritrosa en su fórmula en estructura tridimensional.

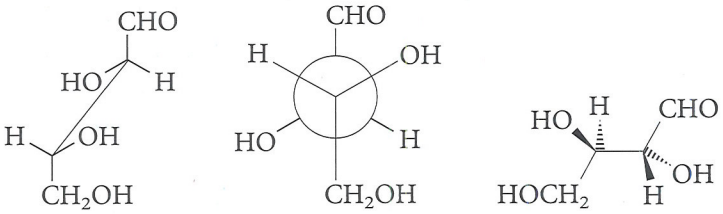
SOLUCIÓN



También se puede escribir la estructura como:



Y se puede rotar sobre el eje central C—C a una fase (alternada o eclipsada) más favorable de conformación, como:



Los modelos moleculares podrían ayudar a seguir estas interconversiones.

PROBLEMA 16.1 Usando la Figura 16.1, escriba la fórmula de proyección de Fischer para:

a. L-triosa. b. L-glucosa.

PROBLEMA 16.2 Convierta la fórmula de proyección de Fischer para la D-triosa a una representación tridimensional.

PROBLEMA 16.3 ¿Cuántas D-aldoheptosas son posibles?

¿Cómo se pueden relacionar los azúcares con igual número de átomos de carbono, que se muestran horizontalmente en la Figura 16.1, unos con otros? Compare, por ejemplo, la D-(−)-eritrosa y la D-(−)- triosa. Tienen la misma configuración en C-3 (D, con el OH en la derecha), pero configuraciones opuestas en C-2. Estos azúcares son estereoisómeros, pero *no* imágenes especulares (*no* son enantiómeros). En otras palabras, son *diastereómeros* (véase Sección 5.8). Similarmente, hay cuatro D-pentosas diasteroméricas y ocho D-hexosas diastomericas.

Se les da un nombre especial a los diastómeros que difieren en cofiguración *en sólo un centro estereogénico*; son llamados **epímeros.** D-(−)-Eritrosa y D-(−)-triosa no son sólo diastómeros, son epímeros. Similarmente, D-glucosa y D-mannosa son epímeros (en C-2), y la D-glucosa y la D-galactosa son epímeros (en C-4). Cada par tiene la misma configuración en todos los centros estereogénicos, excepto uno.

Los **epímeros** son diastereómeros que difieren en su configuración sólo en un centro estereogénico.

PROBLEMA 16.4 ¿Qué pares de D-pentosas son epiméricos en C-3?

Nótese que no hay relación directa entre el signo de la rotación óptica y la configuración. Aunque todos los azúcares en la Figura 16.1 son D-azúcares, algunos son dextrorotatorios (+) y otros son levorotatorios (−).

16.4 Las estructuras hemiacetálicas, cíclicas y de los monosacáridos

Las estructuras de los monosacáridos descritas son consistentes con la química que se conoce sobre estos compuestos, pero son estructuras muy simplificadas. Ahora se examinarán las estructuras reales de estos compuestos.

Ya se vio que los alcoholes se adicionan al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas, de forma rápida y reversible, para formar hemiacetales (véase Sección 9.8). Esto mismo puede ocurrir *intramolecularmente*, cuando los grupos hidroxilo y carbonilo se localizan a la distancia adecuada, dentro de la misma molécula (ecuaciones 9.14 y 9.15), que es lo que ocurre en muchos monosacáridos. *Los monosacáridos se encuentran principalmente en forma cíclica y hemiacetálica* en vez de de las formas acíclicas aldo- o ceto-, que se acaban de describir.

Como ejemplo, se considera la D-glucosa. Primero, se vuelve a dibujar su fórmula en proyección de Fischer, pero de manera que el grupo OH se encuentre a distancia de un enlace del grupo carbonilo (como en la Ecuación 9.14). Esto se muestra en la Figura 16.2. Primero se convierte la proyección de Fischer en una estructura tridimensional (líneas punteadas y cuñas) que se giran sobre un costado y se doblan de manera que C-1 y C-6 queden cercanos entre sí. Finalmente, la rotación del enlace C-4—C-5 coloca al oxígeno del hidroxilo en el C-5, lo suficientemente cercano al carbono carbonílico (C-1) para que ocurra la adición nuecleofílica. Esta reacción conduce a la estructura cíclica y hemiacetálica que se muestra en la parte inferior de la figura.

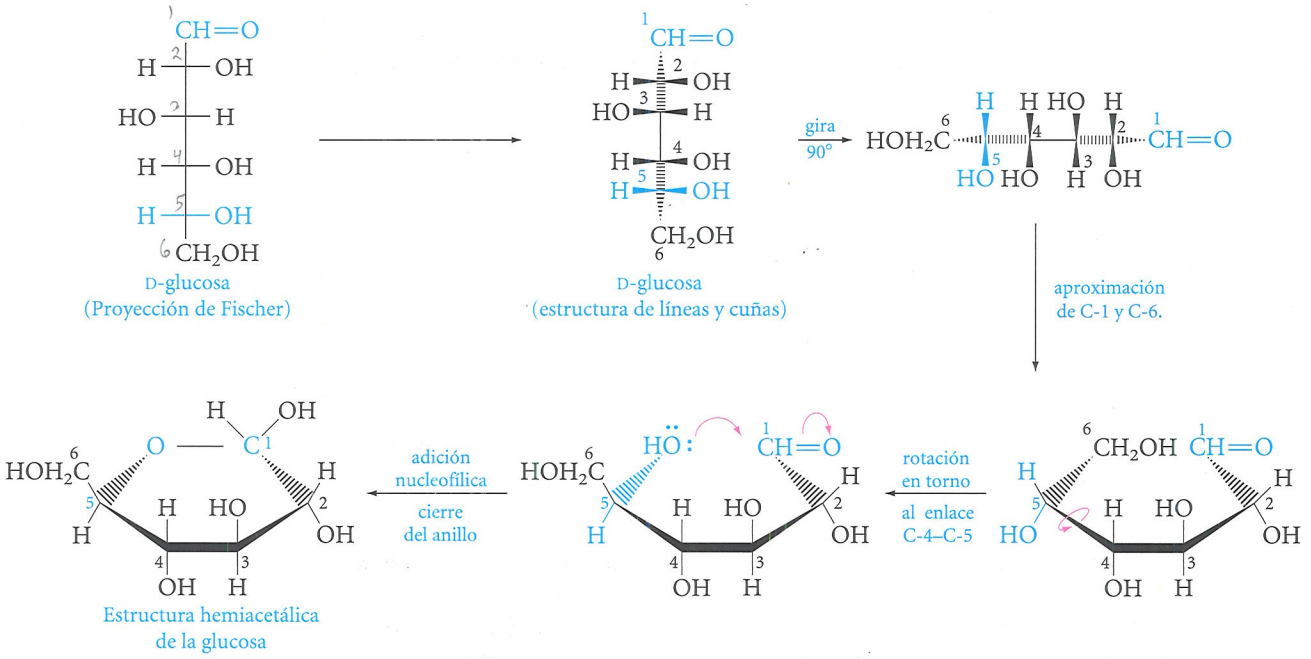
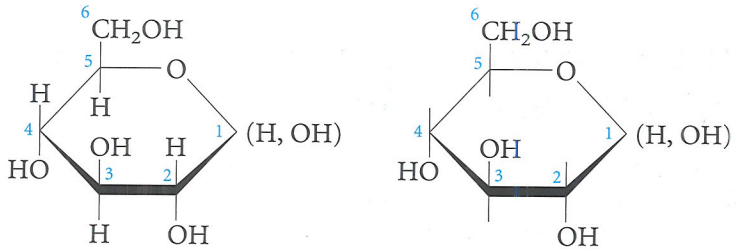


FIGURA 16.2
Manipulación de la fórmula de proyección de Fischer de la D-glucosa para colocar el grupo hidroxilo de C-5 en posición adecuada para la ciclación hasta la forma hemiacetálica.

El químico británico W. N. Haworth (premio Nóbel en 1937), introdujo una forma muy útil para representar la forma cíclica de los azúcares. En una **proyección de Haworth,** el anillo está representado como si fuera plano y visualizado con un borde, con el oxígeno colocado en la parte superior derecha. Los carbonos se sitúan numéricamente en el sentido de las agujas del reloj, con el C-1 a la derecha. Los sustituyentes que están unidos al anillo se encuentran arriba o debajo del plano. Por ejemplo, la fórmula de Haworth para la D-glucosa (Figura 16.2) se escribe:

En las **proyecciones de Haworth,** el anillo de carbohidrato se representa como si fuera plano y se visualiza con un borde. Los carbonos se numeran en sentido de las agujas del reloj, con el C-1 a la derecha.



Fórmulas de proyección de Haworth para la D-glucosa

Algunas veces, para mayor claridad, no se ponen los hidrógenos sobre el anillo para que se pueda enfocar en los grupos carboxilos, como en la estructura de la derecha.

Para convertir un tipo de fórmula de proyección en el otro, los grupos hidroxilo que están hacia la *derecha* en la proyección de Fischer aparecen *abajo* en la proyección de Haworth (y a la inversa, los grupos hidroxilo, hacia la izquierda en la proyección de Fischer, se encuentran arriba en la proyección de Haworth). Para los azúcares, el grupo —CH_2OH terminal se encuentra *arriba*, mientras que para los L-azúcares, se encuentra hacia abajo.

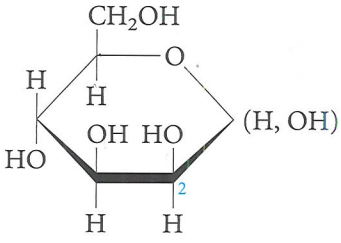


W. N. Haworth fue un pionero en el campo de la química de carbohidratos. Para consultar la dirección de su premio Nóbel en 1937 y más información sobre premios Nóbel en química se puede consultar en: http://nobelprize.org/chemistry/laureates/1937/haworth-bio.html.

EJEMPLO 16.3

Dibuje la proyección de Haworth para la estructura cíclica de seis miembros de la D-manosa.

SOLUCIÓN Como se puede observar en la Figura 16.2, la D-manosa difiere de la D-glucosa sólo en la configuración del C-2. En la fórmula de proyección de Fischer, el hidroxilo sobre C-2 se encuentra hacia la izquierda; por lo tanto, estará hacia arriba en la proyección de Haworth. Por lo demás la estructura es idéntica a la de la D-glucosa.



D-manosa

PROBLEMA 16.5 Dibuje la fórmula de proyección de Haworth para la estructura cíclica de seis miembros de la D-galactosa.

Ahora se pueden observar tres características importantes de las estructuras hemiacetálicas de la D-glucosa. La primera, *el anillo es heterocíclico*, formado por cinco carbonos y un oxígeno. Los carbonos del 1 al 5 forman parte de la estructura del anillo, pero el carbono 6 (el grupo —CH_2OH) es un sustituyente en el anillo. La segunda, C-1, es especial. C-1 es el *carbono hemiacetálico*, es de manera simultánea un carbono que lleva las funciones de un alcohol y un éter (tiene unido un grupo hidroxilo, y también está unido al C-5, mediante un enlace de éter). En contraste, todos los demás carbonos son

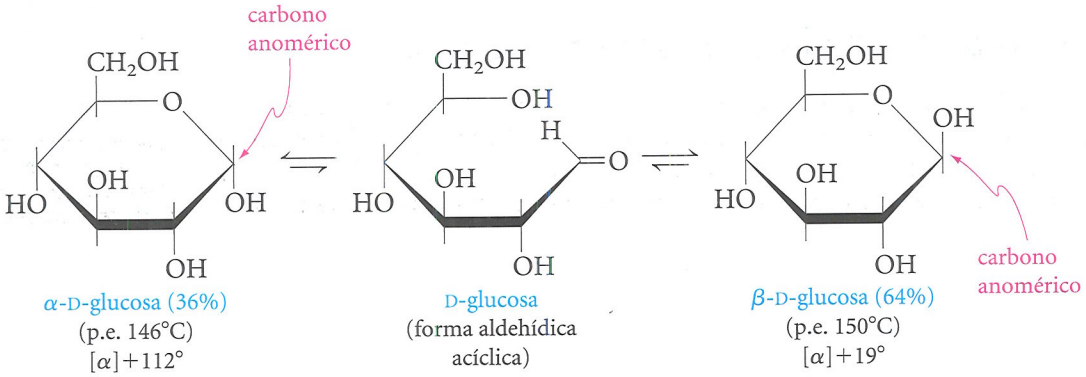
monofunconales. C-2, C-3 y C-4 son carbonos de alcoholes secundarios; el C-6 es un carbono de alcohol primario; y el C-5 es un carbono de éter.

Estas diferencias son determinantes en las diferentes reacciones químicas de la D-glucosa. Finalmente, *C-1 en la estructura cíclica hemiacetálica es un centro estereogénico*. Tiene cuatro grupos diferentes unidos a ella (H, OH, OC-5, y C-2) y, por tanto pueden presentarse en dos configuraciones *R* y *S*. Se estudiará esta última característica con detalle.

16.5 Carbonos anoméricos: Mutarrotación

El carbono hemiacetálico en un monosacárido cíclico es el **carbono anomérico.** Dos monosacáridos que son diferentes sólo en configuración en el carbono anomérico son **anómeros.**

En la forma acíclica, como aldehído de la glucosa, C-1 es aquiral, pero en las estructuras cíclicas este carbono se vuelve quiral. En consecuencia, son posibles dos estructuras hemiacetálicas, de acuerdo con la configuración del nuevo centro quiral. El carbono hemiacetálico, es decir, el carbono que forma en nuevo centro estereogénico, recibe el nombre de **carbono anomérico.** Dos monosacáridos que difieren únicamente en la configuración del centro anomérico son **anómeros** (una clase particular de epímeros). Los anómeros son llamados α o β según la posición del grupo hidroxilo. Para los monosacáridos de la serie D, el grupo hidroxilo queda *hacia abajo* en el caso del anómero α y, *hacia arriba* en el anómero β, cuando se escribe la fórmula de la forma establecida (Ecuación 16.3).



(16.3)

Las formas α y β de la D-glucosa tienen la misma configuración para todos los centro estereogénicos *excepto para C-1, el carbono anomérico.*

¿Cómo se puede saber que los monosacáridos existen principalmente como hemiacetales cíclicos? Hay evidencia física directa. Por ejemplo, si la D-glucosa se cristaliza del metanol, se obtiene la forma α pura. Por otro lado, la cristalización del ácido acético da la forma β. Las formas α y β son *diastereoméros*. Por ser diastereómeros, tienen diferentes propiedades físicas, que se muestran bajo las estructuras de la Ecuación 16.3; nótese que tienen diferentes puntos de ebullición y diferente rotación óptica específica.

Las formas α y β de la D-glucosa se interconvierten entre sí en una solución acuosa. Por ejemplo, si la α-D-glucosa cristalina se disuelve en agua, la rotación específica disminuye en forma gradual desde un valor inicial de $+112°$ hasta un valor de equilibrio de $+52°$. Si se inicia con la forma β cristalina, el resultado es un aumento gradual de rotación, desde un valor inicial de $+19°$ hasta un valor de equilibrio de $+52°$. Estos cambios en la rotación óptica reciben el nombre de **mutarrotación.** Esto se puede explicar mediante el equilibrio que se muestra en la Ecuación 16.3. Recuerde que la formación del hemiacetal es un *proceso reversible de equilibrio* (Sección 9.7). Al comenzar con cualquiera de las formas de hemiacetal puras, el anillo se puede abrir para formar el aldehído acíclico, que rápidamente se vuelve cíclico para dar la forma α o β. Finalmente, se obtiene una mezcla en equilibrio.

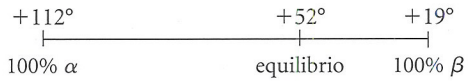
Los cambios en la rotación óptica generan una interconversión de anómeros en solución que se llama **mutarrotación.**

En equilibrio, una disolución acuosa de D-glucosa contiene 35,5% de la forma α y 64,5% de la forma β. Solamente se encuentra presente alrededor del 0,003% de la forma de aldehído de cadena abierta.

EJEMPLO 16.4

Demuestre que se puede calcular los porcentajes de α y β-D-glucosa en disolución acuosa en equilibrio a partir de la rotación específica de las formas α y β puras y de la rotación específica de la disolución en equilibrio.

SOLUCIÓN La rotación en equilibrio es $+52°$ y las rotaciones de las formas α y β puras son $+112°$ y $+19°$, respectivamente. Si se supone que no hay ninguna otra forma presente, se pueden expresar estos valores gráficamente de la siguiente manera:



El porcentaje de la forma β en equilibrio es entonces:

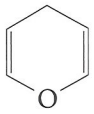
$$\frac{112-52}{112-19}\times 100 = \frac{60}{93}\times 100 = 64{,}5\%$$

El porcentaje de la forma α en equilibrio es $100 - 64{,}5 = 35{,}5\%$.

16.6 Estructuras de la piranosa y la fructosa

Los nomosacaridos con anillos de seis y cinco miembros, llamados **piranosas** y **furanosas** respectivamente.

La estructura cíclica general de seis miembros es la estructura preferida de los monosacáridos. Estas estructuras son conocidas como forma **piranosa** por el heterociclo con oxígeno de seis miembros, llamado **pirano**. La fórmula del extremo izquierdo de la Ecuación 16.3 recibe el nombre de **α-D-glucopiranosa**, la última parte del nombre indica el tamaño del anillo.



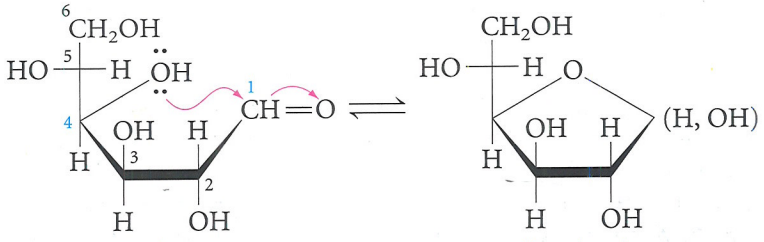
pirano

Las piranosas se forman mediante la reacción del grupo hidroxilo en C-5 con el grupo carbonilo. Sin embargo, con algunos azúcares, el grupo que reacciona es el grupo hidroxilo en C-4. En estos casos se forma un hemiacetal cíclico que tiene un anillo de cinco miembros. A este tipo de monosacárido cíclico se le llama furanosa, por el furano, que es el heterocíclico con oxígeno de cinco componentes.



furano

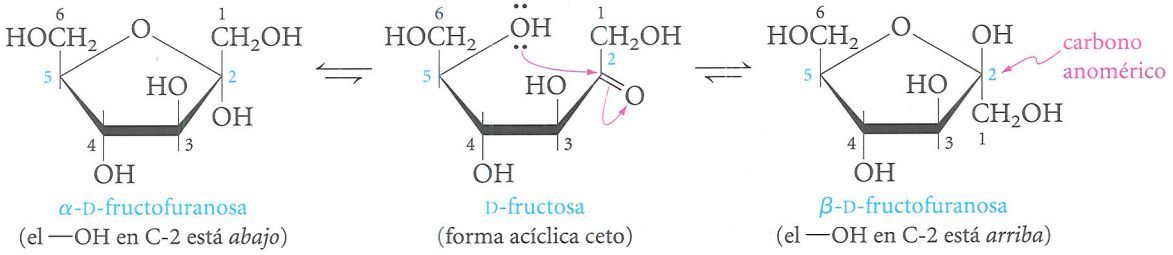
Por ejemplo, la D-glucosa se podría presentar, en principio, en dos formas de furanosa (α y β en C-1), mediante el ataque del hidroxilo en C-4 por el carbono aldehídico.



D-glucosa $\qquad$ α- y β-D-glucofuranosa

(16.4)

En la práctica, estas formas están presentes en menos del 1% en las disoluciones con glucosa, pero son importantes con otros monosacáridos. Por ejemplo, la cetosa D-**fructosa,** se presenta en disolución en dos formas furanosas. El carbono carbonílico en C-2 y el grupo hidroxilo en C-5 se ciclan para formar el anillo de furanosa.



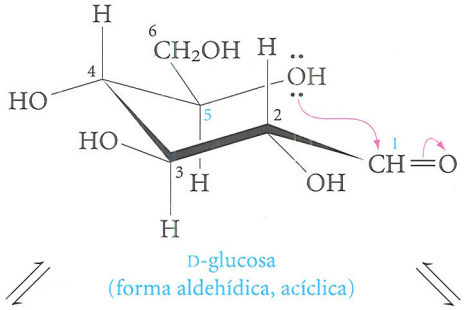
(16.5)

PROBLEMA 16.6 Dibuje la proyección de Haworth para las formas α y β de la D-glucofuranosa.

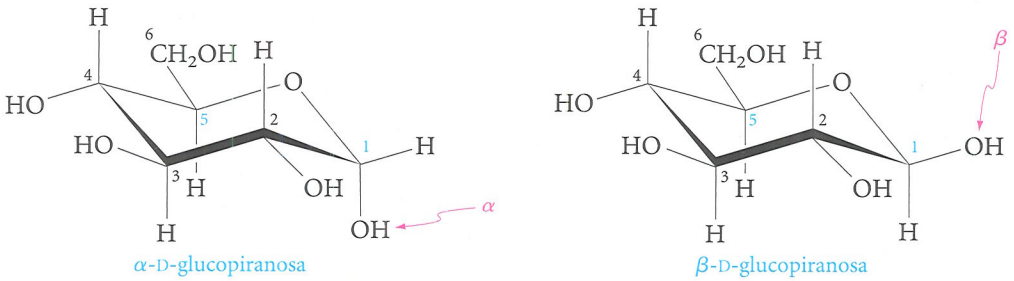
PROBLEMA 16.7 La D-eritrosa no puede existir en la forma de piranosa, pero es posible en las formas de furanosa cíclicas. Explique esto. Dibuje la estructura para la α-D-eritrofuranosa.

16.7 Conformaciones de la piranosa

Las proyecciones de Haworth describen los anillos de la piranosa como si fueran planos. Sin embargo, como pasa con el ciclohexano, estos anillos toman generalmente la forma de una silla (véase Sección 2.9) En consecuencia podemos volver a escribir la Ecuación 16.3 con mayor exactitud, como en la Ecuación 16.6.



(16.6)

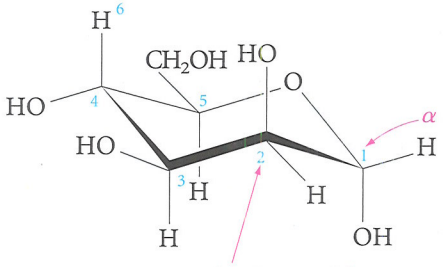


Probablemente no es resultado de una casualidad que la glucosa sea el monosacárido natural más abundante en la naturaleza, ya que la D-glucosa es el sustituyente más grande de cada carbono anular y está en posición ecuatorial. La única excepción se encuentra en el carbono anomérico (C-1), en donde el grupo hidroxilo puede ser axial (en el anómero α) o ecuatorial (en el anómero β). Esta diferencia proporciona una razón del porqué en el equilibrio se prefiere la forma β (Ecuación 16.3).

EJEMPLO 16.5

Dibuje la conformación de silla más estable de la α-D-manopiranosa.

SOLUCIÓN Recuerde el Ejemplo 16.3, que la D-manopiranosa difiere de la D-glucosa en C-2. Si se utiliza como guía la ecuación de la izquierda de la Ecuación 16.6, se puede escribir:



C-2 OH es axial

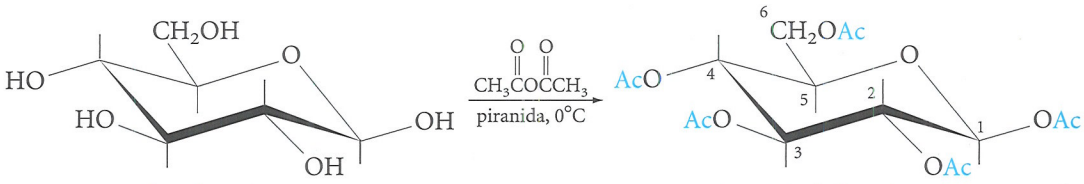
α,D-manopiranosa

PROBLEMA 16.8 La D-galactosa sólo difiere de la D-glucosa en la configuración en C-4. Dibuje la configuración de silla más estable de la β-D-galactorpiranosa.

Ahora que se han descrito las estructuras de los monosacáridos, se examinarán algunas de sus reacciones comunes.

16.8 Ésteres y éteres provenientes de los monosacáridos

Los monosacáridos contienen grupos hidroxilo. Por lo tanto no resulta sorprendente, entonces, que sus reacciones sean las características de los alcoholes. Por ejemplo, se pueden convertir en esteres mediante una reacción con halogenuros o con anhídridos de ácido. Es común la conversión de la β-D-glucosa en un pentaacetato, a través de la reacción con exceso de anhídrido acético; se esterifican los cinco grupos hidroxilo, incluyendo el hidroxilo del carbono anomérico C-1. (Para mayor claridad en la estructura, se omiten los H's anulares).



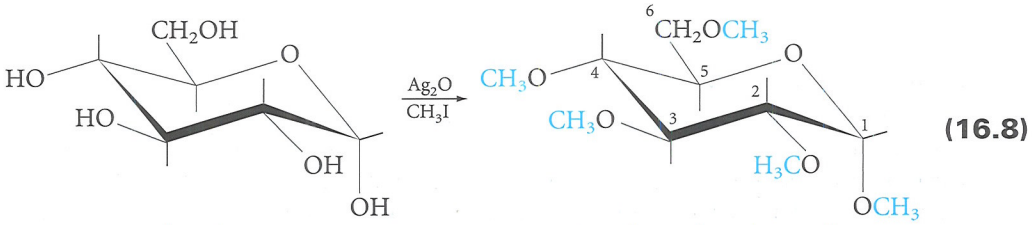
β-D-glucopiranosa

pentaacetato de β-D-glucopiranosa

Ac = $CH_3C(=O)-$

(16.7)

Los grupos hidroxilo también se pueden convertir en éteres, mediante el tratamiento con un halogenuro de alquilo y una base (la síntesis de Williamson, Sección 8.5). Se utiliza el óxido de plata, como una base suave porque los azúcares son sensibles a las bases fuertes.



α-D-glucopiranosa

pentametil α-D-glucopiranosa éter

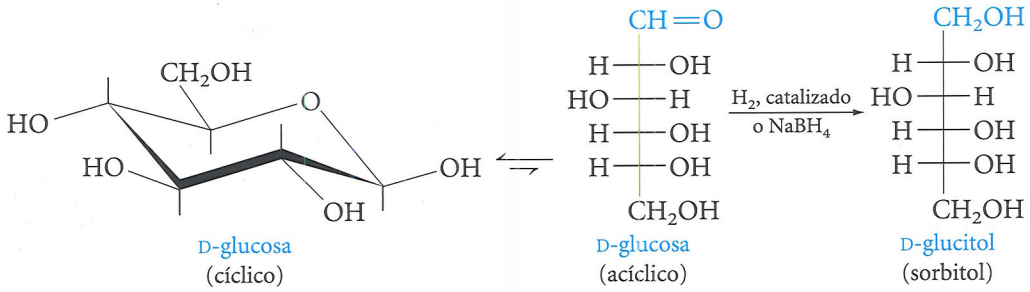
(16.8)

Mientras los azúcares tienden a ser solubles en agua e insolubles en disolventes orgánicos, se observa lo contrario para el caso de sus ésteres y éteres. Con frecuencia esto facilita su depuración y su manipulación con reactivos orgánicos.

16.9 Reducción de monosacáridos

Cuando se reduce el grupo carbonilo de una aldosa o cetosa, el producto es un **alditol,** un **poliol** acíclico.

El grupo carbonilo de las aldosas y cetosas se puede reducir con el uso de varios reactivos. Los productos son **polioles**, que reciben el nombre de **alditoles**. Por ejemplo, la hidrogenación catalítica o la reducción con borohidruro de sodio ($NaBH_4$) convierte a la D-glucosa en D-glucitol (que también recibe el nombre de sorbitol; véase la Sección 9.13).



(16.9)

La reacción se efectúa mediante la reducción de la pequeña cantidad de aldehído que se encuentra en equilibrio en el hemiacetal cíclico. Según se reduce dicha cantidad de aldehído, el equilibrio se desplaza hacia la derecha, de modo que finalmente reacciona todo el azúcar. El sorbitol se utliza comercialmente como edulcorante y sustituto del azúcar.

Cuando se oxida el grupo aldehído de una aldosa, el producto es un **ácido aldónico.**

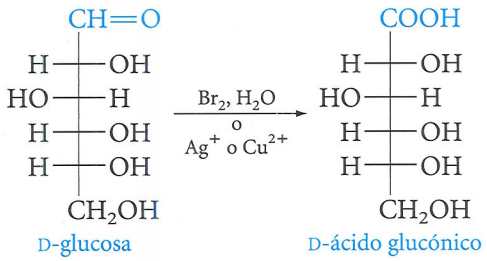
PROBLEMA 16.9 El D-manitol, que se encuentra en la naturaleza en las aceitunas, cebollas y hongos, se puede obtener mediante la reducción de la D-manosa con $NaBH_4$. Dibuje su estructura.



El reactivo de Benedict (azul) reacciona con una aldosa para producir Cu_2O (precipitado rojo).

16.10 Oxidación de monosacáridos

A pesar que las aldosas se presentan, sobre todo, en la forma cíclica hemiacetálica, dichas estructuras se encuentran en equilibrio con una pequeña cantidad del aldehído de cadena abierta. Estos grupos se pueden oxidar fácilmente hasta convertirse en ácidos (véase Sección 9.13). Estos productos reciben el nombre de **ácidos aldólicos.** Por ejemplo, la D-glucosa se oxida fácilmente para formar el ácido D-glucónico.



(16.10)

La oxidación de las aldosas es tan fácil que reaccionan incluso con reactivos oxidantes suaves, como el reactivo de Tollens (Ag^+ en amoníaco acuoso), el reactivo de Fehling (Cu^{2+} complejo con ion tartrato), o el reactivo de Benedict (Cu^{2+} en complejo con ion

citrato). Con el reactivo de Tollens, se puede realizar la prueba del espejo de plata (Sección 9.13), y con los reactivos de cobre, la solución azul da un precipitado rojo de óxido de cobre, Cu_2O. Un carbohidrato que reacciona con Ag^+ y Cu^{2+} es llamado **reductor de azúcares**, porque la reducción de un metal es acompañada por la oxidación de un grupo aldehído. Estos reactivos son usados en pruebas de laboratorio por sus propiedades.

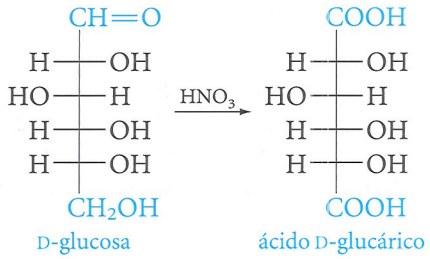
Una aldosa que reduce Ag^+ o $Cu2^+$ y se oxida ella misma es llamada un **azúcar reductor.**

$$\underset{\text{disolución azul}}{RCH{=}O + 2\,Cu^{2+} + 5\,OH^-} \longrightarrow \underset{\text{precipitado rojo}}{RCO^-} + Cu_2O + 3\,H_2O \qquad \textbf{(16.11)}$$

PROBLEMA 16.10 Escriba una ecuación para la reacción de la D-manosa con el reactivo de Fehling (Cu^{2+}) para formar ácido D-manónico.

Otros reactivos oxidantes fuertes, como el ácido nítrico acuoso, atacan tanto al grupo aldehído como a los alcoholes primarios, y producen ácido dicarboxílicos llamados **ácidos aldáricos.** Por ejemplo la D-glucosa produce el ácido D-glucárico.

Las aldosas que son oxidadas por ácido nítrico acuoso, para formar ácidos dicarboxílicos, son llamadas **ácidos aldáricos.**

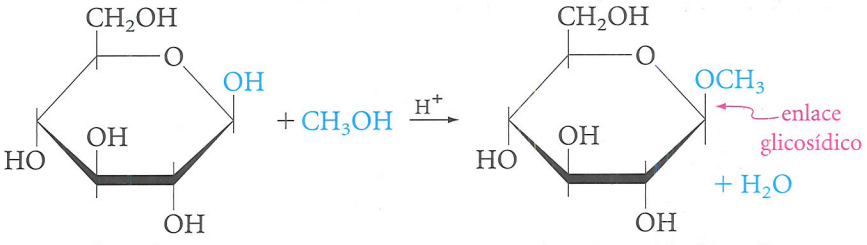


(16.12)

PROBLEMA 16.11 Escriba la estructura del ácido D-manárico.

16.11 Formación de glicósidos a partir de monosacáridos

Los monosacáridos existen como hemiacetales cíclicos, que pueden reaccionar con un equivalente de un alcohol para formar acetales. Un ejemplo es la la reacción de la β-D-glucosa con metanol.



(16.13)

Notese que *solo el –OH del carbono anomérico se reemplaza por un grupo –OR*. Estos acetales son llamados **glicósidos,** y el enlace del carbono anomérico con el grupo –OR se llama **enlace glicosídico.** Los glicósidos se nombran a partir del monosacárido

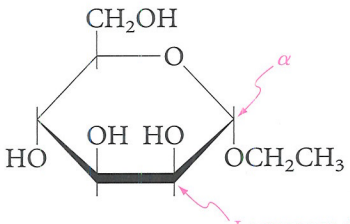
En un **glicósido,** el grupo anomérico —OH es reemplazado por un grupo —OR. El enlace entre el grupo —OR y el carbono es llamado **enlace glicosídico.**

correspondiente, cambiando la terminación *-a* por *-ido*. De esta manera, la glucosa produce glucósidos; la manosa, manósidos y así sucesivamente.

EJEMPLO 16.6

Escriba la fórmula de Haworth para el α-D-manósido de etilo.

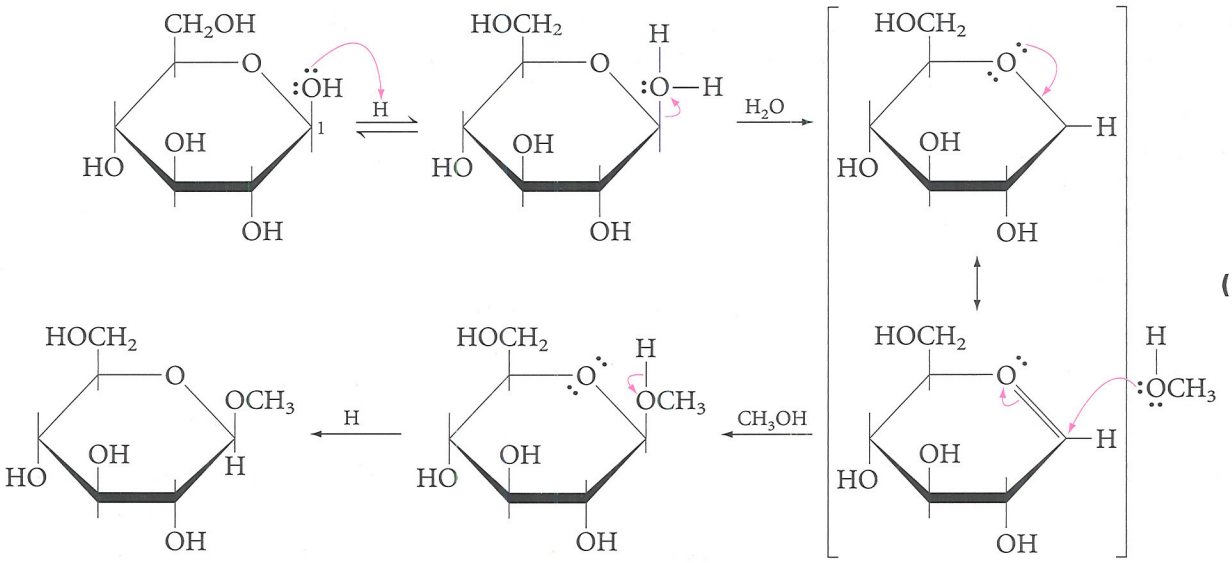
SOLUCIÓN



La manosa difiere de la glucosa en la configuración de C-2.

PROBLEMA 16.12 Escriba una ecuación para la reacción catalizada por ácido de la β-D-galactosa con metanol.

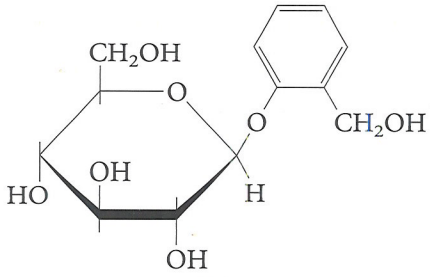
El mecanismo de la formación de glicósidos es el mismo que se describió en la Ecuación 9.13 de la Sección 9.7. El catalizador ácido puede protonar cualquiera de los seis átomos de oxígeno, ya que todos tienen un par de electrones sin compartir y son básicos. Sin embargo, *unicamente la protonación del oxigeno del hidroxilo en C-1 conduce, por la perdida de agua, a un carbocatión estabilizado por resonancia.* En el paso final, el metanol puede atacar por cualquiera de las caras del anillo de seis miembros para formar ya sea el β-glicósido, como se muestra, o el α-glicósido.



(16.14)

Los alcoholes o fenoles de origen natural generalmente se encuentran en las células combinados como un glicósido con algún azúcar —más comúnmente con glucosa—. De esta manera, la porción de azúcar con muchos grupos hidroxilo del glicósido, disuelve compuestos que, de otra forma, serían incompatibles con el protoplasma celular. Un ejemplo sería el glucósido salicina, de sabor amargo,

que se encuentra en la corteza del sauce, cuyo poder para bajar la fiebre se conoce desde hace muchos años.



salicina
(el β-D-glucósido del árbol salicílico)

El enlace glicosídico es la clave para entender la estrucutura de los oligosacáridos y los polisacáridos, como se verá en los capítulos siguientes.

16.12 Disacáridos

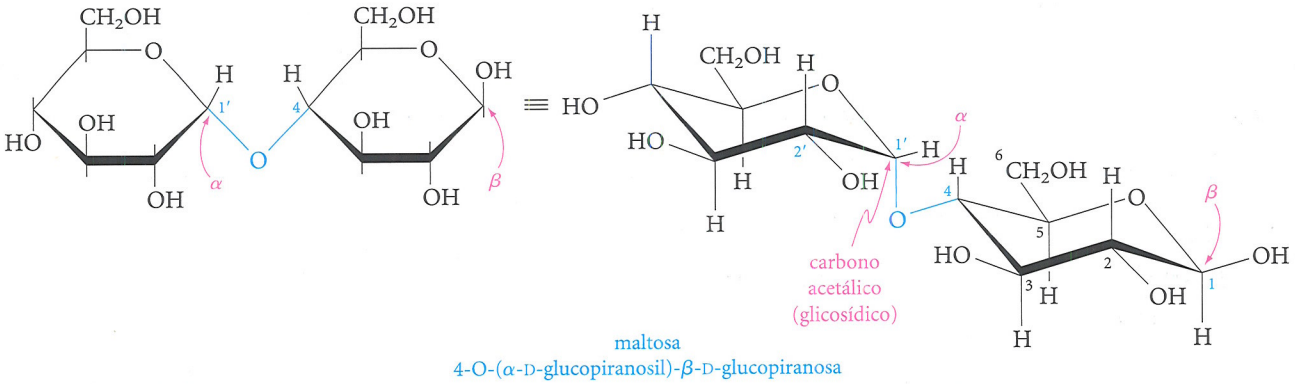
Los oligosacáridos más comunes son los **disacáridos.** En un disacárido, *dos monosacáridos están unidos mediante un enlace glicosídico, entre el carbono anomérico de uno de los monosacáridos y un grupo hidroxilo en el otro monosacárido.* En esta sección, se describirá las estructuras y propiedades de cuatro disacáridos importantes.

Un **disacárido** consiste en dos monosacáridos unidos por un enlace glicosídido, entre el carbono anomérico de una unidad y el grupo hidroxilo en la otra unidad.

16.12.a Maltosa

La **maltosa** es el disacárido que se obtiene de la hidrólisis parcial del almidón. La hidrólisis posterior de la maltosa produce únicamente D-glucosa (Ecuación 16.2). Por lo tanto, la maltosa debe estar formada por dos unidades de glucosa unidas entre sí. Esto conduce a que el carbono anomérico de la unidad de la izquierda esté unido al grupo hidroxilo C-4 de la unidad de la derecha, para formar un acetal (glicósido). La configuración en el carbono anomérico de la unidad de la izquierda es α. En forma cristalina, el carbono anomérico de la unidad de la derecha, tiene configuración β. Ambas unidades son piranosas, y la unidad de la derecha juega el mismo papel que el metanol en la Ecuación 16.13.

Algunos disacáridos comunes son **maltosa, celobiosa, lactosa** y **sacarosa.**



maltosa
4-O-(α-D-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosa

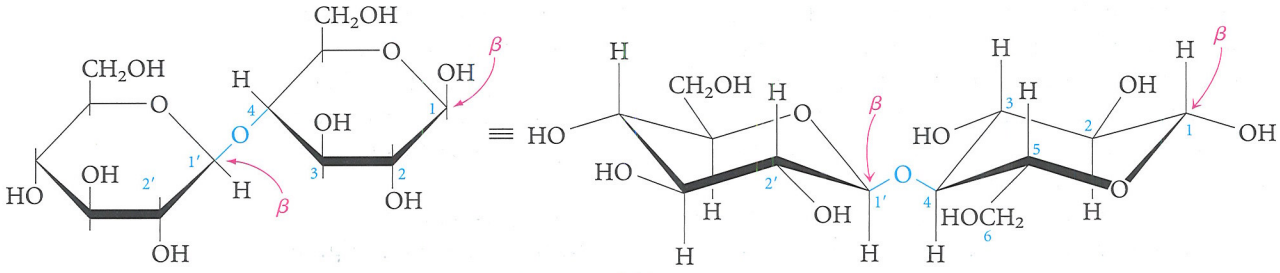
El nombre sistemático de la maltosa, llamada así comúnmente, describe por completo la estructura incluso el nombre de cada una de las unidades (D-glucosa), el tamaño del anillo (piranosas), la configuración de cada carbono anomérico (α o β) así como la posición del grupo hidroxilo que interviene en el enlace glicosídico (4-O).

El carbono anomérico de la unidad de la derecha en la maltosa es un hemiacetal. Naturalmente, cuando la maltosa esta en disolución, dicha función hemiacetálica estará en equilibrio con la forma aldehídica de cadena abierta. Por lo tanto, la maltosa es positiva para la prueba de Tollens y produce otras reacciones semejantes a aquellas del carbono anomérico en la glucosa.

PROBLEMA 16.13 Cuando la maltosa cristalizada se disuelve en agua, la rotación específica inicial cambia y gradualmente alcanza un valor en equilibrio. Explique este hecho.

16.12.b Celobiosa

La **celobiosa** es el disacárido que se obtiene por la hidrólisis parcial de la celulosa. La hidrólisis subsiguiente de la celobiosa produce solamente D-glucosa. Por lo tanto, la celobiosa debe ser un isómero de la maltosa. En efecto, *la celobiosa difiere de la maltosa únicamente en que tiene la configuración β en C-1 en la unidad de glucosa de la izquierda*. Por lo demás, todas las otras características estructurales son idénticas, incluso en el enlace de C-1 de la unidad de la izquierda con el grupo hidroxilo en C-4 de la unidad de la derecha.

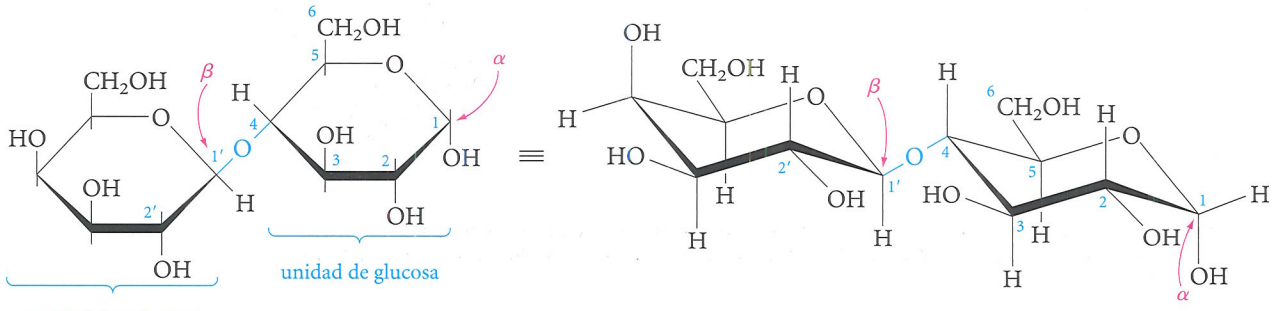


celobiosa
4-O-(β-D-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosa

Nótese que, en la fórmula conformacional de la celobiosa, un oxígeno anular se dibuja al *fondo* de la molécula y el otro, hacia el *frente*. Esta es la forma como se encuentra en la cadena de la celulosa.

16.12.c Lactosa

La **lactosa** es el azúcar principal de la leche humana y de vaca (de 4 a 8% de lactosa). La hidrólisis de la lactosa produce cantidades equimolares de D-galactosa y D-glucosa. El carbono anomérico de la unidad de D-galactosa tiene la configuración β en C-1 y está unido al grupo hidroxilo en C-4 de la unidad de glucosa. El anómero cristalino que tiene la configuración α en la unidad de la glucosa se fabrica comercialmente a partir del suero de queso.



lactosa
4-O-(β-D-galactopiranosil)-α-D-glucopiranosa

PROBLEMA 16.14 ¿La lactosa dará positivo en la prueba de Fehling? ¿Producirá mutarrotación?

Algunos niños nacen con una enfermedad que se llama *galactosemia*. Presentan deficiencia de la enzima que isomeriza la galactosa a glucosa y no pueden digerir la leche. Si se elimina la leche de la dieta de dichos niños, se puede evitar los síntomas de la enfermedad, que son causados por la acumulación de la galactosa.



Norbert Rillieux, es el inventor del *evaporador de triple efecto*, usado en los procesos del azúcar.

16.12.d Sacarosa

El disacárido de mayor importancia comercial es la **sacarosa**, que es el azúcar común. La producción mundial es mayor a los 100 millones de toneladas. La sacarosa se encuentra en todas la plantas que realizan la fotosíntesis, en donde funciona como fuente de energía. Comercialmente se obtiene a partir de la caña de azúcar y de la remolacha azucarera, en los cuales constituye del 14 a 20% del jugo de dichas plantas.

Uno de los mayores avances en la ingeniería durante la revolución industrial fue desarrollado para reducir el coste y la mano de obra asociados con la separación de la sacarosa de la caña de azúcar y de la remolacha azucarera. Norbert Rillieux, un Afroamericano libre que vivía en Lousiana en los días previos a la guerra civil norteamericana, inventó en 1844 el *evaporador de triple efecto*, que remueve el agua a partir de los jugos de caña de azúcar y de remolacha azucarera. Su invento modernizó la industria azucarera y aún hoy versiones de este equipo están en uso dondequiera que se necesiten grandes cantidades de líquido que se tienen que evaporar rápidamente*.

La sacarosa es muy soluble en agua (2 gramos por mL a temperatura ambiente), debido a su polaridad y a la presencia de ocho grupos hidoxilos en su superficie (Figura 16.3). La hidrólisis de la sacarosa produce cantidades equimolares de D-glucosa y la cetosa D-fructosa. *La sacarosa difiere de los otros disacáridos que se han estudiado en que el carbono anomérico de ambas unidades interviene en el enlace glicosídico*. Es decir, C-1 de la unidad de la glucosa está unida, a través del oxígeno, a C-2 de la unidad de la

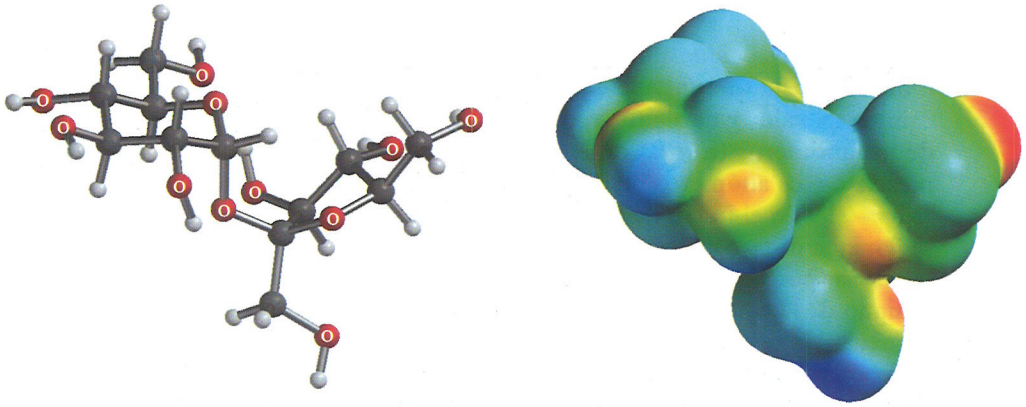
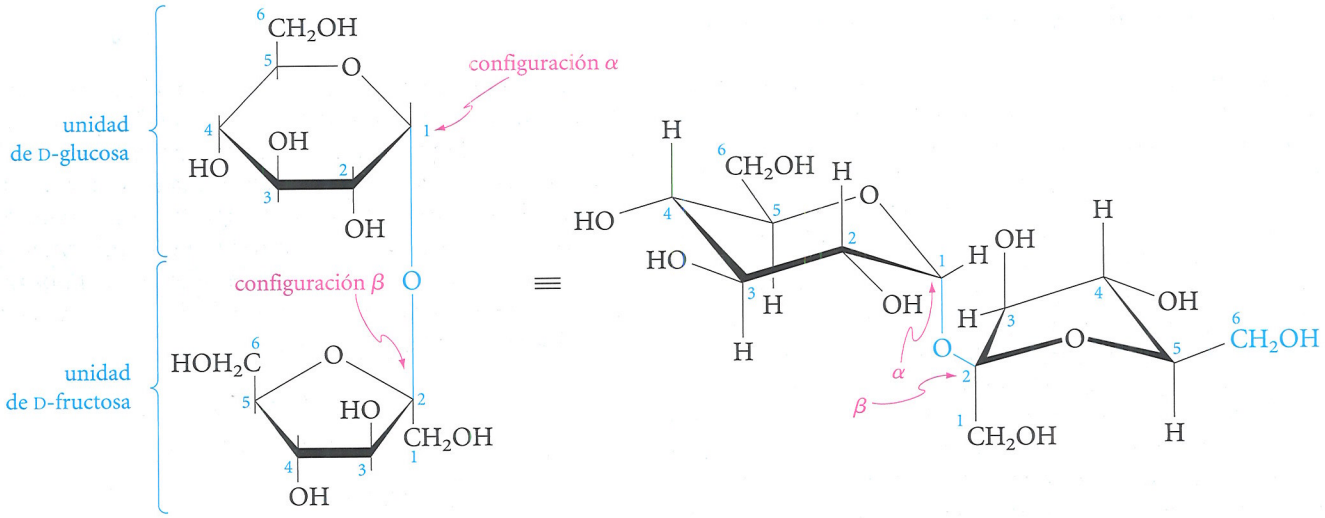


FIGURA 16.3
La naturaleza polar de la sacarosa se ilustra mediante una estructura de bolas y varas (los átomos de oxígeno son rojos), y un mapa potencial electrostático (los grupos hidroxilos son rojo-naranja).

*Un maravilloso informe sobre este invento se puede encontrar en *Prometheans in the Labs* escrito por Sharon McGrayne (McGraw-Hill, 2001).

fructosa. Otra diferencia consiste en que la unidad de la fructosa se encuentra en forma de furanosa.



sacarosa
α-D-glucopiranosil-β-D-fructofuranósido
(o β-D-fructofuranosil-α-D-glucopiranósido)

Debido a que ambos carbonos anoméricos están unidos en el enlace glicosídico, ninguna de las unidades de monosacáridos tiene un grupo hemiacetálico. Por lo tanto, ninguna unidad está en equilibrio con una forma acíclica. La sacarosa no puede presentar mutarrotación. También, debido a que no hay grupo aldehído en forma libre, ni potencialmente, la sacarosa no puede reducir los reactivos de Tollens, de Fehling o de Benedict. Por esta razón se habla de la sacarosa como un *azúcar no reductor*, en contraposición con los otros disacáridos y monosacáridos que se han estudiado, los cuales son azúcares reductores.

PROBLEMA 16.15 A pesar de que la β-D-glucosa es un azúcar reductor, el β-D-glucopiranósido de metilo no lo es. Explique este hecho.

La sacarosa tiene una rotación óptica de $[\alpha] = +66°$. Cuando la sacarosa se hidroliza hasta una mezcla equimolar de D-glucosa y D-fructosa, la rotación óptica cambia de valor y de signo, a $[\alpha] = -20°$. Esto sucede porque la mezcla en equilibrio de los anómeros (α y β) de la D-glucosa presentan una rotación de +52°, pero la mezcla de los anómeros de la fructosa tienen una rotación negativa mucho más alta $[\alpha] = -92°$. En el inicio de los estudios de la química de los carbohidratos, la glucosa se llamaba **dextrosa** (por ser dextrorotatoria) y a la fructosa se le daba el nombre de **levulosa** (por ser levórotatoria). Como la hidrólisis de la sacarosa hace que se invierta el signo de la rotación óptica (de + a −), las enzimas que efectúan la hidrólisis son llamadas **invertasas,** y la mezcla equimolar de glucosa y fructosa recibe el nombre de **azúcar invertida.** Algunos insectos, incluso las abejas, poseen invertasas. La miel es una mezcla de D-glucosa, D-fructosa y algo de sacarosa sin hidrolizar. También contiene saborizantes proporcionados por las flores, particularmente de aquéllas cuyos néctares se recolectan.

La hidrólisis de la sacarosa ($[\alpha] = +66°$), es catalizada por enzimas llamadas **invertasas,** producen una mezcla de glucosa y fructosa llamada azúcar invertida ($[\alpha] = -20°$).

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Sabor dulce y edulcorantes

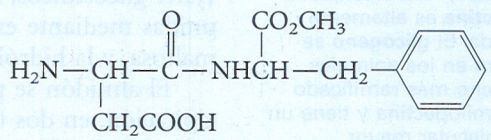
Literalmente, el sabor dulce es competencia del sabor. A pesar de que las percepciones sensoriales de los individuos varían mucho, es posible hacer algunas comparaciones cuantitativas con respecto al sabor dulce. Por ejemplo, podemos analizar algunas disoluciones estándar de azúcar (digamos sacarosa en agua, al 10%) y comparar su dulzor con diferentes disoluciones que contengan otros azúcares u otros agentes edulcorantes. Si una disolución al 1% de algún compuesto tiene un sabor igual de dulce que la disolución de sacarosa al 10%, se puede decir que ese compuesto es 10 veces más dulce que la sacarosa.

La D-fructosa es el azúcar sencillo más dulce —es casi dos veces más dulce que la sacarosa—. La d-glucosa es casi tan dulce como la sacarosa. Por otra parte, los azúcares como la lactosa y la galactosa tienen menos de un 1% de dulzor que la sacarosa.

Se conocen muchos edulcorantes sintéticos, tal vez el más conocido es la sacarina. Se descubrió en 1879, en el laboratorio del profesor Remsen, en la Universidad de Jhons Hopkins. Su estructura no tiene ninguna relación con la de los sacáridos, sin embargo, la sacarina es casi 300 veces más dulce que la sacarosa. Para la mayoría de los catadores, 0,5 de grano (0,03 g) de sacarina es equivalente, en cuanto a dulzor, a una cucharadita de café (10 g) totalmente llena. La sacarina se produce comercialmente a partir del tolueno, como se muestra en la Figura 16.4.

La sacarina es muy dulce y no tiene contenido calórico. Las personas que tienen restringido el consumo de azúcar o quienes desean controlar su peso, pero que les gusta el dulce, lo utilizan como sustituto del azúcar.

En 1981, el aspartamo se convirtió en el primer nuevo edulcorante aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) después de casi 25 años. Es alrededor de 160 veces más dulce que el azúcar. Estructuralmente, el aspartamo es el éster metílico de un dipéptido de dos aminoácidos que se encuentran naturalmente en las proteínas –el ácido aspártico y la fenilamina– y se vende con el nombre comercial de *NutraSweet*®. (En el Capitulo 17 se estudiarán los aminoácidos y los péptidos).



el éster metílico de
N-L-α-aspiril-L-fenilamina
(aspartamo)

El aspartamo tiene aproximadamente el mismo contenido energético que la sacarosa, sin embargo, pese a su gran poder edulcorante, se usa en pequeñas cantidades, por lo que su valor energético es insignificante.

La D-sacarolasa es un derivado, de tres moléculas de cloro, de la sacarosa, cuya estructura se muestra en la p. 487. Este disacárido es 600 veces más dulce que la sacarosa y se vende con el nombre de *Splenda*. Para una revisión a fondo de la síntesis y las propiedades de este edulcorante sintético no nutritivo, revise *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998,** 37, 1802-1817 por David J. Anger y colegas.

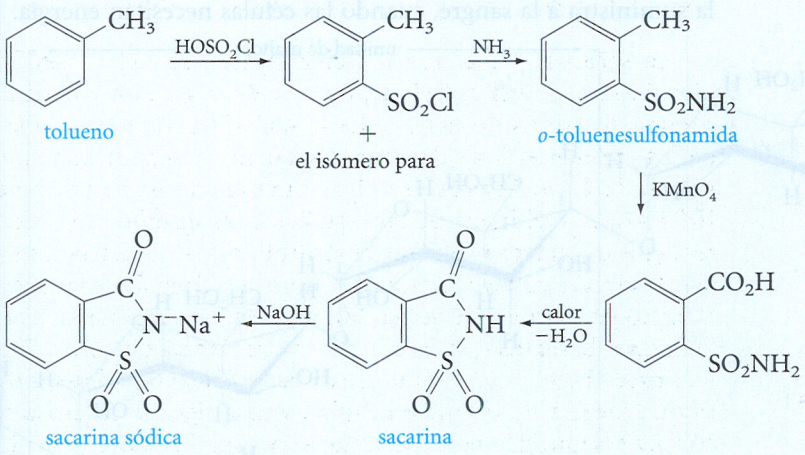


FIGURA 16.4
Síntesis de la sacarina.

16.13 Polisacáridos

Los polisacáridos contienen muchos monosacáridos unidos entres sí y varían en la longitud de la cadena y en el peso molecular. La hidrólisis completa de la mayoría de los polisacáridos produce monosacáridos. Las unidades de monosacáridos pueden unirse en forma lineal o bien formar cadenas ramificadas. En esta sección se estudiaran algunos de los polisacáridos más importantes.

16.13.a Almidón y glicógeno

El **almidón** es un polisacárido que contiene unidades de glucosa unidas por enlaces 1,4-α-glicosídicos. La **amilosa** es una forma no ramificada del almidón, mientras que la **amilopectina** es altamente ramificada. El **glicógeno** se encuentra en los animales y es mucho más ramificado que la amilopectina y tiene un peso molecular mayor.

El **almidón** es el carbohidrato de almacenamiento de energía de las plantas. Es el componente principal de cereales como patatas, maíz y arroz; y la forma en que las plantas almacenan glucosa para usarla después.

El almidón está formado por unidades de glucosa unidas principalmente por enlaces 1,4-α-glicosídicos, aunque sus cadenas pueden presentar un número de ramificaciones unidas mediante enlaces 1,6-α-glicosídicos. La hidrólisis parcial del almidón produce maltosa, y la hidrólisis completa produce solamente D-glucosa.

El almidón se puede separar, mediante diferentes técnicas de disolución y de precipitación, en dos fracciones: amilosa y amilopectina. En la **amilosa,** que constituye el 20% del almidón, las unidades de la glucosa (50 a 300) se encuentran en una cadena continua, con enlaces 1,4 (Figura 16.5).

La **amilopectina** (Figura 16.6) está muy ramificada. Aunque la molécula contiene de 300 a 5000 unidades de glucosa, el promedio de cadenas con enlaces consecutivos 1,4 solamente tiene una longitud de 25 a 30 unidades. Estas cadenas se hallan unidas a puntos de ramificaciones mediante enlaces 1,6; debido a la estructura tan ramificada, los gránulos de almidón se hinchan en agua hasta que, finalmente, forman sistemas coloidales.

El **glicógeno** es el carbohidrato que utilizan los animales para almacenar energía. Lo mismo que el almidón, está formado por unidades de glucosa con enlace 1,4 y 1,6. El glicógeno tiene un peso molecular más alto que el almidón (probablemente 100.000 unidades de glucosa). Su estructura es todavía más ramificada que la de la amilopectina, y presenta una ramificación cada 8 o 12 unidades de glucosa. El glicógeno se produce por la glucosa que es absorbida desde el intestino hacia la sangre; se transporta a través del hígado, músculos y pasa por todos los lugares hasta que luego se polimeriza enzimáticamente. El glicógeno ayuda a mantener el balance de la glucosa en el organismo, elimina y almacena el exceso de glucosa ingerida con los alimentos y, posteriormente, la suministra a la sangre, cuando las células necesitan energía.

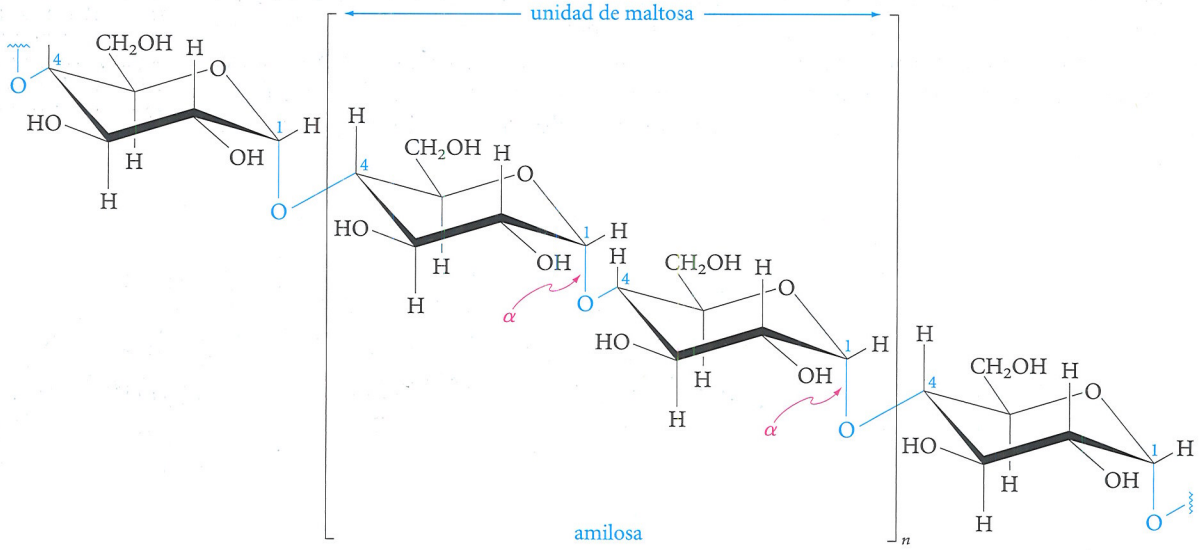


FIGURA 16.5
Estructura de la fracción de amilasa en el almidón.

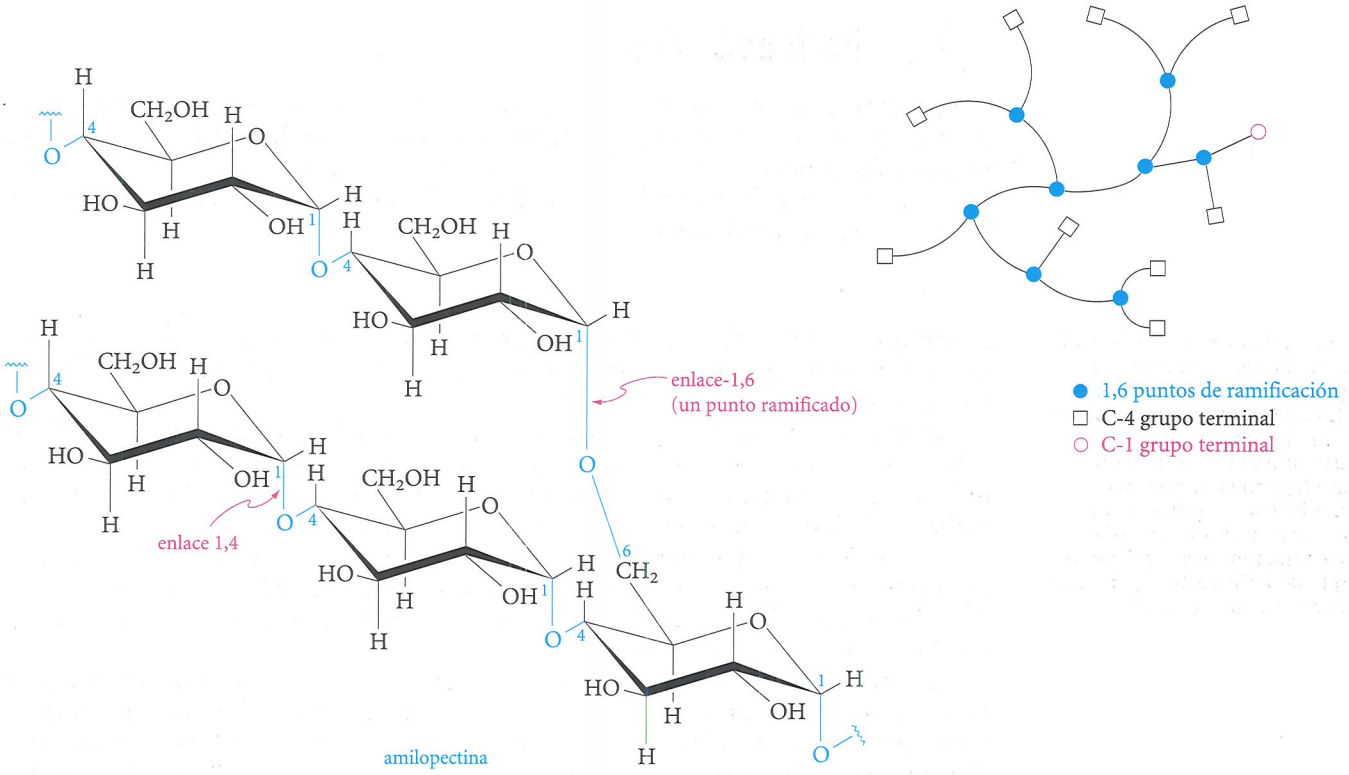


FIGURA 16.5
Estructura de la fracción de amilopectina del almidón. Adaptada por Peter M. Collins y Robert J. Ferrier, *Monosacáridos: Química y Funciones en los Productos Naturales*, p. 491. Copyright © 1995 por John Wiley e hijos. Reimpreso con autorización.

16.13.b Celulosa

La **celulosa** es un polímero *no ramificado* de la glucosa, unida por enlaces 1,4-β-glicosídicos. El análisis de la celulosa con rayos X muestra que consiste en cadenas lineales de unidades de celobiosa, en la que los oxígenos anulares están alternados en las posiciones *hacia fuera* y *hacia adentro* (Figura 16.7). Estas cadenas contienen un promedio de 5.000 unidades de glucosa, en agregados que forman haces que enlazan los hidroxilos de cadenas adyacentes a través de puentes de hidrógeno. Las fibras de celulosa, que presentan una fuerza considerable, se fabrican a partir de dichos haces, enrollados en forma de espiral, en direcciones opuestas en torno al eje central. La celulosa es el principal componente de la madera, el algodón, el cáñamo, el lino, la paja y las mazorcas.

La **celulosa** es un polímero no ramificado de glucosa unido por enlaces 1,4-α-glicosídicos. En el **acetato de celulosa,** los grupos hidroxilos libres se encuentran acetilados; en el **nitrato de celulosa,** se encuentran nitrados. El **algodón de pólvora,** es una celulosa altamente nitrada y además, un explosivo.

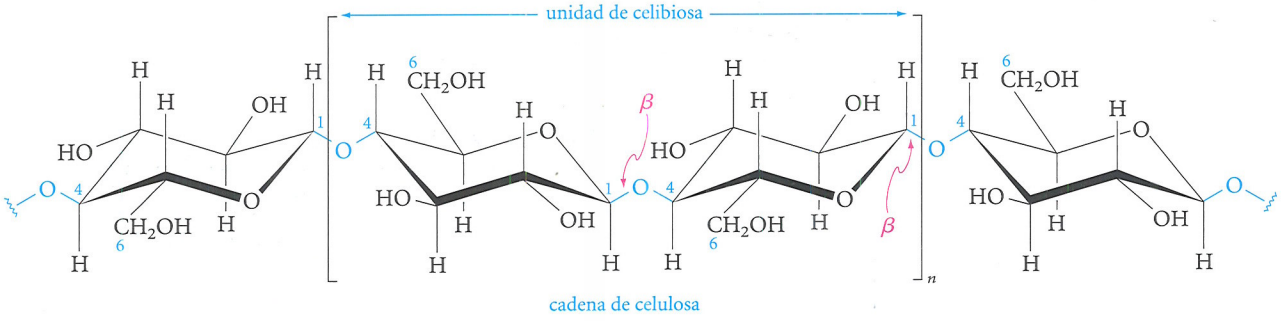
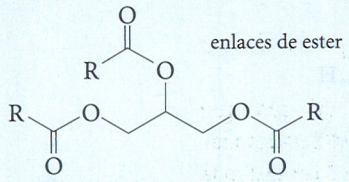


FIGURA 16.5
Estructura parcial de una molécula de celulosa, en el cual se muestran los enlaces de cada unidad de glucosa.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Sustitutos de grasas provenientes de carbohidratos

Como consecuencia de nuestras dietas, muchos de nosotros consumimos numerosos aditivos alimentarios. Todos estamos familiarizados con los edulcorantes artificiales (véase *Unas palabras acerca de...* Sabor dulce y edulcorantes, p. 477), que satisfacen el deseo del sabor del azúcar, evitando la absorción de calorías y los problemas de peso asociados con el dulce. Las grasas también tienen sabor y son una fuente de energía mejor que los carbohidratos. Cada gramo de grasa que se consume produce dos veces la energía (en calorías) de un gramo de carbohidrato. Por lo tanto no es de extrañar el esfuerzo considerable que se realiza para el desarrollo de grasas artificiales.



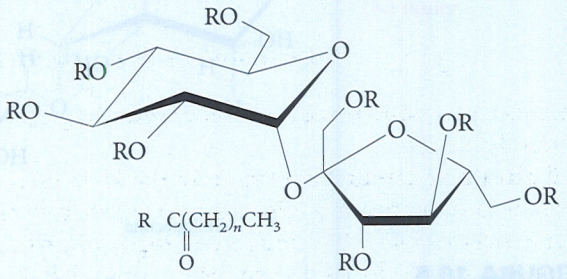
triglicéridos

R = cadena larga saturada e insaturada de alquil

Las grasas son poliésteres de poliol glicerol. Son buenas para dar sabor y proveen a los alimentos de una textura agradable. Cuando se ingieren, son metabolizadas si se necesitan cuando se agotan los carbohidratos. Tanto el metabolismo como el almacenamiento de las grasas requiere la hidrólisis de los enlaces de ester por esterasas (véase *Unas palabras acerca de...* Prostaglandina, aspirina y dolores en el Capítulo 15) en el intestino, para dar glicerol y ácidos grasos.

Una familia de compuestos que ha sido usada como grasas artificiales son los poliésteres de la sacarosa. Se obtienen mediante la estereficación de la sacarosa (azúcar de mesa) con los derivados de los ácidos grasos obtenidos de aceites vegetales, como semillas de algodón o de aceite de soja. Los ésteres de este tipo son llamados comercialmente **Olestra**.

La olestra ha sido usada para reemplazar las grasas en varios alimentos y puede reemplazar al aceite de freír en la preparación de comidas fritas, como las patatas fritas. La olestra tiene una estructura similar a la de una grasa normal, siendo un ácido graso de ester proveniente de un poliol. Tiene las propiedades físicas y textura de una grasa, pero al ser demasiado larga no se hidroliza por esterasas, que normalmente actúan en los procesos de almacenamiento y metabolización de las grasas. Simplemente pasa a través del sistema digestivo y se desecha sin ser usada como una fuente de energía.



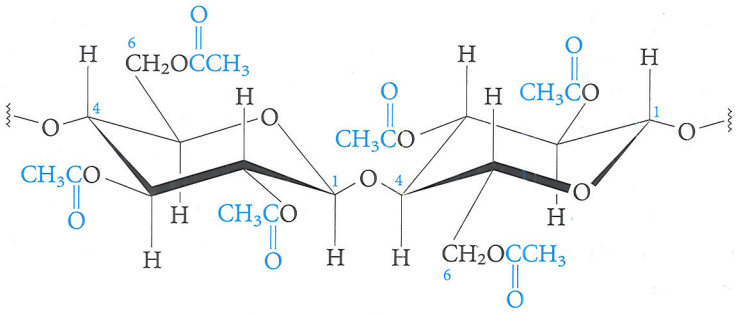
Olestra

Otros derivados de los carbohidratos, que son sustitutos de las grasas, han sido desarrollados a partir de la avena. Ligeramente menos del 50% del peso de la avena consiste en fibra. Los polisacáridos como la celulosa no son fácilmente digeridos por los humanos. Algunas de estas fibras son solubles en agua y otras no lo son. Ambos tipos de fibra han sido procesadas para dar materiales (Oatrin y Z-Trim) que imitan la textura de las grasas pero tiene muy poco poder calórico. Estos productos están siendo usados para la preparación de algunos alimentos bajos en grasas como quesos y asados. Para una reseña interesante sobre los sustitutos de las grasas revise *Feak Fats in Real Food* de Elisabeth M. Kirschner en *Chemical and Egeneering News*, del 21 de abril de **1997**, p. 19.

Aunque los humanos y otros animales pueden digerir el almidón y el glicógeno, no pueden digerir la celulosa. Esto representa un ejemplo de la especificidad de las reacciones bioquímicas. *La única diferencia analítica entre el almidón y la celulosa consiste en la estereoquímica del enlace glucosídico* —con mayor precisión, en la estereoquímica de C-1 de cada una de las unidades de glucosa. El sistema digestivo humano contiene enzimas que pueden catalizar la hidrólisis de los enlaces α-glucosídicos, pero carece de las enzimas necesarias para hidrolizar los enlaces β-glucosídicos. Sin embargo, muchas bacterias contienen β-glucosidasas y pueden hidrolizar la celulosa. Las termitas, por ejemplo, tienen dichas bacterias en sus intestinos y su principal alimento es la madera

(celulosa). Los rumiantes (animales que mascan el bolo alimenticio como las vacas) pueden digerir hierbas y otras formas de celulosa debido a que mantienen a los microorganismos necesarios en su organismo.

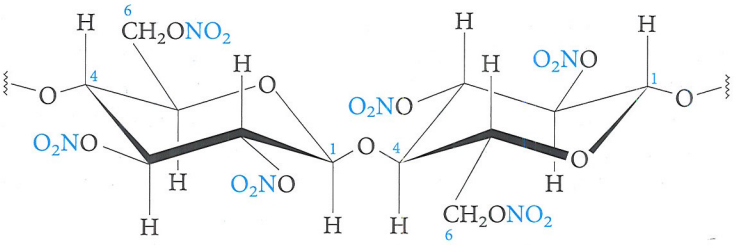
La celulosa es la materia prima que tiene importancia comercial para algunos de sus derivados. *Cada unidad de glucosa en la celulosa contiene tres grupos hidroxilos.* Estos grupos hidroxilo se pueden modificar mediante los reactivos comunes que reaccionan con los alcoholes. Por ejemplo, la celulosa reacciona con anhídrido acético para formar **acetato de celulosa**.



segmento de una molécula de acetato de celulosa

La celulosa que contiene acetilados el 97% de los grupos hidroxilo se utiliza para elaborar el rayón de acetato.

El **nitrato de celulosa** es otro derivado de la celulosa que tiene utilidad. Al igual que el glicerol, la celulosa con ácido nítrico se puede convertir en un éster nitrato (comparar con la Ecuación 7.41). El número de grupos hidroxilo nitrados por unidad de glucosa determina las propiedades del producto. El **algodón de pólvora** es una celulosa altamente nitrada, y resulta un excelente explosivo que se utiliza para fabricar pólvora sin humo.



segmento de una molécula de nitrato de celulosa

16.13.c Otros polisacáridos

La **quitina** es un polisacárido que contiene nitrógeno, y forma la concha de los crustáceos y el exoesqueleto de los insectos. Es semejante a la celulosa, con la excepción de que el grupo hidroxilo de C-2 de cada unidad de glucosa está sustituida por un grupo acetilamino, CH_3CONH—.

La quitina se encuentra en las conchas de los crustáceos y en los exoesqueletos de los insectos; las **pectinas**, se encuentran en las frutas y son usadas para la producción de jaleas.

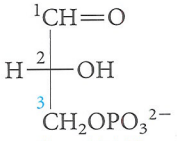
Las **pectinas**, que se obtienen de frutas y bayas, son polisacáridos que se utilizan para la fabricación de jaleas. Son polímeros lineales del ácido D-galacturónico unido por enlaces 1,4-α-glicosídicos. El ácido D-galacturónico tiene la misma estructura de la D-galactosa, con excepción de que el grupo alcohol primario en C-6 se encuentra sustituido por un grupo carboxilo.

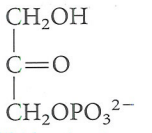
Se conocen una gran cantidad de polisacáridos, como la goma arábiga y otros pegamentos, el sulfato de condroitina (que se encuentra en los cartílagos), el anticoagulante sanguíneo heparina (que se encuentra en el hígado y en el corazón) y los dextranos (que se utilizan como sustitutos del plasma sanguíneo).

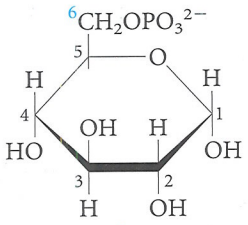
Algunos sacáridos difieren del patrón común de los polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas. En las últimas secciones de este capítulo se estudiarán algunos de estos sacáridos modificados que son importantes en la naturaleza.

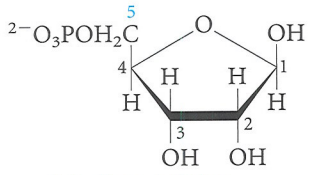
16.14 Fosfatos de azúcar

En todas la células vivas se encuentran esteres de fosfatos de los monosacáridos, que actúan como intermediarios en el metabolismo de los carbohidratos. Algunos **fosfatos de azúcar** son los siguientes:


D-gliceraldehído-3-fosfato


dihidroxiacetona-fosfato

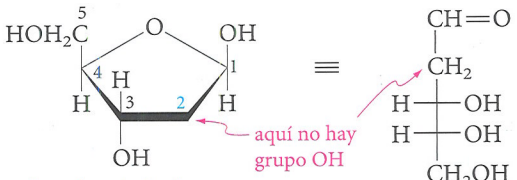

α-D-glucosa-6-fosfato


β-D-ribosa-5-fosfato

El fosfato de la ribosa, que es un azúcar, así como su análogo 2-desoxi, son muy importantes en la estructura de los ácidos nucleicos (ADN, ARN) y otros compuestos biológicos de gran importancia (Sección 18.12).

16.15 Desoxiazúcares

En los desoxiazúcares, uno o más de los grupos hidroxilos se encuentran sustituidos por un átomo de hidrogeno. El ejemplo más importante lo constituye la **2-desoxirribosa**, que es el azúcar que compone el ADN. Carece del grupo hidroxilo en la posición C-2 y se encuentra en el ADN, en la forma de furanosa.

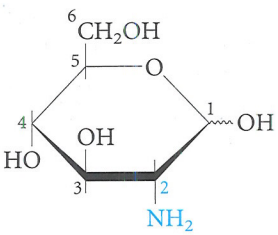


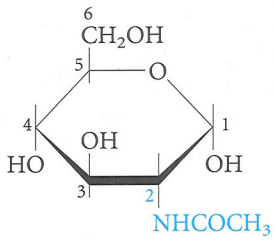
β-D-desoxirribofuranosa (el azúcar del ADN)

16.16 Aminoazúcares

En los **aminoazúcares**, uno de los grupos hidroxilo del azúcar se encuentra sustituido por un grupo amino. Generalmente, el grupo —NH_2 también se encuentra acetilado. La **D-Glucoamina** es uno de los aminoazúcares de mayor abundancia.

En los **aminoazúcares,** un grupo —OH es reemplazado por un grupo —NH_2.


D-glucosamina
α p.f. 88°C
β [p.f. 110°C (se descompone)]

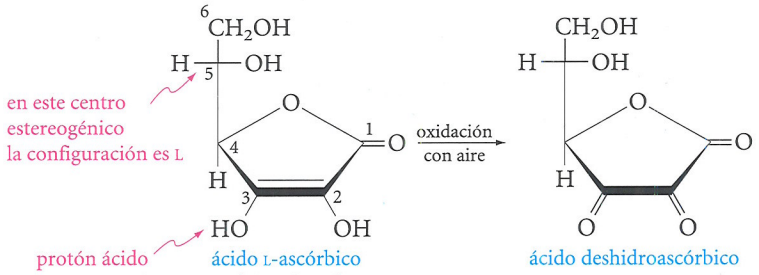

N-acetil-α-D-glucosamina
[p.f. 211°C (se descompone)]

La β-D-glucosamina, en su forma *N*-acetilada, es la unidad de monosacárido que forma la quitina, la cual forma el caparazón de las langostas, cangrejos, camarones y otros crustáceos.

16.17 Ácido ascórbico (vitamina C)

El **ácido L-ascórbico** (**vitamina C**) parece un monosacárido, aunque su estructura presenta algunas características poco frecuentes. Este compuesto tiene un anillo insaturado de lactona de cinco miembros con 2 grupos hidroxilo unidos a los carbonos que tienen doble enlace. Esta estructura de **enodiol** es, relativamente, poco común.

El **ácido L-ascórbico (vitamina C)** tiene un anillo de 5 miembros de lactona, que contiene un **enodiol.** El protón hidroxilo en C-3 es el causante de la acidez.

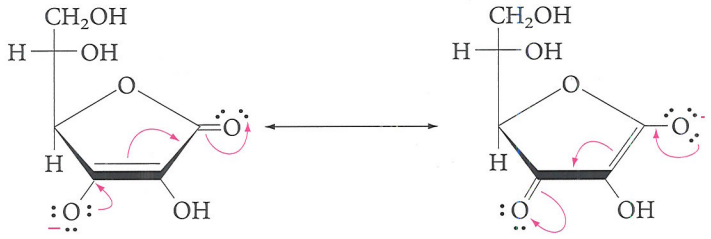


ácido L-ascórbico (vitamina C)
[p.f. 192°C (se descompone)]
sabor ácido, agradable

ácido deshidroascórbico

Como consecuencia de esta característica estructural, al ácido ascórbico se oxida fácilmente hasta el ácido deshidroascórbico. Ambas formas son biológicamente efectivas como vitaminas.

En el ácido ascórbico no hay un grupo carboxilo; sin embargo, es un ácido con un pK_a de 4,17. El protón del grupo hidroxilo de C-3 es un ácido debido a que, al perderse, el anión resultante se estabiliza por resonancia, de forma semejante a un anión carboxilato.



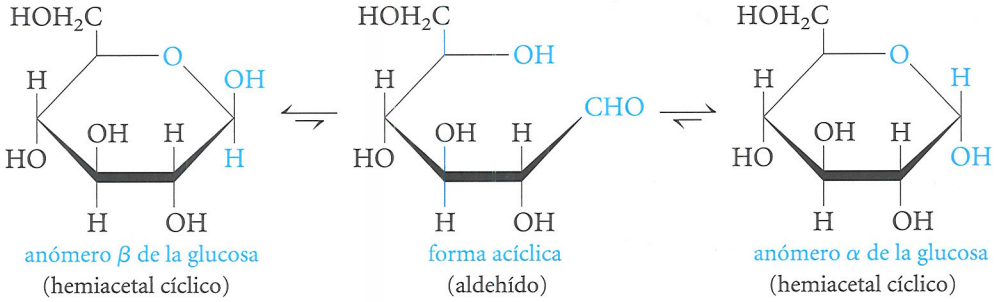
anión ascorbato, estabilizado por resonancia

Los humanos, los monos, los conejillos de indias y algunos vertebrados carecen de una enzima que es indispensable para la biosíntesis del ácido ascórbico a partir de la D-glucosa. De aquí que el ácido ascórbico se debe incluir en la dieta de los humanos, así como de las otras especies. El ácido ascórbico se encuentra en forma abundante en los frutos cítricos y en los tomates. La falta de ácido ascórbico en la dieta causa escorbuto, una enfermedad que se caracteriza por el debilitamiento de los vasos sanguíneos, aparición de hemorragias, pérdida de la dentadura, pérdida de la capacidad de cicatrización de las heridas y, finalmente, la muerte. El ácido ascórbico es necesario para la síntesis del colágeno (el colágeno es la proteína estructural de la piel, del tejido conectivo, de los tendones, cartílagos y huesos). En el siglo XVIII, era necesario que los marineros británicos consumieran limas frescas (una fuente de vitamina C) para evitar los brotes del tan temido escorbuto, de aquí el nombre de *limeys*.

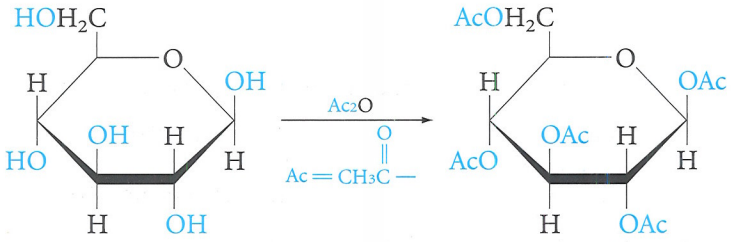
RESUMEN DE REACCIONES

1. Reacciones de monosacáridos

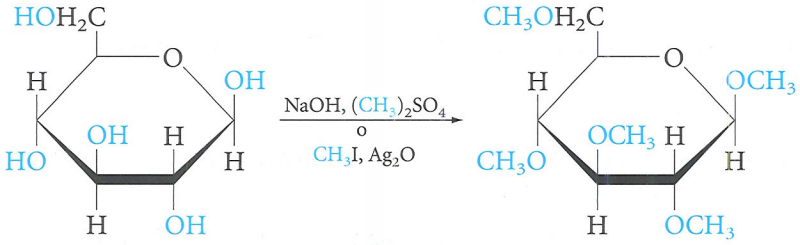
a. Mutarrotación (Sección 16.5)



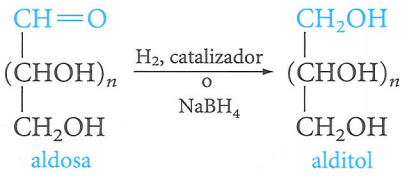
b. Esterificación (Sección 16.8)



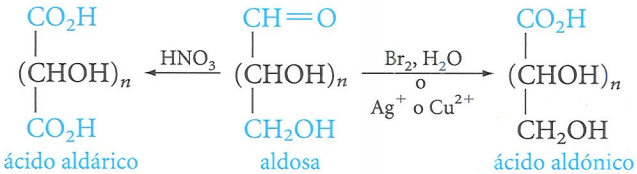
c. Eterificación (Sección 16.8)



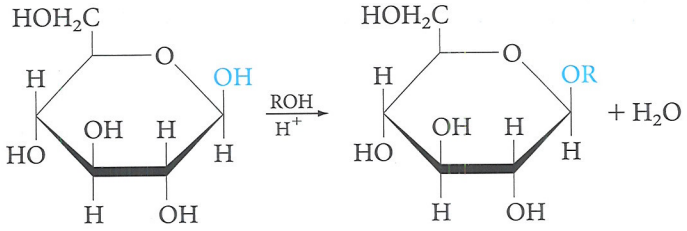
d. Reducción (Sección 16.9)



e. Oxidación (Sección 16.10)



f. Preparación de glicósidos (Sección 16.11)



formación de glicósidos

2. Hidrólisis de polisacáridos (Sección 16.1)

polisacárido $\xrightarrow{H_3O^+}$ oligosacárido $\xrightarrow{H_3O^+}$ monosacárido

PROBLEMAS ADICIONALES

Nomenclatura y estructura de carbohidratos

16.16 Defina cada uno de los siguientes términos, y dé la fórmula estructural, y un ejemplo para cada caso.

a. aldohexosa. **b.** cetopentosa. **c.** monosacárido.
d. disacárido. **e.** polisacárido. **f.** furanosa.
g. piranosa. **h.** glicósido. **i.** carbono anomérico.

16.17 Explique, mediante el uso de fórmulas, las diferencias entre un D-azúcar y un L-azúcar.

16.18 En la proyección de Fischer de la D-talosa (Figura 16.1) tres de los cuatro centros esteregéneos están hacia la izquierda; sin embargo, se dice que es un D-azúcar. Explique este hecho.

16.19 ¿Qué término se usaría para describir la relación estereoquímica entre la D-xilosa y la L-lixososa?

Monosacáridos: Fórmulas de proyección de Fischer y Haworth

16.20 Construya un esquema análogo al de la Figura 16.1 para las D-cetosas hasta formar las hexosas. ¿Se podría colocar al principio la dihidroxiacetona, en el lugar del gliceraldehíado?

16.21 Escriba las proyecciones de Fischer y Haworth para los siguientes compuestos. Use la Figura 16.1 si es necesario.

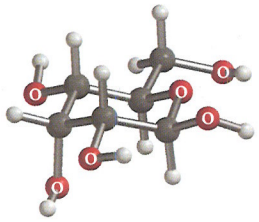
a. metil α-D-glucopiranísido. **b.** α-D-glucopiranosa.
c. β-D-arabinofuranosa. **d.** metil α-L-glucopiranísido.

16.22 Dibuje la fórmula de proyección de Fischer para:

a. L-(−)-manosa. **b.** L-(+)-manosa.

16.23 La solución en equilibrio de la D-ribosa se presenta como una mezcla que contiene 20% de de forma α-piranosa, 56% de β-piranosa, 6% de α-furanosa y 18% de β-furanosa. Dibuje las proyecciones de Haworth para cada una de estas formas.

16.24 ¿Cuál de los monosacárido representados en la Figura 16.1 se representa mediante la estructura de bolas y varas que se muestra abajo?



16.25 La D-treosa puede presentarse en la forma de furanosa, pero no en la forma de piranosa. Explique esto. Dibuje la fórmula de la β-furanosa.

16.26 Dibuje las fórmulas de proyección de Fischer y de Haworth para la L-eritrosa.

16.27 La L-fucosa es un componente de las paredes celulares de las bacterias. Es conocida también como 6-desoxi-L-galactosa. Escriba la proyección de Fischer para este compuesto, usando la decripción de la Sección 16.15.

Anómeros y mutarrotación

16.28 La solubilidad en agua a 25 °C de la α- y la β-glucosa, es 82 g y 178 g/mL, respectivamente. ¿Por qué estas solubilidades no son idénticas?

16.29 La rotación específica de la α- y la β-frutofuranosa es de $+21°$ y $-133°$, respectivamente. Cada uno de los isómeros, en solución, producen mutarrotación hasta una rotación específica de $-92°$. Asuma que no hay otra forma presente y calcule la concentración en equilibrio de las 2 formas.

16.30 Partiendo de la β-D-glucosa y usando un ácido (H^+) como catalizador, escriba todos los mecanismos en el proceso de la mutarrotacción.

16.31 La lactosa existe en las formas α y β, con una rotación específica de $+92{,}6°$ y de $+34°$, respectivamente.

a. Dibuje sus estructuras.
b. Para cada isómero, en disolución, el equilibrio tiene un valor de mutarrotación de $+52°$. ¿Qué porcentaje tiene cada isómero en el equilibrio?

Reacciones de monosacáridos

16.32 La oxidación de la D-eritrosa y de la D-treosa con ácido nítrico produce ácido tartárico. En un caso, el ácido tartárico es óptimamente activo; en el otro, es óptimamente inactivo. ¿Cómo se pueden utilizar estos resultados para asignar la estructura estereoquímica de la eritrosa y de la treosa?

16.33 Escriba la estructura para:

a. ácido D-galactónico.
b. ácido D-galactárico.

16.34 Usando estructuras completas, escriba la reacción de la D-galactosa con:

a. agua de bromo.
b. ácido nítrico.
c. borohidruro de sodio.
d. anhídrido acético.

16.35 La reducción de la D-fructosa con $NaBH_4$ produce una mezcla de D-glucitol y D-manitol. ¿Qué prueba este resultado con respecto a la configuración de la D-fructosa, la D-manosa y la D-glucosa?

16.36 Aunque la D-galactosa contiene cinco centros estereogénicos (en su forma cíclica), su oxidación con ácido nítrico produce un ácido dicarboxílico óptimamente inactivo (llamado ácido galactárico o ácido músico). ¿Cuál es la estructura de este ácido y por qué es óptimamente inactivo?

16.37 Escriba una ecuación para la hidrólisis, ácido catalizada, de la salicina (p. 473). Como se puede observar, uno de los productos es estructuralmente semejante a la aspirina (Ecuación 10.40) lo que tal vez explique la propiedad de la salicina para bajar la fiebre.

16.38 Escriba una ecuación ajustada para la D-(+)-glucosa (mediante la estructura cíclica o acíclica, según le resulte más apropiado) con cada uno de los siguientes:

a. anhídrido acético (en exceso).
b. agua de bromo.
c. hidrógeno, catalizador.
d. hidroxilamina (para formar una oxima).
e. metanol, H^+.
f. cianuro de hidrógeno (para formar una cianohidrina).
g. reactivo de Fehling.

Disacáridos

16.39 Escriba una ecuación que muestre claramente el mecanismo para hidrólisis ácida catalizada de:

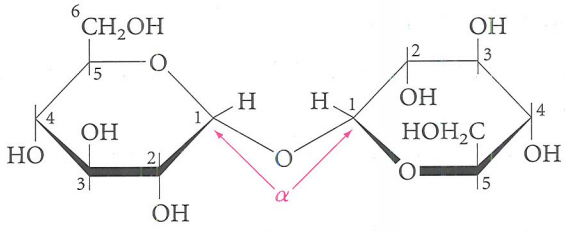
a. maltosa a glucosa.
b. lactosa a galactosa y glucosa.
c. sacarosa a fructosa y glucosa.

16.40 ¿Qué estructuras se podrían producir de los esteres monosacáridos obtenidos a partir de la Olestra (*Unas palabras acerca de...* Sustitutos de grasas provenientes de carbohidratos, p. 480) con un ácido acuoso?

16.41 Escriba las ecuaciones para la reacción de la maltosa con:

a. metanol y H^+.
b. reactivo de Tollens.
c. agua de bromo.
d. anhídrido acético.

16.42 La trehalosa es un disacárido; es el principal carbohidrato constituyente de la sangre de los insectos. Su estructura es:

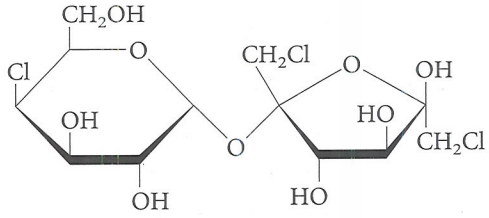


trehalosa

a. ¿Cuáles son los productos de su hidrólisis?
b. ¿La prueba de la trehalosa con el reactivo de Fehling será positiva o negativa? Explique por qué.

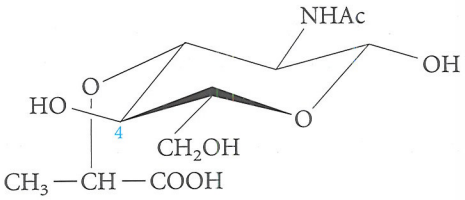
16.43 Explique por qué la sacarosa es un azúcar no reductor pero la maltosa sí lo es.

16.44 La sacarolasa es un derivado clorado de la sacarosa que resulta 600 veces más dulce que esta última. Se hidroliza lentamente, bajo las condiciones suaves de pH de los refrescos. Dibuje las estructuras de los productos de su hidrólisis.



sacarolasa

16.45 Un porcentaje importante de las paredes de las células bacterianas es un disacárido, el cual tiene el C-1 de *N*-acetilglucosamina (Sección 16.16) enlazado con el oxígeno de C-4 del ácido *N*-acetilmurámico, por un enlace β-glicosídico. Dibuje la estructura de este disacárido.



Ácido *N*-acetilmurámico

Polisacáridos

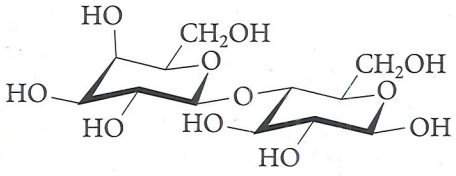
16.46 Usando la descripción de la Sección 16.13.c, escriba la fórmula de:

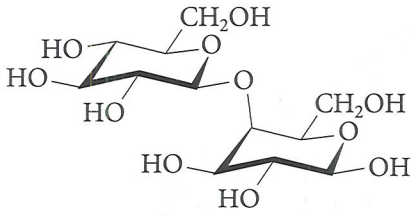
a. quitina.
b. pectina.

16.47 Las hemicelulosas son materiales no celulósicos producidos por plantas, y se encuentran en la paja, la madera, y otros tejidos fibrosos. Los xilanos son los hemiacetales de mayor abundancia. Consisten en D-xilopiranosas enlazadas de forma 1,4-β. Dibuje la estructura de la unidad que se repite en los xilanos.

16.48 ¿Cuáles son los productos que se obtienen a partir del tratamiento en secuencia de la maltosa con Br_2 en agua seguida por una hidrólisis con un ácido acuoso?

16.49 La hidrólisis de los disacáridos A y B da los mismos productos D-glucosa y D-galactosa. Describa una secuencia de reacción en la cual se pueda distinguir claramente entre estos dos isómeros. Use el problema 16.48 para tener una idea de cómo proceder.





Otros azúcares y edulcorantes

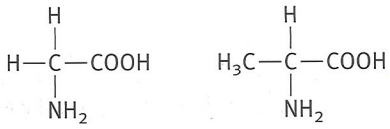
16.50 Escriba los principales contribuyentes al híbrido de resonancia del anión que se forma cuando el ácido ascórbico actúa como un ácido (pierde el protón del grupo —OH de C-3).

16.51 Los inositoles son hexahidrocilcohexanos, con un grupo hidroxilo en cada átomo de carbono del anillo. Aunque estrictamente no son carbohidratos, es obvia su semejanza con los azúcares de la forma piranosa y se encuentra en la naturaleza. Hay nueve estereoisómeros posibles. Dibuje las fórmulas de proyección de Haworth para todas las posibilidades (todas se conocen) y diga cuáles son quirales.

16.52 El aspartamo tiene una configuración *S* en cada uno de sus centros estereogénicos (véase *Unas palabras acerca de...* Sabor dulce y edulcorantes, p. 477). Dibuje una estructura del aspartamo donde se muestre su estereoquímica.

La seda, producida por numerosos insectos y arañas, es el nombre común para la β-queratina (Figura 17.11), una proteína fibrosa compuesta, principalmente, por los aminoácidos glicina y alanina.





17

Aminoácidos, péptidos y proteínas

Las **proteínas** son polímeros naturales formados por unidades de **aminoácidos** enlazados entre sí a través de enlaces amida (o peptídico). Las telas de araña, el cabello y los músculos animales, las claras de huevo y la hemoglobina (la molécula que transporta el oxigeno en el cuerpo humano cuando éste lo necesita) son todos proteínas. Los **péptidos** son oligómeros de aminoácidos que juegan papeles importantes en muchos procesos biológicos. Por ejemplo, la insulina, una hormona peptídica, controla los niveles de azúcar en la sangre, los bradiquinios los de la presión sanguínea y regula la oxitocina uterina para la contracción y lactación. Así, las proteínas, aminoácidos y péptidos son esenciales para la estructura, funcionamiento y reproducción de la materia viva. En este capítulo se estudiará primero la estructura y propiedades de los aminoácidos, luego las propiedades de los péptidos y, finalmente, la estructura de las proteínas.

17.1 Aminoácidos de origen natural

17.2 Las propiedades ácido-base de los aminoácidos

17.3 Las propiedades ácido-base de los aminoácidos con más de un grupo ácido o más de un grupo básico

17.4 Electroforesis

17.5 Reacciones de los aminoácidos

17.6 La reacción de la ninhidrina

17.7 Péptidos

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Algunos péptidos de origen natural

17.8 El enlace disulfuro

17.9 Proteínas

17.10 La estructura primaria de las proteínas

17.11 La lógica en la determinación de la secuencia

UNAS PALABRAS ACERCA DE...
La secuenciación de las proteínas y la evolución

17.12 Síntesis de péptidos

17.13 Estructura secundaria de las proteínas

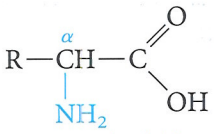
17.14 Estructura terciaria: Proteínas fibrosas y globulares

17.15 Estructura cuaternaria de las proteínas

17.1 Aminoácidos de origen natural

Las **proteínas** están compuestas de **α-aminoácidos,** ácidos carboxílicos con un grupo amino en el carbono α. Los **péptidos** consisten en algunos aminoácidos unidos.

Los aminoácidos que se obtienen a partir de la hidrólisis de las proteínas son **α-aminoácidos.** Es decir, el grupo amino está sobre el átomo de carbono α, que es el adyacente al grupo carboxilo.



un α-aminoácido

Con excepción de la glicina, en donde R = H, los α-aminoácidos tienen un centro estereogénico en el carbono α. Por lo tanto, todos ellos, excepto la glicina, son ópticamente activos. Tienen la configuración L, relacionada con el gliceraldehído (Figura 17.1, p. 492). Como se puede observar, la convención de Fisher que se utiliza para los carbohidratos también se aplica para los aminoácidos.

La Tabla 17.1 enumera los 20 α-aminoácidos principales que se encuentran comúnmente en las proteínas. Los aminoácidos se conocen por sus nombre comunes.

TABLA 17.1 NOMBRES Y FÓRMULAS DE LOS AMINOÁCIDOS MÁS COMUNES

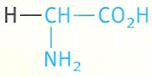
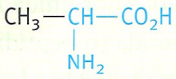
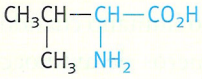
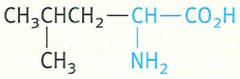
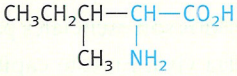
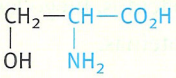
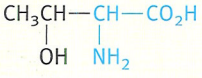
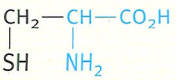
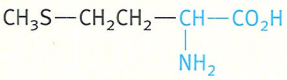
Nombre	Abreviatura de tres letras (punto isoeléctrico) abreviatura de una letra	Fórmula	R
A. Un grupo amino y un grupo carboxilo			
1. glicina	Gly (6,0) G		
2. alanina	Ala (6,0) A		
3. valina	Val (6,0) V		R es hidrógeno o un grupo alquilo.
4. leucina	Leu (6,0) L		
5. isoleucina	Ile (6,0) I		
6. serina	Ser (5,7) S		
7. treonina	Thr (5,6) T		R contiene una función alcohol.
8. cisteína	Cys (5,0) C		
9. metionina	Met (5,7) M		R contiene azufre.

TABLA 17.1 (CONTINUACIÓN)

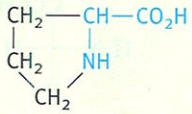
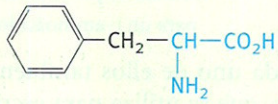
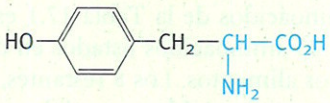
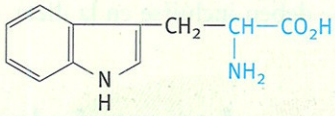
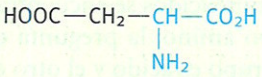
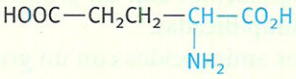
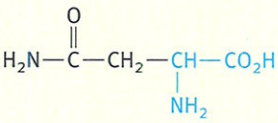
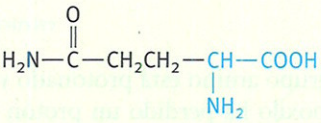
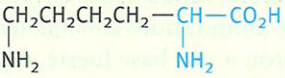
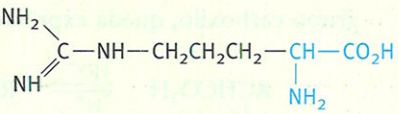
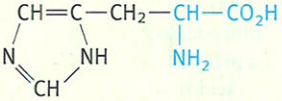
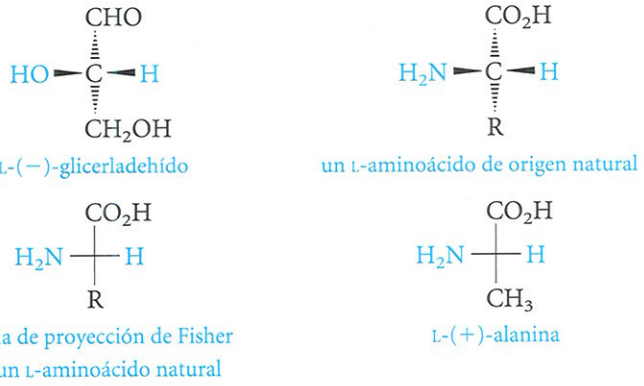
Nombre	Abreviatura de tres letras (punto isoeléctrico) abreviatura de una letra	Fórmula	R
10. prolina	Pro (6,3) P		El grupo amino es secundario y forma parte de un anillo.
11. fenilalanina	Phe (5,5) F		Uno de los hidrógenos se ha reemplazado con un anillo aromático o heteroaromático (indol).
12. tirosina	Tyr (5,7) Y		
13. triptofano	Trp (5,9) W		
B. Un grupo amino y dos grupos carboxilo			
14. ácido aspártico	Asp (3,0) D		
15. ácido glutámico	Glu (3,2) E		
16. asparagina	Asn (5,4) N		
17. glutamina	Gln (5,7) Q		
C. Un grupo carboxilo y dos básicos			
18. lisina	Lys (9,7) K		El segundo grupo básico es una amina primaria, una guanidina o un imidazol.
19. arginina	Arg (10,8) R		
20. histidina	His (7,6) H		

FIGURA 17.1
Los α-aminoácidos de origen natural tienen una configuración L.

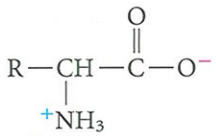


Para cada uno de ellos también se utiliza una abreviatura de tres letras, basada en su nombre, que se utiliza para escribir las fórmulas de los péptidos y de las proteínas. Los aminoácidos de la Tabla 17.1 están agrupados según sus semejanzas estructurales. De los 20 aminoácidos listados en dicha tabla, 12 se sintetizan en el organismo a partir de otros alimentos. Los 8 restantes, cuyos nombres se muestran en color y que se conocen como **aminoácidos esenciales,** no pueden sintetizarse por los humanos adultos, por lo que deben incluirse en la dieta, en forma de proteínas.

17.2 Las propiedades ácido-base de los aminoácidos

En los aminoácidos se encuentra, *simultáneamente,* el grupo funcional ácido carboxílico y el grupo amino; la pregunta que surge es si son compatibles mutuamente, debido a que un grupo es ácido y el otro es básico. A pesar de que en la Tabla 17.1 se representan los aminoácidos con un grupo amino y un grupo carboxílico, dichas estructuras están muy simplificadas.

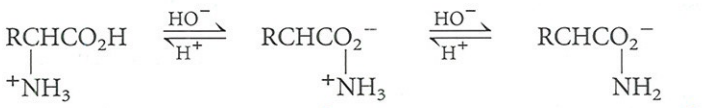
Los aminoácidos con un grupo amino y un grupo carboxílico quedan mejor representados mediante una **estructura iónica dipolar*.**



estructura dipolar para un α-aminoácido

El grupo amino está protonado y se presenta como un ion amonio, mientras que el grupo carboxilo ha perdido un protón y se encuentra como un ion carboxilato. Esta estructura dipolar es consistente con las propiedades semejantes a las de las sales que presentan los aminoácidos, los cuales tienen puntos de fusión muy elevados (incluso la glicina, que es el más sencillo, funde a 233°C) y son relativamente poco solubles es disolventes orgánicos.

Los aminoácidos son *anfotéricos* (p. 213). Se pueden comportar como ácidos y donar un protón a una base fuerte, o pueden comportarse como bases y aceptar un protón de un ácido fuerte. Este comportamiento para un aminoácido con un grupo amino y un grupo carboxilo, queda expresado como el siguiente equilibrio:



aminoácido a pH bajo (ácido) — forma iónica dipolar (neutra) — aminoácido a pH alto (base)

(17.1)

*En ocasiones, estas estructuras reciben el nombre de *zwiteriones* (del alemán, que significa iones híbridos).

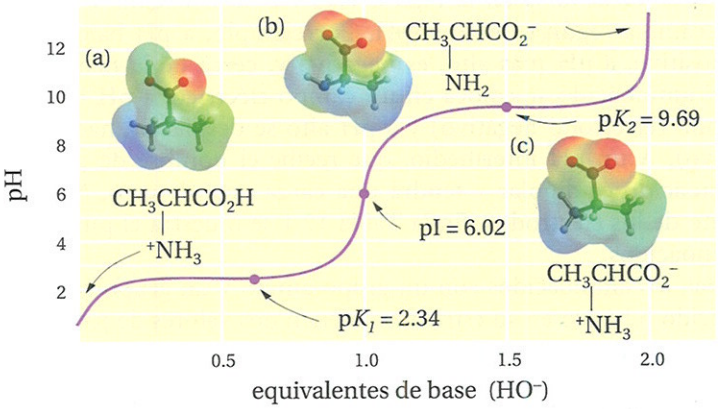


FIGURA 17.2
Curva de titulación para la alanina, en donde se muestra cómo varía su estructura en función del pH. El mapa de potencial electrostático de la alanina a bajo pH (a), el punto isoeléctrico (b) y a un pH alto (c), ilustran la diferencia de la distribución de la carga en función del pH.

La Figura 17.2 muestra una curva de titulación para la alanina, un aminoácido típico de esta clase. A pH bajo (solución ácida), el aminoácido se encuentra en la forma de ion sustituido. A pH elevado (solución básica), se encuentra como un ion carboxilato sustituido. A un pH intermedio (pH 6,02 para la alanina), el aminoácido está presente como un ion dipolar. Una regla sencilla que se debe recordar para cualquier ácido es que *si el pH de la solución* es menor *que el* pK_a, *el protón se encuentra allí; si el pH de la solución* es mayor *que el* pK_a, *el protón no estará allí.*

EJEMPLO 17.1

A partir del clorohidrato de alanina (su estructura a bajo pH se encuentra en la parte baja de la Figura 17.2), escriba las ecuaciones para su reacción con un equivalente de hidróxido de sodio y, después, con un segundo equivalente de hidróxido de sodio.

SOLUCIÓN

$$CH_3CHCO_2H + Na^+ HO^- \longrightarrow CH_3CHCO_2^- + Na^+ Cl^- + H_2O \qquad \textbf{(17.2)}$$

$^+NH_3\ Cl^-$ (sal de amonio) $\qquad$ $^+NH_3$ (ion dipolar)

$$CH_3CHCO_2^- + Na^+ HO^- \longrightarrow CH_3CHCO_2^-Na^+ + H_2O \qquad \textbf{(17.3)}$$

$^+NH_3$ (ion dipolar) $\qquad$ NH_2 (sal carboxilato)

El primer equivalente de base remueve un protón del grupo carboxilo, para formar un ion dipolar, y el segundo equivalente de base remueve un protón del ion amonio para formar el carboxilato de sodio.

PROBLEMA 17.1 A partir del carboxilato de sodio de la alanina, escriba las ecuaciones para su reacción con un equivalente de ácido clorhídrico y después con un segundo equivalente, y explique lo que hace cada uno de ellos.

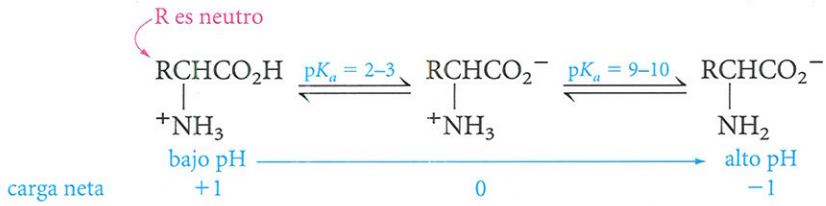
PROBLEMA 17.2 ¿Cuál de los grupos en la sal de amonio de la alanina es más ácido, el grupo $—\overset{+}{N}H_3$ o el grupo $—CO_2H$?

PROBLEMA 17.4 ¿Qué grupo en la forma de sal carboxilato de alanina es más básico, el grupo $—NH_2$ o el grupo $—CO_2^-$?

El **punto isoeléctrico (pI)** de un aminoácido es el pH en el cual es principalmente dipolar y tiene carga cero.

Como puede observarse en la Figura 17.2 y el la Ecuación 17.1, la carga de un aminoácido cambia según cambia el pH. Por ejemplo, a pH bajo el signo sobre la alanina es positivo, a pH más alto, es negativo y, cerca de la neutralidad, el ion es dipolar. Si el aminoácido se coloca en un campo eléctrico, a pH bajo, se desplazará hacia el cátodo (electrodo negativo) y a pH alto se desplazará hacia el ánodo (electrodo positivo). A un pH intermedio, que recibe el nombre de **punto isoeléctrico (pI)**, el aminoácido es dipolar y tendrá una carga neta de cero. No podrá moverse hacia ninguno de los electrodos. En la Tabla 17.1 se muestra el punto isoeléctrico de algunos aminoácidos.

En general, los aminoácidos con un grupo amino y un grupo carboxilo, sin algún otro grupo ácido o básico en su estructura, tienen dos valores de pK_a: uno cercano a 2 y 3, para la pérdida del protón del grupo carboxilo, y el otro, alrededor de 9 y 10, para la pérdida del protón del ion amonio. El punto isoeléctrico está, aproximadamente, en la mitad entre los dos valores de pK_a, es decir cercano a un pH de 6.



(17.4)

EJEMPLO 17.2

Escriba la estructura de la leucina:

a. en el pI. b. a pH alto. d. a pH bajo.

SOLUCIÓN

a. $(CH_3)_2CHCH_2CH(^+NH_3)CO_2^-$ dipolar y neutra

b. $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)CO_2^-$ negativa

c. $(CH_3)_2CHCH_2CH(^+NH_3)CO_2H$ positiva

PROBLEMA 17.4 Escriba la estructura de la forma predominante para cada uno de los aminoácidos, al pH que se indica. Si se colocaran en un campo dieléctrico, ¿hacia cuál de los electrodos (+ o −) migraría cada aminoácido?

La situación es más compleja con los aminoácidos que contienen dos grupos ácidos o dos grupos básicos.

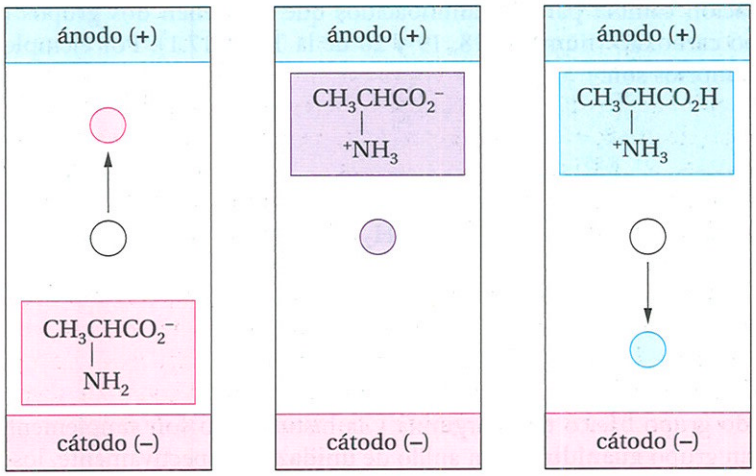
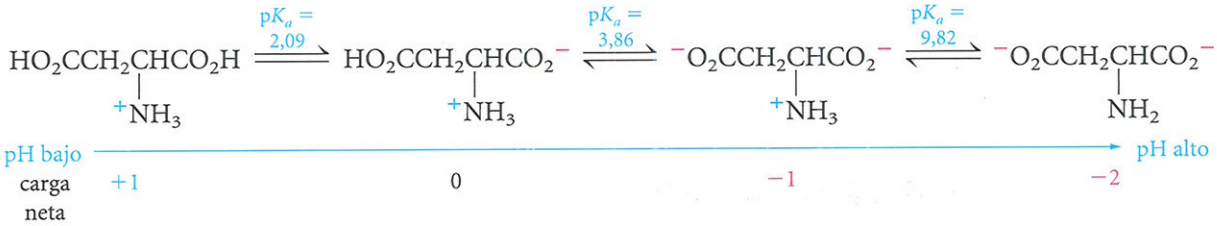


FIGURA 17.3
La migración de un aminoácido (como puede ser alanina) en un campo eléctrico depende del pH: (a) a un pH alto, la alanina está cargada negativamente y migra hacia el ánodo positivo. (b) En el punto isoeléctrico (pH 6,02), la alanina es neutra y no migra. (c) A pH bajo, la alanina está cargada positivamente y migra hacia el cátodo cargado negativamente.

17.3 Las propiedades ácido-base de los aminoácidos con más de un grupo ácido o más de un grupo básico

Tanto el ácido aspártico y el ácido glutámico (números 14 y 15 de la Tabla 17.1) tiene dos grupos carboxilo y un grupo amino. En un ácido fuerte (pH bajo) los tres grupos están en forma ácida (protonados). Conforme se eleva el pH y la solución se vuelve más básica, cada grupo, en forma sucesiva, dona un protón. Se muestran los equilibrios para el ácido aspártico, con los valores del pK_a, sobre las flechas de dichos equilibrios:



(17.5)

El punto isoeléctrico para el ácido aspártico, el pH en el cual se encuentra principalmente en la forma neutra dipolar, es de 2,87 (en general, el pI es cercano al promedio de los dos valores de pK_a, el de la especie neutra y una de las especies dipolares).

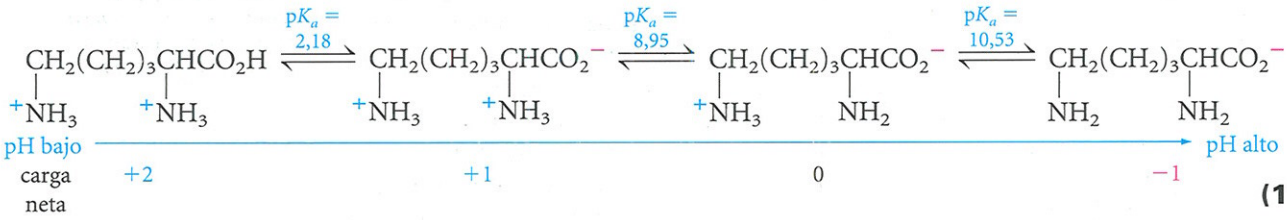
EJEMPLO 17.3

¿Cuál de los grupos carboxilo es más fuerte como ácido en la forma totalmente protonada del ácido aspártico?

SOLUCIÓN Como se muestra en el extremo izquierdo de la Ecuación 17.5, el primer protón que se remueve de la forma totalmente protonada del ácido aspártico es el protón del grupo carboxilo más cercano al sustituyente $^+NH_3$. Debido a que el grupo $^+NH_3$ tiene una carga positiva, atrae a los electrones, lo que aumenta la acidez del grupo carboxilo cercano a él.

PROBLEMA 17.5 Use la Ecuación 17.5 y diga cuál es el grupo menos ácido en el ácido aspártico y por qué.

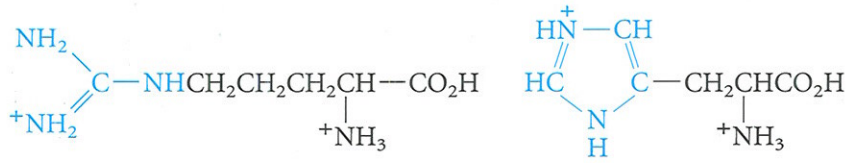
Esta situación cambia para los aminoácidos que contienen dos grupos básicos y sólo un grupo carboxilo (números 18, 19 y 20 de la Tabla 17.1). Por ejemplo, para la **lisina,** los equilibrios son:



(17.6)

El pI para la lisina en la región básica es de 9,74.

El segundo grupo básico en la arginina y la histidina no son simplemente grupos amino. Son un grupo **guanidina** y un anillo de **imidazol,** respectivamente, los cuales se muestran en color. Las formas más protonadas de estos dos aminoácidos son:



arginina a pH 1 histidina a pH 1

PROBLEMA 17.6 La arginina muestra tres valores de pK_a: a 2,17 (el grupo —COOH), a 9,04 (el grupo $—\overset{+}{N}H_3$) y, a 12,48 (el ion guanidinio). Escriba el equilibrio (semejante a la Ecuación 17.6) para su disociación. ¿Aproximadamente, a qué pH se encontrará su punto isoeléctrico y cuál es la estructura del ion dipolar?

En la Tabla 17.2 se resumen los valores aproximados de pK_a y el punto isoeléctrico de los tres tipos de aminoácidos.

TABLA 17.2 CONSTANTES DE ACIDEZ APROXIMADAS Y PUNTO ISOELÉCTRICO (PI) PARA LOS TRES TIPOS DE AMINOÁCIDOS

	pKa			
Tipo	1	2	3	pI
1 grupo ácido y 1 grupo básico	2,3	9,4	—	6,0
2 grupos ácidos y 1 grupo básico	2,2	4,1	9,8	3,0
1 grupo ácido y (Lys, Arg)	2,2	9,0	11,5	10,0
2 grupos básicos (His)	1,8	6,0	9,2	7,6

17.4 Electroforesis

La **electroforesis** es un método para separar aminoácidos y proteínas, basado en sus diferencias de cargas.

Como se vio, la carga de un aminoácido depende del pH de su medio. La **electroforesis** es un método muy importante para separar aminoácidos y proteínas, y que aprovecha los cambios de carga. En un experimento típico de electroforesis, una mezcla de aminoácidos es colocada en un soporte sólido, por ejemplo, papel, y el soporte es bañado en una solución acuosa a pH controlado. Entonces, se le aplica un campo eléctrico al papel. Los aminoácidos que están cargados positivamente a ese pH, migran hacia el cátodo cargado negativamente. Los aminoácidos que están cargados negativamente migran hacia el ánodo cargado positivamente. La migración se acaba cuando el campo eléctrico es apagado.

Un ejemplo de un experimento de electroforesis se ilustra en la Figura 17.3. En este caso, el α-aminoácido alanina migra hacia el ánodo de pH alto, hacia el cátodo de pH bajo, y no migra cuando el campo eléctrico se ajusta al punto isoeléctrico del aminoácido. Debido a que la mayoría de los aminoácidos no tiene exactamente la misma carga a un pH determinado, las mezclas de los aminoácidos pueden ser separados mediante electroforesis porque los componentes migran hacia el ánodo y el cátodo a diferentes valores. La electroforesis también es usada para separar péptidos y proteínas porque su comportamiento se parece mucho al de bloques de estructuras, de los aminoácidos, a un pH determinado.

EJEMPLO 17.4

Indique la dirección (hacia el electrodo positivo o hacia el electrodo negativo) de la alanina en un equipo de electroforesis a pH 5. Haga lo mismo para el ácido aspártico.

SOLUCIÓN Un pH de 5 es *menor* que el pI de la alanina (~6). Por lo tanto, los iones dipolares estarán protonados (positivos) y migrarán hacia el electrodo negativo. Pero, para el ácido aspártico, un pH 5 es *mayor* que su pI (~3). Por lo tanto, el ácido aspártico se encontrará principalmente como ion –1 (Ecuación 17.5) y migrará hacia el electrodo positivo. Entonces, de esta forma se podría separar fácilmente una mezcla de estos aminoácidos.

PROBLEMA 17.7 Indique la dirección (hacia el electrodo positivo o hacia el electrodo negativo), en un equipo de electroforesis, de cada uno de los componentes de las siguientes mezclas de aminoácidos:

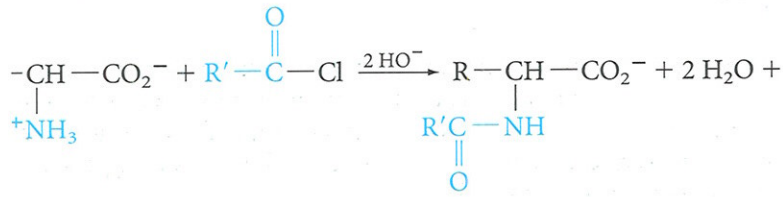
a. glicina y lisina, a pH 7.
b. fenilalanina, leucina y prolina, a pH 6.

17.5 Reacciones de los aminoácidos

Además de su comportamiento como ácidos y como bases, los aminoácidos dan otras reacciones, que son características de los ácidos carboxílicos o de las aminas. Por ejemplo, se puede esterificar el grupo carboxilo.

$$\mathrm{R{-}\underset{\displaystyle{}^{+}NH_3}{\underset{|}{CH}}{-}CO_2^- + R'OH + H^+ \xrightarrow{\text{calor}} R{-}\underset{\displaystyle{}^{+}NH_3}{\underset{|}{CH}}{-}CO_2R' + H_2O} \qquad \textbf{(17.7)}$$

El grupo amino se puede acilar para formar una amina:



(17.8)

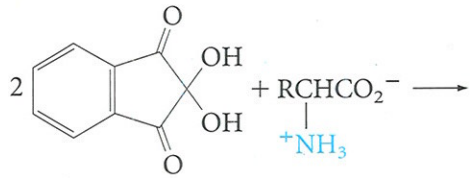
Estos tipos de reacciones resultan de gran utilidad para modificar temporalmente, o proteger alguno de los grupos funcionales, especialmente durante la unión controlada de los aminoácidos para formar péptidos o proteínas.

PROBLEMA 17.8 Use como modelo las ecuaciones 17.7 y 17.8, y escriba las ecuaciones para las siguientes reacciones:

a. ácido glutámico + CH_3OH + HCl ⟶
b. prolina + cloruro de benzoílo + NaOH ⟶
c. fenilalanina + anhídrido acético $\xrightarrow{\text{calor}}$

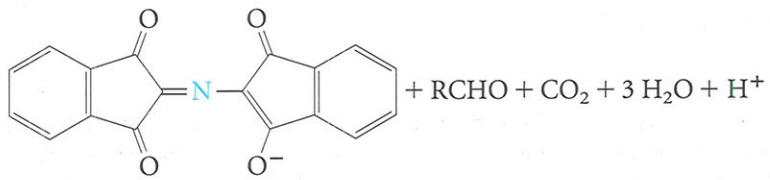
17.6 La reacción de la ninhidrina

La **ninhidrina** es un reactivo muy útil para detectar aminoácidos y detectar la concentración de sus soluciones. Es el hidrato de una tricetona cíclica, que cuando reacciona con un aminoácido, forma un colorante violeta. La reacción total, cuyo mecanismo resulta muy complicado y no es el objetivo detallar, es como sigue:



ninhidrina

(17.9)



anión violeta

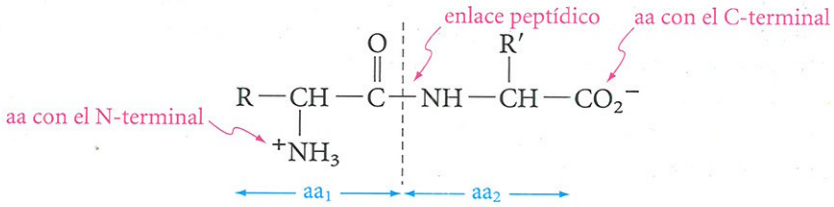
Solamente el átomo de nitrógeno de colorante violeta proviene del aminoácido. El resto del aminoácido se convierte en un aldehído y dióxido de carbono. Por lo tanto, *todos los α-aminoácidos con un grupo amino primario producen el mismo colorante violeta,* y la intensidad de su color es directamente proporcional a la concentración del aminoácido presente. La prolina, que tiene un grupo amino secundario, es la única que reacciona de manera diferente; forma un colorante amarillo, pero esto también se puede utilizar para su análisis.

PROBLEMA 17.9 Escriba una ecuación para la reacción de la alanina con la ninhidrina.

17.7 Péptidos

Los aminoácidos se unen entre sí para formar péptidos y proteínas, mediante el enlace amida entre el grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo α-amino de otro aminoácido. Emil Fisher, fue el primero que propuso esta estructura, le dio el nombre de **enlace peptídico.** Una molécula que contiene sólo *dos* aminoácidos (para los que se usa la abreviatura aa) recibe el nombre de **dipéptido:**

Un enlace amida que une a dos aminoácidos se llama **enlace peptídico.** Un péptido tiene un **aminoácido N-terminal** con un grupo $^+NH_3$ libre y un **aminoácido C-terminal** con grupo CO_2^- libre.

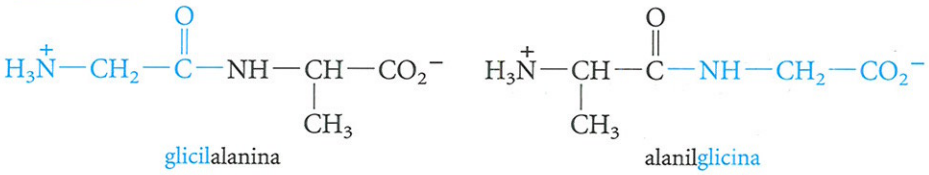


Por convención, el enlace peptídico se escribe como el aminoácido que tiene el grupo $^+NH_3$ libre a la izquierda y el aminoácido con el grupo CO_2^- libre, a la derecha. Estos aminoácidos reciben el nombre de **aminoácido N-terminal** y **aminoácido C-terminal,** respectivamente.

EJEMPLO 17.5

Escriba las estructuras de dipéptidos que se pueden formar al unir alanina y glicina mediante un enlace peptídico.

SOLUCIÓN Hay dos posibilidades:



glicilalanina alanilglicina

En glicilalanina, la glicina es el aminoácido N-terminal y la alanina es el aminoácido C-terminal. En la alanilglicina, los papeles está invertidos. Los dos péptidos son isómeros estructurales.

Con frecuencia se escriben la fórmulas de los péptidos de una forma corta, mediante la unión de las abreviaturas de las tres letras de cada aminoácido, *empezando con el N-terminal, a la izquierda.* Por ejemplo, glicilalanina es Gly—Ala y alanilglicina Ala—Gly.

PROBLEMA 17.10 En el Ejemplo 17.5, las fórmulas para Gly—Ala y Ala—Gly se escriben en sus formas dipolares. ¿A qué pH se espera que predominen estas estructuras? Dibuje la estructura de Gly—Ala que espera a pH 3 y a pH 9.

PROBLEMA 17.11 Escriba la fórmula estructural dipolar para:

a. valilalanina. b. alanilvalina.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

Algunos péptidos de origen natural

De la materia viva se han aislado péptidos cuyas moléculas están formadas por la unión de unos cuantos aminoácidos; frecuentemente tienen un papel biológico muy importante. A continuación se presentan algunos ejemplos.

La **bradiquinina** es un nonapéptido presente en el plasma sanguíneo, e interviene en la regulación de la presión sanguínea. Algunos péptidos que se encuentran en el cerebro actúan como transmisores químicos de los impulsos nerviosos. Uno de ellos es el undecapéptido **sustancia P**, el cual se cree que es un transmisor de impulsos dolorosos. Observe que el aminoácido C-terminal, metodina, está presente en el aminoácido primario. Esto es bastante común en las cadenas peptídicas y se simboliza ubicando un NH_2, al final, en la parte derecha, de la fórmula.

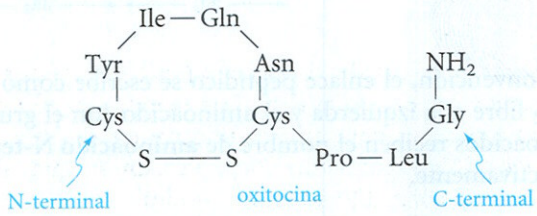
Arg—Pro—Pro—Gly—Phe—Ser—
Pro—Phe—Arg

bradiquinina

Arg—Pro—Lys—Pro—Gln—Gln—Phe—Phe—
Gly—Leu—Met—NH_2

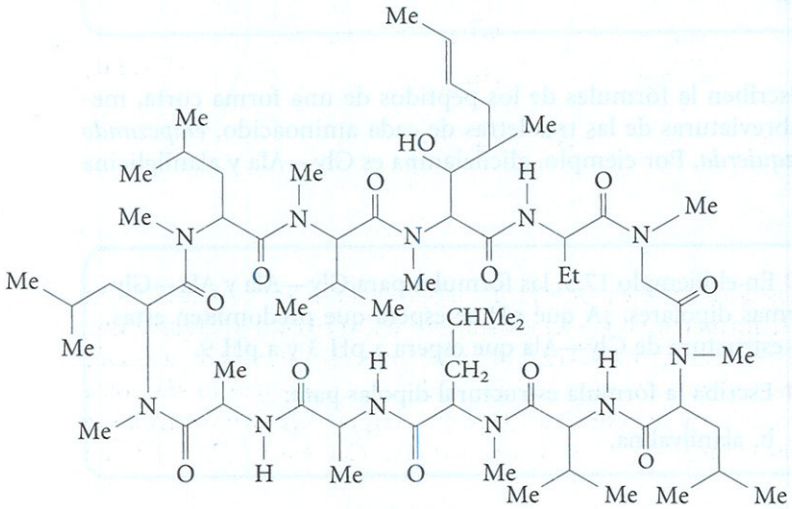
sustancia P

La **oxitocina** y la **vasopresina** son dos hormonas cíclicas nonapeptídicas producidas por la parte superior de la glándula superior pituitaria. La oxitocina regula las contracciones uterinas y la lactación; se puede administrar cuando es necesario provocar un parto. Como puede observarse, en su estructura están incluidas dos unidades de cisteína unidas a través de un enlace disulfuro. Una vez más, el aminoácido C-terminal se encuentra presente como una amida. La vasopresina difiere de la oxitocina solamente en que Phe sustituye a Ile y Arg sustituye a Leu. La vasopresina regula la excreción de agua a través del riñón y también afecta la presión sanguínea. La enfermedad *diabetes insipidus*, que se caracteriza por la excreción de una gran cantidad de orina, es causada por la deficiencia de vasopresina y su tratamiento requiere la administración de esta hormona.



La **ciclosporina A** es otro péptido cíclico que se aisló, por primera vez, del hongo *trichoderma polysporum*. La ciclosporina A tiene una actividad inmunosupresora y se utiliza para ayudar a prevenir el rechazo de los órganos, en las operaciones de transplante. Como puede observarse, la ciclosporina A contiene varios aminoácidos poco comunes y, además, un gran número de nitrógenos están metilados.

Un área de investigación muy importante consiste en la modificación de la estructura de los péptidos de origen natural con importancia biológica (se reemplaza un aminoácido por otro, y se cambia la estructura de las cadenas laterales o bien, se reemplazan algunas de las porciones de la cadena peptídica por otras estructuras no peptídicas) con la intención de desarrollar fármacos nuevos que sean útiles.



ciclosporina A

EJEMPLO 17.6

Analice la fórmula abreviada de Gly—Ala—Ser para un tripéptido. ¿Cuál es el aminoácido N-terminal y cuál es el aminoácido C-terminal?

SOLUCIÓN Dichas fórmulas siempre se leen desde al aminoácido N-terminal, que está a la izquierda, hacia el aminoácido C-terminal, que está a la derecha. La glicina es el aminoácido N-terminal y la serina es el aminoácido C-terminal. Ambos grupos, el grupo amino *y* el grupo carboxilo de la alanina, que es el aminoácido central, intervienen en los enlaces peptídicos.

PROBLEMA 17.12 Escriba la fórmula estructural completa para Gly—Ala—Ser.

PROBLEMA 17.13 Escriba la fórmula abreviada de todos los isómeros posibles del tripéptido de Gly—Ala—Ser.

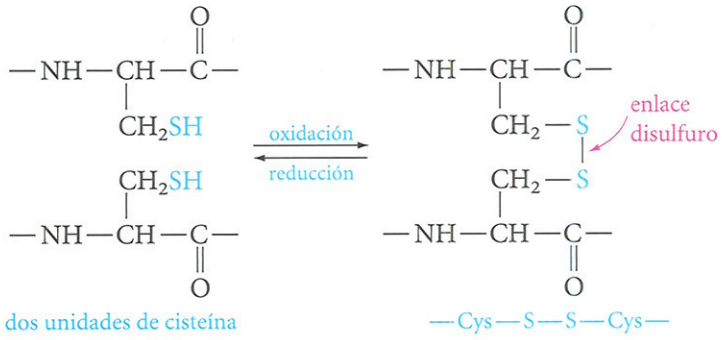
El grado de complejidad que es posible en la estructura de los péptidos y proteínas es verdaderamente asombroso. Por ejemplo, en el Problema 17.13 se muestra que hay 6 arreglos posibles para un tripéptido con 3 aminoácidos diferentes. Para un tetrapéptido, este número aumenta a 24 y, para un octapéptido (construido con 8 aminoácidos diferentes), ¡hay 40.320 arreglos posibles!

Ahora se debe introducir una complicación adicional antes de que se consideren las estructuras particulares de péptidos y proteínas.

17.8 El enlace disulfuro

Aparte del enlace peptídico, el otro tipo único de enlace covalente entre los aminoácidos en los péptidos y las proteínas es el **enlace disulfuro.** Este enlace une dos unidades de **cisteína.** Se debe recordar que los tioles se oxidan fácilmente para formar disulfuros (Ecuación7.49), dos unidades de cisteína se pueden unir a través de un enlace disulfuro.

El **enlace disulfuro** es un enlace simple S—S. En las proteínas enlazan dos **cisteínas,** unidades de aminoácidos.



(17.10)

Si las dos unidades de cisteína están en diferentes partes de la misma cadena de un péptido o una proteína, la formación del enlace disulfuro entre ellas, dará lugar a una "curva", o un anillo grande. Si dichas unidades están en cadenas diferentes, el enlace disulfuro formará un enlace cruzado entre las dos cadenas. Se estudiarán ejemplos con ambos arreglos. Los enlaces disulfuro se pueden romper fácilmente mediante agentes reductores suaves (véase *Unas palabras acerca de...* Cabello rizado o liso en la p. 229).

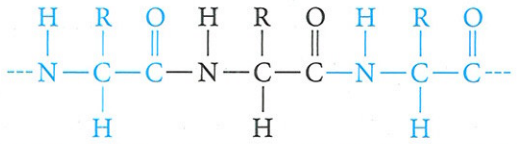
17.9 Proteínas

Las proteínas son biopolímeros compuestos de muchos aminoácidos conectados unos con otros a través de enlaces amida (peptídicos). Presentan diferentes papeles en los sistemas biológicos. Algunas proteínas son los componentes principales de las estructuras de los tejidos (músculos, cabello, piel, uñas). Otras transportan moléculas de una parte a otra en un sistema vivo. Otras incluso actúan como catalizadores para la gran cantidad de reacciones biológicas que son necesarias para mantener la vida.

En el resto de este capítulo se describirán las principales características de la estructura de los péptidos y las proteínas. Primero se estudiará la llamada *estructura primaria* de los péptidos y las proteínas, es decir, cuántos aminoácidos están presentes y cuál es su secuencia en la cadena del péptido o de la proteína. Luego se estudiarán los aspectos tridimensionales de las estructuras de las proteínas y los péptidos que, generalmente, se relacionan con la *estructura secundaria, terciaria* y *cuaternaria*.

17.10 La estructura primaria de las proteínas

El esqueleto de las proteínas es una secuencia repetitiva de un nitrógeno y dos átomos de carbono.



cadena proteínica, en donde se muestran los aminoácidos unidos mediante grupos amida

Si se va a escribir la estructura de un péptido o de una proteína es importante conocer (1) qué aminoácidos están presentes y cuántos hay de cada uno y,(2) la secuencia de los aminoácidos en la cadena. En está sección se describirán, brevemente, las formas de obtener este tipo de información.

17.10.a Análisis de aminoácidos

Debido a que los péptidos y las proteínas consisten en aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces amida, se pueden hidrolizar hasta los aminoácidos que los componen. Esta hidrólisis se realiza al calentar el péptido o proteína con HCl 6 *M*, a 110°C, durante 24 horas. El análisis de la mezcla de los aminoácidos que se obtiene requiere de un procedimiento de separación de los aminoácidos, la determinación de los aminoácidos presentes y la determinación de su cantidad.

El **analizador de aminoácidos** es usado para determinar los aminoácidos que contienen los péptidos y las proteínas.

Un instrumento, llamado **analizador de aminoácidos**, realiza esta tarea automáticamente, de la siguiente manera. La mezcla de aminoácidos que se obtiene por la hidrólisis completa de unos cuantos miligramos del péptido o la proteína se coloca en la parte superior de una columna envuelta con un material que absorbe aminoácidos de manera selectiva. El material del envoltorio es una resina insoluble que contiene grupos fuertemente ácidos. Estos grupos protonan los aminoácidos. Después de hacer pasar a través de la columna una solución amortiguadora de pH conocido, los aminoácidos la atraviesan a diferente velocidad, de acuerdo a su estructura y basicidad, y de esta manera se separan.

El efluente de la columna se introduce como una corriente del reactivo ninhidrina. Así, el efluente puede ser de color violeta o incoloro, según esté eluyendo o no un aminoácido a través de la columna. La intensidad del color se registrará automáticamente, como función del volumen del efluente. La comparación con mezclas conocidas de aminoácidos permite identificar cada uno de los aminoácidos por el tiempo en que aparece la señal. Más aun, la intensidad de cada señal proporciona una medida cuantitativa de la cantidad de cada uno de los aminoácidos presentes. En la Figura 17.4 se muestra una gráfica característica que se obtiene de un analizador de aminoácidos automático.

PROBLEMA 17.14 Muestre los productos que se esperan de la hidrólisis del Gly—Ala—Ser.

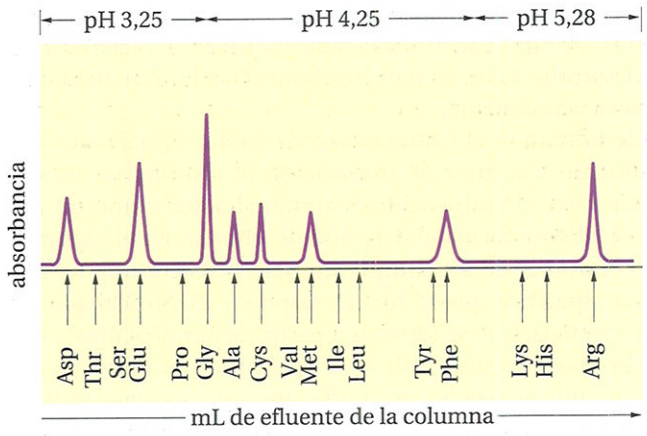
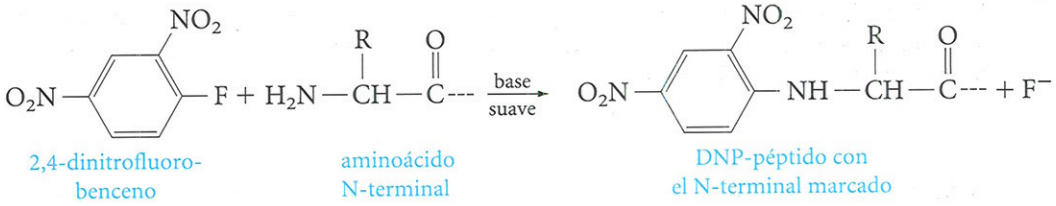


FIGURA 17.4
Los diferentes aminoácidos de un péptido hidrolizado se separan en una resina de intercambio iónico. Para eluir los aminoácidos a través de la columna se utilizan soluciones amortiguadoras con diferentes valores de pH. Se identifica cada aminoácido por comparación de las señales con un perfil estándar de elusión, que se muestra en la parte inferior de la figura. La cantidad de cada aminoácido es proporcional al área de la señal bajo la curva. Este ejemplo contiene ocho aminoácidos: ácido aspártico, ácido glutámico, alanina, glicina, cisteína, metionina, fenilalanina y arginina.

17.10.b Determinación de la secuenciación

Frederick Sanger* desarrolló un método para la secuenciación de los péptidos, que se basa en la observación de que el aminoácido N-terminal difiere de todos los demás de la cadena en que tiene un grupo amino libre. Si este grupo amino se hace reaccionar con algún otro reactivo antes de efectuar la hidrólisis, entonces, dicho aminoácido estaría marcado y se podría identificar. El **reactivo de Sanger** es 2,4-dinitrofluorobenceno, el cual reacciona con el grupo NH_2 de los aminoácidos y de los péptidos para formar derivados 2,4-dinitrofenilo (DNP) de color amarillo.

El **reactivo de Sanger** (2,4-dinitrofluorobenceno) es usado para identificar el aminoácido N-terminal de un péptido.



(17.11)

La hidrólisis de un péptido tratado de esta manera (Ecuación17.11) producirá el derivado DNP correspondiente al aminoácido N-terminal; los otros aminoácidos de la cadena no estarán marcados. De esta manera, se puede identificar el aminoácido N-terminal.

EJEMPLO 17.7

¿Cómo se puede distinguir la alanilglicina de la glicilalanina?

SOLUCIÓN La hidrólisis de ambos péptidos producirá un equivalente de alanina y uno de glicina. Por lo tanto. No se pude distinguir sin la aplicación de un método de secuenciación.

El péptido se trata con 2,4-dinitrofluorobenceno y *después* se hidroliza. Si el dipéptido es alanilglicina, se obtendrá DNP-alanina y glicina; y si es dipéptido es glicilalanina y se obtendrá DNP-glicina y alanina.

PROBLEMA 17.15 Escriba las ecuaciones para las reacciones descritas en el Ejemplo 17.7.

*Frederick Sanger (Universidad de Cambridge, Inglaterra) recibió *dos* Premios Nobel, el primero en 1958, por su trabajo en la secuenciación de aminoácidos, y el segundo, en 1980, por la metodología en la determinación de la secuencia de bases de ARN y del ADN.

Sanger utilizó su método de manera un tanto ingenua, al tratar de deducir la secuencia completa de la insulina, una hormona proteínica con 51 unidades de aminoácidos. Pero este método tiene como limitación que sólo identifica al aminoácido N-terminal.

Un método ideal para la secuenciación de un péptido o una proteína sería aquel con el que se lograra separar e identificar cada vez un aminoácido del final de la cadena. Este método lo desarrolló Pehr Edman (profesor de la Universidad de Lund de Suecia) y es el que se utiliza actualmente.

El **reactivo de Edman** (isotiocianato de fenilo, $C_6H_5N{=}C{=}S$) reacciona con el aminoácido N-terminal y es usado para secuenciar pequeños péptidos.

El **reactivo de Edman** es el isotiocianato de fenilo, $C_6H_5N{=}C{=}S$. Los pasos para marcar selectivamente y separar el aminoácido N-terminal se muestra en la Figura 17.5. En el primer paso, el aminoácido N-terminal actúa como un nucleófilo hacia el enlace C=S del reactivo y forma el derivado de tiourea. En el segundo paso, se separa el aminoácido N-terminal de un compuesto heterocíclico, una feniltiohidantoína. La feniltiohidantoína específica que se forma, se puede identificar por comparación con compuestos de referencia, que se separan a partir de aminoácidos conocidos. Después, se repiten estos dos pasos para identificar el siguiente aminoácido, y así sucesivamente. Este método se ha automatizado, de modo que un "secuenciador" común de aminoácidos puede determinar fácilmente, en un día, la secuencia de los 50 primeros o más aminoácidos de un péptido a partir del extremo N-terminal. Sin embargo, el método de Edman no puede utilizarse indefinidamente, debido al aumento gradual de impurezas.

PROBLEMA 17.16 Escriba la estructura de la feniltiohidantoína derivada del primer ciclo de aplicación de la degradación de Edman a Phe—Ala—Ser.

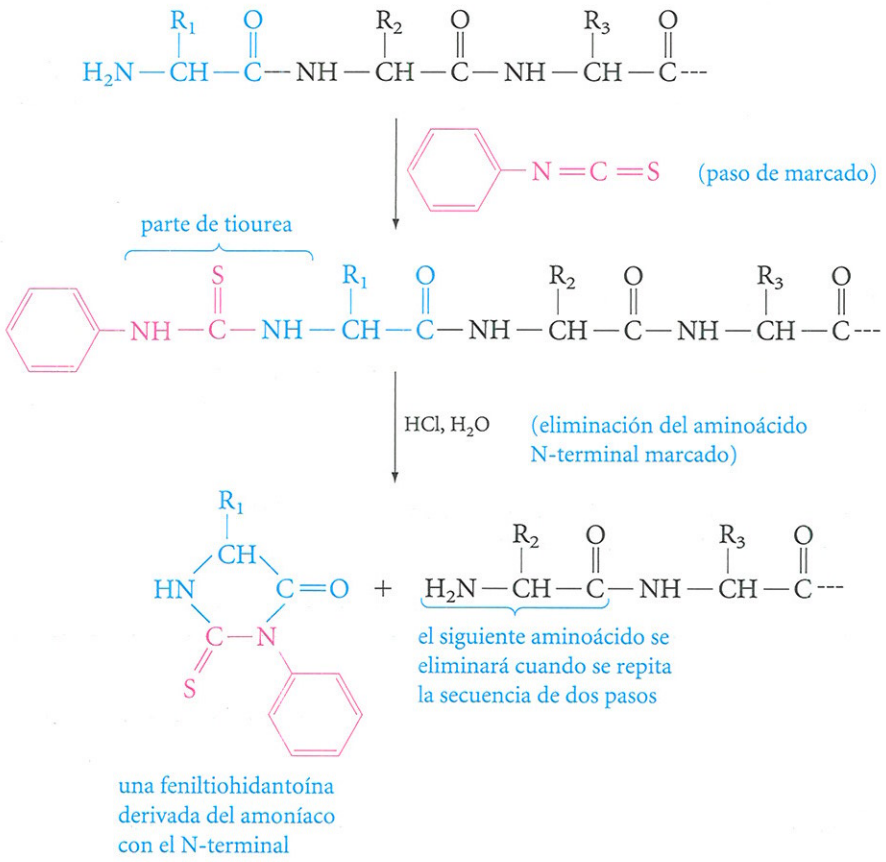


FIGURA 17.5
La degradación de péptidos de Edman.

17.10.c Ruptura de selectividad de enlaces peptídicos

Si una proteína contiene varios cientos de unidades de aminoácidos, es mejor hidrolizar parcialmente la cadena, para formar fragmentos más pequeños que se puedan separar y que después se puedan secuenciar por medio del método de Edman. Para romper un enlace peptídico *particular* se utilizan ciertos reactivos o enzimas. Por ejemplo, la enzima *tripsina* (una enzima digestiva que se encuentra en el intestino) hidroliza específicamente los polipéptidos sobre el extremo carboxílico de arginina y lisina. En la Tabla 17.3 se listan algunos reactivos de este tipo.

EJEMPLO 17.8

Considere el siguiente péptido:

Ala—Gly—Tyr—Trp—Ser—Lys—Gly—Leu—Met—Gly

Utilice como referencia la Tabla 17.3, determine qué fragmentos se obtienen cuando este péptido es hidrolizado con:

a. tripsina. b. quimotripsina. c. bromuro de cianógeno.

SOLUCIÓN

a. La enzima tripsina dividirá el péptido por el extremo del carboxilo de la lisina para formar:

Ala—Gly—Tyr—Trp—Ser—Lys y Gly—Leu—Met—Gly

b. La enzima quimotripsina dividirá el péptido por los extremos del carboxilo de tirosina y triptofano y formará:

Ala—Gly—Tyr y Trp y Ser—Lys—Gly—Leu—Met—Gly

c. El bromuro de cianógeno dividirá el péptido por el carboxilo de la metionina para separar, así, la glicina C-terminal y dejar el resto del péptido sin alteración. (La carboxipeptidasa haría lo mismo, con lo que se confirma que el aminoácido C-terminal es la glicina).

PROBLEMA 17.17 Determine qué fragmentos se obtendrán si se hidroliza enzimáticamente la braquidina (su fórmula abreviada se encuentra en la p. 500) con:

a. tripsina. b. quimotrisina.

Pasados los años, los métodos discutidos han sido mejorados y expandidos; la separación y secuenciación de los péptidos y proteínas ahora pueden lograrse aun cuando haya cantidades diminutas disponibles.

TABLA 17.3 REACTIVOS PARA RUPTURAS ESPECÍFICAS DE LOS POLIPÉPTIDOS

Reactivo	Sitio de ruptura
tripsina	el lado del carboxilo de Lys, Arg
quimotripsina	el lado del carboxilo de Phe, Tyr, Trp
bromuro de cianógeno (CNBr)	el lado del carboxilo de Met
carboxipeptidasa	el aminoácido C-terminal



Frederick Sanger desarrolló métodos para determinar la secuencia de los aminoácidos de péptidos y proteínas.

17.11 La lógica en la determinación de la secuencia

Un ejemplo específico ilustrará el razonamiento que se utiliza para la determinación completa de la secuencia de aminoácidos de un péptido que contiene 30 unidades de aminoácidos

Primero se hidroliza completamente el péptido, se le somete a un análisis de aminoácidos y se encuentra que tiene la siguiente fórmula:

$$Ala_2ArgAsnCys_2GlnGlu_2Gly_3His_2Leu_4LysPhe_3ProSerThrTyr_2Val_3$$

Al utilizar en método de Sanger, se encuentra que el aminoácido N-terminal es el Phe.

Debido a que la cadena es demasiado grande para degradarla completamente por el método de Edman, se decide simplificar el problema mediante la digestión del péptido con quimotripsina. (Se selecciona quimotripsina porque el péptido contiene tres Phe y dos Tyr que, sin duda podrán romper este reactivo). Después de realizar la ruptura se obtienen tres fragmentos de péptidos. Además, se obtienen dos equivalentes de Phe y uno de Tyr. Después de hacer la separación, se somete a los tres fragmentos de péptidos a una degradación de Edman y se obtienen sus estructuras

A. Leu—Val—Cys—Gly—Glu—Arg—Gly—Phe

B. Val—Asn—Gln—His—Leu—Cys—Gly—Ser—His—Leu—Val—Glu—Ala—Leu—Tyr

27 28 29 30

C. Thr—Pro—Lys—Ala

Todavía no se puede escribir una estructura única para el péptido original, pero se puede decir que el aminoácido C-terminal debe ser Ala y que los cuatro últimos aminoácidos deben presentarse según la secuencia que se muestra para el fragmento C. Esto se puede decir porque Ala *no* se rompió por su extremo carboxílico al tratarse con quimotripsina, por lo que aparece con el C-terminal en uno de los fragmentos. (Como se puede observar, el aminoácido C-terminal en los fragmentos A y B es Phe y Tyr, los cuales se rompieron por el extremo carboxílico por la acción de la quimotripsina). Al utilizar carboxipeptidasa se puede comprobar que el aminoácido C-terminal es Ala. Se pueden numerar los aminoácidos del fragmento C del 27 al 30 de la cadena.

¿Qué se hace luego? El bromuro de cianógeno no ayuda ya que el péptido no contiene Met. Sin embargo, el péptido contiene Lys y Arg, de modo que se puede empezar de nuevo y realizar la digestión del péptido original, ahora con tripsina, la cual rompe los péptidos por el extremo carboxílico de estas unidades de aminoácidos. Se obtiene (lo que no resulta sorprendente) algo de Ala (el aminoácido C-terminal) debido a que aparece a la derecha de Lys. También se obtienen dos péptidos. Uno de ellos es relativamente corto, de modo que se determina su secuencia por el método de Edman y se encuentra que es:

23 24 25 26 27 28 29

D. Gly—Phe—Phe—Tyr—Thr—Pro—Lys

Como los tres últimos aminoácidos del fragmento D se trasladan con los aminoácidos 27, 28 y 29 del fragmento C, se puede numerar el resto de esta cadena, empezando por el 23. Ahora se observa que los aminoácidos 23 y 24 se repiten en el final del fragmento A, de modo que A debe estar conectado con el fragmento C. El único lugar para el fragmento B es delante de A. Esto deja solamente a uno de los Phe sin posición, por lo que debe ocupar la posición del N-terminal (recordando el resultado de Sanger). ¡Ahora ya se puede escribir la secuencia completa!

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

La secuenciación de las proteínas y la evolución

Hay muchas razones que explican la importancia de determinar la secuencia de aminoácidos en las proteínas. Primero, si se quiere comprender como actúan las proteínas a nivel molecular, se debe conocer detalladamente su estructura. La secuencia de los aminoácidos es el enlace entre el mensaje genético, codificado en el ADN, y la estructura tridimensional de las proteínas, y proporciona las bases de las funciones biológicas.

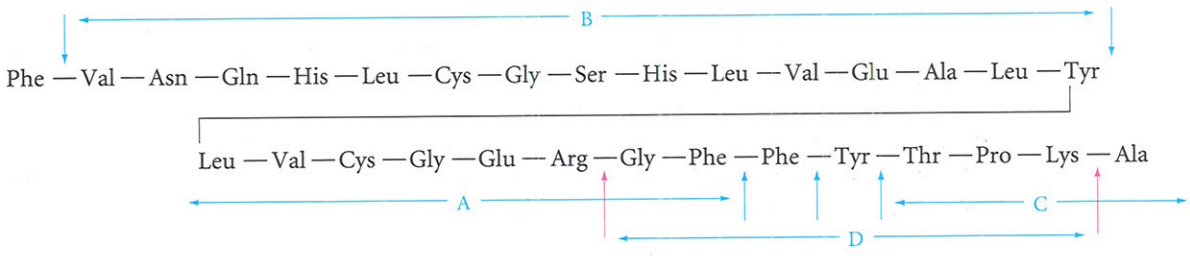
Al conocer la secuencia de aminoácidos se pueden lograr algunos beneficios médicos. Algunas enfermedades genéticas, como la anemia falciforme, pueden ser el resultado del cambio de un aminoácido por otro, en una proteína. En este caso, la causa de dicha enfermedad es el reemplazo del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena β de la hemoglobina, por una unidad de valina. Así, la determinación de la secuencia es parte importante de la patología médica. Una posible aplicación futura de la ingeniería genética es el desarrollo de formas para corregir esos errores en la secuencia de los aminoácidos.

Otra razón importante par la determinación de la secuencia de los aminoácidos es que proporcionan una herramienta química para el estudio histórico de la evolución. Las proteínas que descienden, evolutivamente, del mismo ancestro, son muy parecidas entre sí con respecto a la secuencia de aminoácidos. Se verá un ejemplo específico.

El **citocromo *c*** una enzima muy importante para la respiración de la mayoría de las plantas y animales, es una proteína transportadora de electrones y tiene 104 residuos de aminoácidos. Interviene en procesos de oxidación-reducción. En estas reacciones, el citocromo *c* debe reaccionar con un electrón y transferirlo de un complejo de la enzima (citocromo reductasa) a otro (citocromo oxidasa).

Probablemente, la evolución del citocromo *c* data de más de 1,5 billones de años, incluso antes de la evolución de plantas y animales. La función de esta proteína se ha mantenido durante todo este tiempo. Se sabe esto debido a que el citocromo *c* aislado de organismos eucarióticos (los que presentan células con núcleo) reacciona, *in vitro*, con el citocromo oxidasa de casi todas las especies. Por ejemplo, el citocromo *c* del germen de trigo, que es una enzima que se obtiene de la planta, reacciona con el citocromo *c* oxidasa de los humanos. También es semejante la estructura tridimensional del citocromo *c* aislado de diferentes especies, como son el atún y las bacterias fotosintéticas.

La secuencia de los aminoácidos varía ligeramente de unas especies a otras, aunque l*a forma y las funciones son similares* para las diferentes fuentes del citocromo *c*. La secuencia de aminoácidos de citocromo *c* aislado de los humanos solamente difiere en 1 residuo (de un total de 104) del que se aísla de los monos. Por otra parte, el citocromo *c* aislado de perros, que evolutivamente están más alejados con respecto de los humanos, difiere de la proteína humana en 11 residuos de aminoácidos.



Las flechas verticales azules muestran los puntos de ruptura con quimotripsina, y las rojas, los puntos de ruptura con tripsina.

El péptido usado para el ejemplo es la cadena B de la hormona proteínica **insulina,** cuya estructura determinó, por primera vez, Sanger y que se muestra esquemáticamente en la Figura 17.6. La insulina consta de una cadena A, con 21 unidades de aminoácidos, y una cadena B, con 30 unidades de aminoácidos. Las dos cadenas están unidas mediante dos enlaces disulfuro y la cadena A también contiene una curva por disulfuro.

La **insulina** es una hormona peptídica que se encarga de controlar los niveles de glucosa en la sangre.

PROBLEMA 17.18 ¿Cómo se pueden separar químicamente las cadenas A y B de la insulina? (*Nota:* véase Ecuación 7.49).

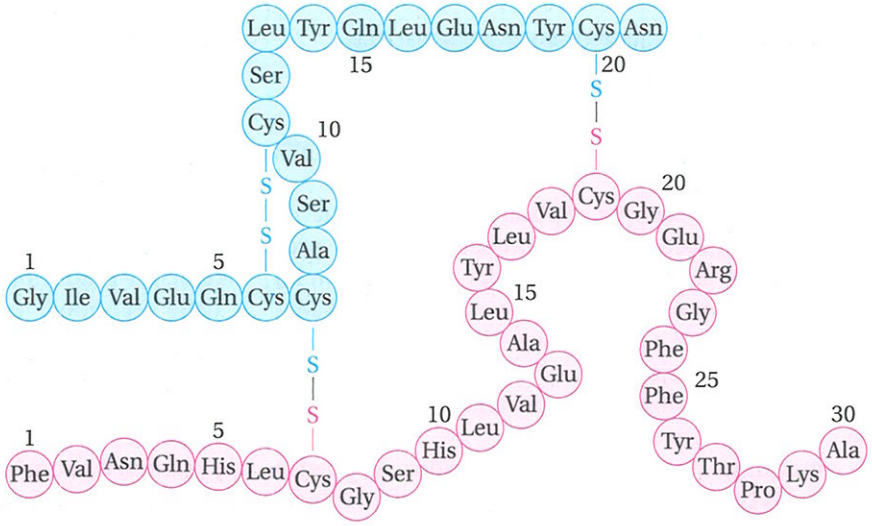


FIGURA 17.6
Estructura primaria de la insulina de bovino. La cadena A se muestra en azul, y la cadena B, cuya determinación estructural se describe en el texto, se muestra en rosa con letras negras.

17.12 Síntesis de péptidos

Una vez que se conoce la secuencia de aminoácidos de un péptido o de una proteína, se puede sintetizar a partir de los aminoácidos que la componen. ¿Por qué se querría hacer esto? Hay varias razones. Por ejemplo, se podría verificar la estructura de un péptido en particular al comparar las propiedades de la sustancia sintética con la de origen natural. O bien, se podría estudiar el efecto que tendría sobre las propiedades biológicas de un péptido o de una proteína el sustituir un aminoácido por otro. Las proteínas modificadas pueden ser muy valiosas para el tratamiento de algunas enfermedades o para comprender el funcionamiento de las proteínas.

Se han desarrollado muchos métodos para enlazar aminoácidos de manera controlada. Esto requiere de una estrategia cuidadosa. Los aminoácidos son bifuncionales. Para unir el grupo carboxilo de un aminoácido con el grupo amino de un segundo aminoácido, primero se debe preparar cada uno de los compuestos protegiendo el grupo amino del primero y el grupo carboxilo del segundo.

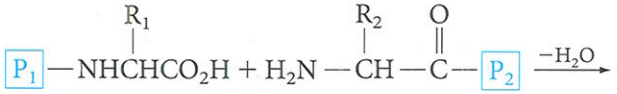


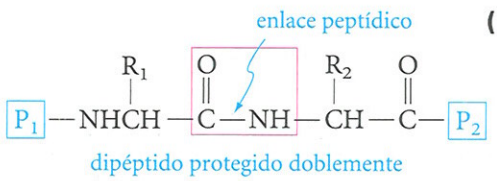
(17.12)



(17.13)

De esta manera, se puede controlar el enlace de los dos aminoácidos de forma que el grupo carboxilo de aa_1 se combine con el grupo amino aa_2.





(17.14)

Más adelante se presentarán ejemplos específicos para la protección de grupos, así como un reactivo que se puede utilizar para formar el enlace peptídico.

EJEMPLO 17.9

¿Qué sucedería si se tratara de combinar aa_1 con aa_2 sin utilizar los grupos protectores?

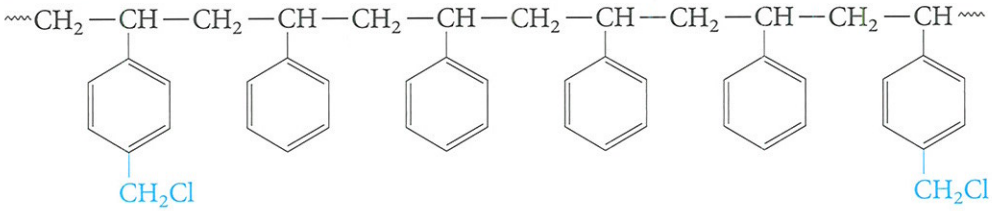
SOLUCIÓN Debido a que cada aminoácido podría reaccionar como una amina o como un ácido carboxílico, no solamente se obtendría aa_1—aa_2, sino también aa_2—aa_1, aa_1—aa_1 y aa_2—aa_2. Más aun, como los dipéptidos resultantes tendrían todavía un grupo amino libre y un grupo carboxilo libre también se podrían obtener trímeros, tetrámeros y así sucesivamente. En otras palabras, un desorden.

Una vez formado el enlace peptídico, se debe ser capaz de *eliminar los grupos protectores bajo condiciones que no hidrolicen el enlace peptídico*. O, si se tiene que adicionar aminoácidos a la cadena, se debe eliminar *selectivamente* uno de los dos grupos protectores del péptido, que está doblemente protegido, antes de unirle el siguiente grupo aminoácido. Esto puede representar un proceso delicado y tedioso. Vincent du Vigneaud* y sus colaboradores utilizaron estos métodos para sintetizar oxitocina y vasopresina (p. 500), que fueron los primeros péptidos de origen natural que se sintetizaron en el laboratorio.

En 1965, R. Bruce Merrifield** desarrolló una técnica que revolucionó la síntesis de péptidos. Esta **técnica en fase sólida** evita mucho de los aspectos tediosos de los métodos anteriores y se utiliza universalmente. El principio es *unir la cadena peptídica mientras uno de los extremos se encuentra químicamente fijo a un sólido insoluble e inerte*. De esta manera, se pueden eliminar, tanto el exceso de reactivos como los subproductos, simplemente al lavar y filtrar el sólido. La cadena peptídica en crecimiento no necesita purificarse en ninguno de sus estados intermedios. Cuando se ha construido totalmente el péptido, se separa, químicamente, del soporte sólido.

Los péptidos se sintetizan mediante la **técnica en fase sólida** de Merrifield, en la cual el final de la cadena peptídica es unida químicamente a un sólido insoluble e inerte.

Generalmente, la fase sólida es un poliestireno con enlaces cruzados en el cual algunos de los anillos aromáticos (por lo común del 1 al 10%) contienen grupos clorometilo ($ClCH_2$—).



El polímero se comporta, químicamente, como cloruro de bencilo, un halogenuro de alquilo que es muy reactivo en las reacciones de sustitución nucleofílica (S_N2).

Los pasos de la síntesis de Merrifield, para un dipéptido, quedan resumidos en la Figura 17.7. En el paso 1, se trata el polímero con un aminoácido con el N-terminal protegido. El ion carboxilato actúa como un nucleófilo con oxígeno y se desplaza al ion cloruro del polímero para formar, así, el enlace éster. *El primer aminoácido unido finalmente al polímero será el aminoácido C-terminal del péptido sintético.*

*Vincent du Vigneaud (Universidad de Cornell) fue galardonado con el Premio Nobel de química en 1955, por su descubrimiento.

R. Bruce Merrifield (Universidad Rockefeller) recibió el Premio Nobel de química, en 1984, por su contribución, que no sólo revolucionó la síntesis de péptidos, sino que también influyó en muchas otras áreas de la química, con el uso de reactivos unidos a polímeros. La historia sobre este descubrimiento se encuentra en Merrifield, *Science*, **1986, 232, 341, y, una historia personal se encuentra en *Chemistry in Britain*, **1987**, 816.

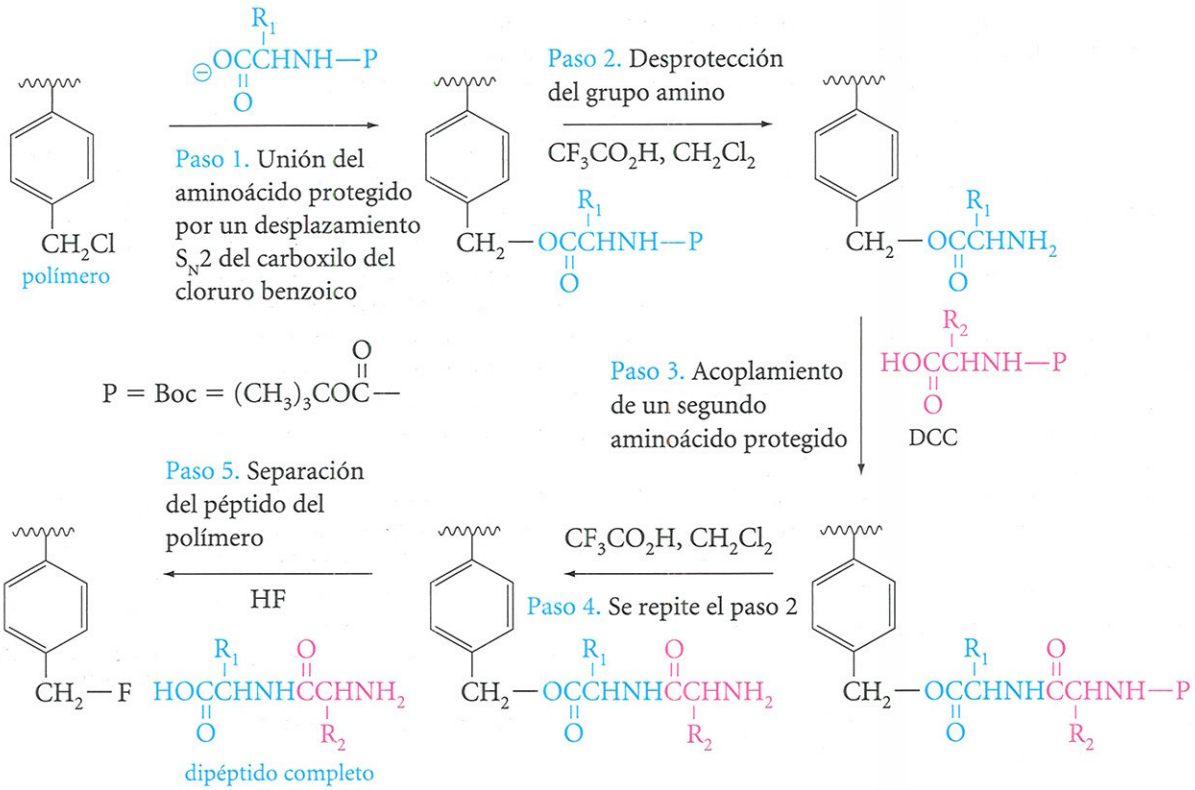
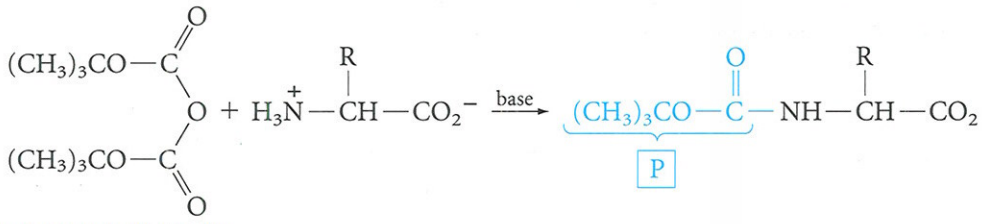


FIGURA 17.7
Síntesis de un dipéptido, en fase sólida.

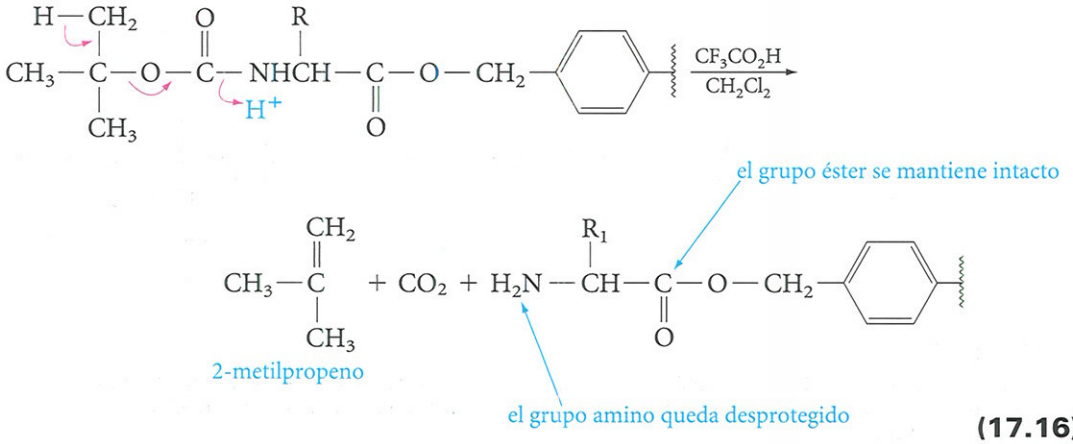
El grupo protector de N que se usa con mayor frecuencia en la síntesis de péptidos en fase sólida es el grupo **t-butoxicarbonilo (Boc).**

Se conocen muchos grupos protectores, sin embargo para la síntesis en fase sólida, el grupo protector de N que se utiliza con mayor frecuencia es el ***t*-butoxicarbonilo (Boc)**. El aminoácido que se protege al reaccionar con dicarbonato de di-*t*-butilo.



(17.15)

Una vez que el aminoácido está unido al polímero, se retira el grupo protector. Esto se realiza (paso 2) mediante la reacción con ácido, bajo condiciones suaves.



(17.16)

Los subproductos que se forman durante la desprotección son gases (2-metilpropeno y dióxido de carbono), por lo que se separan fácilmente de la mezcla de reacción. El grupo éster que une al primer aminoácido con el polímero *no* se hidroliza bajo tales condiciones.

En el paso 3, el siguiente aminoácido con el N-protegido se une al primero. Esto se realiza con la ayuda del **diciclohexilcarbodiimida (DCC)**. El DCC tiene la capacidad de unir grupos carboxilo y amino para formar un enlace peptídico; durante este proceso, el DCC se convierte en diciclohexiluera. El mecanismo de este paso se describe en la Figura 17.8.

La **diciclohexilcarbodiimida (DCC)** es un reactivo usado para unir los grupos amino y carboxilos en un enlace peptídico.

Los pasos 2 y 3 se pueden repetir para adicionar un tercer aminoácido, un cuarto y así sucesivamente. Cuando ya se han unido todos los aminoácidos que se desea, en la secuencia apropiada, y ya se ha desprotegido el grupo amino con el N-terminal (paso 4 de la Figura 17.7), se libera el polímero la cadena completa del polipéptido. Esto se puede realizar mediante el tratamiento con fluoruro de hidrógeno anhidro, que rompe el éster bencílico sin hidrolizar los enlaces amida del polipéptido (paso 5 de la Figura 17.7).

Todas estas operaciones, para la síntesis de péptidos en fase sólida son automatizadas. Las reacciones se efectúan en un solo matraz de reacción, en donde se adicionan los reactivos y los disolventes de forma automática, mediante el empleo de bombas mecánicas. Con respecto al tiempo, un programador puede incorporar, en un polipéptido, ocho o más aminoácidos por día. Merrifield sintetizó el nonapéptido braquidina (p. 500) en 27 horas, mediante esta técnica. Y, en 1969, utilizó el sintetizador automático para preparar la enzima ribonucleasa (con 124 residuos de aminoácidos), que fue la primera enzima que se obtuvo sintéticamente a partir de los aminoácidos que la componen. La síntesis, que requirió 369 reacciones químicas y de 11.391 pasos, se pudo realizar en sólo seis semanas. La síntesis automatizada de péptidos, aunque ocasionalmente puede presentar algunos problemas, ahora es un trabajo de rutina.



Sintetizador automático de polipéptidos.

PROBLEMA 17.19 Escriba todas las ecuaciones para la síntesis de Gly—Ala—Phe usando la tecnología en fase sólida de Merrifield.

Ya se ha visto cómo se puede determinar la estructura primaria de los péptidos y las proteínas y cómo se pueden sintetizar los péptidos en el laboratorio. Ahora, se estudiarán algunos detalles de la estructura de las proteínas.

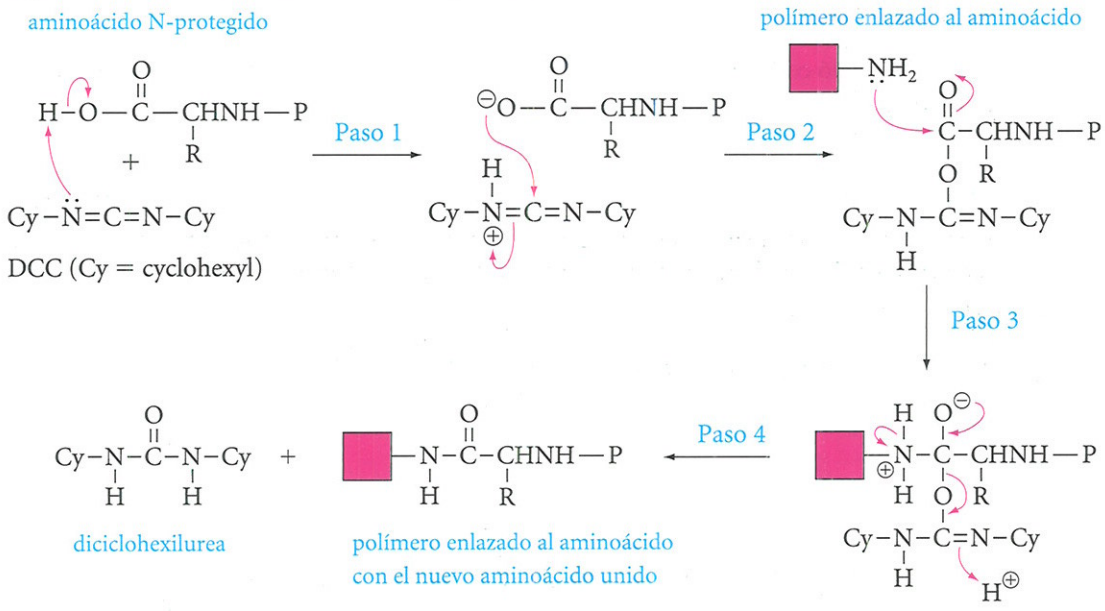


FIGURA 17.8

El mecanismo de la unión del DCC, implica la conversión del grupo carboxilo del ácido en un buen agente acilador (pasos 1 y 2), seguidos por la acilación de un grupo amino libre al polímero enlazado al aminoácido (pasos 3 y 4).

17.13 Estructura secundaria de las proteínas

Debido a que las proteínas consisten en largas cadenas de aminoácidos unidas entre sí, se podría pensar que son amorfas, que están "dobladas" sin algún orden. Esta suposición es incorrecta. Se han aislado muchas proteínas en forma cristalina pura y son polímeros cuya forma está bien definida. En efecto, aun en solución, la forma parece ser verdaderamente regular. Ahora se estudiarán algunas de las características estructurales de las cadenas peptídicas, que son las causantes de su forma bien definida.

17.13.a Geometría del enlace peptídico

Anteriormente se señaló que las amidas tienen una geometría plana, que el enlace C—N de la amida es más corto de lo normal y que la rotación en torno a dicho enlace está restringida (Ecuación 10.21). Tanto la planaridad como la rotación restringida, que son consecuencia de la resonancia, también son muy importantes en los enlaces peptídicos.

Los estudios con rayos X de los péptidos cristalinos, realizados por Linus Pauling y sus colaboradores, determinaron la geometría exacta del enlace peptídico. En la Figura 17.9 se muestran las dimensiones características comunes a todos los péptidos y proteínas.

Con respecto al enlace peptídico, es de particular interés lo siguiente: (1) el grupo amina es plano; al carbono carboxílico, el nitrógeno y los cuatro átomos unidos a ellos forman un solo plano. (2) La distancia tan corta del enlace amida C—N (1,32 Å, comparada con 1,47 Å, para los enlaces C—N) y los ángulos de 120° en torno al nitrógeno, muestran que su hibridación es, principalmente, sp^2 y que el enlace entre él y el carbono carbonílico es parecido a un doble enlace. (3) Aunque cada grupo amida es plano, dos grupos amidas adyacentes no son necesariamente coplanares como consecuencia de la rotación en torno a los enlaces sencillos de la cadena; es decir, puede haber rotación en torno a los dos enlaces sencillos del grupo —CHR—.

Esta geometría, es más bien rígida, y la rotación restringida al enlace peptídico, ayudan a darle una forma definida a las proteínas.

17.13.b Puente de hidrógeno

Como se señaló con anterioridad, las amidas pueden formar puentes de hidrógeno *intermoleculares*, entre el grupo carbonilo y el grupo N—H, enlaces del tipo C=O···N—H. Dichos enlaces están presentes, de manera importante, en las cadenas peptídicas. La cadena puede enroscarse, de tal manera que el N—H de un enlace peptídico puede formar un puente de hidrógeno con el grupo carbonilo de otro enlace peptídico de la *misma* cadena, aunque se encuentre muy alejado, esto le proporciona rigidez a la estructura enroscada. De manera alternativa, los grupos carbonilo y los grupos N—H de *diferentes* cadenas peptídicas pueden formar puentes de hidrógeno, al unirse las dos cadenas. A pesar de que un puente de hidrógeno sencillo es relativamente débil (es probable que tenga una energía de sólo 5 kcal/mol), la posibilidad de formar muchos puentes de hidrógeno dentro de la misma cadena o bien, entre diferentes cadenas, hace que este factor sea muy importante para la estructura de las proteínas, como se verá a continuación.

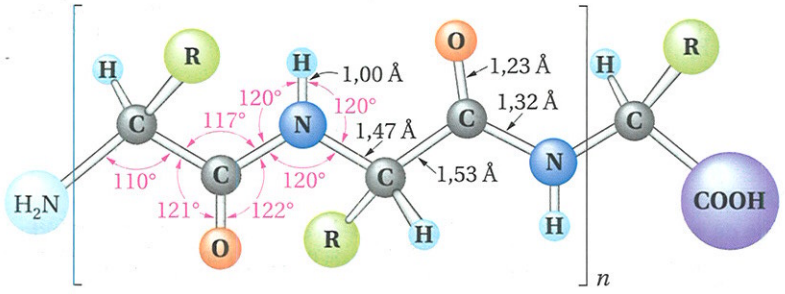


FIGURA 17.9
Ángulos de enlace característicos de los enlaces peptídicos.

17.13.c La hélice α y la lámina plegada

Los estudios con rayos X de la α-queratina, que es una proteína estructural presente en el cabello, en la lana, en la cornamenta y en las uñas, mostró que se repite las misma característica estructural cada 5,4 Å. Al utilizar modelos moleculares con la geometría exacta del enlace peptídico, Linus Pauling puedo sugerir una estructura que explica ésta y otras características de los estudios con rayos X. Pauling propuso que la cadena polipeptídica se enrosca sobre sí misma, como un espiral, y forma una hélice que se mantiene rígida por los puentes de hidrógeno que se forman dentro de la misma cadena. La **hélice α,** como se le llama, está enroscada hacia la derecha y tiene una vuelta cada 5,4 Å o 3,6 unidades de aminoácidos (Figura 17.10)*.

La **hélice α** y las **láminas plegadas** son dos estructuras secundarias comunes de las proteínas o segmentos de proteínas.

Se pueden observar muchas características de la hélice α. Al analizar desde la terminación N (en la parte superior de la estructura, según esta dibujada la figura), cada grupo carbonilo está dirigido hacia arriba o hacia abajo, hacia la terminación C y forma un puente de hidrógeno con un enlace N—H que se encuentra alejado de él en la cadena. Todos los enlaces N—H se dirigen hacia terminación N. Todos los puentes de hidrógeno están alineados a lo largo del eje de la hélice. La gran cantidad de puentes de hidrógeno (uno por cada unidad de aminoácido) le dan fuerza a la estructura helicoidal. Los grupos R de las unidades individuales de aminoácidos se dirigen hacia afuera y no interfieren con el corazón central de la hélice. El giro de la hélice α es un patrón natural dentro de cual se pliegan muchas proteínas o segmentos de proteínas.

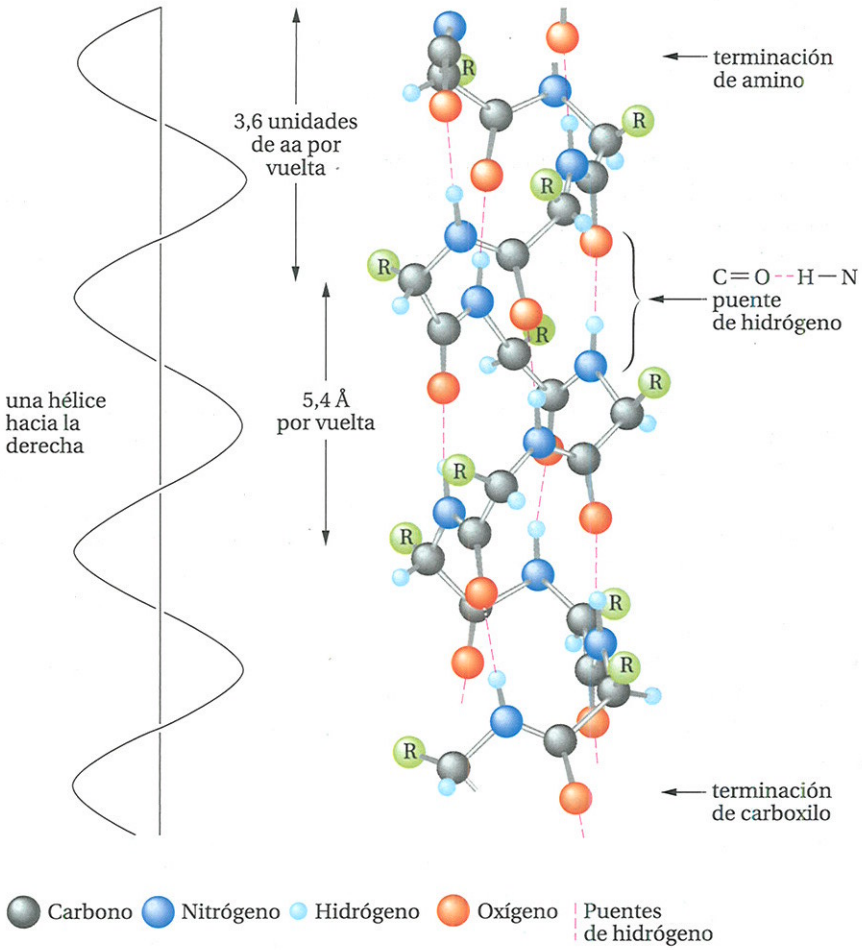


FIGURA 17.10
Segmento de una hélice α, en donde se muestran tres vueltas de la hélice, con 3,6 unidades de aminoácidos por vuelta. Los puentes de hidrógeno se muestran como líneas punteadas a color.

*Linus Pauling (1901–1994) hizo muchas contribuciones al conocimiento de las estructuras orgánicas. Trabajó fundamentalmente en la teoría de la resonancia, la medida de los enlaces y sus energías, en las estructuras de las proteínas y el mecanismo de acción de los anticuerpos. Recibió el Premio Nobel en química en 1954 y el Premio Nobel de la paz en 1962.

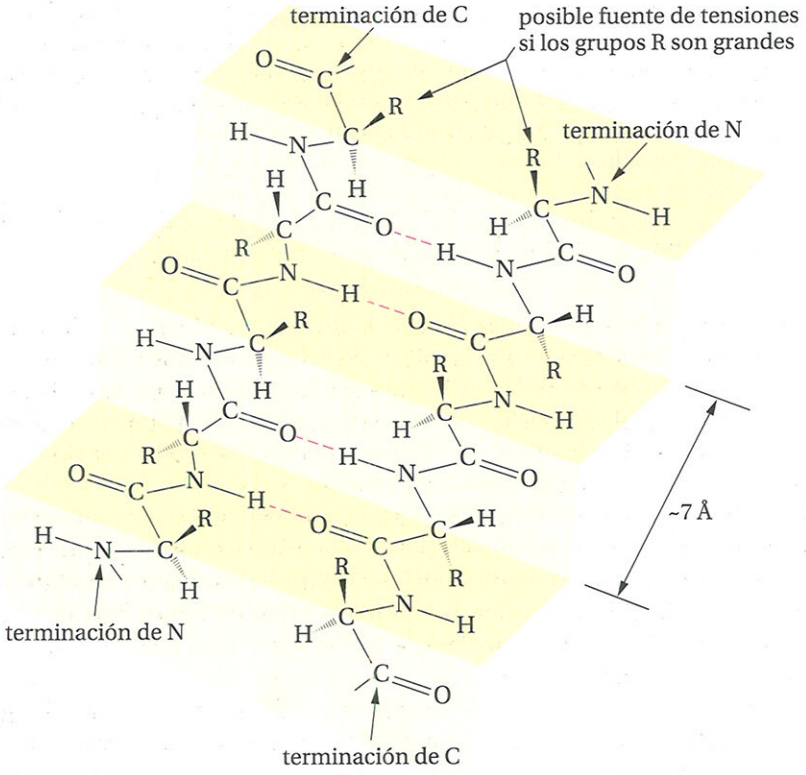


FIGURA 17.11
Un segmento de la estructura de la β-queratina. Las cadenas adyacentes van en direcciones contrarias y se mantienen unidas a través de puentes de hidrógeno (que se muestran en color). Los grupos R se proyectan hacia arriba o hacia abajo del plano principal de la placa.

La estructura por rayos X de la β-queratina proteína estructural que se obtiene de la fibroína de la seda, muestra un patrón de repetición diferente (7 Å). Para explicar esto, Pauling sugirió el acomodo de la **lámina plegada** de la cadena peptídica (Figura 17.11). En la lámina plegada, las cadenas peptídicas están unas al lado de otras y se mantienen unidas entre sí mediante puentes de hidrógeno *entre diferentes cadenas.* Las cadenas adyacentes se dirigen hacia direcciones contrarias. La unidad de repetición en cada cadena, que está más extendida comparada con la hélice α, se encuentra alrededor de 7 Å. En la estructura de placa plegada, los grupos R de las unidades de aminoácidos de una cadena se presentan alternamente, hacia arriba o hacia abajo del plano principal de la placa. Si los grupos R son grandes, habrá una repulsión estérica apreciable entre los que se encuentran alternadamente. Por eso, la estructura de lámina plegada *solamente* es importante para las proteínas que tienen un alto porcentaje de aminoácidos con grupos R *pequeños*. Por ejemplo, en el caso de la β-queratina, de la fibroína de la seda, 36% de las unidades de aminoácidos es glicina (R = H) y un 22% es alanina (R = CH_3).

17.14 Estructura terciaria: Proteínas fibrosas y globulares

Ahora, la pregunta es cómo puede ser que materiales tan rígidos como lo son las pezuñas de los caballos, tan elástico como el cabello, tan suaves como la piel, tan resbaladizos y sin forma como lo es la clara del huevo, tan inertes como un cartílago y tan reactivos como las enzimas, casi todos estén construidos a partir de los mismos bloques estructurales: aminoácidos y proteínas. La clave es como están formados los aminoácidos mismos. Anteriormente se analizó el esqueleto y la forma de las proteínas. Pero, ¿qué se puede decir respecto a los grupos R, de los diferentes aminoácidos? ¿Cómo afectan a la estructura de las proteínas?

Algunos aminoácidos tiene grupos R no polares, como son grupos alquilo o aromáticos sencillos. Otros tienen grupos R muy polares, como iones carboxilato o amonio, grupos hidroxilo así como otros grupos no polares. Otros, incluso, presentan anillos aromáticos rígidos y planos, que pueden interactuar de manera específica. *Los diferentes grupos R afectan las propiedades totales de una proteína.*

PROBLEMA 17.20 ¿Qué aminoácidos de la Tabla 17.1 tienen grupos R no polares? ¿Cuáles son altamente polares? ¿Qué grupos R son casi planos?

Las proteínas, generalmente, pueden ser de dos clases: **fibrosas** o **globulares**. Las proteínas **fibrosas** son materiales estructurales de animales y, por los tanto, insolubles en agua. Pueden ser de tres categorías: las **queratinas**, que forman parte de los tejidos protectores, como la piel, el cabello, las plumas, las garras y las uñas; **colágenos**, que forman el tejido conectivo, como los cartílagos, tendones y vasos sanguíneos y **sedas**, como la fibroína de las telas de arañas y de los capullos.

Las **proteínas fibrosas** (que incluyen **queratinas, colágenos** y **sedas**) tienen estructuras rígidas y no son solubles en agua.

Las queratinas y los colágenos tienen una estructura helicoidal mientras que las sedas tienen una estructura de lámina plegada. Una gran parte de los grupos R que están unidos a estas estructuras son grupos no polares, lo que explica la insolubilidad de estas proteínas en agua. En el cabello están trenzadas tres hélices α que forman un cordón, éstas se mantienen unidas entre sí mediante enlaces cruzados de disulfuro. Los cordones son envueltos después, uno junto a otro, en haces que forman la fibra del cabello. La queratina α de la mayoría de las estructuras rígidas, tales como las uñas y las garras es similar a la del cabello, salvo que hay un mayor porcentaje de unidades del aminoácido cisteína en la cadena polipeptídica, por lo tanto, hay más enlaces cruzados disulfuro.

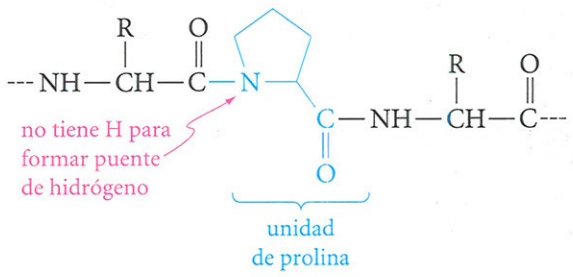
En resumen, los grupos R no polares y los enlaces cruzados de disulfuro, junto con esqueletos helicoidales o de lámina, tienden a hacer que las proteínas fibrosas tengan estructuras rígidas e insolubles.

Las **proteínas globulares** son muy diferentes de las proteínas fibrosas. Tienden a ser solubles en agua y tienen forma casi esférica, como lo sugiere su nombre. Las proteínas globulares no son estructurales sino que realizan otras funciones biológicas. Pueden ser **enzimas** (catalizadores biológicos), **hormonas** (mensajeros químicos que regulan los procesos biológicos), **proteínas de transporte** (acarreadores de moléculas pequeñas de una parte a otra del organismo, como la hemoglobina, que transporta el oxígeno en la sangre), o bien **proteínas de almacenamiento** (que actúan como almacenes de alimentos; un ejemplo es la ovulina de la clara del huevo).

Las **proteínas globulares** (que incluyen **enzimas, hormonas, proteínas de transporte,** y **proteínas de almacenamiento**) son esféricas y tienden a ser solubles en el agua.

Las proteínas globulares tienen más aminoácidos con cadenas laterales polares o iónicas que las proteínas fibrosas, que son insolubles en agua. Una enzima u otra proteína globular que realiza su función principalmente en el medio acuoso de las células, adoptará una estructura de manera que los grupos R no polares o hidrofóbicos se dirijan hacia el centro y los grupos R polares o iónicos, se dirijan hacia el agua.

Las proteínas globulares son principalmente helicoidales, pero forman pliegues que les permiten que la forma total sea globular. Uno de los 20 aminoácidos, la prolina, tiene un segundo grupo amino. Siempre que haya una unidad de prolina en la estructura primaria de un péptido, no habrá grupo N—H disponible para formar puentes de hidrógeno dentro de la misma cadena.



Por lo tanto, las unidades de prolina tienden a desorganizar una hélice α y, frecuentemente, se encuentran las unidades de las prolinas en las "vueltas" de la estructura de una proteína.

La **mioglobina**, que es la proteína que transporta el oxígeno en los músculos, es un buen ejemplo de una proteína globular (Figura 17.12). Contiene 153 unidades de aminoácidos y, sin embargo, es muy compacta, tiene muy poco espacio vacío en su interior. Aproximadamente, el 75% de las unidades de aminoácidos en la mioglobina son parte de ocho secciones helicoidales α, hacia la derecha. Tiene cuatro unidades de prolina, encontrándose cada una cerca de las "vueltas" de la estructura. Hay otras tres causadas por las características estructurales de otros grupos R. El interior de la mioglobina consiste, casi completamente, en grupos R no polares, como los que tienen la leucina, la valina, la fenilalanina y la metionina. Los únicos grupos internos polares son dos histidinas. Estos grupos realizan una función necesaria en el *sitio activo* de la proteína en donde la porción no proteica, una molécula de la porfirina *heme* (p. 400), atrapa el oxígeno. La superficie exterior de la proteína incluye muchos residuos de aminoácidos altamente polares (lisina, arginina, ácido glutámico, entre otros).

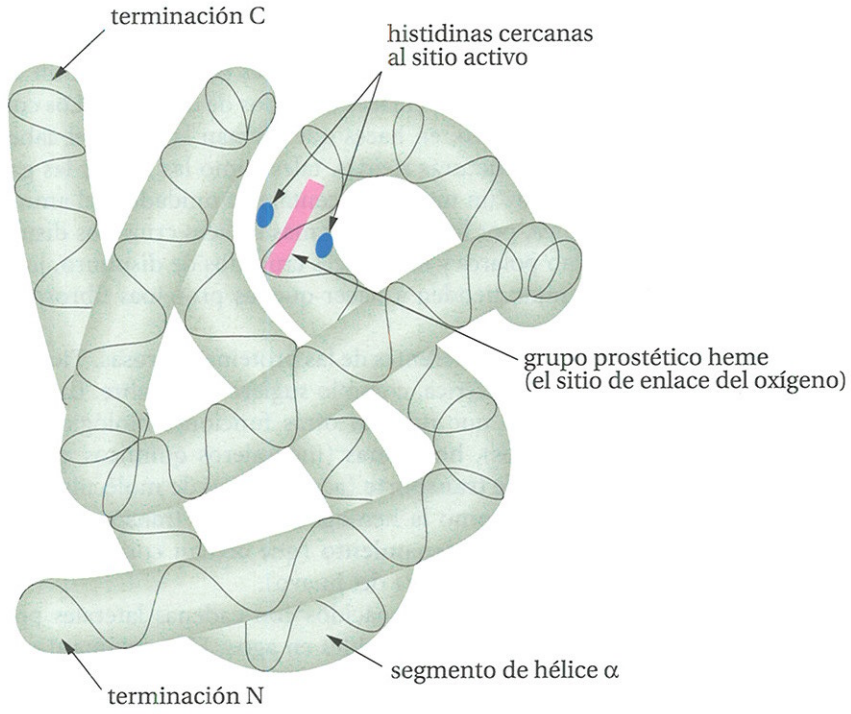


FIGURA 17.12
Dibujo esquemático de la hemoglobina. Cada una de las secciones tubulares es un segmento de hélice α, sin embargo, la forma completa es globular.

Al hacer un resumen de esta sección, se puede ver que el contenido específico de aminoácidos, de un péptido o de una proteína tiene influencia en su forma. Las interacciones entre ellos, principalmente, son consecuencia de los enlaces disulfuro y de la polaridad o no polaridad de los grupos R, de su forma y de su capacidad para formar puentes de hidrógeno. Cuando se habla de una **estructura terciaria** de una proteína, se refiere a la contribución de todos estos factores para su estructura tridimensional.

El aminoácido que contiene una proteína contribuye a la forma particular de la **estructura terciaria.**

17.15 Estructura cuaternaria de las proteínas

La estructura de la disposición formada por unidades de proteína de alto peso molecular se llama **estructura cuaternaria.**

Algunas proteínas de alto peso molecular se encuentran agregadas a muchas subunidades. Estas adiciones están referidas a las **estructuras cuaternarias** de las proteínas. La agregación ayuda a mantener la porción no polar de la proteína de la superficie a partir

de la que se encuentra expuesta al ambiente acuoso de la célula. La **hemoglobina,** la proteína que transporta oxígeno de los glóbulos rojos, es un ejemplo de cómo se puede agregar. Consiste en cuatro unidades esféricas, dos unidades α con 141 aminoácidos y dos β con 146 unidades. Las cuatro unidades están juntas en una disposición tetraédrica, como se muestra en la Figura 17.13.

Muchas otras proteínas provienen de agregados similares. Algunas están activas sólo en su estado agregado, mientras que otras están activas cuando el agregado se disocia en su subunidad. La agregación en las estructuras cuaternarias, entonces, produce un control adicional sobre la actividad biológica

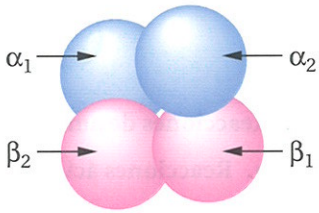
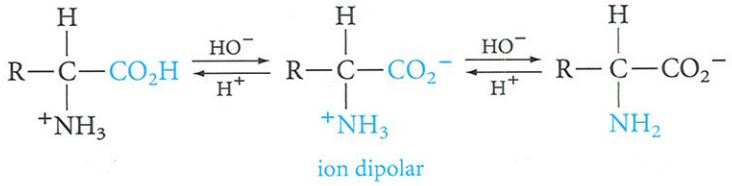


FIGURA 17.13
Dibujo esquemático de las cuatro subunidades de hemoglobina.

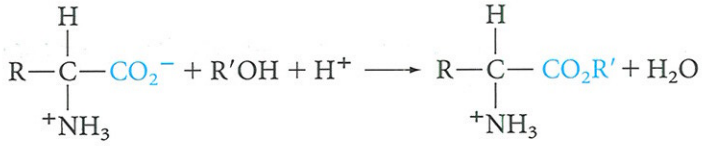
RESUMEN DE REACCIONES

1. Reacciones de aminoácidos

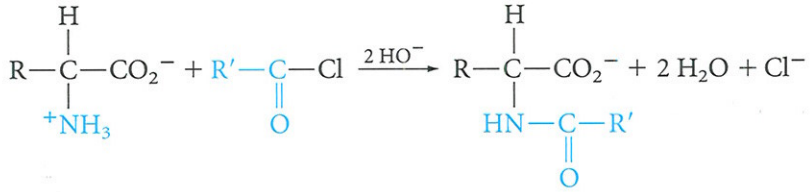
a. Reacciones ácido-base (secciones 17.2 y 17.3)



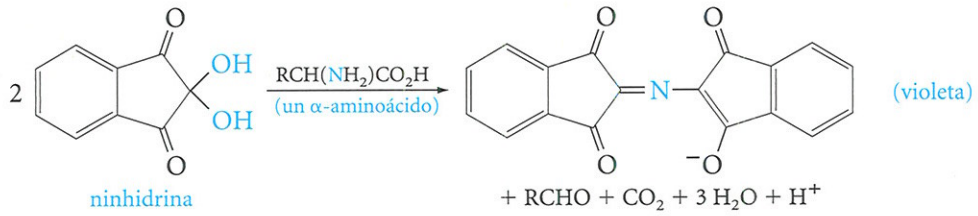
b. Esterificación (Ecuación 17.5)



c. Formación de amida (Ecuación 17.5)

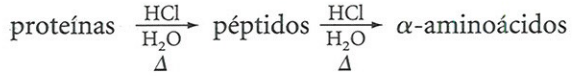


d. Reeacción con ninhidrina (Ecuación 17.6)

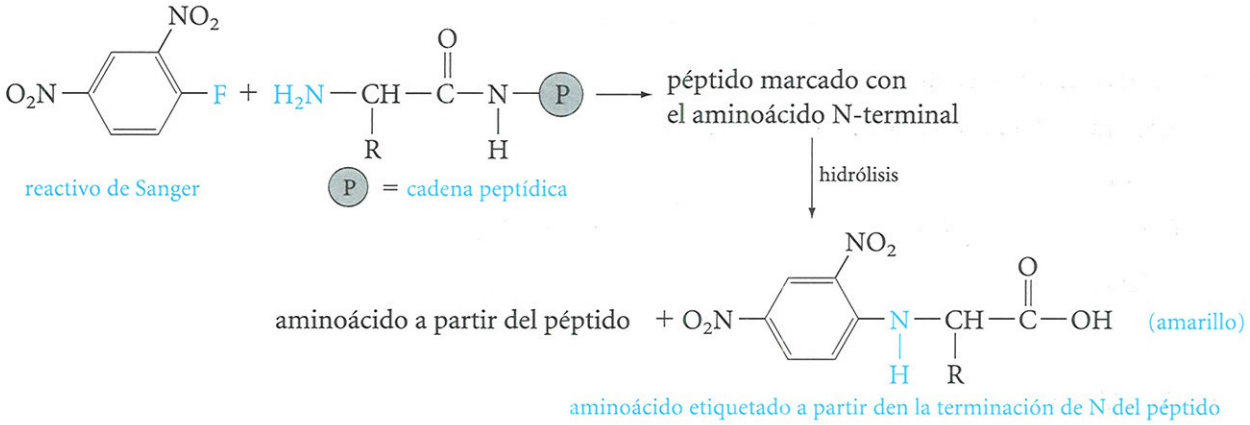


2. Reacciones de proteínas y péptidos (Ecuación 17.10)

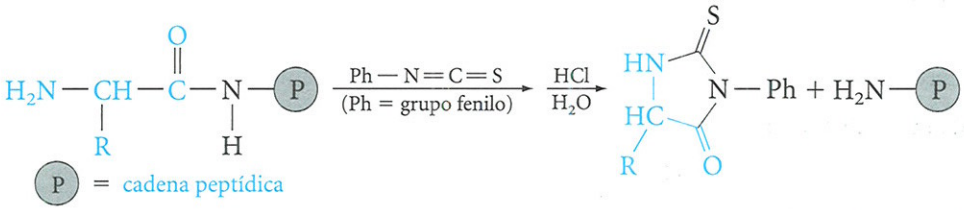
a. Hidrólisis (Ecuación 17.10)



b. Reactivo de Sanger (Sección 17.10; usado para identificar el aminoácido N-terminal de un péptido o una proteína)



c. Degradación de Edman (Ecuación 17.10; usado para determinar la secuencia de aminoácidos de un péptido)



d. Síntesis en fase sólida de péptidos (Ecuación 17.12)

Los detalles están en la Figura 17.7.

PROBLEMAS ADICIONALES
(Revisar pp. 490-491 para las estructuras de los aminoácidos).

Aminoácidos: definiciones, fórmulas y propiedades

17.21 Dé una definición o ilustre cada uno de los siguientes términos

a. enlace peptídico.
b. ion dipolar.
c. dipéptido.
d. configuración L de los aminoácidos.
e. aminoácido esencial.
f. aminoácido con un grupo no polar *R*.
g. aminoácido con un grupo polar *R*.
h. compuesto anfotérico.
i. punto isoeléctrico.
j. ninhidrina.

17.22 Dibuje una proyección de Fisher para la L-leucina, ¿cuál es el orden de prioridad de los grupos unidos al centro estereogénico? Cuál es su configuración absoluta *R* o *S*?

17.23 Escriba las fórmulas de proyección de Fisher para:

a. L-tirosina.
b. L-serina.

17.24 Ilustre la naturaleza anfotérica de los aminoácidos y escriba una ecuación para la reacción de la alanina, en su forma iónica dipolar, con un equivalente de:

a. ácido clorhídrico.
b. hidróxido de sodio.

17.25 Escriba la fórmula de cada uno de los siguientes aminoácidos, en su forma iónica dipolar:

a. valina. **b.** serina.
c. prolina. **d.** triptofano.

17.26 Localice el protón más ácido en cada una de las siguientes especies y dibuje las estructuras del producto que se obtendrá por la reacción, de cada uno, con un equivalente de base (OH^-):

a. $HOOC-CH_2CH_2CH(^+NH_3)CO_2H$ **b.** $HOCH_2-CH(^+NH_3)CO_2^-$

c. $(CH_3)_2CHCH(^+NH_3)CO_2H$ **d.** $H_2N^+=C(NH_2)-NHCH_2CH_2CH_2CH(NH_2)CO_2^-$

17.27 ¿Qué especies se obtienen al agregar un protón a cada una de las siguientes estructuras?

a. $CH_3CH(OH)-CH(^+NH_3)CO_2^-$ **b.** $^-O_2CCH_2CH(^+NH_3)-CO_2^-$

17.28 La alanina protonada, $CH_3CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2H$, tiene un pK_a de 2,34 mientras que el ácido propanoico, $CH_3CH_2CO_2H$, tiene pK_a un de 4,85. Explique el aumento de la acidez debido a la sustitución de un hidrógeno α por un sustituyente $-\overset{+}{N}H_3$.

17.29 Los valores del pK_a para el ácido glutámico son: 2,19 (para el grupo carboxilo α), 4,25 (para el otro grupo carboxilo), y 9,67 (para el ion amonio α). Escriba las ecuaciones para la secuencia de reacciones que ocurren cuando se le agrega una base a una solución de ácido glutámico fuertemente ácido (pH = 1).

17.30 Los valores de pK_a de la arginina son: 2,17 para el grupo carboxilo, 9,04 para el ion amonio y 12,48 para el ion guanidino. Escriba las ecuaciones para la secuencia de reacciones que ocurren cuando se agrega un ácido, en forma gradual, a una solución de arginina fuertemenete básica.

17.31 Dibuje la estructura para la histidina a pH 1 y muestre cómo se puede deslocalizar la carga positiva del segundo grupo básico (el anillo de imidazol).

17.32 Indique la dirección de la migración de cada uno de los componentes de una mezcla de asparagina, histidina y ácido aspártico, a pH 6, en un aparato de electroforesis.

Reacciones de los aminoácidos

17.33 Escriba las ecuaciones para la reacción de la valina con:

a. $CH_3CH_2OH + HCl$. **b.** C_6H_5COCl + base. **c.** anhídrido acético.

17.34 Escriba las ecuaciones para las siguientes reacciones:

a. serina + anhídrido acético en exceso →
b. treoína + cloruro de benzoílo en exceso →
c. ácido glutámico + metanol en exceso + HCl →
d. valina + dicarbonato de di-*t*-butilo (p. 510) →

17.35 Escriba las ecuaciones que describen lo que ocurre cuando se trata la fenilalanina con ninhidrina.

Péptidos

17.36 Escriba las fórmulas estructurales de los siguientes péptidos:

a. alanilalanina. **b.** valiltriptofano.
c. triptofanilvalina. **d.** glicilalanilglicina.

17.37 Escriba una ecuación para la hidrólisis de:

a. leucilserina. **b.** serilleucina. **c.** valiltirosilmetionina.

17.38 Escriba una ecuación para la hidrólisis, catalizada por ácido, del edulcorante artificial aspartamo (p. 477).

17.39 Escriba las fórmulas que muestren los cambios de alanilglicina, según cambia el pH de la solución desde 1 hasta 10. Estime el pI (punto isoeléctrico) de este dipéptido.

17.40 Utilice las abreviaturas de tres letras para escribir todos los tetrapéptidos posibles que contengan una unidad de cada uno de los siguientes aminoácidos: glicina, alanina, valina y leucina. ¿Cuántas estructuras son posibles?

17.41 Escriba la estructura de producto que se espera por la reacción de glicilcisteína con un agente oxidante suave, como el peróxido de hidrógeno (véase Ecuación 17.8).

17.42 Escriba las ecuaciones para las siguientes reacciones con el reactivo de Sanger

a. 2,4-dinitrofluorobenceno + glicina →

b. Exceso de 2,4-dinitrofluorobenceno + lisina →

17.43 Examine la estructura de la ciclosponira A (p. 500).

a. Dibujando una línea punteada en cada enlace peptídico, deduzca cuántas unidades de aminoácidos están presentes en la ciclosporina A.

b. Tres de estas unidades son idénticas. ¿Cuáles son?

c. Dos de estas unidades son inusuales y no se encuentran listadas en la Tabla 17.1. ¿Cuáles son estas estructuras?

d. Hay sólo tres tipos de aminoácidos presentes, aunque, debe haber más de una unidad de cada uno. ¿Cuáles son, y cuántas unidades son de cada uno?

17.44 Verifique que la representación de una letra para la bradiquina es RPPGFSPFR. ¿Cuál es la representación de un letra para la sustancia P (p. 500)?

Estructuras primarias de péptidos y proteínas

17.45 Un pentapéptido se convirtió en su derivado 2,4-dinitrofenilo (DNP), luego se hidrolizó completamente y se analizó cuantitativamente. Produjo DNP-maetionina, 2 moles de metionina, 1 mol de serina y 1 mol de glicina. El péptido se hidrolizó parcialmente, los fragmentos se convirtieron en sus derivados DNP y cada uno se hidrolizó y se analizó cuantitativamente. De esta manera se asilaron dos dipéptidos y dos tripéptidos, que dieron los siguientes productos:

Tripéptido A: DNP-metionina, 1 mol de metionina y 1 mol de glicina.
Tripéptido B: DNP-metionina, 1 mol de metionina y 1 mol de serina.
Dipéptido C: DNP-metionina y 1 mol de metionina.
Dipéptido D: DNP-serina y 1 mol de metionina.

Deduzca la estructura original del pentapéptido y explique por qué.

17.46 Escriba las ecuaciones para eliminar un aminoácido del péptido alanilglicilvalina por el método de Edman. ¿Cuál es el nombre del dipéptido que queda?

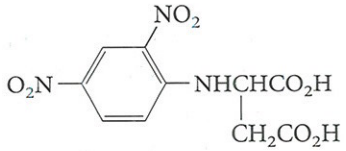
17.47 Exprese la cadena B de la insulina (Figura 17.6) usando las abreviaturas de una letra para los aminoácidos y compárela con el espacio que ocupan por la abreviatura de tres letras en la p. 508.

17.48 Cuando se realiza la degradación de Edman de la insulina (Figura 17.6) se obtienen *dos* feniltiohidantoínas. ¿De qué aminoácidos se derivan? Dibuje sus estructuras.

17.49 Después de la hidrólisis parcial de un péptido se asilaron los siguientes compuestos: Ala—Gly, Tyr—Cys—Phe, Phe—Leu—Trp, Cys—Phe—Leu, Val—Tyr—Cys, Gly—Val, y Gly—Val—Tyr. La hidrólisis completa del péptido mostró que contiene una unidad de cada uno de los aminoácidos. ¿Cuál es la estructura del péptido y cuáles son sus aminoácidos N-termina y C-terminal?

17.50 Las *encefalinas* son pentapéptidos que se encuentran, de manera abundante, en ciertas terminaciones nerviosas. Tienen actividad opiácea y probablemente están involucradas en la organización de la información sensorial correspondiente al dolor. Un ejemplo consiste en la *encefalina metionina*, Tyr—Gly—Gly—Phe—Met. Escriba su estructura completa, e incluya todas las cadenas laterales.

17.51 La angiotensina II es un octapéptido con actividad vasoconstrictora. Su hidrólisis completa produce un equivalente de cada uno de los siguientes aminoácidos Arg, Asp, His, Ile, Phe, Pro, Tyr y Val. La reacción con el reactivo de Sanger produce, después de la hidrólisis,



y siete aminoácidos. Cuando se trata con carboxipeptidasa se obtiene Phe como el primer aminoácido eliminado. Cuando se trata con tripsina se obtiene un dipéptido y un hexapéptido, mientras que con quimotripsina, se forman dos tetrapéptidos. Uno de estos tetrapéptidos tiene la secuencia Ile—His—Pro—Phe, determinada mediante la degradación de Edman. A partir de estos datos deduzca la secuencia completa para la angiotensina II.

17.52 Las *endorfinas* se aislaron en 1976, de la glándula pituitaria. Son potentes analgésicos. La β-endorfina es un polipéptido que contiene 32 residuos de aminoácidos. La digestión de la β-endorfina con tripsina produjo los siguientes fragmentos:

Lys
Gly—Gln
Asn—Al—His—Lys
Asn—Ala—Ile—Val—Lys
Tyr—Gly—Gly—Phe—Leu—Met—Thr—Ser—Glu—Lys
Ser—Gln—Thr—Pro—Leu—Val—Thr—Leu—Phe—Lys

Al utilizar estos datos, ¿cuál es el aminoácido C-terminal de la β-endorfina?

Cuando se trató con bromuro de cianógeno se obtuvo el hexapéptido:

Tyr—Gly—Gly—Phe—Leu—Met

y un fragmento con 26 aminoácidos. Si se utilizan únicamente estos datos, ¿cuál es el aminoácido N-terminal de la β-endorfina? La digestión de la β-endorfina con quimotripsina produjo entre otros fragmentos, uno con 15 unidades, que se identificó como:

Leu—Met—Thr—Ser—Glu—Lys—Ser—Gln—Thr—Pro—Leu—Val—Thr—Leu—Phe

Hasta el momento se pueden acomodar 22 de las 32 unidades de aminoácidos. Escriba esta secuencia. ¿Qué información adicional es necesaria para completar la secuencia?

17.53 El *glucagón* es una hormona polipeptídica que segrega el páncreas cuando baja el nivel de azúcar en la sangre. Aumenta el nivel de azúcar sanguíneo al estimular la ruptura del glicógeno en el hígado. La estructura primaria del glucagón es:

His—Ser—Glu—Gly—Thr—Phe—Thr—Ser—Asp—Tyr—Ser—Lys—Tyr—Leu—Asp—Ser—Arg—Arg—Ala—Gln—Asp—Phe—Val—Gln—Trp—Leu—Met—Asn—Thr

¿Qué fragmentos se esperan obtener por la digestión del glucagón con:

a. tripsina?
b. quimotripsia?

Síntesis de péptidos

17.54 La unión del aminoácido C-terminal, que tiene protegido el N, con el polímero que se utiliza para la síntesis de péptidos en fase sólida (Figura 17.7) es una reacción de desplazamiento S_N2. ¿Cuál es el nucleófilo? ¿Cuál es el grupo saliente? Escriba una ecuación que muestre claramente el mecanismo de reacción.

17.55 La separación de la cadena peptídica y del polímero que se utiliza para la síntesis de péptidos en fase sólida (Figura 17.7), se efectúa mediante un mecanismo S_N2, catalizado por ácido. Escriba una ecuación que muestre este mecanismo.

17.56 Escriba todos los pasos para la síntesis de Merrifield, en fase sólida, de Leu—Pro.

Estructura de las proteínas

17.57 Escriba la estructura de la glicilclicina y muestre los contribuyentes a la resonancia para el enlace peptídico. ¿En qué enlace está restringida la rotación?

17.58 En una proteína globular, ¿la cadena lateral de los siguientes aminoácidos es probable que se encuentre dirigida hacia el centro de la estructura? ¿Cuál estará dirigida hacia la superficie cuando la proteína esté disuelta en agua?

a. arginina.
b. fenilalanina.
c. isoleucina.
c. ácido glutámico.
e. asparagina.
f. tirosina.

17.59 ¿Qué estructuras secundarias y terciarias son características de las proteínas fibrosas?

17.60 ¿Qué estructuras secundarias y terciarias son características de las proteínas globulares?

17.61 Las enzimas son proteínas globulares que catalizan las reacciones de los procesos biológicos. ¿Qué aminoácido de cadena lateral podría hacer el papel de las bases en las reacciones catalizadas por enzimas? ¿Qué aminoácido de cadena lateral podría hacer el papel de los ácidos en las reacciones catalizadas por enzimas?



18.1 La estructura general de los ácidos nucleicos

18.2 Componentes del ácido desoxirribonucleico (ADN)

18.3 Nucleósidos

18.4 Nucleótidos

18.5 La estructura primaria del ADN

18.6 Secuenciación de los ácidos nucleicos
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El ADN y el crimen

18.7 Síntesis de ácidos nucleicos en el laboratorio

18.8 Estructura secundaria del ADN; la doble hélice

18.9 La replicación del ADN

18.10 Ácidos ribonucleicos; ARN

18.11 El código genético y la biosíntesis de proteínas
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
El genoma humano
UNAS PALABRAS ACERCA DE...
Los ácidos nucleicos y los virus

18.12 Otros nucleótidos de importancia biológica

Cada organismo viviente procesa un único "cianotipo" genético que se encuentra en su ADN.



18

Nucleótidos y ácidos nucleicos

El ADN, la doble hélice y el código genético se han convertido en palabras de uso común —a través de los medios de divulgación de la ciencia—. Representan uno de los mayores triunfos tanto para la química como para la biología.

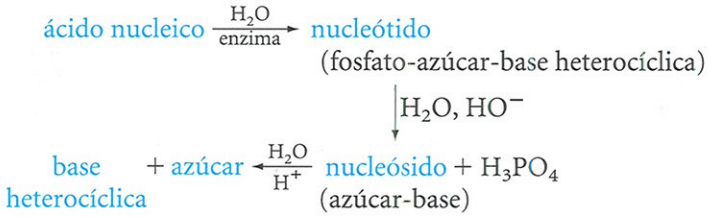
En este capitulo se describirán las estructuras de los ácido nucleicos, ADN y ARN. Primero se estudiarán sus bloques estructurales, que son los nucleicos y nucleótidos, y luego se describirá cómo se enlazan estos bloques para formar las gigantescas moléculas de los ácidos nucleicos. Luego, se estudiará la estructura tridimensional de estos biopolímeros vitales y cómo se descubrió la información que contienen (el código genético).

18.1 La estructura general de los ácidos nucleicos

Un **ácido nucleico** es una macromolécula con un esqueleto de moléculas de azúcar, cada una con una base unida, conectada por enlaces de fosfato.

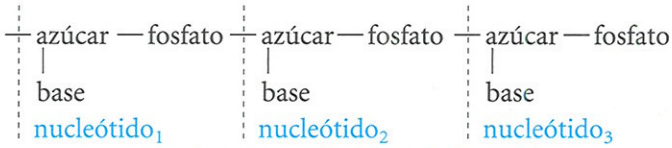
Los **ácidos nucleicos** son macromoléculas lineales, como cadenas, que se aislaron por primera vez a partir del núcleo celular. La hidrólisis de los ácidos nucleicos produce nucleótidos, que son los bloques estructurales de las proteínas. Una descripción completa de la estructura primaria de un ácido nucleico requiere del conocimiento de la secuencia de los nucleótidos, de manera similar al conocimiento de la secuencia de los aminoácidos en una proteína.

La hidrólisis de un nucleótido produce 1 mol de ácido fosfórico y 1 mol de un nucleósido. El nucleósido se puede hidrolizar posteriormente, para formar 1 equivalente de un azúcar y una base heterocíclica.



(18.1)

La estructura completa de un ácido nucleico es una macromolécula con un esqueleto formado por moléculas de azúcar unidas por medio de enlaces fosfato y con una base unida a cada unidad de azúcar.

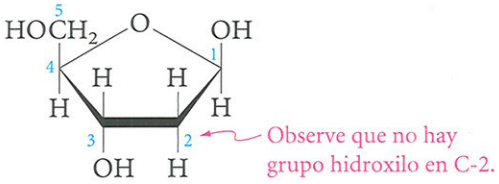


estructura esquemática de un ácido nucleico

18.2 Componentes del ácido desoxirribonucleico (ADN)

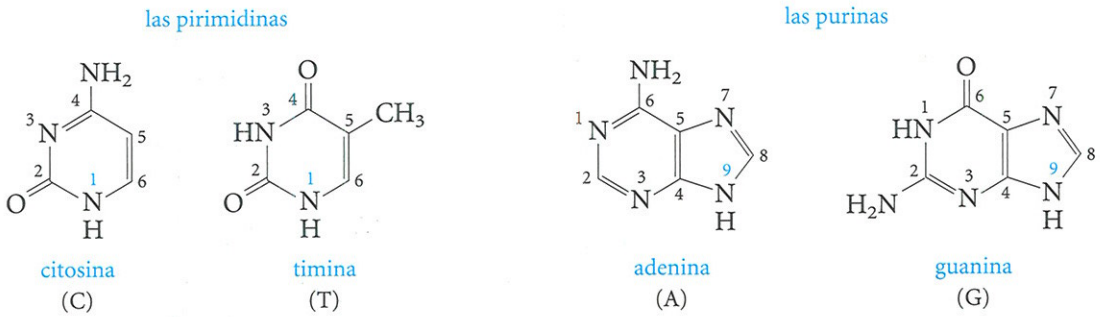
El ADN contiene el azúcar **2-desoxi-D-ribosa.**

La hidrólisis completa del ADN produce ácido fosfórico, un azúcar sencillo y una mezcla de cuatro bases heterocíclicas. El azúcar es **2-desoxi-D-ribosa.**



2-desoxi-D-ribosa

FIGURA 18.1
Las bases del ADN.



Las bases heterocíclicas (Figura 18.1) pueden ser de dos tipos: las piridinas (*citosina* y *timina*; revise la Sección 13.3) y las purinas (*adenina* y *guanina*; revise la Sección 13.7). Más adelante, cuando se hablen de las bases, especialmente en relación al código genético, se utilizará la primera letra de sus nombres (en mayúsculas), como abreviatura de sus estructuras.

Ahora se estudiará como están unidos los azúcares y las bases.

18.3 Nucleósidos

Un **nucleósido** en un *N-glicósido*; un átomo de nitrógeno de la base heterocíclica está conectado al carbono anomérico del azúcar.

Un **nucleósido** es un *N-glicósido*. La base de piridina o de purina se une al carbono anomérico (C-1) del azúcar. Las pirimidinas están unidas a través de N-1, y las purinas, a través de N-9 (Figura 18.2). La estructura de los nucleósidos se enumera de la misma forma que las bases y los azúcares, con la excepción de que se utiliza una tilde para los números de la parte del azúcar.

La estructura de los *N*-glicósidos es semejante a la de los O-glicósidos (Sección 16.11). En los O-glicósidos, el grupo —OH del carbono anomérico está reemplazado por —OR; en los *N*-glicósidos, dicho grupo está reemplazado por —NR_2.

EJEMPLO 18.1

Dibuje la estructura de:

a. El β-*O*-glicósido de 2-desoxi-D-ribosa y metanol.
b. El β-*N*-glicósido de 2-desoxi-D-ribosa y dimetilamina.

SOLUCIÓN



Puede observarse la gran similitud entre el *N*- y el *O*-glicósido.

PROBLEMA 18.1 En la Figura 18.2 se muestran las estructuras de dos nucleósidos del ADN. Dibuje las estructuras para los dos nucleósidos restantes del ADN: 2′-desoxitimidina y 2′-desoxiguanosina.

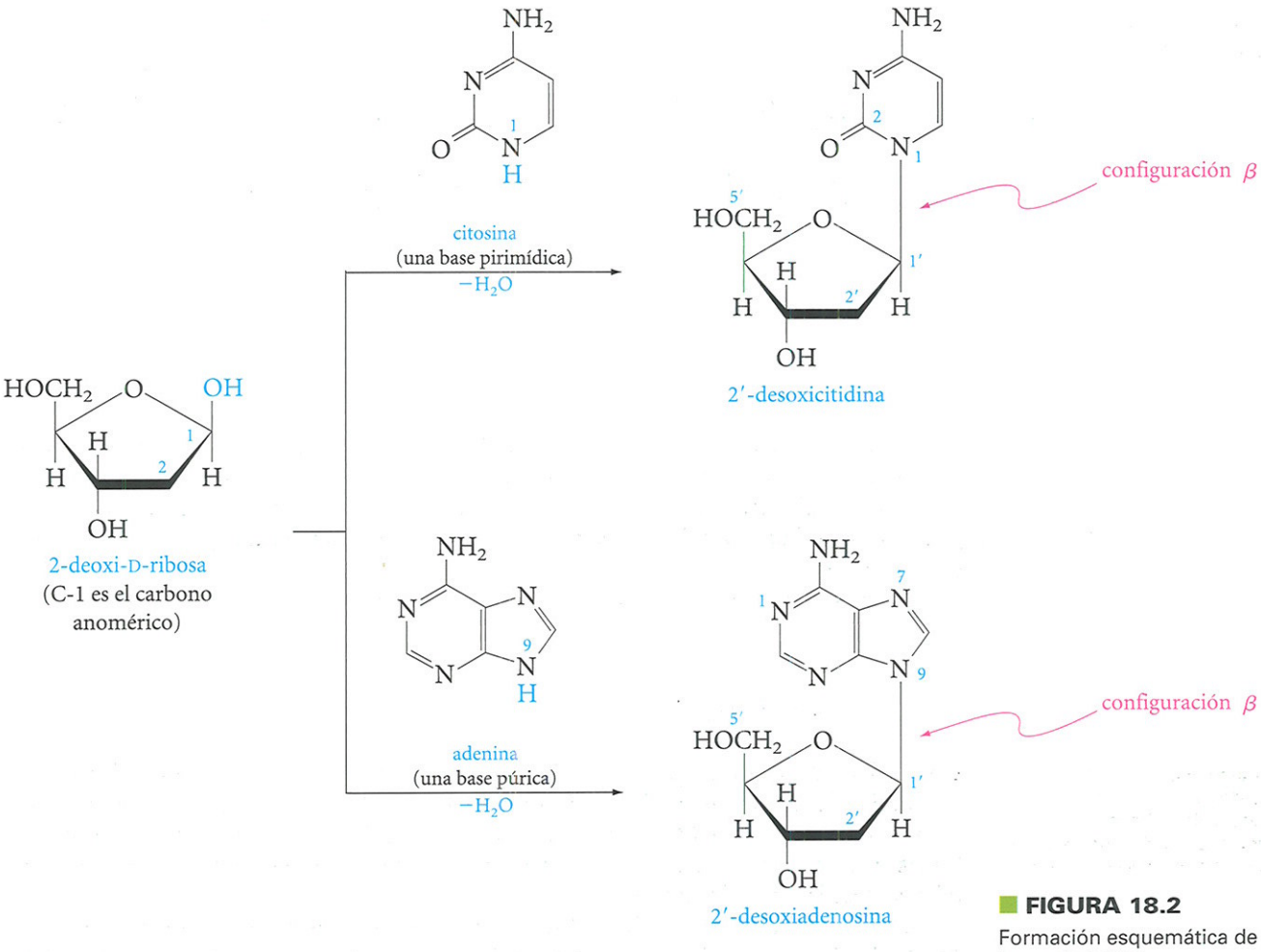
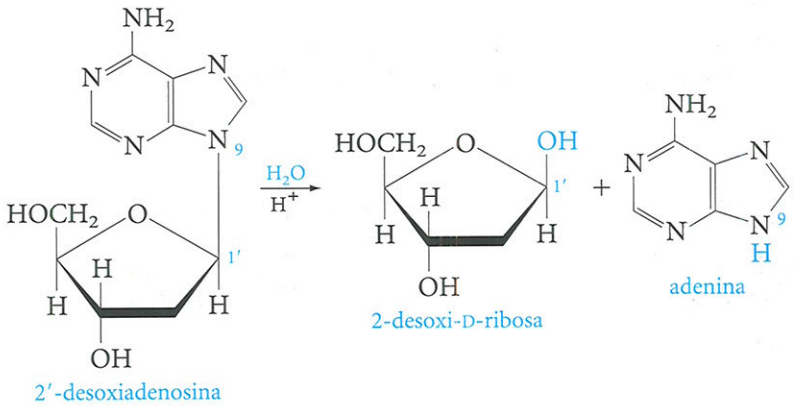


FIGURA 18.2
Formación esquemática de los nucleósidos.

Los nucleósidos son solubles en agua como consecuencia de la gran cantidad de grupos polares que contienen. Al igual que otros glicósidos, se hidrolizan fácilmente por la acción de un ácido acuoso (o por medio de enzimas) para formar la base heterocíclica. Por ejemplo:



(18.2)

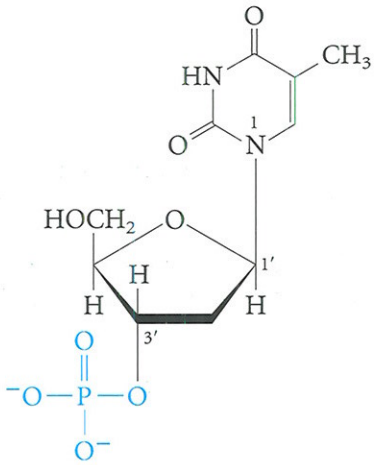
PROBLEMA 18.2 Usando la Ecuación 18.2 como guía, escriba una ecuación para la hidrólisis de:

a. 2′-desoxitimidaina. b. 2′-desoxiguanosina.

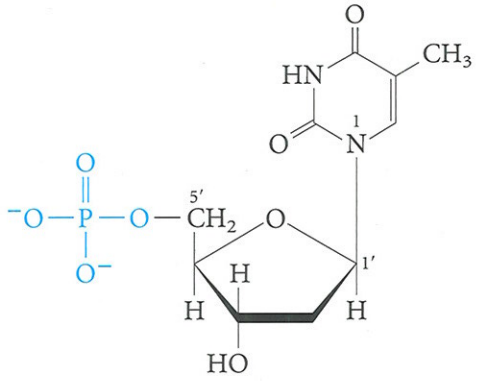
18.4 Nucleótidos

Los **nucleótidos** son ésteres de fosfato de nucleósidos.

Los **nucleótidos** son los ésteres de fosfato de los nucleósidos. Un grupo hidroxilo de la parte del azúcar de un nucleósido forma un éster con un ácido fosfórico. En los nucleótidos de ADN, uno de los grupos hidroxilo, ya sea el 5′ o el 3′, de 2-dexosi-D-ribosa está esterificado.



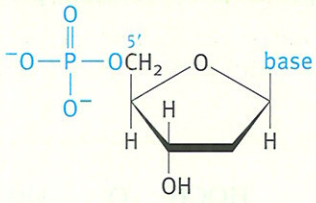
2′-desoxitimidina 3′-monofosfato



2′-desoxitimidina 5′-monofosfato

Los nucleótidos se nombran como el éster 3′- o 5′-monofosfato de un nucleósido, como se mostró anteriormente. Por lo general, se abrevian estos nombres, como se puede ver en la Tabla 18.1. En dichas abreviaturas, la d significa 2-desoxi-D-ribosa, las siguientes letras se refieren a la base y MP significa monofosfato. (Más adelante se verá que algunos nucleótidos son difosfatos, que se abrevian como DP, y otros, trifosfatos, TP). Las abreviaturas siempre se refieren a los 5′-fosfatos, a menos que se especifique otra cosa.

TABLA 18.1 LOS 2-DESOXIRRIBONUCLEÓTIDOS COMUNES



Base	Nombre del monofosfato	Abreviatura
citosina (C)	monofosfato de 2′-desoxicitidina	dCMP
timina (T)	monofosfato de 2′-desoxitimidina	dTMP
adenina (A)	monofosfato de 2′-desoxiadenosina	dAMP
guanina (G)	monofosfato de 2′-desoxiguanosina	dGMP

EJEMPLO 18.2

Escriba la estructura del dAMP.

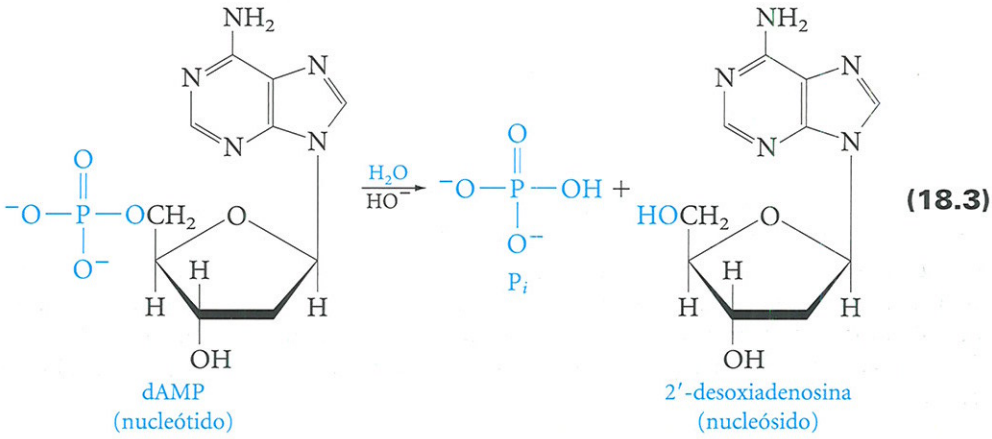
SOLUCIÓN La letra d significa que es el azúcar 2-desoxi-D-ribosa. La A se refiere a que es la base adenina, y MP indica que es un monofosfato. La estructura es la del nucleósido que se muestra en la Figura 18.3.

PROBLEMA 18.3 Escriba la estructura para:

a. dCMP. b. dGMP.

Los grupos fosfóricos de los nucleótidos son ácidos y, bajo condiciones fisiológicas (pH 7), estos grupos se presentan principalmente como dianiones, como se muestra en las estructuras.

Los nucleótidos se pueden hidrolizar por la acción de una base acuosa (o por enzimas) para formar nucleósidos y ácido fosfórico. Algunas veces se abrevia el ácido fosfórico como P_i, que significa que es un fosfato inorgánico.



(18.3)

PROBLEMA 18.4 Escriba una secuencia de dos ecuaciones que muestre los pasos de la hidrólisis de dTMP (p. 528), primero para formar el nucleósido y después, el azúcar y la base libre.

18.5 La estructura primaria del ADN

En el esqueleto del *ácido desoxirribonucleico* (ADN) las unidades de 2-desoxi-D-ribosa y de fosfato se van alternando. El hidroxilo en 3′ de una unidad de ribosa se une con el hidroxilo en 5′ de la siguiente unidad de ribosa mediante un enlace fosfodiéster. La base heterocíclica se une al carbono anomérico de cada unidad de desoxirribosa mediante un enlace β-glicosídico. En la Figura 18.3 se muestra un dibujo esquemático de un segmento de ADN.

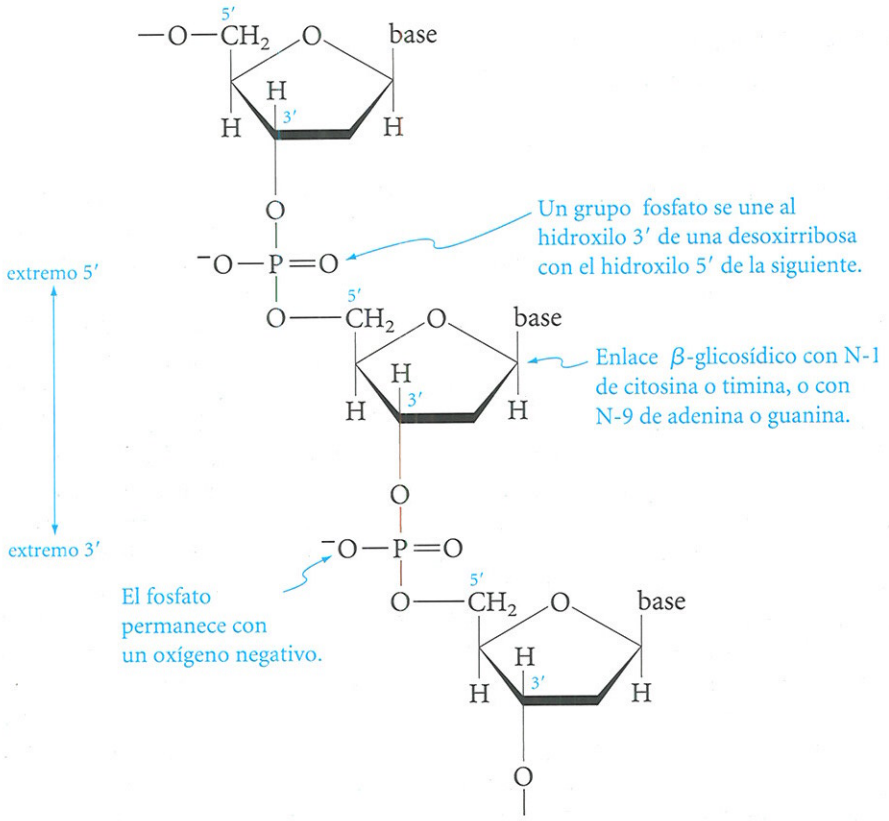


FIGURA 18.3
Un segmento de una cadena de ADN.

En el ADN no quedan libres los grupos hidroxilo de ninguna de las unidades de desoxirribosa. Sin embargo, cada fosfato todavía tiene un protón ácido que generalmente se encuentra ionizado a pH 7 y deja un oxígeno con carga negativa, tal y como se muestra en la Figura 18.3. Si estuviera presente un protón, la sustancia sería un ácido; de aquí proviene el nombre de *ácido* nucleico. Una descripción completa de alguna molécula de ADN en particular, la cual contiene miles e incluso millones de unidades de nucleótidos, debe incluir la secuencia exacta de las bases heterocíclicas (A, C, G y T) a lo largo de la cadena.

18.6 Secuenciación de los ácidos nucleicos

El problema de la secuenciación de los ácidos nucleicos, en principio, es semejante al de la secuenciación de las proteínas. Al principio, el trabajo parecía ser sencillo, puesto que solamente hay cuatro bases, en comparación con los 20 aminoácidos. En realidad, resulta mucho más difícil: la molécula más pequeña de ADN contiene, por lo menos, 5.000 unidades de nucleótidos, y algunas moléculas de ADN contienen 1 millón o más unidades de nucleótidos. La determinación exacta de la secuencia de las bases en una molécula así resulta una tarea de gran magnitud.

Se describirá la estrategia para la secuenciación de los ácido nucleicos, sin entrar en un análisis detallado. Básicamente, esta estrategia depende de la ruptura del ADN en fragmentos pequeños fáciles de identificar, para lo cual se utiliza una combinación de reacciones enzimáticas y químicas. Primero, las enzimas que reciben el nombre de **endonucleasas de restricción**, las cuales dividen la cadena de ADN en las cuatro bases conocidas, se utilizan para romper la enorme cadena de ADN en fragmento pequeños de alrededor de 100 o 150 unidades de nucleótidos. Después, los fragmentos purificados se

Las enzimas llamadas **endonucleasas de restricción** son usadas para dividir la cadena de ADN en las cuatro bases conocidas.

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

El ADN y el crimen

El **perfil del ADN**, que algunas veces recibe el nombre de **huellas dactilares del ADN,** es una de las técnicas nuevas más útiles en la ciencia forense. A continuación se describirá como se utiliza.

Se obtiene una pequeña cantidad de ADN proveniente de alguna fuente relacionada con el delito —semen, sangre o raíces de cabello, que pueden asociarse con una violación, con un homicidio o con un delito violento—. El ADN se purifica, se rompe mediante enzimas de restricción ya establecidas y se determina su secuencia, tal como se describe en la Sección 18.6. Los genes funcionales —aquellos que codifican para las enzimas, hormonas y para otros pétidos comunes a todos los humanos— no varían de una persona a otra, pero dichos genes solo corresponden al 5% del ADN humano. El ADN restante varía enormemente de una persona a otra y, de hecho, es característico para cada individuo (excepto para los gemelos idénticos). *El ADN de esos genes puede identificar a una persona*. Una de las grandes ventajas de este método es la que la muestra del ADN puede ser muy pequeña, como de unos cuantos miligramos.

El perfil del ADN se puede utilizar de dos formas. Una de ellas es la comparación del perfil de un sospechoso con una muestra tomada directamente de la escena del crimen. Hace unos cuantos años, en una de las primeras ocasiones que se utilizó la técnica del ADN, esta clase de comparaciones mostró la inocencia de uno de los dos sospechosos de homicidio y señaló como culpable al otro.

El perfil del ADN también se puede utilizar para la investigación policíaca, si se elabora un banco de datos semejante al que se utiliza para la huellas dactilares. Una vez elaborado, la búsqueda en dicho banco podría responder preguntas del tipo: ¿El agresor estuvo antes involucrado en otro delito? ¿Ya se halla almacenado su perfil en el banco de datos?

A pesar del gran potencial que representa el perfil del ADN, también tiene algunos problemas. Al igual que cualquier método analítico, la comparación del perfil del ADN se debe hacer cuidadosamente y bajo un estricto control, de otra manera es posible que haya errores, en especial al establecer el desplazamiento de las señales en el paso de electroforesis con gel, en donde una banda puede correr más rápido o más lenta que otra. Cuando se comparan los patrones de dos muestras de ADN, es necesario demostrar que las bandas coinciden para demostrar que las dos provienen del mismo individuo. Cuando este trabajo se realiza cuidadosamente y se encuentra una equivalencia de datos, la probabilidad de hacer una identificación es simplemente grande, mucho mayor de uno en cien millones.

degradan mediante cuatro condiciones de reacción diferentes y cuidadosamente controladas, las cuales dividen selectivamente las cadenas en una base en particular, A, G, C o T. Cada serie de condiciones produce un grupo diferente de nucleótidos más pequeños, que se someten a la electroforesis en gel (una técnica semejante a la que se utiliza para la separación de péptidos) por medio de la cual se separan de acuerdo con el número de unidades de nucleótidos que contienen. Este experimento proporciona la información suficiente para descifrar el ADN.

Los avances en la secuenciación de los ácidos nucleicos han sido espectaculares. En 1978, la secuencia más larga de ácidos nucleicos que se conocía era, aproximadamente, de 200 unidades de nucleótidos (en cadenas de ARN, que son más cortas que las cadenas de ADN). Después, F. Sanger trabajó sobre la secuencia del ADN en los cromosomas de un virus que contenía 5.375 unidades de nucleótidos. Por esa investigación, ganó por segunda ocasión el premio Nobel de química, en 1980. En 1977 se introdujo el método de Maxan-Gilbert* para hacer secuenciaciones y, alrededor de 1985, ya se conocían más de 170.000 unidades de nucleótidos. Con los instrumentos que se utilizan ahora, diariamente se puede hacer la secuenciación de miles de bases de nucleótidos. En la actualidad, la secuenciación del ADN, junto con el conocimiento del código genético (Sección 18.11) se utiliza para la secuenciación de proteínas muy grandes.

*Walter Gilbert (Universidad de Harvard) compartió un premio Nobel con F. Sanger y P. Berg en 1980.

18.7 Síntesis de ácidos nucleicos en el laboratorio

Los **oligonucleótidos** son cadenas de muchos nucleótidos.

Es importante poder sintetizar segmentos específicos del ADN en el laboratorio, de la misma manera que es importante hacerlo con segmentos específicos de péptidos. Como se verá más adelante, para resolver el código genético fue necesario obtener cadenas cortas de nucleótidos con una secuencia conocida. Mediante técnicas de ingeniería genética se pueden utilizar cadenas más largas, con una secuencia conocida, para introducir los microorganismos a sintetizar proteínas importantes —como por ejemplo, la insulina—. En el ADN de microorganismos se pueden insertar **oligonucleótidos** sintéticos, con una secuencia conocida, en donde pueden actuar con un molde para la síntesis biológica del ADN.

Los problemas para la síntesis del ADN en el laboratorio son semejantes, e incluso mayores, que los de la síntesis de péptidos, debido principalmente a que las estructuras de los nucleótidos son más complejas que las estructuras de los aminoácidos. Cada nucleótido tiene varios grupos funcionales que deben protegerse y desprotegerse durante la síntesis. A pesar de estos difíciles problemas químicos, en diferentes laboratorios se han desarrollado métodos para la síntesis de oligonucleótidos. Basándose en estos métodos, Khorana* y colaboradores pudieron sintetizar, por primera vez, un gen, mediante una combinación de métodos químicos y enzimáticos.

Recientemente se han desarrollado sintetizadores automatizados que trabajan de manera semejante a la técnica de síntesis de péptidos en fase sólida. Un nucleótido se une, de manera covalente, a un polímero. Después se agregan a la cadena, de manera secuencial, otros nucleótidos protegidos, y se utiliza un reactivo de acoplamiento. Finalmente, se eliminan los grupos protectores y el oligonucleótido sintético se separa del soporte sólido. Actualmente es posible obtener oligonucleótidos sintéticos de una manera rápida, y se logran rápidos avances en esta área.

Después del análisis de la estructura primaria del ADN, que es la secuencia específica de las bases, se estudiará la estructura secundaria del ADN: la doble hélice y el código genético.

18.8 Estructura secundaria del ADN; la doble hélice

Desde 1938 se sabe que las moléculas del ADN tienen una forma discreta, debido a los estudios con rayos X de los filamentos del ADN, que muestran un patrón regular, ordenado y con cierta periodicidad. En 1950, las observaciones de E. Chargraff (de la Universidad de Columbia) proporcionaron una clave para su estructura. Chargraff analizó el contenido de las bases del ADN de diferentes organismos y encontró que la cantidad de A y T siempre era igual, y que la cantidad de C y G también era siempre igual. Por ejemplo, el ADN humano contiene alrededor del 30% de A y lo mismo de T, y el 20% de G y lo mismo de C. El ADN de otras fuentes contiene diferentes porcentajes, pero la relación de A a T y de G a C siempre es igual a la unidad.

El significado de estas equivalencias no se entendió hasta que, en 1953, Watson y Crick**, que trabajaban juntos en Cambridge, propusieron el modelo de la doble hélice para el ADN. Basaron su propuesta en los datos de los rayos X que les proporcionaron, simultáneamente, Rosalind Franklin y Maurice Wilkins, de Londres. Las características principales de su modelo son:

1. El ADN consiste en dos cadenas helicoidales, de polinucléicos, enroscadas en torno a un eje común.
2. Las hélices son hacia la derecha, y las dos cadenas tienen direcciones contrarias, con respecto a sus extremos 3′ y 5′.

---

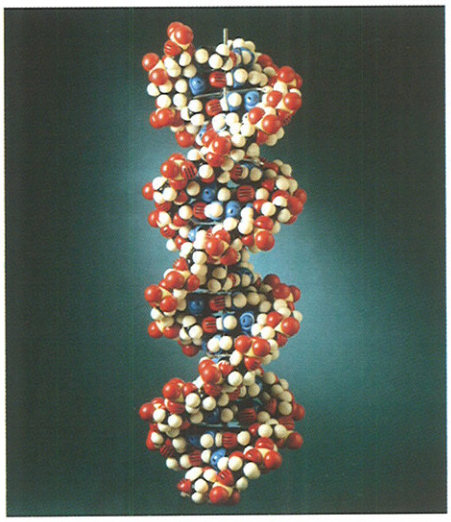
*Har Gobind Khorana (Instituto Tecnológico de Massachussets) ganó el premio Nobel de medicina en 1968.

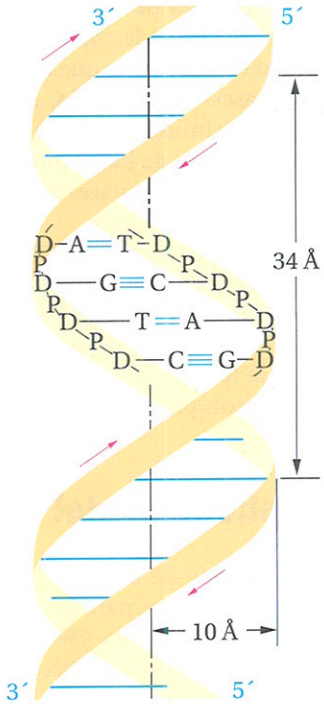
**James D. Watson (Universidad de Harvard) y Francis H. Crick (Universidad de Cambridge) ganaron el premio Nobel de medicina en 1960.

3. Las bases de purina y piridina se apuntan hacia adentro de la hélice, en planos perpendiculares al eje helicoidal; la desoxirribosa y el grupo fosfato forman la parte externa de la hélice
4. Las dos cadenas se mantienen juntas mediante los pares purina-pirimidina, unidos a través de puentes de hidrógeno. *La adenina se une con la timina, y la guanina con la citosa.*
5. La hélice tiene un diámetro de 20 Å. La separación de los pares de bases adyacentes es de 3,4 Å y están orientadas con una rotación helicoidal de 36°. Por lo tanto, hay 10 pares de bases por cada vuelta de la hélice (360°) y la estructura se repite cada 34 Å.
6. No hay repetición con respecto a la secuencia de bases a lo largo de una cadena de polinucleótidos. La secuencia es la causante de la información genética.

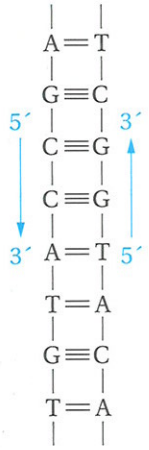
En la Figura 18.4 se muestran modelos esquemáticos para la doble hélice. La característica principal de la estructura es que se complementan los pares de bases: A—T y C—G. En la estructura helicoidal solamente se forman pares de de bases púricas-piridínicas. No hay espacio suficiente para dos purinas juntas y mucho menos para dos piridinas, las cuales deben permanecer muy apartadas para formar puentes de hidrógeno. Con respecto a los pares purinas-pirimidinas, las posibilidades para formar puentes de hidrógeno son mejores para los pares A—T y G—C.

PROBLEMA 18.5 Suponga la siguiente secuencia de bases, para una de las cadenas del ADN: —AGCCAATG— (descritas desde 5′ hasta 3′). ¿Cuál será la secuencia de bases de la otra cadena?





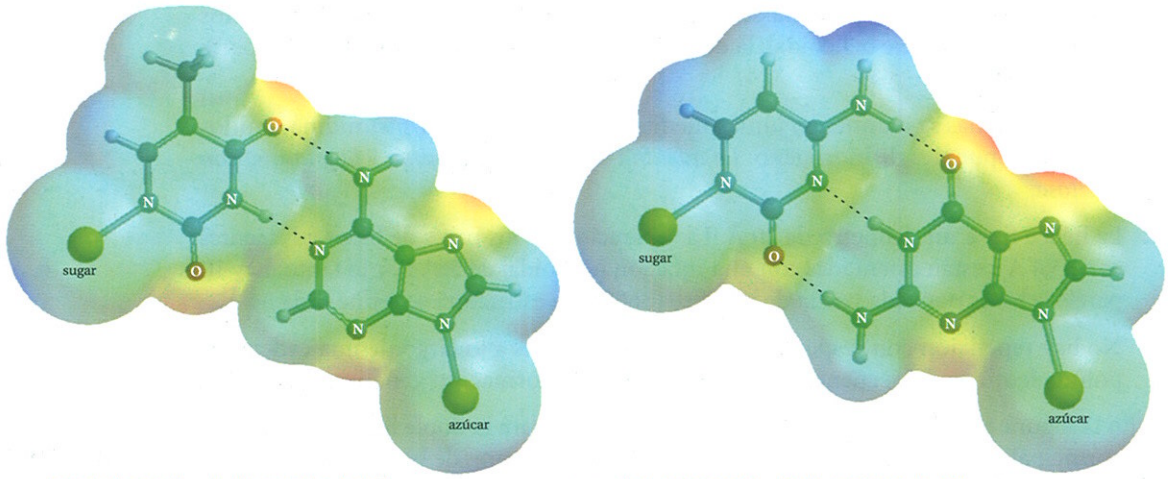
D = desoxirribosa
P = fosfato
A = adenina
T = timina
G = guanina
C = citosina



A═T pares con dos puentes de hidrógeno

G≡C pares con tres puentes de hidrógeno

FIGURA 18.4
Representación, con modelos y esquemática, de la doble hélice del ADN. Los modelos espaciales, a la izquierda, muestran claramente los pares de bases en el interior de la hélice, en planos perpendiculares al eje principal de la hélice. El dibujo central muestra la estructura de manera más esquemática e incluye las dimensiones de la doble hélice. A la derecha se presenta un método esquemático para mostrar el apareamiento de bases de las dos cadenas.



(a) par de bases T—A (2 puentes de H) (b) par de bases C—G (3 puentes de H)

FIGURA 18.5
Mapas de potencial electrostático, ilustrando los puentes de hidrógeno entre la timina y la adenina (a) y la guanina y la citosina (b). Los oxígenos son rojos, y los nitrógenos son azules.

Como se sabe, aunque el modelo de Watson-Crick para la doble hélice es correcto, está muy simplificado. Actualmente se pueden clasificar las configuraciones helicoidales del ADN en tres familias principales, que reciben el nombre de formas A, B y Z. El ADN-B, que es la forma predominante, es la hélice regular, hacia la derecha, de Watson y Crick, en donde los pares de bases se localizan, principalmente, perpendiculares al eje de la hélice. En la forma A, los pares de bases pueden estar inclinados un máximo de 20° con respecto al eje helicoidal, y los anillos de los azúcares se localizan de manera diferente de como se encuentran en la forma B. En la forma Z, se puede observar una rotación de 180° de algunas de las bases, en torno al eje glicosídico C—N, lo que da como resultado la hélice hacia la *izquierda*.

La conformación en particular que adopta una molécula de ADN depende, en parte, de su secuencia de bases. Por ejemplo, el ADN sintético que se obtiene al alternar las unidades púricas y las pirimidínicas tiene conformaciones diferentes que los ADN que se obtienen a partir de bloques de bases pirimidínicas. También se han observado puentes de hidrógeno, formados por los pares A—T y G—C, diferentes a los que habían observado originalmente Watson y Crick.

Estos detalles en la estructura del ADN conducen a moléculas de ADN con dobleces, que forman vueltas muy cerradas, enroscadas, con dobleces de una sola cadena e incluso con formas cruzadas, en las cuales los puentes de hidrógeno dentro de la misma cadena forman una doblez hacia afuera de la doble hélice. Estos cambios estructurales le confieren flexibilidad a la forma en que las moléculas de ADN son capaces de reconocer e interactuar con otros componentes celulares para llevar a cabo sus funciones*.

18.9 La replicación del ADN

La gran ventaja del modelo de la doble hélice para el ADN fue que sugirió, de manera inmediata, las bases moleculares para la transmisión de la información de una generación a otra: la replicación del ADN. En 1954, Watson y Crick propusieron que, cuando se separan las dos cadenas de la doble hélice, se sintetiza una nueva cadena complementaria a partir de los nucleótidos celulares, utilizando una cadena como molde para la otra. Este proceso se describe, de manera esquemática, en la Figura 18.6.

El proceso en el cual las moléculas de ADN hacen réplicas de si mismas se llama **replicación del ADN.**

A pesar de que la **replicación** pueda parecer sencilla en principio, en la práctica es un proceso complejo. Los nucleótidos deben estar presentes como trifosfatos (no como monofosfatos), una enzima (ADN-polimerasa) adiciona los nucleótidos para formar

*Para un artículo excelente y de fácil lectura, véase J. K. Barton *Chem. and Eng. News.* **1988**, Sep. 26, pp. 30-42.

una primera cadena, otra enzima (ADN-ligasa) une las cadenas de ADN, hay lugares específicos en los cuales la replicación empieza y se detiene. El conocimiento sobre los detalles de este proceso ha aumentado considerablemente desde que se propuso el modelo de la doble hélice, hace más de cuatro décadas.

Un avance que ha revolucionado el estudio y análisis de los genes es la invención, a mediados de los ochenta, de la técnica de la **cadena de reacción polimerizada** (**CRP**), descubierta por Kary Mullis. La técnica de CRP es una modificación del proceso natural de la replicación del ADN, que hace posible la ampliación (producción de muchas copias) de una secuencia de ADN específico. En principio, el ADN se separa en dos cadenas por calentamiento, cortando completamente los oligonucleótidos "primarios", que se combinan con las cadenas simples para marcar los dos finales de la secuencia deseada, y la polimerasa *taq* (una polimerización de la enzima del ADN que es estable a altas temperaturas) es utilizada para unir los nucleótidos apropiados para la secuencia adecuada*. Treinta de los 60 ciclos de este proceso, que han sido automatizados y pueden llevarse a cabo en un reactor, producen millones de copias de la secuencia específica del ADN en menos de un día. ¡El CRP se puede usar para ampliar una secuencia de ADN a partir de una muestra tan pequeña como una molécula de ADN! La ampliación del CRP ya ha encontrado aplicaciones útiles en diversas áreas, como en la huella dactilar del ADN (p. 531), el mapa genético, la detección de mutaciones genéticas, la monitorización de las terapias para el cáncer y los estudios de evolución molecular.

La **cadena de reacción polimerizada (CRP)** es una técnica para fabricar muchas copias de una secuencia específica de ADN.

Antes de analizar el papel del ADN en la síntesis de las proteínas, primero se tiene que estudiar otro tipo de ácido nucleico, el ARN, que tiene un papel clave en este proceso.

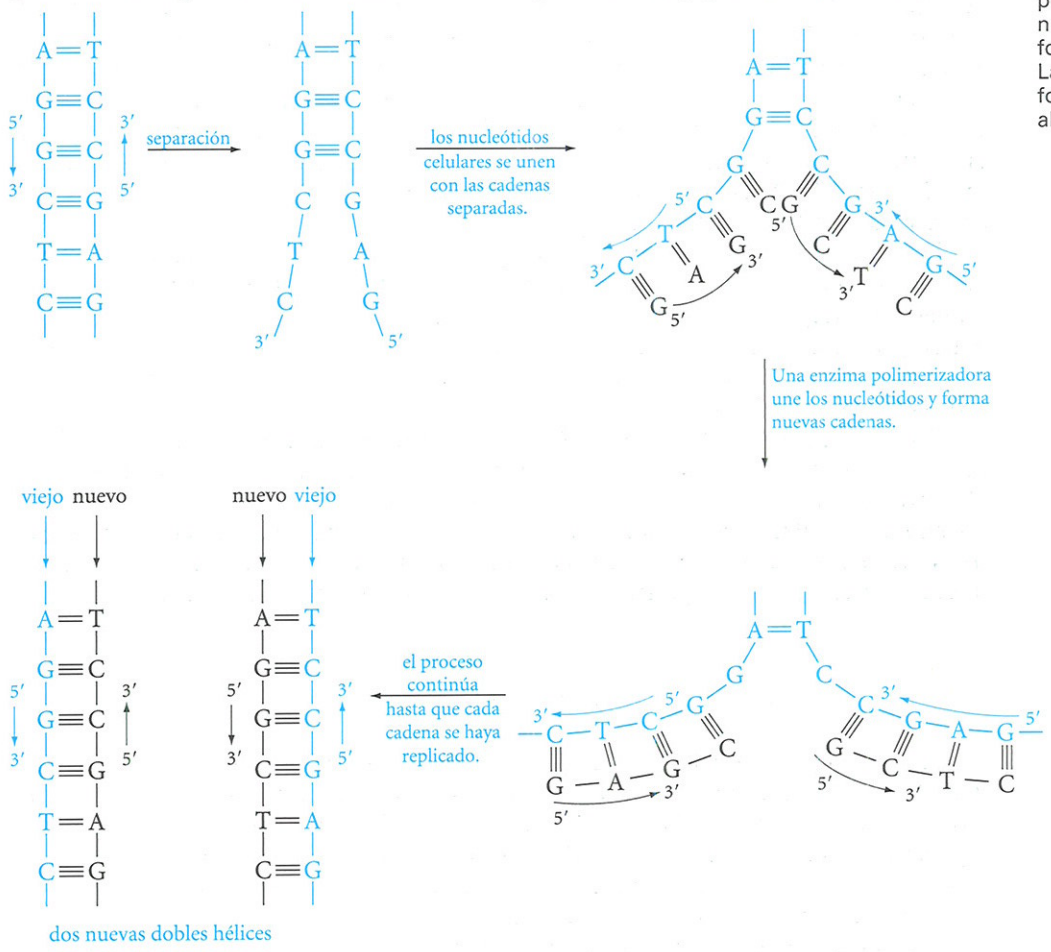


FIGURA 18.6

Representación esquemática de la replicación del ADN. Conforme se va separando la doble hélice, los nucleótidos celulares se unen con las cadenas separadas según las reglas del apareamiento de las bases. Una enzima polimerizadora une los nucleótidos entre sí para formar una nueva cadena. Las dos nuevas cadenas se forman desde el extremo 5′ al extremo 3′.

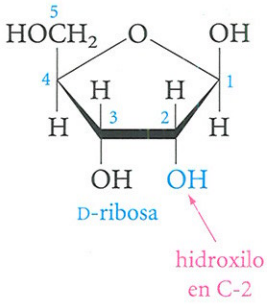
*Para una descripción más detallada de la técnica del CRP, revise J. D. Watson, M. Gilman, J. Witkowski y M. Zoller, *Recombinant DNA*, 2da. ed., Nueva York, W. H. Freeman and Co., 1992, Capitulo 6.

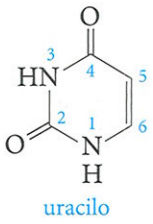
18.10 Ácidos ribonucleicos; ARN

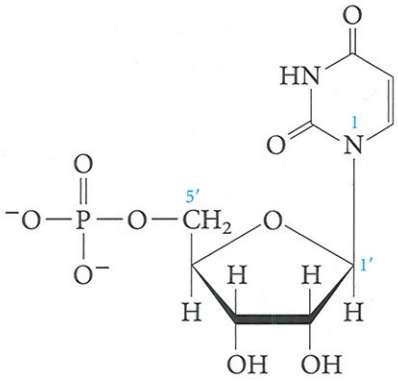
Los **ácidos ribonucleicos (ARN)** contienen el azúcar D-ribosa y la base uracilo en lugar de la timina. La mayoría de las moléculas de ARN tienen una sola rama.

Los **ácidos ribonucleicos** (ARN) se diferencian del ADN en tres características importantes: (1) el azúcar en la D-ribosa; (2) el uracilo reemplaza a la timina como una de las cuatro bases heterocíclicas, y (3) la mayoría de las moléculas del ARN tienen una sola rama, a pesar de que se pueden encontrar regiones helicoidales, a través de la doblez de la cadena consigo misma.

El azúcar del ARN, la D-ribosa, difiere del azúcar del ADN en que tiene un grupo hidroxilo en C-2. Por lo demás, los nucleótidos y los nucleósidos del ARN son semejantes a los del ADN.







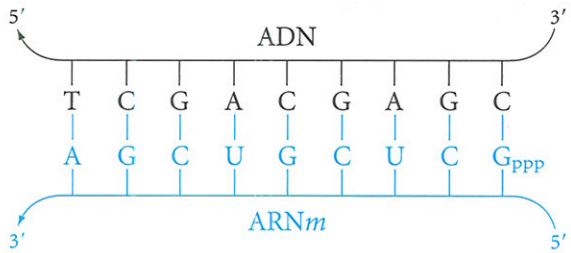
El uracilo difiere de la timina únicamente en que carece del grupo metilo en C-5. Al igual que la timina, forma los nucleótidos a través del N-1, y se nombran de manera similar a los que se presentan en la Tabla 18.1. Para la abreviatura de estos nombres se elimina la d (que designa la desoxirribosa) ya que el azúcar es la ribosa.

PROBLEMA 18.6 Dibuje la estructura completa de:

a. AMP.
b. UGC, que es el trinucleótido del ARN (escrito desde 5' hasta 3').

El **ARN mensajero (ARN*m*) transcribe** el código genético proveniente del ADN y es el molde para la síntesis de las proteínas.

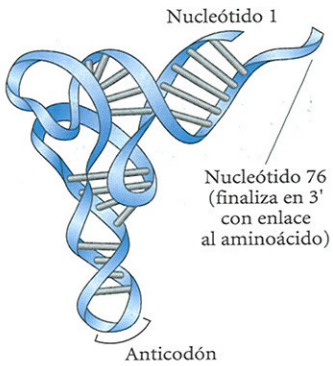
Las celulas contienen tres tipos principales de ARN. El **ARN mensajero (ARN*m*)** interviene en la **transcripción** del código genético y es el molde para la síntesis de proteínas. Hay un ARN*m* específico para cada proteína que se sintetiza en las células. Las secuencias de las bases del ARN*m* es complementario a la secuencia de las bases de una sola cadena del ADN, con U reemplazando a T como el complemento de A.



La transcripción procede en dirección de 3′ hacia 5′ a lo largo del molde del ADN. Es decir, la cadena de ARN*m* crece a partir de su extremo 5′. El nucleótido terminal en 5′ del ARN*m* generalmente se encuentra como trifosfato y no como monofosfato, y por lo común es pppG o pppA. Para la transcripción es esencial una enzima que recibe el nombre de ARN-polimerasa. Generalmente, sólo se transcribe una de las cadenas del ADN. Esta cadena contiene la secuencia de las bases, que reciben el nombre de *sitios promotores*, que inician la transcripción. También contiene algunas secuencias de terminación, que señalan el termino de la transcripción.

En el extremo 3′ del ARN*m*, hay por lo general una secuencia de 200 unidades de nucleótidos sucesivos, aproximadamente, de la misma base, que es la adenina. Esta secuencia se utiliza para el transporte del ARN*m* desde el núcleo celular hacia los *ribosomas*, que son las estructuras celulares en donde se sintetizan las proteínas.

El **ARN de transferencia (ARN*t*)** *conduce a los aminoácidos de forma activada hacia los ribosomas para la formación de un enlace peptídico*, en la secuencia que determina un molde de ARN*m*. Hay, por lo menos, un ARN*t* para cada uno de los 20 aminoácidos. Las moléculas del ARN de transferencia son relativamente pequeñas, en comparación con los ácidos nucleicos, ya que tienen entre 70 y 90 unidades de nucleótidos. Cada ARN*t* tiene una secuencia de tres bases, C—C—A, en el extremo del hidroxilo en 3′, en donde se une al aminoácido en forma de un éster. Cada ARN*t* tiene también una **vuelta de anticodón** alejada del sitio de unión del aminoácido. Esta vuelta contiene siete nucleótidos, tres de los cuales son complementarios del código de tres bases del ARN*m*, para un aminoácido en particular.



El **ARN de transferencia (ARN*t*)** conduce a los aminoácidos hacia los ribosomas para formar los enlace peptídicos. Cada ARN*t* tiene una **vuelta de anticodón** con tres pares de bases que complementan a los tres pares de bases en el código de un ARN*m* para un aminoácido específico.

El tercer tipo de ARN es el **ARN ribosomal (ARN*r*)**. Representa alrededor del 80% del ARN celular total (ARN*t* = 15%, ARN*m* = 5%) y es el componente principal de los ribosomas. Su peso molecular es muy grande, y cada molécula puede contener varios miles de unidades de nucleótidos.

El ochenta por ciento del ARN celular es el **ARN ribosomal (ARN*r*)**, que es el principal componente de los ribosomas.

Hasta hace poco se creía que todas la enzimas eran proteínas. Pero este dogma de la bioquímica se ha desechado recientemente con el descubrimiento de que algunos tipos de ARN pueden actuar como catalizadores biológicos. Se pueden cortar, empalmar y ensamblar ellos mismos, sin el auxilio de las enzimas convencionales. El descubrimiento* de las **ribozimas**, como se les ha llamado, ha tenido un gran impacto en las teorías sobre el origen de la vida. La pregunta importante era: ¿Qué fue primero en el origen de la vida, las proteínas o los ácidos nucleicos? Las proteínas podrían ser enzimas y catalizar las reacciones necesarias para la vida, pero no podrían almacenar información genética. Se pensaba que lo contrario podría ser cierto para los ácido nucleicos. Pero, con el descubrimiento de la actividad catalítica de algunos tipos de ARN, parece cierto que, hace 4.000 millones de años, la tierra era un mundo de ARN, en el cual las moléculas de ARN efectuaban todos los procesos de la vida, sin la ayuda de las proteínas o del ADN, a pesar de que este último es el que contiene el código genético.

Las **ribozimas** son moléculas de ARN que funcionan como enzimas.

18.11 El código genético y la biosíntesis de proteínas

No es parte del objetivo de este libro dar una explicación detallada con respecto al código genético, cómo se entendió y cómo se deben insertar cientos de tipos de macromoléculas para traducir dicho código hasta la síntesis de una proteína. Pero sí se pueden abordar algunos de los conceptos principales.

*Sidney Altman (Universidad de Yale) y Thomas R. Cech (Universidad de Colorado) recibieron el premio Nobel de química en 1989 por este descubrimiento.

El **código genético** es la relación entre la secuencia de las bases en el ADN y la secuencia del aminoácido en la proteína. Una secuencia de tres bases localizada en el ARN*m*, llamada **codón,** corresponde a un aminoácido.

El **código genético** es la relación que hay entre la secuencia de bases del ADN, o una transcripción del ARN, y la secuencia de aminoácidos de una proteína. Una secuencia de tres bases, que recibe el nombre de codón, corresponde a un animoácido. Debido a que hay cuatro bases en el ARN (A, G, C y U), hay $4 \times 4 \times 4 = 64$ codones posibles. Sin embargo, solamente hay 20 aminoácidos comunes en las proteínas. Cada codón corresponde sólo a un aminoácido, pero el código está *degenerado;* es decir, *algunos codones diferentes pueden corresponder al mismo aminoácido*. De los 64 codones, 3 codifican para una "terminación" (UAA, UAG y UGA). Cada uno determina que se ha completado la síntesis de una proteína en particular. Un codón AUG, tiene una función doble. Es el codón iniciador, pero vuelve a aparecer una vez se ha iniciado la proteína, y codifica para el aminoácido metionina. El código completo se resume en la Tabla 18.2.

¿Cómo se resolvió el código genético? El primer experimento exitoso lo realizó Marshall Nirenberg en 1961 (premio Nobel en 1968). Nirenberg adicionó un ARN sintético, poliuridina (un ARN en el cual todas las bases son uracilo), a una célula libre del sistema para la síntesis de proteínas, pero que contenía todos los aminoácidos. Encontró un gran incremento en la incorporación de la fenilalanina en los polipéptidos resultantes. Debido a que el único codón presente en la poliuridina es UUU, debe ser el codón para la fenilalanina. De manera similar, la poliadenosina condujo a la síntesis de polilisina, y la policitidina condujo a la poliprolina. Así, AAA ≡ Lys y CCC ≡ Pro. Más tarde se encontró que otros polirribonucleótidos con una secuencia repetitiva conocida producían otros polipéptidos con una secuencia repetitiva de aminoácidos, de esta manera se resolvió en código genético.

TABLA 18.2 EL CÓDIGO GENÉTICO; CONVERSIÓN DE LOS CODONES EN AMINOÁCIDOS

Primera base (extremo 5′)	Segunda base	Tercera Base (extremo 3′) *U*	*C*	*A*	*G*
U	U	Phe	Phe	Leu	Leu
	C	Ser	Ser	Ser	Ser
	A	Tyr	Tyr	Stop	Stop
	G	Cys	Cys	Stop	Trp
C	U	Leu	Leu	Leu	Leu
	C	Pro	Pro	Pro	Pro
	A	His	His	Gin	Gin
	G	Arg	Arg	Arg	Arg
A	U	Ile	Ile	Ile	Met (inicio)
	C	Thr	Thr	Thr	Thr
	A	Asn	Asn	Lys	Lys
	G	Ser	Ser	Arg	Arg
G	U	Val	Val	Val	Val
	C	Ala	Ala	Ala	Ala
	A	Asp	Asp	Glu	Glu
	G	Gly	Gly	Gly	Gly

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

El genoma humano

Cada célula de un organismo viviente, generalmente, contiene el mismo ADN. Este cianotipo genético se condensa en unos paquetes herméticamente sellados llamados *cromosomas*. Algunas de las secuencias básicas del ADN proveen el código necesario para que una célula sea sintetizada en una proteína específica que realiza una función biológica. Esta secuencia es llamada *gen*. Otra secuencia de bases encontrada en los cromosomas simplemente separa los genes unos de otros. Esta secuencia de bases pares es llamada *ADN intergenético*. El ensamblaje total de los genes y del ADN intergenético es llamado genoma celular.

Unos 10 años antes de la entrada del siglo XXI, un programa de enorme magnitud fue desenterrado —¡la secuenciación de todo el genoma humano! En el año 2001, el Consorcio Internacional de la Secuenciación del Genoma Humano* y científicos provenientes de Celera Genomics** publicaron independientemente "las primeras secuencias" del genoma humano. Estos informes proveen un cianotipo para un 85 o 90% del genoma humano, y muchos de los vacíos han sido rellenados.

Lo que se ha aprendido está lejos del alcance de este libro, pero hay unos pocos datos interesantes. Hay aproximadamente 3,2 billones de pares de bases en el genoma. Si compara su genoma con el de otro humano, se podría identificar en un 99,9% de las veces. Así, solo un pequeño número de pares de bases diferentes son responsables de la gran heterogeneidad que aparece en los humanos. Finalmente, ¡se cree que el genoma contiene entre 26.000 y 40.000 genes!

Las aplicaciones del genoma humano a la investigación en los campos de la medicina y la biología están realmente empezado a descubrirse. Por ejemplo, la información proveniente del genoma humano ha sido usada previamente para encontrar enzimas que juegan un papel importante en el desarrollo del asma, desordenes neuronales, mal de Alzheimer y otras enfermedades humanas. Desde el desarrollo de los inhibidores de las enzimas que dan acceso a medicamentos para su uso (revise *Unas palabras acerca de...* Prostaglandinas, aspirinas y dolor y *Unas palabras acerca de...* Los ácidos nucleicos y los virus, que se muestra a continuación), la información que proyecta el genoma humano es siempre proporcionada a los químicos médicos con nuevos "objetivos" para el desarrollo de nuevas medicinas. Parece que la secuenciación del genoma humano tiene un gran alcance científico y unas consecuencias sociales que solo se aclararán en las décadas venideras.

*Revise *Nature*, **2001**, *409*, 860.

Revise *Science*, **2001, *291*, 1304.

EJEMPLO 18.3

Se preparó un polirribonucleótido a partir de tetranucleótido UAUC. Cuando se sometió a las condiciones para la síntesis de los péptidos, se obtuvo el polipéptido $(Tyr—Leu—Ser—Ile)_n$. ¿Cuáles son los codones para estos cuatro aminoácidos?

SOLUCIÓN El polirribonucleótido debe tener la secuencia

$$\underline{UAUC}\,\underline{UAUC}\,\underline{UAUC}\cdots$$

Si se divide la cadena en codones, se obtendrá

UAU—CUA—UCU—AUC ··· } esta secuencia se repite
Tyr—Leu—Ser—Ile ··· }

De esta forma se revela el significado de los nuevo cuatro codones.

PROBLEMA 18.7 Un polinucleótido hecho a partir del dinucleótido UA resultó ser $(Tyr—Ile)_n$. ¿Cómo puede esto confirmar los resultados del Ejemplo 18.3? ¿Cuál es la información nueva que proporciona este experimento?

UNAS PALABRAS ACERCA DE...

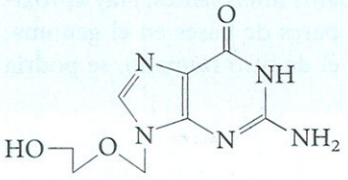
Los ácidos nucleicos y los virus

Las infecciones virales —desde la influencia del resfriado común hasta las más delicadas como el herpes y el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)— representan aproximadamente el 60% de las enfermedades, mientras que las infecciones bacterianas representan el 15%. Desde la década de los cuarenta, los químicos han desarrollado toda clase de antibióticos muy efectivos (sulfas, penicilinas, tetracíclicas, entre otros) que son útiles para las infecciones bacterianas; pero el avance de los agentes antivirales es mucho más lento y más difícil. ¿Por qué es así y qué esperanza tenemos de combatir las infecciones virales?

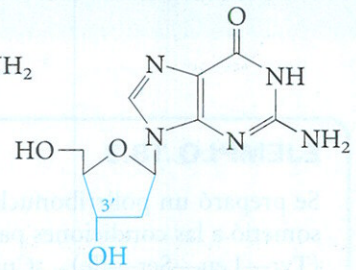
El problema es la selectividad. Cualquier fármaco debe matar *selectivamente* las células patógenas en presencia de otras vivas. Afortunadamente, hay grandes diferencias bioquímicas entre el metabolismo de las bacterias y el de las células de los mamíferos, lo que permite lograr la selectividad; de esta manera, se han desarrollado antibióticos seguros. Los virus representan un problema más difícil debido a que durante su ciclo de replicación, se incorporan, tanto física como funcionalmente, a las células del anfitrión, por lo que se deben encontrar características bioquímicas que permitan atacar selectivamente al virus sin dañar al anfitrión.

Los virus son extremadamente pequeños; consisten en una capa proteínica que rodea un centro de ácido nucleico. Este centro tiene toda la información genética para su reproducción. Sin entrar en detalles, hay dos clases de virus, en los que el ácido nucleico puede ser ADN (los virus del herpes) o bien ARN (los virus de la gripe y el VIH, que es el virus de inmunodeficiencia adquirida responsable del SIDA). Cuando los virus infectan una célula del anfitrión, primero se unen a la membrana de dicha célula, después penetran la membrana y se despojan de su capa proteínica; de esta forma el ácido nucleico viral se introduce en el núcleo de las células del anfitrión, en donde se replica. Entonces, el nuevo ácido abandona el núcleo y se combina con las proteínas estructurales para formar nuevos virus, los cuales salen de la célula. La maquinaria metabólica normal de la célula se ve invadida y forzada a producir los componentes virales, en lugar de producir los propios. En cierta forma, las células del anfitrión se convierten en una fabrica de virus.

Cualquiera de estos pasos (desde la unión con la membrana hasta la salida final) son el objetivo de interferencia del agente antiviral. Una forma, por ejemplo, consiste en diseñar una molécula muy parecida a los nucleósidos del ADN, pero lo suficientemente diferente para causar un impedimento en el esquema de síntesis del ADN. Un ejemplo de un agente antiviral exitoso, basado en esta idea, lo constituye el avoclir 9-(2-hidroxietoxi-metil-guanina (ACV)), que desarrollaron Gertrude B. Elion* y sus colaboradores en los laboratorios Wellcome Research (Carolina del Norte). Como puede observarse, el ACV se parece a uno de los nucleósidos naturales, la 2′-desoxiguanosina, de la que difiere solamente (pero es muy importante) en la falta de la parte de la porción de azúcar de la molécula (se muestra en color).



ACV



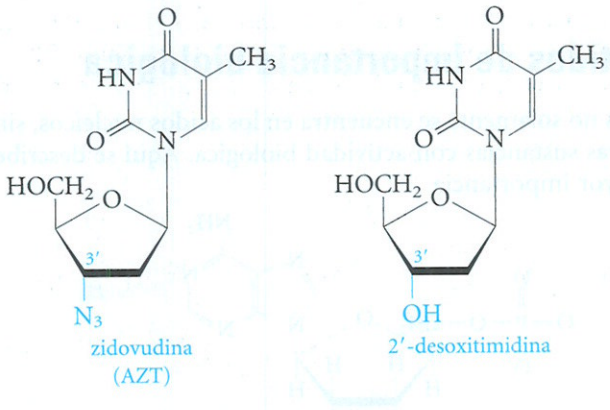
2′-desoxiguanosina

El código genético es universal para todos los organismos sobre la tierra y ha permanecido invariable a través de todos los años de la evolución. Imagínese si se hubiera cambiado el "significado" de un codón. El resultado consistiría en un cambio en la secuencia de los aminoácidos para la mayoría de las proteínas sintetizadas por un organismo. Muchos de los cambios serían indudablemente desventajosos. Por esto hay una fuerte selección natural en contra de los cambios en el código. Recientemente se ha demostrado, a partir de análisis estadístico de los ARN*t*, que el código genético no puede tener más de 3,8 (±0,6) miles de millones de años, por lo que no puede tener más años, aunque sí los mismos, que nuestro planeta*.

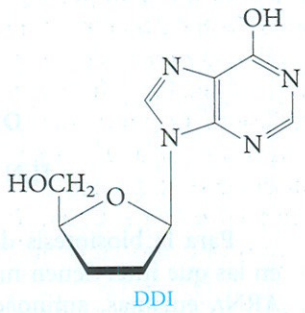
*Manfred Eigen (premio Nobel en 1967) y colaboradores, *Science*, **1989**, *244*, 673-679.

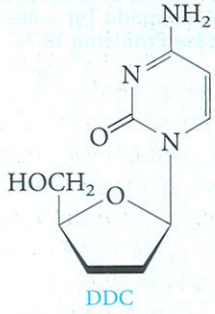
El ACV es efectivo contra el virus del herpes simple (VHS). Se utiliza clínicamente desde 1980, con lo que se ha logrado disminuir el dolor y salvar vidas. Tiene especial utilidad en el tratamiento del herpes genital. Funciona mediante la interferencia selectiva de, por lo menos, dos procesos catalizados enzimáticamente, que son esenciales en la reproducción viral. También, si llega a incorporarse al ADN, actúa como finalizador de la cadena debido a que carece del grupo hidroxilo en 3′, el cual es esencial para unirse a la siguiente unidad de nucleótido.

El SIDA, otra enfermedad que se transmite por medio de un virus, se ha convertido en una epidemia de proporciones mundiales**. Muchos nucleósidos análogos han sido aprobados como fármacos para tratar a los individuos infectados con VIH. El más utilizado es el *zidovudina* (o *AZT*, 3′-azido-3′-desoxitimina), que es un análogo del nucleósido de ADN, 2′-desoxitimidina.



Otros dos nucleósidos que se utilizan para el tratamiento del SIDA son *didanosina* (*DDI*, 2′,3′-didesoxiinosina) y *zalcitabina* (*DDC*, 2′,3-didesoxicitidina). Muchos otros compuestos están en experimentación clínica.





El AZT, así como otros nucleósidos, interfiere con la transcriptasa, la enzima que utiliza el VIH para transcribir su genoma de ARN en una copia del ADN. La enzima confunde e incorpora el fármaco en lugar del nucleótido natural, en la cadena de ADN en crecimiento, entonces dicho crecimiento se detiene debido a que no está presente el grupo OH en la posición 3′ (en su lugar encuentra un grupo azida o un hidrógeno). Sin embargo, el AZT está lejos de ser el fármaco ideal, debido a su toxicidad sobre la médula espinal (que es donde se producen las células sanguíneas). Además, el virus del SIDA se vuelve resistente hacia los fármacos, de modo que todavía hay una gran necesidad de nuevos métodos terapéuticos.

*Gertrude B. Elion, George Hitchings y James Black compartieron el premio Nobel en psicología y medicina en 1988.

Para una apreciación de las recientes estrategias para la prevención y el tratamiento del SIDA, revise *Scientific American* **1998, *279*(1), 81-105.

PROBLEMA 18.8 Las mutaciones (causadas por la radiación, por agentes que causan cáncer y por otros medios) pueden hacer que se reemplace una base por otra o bien que se adicione o se borre una base. ¿Qué le sucedería a una proteína si la secuencia de UUU mutara a la UCU? ¿Cuál es la ventaja del código genético que tenga codones invariables?

En la biosíntesis de las proteínas se utiliza el ARN*m* como un molde (Figura 18.7). Cada aminoácido está unido a su propio ARN*t*, y es conducido hacia el ARN*m*, en donde se une el anticodón del ARN*t* con el codón del ARN*m* a través de puentes de hidrógeno. Entonces, las enzimas juntan a los aminoácidos, los separan de sus respectivos ARN*t* y separan los ARN*t* de los ARN*m*, de manera que el proceso se puede repetir.

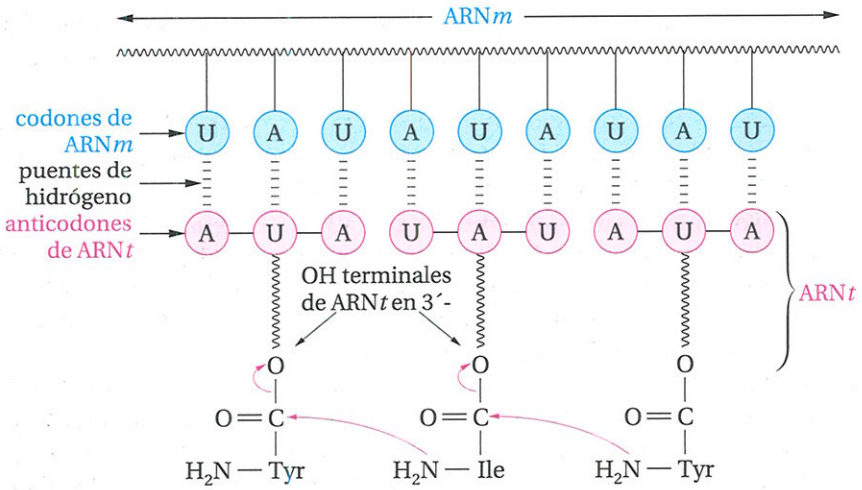
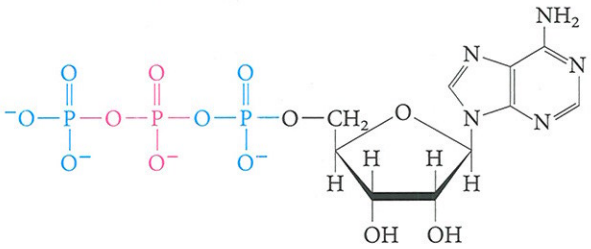


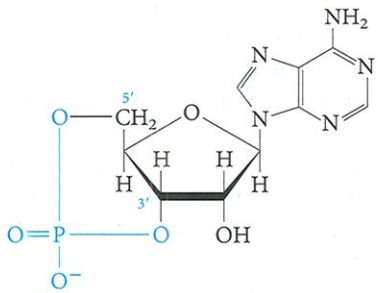
FIGURA 18.7
Representación esquemática de la biosíntesis de proteínas. El grupo amino de un aminoácido (Ile) desplaza al grupo carboxilo de otro aminoácido (Tyr) del grupo 3′- hidroxi terminal de su ARN*t* (AUA). Esto continúa a lo largo del molde de ARN*m*. En el ejemplo se producirá la unidad del tripéptido Tyr —Ile—Tyr (véase Problema 18.7).

Para la biosíntesis de las proteínas se requiere la coordinación de las reacciones en las que intervienen muchas clases de moléculas. Dichas moléculas incluyen ARN*m*, ARN*t*, enzimas, aminoácidos, fosfato y muchas otras. A pesar de los requisitos, este proceso tan complejo se efectúa a una velocidad muy alta. Se ha calculado que una proteína tiene alrededor de 150 aminoácidos que se pueden construir biosintéticamente en menos de un minuto. Al comparar esto con la síntesis de péptidos en fase sólida (Sección 17.12), que se considera eficiente para ser un procedimiento de laboratorio, se ve que los químicos tiene un largo camino si quieren imitar a la naturaleza.

18.12 Otros nucleótidos de importancia biológica

La estructura de los nucleótidos no solamente se encuentra en los ácidos nucleicos, sino que forma parte de algunas otras sustancias con actividad biológica. Aquí se describen algunas de esas especies de mayor importancia





3′,5′-monofosfato cíclico de adenosina
(AMP cíclico; AMPc)

El nucleótido **adenosina**, en sus diferentes formas, juega un papel muy importante en muchos procesos biológicos.

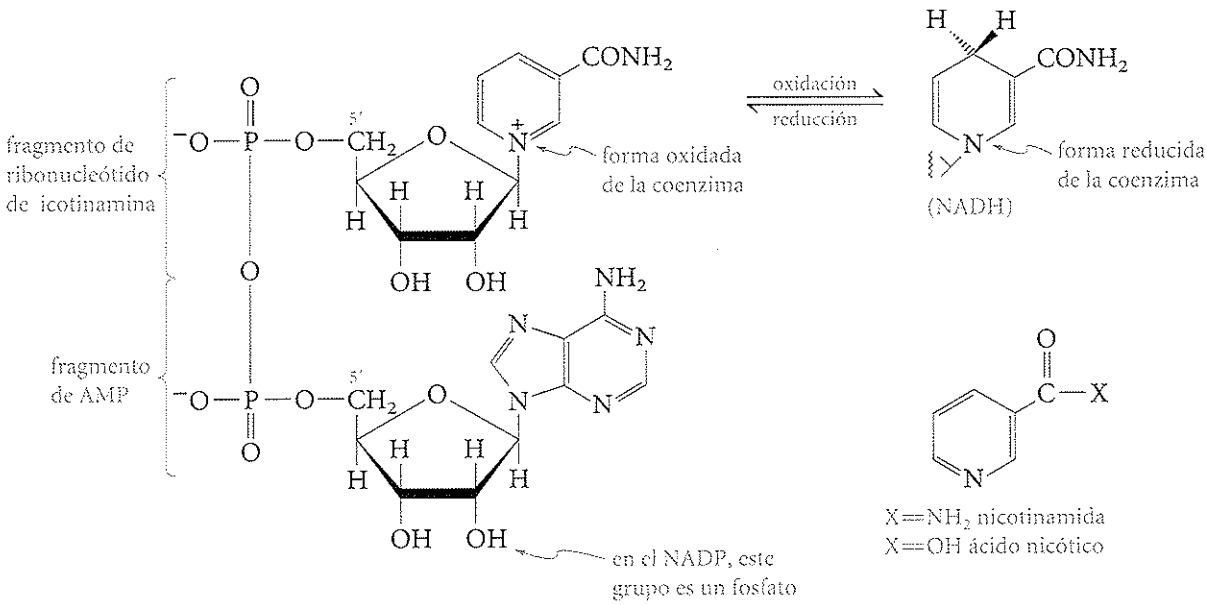
La **adenosina** existe en varias formaciones fosfatadas diferentes. El 5′-*mono*fosfato, *di*fosfato y *tri*fosfato, así como el 3′,5′-monofosfato cíclico, son intermediarios claves en muchos procesos biológicos.

El ATP contiene dos enlaces de anhídrido fosfórico y requiere de una gran energía para hidrolizar el ATP hasta ADP y luego hasta AMP. Con frecuencia, estas reacciones proporcionan la energía para otras reacciones biológicas.

El AMP cíclico es el mediador en la actividad de ciertas hormonas. Cuando una hormona que está fuera de una célula interacciona con el sitio del receptor de la membrana celular, puede estimular la síntesis de AMP*c* dentro de la célula. A su vez, el AMP*c* actúa *dentro de* la célula y regula algún proceso biológico. De esta manera, no es necesario que una hormona penetre en la célula para ejercer su efecto.

El **dinucleótido de nicotinamina y adenina (NAD)** y el **dinucleótido de flavina y adenina (FAD)** son dos coenzimas que están envueltas en muchas reacciones de óxido reducción biológicas.

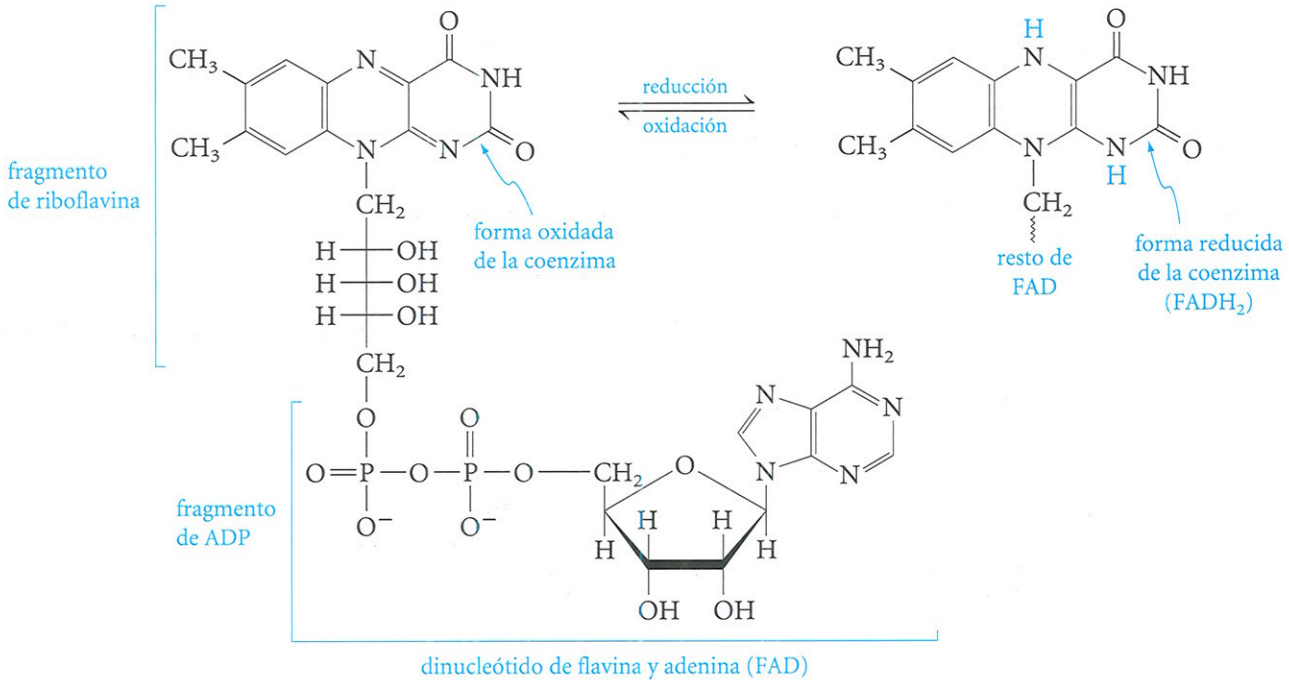
Cuatro coenzimas importantes contienen nucleótidos como parte de sus estructuras. Ya se ha mencionado la *coenzima A* (su estructura se encuentra en p. 311), que contiene ADP como parte de su estructura. Es un agente biológico transmisor del grupo acilo y tiene un papel importante en el metabolismo de las grasas. El **dinucleótido de nicotinamina y adenina (NAD)** es una coenzima que deshidrogena los alcoholes hasta aldehídos o cetonas, o bien hace el proceso contrario: reduce los grupos carboxilo hasta alcoholes. Consiste en dos nucleótidos unidos a través del grupo hidroxilo en 5′ de cada unidad de ribosa.



dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)

Cuando el NADP (un éster de fosfato del NAD) oxida un alcohol hasta un compuesto carbonílico, el anillo de piridina de la parte de nicotinamina de la coenzima se reduce hasta una dihidropiridina y forma NADPH. Cuando el NADPH reduce un compuesto carbonílico hasta un alcohol ocurre el proceso contrario. El ácido nicotínico es una vitamina B, que se necesita para la síntesis de esta coenzima. Su deficiencia causa la enfermedad llamada pelagra.

El dinucleótido de flavina y adenina (FAD) es una coenzima de color amarillo que interviene en muchas reacciones biológicas de oxidación-reducción. Consiste en una parte de riboflavina (vitamina B_2) unida al ADP. La forma reducida tiene dos hidrógenos unidos a la parte de riboflavina.



La **vitamina B_{12}** es esencial para la maduración y el desarrollo de los glóbulos rojos sanguíneos, que contienen un nucleótido. La **coenzima B_{12}** contiene un ribonucleótido que contiene la base **5,6-dimetilbencimidazol.**

La **vitamina B_{12}** (cobalamina), que es esencial para la maduración y el desarrollo de los glóbulos rojos sanguíneos, es una molécula que incluye un nucleótido como parte de su estructura (Figura 18.8). La **coenzima B_{12}** con la que se relaciona contiene una segunda unidad de nucleótido como parte de su estructura. Ambas moléculas tienen un átomo central de cobalto rodeado por una molécula macrocíclica que contiene cuatro nitrógenos, semejante a una porfirina (véase *Unas palabras acerca de...* Las porfirinas en p. 400). El cobalto presenta dos ligandos adicionales unidos a él, por arriba y por debajo del plano principal de los anillos que contienen nitrógeno. Uno de esos ligandos es un ribonucleótido de **5,6-dimetilbencimidazol**, que es una base poco común. El otro ligamento es un grupo cianuro en la vitamina y 5-desoxiadenosilo, en la coenzima. En cada caso se forma un enlace carbono-cobalto. En las reacciones catalizadas por la coenzima B_{12}, generalmente interviene el reemplazo del grupo Co—R por un grupo Co—H.

La vitamina B_{12}, que sintetiza algunos microorganismos, no puede ser sintetizada por los humanos, por lo que debe ingerirse regularmente. Sólo se requieren cantidades muy pequeñas, pero su deficiencia puede causar anemia perniciosa.

La vitamina B_{12}, con su extraordinario orden de funcionalidad y quiralidad, es una de las moléculas más complejas que se han creado en un laboratorio orgánico. R.B. Woodward* y A. Eschenmoser y colaboradores completaron su síntesis en 1973.

*Roberts Burns Woodwarrd (Universidad de Harvard) recibió el premio Nobel de química en 1965 por sus contribuciones al "arte de la síntesis orgánica". Muchos químicos lo consideran el mejor exponente de su arte.

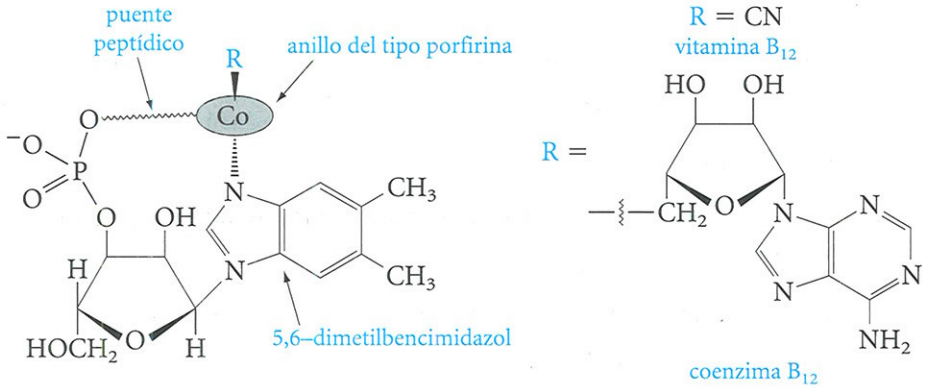


FIGURA 18.8
Representación esquemática de la vitamina B_{12} y de la coenzima B_{12}.

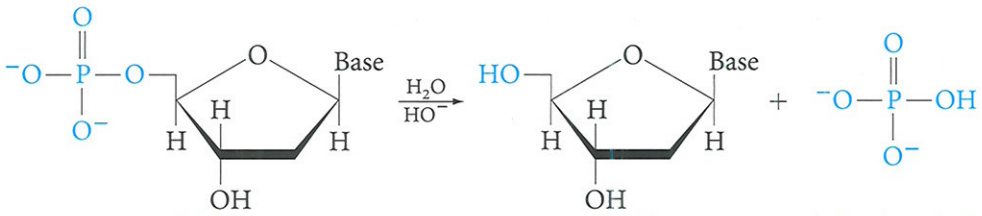
RESUMEN DE REACCIONES

1. Hidrólisis de los ácidos nucleicos (Sección 18.1)

$$\text{ADN} \xrightarrow[\text{enzima}]{H_2O} \text{nucleótidos} \xrightarrow[HO^-]{H_2O} \text{nucleósidos} \xrightarrow[H^+]{H_2O} \text{bases heterocíclicas} + \text{2-desoxirribosa}$$

El comportamiento del ARN es identico a del ADN, con la excepción de que se produce ribosa en lugar de 2-desoxirribosa.

2. Hidrólisis de nucleótidos (Sección 18.4)



PROBLEMAS ADICIONALES

Nucleósidos y nucleótidos: Nomenclatura y estructura

18.9 Escriba la fórmula estructural para un ejemplo de cada uno de los siguientes compuestos:

a. una base piridínica. **b.** una base púrica. **c.** un nucleósido. **d.** un nucleótido.

18.10 Examine las estructuras de la adenina y la guanina. ¿Se puede esperar que sus anillos seán planos o estén plegados? Explíquelo. ¿Qué se puede decir con respecto a las bases piridícas y timina?

18.11 Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los siguientes nucleósidos

a. citidina (a partir de β-D-ribosa y citosina).
b. desoxiadenosina (a partir de β-2-desoxi-D-ribosa y adenina).
c. uridina (a partir de β-D-ribosa y uracilo).
d. desoxiguanosina (a partir de β-2-desoxi-D-ribosa).

18.12 Escriba una ecuación para la hidrólisis completa del 5′-monofosfato de adenosina (AMP) hasta las partes que lo componen.

18.13 Con base en la Tabla 18.1, escriba la estructura de los siguientes nucleótidos:

a. 5′-monofosfato de guanosina. **b.** 5′-monofosfato de 2′-desoxitimidina.

Estructuras del ADN y del ARN

18.14 Dibuje las estructuras de las siguientes dinucleótidos derivados del ADN:

a. A—T. **b.** G—T. **c.** C—A.

18.15 Dibuje las estructuras de los siguientes dinucleótidos derivados del ARN:

a. A—U. **b.** G—U. **c.** A—C.

18.16 Suponga el tetranucleótido, derivado del ADN, A—A—T—C. ¿Qué productos se obtendrán cuando se hidroliza este tetranucleótido bajo cada una de las siguientes condiciones?

a. base. **b.** base, seguida de un ácido.

18.17 Dibuje las estructuras de las siguientes componentes del ARN:

a. UUU. **b.** UAA. **c.** GCA.

18.18 Dibuje una estructura donde se muestre el puente de hidrógeno entre el uracilo y la adenina, y compárela con la estructura entre la timina y la adenina (p. 526).

18.19 Un segmento de ADN contiene la siguiente secuencia de bases:

5′ A—A—G—C—T—G—T—A—C 3′

Dibuje la secuencia del segmento complementario y marque sus extremos 3′ y 5′.

18.20 Escriba el ARN*m* complementario del segmento de ADN que se presenta en el Problema 18.19 y señale sus extremos 3′ y 5′.

18.21 Suponga la siguiente secuencia de ARN*m*:

5′ A—G—C—U—G—C—U—C—A 3′

Mediante la forma esquemática, a la derecha de la Figura 18.4, dibuje el segmento de ADN de la doble hélice a partir de la cual se deriva dicha secuencia. Asegúrese de mostrar los extremos 5′ y 3′ de cada ramal.

18.22 Explique la consistencia de la estructura de la doble hélice del ADN con el análisis de de Chargraff para el contenido de purinas y piridinas de muestras de ADN proveniente de diferentes fuentes.

El código genético

18.23 El codón CAC corresponde al aminoácido histidina (His). ¿Cómo aparece este codón en el ramal del ADN, a partir del cual se transcribe? ¿Y la cadena complementaria? Asegúrese de mostrar los extremos 5′ y 3′.

18.24 Considere la Tabla 18.2. ¿Ocurriría algún cambio en la biosíntesis de la proteína resultante por mutación de la purina → purina en la tercera base de un codón? ¿Por una mutación pirimidina → pirimidina en la tercera base de un codón? De ocurrir algún cambio, descríbalo.

18.25 Según la Tabla 18.2, las mutaciones en la primera o en la segunda base de un codón, ¿resultan más o menos importantes que las mutaciones en la tercera base?

18.26 Una cadena del ARN*m* tiene la secuencia:

$$-^{5'}\text{CCAUGCAGCAUGCCAAACUAAUUAACUAGC}^{3'}-$$

¿Qué péptidos se podrían producir? (¡No olvide el comienzo y el final del codón!).

18.27 ¿Qué pasaría si se eliminara el primer U en la secuencia del Problema 18.26?

18.28 ¿Qué péptido se podría sintetizar a partir de la siguiente secuencia de ADN?

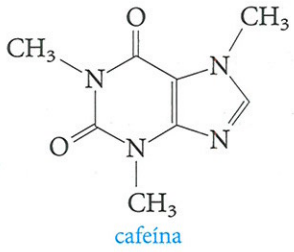
$$^{5'}\text{TTACCGTCTGCTGCCCCCCAT}^{3'}$$

Nucleótidos y nucleósidos biológicamente activos

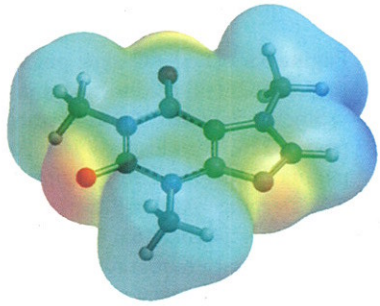
18.29 ¿Qué productos se podrían obtener por la hidrólisis completa del dinucleótido de nicotinamina y adenina (NAD)? Véase p. 543 para su estructura.

18.30 La UDP-glucosa es una forma activada de la glucosa que interviene en la síntesis del glicógeno. Es un nucleótido en el cual el C-1 de la α-D-glucosa se encuentra esterificado con el fosfato terminal de uridina (UDP). A partir de esta descripción, dibuje la estructura de la UDP-glucosa.

18.31 La **cafeína,** el alcaloide estimulante del café y del té, es una purina con la siguiente fórmula:



cafeína

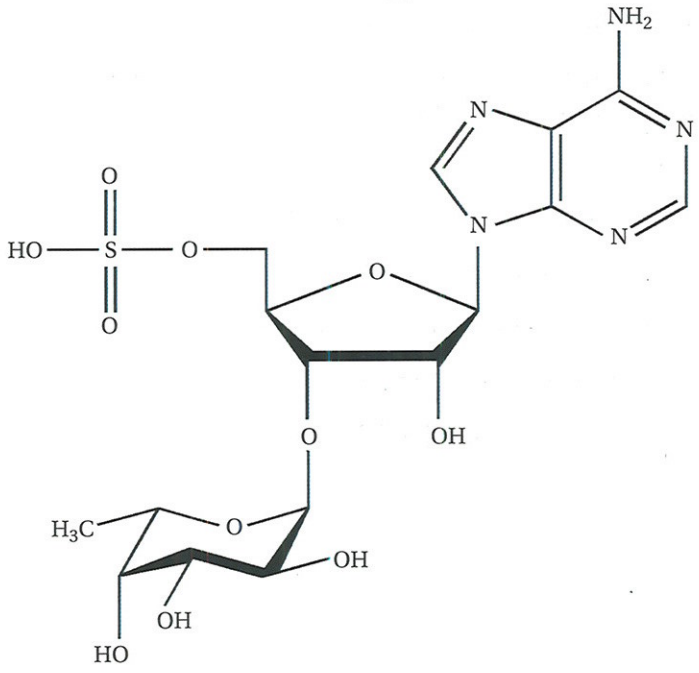


Compare su fórmula con la adenina y la guanina. ¿Se podría esperar que la cafeína formara *N*-glicósidos con azúcares como la 2-desoxi-D-ribosa? Use el mapa de potencial electrostático para determinar cuál es el nitrógeno más importante. ¿Por qué es esto de acuerdo con la expectativas?

18.32 El *2-desoxirribósido de 5-fluocarilo* (FUdR) se utiliza como agente antiviral y antitumoral. A partir de este nombre, dibuje su estructura.

18.33 La *psicofuranina* es un nucleósido que se utiliza en medicina como antibiótico y como agente antitumoral. Su estructura difiere de la estructura de la adenosina únicamente en que tiene —CH_2OH, con una geometría α, unido a C-1′. Dibuje su estructura.

18.34 El nucleósido monosulfato glicosilato, que se muestra abajo, fue recientemente aislado a partir del veneno de la araña vagabunda, *Tegenaria agrestis*. ¿Qué purina forma parte de esta toxina? ¿Cuál es la estequeometría del ligamento de la base en la parte de ribosa de la toxina? ¿Qué carbono está sulfatado en la ribosa? ¿Es la 6-desoxihexosa parte de la toxina una hexosa D- o L-?



CRÉDITOS FOTOGRÁFICOS

Página 85: © Leslie Craine; **página 103:** © Leslie Craine; **página 121:** © Bettmann/CORBIS; **página 162:** (sin crédito); **página 169:** © Sidney Moulds/Photo Researchers, Inc.; **página 176:** © Sinclair Stamons/Photo Researchers, Inc.; **página 180:** © Dr. Dennis Kunkel/Getty Images; **página 226:** Tom Eisner y Dan Aneshansley, Cornell University; **página 243:** Brown Brother; **página 272:** © Dr. E.R. Degginger/Color-Pic; **página 326:** © Tom Pantages; **página 347:** © Dr. E.R. Degginger/Color-Pic; **página 414:** David Buffington/PhotoDisc. Todos los derechos reservados; **página 465:** © Hulton Archive/Getty Images; **página 470:** © Richard Megna/ Fundamental Photographs, NYC; **página 475:** © The Granger Collection, New York; **página 506:** © Photo Researchers; **páginas 524 y 533:** © Richard Megna/Fundamental Photographs, NYC.

APÉNDICE

TABLA A ENERGÍAS DE ENLACE PARA LA DISOCIACIÓN DE ALGUNOS ENLACES HABITUALES SEGÚN LA REACCIÓN $A{-}X \rightarrow A\cdot + X\cdot$ (en kcal/mol)

I. Enlaces simples — Energías de enlace (kcal/mol)

A—X	*X = H*	*F*	*Cl*	*Br*	*I*	*OH*	*NH_2*	*CH_3*	*CN*
CH_3—X	105	108	84	70	57	92	85	90	122
CH_3CH_2—X	100	108	80	68	53	94	84	88	
$(CH_3)_2CH$—X	96	107	81	68	54	94	84	86	
$(CH_3)_3C$—X	96		82	68	51	93	82	84	
H—X	104	136	103	88	71	119	107	105	124
X—X	104	38	59	46	36			90	
Ph—X	111	126	96	81	65	111	102	101	
$CH_3C(O)$—X	86	119	81	67	50	106	96	81	
$H_2C{=}CH$—X	106								
HC≡C—X	132								

II. Enlaces múltiples — Energías de enlace (kcal/mol)

$H_2C{=}CH_2$	163
HC≡CH	230
$H_2C{=}NH$	154
HC≡N	224
$H_2C{=}O$	175
C≡O	257

TABLA B LONGITUDES DE ENLACE DE ALGUNOS SISTEMAS HABITUALES (en angstroms, Å)

I. Enlaces simples

Enlace	*Longitud (Å)*	*Enlace*	*Longitud (Å)*
H—H	0,74	H—C=	1,08
H—F	0,92	H—Ph	1,08
H—Cl	1,27	H—C≡	1,06
H—Br	1,41	C—C	1,54
H—I	1,61	C—N	1,47
H—OH	0,96	C—O	1,43
$H{-}NH_2$	1,01	C—F	1,38
$H{-}CH_3$	1,09	C—Cl	1,77
F—F	1,42	C—Br	1,94
Cl—Cl	1,98	C—I	2,21
Br—Br	2,29		
I—I	2,66		

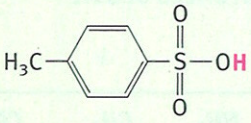
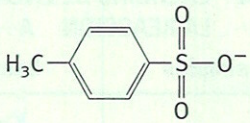
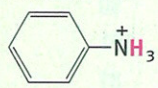
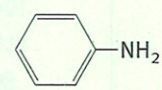
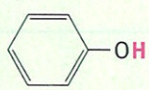
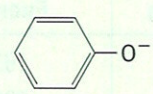
II. Dobles enlaces

Enlace	*Longitud (Å)*
C=C	1,33
C=O	1,21

III. Enlaces triples

Enlace	*Longitud (Å)*
C≡C	1,20
C≡N	1,16
C≡O	1,13

TABLA C ACIDEZ TÍPICA DE ALGUNOS GRUPOS FUNCIONALES ORGÁNICOS

Nombre y ejemplo*	pK_a	Base conjugada
Ácido clorhídrico, HCl	–7	Cl^-
Ácido sulfúrico H_2SO_4	–3	HSO_4^-
Ácido sulfónico	–2–0	
	–1	
Ácido carboxílico (fórmico)	3–5	
$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$	4,74	$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^-$
Ión arilamonio	4–5	
	4,6	
Ión amonio, $\overset{+}{N}H_4$	9,3	NH_3
Fenol	9–10	
	10	
β-dicetona	9–10	
$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$	9	$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\bar{C}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$
Tiol	8–12	
CH_3CH_2SH	10,6	$CH_3CH_2S^-$
β-cetoéster	10–11	
$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2CH_3$	10,7	$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\bar{C}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2CH_3$
Ión alquilamonio	10–12	
$CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$	10,7	$CH_3CH_2NH_2$
Agua (H_2O)	15,7	HO^-

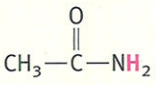
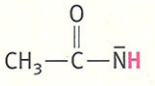
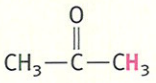
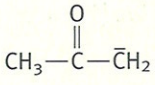
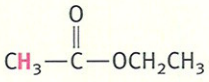
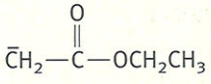
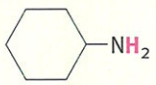
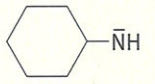
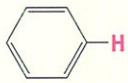
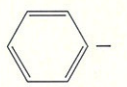
Ácido fuerte

Ácido débil

Base débil

Base fuerte

TABLA C ACIDEZ TÍPICA DE ALGUNOS GRUPOS FUNCIONALES ORGÁNICOS (CONTINUACIÓN)

Nombre y ejemplo*	pK_a	Base conjugada
Alcohol (etanol)	15–19	$CH_3CH_2O^-$
CH_3CH_2OH	15,9	
Amida (acetamida)	15–19	
	15	
Aldehído, cetona	17–20	
	19	
Éster	23–25	
	24,5	
Alquino (acetileno)	23–25	
$H-C\equiv C-H$	24	$H-C\equiv C^-$
Amoníaco, NH_3	33	$\bar{N}H_2$
Hidrógeno, H_2	25	H^-
Alquilamina	~40	
	42	
Alqueno (etileno)	~45	
$H_2C=CH_2$	44	$H_2C=\bar{C}H$
Hidrocarburo aromático	41–43	
	43	
Alcano (metano)	50–60	
CH_4	50	$\bar{C}H_3$

Ácido fuerte

Ácido débil

Base débil

Base fuerte

*Se han incluido algunos ácidos inorgánicos como referencia comparativa.

ÍNDICE/GLOSARIO

Las palabras clave que aparecen en negrita van seguidas de sus definiciones en *itálica*. Los números de página seguidos de la letra *n* hacen referencia a las notas.

Absorción, 374
Aceite de jazmín, 258
Aceites *Triglicéridos con contenido elevado en ácidos grasos insaturados, líquidos a temperatura ambiente*, 437-440. *Véase también* Grasas, lípidos
  composición en ácidos grasos, 439 (Tabla 15.2)
  esenciales, 450
  hidrogenólisis de, 444
  saponificación de, 441
Acelerador de espectometría de masas (AMS), 379
Acetal (es) *Compuestos con dos grupos alcoxi unidos al mismo átomo de carbono*, 262
  cíclicos, 263
  formación de, 261-264
  hidrólisis de, 264, 280
Acetaldehído, 110, 254, 256, 279
Acetamida, 308, 312, 313, 337
  estructura de esferas y varillas, 315
  mapa de potencial electrostático, 315
  modelo de distribución espacial, 315
Acetanilida, 314
Acetato, mapa de potencial electrostático, 292
Acético, ácido, 36 (Tabla 1.6), 286 (Tabla 10.1)
  acidez de, 291-292
  constante de ionización de, 291 (Tabla 10.4), 293-294
  estructura de esferas y varillas, 315
  mapa de potencial electrostático, 315
  modelo de distribución espacial, 315
  propiedades físicas de, 289 (Tabla 10.3)
Acético, anhídrido, 309
  acetanilida a partir de, 342
  hidrólisis de, 310
  mapa de potencial electrostático, 315
  modelo de distribución espacial, 315
  reacción de, 310
  síntesis de aspirina, 310
2-acetil-5-metiltiofeno, 398
Acetilación *Conversión de un compuesto a un derivado de acetilo*, 310, 410
Acetileno, 17, 35 (Tabla 1.6), 74*n*, 77, 110. *Véase también* Alquinos
  conversión a acetiluros, 110
  estructura de, 106
  mapa de potencial electrostático, 107
  síntesis de, 186
Acetil coenzima A, 311
Acetilcolina, 325, 343
Acetil ésteres, 311
Acetilo, catión, 132
Acetilo, cloruro de, 132
  a partir de acetamida, 308
  estructura de esferas y varillas, 315
  mapa de potencial electrostático, 315
  modelo de distribución espacial, 315
Acetilo, grupo *Grupo $CH_3C(=O)$—*, 289
Acetilsalicílico, ácido, 310
Acetiluros, 268
  a partir de acetilenos, 110, 111, 113
  como nucleófilos, 185 (Tabla 6.1)
  reacciones con compuestos carbonilo, 268
  reacciones con halogenuros de alquilo, 185
Acetofenona, 123, 132, 255, 370
Acetona, 36 (Tabla 1.6), 120, 255, 256
  adición de cianuro de hidrógeno a, 268
  enolización de, 278
  reacción con etilenglicol, 263
Acetona cianohidrina, 268
Acíclicos, compuestos *Compuestos que no contienen anillos en su estructura*, 32
Acidez. *Véase también* Basicidaz
  comportamiento ácido-base, 212-214
  de ácido acético, 291-292
  de ácidos carboxílicos, 291-293
  de alcoholes, 214-216
  de alquinos, 110-111
  de amidas, 336-337
  de aminas, 336-337
  de aminoácidos, 492-496
  de fenoles, 214-216
  de hidrógenos α, 274 (Tabla 9.2)
  efecto inductivo, 215, 293-294
  pK_a (*véase* Acidez, constante de)
Acidez, constante de (K_a) *Medida cuantitativa de la fortaleza de un ácido; cuanto mayor es el valor de Ka, mayor es la fuerza de acidez*, 212, 290
  de ácidos carboxílicos, 291 (Tabla 10.4)
Ácido, catálisis en una esterificación, mecanismo de, 301-302
Ácido, cloruros de
  a partir de anhídridos, 309
  reacciones de acil sustitución nucleófila, 320
  síntesis de, 315
Ácido débil, 213
Ácido, derivados de. *Véase también* Ácidos carboxílicos, derivados de
  acilación de aminas con, 341-342
Ácido fuerte, 213
Ácido-base, propiedades de los aminoácidos, 492, 494
  con más de un grupo ácido o base, 495-496
Ácido-base, valoraciones, naranja de metilo como indicador, 347
Ácidos, 212. *véase también el ácido específico. Véase también* Ácidos carboxílicos
  adición a alquenos, 86
  Brønsted-Lowry, definición, 212
  carboxílicos alifáticos, 286 (Tabla 10.1)
  comunes, obtenidos a partir de grasas, 437 (Tabla 15.1)
  dicarboxílicos alifáticos, 288 (Tabla 10.2)
  fortaleza de, 212
  Lewis (*véase Lewis, ácidos de*)
  reacción de aminas con ácidos fuertes, 337-338
Ácidos grasos *Ácidos carboxílicos de cadena larga obtenidos por saponificación de grasas y aceites*, 437
  composición de
    aceites, 439 (Tabla 15.2)
    algunas grasas, 439 (Tabla 15.2)
Ácidos nucleicos *Macromoléculas con estructura molecular de azúcar, cada una con una base heterocíclica (citosina, timina, adenina, guanina o uracilo), unidas entre sí mediante enlaces fosfato*, 394, 525
  ácido desoxirribonucleico (ADN)
    componentes de, 525-526
    crimen y, 531
    estructura primaria de, 529-530
    estructura secundaria de, 532-534
    replicación de, 534-535
  ácidos ribonucleicos (ARN), 536-538
    de transferencia, 537
    mensajero, 537
  biosíntesis de proteínas y, 538-542
  código genético y, 538-542
  estructura de, 525
  genoma humano y, 539
  hidrólisis de, 525, 545
  nucleósidos, 526-527
  nucleótidos, 528-529
  reacción de la cadena de polimerasa y, 536
  ribosomial, 537
  secuenciación, 530-531
  síntesis de laboratorio, 532
  virus y, 540-541
Acilación
  de aminas con derivados de ácido, 341-342
  de benceno, 128, 131-132
  reacción de Friedel-Crafts, 131, 145, 257, 280, 308
Acilamino, grupo, 135 (Tabla 4.1)
Acilo, cloruros de, 307
Acilo, compuestos activados de, 306-307
Acilo, grupo *Grupo $RC(=O)$—*, 135 (Tabla 4.1), 289, 311
Acilo, halogenuros de *Derivados de ácidos carboxílicos, en los cuales el grupo —OH se reemplaza por un átomo de halógeno*, 229, 307-308, 311
  amidas a partir de, 308, 314 (Tabla 10.5)
  ácidos carboxílicos a partir de, 314 (Tabla 10.5)
  ésteres a partir de, 308, 314 (Tabla 10.5)
  hidrólisis de, 314 (Tabla 10.5)
  reacción con alcoholes, 308, 314 (Tabla 10.5)
  reacción con reactivos de Grignard, 316
  reacciones con amoníaco, 308, 311-312, 314 (Tabla 10.5)
Acilo, transferencia de grupos, 307, 311
Acoplamiento, 364
  diazo, 347
  orto, 347
Acoplamiento, constante de (J) *Número de hercios mediante el cual las señales de RMN para un núcleo se interrumpen, debido al fenómeno de ruptura spin-spin*, 364
Acrilán, 411 (Tabla 14.1)
Acrílico, ácido, 286
Acrilonitrilo (propenonitrilo), 36 (Tabla 1.6), 411 (Tabla 14.1)
Activación, energía de (E_a), 93

Activadores, grupos *Sustituyentes que, al actuar sobre el anillo bencénico, aumentan la velocidad de reacción electrófila aromática relacionada con el benceno. Por ejemplo, grupos alquilo, alcoxi y amino*, 138
Adamantano, 57*n*
Adenina, 34, 402, 526-529, 533
Adenosina, 543, 546
Adenosina, 3′, 5′-cíclica, monofosfato de (AMP cíclico, AMPc), 542
Adenosina, difosfato de (ADP), 311, 542-543
Adenosina, monofosfato de (AMP), 542-543
Adenosina, trifosfato de (ATP), 194, 366, 542-543
S-Adenosilmetionina, 194
Adición electrófila
a alquenos, 88, 90
a dienos conjugados, 98-99
regioselectividad de, 86-87, 95
Adición nucleófila, 281, 247
a grupos carbonilo, 260-261, 282, 427
de nitrógeno nucleófilo a aldehídos y cetonas, 269-270, 281
Adición, polímeros de *Macromoléculas formadas por adición de una unidad de monómero unida a otra de manera repetitiva. Por ejemplo, polietileno o poliestireno*, 410
Adición, reacción de *Reacción en la cual se produce la adición de un reactivo a un enlace múltiple; el enlace π se rompe y da lugar a la formación de enlaces sigma entre el reactivo y los átomos que formaban el enlace múltiple, de manera similar a la adición de un átomo de hidrógeno a un alqueno (para dar un alcano), o a un alquino (para dar un alqueno) o a una cetona (para dar un alcohol)*, 84, 297
adición 1, 2-, 98, 112
adición 1, 4-, 98, 112
catálisis y, 96, 97
cicloadición a dienos conjugados, 100-101, 112, 114
clasificación de reactivos y alquenos por simetría, relativo a, 87 (Tabla 3.2)
de ácidos a alquenos, 86, 112
de agua, 85, 87, 110, 265
de alcoholes, 261-264
de aldehídos y cetonas, 265
de alquenos, 84-90, 112
de alquinos, 107, 109-110
de bromuro a alquinos, 107
de cianuro de hidrógeno a aldehídos, 268-269
de halógenos, 84-85
de HBr a eteno, 92-93
de hidrógeno a alquinos, 97-98, 107, 109
de nucleófilos de nitrógeno a aldehídos y cetonas, 269-270, 281
de reactivos asimétricos a alquenos asimétricos, 86-88
de reactivos de Grignard, 265-267
equilibrio de, 92
polar, 84-86, 112
sistemas conjugados, 98-101
radical libre, 101-102
reacción de Diles-Alder, 100-101
regioespecífica, 86-87
regla de Markovnikov, 88*n*, 90-91, 95, 98-99, 110, 172-173
temperatura y, 96
velocidades de, 93-96
Adípico, ácido, 272, 288 (Tabla 10.2)
Aditivo para combustibles aeronáuticos, 246
ADN. *Véase* ácido desoxirribonucleico (ADN)
ADN, huella dactilar de (perfil del ADN), 531
ADN polimerasa, 536
ADN, replicación de *Proceso mediante el cual se llevan a cabo copias de ADN*, 534-535
ADP (adenosín difosfato), 311, 542-543
Adrenalina, 165
Aeronáuticos, aditivo para combustibles, 246
Aerosol, 342
Agua
acidez de, 291 (Tabla 10.4), 550 (Tabla C)
adición a aldehídos y cetonas, 265
adición a alquenos, 85, 87, 240
adición a alquinos, 110, 280
como nucleófilo, 184 (Tabla 6.1)
constante de ionización de, 291 (Tabla 10.4)
dura, 445
enlace de hidrógeno en, 50, 51, 52
hidrólisis de anhídrido acético con, 310
mapa de potencial electrostático, 50
modelo de esferas y barras, 50
pesada, 239
pK_a de, 213, 215 (Tabla 7.2), 291 (Tabla 10.4), 550 (Tabla C)
solubilidad en agua de
1-butanol, 211 (Tabla 7.1)
etanol, 211 (Tabla 7.1)
1-hexanol, 211 (Tabla 7.1)
metanol, 211 (Tabla 7.1)
1-pentanol, 211 (Tabla 7.1)
1-propanol, 211 (Tabla 7.1)
tratamiento de enoles y enolatos con, 278
Agua pesada (D_2O), 239
Agua pesada, marcador, 239
Aire, contaminación de
CFCs, 200-201
escape del automóvil, 63
metano, 65
Ajo, 229
Ajustada, ecuación, 64*n*
Ajuste de espacios, modelos de, 31
acetamida, 315
acético, ácido, 315
acético, anhídrido, 315
acético, cloruro, 315
benceno, 122
butano, 42
t-butóxido, 198
ciclohexano, 58
2,2-dimetilpropano, 52, 61
etano, 42, 53
etileno, 78
etóxido, 198
metano, 61
metilo, acetato de, 315
pentano, 52
propano, 42
tetra-*t*-butilmetano, 61
Alanilglicina, 499, 503
Alanina, 490 (Tabla 17.1), 493, 497
Alanina, hidrocloruro de, 493
Albatros Gossamer, 426
Alcadienos *Compuestos con dos enlaces dobles carbono–carbono*, 74
Alcaloides *Compuestos de origen animal o vegetal con contenido en nitrógeno básico*, 339
Alcanaminas, 327
Alcanfor, 163, 258
Alcanos *Hidrocarburos saturados que son acíclicos*, 35 (Tabla 1.6), 41. *Véase también* Cicloalcanos
acidez de, 551 (Tabla C)
a partir de alquenos, 84, 86
cloración de, 64, 66-67, 68
combustibles, 62-63
combustión de, 62-63, 68
conformaciones de, 52-59
craqueo, 108
espectros de infrarrojos de, 370 (Tabla 12.4)
estructura de, 42-43
fuentes de, 49
halogenación de, 64, 66-67, 68, 84-85
hidrólisis de organometálicos para dar, 238-239, 249
inercia de, 62
interacciones intermoleculares antienlazantes y, 51-52
isómeros de, 60-61
nomenclatura de los compuestos orgánicos y, 43-46, 48-49
normales, 43
oxidación de, 62-63
preparación de, 74
propiedades físicas de, 50-52
punto de ebullición de, 50-51, 329 (Tabla 11.2)
ramificados, nomenclatura de, 44
reacciones de, 62-64, 66-67, 68
reacciones de sustitución, 84
solubilidad de, 50
sustituyentes alquílicos, 46-47
sustituyentes halógenos, 47
Alcanos normales, 43
Alcohol absoluto, 209
Alcohol industrial, 209
Alcoholes *Compuestos con un grupo hidroxilo*, 35 (Tabla 1.6), 207
absolutos, 209
acidez de, 214-216, 551 (Tabla C)
adición de, 276-277
alargamiento de la frecuencia de infrarrojos, 370 (Tabla 14.2)
aldoles, 276-277
a partir de ácidos carboxílicos, 221-222, 224, 281, 295, 314
a partir de halogenuros de alquilo, 220-221
a partir de hemiacetales, 261-262, 464
a partir de trialquilboranos, 96
a partir de uretanos, 427
azufre, análogos de, 228-229
basicidad de, 217
bebidas alcohólicas, 209
importancia biológica, 223
clasificación de, 210
comparación de alcanos, aminas, y, 329 (Tabla 11.2)
comparación de fenoles y, 221
conversión a alcóxidos, 230
conversión a halogenuros de alquilo, 230
de grano, 209
deshidratación para dar alquenos, 217-218, 230
deshidratación a éteres, 249
enlaces de hidrógeno en, 211
enoles, 110
esterificación de Fischer, 300, 319
éteres a partir de, 249
glicoles, 103, 224-225
hidrólisis de, 310, 314 (Tabla 10.5)
industriales, 209
madera, de, 209
metílico, 210
nomenclatura, 208-209
nucleófilo, comportamiento como, 183, 184, 260
oxidación a ácidos carboxílicos, 221-222, 230, 281, 295
oxidación a aldehídos, 221-222, 224, 230, 257, 280, 295
oxidación a cetonas, 221-222, 230, 257, 280

primarios. *Véase*, Primario, alcohol
protonación de, 265
puntos de ebullición, comparación de, 211 (Tabla 7.1), 529 (Tabla 11.2)
reacción con anhídridos de ácido, 314 (Tabla 10.5)
reacción con cloruro de tionilo, 220
reacción con halogenuros de acilo, 308, 314 (Tabla 10.5)
reacción con halogenuros de fósforo, 221
reacción con halogenuros de hidrógeno, 219-220
reacción con hidróxido sódico, 216
reacción con epóxidos y agua, 249
reacción con ésteres, 314 (Tabla 10.5)
reacciones de Grignard, 265-266
secundarios, (*véase* Secundario, alcohol)
solubilidad de, 211 (Tabla 7.1)
terciarios, (*véase* Terciario, alcohol)
vinílico, 110
Williamson, síntesis de, 241
Alcoxi, grupo *Grupo funcional —OR*, 135 (Tabla 4.1), 235
Alcóxido *Base conjugada de un alcohol*, 184 (Tabla 6.1), 216, 230, 265
Alcóxido, ion, 214, 241
Aldárico, ácido *Un diácido polihidroxílico obtenido por oxidación de los átomos de carbono de las funciones aldehído y alcohol primario de una aldosa para dar lugar a un ácido carboxílico*, 471
Aldehídos *Compuestos con al menos un átomo de hidrógeno unido a un carbono perteneciente a un grupo carbonilo*, 36 (Tabla 1.6), 256-254. *Véase también* Acetaldehído, Benzaldehído, Cinamaldehído, Formaldehído, Vainillina
a partir de hidratación de alquenos, 110, 280
acetales a partir de, 261-262, 264
acidez de, 274 (Tabla 9.2), 551 (Tabla C)
ácidos carboxílicos a partir de, 319
actividad biológica de, 258
adición de cianuro de hidrógeno a, 268-269, 280
adición de nucleófilos de nitrógeno a, 269-270, 281
aminación reductora de, 333, 348
aromáticos, 254
cianohidrinas, 268-269, 280
comunes, 255-256
condensación de aldoles, 276-279, 281
condensación de mezclas de aldoles, 277-278
derivados de nitrógeno, 270 (Tabla 9.1)
distinción con las cetonas, 272
ensayo del espejo de plata de Tollens, 272
frecuencia en el espectro de infrarrojos, 370 (Tabla 12.4)
grupo carbonilo, 259-260
hemiacetales a partir de, 263
hidratación de, 265
intercambio de deuterio en, 275-276
nomenclatura de, 254
nucleófilos y, 260-261
oxidación de, 271-272, 281, 295
oxidación de alcoholes a, 221-222, 224, 257, 280
reacciones de, 280-281
reacciones con acetiluros, 268
reacciones con compuestos organometálicos, 265-267, 280
reacciones de Grignard, 265-267, 280
reducción de, 270-271, 281
resonancia en, 307
síntesis de, 257
solubilidad de, 260
tautomería ceto-enólica, 272, 274
Alder, Kurt, 100
Alditoles *Poliol obtenido cuando el grupo carbonilo de una aldosa o de una cetosa se reduce*, 470, 484
Aldol *Un 3-hidroxialdehído o una 3-hidroxicetona*, 276
Aldólica, condensación *Reacción en la cual un anión enolato se adiciona al grupo carbonilo de un aldehído o una cetona para dar lugar a un aldol*, 276-277, 281
mezclada, 277-278
ruta de síntesis industrial, 279
Aldónicos, ácidos *Polihidroxi ácidos obtenidos mediante la oxidación del grupo aldehído de una aldosa*, 470, 484
Aldosas *Polihisroxialdehídos*, 459-460
fórmulas de la proyección de Fischer y genealogía para, 462
oxidación de monosacáridos, 470, 484
reducción de monosacáridos, 470, 484
Alilo, 77
alcohol alílico, 208
carbocatión arílico, 99, 113, 128
cloruro de alilo, 77
Alilo, grupo *Grupo $CH_2{=}CHCH_2{-}$*, 77
Alizarina, 256
Allosa, 462
Almidón, 458, 459, 478
Alquenos *Compuestos con un doble enlace carbono–carbono*, 35 (Tabla 1.6), 73, 74, 410. *Véase también* Etileno, Propeno
acidez de, 551 (Tabla C)
adición electrófila, 88-91, 113
adición de radicales libres, 101-102
bromación de, 84-85
clasificación de, por simetría, 87 (Tabla 3.2)
cloración de, 84, 112
combustibles, 105
combustión de, 105
definición y clasificación de, 74
deshidratación de alcoholes para dar, 217-218, 230
Diels-Alder, reacción de, 100-101
dobles enlaces
frente a sencillos, 78 (Tabla 3.1)
modelo orbital de, 79-81
ensayo con bromo, 85
ensayo con permanganato, 103
epóxidos a partir de, 105, 244-245, 249
equilibrio de las reacciones de, 92
espectro de infrarrojo de, 370 (Tabla 12.4)
éteres a partir de, 240, 249
halogenación de, 84-85, 112
hidratación de, 84, 87, 240
hidroboración de, 96-97, 113
hidrogenación de, 95-97, 112
isomería *cis-trans*, 81-84
isómeros geométricos, 81-84
mecanismo de adición electrófila, 88-90
nomenclatura, 75-77
oxidación de, 102-103, 105, 112, 113
ozonolisis de, 103, 105
polimerización de, 417
polímeros de, 410, 411 (Tabla 14.1)
propiedades físicas de, 73
reacciones de, 112-113
con peroxiácidos orgánicos, 244
reacciones de adición
comparación con las reacciones de sustitución, 84
de ácidos, 86, 112
de agua, 85, 87
de halógenos, 84-85, 112
de hidrógeno, 97-98, 112
de reactivos asimétricos a compuestos asimétricos, 86-88
electrófila, 88-91, 98-99, 112, 113
polar, 84-86, 112
radicales libres, 101-102
simetría frente a asimetría, 86-88
Alquilación, 108
de amoníaco y aminas, 329-331, 348
de benceno, 128, 131-132, 144
de Friedel-Crafts, 131-132, 144
Alquilaminas, 334
basicidad de, 335 (Tabla 11.3)
Alquilamonio, halogenuro de, 329
Alquilamonio, ion, 184 (Tabla 6.1), 334, 550 (Tabla C)
Alquilamonio, sales de *Compuestos iónicos formados mediante reacción de alquilaminas con ácidos fuertes*, 337-338
Alquilbencenos, 319
Alquilbencenosulfonatos, 446
Alquillitito, compuestos de, 417
Alquilo, bromuros de, 187, 219
Alquilo, cianuros de, 185 (Tabla 6.1), 298
Alquilo, cloruros de, 219
Alquilo, grupo, 44, 47, 91, 135 (Tabla 4.1)
Alquilo, halogenuros de *Compuestos con sustituyentes halógenos (flúor, cloro, bromo y yodo) que van unidos a grupos alquilo*, 33 (Tabla 1.6)
a partir de alcoholes, 220-221, 230
cianuros de alquilo, a partir de, 298
metilaciones biológicas, 194
reacciones con
acetiluros, 186
amoníaco, 329-330, 348
nucleófilos, 183-187, 203
reacciones de eliminación de, 195, 197-198, 203
tioles de alquilo, a partir de, 228
Alquilo, oxidación de cadenas laterales, 405
Alquilo, sustituyentes de, 46-47, 55
Alquilo, yoduros de, 185 (Tabla 6.1), 219
Alquiloxonio, 217
Alquilpiridinas, 392
Alquiltioles, 228
Alquinos *Compuestos con triples enlaces carbono–carbono*, 35 (Tabla 1.6), 73, 74. *Véase también* Acetileno
acetiluros a partir de, 110-111
acidez de, 110-111, 551 (Tabla C)
adición de agua a, 110
definición y clasificación de, 74
espectro de infrarrojos de, 370 (Tabla 12.4)
hidratación de, 258, 280
hidrogenación de, 107, 109-110
nomenclatura, 75-77
reacciones, 107, 109-110, 113
reacciones de adición de, 107, 109-110, 113
triples enlaces, 106-107
Altman, Sydney, 537*n*
Altrosa, 462
Amanita muscaria, 343
Amidas *Derivados de ácido carboxílico, en el cual se reemplaza el grupo —OH por un grupo $—NH_2$, —NHR o —NR*, 298, 299, 311-313
a partir de ácidos carboxílicos, 319
a partir de amidas, 332, 348
a partir de aminoácidos, 497-498, 518
a partir de anhídrido acético, 310
a partir de ésteres, 304, 314 (Tabla 10.5), 319
a partir de halogenuros de acilo, 308
acidez y basicidad de, 336-337, 551 (Tabla C)
cíclicas, 426

formación de, 304, 308, 310, 314 (Tabla 10.5), 319, 518
hidrólisis de, 313, 314 (Tabla 10.5), 320
nomenclatura de, 312
primarias, 36 (Tabla 1.6), 399, 311-312
punto de ebullición de, 313
punto de fusión de, 313
reacción nucleófila, 313
reducción de, 313,320,332,348
resonancia en, 312, 336
secundarias, 312, 341, 348
terciarias, 312, 341, 348
Amidato, anión *Anión formado por eliminación de un protón a partir de un grupo nitrogenado amida*, 337
Amilasas, 445
Amilopectina, 478, 479
Amilosa, 478
Amina, derivados de, 325
Amina, sales de, 337, 340
Aminación reductora, 333, 348
Aminas *Bases orgánicas derivadas de amoníaco; las aminas primarias (RNH_2) tienen un grupo alquilo o arilo unido a un grupo amino, las aminas secundarias (R_2NH) y las aminas terciarias (R_3N) tienen 2 y 3 grupos alquilo o arilo unidos al nitrógeno*, 325-347
acidez de, 336-337
acilación de, 341-342
alifáticas, 389
alquilación de, 329-331, 348
aromáticas, 328, 330, 335
basicidad de, 333-336, 335 (Tabla 11.3), 337
clasificación y estructuras, 326
como nucleófilos, 333-334, 348
diazotación de, 343-346
espectro infrarrojo de, 370 (Tabla 12.4)
interacciones intermoleculares, 328-329
nomenclatura, 327-328
preparación de, 329-333, 348
primarias, 36 (Tabla 1.6), 184 (Tabla 6.1), 270 (Tabla 9.1), 313, 326, 327, 328, 330, 332, 337, 344
propiedades físicas de, 328-329
puntos de ebullición de, 328, 329 (Tabla 11.1), 329 (Tabla 11.2)
quiralidad de, 340-341
reacciones con ácidos fuertes, 337-340
reducción de compuestos de nitrógeno, 331-333
resonancia en, 335
sales de, 337-340
sales de amonio cuaternarias, 342-343
secundarias (*véase* Aminas secundarias)
terciarias, 184 (Tabla 6.1), 326, 327, 330, 332, 342, 344
Aminas alifáticas, 389
Amino, grupo *Grupo funcional —NH_2*, 36 (Tabla 1.6), 135 (Tabla 4.1), 327, 498
Aminoácidos, 5, 489. *Véase también* Proteínas: aminoácidos específicos
acidez de, 496 (Tabla 17.2)
acilación de, 498
análisis de, 502
anfóteros, 213, 492
C-terminal, 499
electroforesis y, 497
esenciales, 492
esterificación de, 497
formación de amidas, 518
N-terminal, 503, 504
propiedades ácido-base de los, 492-494
con más de un grupo ácido o base, 495-496
punto isoeléctrico (pI) de, 494, 496 (Tabla 17.2)
reacciones de, 497-498, 518
síntesis de péptidos y, 499, 508-511
translación de codones en, 538 (Tabla 18.2)
Aminoácidos, analizador de, 502
α-Aminoácidos *Ácido carboxílico ($RCOO_2H$) con un grupo amino o un grupo amino sustituido sobre el carbono siguiente al grupo carboxilo (carbono α)*, 490, 498. *Véase también* Aminoácidos
Aminoácidos esenciales *Aminoácidos que no pueden sinterizarse por los humanos adultos y, por tanto, deben incluirse en su dieta en forma de proteínas*, 492
Aminoácidos N-terminales, 499, 504
Aminoazúcares *Hidratos de carbono en los cuales un grupo hidroxilo ha sido reemplazado por un grupo amino*, 482
1-amino-3-pentanona, 327
3-aminobutanoico, ácido, 327
1-aminociclopropano-1-ácido carboxílico (ACC), 105
aminoetano, 327
1-aminoetanotiol, 311
2-aminopentano, 327
2-aminopiridina, 391
Amoníaco
acidez de, 551 (Tabla C)
alquilación de, 329-331, 348
basicidad de, 335 (Tabla 11.3)
ésteres para dar amidas con, 305, 312
nucleófilo, comportamiento como, 184 (Tabla 6.1), 186
plata, complejos con, 272*n*
punto de ebullición de, 329 (Tabla 11.1)
reacciones con
anhídridos de ácido, 310, 312, 314 (Tabla 10.5)
halogenuros de acilo, 329-330, 348
ésteres, 305, 306, 312, 314 (Tabla 10.5), 319
Amonio, ion, 333, 550 (Tabla C)
Amoniolisis de ésteres, 305, 306, 312, 314 (Tabla 10.5), 319
AMP (adenosín monofosfato), 542-543
AMPc (adenosín monofosfato cíclico). *Véase* Adenosina, monofosfato 3′, 5′ cíclico
Análisis elemental, 353
Analgésico, 403
Andrógenos, 454
Androsterona, 454
Anemia, células enfermas, 507
Anestesia, anestésico
éter y, 234, 243
fentanilo, 404
general, 243
local, 243
Anfitrión-huésped, química, 248
Anfótero *Una sustancia que puede actuar como ácido o como base*, 213, 492
Ångstrom, 11*n*, 373
"Angulares", grupos metilo, 452
Anhídridos de ácido *Derivados de ácido carboxílico que se forman por condensación de dos moléculas de ácido carboxílico con eliminación de una molécula de agua*, 299, 309-310, 319
ácidos carboxílicos a partir de, 314 (Tabla 10.5)
amidas a partir de, 314 (Tabla 10.5)
anhídridos mixtos, 310
cíclicos, 309
ésteres a partir de, 314 (Tabla 10.5)
hidrólisis de, 310, 314 (Tabla 10.5)
reacciones con amoníaco, 310, 312, 314 (Tabla 10.5)
reacciones de acil sustitución nucleófila, 320
síntesis de, 309, 319
síntesis de heroína, 403
Anilina, 123, 328, 330, 335, 370
acetanilida a partir de, 342
basicidad de, 335 (Tabla 11.3)
diazotación de, 343
mapa de potencial electrostático, 336
punto de ebullición de, 329 (Tabla 11.1)
resonancia, estructuras de, 335
Anión, 9
Anisol, 123
espectro de infrarrojos, 370
reacción con tribromuro de boro, 342
Anomérico, carbono *El carbono hemiacetal en un monosacárido cíclico*, 446-447
Anómeros *Monosacáridos que difieren en su configuración únicamente en el carbono anomérico*, 466
Antibióticos, 34, 248, 388, 540
Anticancerígeno, agentes, 202
Anticodón, fragmento *Una porción de ARNt con tres pares de bases complementarias al código de tres bases para un aminoácido específico en un ARNm*, 537
Anticonceptivos, 453
Anticongelante, 224
Antideposición, agentes de, 445
Antiensuciamiento, agentes, 202
Antiestáticos, agentes, 445
Antihistaminas *Compuestos que contrarrestan los efectos de toxina histamina que contiene imidazol*, 401
Antioxidantes *Compuestos que previenen la oxidación de sustancias sensibles al oxígeno del aire*, 227
biológicamente activos, 223, 228
fenoles como, 227-228
Antipiréticos, 342
Antivirales, agentes, 540-541
Antocianinas, 395
Antraceno, 141
Apareamiento base, 530-531, 533, 535, 538 (Tabla 18.2)
Apheloria corrugata, 268-269
Aquiral *Ausencia de la propiedad de superposición de la imagen especular*, 215-216 (Tabla 7.2)
Aquirales, moléculas, 150, 171. *Véase también* Enantiómeros
imagen especular de, 150-151
propiedades de, 164
Arabinosa, 462
Aramidas, 425
Araquídico, ácido, 437 (Tabla 15.1)
Araquidónico, ácido, 448
oxidación enzimática de, 449
Arenos *Hidrocarburos aromáticos en los cuales un grupo arilo se une a uno o más grupos alquilo*, 35 (Tabla 1.6), 125
Arginina, 491 (Tabla 17.1), 496
Arilalcanos, 125
Arildiazonio, iones de, 343, 344, 347, 349
Arildiazonio, sales de, 349
Arilo, bromuros de, 345
Arilo, cianuros de, 345
Arilo, cloruros de, 345
Arilo, grupo *Un grupo aromático como sustituyente*, 36 (Tabla 1.6), 125
Arilo, halogenuros de, 345
Arilo, yoduros de, 345

ARN (ácido ribonucleico). *Véase* Ribonucleico, ácido
de transferencia (ARN*t*), 537, 541
mensajero (ARN*m*), 537, 541
ribosomial (ARN*r*), 537, 541
Aromaticidad *Estabilidad poco habitual de ciertos sistemas cíclicos completamente conjugados*, 139
Aromáticos, ácidos, 287
Aromáticos, ácidos carboxílicos, 287, 295
Aromáticos, aldehídos, 254
Aromáticos, aminas, 328, 330, 331, 335
Aromáticos, aminas primarias, 331
Aromáticos, cetonas, 257
Aromáticos, compuestos, 119-143. *Véase también* Benceno, Hidrocarburos aromáticos policíclicos
acilación de, 132
alquilación de, 131-132
efecto de la orientación en síntesis, 138
espectro de infrarrojo de, 370 (Tabla 12.4)
grupos *meta*-directores, 134, 136-138
grupos *orto, para*-orientadores, 134-136
halogenación de, 130
nitración de, 130-131
nomenclatura de, 123-126
sulfonación, 131
sustitución electrófila aromática, 127-132, 144-145
sustituyentes con activación del anillo y sin activación del anillo, 138
Aromáticos, compuestos de diazonio, 343-346
Aromáticos, fluoruros, 345
Aromáticos, heterociclos, 388
de cinco miembros, 396-397, 399, 401-402, 405
de seis miembros, 393-395, 405
piridina, 389-393
Aromáticos, hidrocarburos *Hidrocarburos insaturados relacionados estructuralmente con el benceno*, 41, 43, 109, 125-126
acidez de, 551 (Tabla C)
coranuleno, 142
índice de octano, 109
platformación, 109
policíclicos, 139-141
Aromáticos, oxidación de cadenas laterales, 295
Aromáticos, sustitución en fenoles, 225
Ascórbico, ácido (Vitamina C), 483
Asimétricos, alquenos, 86-88
Asimétricos, éteres, 241
Asimétricos, reactivos, 86-88
Asparagina, 175, 491 (Tabla 17.1)
Aspartano, 477
Aspártico, ácido, 477, 491 (Tabla 17.1), 495
punto isoeléctrico (pI), 495
Aspirina, 285, 448
efectos colaterales de, 449
prostaglandinas y, 448-449
síntesis de, 310
A-T, par base, 533, 534
Atáctico, polímero *Polímero con configuraciones al azar en su centro estereogénico*, 418
estructura de esferas y barras, 418
Ataque nucleófilo, 259
Atómico, número *Número de protones presentes en el núcleo de un átomo*, 7
Atómico, orbital *Espacios ocupados por los pares de electrones apareados o desapareados en un átomo*, 27
Atómico, peso *Resultado de la suma del número de protones y neutrones presentes en el núcleo de un átomo*, 7
Átomo, "economía de", 297*n*
Átomos, 7
cargas formales en, 23-24
electronegativos, 9
electropositivos, 9
ordenación de los electrones en, 8 (Tabla 1.3)
ATP (adenosín trifosfato), 194, 366, 542-543
Automóvil, combustibles para, 109
Automóvil, escape de, 63
Avoclir (ACV), 540-541
Axial *Las seis posiciones perpendiculares al plano medio del anillo en la conformación tipo silla de un anillo de seis componentes, por ejemplo, en el ciclohexano*, 57
Azo, grupo *Grupo —N═N—*, 347
Azo, tinte, 349-347
Azocompuesto *Compuesto con un grupo funcional azo*, 347
Azoles *Heterocilos con anillos de cinco componentes que presentan un átomo de O, N o S en la posición 1 y un átomo de N en la posición 3*, 399, 401
AZT, 541
Azúcar no reductor, 476
Azúcares
D,L-, 460-464
amino, 482
desoxi, 482
estereoquímica de, 460-464
fosfatos de, 482
invertido, 476
leche, 474
no reductores, 476
reductores, 471
Azufre, 36 (Tabla 1.6), 228
Azufre, nucleófilos de, 182, 185 (Tabla 6.1)
Azufre, trióxido de, 131

Baekeland, Leo, 429
Bandas de absorción en grupos funcionales *Absorción en espectroscopia de infrarrojos que indica la presencia de un grupo funcional específico, tales como grupos carbonilo o hidroxilo*, 369
Baquelita, 429
Barras y esferas o esferas y varillas, estructuras de, 31
acetamida, 315
acético, ácido, 315
acético, anhídrido, 315
acetilo, cloruro de, 315
ácidos carboxílicos, derivados de, 315
adamantano, 57*n*
agua, 50
atáctico, polímero, 418
benceno, 122
butano, 42
t-butóxido, 198
ciclobutano, 56
ciclohexano, 58
ciclopentano, 56
ciclopropano, 56
diamantano, 57*n*
2,2-Dimetilpropano, 52, 61
etano, 42-53
etilenglicol, 224
etileno, 78
etóxido, 198
glucosa, 59
glicerol, 224
metano, 61
metilciclohexano, 58
metilo, acetato de, 315
pentano, 52
propano, 42
polímero isotáctico, 418
sacarosa, 475
sindiotáctico, 418
sorbitol, 224
tetra-*t*-butilmetano, 61
Base débil, 213
Base fuerte, 213
Bases, 212
Brønsted-Lowry, 212
Lewis, 213, 217, 242
Basicidad
ácido-base, comportamiento, 212-214
de alcoholes, 217
de aminas, 333-336, 355 (Tabla 11.3), 337
de aminoácidos, 492-496
de amoníaco, 335 (Tabla 11.3)
de anilina, 355 (Tabla 11.3)
de *p*-cloroanilina, 355 (Tabla 11.3)
de dimetilamina, 335 (Tabla 11.3)
de etilamina, 335 (Tabla 11.3)
de fenoles, 217
de metilamina, 335 (Tabla 11.3)
de propilamina, 335 (Tabla 11.3)
de piridina, 389-390
de trimetilamina, 335 (Tabla 11.3)
Batracotoxina, 339
Benadrilo, 401
Benceno, 33, 35 (Tabla 1.6), 109, 120-121, 389
acilación de, 128, 131-132
alquilación de, 128, 131-132, 144
bromación de, 120, 127, 130, 144
cloración de, 120, 127, 130, 144
efecto director en síntesis, 138-139
enlaces en, 123
esferas y barras, estructura de, 122
Friedel-Crafts, alquilación de, 131-132, 144
halogenación de, 120, 127, 130, 144
hidrogenación de, 127, 144
Kekulé, estructura de, 121
mapa de potencial electrostático, 128-133
modelo orbital para, 33, 122
monosustituido, 124
nitración de, 127, 131, 144
nube de electrones pi deslocalizados, 123
propiedades físicas de, 33, 122
"púrpura", 248
reacciones de, 120-121, 127-132
resonancia, energía de, 126-127
resonancia, modelo de, 122
símbolos para, 123
sulfonación de, 127, 131, 144
toxicología de, 140
Bencenocarbaldehído, 254
Bencenocarboxamida, 312
Bencenocarboxílico, ácido, 287
Bencenodiazonio, cloruro de, 343
Bencenodiazonio, ion, 346
Bencenodicarboxílico, ácido, 288
Bencenonio, ion, 128-129, 134, 145, 225
Bencenosulfónico, 131
Bencilamina, síntesis de, 331
Bencílico, alcohol, 119, 208, 370
Bencilo, cloruro, 126, 342
Bencilo, grupo *Grupo $C_6H_5CH_2$—*, 125
Benciltrietilamonio, cloruro de, 342
Benedict, reactivo de, 470, 476
Benzaldehído, 119, 123, 254, 258, 269, 274, 370
fórmula estructural para el, 124
Benzaldehído cianohidrina, 269
Benzaldehído, dimetilacetal, 264
Benzamida, 328
Benzocaína, 404
Benzofenona, 255, 274

Benzoico, ácido, 119, 123, 287
  a partir de tolueno, 295
  constante de ionización de, 291 (Tabla 10.4)
  propiedades físicas de, 289 (Tabla 10.3)
Benzoilo, cloruro de, 257, 308
Benzoilo, grupo *Grupo $C_6H_5C(=O)$—*, 289
Benzoilo, peróxido de, 289, 411
1,4-Benzoquinona, 226, 227, 256
Benzoxi, radicales, 402
Berg, P., 531*n*
Bergstrom, S., 449*n*
Berilio, 10
Berilo, ion, 10
BHA (hidroxianisol butilado), 227
BHT (hidroxitoueno butilado), 227
Bicapas, 447
Bifenilo, 126
Bijvoet, M., 171
Bimolecular, eliminación, 195-196, 203
Bimolecular, sustitución nucleófila, 188-190, 203
Biodegradables, polímeros, 424
Biología, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), 366-367
Biológica, actividad
  de aldehídos, 258
  enantiómeros y, 174-175
Biológica, mutilación, 194
Biológicamente importantes, compuestos
  alcoholes, 223
  fenoles, 223
  indoles, 401-402
  nucleótidos, 542-544
  purines, 401-402
BIOPOL (PHB-PHV copolímeros), 424
Biopolímeros, 409. *Véase también* Polímeros
Biot, Jean Baptiste, 163
Bipirroles hexahalogenados (HHBPs), 202
Bis-2-etilhexil ftalato, 415
Bisfenol-A, 430
Black, James, 541*n*
Blanqueantes, 445
Boc, grupo. *Véase* grupo *t*-Butoxicarbonilo (boc)
Bombicol, 245
Bote, ciclohexano, configuración, 58
Bote, conformación tipo, 56, 58
Borano, 97
Boro, tribromuro de, 242, 249
Bradiquinina, 489, 500, 501
Bromación
  de alcanos, 64
  de alquenos, 84-85
  de alquinos, 107, 110
  de benceno, 120, 127, 130, 144
  de ciclopentano, 66
  de fenoles, 136, 225, 230
  de piridina, 390
  mediante la reacción Sandmeyer, 345
Bromo. *Véase* Bromación
p-Bromoanilina, 328
1-Bromobutano, 197
2-Bromobutano, 172, 189
1-Bromo-1-metilciclohexano, 198-199
1-Bromo-2-buteno, 98
2-Bromo-3-clorobutano
  a partir de 3-cloro-1-buteno, 173
  enantiómeros de, 167-168
  proyecciones de Fischer, 174
2-Bromo-4-oxopentanoico, ácido, 286
3-Bromo-1-buteno, 98
3-Bromo-1-clorobutano, 48 (Tabla 2.2)
o-Bromoclorobenceno, 125
Bromoclorodifluorometano, 201
Bromociclopentano, 66
2-Bromofurano, 398
Bromonitrobenceno, 138
1-Bromopropano, 47, 138, 298, 361
2-Bromopropano, 198
α-Bromopropiónico, ácido, 286
2-Bromopropanoico, ácido, 286
2-Bromopropeno, 110
3-Bromopiridina, 390
p-Bromotolueno, 239
Bromotrifluorometano, 201
Bromuros, 182
Brønsted-Lowry, ácido *Una sustancia donadora de protones*, 212
Brønsted-Lowry, base *Una sustancia aceptora de protones*, 212
Brown, Herbert C., 96
Buckminsterfullereno, 142-143
1,3 Butadieno, 76, 98, 100
Butanal, 254, 275, 279
Butanal aldol, 279
Butanamida, 312
1-Butanamina, 370, 372
Butano, 43 (Tabla 2.1), 108
  modelo de distribución espacial, 42
  modelo de esferas y barras, 42
  modelo tridimensional, 42
n-Butano, 47
2-Butano, 84
Butanodioico, ácido, 288
Butanonitrilo, 298
1-Butanotiol, 228
Butanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1), 298
  acidez de, 291 (Tabla 10.4)
  constante de ionización de, 291 (Tabla 10.4)
  espectro de, 370, 372
  espectro de infrarrojos de, 370, 371
  formación de, 298
  propiedades físicas de, 289 (Tabla 10.3)
Butanoico etanoico, anhídrido, 310
1-Butanol, 208, 219
  espectro de infrarrojos, 370, 372
  propiedades físicas de, 236 (Tabla 8.1)
  punto de ebullición y solubilidad en agua, 211 (Tabla 7.1)
  reacción con halogenuros de hidrógeno, 219
2-Butanol, 208
  a partir de 2-bromobutano, 189
  enantiómeros de, 189
  espectro RMN ^{13}C, 368
2-Butanona, 255
2-Buten-1-ol, 271
3-Buten-2-ona, 255
2-Butenal, 271
3-Butenal, 254
1-Buteno, 76
  bromación de, 172-173
  isomería *cis-trans* de, 82
  ozonolisis de, 103
cis-2-Buteno, 82, 172
trans-2-Buteno, 82, 172
Butenodioicos, ácidos, 288
cis-2-Butenodioico, ácido, 288
trans-2-Butenodioico, ácido, 288
cis-2-Buteno, óxido de, 244
trans-2-Buteno, óxido de, 244
Butenos, 105
t-Butil fenil éter, 242
t-Butil metil éter, 240
Butilado, hidroxianisol (BHA), 227
Butilado, hidroxitolueno (BHT), 227
Butilamina, puntos de ebullición de, 329 (Tabla 11.1)
n-Butílico, alcohol, 208
sec-Butílico, alcohol, 208
t-Butílico, alcohol, 208, 320
  cloración de, 219
  deshidratación de, 217, 218
  p*Ka* de, 215 (Tabla 7.2)
  por ruptura de *t*-butil fenil éter, 242
t-Butilo, bromuro de, 197
Butilo, grupo, 47
n-Butilo, mercaptano, 228
***sec*-Butilo, grupo** *Grupo $CH_3CH_2(CH_3)CH$—*, 47
***terc*-Butilo, grupo** *Grupo $(CH_3)_3C$—*, 47
1-Butino, 76
2-Butino, 76
Butinodioico, ácido, 288
Butiraldehído, 254
Butírico, ácido, 286 (Tabla 10.1), 289, 298
γ-Butirolactona, 303
Butlerov, A. M., 163
Butronitrilo, 298
t-Butóxido
  estructura de esferas y barras, 198
  modelo de distribución espacial, 198
***t*-Butoxicarbonilo, grupo (Boc)** *Un grupo amino protector, utilizado frecuentemente en la síntesis de péptidos (—$CO_2C(CH_3)_3$)*, 510

C_{60}, 142-143
Cacahuete, aceite de, 439 (Tabla 15.2)
Cadena continua, 19
Cadena, crecimiento en los polímeros (vinilo), 533, 534
Cadena, etapa de iniciación de, 66
Cadena, etapa de propagación de, 67
Cadena, etapa de terminación, 67
Cadena, nomenclatura en alquenos y alquinos, 75
Cadena, propagación de
  polimerización con crecimiento aniónico de cadena, 417, 431, 432
  polimerización con crecimiento catiónico de cadena, 416, 431, 432
  polimerización con crecimiento de cadena por radicales libres, 410-416, 431, 432
  polimerización de Ziegler-Natta, 418-420, 431
Cadena, ramificación de
  durante la polimerización, 102
  efecto sobre el punto de ebullición, 51, 52
Cadena, reacción de transferencia de, 413-414, 432
Cafeína, 402
Cahn, R. S., 155*n*
Cahn-Ingold-Prelog (CIP), sistema de nomenclatura, 155, 159
Calcio, estearato de, 294
Calcio, propanoato de, 294
Campo magnético aplicado, 357
Cáncer
  hidrocarburos policíclicos aromáticos y, 140-141
  metotrexato en quimioterapia, 394
Cantaridita, 34
Capas (de electrones), 7
Cáprico, ácido, 286 (Tabla 10.1), 287, 289
Caprílico, ácido, 286 (Tabla 10.1) 287, 289
Caproico, ácido, 286 (Tabla 10.1), 287, 289
Caprolactama, 426
Carbamato, 427
Carbámico, ácido, 428
Carbaniones *Grupos alquilo o arilo, los cuales presentan un átomo de carbono cargado negativamente*, 238
Carboalcoxi, grupo, 135 (Tabla 4.1)
Carbocationes *Átomos de carbono cargados positivamente; clasificados como primarios, secundarios o terciarios, según se encuentre*

el átomo de carbono contiguo al que presenta la carga positiva, es decir, con uno, dos o tres grupos alquilo unidos, respectivamente, 88-89, 91
adición electrófila a dienos conjugados, 99
alílicos, 99, 113, 128
clasificación de, 90
reacciones de adición electrófila de los alcanos, 89-90
terciarios, 416
Carbocíclicos, compuestos *Compuestos que contienen anillos de átomos de carbono*, 32, 33
Carbohidratos *Polihidroxialdehídos, polihidroxicetonas, o sustancias que dan lugar a dichos compuestos por hidrólisis con un ácido acuoso (el grupo hidroxilo y el grupo carbonilo son los principales grupos funcionales en los carbohidratos o hidratos de carbono)*, 464-466
aminoazúcares, 482
clasificación de, 459
definiciones para, 459
desoxiazúcares, 482
disacáridos, 459, 476-476
formación a partir de sustitutos de las grasas, 480
fosfatos de azúcares, 482
furanosas, 467-468
Haworth, proyección de, 465
monosacáridos, 459-473
ésteres y éteres a partir de, 469-470
estructuras hemiacetales cíclicos, 464-466
formación de glicósidos a partir de, 471-473
oxidación de, 470-471
quiralidad en, 460-464
reducción de, 470
mutarrotación de, 466-467
oxidación de, 470-471
piranosas, 467-468
formación de, 468-469
polisacáridos, 459, 478-481
almidón, 478
celulosa, 479-481
glicógeno, 478
hidrólisis de, 485
pectinas, 481
quitina, 481
Carbometoxilo, 417
Carbón asfáltico, 139, 192
Carbón de minería, 65
Carbonato, ion, 24, 25
Carbonilo, carbono, 259-260, 306-307
mapa de potencial electrostático, 259
Carbonilo, compuestos, 259-260 (*véase también* Aldehídos y Cetonas)
deuterio, intercambio en, 275-276
hidrógeno α, 273, 274, 275-276
nitrógeno, derivados de, 270 (Tabla 9.1)
oxidación de, 271-272
reducción de, 270-271
resonancia en, 307
Carbonilo, grupo *Grupo funcional C=O*, 36 (Tabla 1.6), 259-260
adición de grupos enolato a, 275
adición de nucleófilos, 260-261, 270
formación de enlaces, 259
Carbono. *Véase también* Carbono α, Átomo de carbono anomérico, 466-467
^{13}C, 356
C_{60}, 142-143
carbonilo, 259-260, 306-307
carbono hemiacetal, 465
electronegatividad de, 259
electrones de valencia, 27
enlace covalente y, 12
hibridación *sp*, 106
hibridación sp^2, 79-81
hibridación sp^3, 28-30, 128-129
isótopos, 356
tetraédrico, 30-32, 163
trigonal, 78
Carbono-13, espectroscopía por RMN, 365-368
Carbono-14, datación, 379
Carbono α *Átomo de carbono unido a un carbono carbonilo*, 273
Carbono, átomo de
en dobles enlaces (*véase* doble enlace carbono–carbono, doble enlace carbono–nitrógeno, doble enlace carbono–oxígeno)
estereogénico, 151-154
en triples enlaces (*véase* triple enlace carbono–carbono, triple enlace carbono–nitrógeno)
Carbono–carbono, doble enlace, 16, 17, 73, 74, 81, 271, 410, 412
ataque nucleófilo de, 270
comparación con el triple enlace carbono–carbono, 78 (Tabla 3.1)
en polimerización, 410, 412
espectro de infrarrojos de, 369, 370 (Tabla 12.4)
formación esquemática de, 80
hidrogenación de, 126
Carbono–carbono, enlace simple, 13-14, 17, 53, 78 (Tabla 3.1), 318
Carbono–carbono, triple enlace, 16, 17, 73, 74, 370 (Tabla 12.4)
Carbono, datación y espectrometría de masas, 379
Carbono, dióxido de (CO_2), 15
ordenación de los electrones para, 16
reacción con reactivos de Grignard, 294, 296, 319
Carbono–halógeno, enlace, 327
Carbono–hidrógeno, enlace simple, 13, 16, 369, 370 (Tabla 12.4)
Carbono–metal, enlace, 239
Carbono, monóxido de, 63, 400
Carbono, nanotubos de, 143
Carbono–nitrógeno, doble enlace, 370 (Tabla 12.4)
Carbono–nitrógeno, enlace simple, 312
Carbono–nitrógeno, enlace triple, 16, 370 (Tabla 12.4)
Carbono, nucleófilo de, 183, 185 (Tabla 6.1)
Carbono–oxígeno, doble enlace, 16, 24-25, 259, 271, 370 (Tabla 12.4)
Carbono–oxígeno, enlace simple, 24-25, 242-243
Carbono, esqueleto de, 32
Carbono, orbitales híbridos *sp*, 106
Carbono, orbitales híbridos sp^2, 79-81
Carbono, orbitales híbridos sp^3, 28-30, 128-129
Carbono, tetracloruro de, 12, 64, 199
Carboxamido, grupo, 135 (Tabla 4.1)
Carboxilato, anión, 290
Carboxilato, como nucleófilo, 183, 184 (Tabla 6.1)
Carboxilato, iones, 293
Carboxilato, sales *Base conjugada de un ácido carboxílico*, 294, 309
Carboxílico, derivados de ácido, 285, 299, 314-316. *Véase también* Amidas, Ésteres
acilación de aminas con, 341-342
amidas, 311-313
anhídridos de ácido, 299, 309-310
estructuras de esferas y barras, 315
halogenuros de acilo, 299, 307-308
lactosas, 303
reacciones con ciertos nucleófilos, 314 (Tabla 10.5), 319-320
Carboxílico, grupo *Grupo funcional —CO_2H a partir de enlaces de un grupo hidroxilo a un átomo de carbono de un grupo carbonilo*, 36 (Tabla 1.6), 135 (Tabla 4.1), 254, 259-260, 285, 286
adición nucleófila, 260-261
Carboxílicos, ácidos *Compuestos RCO_2H con un grupo carboxílico*, 36 (Tabla 1.6), 285
acidez de, 290-293, 550 (Tabla C)
efecto de la estructura sobre, 293-294
a partir de alquil bencenos, 319
a partir de anhídrido acético, 310
alifáticos, 286 (Tabla 10.1)
amonolisis de ésteres, 305
anhídridos de ácido, 299, 309-310, 319
a partir de halogenuros de acilo, 307-308
a partir de alcoholes, 314 (Tabla 10.5), 319
a partir de aldehídos, 319
a partir de nitrilos, 296, 298-299, 319
aromáticos, 287, 295
compuestos de acilo activados, necesidad de, 306-307
condensación de Claisen, 316-318
constantes de ionización de, 291 (Tabla 10.4)
conversión a sales, 294
disociación de, 290
efecto inductivo, 293-294
espectro de infrarrojos para, 370 (Tabla 12.4)
ésteres a partir de, 299-300, 314 (Tabla 10.5), 319
esterificación de Fischer, 300, 306, 308
formación de amidas, 319
formación/preparación de, 271, 294-296, 297-298, 316, 319
fórmula general para, 285
α-hidrógeno de los ésteres, 316-318
lactosas, 303
mecanismo de esterificación catalizada por ácidos, 301-302
mediante hidrólisis de nitrilos, 296, 298-299, 319
mediante oxidación
de alcoholes, 221-222, 224, 281, 295, 314
de aldehídos, 271, 295
de cadenas laterales aromáticas, 295
nomenclatura de, 286-289
propiedades físicas de, 289-290 (Tabla 10.3)
punto de ebullición de, 289 (Tabla 10.3)
reacciones de Grignard, 305-306, 319
reducción de ésteres, 304
solubilidad de, 289 (Tabla 10.3)
sustitución nucleófila con acilo, 301-302
Carboxipeptidasa, 505 (Tabla 17.3)
Carga formal *La carga formal de un átomo perteneciente a una molécula es igual al número de electrones de valencia presentes en el átomo neutro, menos el número de enlaces covalentes con dicho átomo, menos el número de electrones desapareados presentes en dicho átomo*, 23-24
β-Carotenos, 74, 82, 451
Carothers, W. H., 426, 427
Carvona (aceite de hierbabuena), 175, 258
Catalasas, 226
Catalizadores *Compuestos que aumentan la velocidad de reacción pero que pueden eliminarse del medio inalterados al final de la reacción*
efecto sobre la velocidad de reacción, 96, 97
hidrogenación con, 97-98, 107,109
Lindlar, catalizador de, 107, 109
para polimerización, 101-102
Catión, 9. *Véase también* Carbocationes
acetilo, 132
alílico, 99 (*véase también* Alílico)

Catiónico, detergente, 445
Catiónico, polimerización con crecimiento de cadena, 416, 431, 432
Catiónico, radical, 376
Caucho
  natural, 420
  sintético, 421
  vulcanización de, 421
CCP (clorocromato de piridinio), 222, 257
Cech, T. R., 537*n*
Cefalina, 447
Celebrex (fármaco), 449
Celera Genomics (empresa), 539
Celobiosa, 473, 474
Celular, genoma, 539
Celulosa, 458, 479-481
Celulosa, acetato de, 479, 481
Celulosa, nitrato de, 479, 481
Cera de abeja, 50, 450
Ceras *Monoésteres en los que las contribuciones de las cadenas ácido y alcohol presentan cadenas de hidrocarburos altamente saturadas*, 50, 450
Cerebroespinal, fluido en RMN, 366
Cetilo, palmitato de, 450
Ceto, forma, 272
Ceto-enólica, tautomería, 272-274
β-Ceto éster, 316-317, 550 (Tabla C)
Cetonas *Compuestos con dos átomos de carbono unidos al carbono de un grupo carbonilo*, 36 (Tabla 1.6), 253-254
  aminación reductora de, 333, 348
  aromáticas, 257
  comunes, 255-256
  condensación aldólica, 276-277, 281
  condensación aldólica mixta, 277-278
  derivados de nitrógeno, 270 (Tabla 9.1)
  diferencia con los aldehídos, 272
  en la naturaleza, 258
  espectro de infrarrojos, 370 (Tabla 12.4)
  formación de acetales, 263
  grupo carbonilo, 259-260
  hidratación de, 265
  intercambio con deuterio, 275-276
  nomenclatura de, 254-255
  nucleófilos y, 261
  oxidación de, 272-273
  oxidación de alcoholes a, 221-222, 230, 257, 280
  policlorados, 278
  preparación de, 257-258, 280
  reacciones de, 280
    con acetiluros, 268
    con compuestos organometálicos, 265, 316
  reacciones de adición
    cianuro de hidrógeno, 268
    nucleófilos de nitrógeno, 269-270
    reactivos de Grignard, 265, 266
  reducción de, 270-271, 281
  resonancia en, 307
  síntesis de, 257-258
  solubilidad de, 260
  tautomería ceto-enólica, 272-274
  Tollens, ensayo del espejo de plata, 252
Cetosa *Polihidroxicetona*, 459, 460
D-cetosa, 481
CFCs, 200-201
Chargaff, E., 532
Chemical Abstracts, sistema para nombrar compuestos, 327
Ciano, grupo *Grupo (C≡N)*, 135 (Tabla 4.1), 417
Cianocobalamina, 544
Cianógeno, bromuro, 505 (Tabla 17.3), 506
Cianohidrinas *Compuestos con un grupo hidroxilo y un grupo ciano unidos al mismo átomo de carbono*, 268-269, 280
Cianuro, ion, 190
Cianuros (nitrilos) *Compuestos con un grupo ciano (C≡N)*
  como nucleófilos, 185 (Tabla 6.1)
  hidrólisis de, 296
  nomenclatura de, 298
  orgánicos, 296
  reducción de, 332, 348
Cíclicas, aminas, 388
Cíclicas, estructuras de hemiacetales en monosacáridos, 464-466, 484
Cíclico, AMP. *Véase* Adenosina-3′,5′-cíclica monofosfato (AMP cíclico, AMPc)
Cíclicos, anhídridos, 309
Cíclicos, compuestos con centros estereogénicos,, 156
Cíclicos, ésteres, 234, 247, 303
Cíclicos, éteres, 388
Cíclicos, hemiacetales, 263, 388
Cíclicos, hidrocarburos, 76
Cíclicos, sistemas, 139
Cicloadición, 100
  a dienos conjugados, 100-101, 112, 114
Cicloalcanos *Hidrocarburos saturados que contienen anillos de átomos de carbono*, 41, 43, 49
  combustión de, 68
  conformación de, 55-59
  estructura de diamante, 57*n*
  isomería *cis-trans*, 59-60
  nomenclatura de, 54-55
  platformación o platformado, 109
Ciclobutano, 55, 56
Ciclobutanol, 209
Cicloheptano, 55
1,3-Ciclohexadieno, 76, 126
1,4-Ciclohexadieno, 76
Ciclohexano, 54, 55, 100, 120*n*, 244
  conformaciones, 58
  modelo de distribución espacial, 58
  modelo de varillas y esferas, 58
  nomenclatura para, 54-55
Ciclohexano, óxido de, 244
Ciclohexanol, 85, 126, 208, 222
Ciclohexanona, 222, 255
  intercambio de deuterio en, 275
  oxidación a ácido atípico, 272
  reacción con hidracina, 270
  reducción de, 271
Ciclohexenilamina, 335
  mapa de potencial electrostático, 336
Ciclohexenílico, alcohol, 208
Ciclohexeno
  adición de agua, 85
  formación de epóxidos, 245
  hidrogenación de, 126
  preparación mediante reacción de Diles-Alder, 100
Ciclooctano, 55
Ciclooxigenasa, 448
Ciclopentancarbaldehído, 254
Ciclopentancarboxílico, ácido, 287
Ciclopentano, 55, 56, 66, 86
Ciclopenteno, 76, 86, 245
Ciclopentilo, bromuro de, 66
Ciclopentilo, hidrógeno sulfato de, 86
Ciclopropano, 55
  hidrógenos en, 56
Ciclopropilbenceno, 126
Ciclosporina A, 500
Cimotripsina, 505 (Tabla 17.3), 506
Cinamaldehído (cinamón), 253, 258, 277
Cisteína, 490 (Tabla 17.1), 501
Cistina, 229
***Cis-trans*, isomería (isomería geométrica)** *Tipo de isomería que tiene lugar en alquenos (en los cuales los sustituyentes se sitúan sobre el mismo lado o en lados opuestos del doble enlace) y en cicloalcanos (en los cuales los sitiutuyentes se sitúan al mismo lado o en lados opuestos del anillo)*, 59-60, 81-84, 288
  en alquenos, 81-84, 171
  en cicloalcanos, 59-60
  en la visión, 82-83
  formalismo de signos *E-Z*, 159-160
Citocromo c, 507
Citocromo reductasa, 507
Citosina, 394, 526, 528 (Tabla 18.1), 533
Citronelal, 451
Civetona, 253
Claisen, condensación de *Reacción de un enolato de éster con otro éster para dar lugar a la formación de un β-cetoéster*, 316-318, 320
Cl—Cl, enlace, 66
Cloración, 64, 127
  de alcanos, 64, 66-67, 68
  de alquenos, 84, 112
  de benceno, 120, 127, 130, 144
  mediante la reacción de Sandmeyer, 345
Clorado, metano, 199
Cloral, hidrato, 265
Cloranfenicol, 175
Clorhídrico, ácido, 89, 550 (Tabla C)
Cloro, 9, 11, 360. *Véase también* Cloración
  mecanismo de cadena de halogenación, 66-67
  reactividad de, 67
Cloroacético, ácido, 291 (Tabla 10.4)
Cloroacetato, 263
p-Cloroanilina, 332, 335 8Tabla 11.3)
Clorobenceno, 120, 124, 332
p-Clorobencenosulfónico, ácido, 124
4-Clorbencenocarboxílico, ácido, 287
m-Clorbencenoico, ácido, 291 (Tabla 10.4)
o-Clorbencenoico, ácido, 291 (Tabla 10.4)
p-Clorbencenoico, ácido, 287, 291 (Tabla 10.4)
3-Cloro-1-butano, 173
3-Cloro-1-buteno, 173, 174
2-Clorobutano, 151, 166
2-Clorobutanoico, ácido, 291 (Tabla 10.4)
3-Clorobutanoico, ácido, 291 (Tabla 10.4)
trans-Clorociclobutanocarboxílico, ácido, 287
Cloroeteno, 77, 411 (Tabla 14.1)
2-Cloroetilfosfónico, 105
p-Cloroestireno, 125
m-Clorofenol, 125
p-Clorofenol, 210
Clorofila, 400
Clorofila-*a*, 400
Clorofila-*b*, 400
Clorofluorocarbonos (CFCs o Freones) *Compuestos polihalogenados que contienen cloro y flúor*, 200, 201
Cloroformo, 64, 199
Clorometano, 12, 64, 86
2-Clorometanol, 209
m-Cloroperbenzoico, ácido, 244
4-Cloropiridina, 394
1-Cloropropano, 64
2-Cloropropano, 64, 151, 152
  estereoquímica de, 152-153
  por cloración de propano, 64
  quiralidad de, 151

3-Cloropropeno, 77
Cloruros, 182
Cocaína, 404
Coco, mantequilla de, 436, 439
Codeína, 403
CODEL, 426
Codón *Secuencia de tres bases situadas en una molécula de ARNm que codifican la introducción de un aminoácido en la secuencia de una proteína*, 538
Coenzima A, 331, 543
Coenzima B_{12}, 544
Colágenos, 515
Colesterol, 73, 207, 223, 452-453
Cólico, ácido, 453
Colina, 343
Color, en moléculas orgánicas, 82
Combustibles
  aeronáuticos, aditivo para, 246
  alcanos, 62-63
  de automoción, 109
  de calefacción doméstica, 108 (Tabla 1.3)
Combustión
  de alcanos, 62-63, 68
  de alquenos, 105
  de hidrocarburos, 62
Compuestos
  acíclicos, 32
  aromáticos, 119-143
  carboxílicos, 32, 33
  de amonio cuaternarios, 342-343
  de diazonio aromáticos, 343-346
  halogenados orgánicos, 182-202
  heterocíclicos, 32, 33-34, 288-402
  meso, 169-171
  nomenclatura de los compuestos orgánicos, 43-44
  organometálicos, 237-240
Concatenación *Capacidad de un elemento para dar lugar a la formación de cadenas con sus propios átomos unidos mediante enlaces covalentes*, 14
Condensación, polímeros de (etapa de crecimiento en un polímero) *Polímero formado por reacción de dos grupos funcionales diferentes con la pérdida de una pequeña molécula, por ejemplo, una poliamida (nylon) o un poliéster (dacrón)*, 410
Condensación, reacciones de
  condensación de Claisen, 316-318, 320
  esterificación de Fischer, 300, 306, 308
Condroitina, sulfato de, 481
Conductores, polímeros, 419
Configuracionales, isómeros *Estereoisómeros que pueden interconvertirse únicamente por ruptura y reconstrucción de enlaces, por ejemplo isómeros cis-trans en alcanos o cicloalcanos; isómeros estructurales tales como 1-bromopropano y 2-bromopropano; enantiómeros tales como (R)-2-bromobutano y (S)-2-bromobutano; o cualquier par de diasterisómeros*, 62, 149, 150, 171, 172
Configuraciones *Ordenación de cuatro grupos unidos a un centro estereogénico, normalmente definida por el formalismo convencional R-S*, 155
  absoluta, 171
  de centros estereogénicos, 151-154
  formalismo *R-S*, 155-159
Configuraciones absolutas *Configuración (R o S) de un centro estereogénico en una molécula*, 171
Conformación por etapas, 53, 172
Conformaciones (rotámeros) *Estereoisómeros que pueden interconvertirse mediante rotación alrededor de enlaces simples*, 52-53
  de alcanos, 52-54
  de cicloalcanos, 54-99
  de ciclohexano, 54, 55, 57-58
  de piranosas, 468-469
  eclipsada, 53
  por etapas, 53
  tipo bote, 56, 58
  tipo silla, 57
Conformadores (rotámeros), 52-53, 61, 149, 150, 171
Coniferílico, alcohol, 223
Coniina, 393
Conjugada, base *El producto de la desprotonación de un ácido dada es la base conjugada de dicho ácido*, 212
Conjugado, ácido *El producto de la protonación de una base dada es el ácido conjugado de dicha base*, 212, 334, 337
Conjugados, enlaces *Enlaces múltiples que se encuentran separados por un enlace sencillo (C=C—C=C o C=C—C=O o C≡C—C=C)*, 74
Conjugados, dienos
  adición electrófila, 98-99, 112
  cicloadición de, 100-101, 112, 114
Conjugados, sistemas
  adición a, 98-99, 112
  de dobles enlaces, 121
  espectro visible-ultravioleta, 374
Constitucionales, isómeros, 18, 61, 62
Continua, cadena, 19
Convencionales (formalismos)
  E-Z, para isómeros *cis-trans*, 159-160
  R-S, 155-159
Copolímeros *Polímeros de adición formados a partir de dos monómeros diferentes*, 422-423
Copolímeros bloque, 422
Copolímeros injertados, 422-423
Copolímeros PHB-PHV (BIOPOL), 424
Coque, 139
Coranuleno, 142
Corona, éteres *Poliéteres macrocíclicos que forman complejos con iones positivos*, 248
Cortisona, 454
Cournarina, 34, 43, 303
p-Cournarílico, alcohol, 223
Covalente, enlace *Enlace mediante el cual dos átomos comparten uno o más pares de electrones, por ejemplo, C—C, C—H o N—N*, 10, 12
  energía de enlace para, 549 (Tabla A)
  longitud de enlace para, 549 (Tabla B)
  múltiple, 15-17
  polar, 14
  vista orbital, 27-28
Crafts, James Mason, 131
Cram, D. J., 248*n*
Craqueo o *cracking* *Proceso que emplea la catálisis para convertir alcanos (del petróleo) en alcanos y alquenos de pesos moleculares más pequeños*, 13, 104, 108
Craqueo catalítico, 108
Creatinina, 366
Crack, Francis H., 532*n*
Crimen, ADN y, 531
Crisco, 440
Crómico (ácido), anhídrido, 222, 295
Cromosomas, 539
Crotonaldehído, 279
Crudo de petróleo, 108
Crutzen, P., 201*n*
C-terminal, aminoácido con, 499
Cuartete (pico), 362
Cuaternaria, estructura (de proteínas) *Estructura de agregados formados por subunidades de proteínas de alto peso molecular, por ejemplo, hemoglobina*, 516
Cuaternario, compuestos de amonio, 342-343
Cuaternario, sales de amonio *Compuestos iónicos con cuatro grupos orgánicos (alquilo o arilo) unidos a un átomo de nitrógeno*, 325, 342, 348
Cubano, 43
Cumeno, 123
Curl, Robert F., 143
Curva, flecha, 9*n*, 25, 26, 66

Dacrón, 224, 295, 409, 423-427
  preparación de, 426, 431
Datación con carbono y espectrometría de masas, 379
DCC. *Véase* Diciclohexenilcarbodiimida (DCC)
DDC. *Véase* Zalcitabina (DDC)
DDI. *Véase* Didanosina (DDI)
Decano, 43 (Tabla 2.1)
Decanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1), 289 (Tabla 10.3)
Degradables, polímeros, 424
Delta de *H* (ΔH), 92
Demerol, 403
Desactivadores, grupos *Sustituyentes que, situados sobre un anillo de benceno, disminuyen la velocidad de reacción electrófila aromática, en relación al benceno sin dichos sustituyentes, por ejemplo, grupos nitro, halógenos y acilo*, 138
Desapareados, pares de electrones, 16
Descarboxilación de triptófano, 401
Deshidratación
  de alcoholes a alquenos, 217-218, 230
  de alcoholes a éteres, 240, 249
  de alcoholes terciarios, 217
  de etanol, 240
  de 2-metil-2-butanol, 218
Deshidrohalogenación *Reacción de halogenuros de alquilo, en la cual un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno procedentes de carbonos adyacentes se eliminan, dando lugar a la formación de un doble enlace carbono–carbono*, 182, 195-196
Deslocalizados, electrones pi de una nube en el benceno, 123
2-Desoxi-D-ribosa, 525, 527
2-Desoxiadenosina, 52, 527
Desoxiazúcares, 482
2-Desoxicitidina, 527
β-D-Desoxirribofuranosa, 482
Desoxirribonucleico, ácido (ADN) *Ácido nucleico en el que se encuentra el azúcar 2-desoxi-D-ribosa y las bases son timina, adenosina, citosina y guanina*, 402, 458, 524
  código genético, 538-542
  componentes de, 525
  crimen y, 531
  doble hélice, 532-534
  estructura primaria de, 529-530
  huella dactilar de, 531, 535
  pares base, 530-531, 533, 535, 538 (Tabla 18.2)
  replicación de, 534-535
  secuencia de ácidos nucleicos, 530-531 (*véase también* ácidos nucleicos)

Desoxirribonucleico, ácido (ADN), replicación de *Proceso mediante el cual se copian las moléculas de ADN*, 534-535
2-Desoxirribonucleótidos comunes, 528 (Tabla 18.1)
2-Desoxirribosa, 458, 482
2′-Desoxitimidina, 528
Destilación, 108
Desviación química (posición Shift o de cambio) *Posición en la cual un núcleo determinado aparece en un espectro de RMN, en relación con un núcleo estándar*, 357-361, 366
Detergentes
  anfóteros, 446
  aniónicos, 446
  constructores de, 445
  industriales, 445
  sintéticos (*sindets*), 443-447
Deuterio, intercambio en compuestos carbonílicos, 275-276
Deuterocloroformo, 356
p-Deuterotolueno, 239
Dextranos, 481
Dextrorrotatorio (Dextrógiro) *Propiedad de rotación de la luz en un plano polarizado en el sentido de las agujas del reloj*, 161
Dextrosa, 476
Diabetes *insipidus*, 500
Dialilo, sulfuro de, 36 (Tabla 1.6), 229
Dialquilamonio, ion, 184 (Tabla 6.1)
Diamantano, 57*n*
Diamante, 57*n*, 142
Diamina, 325
cis-Diaminociclobutano, 327
1,6-Diaminohexano, 325, 410
Diasteriómeros *Estereoisómeros que no son imagen especular los unos de los otros*, 167-169, 171
  azúcares, 463, 466
  epímeros, 463
  resolución enantiomérica, 175-176, 340
  separación de, 176, 340
Diazinas *Anillos aromáticos heterocíclicos de seis componentes que contiene dos átomos de nitrógeno*, 394
Diazoacoplamiento, 346-347, 349
Diazonio, compuestos de, 343
Diazonio, grupo *Grupo* $—N_2^+$, 344
Diazotación *Reacción de una amina con ácido nitroso para dar lugar a la formación de una sal de diazonio*, 343-346, 349
m-Dibromobenceno, 345
Dibromobencenos, 121
trans-1,2-Dibromoeteno, 107
2,2-Dibromopropano, 110
Di-*t*-butil-dicarbonato, 510
3,3-Di-*t*-butil-2,2,4,4-tetrametilpentano, 60
Dicarboxílicos, ácidos, 288, 309
  alifáticos, 288 (Tabla 10.2)
β-Dicetona, 550 (Tabla C)
Dicloroacetato, 263
Dicloroacético, ácido, 291 (Tabla 10.4)
m-Diclorobenceno, 124
o-Diclorobenceno, 124
p-Diclorobenceno, 124
2,3-Diclorobutano, 84, 169
Diclorodifluorometano, 201
cis-1,2-dicloroeteno, 81
trans-1,2-dicloroeteno, 81
Diclorometano, 64, 103
3,5-Diclorotolueno, 125
Diciclohexilcarbodiimida (DCC), 511
Diciclopropilcetona, 255
Didanosina (DDI), 541
2,2-Dideuterobutanal, 275
Diels, Otto, 100
Diels-Alder, reacción de, 100-101, 297
Dién ico, polímero, 420-421
Dienófilo, 100
Dienos, 74. *Véase también* Dienos conjugados
Dietilamina, 327
Dietilenglicol, 426
Dietilcetona, 255
Dietílico, éter, 235, 238, 240, 243
  anestésico, 243
  con reactivos de Grignard, 239
  espectro de RMN, 362
  preparación de, 240
  propiedades físicas de, 236 (Tabla 8.1)
Difenil cetona, 255
Difenil éter, 235
Dihidroxiacetona, 459-460
2,3-Dihidroxipropanal, 254
N,N-Dimetilacetamida, 313
Dimetil éter, 19, 237
  mapa de potencial electrostático para, 242
Dimetilamina
  basicidad de, 335 (Tabla 11.3)
  punto de ebullición de, 329 (Tabla 11.1)
N,N-Dimetilciclohexanamida, 327
Dimetilaminociclohexano, 327
N,N-Dimetilanilina, 328, 330
  basicidad de, 335 (Tabla 11.3)
N,N-Dimetilbencenamina, 328
5,6-Dimetilbencimidazol, 544
2,2-Dimetilbutano, 48 (Tabla 2.2)
1,2-Dimetilciclopentano, 55, 59, 60
trans-1,2-Dimetilciclopentano, 59
1,1-Dimetiletilo, 47
N,N-Dimetilformamida, 313
cis-2,3-Dimetiloxirano, 244
trans-2,3-Dimetiloxirano, 244
cis-1,2-Dimetilpentano, 59
2,2-Dimetilpropano, 20
  estructura de esferas y barras, 52, 61
  modelo de ajuste de espacios, 61
Dinamita, 224
2,4-Dinitrofluorobenceno, 503
Dioles, 423
1,4-Dioxano, 247
Dióxido de carbono (CO_2), 15
Dipéptido, 499, 509, 510
Dipolar, estructura del ion, 492
Dipolo-Dipolo, interacciones *Atracciones entre moléculas polares debido a polos opuestos*, 259
Directores *orto, para-*, grupos, 134-136
Disacárido *Hidrato de carbono en el cual existe un enlace glicosídico que el carbono anomérico perteneciente a un monosacárido con el grupo hidroxilo de otro monosacárido*, 459, 473-476
  celobiosa, 474
  lactosa, 474-475
  maltosa, 473-474
  sacarosa, 475-476
Disociación, de ácidos carboxílicos, 290
Disolventes
  éteres como, 237
  próticos polares, 193
Disolventes próticos polares *Disolventes polares que pueden donar protones, por ejemplo, agua, alcoholes y ácidos carboxílicos de bajo peso molecular*, 193
Disparlure, 234, 245
Disulfuro, enlace *Enlace S—S que aparece normalmente en proteínas*, 229, 501
Disulfuros *Compuestos que contienen enlaces disulfuro (S—S)*, 229, 230
Diterpeno, 451
p-Divinilbenceno, 414
Doble enlace *Enlace en el cual se comparten dos pares de electrones únicamente entre dos átomos, por ejemplo C=C o C=O*, 16, 41
  acumulado, 74
  aislado, 74
  carbono–carbono (*véase* carbono–carbono, doble enlace)
  carbono–nitrógeno, 370 (Tabla 12.4)
  carbono–oxígeno, 16, 24-25, 259, 271, 370 (Tabla 12.4)
  color y, 82
  espectro de infrarrojos, 369, 370 (Tabla 12.4)
  hechos acerca de, 78
  longitudes de enlace, 549 (Tabla B)
  modelo orbital, 79-81
  rotación de, 81
  sistema conjugado, 74-75, 121
Doble enlace no conjugado, 74
Dobles enlaces acumulados *Dobles enlaces dispuestos unos tras otros (C=C=C)*, 74
Dobles enlaces aislados o conjugados, 71
Doble hélice, 532-534
(*Z*)-7-Dodecen-1-ilo acetato, 300
Dolor, calmantes para el, 448-449
Du Vigneaud, Vicent, 509*n*

E1, mecanismo *Mecanismo para la reacción de eliminación: proceso en dos etapas en el cual primero un grupo saliente abandona el sustrato, seguido de la pérdida de un protón del carbono adyacente al carbocatión resultante, con la formación global de un enlace C=C*, 196
E2, mecanismo *Mecanismo para la reacción de eliminación: proceso en una etapa en el cual un átomo de hidrógeno y un grupo saliente se eliminan de átomos de carbono adyacentes, con la formación global de un doble enlace C=C*, 196
Ebullición, punto de *Temperatura a la cual una sustancia pura cambia su estado de líquido a vapor*
  de ácidos carboxílicos, 287 (Tabla 10.3)
  de alcanos, 50-51, 329 (Tabla 11.2)
  de alcoholes, 211 (Tabla 7.1), 329 (Tabla 11.2)
  de amidas, 313
  de aminas, 328, 329 (Tabla 11.1), 329 (Tabla 11.2)
  de aminas primarias, 328, 329 (Tabla 11.1), 329 (Tabla 11.2)
  de aminas secundarias, 328, 329 (Tabla 11.1)
  de amoníaco, 329 (Tabla 11.1)
  de anilina, 329 (Tabla 11.1)
  de 1-butanol, 211 (Tabla 7.1)
  de butilamina, 329 (Tabla 11.1)
  de dietil éter, 236 (Tabla 8.1)
  de dimetilamina, 329 (Tabla 11.1)
  de etilamina, 329 (Tabla 11.1)
  de 1-hexanol, 211 (Tabla 7.1)
  de 1-metanol, 211 (Tabla 7.1)
  de metilamina, 329 (Tabla 11.1)
  de 1-pentanol, 211 (Tabla 7.1)
  de 1-propanol, 211 (Tabla 7.1)
  de propilamina, 329 (Tabla 11.1)
  de trimetilamina, 329 (Tabla 11.1)
Eclipsada, conformación, 53, 172
Ecuación ajustada, 64*n*
Ecuatorial *Para un anillo de seis componentes con conformación en forma de silla, cuando sus seis posiciones se encuentran paralelas*

al plano principal del anillo, por ejemplo el ciclohexano, 57
Edman, degradación de, 504, 505, 519
Edman, Pehr, 504
Edman, reactivo de, 504
Edulcorantes, 477
Edulcorantes artificiales, 477
Elastómeros, 421
Electroatomización, ionización por (EAI, ESI), 378
Electrófila, nitración aromática, 331
Electrófila, reacción de adición *Reacción en la cual se produce la adición de un electrófilo a un enlace múltiple carbono–carbono*, 89
a alquenos, 88-91, 113
a dienos conjugados, 98-99, 112
regioselectividad de, 95
Electrófila, sustitución aromática *Reacción de un compuesto aromático con un electrófilo para dar lugar a un compuesto aromático sustituido*, 127-128, 144-145, 390, 393, 405, 406
acilación (*véase* Acilación)
alquilación (*véase* Alquilación)
de heterociclos aromáticos policíclicos, 393, 405, 406
de piridina, 390, 406
efecto director en síntesis, 138
en fenoles, 225
en furano, pirrol y tiofeno, 398
grupos *meta*-directores, 134, 136-138
grupos *orto, para*-directores, 134-136
halogenación (*véase* Halogenación)
mecanismo de, 128-132
sulfonación, 127, 131, 144, 414-415
Electrófilos *Reactivos con deficiencia de electrones: presentan afinidad por los electrones y forman enlaces con nucleófilos*, 88. *Véase también* Nucleófilos
electrófilos fuertes, 128
Electroforesis *Método para separar aminoácidos y proteínas basado en sus diferencias de carga y dirección de migración en un campo eléctrico a pH controlado*, 497
Electromagnético, espectros, tipos de, 355 (Tabla 12.1)
Electronegatividad *Tendencia de los átomos a aceptar electrones y formar aniones, el átomo más electronegativo será el que más electrones acepte*, 9, 12, 15 (Tabla 1.4)
Electrones *Partículas cargadas con cargas negativas alrededor del núcleo de un átomo*, 7-8
antienlazantes, 16
desapareados, 16
de valencia, 7, 8 (Tabla 1.3), 12
distribución en los átomos, 8 (Tabla 1.2)
en compuestos iónicos, 9
en enlaces covalentes, 10-11, 12, 14, 15-16
en orbitales moleculares, 27-28
número de, en las primeras tres capas, 7 (Tabla 1.1)
Electrones, estructura de Lewis, 24-25
limitaciones, 27
Electrones, grupos atrayentes de, 100, 215, 293, 360
Electrones, grupos donadores de, 215, 295
Electrones no enlazantes, 16
Electrones, pares de, 14, 16
Electrones, reacciones de transferencia de, 9
Electrónicas, transiciones, 373
Electropositividad *Tendencia de los átomos a ceder electrones y formar cationes; el átomo más electropositivo es el que más fácilmente cede electrones*, 9, 12
Electrostático, mapas de potencial, 31
acetamida, 315
acetato, 292
acético, ácido, 315
acético, anhídrido, 315
acetileno, 107
acetilo, cloruro de, 315
agua, molécula de, 50
anilina, 336
benceno, 128, 133
carbono carbonilo, 259
ciclohexilamina, 336
enlace de hidrógeno entre timina y adenina, citosina y guanina, 534
estearato, 442
éter dimetílico, 242
etileno, 87, 81
etóxido,292
furano, 397
metilo, acetato de, 315
nitrobenceno, 133
óxido de etileno, 242
pirrol, 397
1-propanol, 211
sacarosa, 475
tolueno, 133
Elemental, análisis, 353
Elementos químicos
electronegatividad de, 15 (Tabla 1.4)
electrones de valencia en, 8 (Tabla 1.3), 17 (Tabla 1.5)
estructura atómica de, 7
Tabla periódica de los, 7, 14, 554
ordenamiento de los electrones en, 8 (Tabla 1.2)
Elgen, Manfred, 540*n*
Eliminación, reacciones de, 196, 203
alquenos por, 217-218, 230
bimolecular, 195-196, 203
de halogenuros de alquilo, 195, 197-198, 203
deshidrohalogenación y, 195-196
mecanismos E1 y E2, 195-196
unimolecular, 195-196, 203
Elion, Gertrude B., 540, 541*n*
Enántico, ácido, 286 (Tabla 10.1)
Enantioméricos, ácidos, 340
Enantiómeros *Par de moléculas cuyas imágenes especulares no son superponibles la una sobre la otra*, 151, 155, 162, 171
actividad biológica y, 174-175
de 2-butanol, 167
de gliceraldehídos, 460
de 3-metilhexano, 154, 158
diasteriómeros, frente a, 169
propiedades de, 164-165
resolución de
aminas quirales, 340-341
mezclas racémicas, 175-176
Endiol, 483
Endotérmica, reacción *Reacción que necesita adición de calor para que tenga lugar*, 92, 94
Endurecimiento *Proceso por el cual se convierten aceites en grasas, mediante hidrogenación catalítica de los dobles enlaces de los aceites*, 440, 455
Energía
de activación, 93
de enlace, 11, 549 (Tabla A)
de estabilización, 127
de la luz, 354
de resonancia, 126-127
en bencenos, 126-127
Enfluorano, 243
Enlace, ángulo de *Ángulo formado por dos enlaces covalentes en el mismo átomo*, 30
en carbonos con hibridación sp^3, 30-31
en cicloalcanos, 55-57
enlaces peptídicos, 512
Enlace, energía de (EE) *Energía necesaria para romper un mol de enlaces covalentes. La cantidad de energía depende del tipo de enlace que se rompe*, 11, 549 (Tabla A)
Enlace, formación de, 6. *Véase también* Enlaces
en benceno, 123
dobles enlaces carbono–carbono, 78
covalente, 10-12
de hidrógeno, 50, 51, 290, 512
en alcoholes y fenoles, 211
iónico, 9-10
en metano, 30-32
en piridina, 389
en pirilio, 395
químico, 7
vista orbital de, 27-28
Enlace, fortaleza de. *Véase también* Energía de enlace
Enlace, longitud de *Distancia promedio entre dos átomos unidos por un enlace covalente*, 11, 549 (Tabla B)
enlace hidrógeno–hidrógeno, 11
en naftaleno, 139
en péptidos, 512
Enlace, estructura de la polarización de, 15
Enlaces. *Véase también* Formación de enlaces
conjugados frente a acumulados, 74-75
covalentes, 10-12
múltiples, 15-17
polares, 14
vista orbital de, 27-28
covalente polar, 14
disulfuro, 239, 501
doble enlace carbono–carbono, 16, 17, 73, 74, 75, 81, 271, 369, 370 (Tabla 12.4), 410, 412
ataque nucleófilo, 270
comparación del enlace simple carbono–carbono, 78 (Tabla 3.1)
espectro de infrarrojos, 369, 370 (Tabla 12.4)
formación esquemática de, 80
hidrogenación de, 126
en polimerización, 410-412
enlace simple carbono–carbono, 13-14, 17, 53, 78 (Tabla 3.1), 318
enlace triple carbono–carbono, 16, 17, 73, 74, 75, 370 (Tabla 12.4)
enlace carbono–halógeno, 237
enlace simple carbono–hidrógeno, 13, 16, 369, 370 (Tabla 12.4)
enlace carbono–metal, 239
doble enlace carbono–nitrógeno, 370 (Tabla 12.4)
triple enlace carbono–nitrógeno, 16, 370 (Tabla 12.4)
enlace doble carbono–oxígeno, 16, 24-25, 259, 271
enlace simple carbono–oxígeno, 24-25, 242-243
enlaces de hidrógeno, 50, 51, 52
en ácidos carboxílicos, 290
en alcoholes, 211
capacidad para, 389
espectro de infrarrojos, 370 (Tabla 12.4)
en fenoles, 211
fortaleza de, 211
en proteínas, 512
enlaces hidrógeno–boro, 96
espectros de infrarrojos, 369, 370 (Tabla 12.4)

fórmula estructural para, 19-21
glicosídicos, 471, 473
iónicos, 9-10
enlaces en hidruros metálicos
en péptidos, 512
pi (π), 28*n*, 79-81, 88, 106, 259
sigma (σ), 27-28, 30, 54, 79, 88, 259
simple, 370 (Tabla 12.4)
triple, 16
Enlace pi, (enlace π) *Enlace formado por solapamiento lateral de orbitales p de átomos adyacentes. La densidad electrónica de un enlace pi se concentra por encima y por debajo de la línea de enlace entre los dos átomos adyacentes*, 28*n*, 79-81, 88, 106, 259
Enolato, anión *Anión formado por eliminación de un hidrógeno α de un compuesto carbonilo mediante una base*, 274-275
Enoles/Enolatos, 110, 272
química de, 278
tratamiento de agua y, 278
Entalpía (ΔH), 92
Entrecruzamiento, 414
Entrecurzamiento de poliuretanos, 429
Entropía, 92*n*
Enzimas, 515
en detergentes, 445
en digestión de celulosa, 480
quiralidad y acción de, 165
Enzimática, oxidación, 140
Enzimáticos, inhibidores, 449
Epibatidina, 339
Epiclorohidrina, 430
Epímeros *Diaestereoisómeros (o diasteriómeros) que difieren en la configuración de sólo un centro estereogénico*, 463
Epoxi, resinas, 430
Epóxidos *Éteres conformados por anillos cíclicos de tres componentes*, 235, 410*n*
a partir de alquenos, 105, 244-245, 249
polilla gitana y, 245
reacciones de, 246-247, 249
Equilibrio, constante de (K_{eq}) *Constante que indica la dirección en la que está favorecido una reacción determinada; cuanto mayor es la constante de equilibrio, más favorecida está la formación de productos*, 92
Eritromicina, 303
Eritrosa, 461, 462, 463
Escarabajo bombardero, 226
Escape, humos de, 63
Eschenmoser, A., 544
Escorbuto, 483
Escualamina, 340
Escualeno, 223, 451, 452
Esenciales, aceites, 450
Esenciales, aminoácidos *Aminoácidos que no pueden sinterizarse por los humanos adultos y, por tanto, deben incluirse en su dieta en forma de proteínas*, 492
Esferas y barras, estructuras de, 31
acetamida, 315
acético, ácido, 315
acético, anhídrido, 315
acetilo, cloruro de, 315
ácidos carboxílicos, derivados de, 315
adamantano, 57*n*
agua, 50
atáctico, polímero, 418
benceno, 122
butano, 42
t-butóxido, 198
ciclobutano, 56
ciclohexano, 58
ciclopentano, 56
ciclopropano, 56
diamantano, 57*n*
2,2-dimetilpropano, 52, 61
etano, 42-53
etilenglicol, 224
etileno, 78
etóxido, 198
glucosa, 59
glicerol, 224
metano, 61
metilciclohexano, 58
metilo, acetato de, 315
pentano, 52
propano, 42
polímero isotáctico, 418
sacarosa, 475
sindiotáctico, 418
sorbitol, 224
tetra-*t*-butilmetano, 61
Espandex, 429
Espectro de absorción, 371-373
Espectro de desprendimiento de protones, 367
Espectrometría de masas (MS) *Técnica espectrométrica empleada para determinar el peso molécular y la composición elemental de los compuestos químicos*, 376-379
datación con carbono y, 379
Espectrometría de masas de aceleración (AMS, EMA), 379
Espectrómetro FT, (espectrómetro RMN de transformada de Fourier), 357, 365
Espectropolarímetro, 161, 162
Espectroscopia *Estudio de la absorción de la luz por las moléculas*, 353-355
infrarroja (IR), 369-373
de ^{13}CRMN, 365-368
de masas, 376-379
visible y ultravioleta, 373-375
Espectroscopia RMN ^{13}C, 365-368
Esplenda, 477
Espuma de estireno, 409, 414
Espumas, 427-428
Estabilización, energía de, 127
Estado de transición plano, 326
Estearato, mapa de potencial electrostático, 442
Esteárico, ácido, 437 (Tabla 15.1), 439, 443
Estequiométricos, oxidantes, 297
Éster, enolato, 316
Estereogénico, átomo de carbono, 151-154
Estereogénico, centro *Átomo de carbono al cual se encuentran asociados cuatro grupos diferentes*, 151-154, 155
configuración de, 155
compuestos con más de un, 167-169
en compuestos cíclicos, 153
en gliceraldehídos, 460
Estereoisomería, 59, 149-176. *Véase también* Estereoquímica, Estereoisómeros
átomo de carbono estereogénico, 151-154
centros estereogénicos, 151-154
compuestos con más de uno, 167-169
compuestos meso, 169-171
diasteriómeros, 167-169, 171
azúcares, 463, 466
epímeros, 463
resolución enantiomérica, 175-176, 340
separación, 176, 340
enantiómeros, 150-151
biológicamente activos y, 174-175
propiedades de, 164-165
E-Z, formalismo para isómeros *cis-trans*, 159-160
formalismo *R-S*, 155-159
fórmulas de la proyección de Fischer, 165-167
luz polarizada y actividad óptica, 160-164
quiralidad, 150-151
resolución de mezclas racémicas, 175-176
simetría de un plano, 153
talidomida y, 176
van't Hoof-LeBel, explicación y, 162-163
Estereoisómeros, 53. *Véase también* Estereoisomería
configuracionales, 61, 62, 149, 150, 171, 172
de ácido tartárico, 169-171
de 2-buteno, 171
de etano, 172
geométricos, 59
de monosacáridos, 460-464
rotámeros, 52-53, 61, 149, 150, 171
Estereoquímica, 171-172. *Véase también* Estereoisomería
de azúcares, 460-464
de enlaces glucosídicos, 480
de reacciones químicas, 172-175
Ésteres *Derivados de ácidos carboxílicos, en los cuales el grupo hidroxilo se encuentra reemplazado por un grupo alcoxi (OR)*, 36 (Tabla 1.6), 299-300
acidez típica de, 551 (Tabla C)
amonolisis de, 305, 306, 312, 314 (Tabla 10.5), 319
a partir de ácidos carboxílicos, 299-300, 314 (Tabla 10.5), 319
a partir de anhídrido acético, 310
a partir de halogenuros de acilo, 308, 314 (Tabla 10.5)
a partir de monosacáridos, 469-470, 484
cíclicos, 234, 247, 303
condensación de Claisen, 316-318, 320
espectro infrarrojo de, 370 (Tabla 12.4)
formación de amidas a partir de, 304, 314 (Tabla 10.5), 319
hidrógeno α de, 313-318
hidrólisis de, 314 (Tabla 10.5)
lactosas, 307, 388
mediante esterificación de Fischer, 300, 306, 308
preparación de, 300, 306, 308, 314 (Tabla 10.5)
reacciones con reactivos de Grignard, 305-306, 314, 316
reactividad nucleófila, 307
reducción de, 306, 320
saponificación de, 304, 306, 319
transferencia de grupos acilo, 306-307
Esterificación, 484, 518
catalizada por ácidos, 301-302
de Fischer, 300, 306, 308
Esteroides *Lípidos tetracíclicos derivados de triterpeno escualeno acíclico*, 73, 450-454, 452
Esteroides anabólicos, 454
Estireno, 120*n*, 123, 411 (Tabla 14.1), 414
Estireno-butadieno, caucho (SBR), 421
Estradiol, 453
Estrógenos, 453
Estrona, 253
Estructura
determinación de, 348-349
efectos sobre la acidez de, 293-294
Etanal, 103, 254
Etanamida, 312
Etano, 13, 16, 17, 43 (Tabla 2.1), 76
enlaces en, 13
conformación eclipsada, 53, 172

conformaciones de, 53
craqueo de, 104
en gas natural, 49
estereoisómeros de, 172
estructura de, 42, 43 (Tabla 2.1)
formación de radicales metilo, 93
isómeros de, 43 (Tabla 2.1)
modelo de distribución espacial, 42, 53
modelo de barras y esferas, 42, 53
modelo tridimensional, 42
Etanodioico, ácido, 288 (Tabla 10.2)
Etanodiol, 229
Etanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1)
Etanoico, anhídrido, 309. *Véase también* Anhídrido acético
Etanoilo, grupo, 289
Etanol, 19, 62, 85, 291 (Tabla 10.4)
a partir de alquenos, 85
a partir de bromuro de etilo, 183
constante de ionización de, 291 (Tabla 10.4)
deshidratación con ácido sulfúrico, 217, 240
fabricación de, 209
fórmula estructural, 21
industrial, 209
isomería de, 19
nomenclatura, 208
pK_a, 291 (Tabla 10.4)
punto de ebullición y solubilidad en agua, 211 (Tabla 7.1)
Etenilo, etanoato de, 411 (Tabla 14.1)
Etenilo, grupo, 77
Eteno, 16, 17, 76, 86, 108
adición de HBr a, 93
polimerización mediante radicales libres de, 411 (Tabla 14.1)
reacción con HCl, 87
Éteres *Compuestos en los cuales dos grupos alquilo o arilo se encuentran formando enlace con un mismo átomo de oxígeno (R—O—R')*, 36 (Tabla 1.6), 234, 235, 249
anestesia y, 243
asimétricos, 241
cíclicos, 247-248, 388
corona, 248
epóxidos, 244-247
formación a partir de monosacáridos, 469-470, 484
MTBE y, 241
Nomenclatura de, 235-236
Oxiranos, 244-247
Propiedades físicas de, 236-237
punto de ebullición y, 236 (Tabla 8.1)
reacciones de oxidación, 237
reactivos de Grignard
ruptura de, 242-244, 249
síntesis de Williamson, 241-242
sintéticos, 234
solubilidad de, 236 (Tabla 8.1)
Éteres corona *Poliéteres macrocíclicos que forman complejos con iones positivos*, 248
Eterificación, 484
Etil-2-butenoato, 318
Etil isopropil éter, 242
Etil metil cetona, 255
Etil metil éter, 235
Etil-α-D-manósido, 472
1-Etil-2-metilaminociclopentano, 55
2-Etil-1-buteno, 76
3-Etil-5-metilheptano, 46
5-Etil-3-metilheptano, 46
Etilamina, 36 (Tabla 1.6), 327, 328
basicidad de, 355 (Tabla 11.3)
punto de ebullición de, 329 (Tabla 11.1)
o-Etilanilina, 125
Etilbenceno, 124, 132
Etilbromuro, 183
Etilbutanoato, 318
Etilcloruro, 86
Etileno, 35 (Tabla 1.6), 77, 78, 100
enlaces en, 80
estructura de, 17
estructura de esferas y barras, 78
hidratación a etanol catalizada por ácido, 209
hormona de las plantas, 104
mapa de potencial electrostático, 78, 81
modelo de distribución espacial, 78
modelo de líneas y cuñas, 78
oxidación con aire catalizada con plata, 244
polimerización mediante radicales libres de, 101-102, 113, 114, 411 (Tabla 14.1)
preparación industrial, 104-105
productos químicos industriales a partir de, 105
usos de, 104
Etilenglicol, 224, 234, 246
estructura de esferas y barras, 224
formación de dacrón, 426
formación de poliuretanos, 428
Etileno, óxido de, 234, 244, 246, 388
mapa de potencial electrostático, 242
2-Etilhexano-1,3-diol, 279
2-Etilhexanol, 279
Etílico, alcohol, 19, 36 (Tabla 1.6), 208. *Véase también* Etanol
Etílico, éter. *Véase* Éter dietílico
1-Etilmagnesio, bromuro de, 266
1-(Etilmetilamino) propano, 327
Etilo, acetato de, 36 (Tabla 1.6), 299, 316, 318
Etilo, acetoacetato, 316
Etilo, etanoato de, 299
Etilo, grupo *Grupo alquilo CH_3CH_2—*, 46
Etilo, yoduro de, 242
Etino, 16, 17, 76, 107. *Véase también* Acetileno
Etóxido, 214, 215
estructura de esferas y barras, 198
mapa de potencial electrostático, 292
modelo de distribución espacial, 198
2-Etoxi-3-metilbutano, 235
Etrelo, 105
Evolución
molecular, 535
química, 65
secuencia de proteínas y, 507
Exotérmica, reacción *Reacción que libera calor al producirse*, 62, 92, 94-95, 126
Extinción, coeficiente de, 374
***E-Z*, formalismo convencional** *Método de asignación geométrica en los dobles enlaces de los alquenos para isómeros cis-trans*, 159-160

FAD (flavina adenina dinucleótido), 543-544
Faraday, Michael, 120
Farnesol, 223, 451
Fehling, reactivo de, 470, 476
Femeninas, hormonas sexuales, 453-454
Fenantreno, 141
Fenilalanina, 417, 477, 491 (Tabla 17.1), 516, 538
Fenilciclopropano, 126
2-Feniletanol, 207, 354
p-Fenilendiamina, 425
Fenilhidracina, 270 (Tabla 9.1)
Fenilhidrazona, 270 (Tabla 9.1)
Fenilmagnesio, bromuro de, 238
Fenilmercaptano, 228
Fenilmetanol, 208
Fenilo, acetato de, 299
Fenilo, cationes, 221
Fenilo, isocianato de, 504
Fenilo, grupo *Grupo C_6H_5—*, 125, 126
Fenilo, radicales, 411
2-Fenilpentano, 126
Feniltiohidantoína, 504
Fenoles *Compuestos con un grupo hidroxilo unido a un anillo bencénico aromático*, 120*n*, 123, 131, 207, 208, 291 (Tabla 10.4), 345
^{1}H RMN, espectro de, 365
acidez de, 214-216 (Tabla 7.2), 550 (Tabla C)
antioxidantes, 227-228
basicidad de, 217
biológicamente importantes, 223
brotación de, 136, 225, 230
comparación de alcoholes y, 221
constante de ionización de, 291 (Tabla 10.4)
enlace de hidrógeno y, 211
espectro de infrarrojos, 370 (Tabla 12.4)
espectro de RMN, 365
nitración, 225, 230
nomenclatura, 210
oxidación de, 227
pK_a de, 291 (Tabla 10.4)
preparación de, 230, 245
quinonas y, 226, 230
reacción de hidróxido sódico y, 216, 230
ruptura de anisol, a partir de, 242
ruptura de *t*-butil fenil éter, a partir de, 242
sustitución electrófila aromática y, 225, 230
sustitución aromática, 225, 230
Fenólico hidroxilo, grupo, 221
Fenólicos, alcoholes, 223
Fenóxido, iones, 214, 216
Fenóxidos, 214-216, 230
Fenoxilo, radical, 227
Fentanilo, 404
Feromonas *Sustancias químicas emitidas por insectos y otros animales con el propósito de comunicarse con los de su especie*, 245
Feromona, de la mosca común, 245
Feromona del gusano de seda, 245
Férrico, cloruro como catalizador, 120, 127, 128
Ferrosos, sulfato ($FeSO_4$), 237
Fibrosas, proteínas *Proteínas insolubles en agua, empleadas para propósitos estructurales, por ejemplo en formación de piel, pelo,plumas, garras, uñas y tejidos conectores*, 515
Fischer, Emil, 165*n*, 300, 460-461, 499
Fischer, esterificación de *Condensación con catálisis ácida de un ácido carboxílico con un alcohol*, 300, 306, 308
Fischer, formalismo convencional, 490
Fischer, proyecciones de, 165, 170*n*
fórmulas para, 165-167, 168, 460-464, 492
Fisostigmina, 454*n*
Fitol, 400
Flavina adenenina dinucleótido (FAD), 543-544
Flechas, formalismo de, 26-27
flecha completa, 66
flecha con indicación de polaridad de enlace, 14, 15
flecha con indicación de resonancia, 26
flecha curva, 9*n*, 25, 26, 66
flecha hacia abajo, 272
flecha hacia arriba, 272
flecha recta, 26-27
flecha recta con media punta, 66*n*
flecha recta con punta entera, 27, 92
flecha con sentido único
gancho, 26, 66*n*

Flores
  color en, 395
  fragancia en, 450
Fluido ocular, RMN de, 366
Flúor, reacción con magnesio, 9
Fluoración
  de anillos aromáticos, 130
  mediante la reacción de Sandmeyer, 345
Fluoruros, aromáticos, 344
Fólico, ácido, 394
Forense, ciencia, 531
Formal, carga *La carga formal de un átomo perteneciente a una molécula es igual al número de electrones de valencia presentes en el átomo neutro, menos el número de enlaces covalentes con dicho átomo y menos el número de electrones desapareados presentes en dicho átomo*, 23-24
Formaldehído, 36 (Tabla 1.6), 63, 253, 274, 410*n*, 429
  fabricación de, 255-256
  nomenclatura, 254
  reacciones de Grignard, 265, 280
Formaldehído hidrato, 265
Formalina, 256
Formalismos (convencionales para isómeros)
  E-Z, para isómeros *cis-trans*, 159-160
  R-S, 155-159
Formamida, 36 (Tabla 1.6), 312, 313
Formiato, ion, 293
Fórmico, ácido, 63, 263, 289 (Tabla 10.3), 291 (Tabla 10.4), 293
Formilciclopentano, 254
Formilo, 289
Formilo, grupo *Grupo —CH(=O)*, 254, 259
Fórmula estructural *Representación que indica cómo se encuentran colocados los átomos en una molécula determinada*, 18, 121*n*
  abreviada, 21-23
  escritura de, 19-21
Fórmulas
  estructurales
    abreviadas, 21-23
    escritura de, 19-21
  moleculares, 18
  proyecciones de Fischer, 165-167, 168, 460-464
Fosfatos, 366
  adición a los jabones, 444
Fosfolípidos *Grasas en las cuales se reemplaza un grupo éster por un grupo fosfatilamina*, 447
Fósforo, halogenuros de, 221
Fósforo, pentacloruro de, 307
Fósiles, combustibles, 49
Fosofocreatina, 366
Fotosíntesis, 458
Fourier, espectrómetro de transformada de (FT-RMN), 357, 365
Fragancias
  en detergentes, 445
  de plantas y flores, 450
Franklin, Rosalind, 532
Freones, 200, 201
Frecuencia *Propiedad de la radiación que resulta directamente proporcional a su energía; cuanto mayor es la frecuencia de la luz mayor es su contenido en energía*, 354
Friedel, Charles, 131
Friedel-Crafts, reacción de *Alquilación o acilación de un compuesto aromático empleando como electrófilos carbocationes o iones acilo respectivamente*
  acilaciones, 131, 145, 257, 280, 308
  alquilaciones, 131-132, 144
  catálisis en, 132, 213, 416, 446
D-Fructofuranosa, 468
Fructosa, 458. *Véase también* D-fructosa
FT espectrómetro, (espectrómetro RMN de transformada de Fourier), 357, 365
Ftálico, ácido, 288, 295
Fuller, R. Buckminster, 143
Fullerenos, 142-143
Fumárico, ácido 288
Funcionales, grupos *Grupos de átomos que presentan propiedades químicas características en relación con el esqueleto molecular al cual se unen; normalmente una característica que sirve como referencia para la clasificación de los compuestos orgánicos, por ejemplo, C=C para los alquenos y C—O—C para los éteres*, 35
  acidez de los compuestos orgánicos, 550-551 (Tabla C)
  clasificación de acuerdo a, 35-36 (Tabla 1.6)
  efectos activadores y directores, 135 (Tabla 4.1)
Funcionales, bandas de los grupos *Absorción en espectroscopía de infrarrojos que indica la presencia de un grupo funcional específico, tales como grupos carbonilo o hidroxilo*, 369
Furano, 396-397, 467
  mapa de potencial electrostático, 397
  sustitución nucleófila, 398
Furanosa *Monosacárido con un heterociclo de oxígeno formado por un anillo de cinco componentes*, 467
Furfural (2-furaldehído), 396
Fusión, puntos de
  de ácidos carboxílicos, 289
  de ácidos grasos, 437, 439

D- Galactosa, 462, 463, 474
Galactosemia, 475
D-Galacturónico, ácido, 481
Gas de los pantanos, 65
Gas lacrimógeno, 308
Gas natural *Metano a partir de petróleo*, 49
Gas, simbología de flechas para, 272
Gases licuados de petróleo, 49
Gasolina, 109, 240
Gasolina sin plomo, 109, 240
Gel, electroforesis de, 531
Genes, mapa de, 535
General, anestesia, 243
Genética
  código genético, 538-542
  genoma humano, 539
  mutaciones, 535
Genético, código *Relación entre la secuencia de bases en el ADN y la secuencia de aminoácidos presentes en una proteína*, 538-542
Genoma celular, 539
Genoma humano, 539
Genoma humano, consorcio internacional de secuenciación, 539
Geodésicos, polos, 143
Geométrica, isomería, 59, 62*n*, 81
Geraniol, 32, 223
Gibas, energía libre (ΔG), 92*n*
Gilbert, Walter, 531*n*
Gliceraldehído, 254, 459-460, 461, 462
D-Gliceraldehído, 461
Glicerol, 224, 459
  estructura de esferas y barras, 224
  triésteres de, 437-440
Glicerol dipalmitooleato, 440
Glicerol estearopalmitooleato, 438
Glicerol triestearato, 436, 440
Glicerol trilaurato, 444
Glicerol trinitrato, 224
Glicerol trioleato, 440
Glicerol tripalmitato, 439, 440
Glicilalanina, 499, 503
Glicina, 490 (Tabla 17.1)
Glicógeno, 478
Glicoles *Compuestos con dos grupos hidroxilo en carbonos adyacentes*, 103, 224. *Véase también* Etilenglicol
Glicosídico, enlace *Enlace formado entre un carbono anomérico y un grupo alcóxido (OR) en un glicósido*, 471, 473
Glicósidos *Acetales derivados por sustitución del grupo hidroxilo anomérico (OH) de un monosacárido con un grupo alcoxi (OR)*, 471-473, 485
N-Glicósidos, 526
Globina, 400
Globulares, proteínas *Proteínas que tienden a tener formas esféricas y son solubles en agua, por ejemplo algunas enzimas y hormonas*, 515
GLP, gases licuados de petróleo, 49
D-Glucitol, 470
α y β-D-Glucofuranosa, 467
α-D-Glucopiranosa, 467, 468, 469
β-D-Glucopiranosa, 59, 467, 468, 469
β-D-Glucopiranosa pentacetato, 469
α-D-Glucopiranosa pentametil éter, 469
Glucosa, 59, 388, 458, 459, 462. *Véase también* D-Glucosa
  conformación tipo silla, 59
  estructura de hemiacetal, 263
  formación de, 459
  modelo de esferas y barras, 59
  proyección de Fischer, 464
D-Glucosa, 462, 463, 467, 474, 477
  acrílica, 466, 484
  conformación tipo silla, 470
  diasteriómeros de, 466
  equilibrio de rotación, 466-467
  estructura de hemiacetal, 465-466
  formación por hidrólisis de sacarosa, 475
  furanosa a partir de, 467
  oxidación de, 470, 471
  piranosa a partir de, 468
  proyecciones de Haworth, 465
  reacción con metanol, 471
Glucosamina, 482
Glucosídico, enlace, 480
Glutámico, ácido, 288 (Tabla 10.2), 491 (Tabla 17.1), 495
Glutamina, 491 (Tabla 17.1)
Goma arábica, 481
Goma de benzoína, 119
Goma de gutapercha, 420
Goodyear, Charles, 421
Gota, 402
Grafito, 142
Grano, alcohol de, 209
Grasa de buey, 439 (Tabla 15.2)
Grasa de mantequilla, 438
Grasa en humanos, 439 (Tabla 15.2)
Grasas *Triglicéridos con un contenido elevado en ácidos grasos saturados, que se presentan como sólidos a temperatura ambiente*, 437-440. *Véase también* Aceites, Lípidos
  ácidos habituales obtenidos a partir de, 437 (Tabla 15.1)

composición de algunos ácidos grasos, 439 (Tabla 15.2)
hidrogenolisis de, 444
saponificación de, 437, 441
Grasas animales
composición de los ácidos grasos de, 439 (Tabla 15.2)
conversión a jabón, 441
Grasas insaturadas, 437 (Tabla 15.1)
Grasos, ácidos *Ácidos carboxílicos de cadena larga obtenidos por saponificación de grasas y aceites*, 437
composición de
aceites, 439 (Tabla 15.2)
algunas grasas, 439 (Tabla 15.2)
Grasos, sustituyentes a partir de hidratos de carbono, 480
Grignard, Victor, 237
Grignard, reactivos de *Halogenuros de alquilmagnesio; tipo de compuestos organometálicos*, 237-240, 294
apertura de anillos de óxido de etileno, 246-247
estructura de, 237-238
nomenclatura de, 238
preparación de, 237-239, 249
reacciones de ésteres con, 305-306, 314, 316
reacciones con carbonilos, 265-268, 280
reacciones con halogenuros de acilo, 316
Grupos funcionales *Grupos de átomos que presentan propiedades químicas características en relación con el esqueleto molecular al cual se unen; normalmente una característica que sirve como referencia para la clasificación de los compuestos orgánicos, por ejemplo, C═C para los alquenos y C—O—C para los éteres*, 35
acidez de los compuestos orgánicos, 550-551 (Tabla C)
clasificación de acuerdo a, 35-36 (Tabla 1.6)
efectos activadores y directores, 135 (Tabla 4.1)
Grupos funcionales, bandas de absorción *Absorción en espectroscopia de infrarrojos que indica la presencia de un grupo funcional específico, tales como grupos carbonilo o hidroxilo*, 369
Guanidina, grupo, 496
Guanina, 402, 526, 528 (Tabla 18.1), 533
Gulosa, 462
Gutapercha (goma), 420

Halogenación, 68, 130, 144
de alcanos, 64,66-67, 68
acetona, 278
de alquenos, 84-85, 112
de benceno, 120, 127, 130, 144
α-halogenación, 278
mecanismo de cadena de radicales libres, 66-67
Halogenados, compuesto orgánicos
capa de ozono y, 200-201
compuestos alifáticos polihalogenados, 199, 201
deshidrohalogenación de, 195-196
halogenuros primarios
halogenuros secundarios, 198-199
importancia de, 182
mecanismo S_N1, 190-193, 203
mecanismo S_N2, 188-190, 203
mecanismos S_N1 y S_N2 comparados, 193-195
obtenidos a partir del mar, 200
reacciones S_N2 en la naturaleza, 194
sustitución nucleófila, 183, 184-185 (Tabla 6.1)
ejemplos de, 183-187
mecanismo de, 187 Halogenuro, grupo, 135 (Tabla 4.1)
Halógeno nucleófilo, 183, 185 (Tabla 6.1)
Halógeno, sustituyentes de, 47, 55
Halógenos
adición de, 84-85
como grupos funcionales, 36 (Tabla 1.6)
Halogenuros. *Véase también* halogenuros de alquilo
de acilo (*véase también* Halogenuros de acilo)
orgánicos, 182
primarios, 197-198
reacción de alcoholes con hidrógeno, 219-220
secundarios, 198-199
terciarios, 197
Halones *Compuestos polihalogenados que contienen cloro, bromo y flúor*, 200, 201
Halotano, 243
HAPs (hidrocarburos aromáticos policíclicos), 139-141
Haworth, proyecciones de, 465, 468
Haworth, W. N., 465
Heeger, Alan, 419
α-Hélice, 513
Helio (He), 7
Hemiacetal *Compuesto con un grupo alcoxi y un grupo hidroxilo unidos al mismo átomo de carbono*, 261, 474
cíclico, 263, 388
formación de, 261-264
Hemiacetal, carbono, 465-466
Hemoglobina, 378, 400, 516
Heparina, 481
Heptano, 32-43 (Tabla 2.1), 109
Heptanodioico, ácido, 288 (Tabla 10.2)
Heptanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1)
2-Heptanona, 32, 258
Heroína, 403
Herpes, virus simple (HSV), 541
Heteroátomos *Átomos en los compuestos orgánicos, diferentes al carbono o al hidrógeno*, 388, 389
Heterocíclicos, compuestos *Compuestos orgánicos cíclicos en los cuales uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, átomos diferentes a C o H*, 32, 33-34, 388-402
aromáticos, 388
de cinco componentes, 396-397, 399, 401
de cinco componentes con anillo fundido, 401-402
de seis miembros, 393-395, 405
ejemplos en la naturaleza, 34
piridinas, 389-393
Heterociclos con anillos de cinco miembros fundidos, 401-402
Heterociclos de cinco miembros, 396-397, 399, 401
Heterociclos no aromáticos, 388
Hexacloroetano, 13
Hexadeuteroacetona, 356
Hexahalogenados, bipirroles (HHBPs), 202
Hexano, 43 (Tabla 2.1), 259
Hexanodioico, ácido, 288 (Tabla 10.2), 410
Hexanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1), 289 (Tabla 10.3)
1-Hexanol, 211 (Tabla 7.1)
Hexazina, 394
3-Hexino, 186
Hexosa, 459, 460, 462
HHBPs (bipirroles hexahalogenados), 202
Híbridos, orbitales
sp, 106
sp^2, 79-81
sp^3, 28-30, 53, 128-129
Hidracina, 270 (Tabla 9.1)
Hidratos de carbono *Polihidroxialdehídos, polihidroxicetonas, o sustancias que dan lugar a dichos compuestos por hidrólisis con un ácido acuoso (el grupo hidroxilo y el grupo carbonilo son los principales grupos funcionales en los carbohidratos o hidratos de carbono)*, 464-466
aminoazúcares, 482
clasificación de, 459
definiciones para, 459
desoxiazúcares, 482
disacáridos, 459, 476-476
formación a partir de sustitutos de las grasas, 480
fosfatos de azúcares, 482
furanosas, 467-468
Haworth, proyección de, 465
monosacáridos, 459-473
ésteres y éteres a partir de, 469-470
estructuras hemiacetales cíclicos, 464-466
formación de glicósidos a partir de, 471-473
oxidación de, 470-471
quiralidad en, 460-464
reducción de, 470
mutarrotación de, 466-467
oxidación de, 470-471
piranosas, 467-468
formación de, 468-469
polisacáridos, 459, 478-481
almidón, 478
celulosa, 479-481
glicógeno, 478
hidrólisis de, 485
pectinas, 481
quitina, 481
Hidroboración *Adición de boranos (enlace H—B) a un alqueno*, 96-97, 113
Hidroboración-oxidación, secuencia de, 97
Hidrocarburos *Compuestos orgánicos que contienen sólo átomos de carbono y oxígeno*, 16, 41
aromáticos, 41, 43, 109
combustión de, 62
cíclicos, 76
combustibles, 62-63
índice de octano, 109
insaturados, 41, 43, 74
policíclicos aromáticos, 140-141
policíclicos fundidos, 140
saturados, 41-43
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), 139-141
Hidrocarburos insaturados *Hidrocarburos que contienen enlaces múltiples, por ejemplo dobles o triples enlaces carbono–carbono*, 41, 43, 74
Hidrocarburos policíclicos fundidos, 141
Hidroclórico, ácido, 89, 550 (Tabla C)
Hidrofílico *Unido al agua o en disolución acuosa*, 442
Hidrofosforoso, ácido (H_3PO_2), 345
Hidrogenación *Adición de hidrógeno a un enlace múltiple con la ayuda de un catalizador*, 97
de aceites vegetales, 440
de alquenos, 95-97, 112
de alquinos, 107, 109-110
de benceno, 127, 144
catalítica, 126-127, 144, 297
de ciclohexeno, 126
de 1,3-cilohexadieno, 126
de dobles enlaces carbono–carbono, 126
de triglicéridos, 440, 455

Hidrogenación catalítica, 126-127, 144, 297
Hidrógeno, 11, 65. *Véase también* α-hidrógeno
  acidez, 551 (Tabla C)
  abstracción de, 432
  adición de alquenos, 97-98
  axial, 57, 58
  ecuatorial, 57, 58
α-hidrógeno *Hidrógeno unido a un carbono α*, 259-260, 306-307
  acidez de, 274-275 (Tabla 9.2)
  de éteres, 316-318
Hidrógeno, enlace de *Interacción de atracción que tiene lugar entre los átomos de hidrógeno unidos a átomos fuertemente electromagnéticos (O, N, F) y los pares de electrones desapareados pertenecientes a otros átomos fuertemente electromagnéticos*, 211
Hidrógeno, formación de enlaces, 50, 51, 52
  en ácidos carboxílicos, 290
  en alcoholes, 211, 237
  capacidad para, 389
  espectro de infrarrojos de, 370 (Tabla 12.4)
  en éteres, 237
  en fenoles, 211
  fortaleza de, 211
  en proteínas, 514
Hidrógeno–boro, enlace de, 96
Hidrógeno, cianuro de (HCN), 16
  adición a aldehídos y cetonas, 268-269
  secreción protectora, 269
Hidrógeno, cloruro de, 18, 86. *Véase también* Ácido clorhídrico
Hidrógeno, halogenuros de, 219
  reacción de alcoholes con, 219-220
  reacción con alquenos, 86
  ruptura de éteres con, 242-244, 249
  ruptura con tribromuro de boro, 242, 249
Hidrógeno–hidrógeno, enlace, 11, 13. *Véase también* Formación de enlace de hidrógeno
Hidrógeno, peróxido de, 244
Hidrogenolisis, 444
  de triglicéridos, 444, 455
Hidrólisis
  acetal, 264, 280
  de ácidos nucleicos, 525, 545
  de alcoholes, 310, 314 (Tabla 10.5)
  de almidón, 459, 478
  de amidas, 313, 314 8Tabla 10.5), 320
  de amoníaco, 310
  de anhídridos de ácido, 310, 314 (Tabla 10.5)
  de cianuros (nitrilos), 296
  de ésteres, 314 (Tabla 10.5)
  de halogenuros de acilo, 314 (Tabla 10.5)
  de nucleótidos, 525, 529, 545
  de organometálicos a alcanos, 238-239, 249
  de péptidos, 503, 505, 518, 519
  de polisacáridos, 485
  de proteínas, 505, 518
  de sacarosa, 475
  saponificación de ésteres, 304, 306, 319
Hidronio, ion, 23, 290
Hidroquinona, 227
Hidrosulfuro, ion, 185 (Tabla 6.1)
Hidrotropos, 445
3-Hidroxialdehído, 276
2-Hidroxibencenocarbaldehído, 254
p-Hidroxibenzaldehído, 210
m-Hidroxibenzoico, ácido, 310
o-Hidroxibenzoico, ácido, 310
3-Hidroxibutanal, 276
2-Hidroxibutanoico, ácido, 286
β-Hidroxibutírico, ácido, 286
3-Hidroxicetona, 276
Hidróxido, ion, 183, 184 (Tabla 6.1)
Hidroxilamina, 270 (Tabla 9.1)
Hidroxilo, grupo *Grupo funcional —OH*, 135 (Tabla 4.1), 208, 210
  alcoholes con más de un (polialcoholes), 224-225
  compuestos con, 263
5-hidroxitriptamina, 401
Hidruro de litio y aluminio, reacciones de reducción
  con amidas, 313, 320, 332, 348
  con carbonilos, 270
  con éteres, 306, 320
Hierba, color de la, 400
Hierbas, 119
Hierro-porfirina, complejo, 400
Hígado de bacalao, aceite de, 439
Histamina, 401
Histidina, 401, 491 (Tabla 17.1), 496
Histrionicotoxina, 339
Hitchings, George, 541*n*
Homóloga, serie *Una serie de compuestos que aumenta por adición de unidades regulares de estructura y con propiedades similares, por ejemplo la serie homóloga de los alcanos viene dada por metano, etano, propano y así sucesivamente, siendo en este caso la unidad regular un grupo metilo*, 43
Homopolímero *Polímero formado por un tipo de monómero*, 422
Hormonas, 253, 515, 543
  en las plantas, 73, 104
  sexuales, 453-454
Hückel, regla de, 139*n*
Huella dactilar, 370, 371
Huésped-anfitrión, química, 248
Humana, grasa, 439 (Tabla 15.2)
Humano, genoma, 539
Humano, virus de inmundeficiencia, 540
Humectación, 443

Ibuprofeno, 297
Idosa, 432
Imágenes por resonancia magnética (RMI), obtención de, 367
Imidato, 298
Imidazol, anillo de, 399, 496
Imidazonio, ion, 399
Iminas *Compuestos con un doble enlace carbono–oxígeno (C═N)*, 269, 270 (Tabla 9.1)
  espectro de infrarrojos, 370 (Tabla 12.4)
  formación de, 269, 278, 333
Indicadores, naranja de metilo, 347
Indoles *Compuestos aromáticos heterocíclicos biológicamente importantes constituidos por un anillo bencénico fusionado con el enlace C2—C3 de un pirrol*, 401-402
Inductivo, efecto *Efecto resultante de las propiedades que presentan algunos sustituyentes cercanos que provocan la donación de electrones o la eliminación de electrones*, 215, 293-294
Industriales, alcoholes, 209
Inerte, gas, 8
Inhibidores enzimáticos, 449
Infrarrojos (IR), luz, 373
Infrarrojos, espectroscopia de (IR) *Tipo de espectroscopia en la cual se emplea la radiación infrarroja para inducir la búsqueda de la banda espectral donde interaccionan los enlaces*, 355 (Tabla 12.1), 369-373
Infrarrojos, espectroscopia, frecuencia de, 370 (Tabla 12.4)
Ingold, C. K., 155*n*
Iniciador, radical, 410-412
Insaturación, ensayo para, 85, 103
Insecticidas, 419
Insectos, feromonas de, 245
Insectos, repelente de, 279, 342
Insulina, 489, 507
Integración, línea de, 358
Interacciones intermoleculares no enlazantes, 52
Intergénico, ADN, 539
Intermoleculares, interacciones entre aminas, 328-329, 329 (Tabla 11.1), 329 (Tabla 11.2)
Invertasas, 476
Iones
  dipolares, 492
  hijos, 377
  padres, 376
Iónico, enlace, 9
Iónico, resinas de intercambio, 415
Iónicos, compuestos *Compuestos formados por cationes con carga positiva y aniones con carga negativa*, 9-10
Ionización, 217
Ionización, constante de, K_a, 212, 291 (Tabla 10.4)
Ionización por desorción de láser asistida con matriz (MALDI), 378
Isobutano, 47
Isobutilbenceno, 297
Isobutileno, 76, 197, 218, 240, 416
Isobutílico, alcohol, 208
Isobutilo, 47
Isobutilo, grupo (2-metilpropilo) *Grupo* $(CH_3)_2CHCH_2$—, 47
Isocianatos *Tipo de compuestos con el grupo funcional —N═C═O*, 427
Isoeléctrico, punto (pI) *pH al cual un aminoácido se encuentra en su forma bipolar y no presenta carga neta*, 494, 495
Isooctano, 109
Isoftálico, ácido, 288
Isoleucina, 490 (Tabla 17.1)
Isomería, 18-19, 169. *Véase también* Estereoisomería
  cis-trans, 59-60, 81-84, 288
  formalismo convencional *E-Z*, 159-160
  formalismo convencional *R-S*, 157
  geométrica, 59, 62*n*, 81
  resumen de, 61-62
  tautomería ceto-enólica, 272-273
Isomería *cis-trans* (isomería geométrica) *Tipo de isomería que tiene lugar en alquenos (en los cuales los sustituyentes se sitúan sobre el mismo lado o en lados opuestos del doble enlace) y en cicloalcanos (en los cuales los sitututyentes se sitúan al mismo lado o en lados opuestos del anillo)*, 59-60, 81-84, 288
  en alquenos, 81-84, 171
  en cicloalcanos, 59-60
  en la visión, 82-83
  formalismo de signos *E-Z*, 159-160
Isomerización, 109, 297
Isómeros *Moléculas con el mismo número y tipo de átomos pero diferente colocación de los mismos*, 18, 60
  configuracionales, 62, 149, 150
  constitucionales, 18, 62
  estructurales, 18, 62
Isómeros configuracionales *Estereoisómeros que pueden interconvertirse únicamente por ruptura y reconstrucción de*

enlaces, por ejemplo, isómeros cis-trans en alcanos o cicloalcanos; isómeros estructurales tales como 1-bromopropano y 2-bromopropano; enantiómeros tales como (R)-2-bromobutano y (S)-2-bromobutano; o cualquier par de diasterisómeros, 62, 149, 150, 171, 172
Isómeros estructurales *Isómeros con la misma fórmula molecular pero con diferente fórmula estructural*, 18, 61, 62
Isonitrilo (R—N≡C, 185 (Tabla 6.1)
Isooctano, 109
Isopentano, 20, 32
  fórmula estructural, 21, 22
  punto de ebullición, 51
Isopentenil pirofosfato, 450
Isopreno, 420
Isopreno, unidad de, 223, 450
Isopropilbenceno, 256
Isopropílico, alcohol, 208
  a partir de etil isopropil éter, 242
  fabricación de, 209
Isopropilo, cationes, 94, 95
Isopropilo, cloruro de, 64
Isopropilo (o 1-metil-etil), grupo *Grupo alquilo $(CH_3)_2CH$—*, 46, 47, 300
  formalismo convencional *R—S*, 157
Isopropilo, propanoato de, 300
Isoquinoleína, 393
Isotáctico, polímero *Polímero de vinilo con la misma configuración en cada uno de sus centros estereogénicos*, 418
  estructura de esferas y barras, 418
Isótopos del carbono, 356
IUPAC, unión internacional de química pura y aplicada, 44
  reglas para nombrar compuestos
    alcanos, 44-46
    alquenos, 75-77
    alquinos, 75-77
    aminas, 327-328
  reglas para pronunciación de compuestos, 45
  utilización de las reglas, 44 (Tabla 2.2)

Jabones *Sales (normalmente de sodio) de los ácidos grasos de cadena larga*, 441-443
Jazmín (aceite de jazmín), 258
Jones, reactivo de *Agente oxidante compuesto por CrO_3 disuelto en H_2SO_4 acuoso que normalmente se usa con acetona como disolvente*, 222
Julian, Percy, 454*n*

K_a, 212, 291 (Tabla 10.4)
Kekulé, estructura del benceno, 121, 123
Kekulé, Friedrich August, 121, 122, 163
Kekulé, símbolo de, 123
K_{eq} (constante de equilibrio), 92
Khorana, Har Gobind, 532*n*
Kilocaloría, 11*n*
Kilojoule, 11*n*
Knowles, William, S., 175
Kroto, Harold, 143
Lacrimógeno, gas, 308
Lactamas *Amidas cíclicas*, 426
Láctico, ácido
  ácido láctico deshidrogenasa, 165
  quiralidad de, 164, 165
  resolución de enantiómeros, 340
Lactonas *Ésteres cíclicos*, 303, 388
Lactosa, 473, 474-475, 477
Land, E. H., 160
Lanosterol, 452
Láser, ionización asistida por matriz mediante desorción de (MALDI), 378
Látex, 420
Láurico, ácido, 437 (Tabla 15.1)
LeBel, J. A., 163
Leche, azúcar de, 474
Lecitinas, 447
Lehn, Jean-Marie, 248*n*
Leucina, 490 (Tabla 17.1), 494, 516
Leucotrienos, 448-449, 450
Levorrotatorio (levógiro) *Propiedad de rotación de un plano de luz polarizada en sentido contrario al de las agujas del reloj*, 161
Levulosa, 476
Lewis, ácidos de *Sustancias aceptoras de pares de electrones*, 213
  reacción de Friedel-Crafts, 131-132
  reacción de sustitución aromática electrófila, 128
  reacciones de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno, 219
  ruptura de éteres, 242
Lewis, bases de *Sustancias donadoras de pares de electrones*, 213, 217, 242
Lewis, Gilber Newton, 8, 213
Lewis, teoría de enlace de, 27
Licopeno, 73, 74
Ligninas, 223
Limoneno, 33, 43
Lindlar, catalizador de *Catalizador de paladio utilizado en la hidrogenación de alquinos para la obtención de alquenos*, 107, 109
Lineal, polietileno, 420
Linoleico, 437 (Tabla 15.1)
Linolénico, 437 (Tabla 15.1)
Lípidos *Sustancias componentes de las plantas y de los animales, que resultan insolubles en agua, pero solubles en disolventes orgánicos no polares, por ejemplo grasas animales, aceites vegetales, y colesterol*, 436-454
  aceites y grasas, 437-440, 437 (Tabla 15.1), 439 (Tabla 15.2)
  ceras, 450
  detergentes sintéticos, 443-447
  esteroides, 450-454
  fosfolípidos y, 447
  hidrogenación de aceites vegetales y, 440
  jabones y, 442-443
  leucotrienos, 448
  lipoxinas, 448-449
  protaglanditis y, 448-449
  saponificación de, 441
  terpenos, 450-454
Lipofílico *Sustancia que se ve atraída o que es soluble en grasas y aceites*, 442
Lipoxinas, 448-449
Lisérgico, ácido (LSD), 402
Lisina, 491 (Tabla 17.1), 496
Litio, 10
Litio y aluminio, reacciones de reducción con hidruro de
  amidas, 313, 320, 332, 348
  carbonilos, 270
  éteres, 306, 320
Lixosa, 462
Local, anestesia, 243
Lucita, 411 (Tabla 14.1)
Luz
  energía de, 354
  espectroscopia y, 354-355
  frecuencia de, 354
  infrarroja, 373
  polarizada, 160-164
  ultravioleta, 373
Lycra, 429
MacDiarmid, Alan, 419
Macrocíclicos, poliéteres, 427-428
Macromoléculas, 409. *Véase también* Polímeros de magnesio
Madera, alcohol de, 209
Magnesio
  reacciones de Grignard, 237-240 (*véase también* Reactivos de Grignard)
  reacciones con flúor, 9
Magnética, imágenes por resonancia (RMI), 367
Magnético, campo aplicado, 357
Maíz, aceite de, 439 (Tabla 15.2)
Malaria, 394
MALDI, ionización por desorción de láser asistida por matriz, 378
Maleico, ácido, 288
Maleico, anhídrido, 309
Málico, ácido, 288*n*
Malónico, ácido, 288 (Tabla 10.2)
Maltosa, 459, 473-474
Manganeso, dióxido de (MnO_2), 103
D-Manitol, 470
α-D-Manopiranosa, 469
D-Manosa, 462, 463
Manteca, 439 (Tabla 15.2)
Mantequilla, 439 (Tabla 15.2)
Mapas de potencial electrostático, 31
  acetamida, 315
  acetato, 292
  acético, ácido, 315
  acético, anhídrido, 315
  acetileno, 107
  acetilo, cloruro de, 315
  agua, molécula de, 50
  anilina, 336
  benceno, 128, 133
  carbono carbonilo, 259
  ciclohexilamina, 336
  enlace de hidrógeno entre timina y adenina, citosina y guanina, 534
  estearato, 442
  éter dimetílico, 242
  etileno, 87, 81
  etóxido,292
  furano, 397
  metilo, acetato de, 315
  nitrobenceno, 133
  óxido de etileno, 242
  pirrol, 397
  1-propanol, 211
  sacarosa, 475
  tolueno, 133
Marcador con agua pesada, 239
Margarina, 440
Marihuana, 234
Markovnikov, regla de, 88n, 90-91, 95, 98-99, 110, 172-173
Masa-carga, relación (*m/z*), 378
Masas, espectrometría de (MS) *Técnica espectrométrica empleada para determinar el peso molécular y la composición elemental de los compuestos químicos*, 376-379
  datación con carbono y, 379
Masculinas, hormonas sexuales, 454
Maxam-Gilbert, método de secuenciación de, 531
Medicina
  heterociclos de nitrógeno en, 402, 403-404
  resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopia de, 366-367
Medioambientales, factores
  CFCs, 200-201
  escape de los automóviles, 63
  polímeros biodegradables, 424

Mensajero, ARN (ARN*m*), 537, 541
Mentol, 451
Meperidina, 403
Mercaptanos, 36 (Tabla 1.6), 228
Mercapto, ion, 185 (Tabla 6.1)
Mercaptoides, 228
Merrifield, R. Bruce, 509
Merrifield, síntesis de, 509, 511
Merrifield, técnica de la fase sólida de, 532
Mescalina (o mezcalina), 194
Meso, compuestos *Compuestos que son aquirales pero que contienen centros estereogénicos; dichos compuestos siempre presentan un plano especular de simetría*, 169-171
meta-, 124, 125
***meta*-orientador, grupo** *Grupo sustituyente en un benceno que dirige al compuesto electrófilo hacia las posiciones meta del anillo aromático*, 134, 136-138
Metaanfetamina, hidrocloruro de, 340
Metadona, 403
Metal–hidruro, enlace, 270
Metálicos, hidruros, 270. *Véase también* Litio-aluminio, hidruro de
Metanamida, 312
Metano, 13, 30, 42, 43 (Tabla 2.1), 44
  cloración de, 64
  combustión de, 63
  contaminante del aire, 65
  enlaces en, 12, 30-32, 63
  estructura de, 43 (Tabla 2.1)
  gas natural, en, 49
  isómeros de, 43 (Tabla 2.1)
  Miller, experimento de, 65
  modelo de ajuste de espacios, 61
  modelo de esferas y barras, 61
Metanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1)
Metanoilo, grupo [HC(=O)—], 289
Metanol, 208, 209, 240, 254, 376
  hidratación de, 240
  pK_a de, 215 (Tabla 7.2)
  punto de ebullición y solubilidad en agua, 211 (Tabla 7.1)
  reacción con benzaldehído en exceso, 264
  reacción con glucosa, 471
Metanotiol, 36 (Tabla 1.6), 228
Metarrodopsina-II, 82
2-Metil-1-buteno, 76, 218
2-Metil-1-propanol, 208
2-Metil-1,3-butadieno (isopreno), 76
2-Metil-1,4-benzoquinona, 226
2-Metil-2-butanol, 218
2-Metil-2-buteno, 76, 218
2-Metil-2-propanol, 208
3-Metil-2-buten-1-ol, 223
3-Metil-2-hexenoico, ácido, 289
3-Metil-2-penteno, 77
3-Metil-3-buten-1-ol, 223
4-Metil-3-penteno, 76
4-Metil-3-penten-2-ona, 374
N-Metil-3-metilbencenamina, 328
N-Metil-*m*-toluidina, 328
m-Metil-*N*-metilanilina, 328
Metil-β-D-glucopiranósido, 471
Metilaciones biológicas, 194
Metilamina, 328
  basicidad de, 335 (Tabla 11.3)
  puntos de ebullición de, 329 (Tabla 11.1)
2-Metilaminoetanol, 327
1-Metilaminopropano, 327
1-Metilanilina, 330
  basicidad de, 335 (Tabla 11.3)
o-Metilanilina, 345
2-Metilbencenocarboxílico, ácido, 278
o-Metilbenzoico, ácido, 345
3-Metilbutanal, 254
2-Metilbutano, 20, 51
Metilcetona, 110, 258
Metilciclohexano, 58
cis-4-Metilciclohexenilo, bromuro de, 190
Metilciclopentano, 55
2-Metilciclopentanona, 255
3-Metilciclopenteno, 76
Metileno, cloruro de, 199
Metileno, grupo *Grupo* $-CH_2-$, 43
1-Metiletil, grupo, 47
Metilfenilcetona, 255 (*véase también* Acetofenona)
3-Metilhexano
  centro estereogénico de, 153-154
  enantiómeros de, 154, 158
  nomenclatura de, 48 (Tabla 2.2)
Metílico, alcohol, 208, 210. *Véase también* Metanol
Metilmagnesio, bromuro de, 267
Metilmagnesio, yoduro de, 238
Metilmercaptano, 228
Metilmetacrilato (2-metilpropenoato de metilo), 411 (Tabla 14.1)
Metilo, acetato de, 299
  estructura de esferas y barras, 315
  mapa de potencial electrostático, 315
  modelo de distribución espacial, 315
Metilo, benzoato de, 299, 301, 305, 308
Metilo, bromuro de, 242
Metilo, butanoato de, 299
Metilo, butirato de, 6
Metilo, cloruro de, 12, 36 (Tabla 1.6), 64
Metilo, etanoato de, 299
Metilo, grupo *Grupo alquilo* $-CH_3$, 44
Metilo, 2-metilpropenoato de, 411 (Tabla 14.1)
Metilo, naranja de (indicador), 347
Metilo, radicales, 13, 93
Metilo, yoduro de, 238
2-Metilpentano, 48 (Tabla 2.2)
2-Metilpropeno, 218, 240, 416
1-Metilpropilo, 47
2-Metilpropilo, 47
Metiltercbutiléter (MTBE), 241
2-Metiltiofeno, 398
Metilvinilcetona, 255
Metionina, 105, 194, 490 (Tabla 17.1), 500, 516
Metotrexato, 394
Metóxido, ion, 214
trans-2-Metoxiciclohexanol, 235
2-Metoxietanol, 246
Metoximetano, 19, 62
2-Metoxipentano, 235
4-Metoxipiridina, 391
Micela *Agregado esférico de moléculas (tales como jabones) en agua con los grupos apolares (hidrófobos) dirigidos hacia el centro y los grupo polares (hidrófilos) orientados hacia la superficie*, 442
Midgley, Thomas, 200
Miel, 458, 476
Mifepristona, 454
Milar, 426
Milimicras, 373
Milípedo, secreción protectora de, 269
Miller, experimento de, 65
Miller, Stanley L., 65
Mioglobina, 400, 515-516
Mircena, 451
Mirístico, ácido, 437 (Tabla 15.1)
Mixta, condensación aldólica, 277-278
Mixtos, anhídridos, 310
Mixtos, triglicéridos, 438
Modelo de líneas y cuñas, 31, 53, 78, 463
Modelos de silla de montar 53, 463
Mofeta, olor de, 228
Molécula *Dos o más átomos unidos por enlaces covalentes*, 10
  carga formal, 23-24
  estructura de resonancia, 24-26
Molecular, absortividad o absorción, 374
Molecular, esqueleto de cadena, clasificación de acuerdo con, 32-34
Molecular, estructura
  fórmula estructural, 18, 19-23
  isomería (*véase* isomería)
  valencia, 17-18
Molecular, evolución, 535
Molecular, fórmula *Número de átomo diferentes presentes en una molécula*, 18
Molecular, ion, 376
Molecular, reconocimiento, 248*n*
Moleculares, orbitales *Espacios ocupados por los pares de electrones o por los electrones desapareados en una molécula*, 28
Molina, M. J., 201
Molocaiamina, 202
Molozónico, 103
Monesina, 234
Monobromobenceno, 120
Monocloroalcano, 376
Monoclorobenceno, 120
Monómeros *Pequeñas moléculas, a partir de las cuales se forman los polímeros*, 101, 409, 410, 422
Monometilpiridinas, 392
Monosacáridos *Hidratos de carbono que no pueden hidrolizarse mediante ácido en disolución acuosa hacia la formación de hidratos de carbono más simples (en ocasiones se denominan azúcares sencillos)*, 459-473
  ácido ascórbico (Vitamina C), 483
  aminoazúcares, 482
  carbonos anoméricos, 466-467
  conformaciones de las piranosas, 468-469
  desoxiazúcares, 482
  disacáridos, 473-477
  ésteres a partir de, 469-470, 484
  estructura de hemiacetales cíclicos, 464-466, 484
  éteres a partir de, 469-470, 484
  fosfatos de azúcares, 482
  glicósidos a partir de, 471-473
  mutarrotación, 466-467
  oxidación de, 470-471, 484
  piranosa y furanosa, estructuras de, 467-468
  polisacáridos, 478-481
    almidón, 478
    celulosa, 479-481
    glicógeno, 478
  quiralidad en, 460-464
  reacciones de, 469-473, 484
  reducción de, 470, 484
Monosustituidos, bencenos, 124
Monoterpenos, 450-451
Montreal, protocolo de (1987), 201
Morfina, 325, 388, 402, 403-404
Morton, William T. G., 243
Mosca española, 34
Mosquitos, repelente de, 279, 342
MRI. Véase Imágenes por resonancia magnética (RMI)
MTBE (metiltercbutiléter, éter metilo butilo terciario), 234, 240, 241

Murciélagos, 481
Mullis, Kary, 535, 536
Múltiple, enlace convalente, 15-17
Multiplete, 364
Muscalure, 73, 245
Muscarina, 343
Muscona, 33
Mutarrotación *Cambios en la rotación óptica debidos a la interconversión de los anómeros en disolución*, 466-467, 484
Mutaciones, 541

$n + 1$, regla de, 362
N-terminales, aminoácidos, 499, 504
NAD (*véase* nicotinamida adenina dinucleótido)
Nafta, 108 (Tabla 3.3)
Naftaleno, 139, 141
2-Naftalenocarboxílico, ácido, 287
2-Naftil-*n*-metilcarbamato, 428
2-Naftoico, ácido, 287
2-Naftol, 428
Nanometros, 373
Nanotubos, 143
Naproxeno, 175
Naranja de metilo, indicador, 399, 496
Natta, Giulio, 419
Natural, gas *Metano a partir de petróleo*, 49
Natural, caucho, 420
Naturales, polímeros, 409
Neón, 8
Neopentano, 20, 32
  fórmula estructural, 21, 22
  punto de ebullición de, 51
Nepetalactona, 303
Neurotoxinas, 325
Neutrones *Partículas sin carga que residen en el núcleo de un átomo*, 7
Neutros, detergentes, 446
Newman, proyección de, 53, 54, 463
N—H, enlaces, 513
Niacina, 392
Nicol, prisma de, 160
Nicol, William, 160
Nicotina, 34, 392-393, 393
  síntesis de laboratorio de, 330
Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), 224, 543
Nicotínico, ácido, 392, 393
Niebla, 63
Nihidrina reacción de la, 498, 518
Nirenberg, Marshall, 538
Nitración
  de benceno, 127, 131, 144
  de compuestos aromáticos, 130-131
  de fenol, 225, 230
  de nitrobenceno, 134, 136-137
  de piridina, 390
  de tolueno, 133, 134
Nitrilos (cianuros) *Compuestos con un grupo ciano (C≡N)*, 36 (Tabla 1.6), 298
  ácidos carboxílicos a partir de, 296, 298-299, 319
  como nucleófilos, 185 (Tabla 6.1)
  espectro infrarrojo de, 370 (Tabla 12.4)
  hidrólisis de, 296, 298
  nomenclatura de, 298
  orgánicos, 296
  reducción de, 332, 348
Nitro, grupo *Grupo —NO_2*, 135 (Tabla 4.1), 215-216
Nitrobenceno, 124, 134, 136-137
  mapa de potencial electrostático, 133
m-Nitrobencílico, alcohol, 126
p-Nitrobenzoico, ácido, 291 (Tabla 10.4)
p-Nitrofenol, 210, 216, 225
Nitrógeno
  drogas que contienen, 403-404
  grupos funcionales que contienen, 36 (Tabla 1.6)
Nitrógeno, compuestos de. *Véase también* Aminas, Amidas
  compuestos aromáticos de diazonio, 343-346
  compuestos de amonio cuaternarios, 342-343
  diazotación de, 343-346, 349
  reducción de, 331-333
  tintes azo, 346-347
  unión diazo, 346-347, 349
Nitrógeno, nucleófilos de, 184 (Tabla 6.1)
  adición de, 269-270, 281
Nitroglicerina, 224
Nitronio *Ion NO_2^+*, 130
3-Nitropiridina, 390
2-Nitropirrol, 398
5-Nitroquinoleína, 393
6-Nitroquinoleína, 393
Nitrosaminas, 344
Nitroso, ácido, 343, 349
Nitrosonio, ion *Ion NO^+*, 343
m-Nitrotolueno, 125
p-Nitrotolueno, 133, 331, 338
NMR. *Véase* RMN (Resonancia magnética nuclear)
Nobel, Alfred, 224
Nomenclatura
  de ácidos, 286-289
  de ácidos carboxílicos, 286-289
  de alcanos, 43-46, 48-49
  de alcoholes, 208-209
  de aldehídos, 254-255
  de alquenos, 75-77
  de alquinos, 75-77
  de amidas, 312
  de aminas, 327-328
  de aminas aromáticas, 328
  de cetonas, 254-255
  de cianuros, 298
  de ciclohexano, 54-55
  de compuestos aromáticos, 123-126
  de compuestos orgánicos, 43-46, 48-49
  de éteres, 235-236
  de fenoles, 210
  de grupos acilo, 289
  de hidrocarburos cíclicos, 76
  de reactivos de Grignard, 238
  de tioles, 228
  sistema de Cahn-Ingold-Prelog (CIP), 155, 159
Nomex, 425
Nonactina, 248
Nonano, 43 (Tabla 2.1)
Nonanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1)
Noretindrona, 453, 454
Norlutina, 454
Novocaína, 404
Noyorl, Ryojl, 175
Nuclear, resonancia magnética (RMN), 58, 355 (Tabla 12.1), 356-365, 359 (Tabla 12.2), 364 (Tabla 12.3)
  cambios químicos y áreas de los picos, 357-361 (Tabla 12.2)
  ^{13}CRMN, 365-368
  cuantificación del espectro, 356-357
  en biología, 366-367
  en medicina, 366-367
  línea de integración, 358
  ruptura spin-spin, 361-365 (Tabla 12.3)
  tópica, 367
Nucleicos, ácidos *Macromoléculas con estructura molecular de azúcar, cada una con una base heterocíclica (citosina, timina, adenina, guanina o uracilo), unidas entre sí mediante enlaces fosfato*, 394, 525
  ácido desoxirribonucleico (ADN)
    componentes de, 525-526
    crimen y, 531
    estructura primaria de, 529-530
    estructura secundaria de, 532-534
    replicación de, 534-535
  ácidos ribonucleicos (ARN), 536-538
    de transferencia, 537
    mensajero, 537
  biosíntesis de proteínas y, 538-542
  código genético y, 538-542
  estructura de, 525
  genoma humano y, 539
  hidrólisis de, 525, 545
  nucleósidos, 526-527
  nucleótidos, 528-529
  reacción de la cadena de polimerasa y, 536
  ribosomial, 537
  secuenciación, 530-531
  síntesis de laboratorio, 532
  virus y, 540-541
Núcleo, 7, 356
Nucleófilos *Reactivos ricos en electrones que forman enlaces mediante el apareamiento de electrones con electrófilos*, 88
  alcoholes como, 183, 184, 260
  adición de epóxidos, 246
  aminas como, 333-334, 348
  ataque sobre el doble enlace carbono–carbono, 270
  azufre y, 185 (Tabla 6.1)
  carbono, 185 (Tabla 6.1)
  comparación entre mecanismos S_N1 y S_N2, 193-195 (Tabla 6.2)
  derivados carboxílicos y, 314, 316
  halógenos, 184 (Tabla 6.19
    adición de, 269-270 (Tabla 9.1)
  mecanismo S_N1 y, 190-193
  mecanismo S_N2, 188-190
  oxígeno, 261, 265, 314 (Tabla 10.5)
  reacciones con derivados de ácido, 314 (Tabla 10.5)
  reactividad de ésteres, 307
Nucleósido *Compuesto N-glicósido en el cual una pirimidina o una base purina se une a un carbono anomérico de una 2-desoxi-D-ribosa (en el ADN) o de una D-ribosa (en el ARN), mediante un enlace carbono–nitrógeno*, 526-527
Nucleótido *Éster fosfato de un nucleósido*, 528
  biológicamente importante, 542-544
  hidrólisis de, 525, 529, 545
NutraSweet, 477
Nylon, 409, 410, 423-427
  preparación de, 431
Nylon-6, 426
Nylon-6,6, 426

Octanal, 222
Octano, 43 (Tabla 2.1)
Octano, índice de, 109
Octanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1), 289 (Tabla 10.3)
2-Octanona, 377
Octilo, acetato de, 300
Ojos. *Véase* Visión
Olefinas, 74*n*. *Véase también* Alquenos
Oleico, ácido, 437 (Tabla 15.1), 438
Olestra, 480
Oligonucleótido *Cadena de varios nucleótidos conectados entre sí por enlaces fosfodiéster*, 532

Oligosacáridos *Hidratos de carbono en los cuales algunos monosacáridos se encuentran unidos mediante enlaces glicosídicos*, 459
Oliva, aceite de, 438, 439 (Tabla 15.2)
Onda, longitud de *Propiedad de la radiación que resulta inversamente proporcional a su energía. Cuanto mayor es la longitud de onda de la luz, menor es su contenido energético*, 354
Onda, número de *Número de ondas (de luz) por centímetro. Se emplea en espectroscopia infrarroja, siendo esta cantidad directamente proporcional a la energía de la radiación. Cuanto mayor es el número de onda de la luz, mayor es su contenido energético*, 369
Opio, 394
Opsina, 82
Óptica, actividad *Propiedad de rotación de un plano de luz polarizada*, 160-164
Ópticamente activa, sustancia, 161
Ópticamente inactiva, sustancia, 161
Óptico, brillo en detergentes, 445
Oral, anticonceptivo, 453
Orbital, modelo
de benceno, 122-123
de doble enlace, 79-81
de triple enlace, 106
Orbital, teoría, 122
Orbital, vista de enlace, 27-28
Orbitales, 7. *Véase también* Enlaces
híbridos *sp*, 106
híbridos sp^2, 79
híbridos sp^3, 28-30
moleculares, 28
número de, en las tres primeras capas, 7 (Tabla 1.1)
orbitales *p*, 27-28, 111
orbitales *s*, 27-28, 111
sigma, 28
Orbitales híbridos
sp, 106
sp^2, 79-81
sp^3, 28-30, 53, 128-129
Orgánicos, cianuros, 296
Orgánicos, compuestos
clasificación de, 32-36
nomenclatura de, 43-44
Orgánicos, compuestos halógenos. *Véase* Compuestos halogenados
Orgánicos, halogenuros, 182
Orgánicos, peróxidos, 101, 237
Organolitio, compuestos de, 239, 246, 249, 268
Organolitio, reactivos de, 249
Organometálicos, compuestos *Compuestos con un enlace carbono–metal, por ejemplo, los reactivos de Grignard y los reactivos de alquillitio*, 239, 249, 268. *Véase también* Reactivos de Grignard
Orina, RMN de, 366
Orlon, 411 (Tabla 14.1)
orto-, 124, 125
***orto, para*-, grupos directores** *Sustituyentes en un anillo bencénico que dirigen un electrófilo hacia la posición orto y para del anillo*, 134-136
Ortoenlaces, 347
Oxálico, ácido, 288 (Tabla 10.2)
Oxazol, 399
Oxidación enzimática, 140
Oxidación, reacción de *Reacción que aumenta el estado de oxidación de los átomos presentes en una molécula o ion. En química orgánica, este tipo de reacción normalmente involucra procesos en los que los enlaces C—H quedan reemplazados por enlaces C—O*, 63
con permanganato, 103
de alcoholes
a aldehídos, 221-223, 224, 260, 257, 280, 295
a cetonas, 221-222, 230, 257, 280
a ácidos carboxílicos, 221-222, 230,281, 295
de alcoholes primarios y aldehídos, 295
de aldehídos, 271-272, 281, 295
de alquenos, 102-103, 105, 112, 113
de cadenas laterales aromáticas, 295
de compuestos carbonilo, 271-272
de éteres, 237
de fenoles, 227
de monosacáridos, 470-471, 484
de quinonas, 226
de tioles, 229, 230
enzimática, 140
oxidaciones parciales, 63
Oxidantes, reactivos. *Véase* reacción de oxidación
Oxígeno
electronegatividad de, 259
electrones de valencia, 17
enlaces reversibles de, 400
grupos funcionales que contienen, 35-36 (Tabla 1.6)
Oxígeno, nucleófilos de, 184 (Tabla 6.1), 261, 265
Oximas, 270 (Tabla 9.1), 370 (Tabla 12.4)
Oxiranos, 244-247. *Véase también* Epóxidos
Oxitocina, 489, 500
Oxonio, ion, 244
3-Oxopropanoico, ácido, 286
Ozónido, 103
Ozono, capa de, 200-201
Ozonolisis *Reacción de alquenos con ozono para dar lugar a la formación de compuestos carbonilo. Tiene lugar vía intermedios del tipo monoozónidos y ozónidos*, 103, 105, 353

Paclobutraxzol, 175
Padre, ion, 376
Palma, aceite de, 438, 439 (Tabla 15.2)
Palmítico, ácido, 437 (Tabla 15.1), 438, 439
Pantanos, gas de los, 65
Pantoténico, ácido, 311
Papaverina, 394
para-, 124, 125
Parcial, oxidación, 63
Pasteur, Louis, 162-163, 170, 176
Paterno, E., 163
Pauling, Linus, 512, 513
Pectinas, 481
Pedersen, Charles J., 248*n*
Pelargónico, ácido, 286 (Tabla 10.1)
Pelo, liso frente a rizado, 229
Penicilina, 43, 388, 401
Penicilina-G, 34
Penicillium notatum, 43
Pentacina, 394
1,4-Pentadieno, 85
Pentano, 32
estructura de esferas y barras, 52
fórmula estructural de, 19, 21, 22, 43 (Tabla 2.1)
isómeros de, 43 (Tabla 2.1)
modelo de ajuste de espacios, 52
nomenclatura, 44
propiedades físicas de, 236 (Tabla 8.1)
punto de ebullición, 51, 52
n-Pentano, fórmula estructural abreviada, 21, 22
Pentanodioico, ácido, 286 (Tabla 10.2)
Pentanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1)
Pentanol, 259
1-Pentanol, 211 (Tabla 7.1)
3-Pentanona, 255
2-Pentilbenceno, 126
Pentilo, acetato de, 300
3-Pentin-1-ol, 209
Pentosa *Monosacárido que contiene cinco átomos de carbono*, 459, 460, 462
Peptídico, enlace *Enlace amida que une dos aminoácidos*, 499
geometría de, 512
ruptura selectiva de enlace, 505
Péptidos *Número reducido de aminoácidos unidos mediante un enlace amida (peptídico)*, 489, 490, 499-501
degradación de, 504, 519
enlace disulfuro y, 501
hidrólisis de, 503, 505, 518, 519
naturales, 500
ruptura selectiva de enlaces, 505
síntesis de, 508-511
técnica de la fase sólida, 509, 519
Perácido, 244
Perdigones, 143
Perfluoroquímicos, compuestos, 200
Perfluortributilamina, 200
Perfumes, en detergentes, 445
Periódico, sistema, 7, 14, 554
Permanganato, ensayo con, 353
Permanganato, oxidación con, 103
Peroxiácidos, 244
Peroxidasas, 226
Peróxidos orgánicos, 101, 237
Peroxi, radicales, 227
Pescado, aceites de, 439
PETE [poli(etilenterftalato)], 424
Petróleo *Mezcla compleja de compuestos orgánicos, muchos de los cuales son alcanos y cicloalcanos*, 13, 49, 108, 111
fracciones características de, 108 (Tabla 3.3)
Petróleo, bases de, 49
Petróleo, gases licuados de (GLP), 49
PHB [poli(3-hidroxibutirato)], 424
PHB-PHV copolímeros (BIOPOL), 424
PHV (Poli[hidroxivalerato]), 424
Picantes, 119
Pi (π), electrones, influencia en los cambios químicos, 361
Pi, enlace (enlace π) *Enlace formado por solapamiento lateral de orbitales p de átomos adyacentes. La densidad electrónica de un enlace pi se concentra por encima y por debajo de la línea de enlace entre los dos átomos adyacentes*, 28*n*, 79-81, 88, 106, 259
Pico, área de, 358-359, 365
Pico base, 378
Picolinas, 392
Picómetro (pm), 11*n*
Pícrico, ácido, 215 (Tabla 7.2), 216
Piedras en la vesícula biliar, 453
Pimélico, ácido, 288 (Tabla 10.2)
α-Pineno, 33
β-Pineno, 451
Piperidina, 392
Piracina, 394
Pirano, 467
Piranosa *Monosacárido con un anillo de oxígeno heterocíclico de seis componentes*, 467-469
Pireno, 141
Piridacina, 394
Piridina, 222, 388, 389-393
enlace y basicidad, 389-390

reacciones de, 405
solubilidad de, 389
sustitución de, 390-393
Piridina, estabilidad del anillo, 393
Piridinio, cloroctomato de (CCP), 222, 257
Piridinio, cloruro de, 390
Piridinio, sales de, 390
Piridoxina, 393
Pirilio, ion, 395
Pirimidinas *Heterociclos de anillos aromáticos de seis componentes que contienen dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3 del anillo*, 394, 526
Pirrol, 396-397
mapa de potencial electrostático, 397
sustitución electrófila, 398
Pirúvico, ácido, 165
pK_a *Medida cuantitativa de la fortaleza de un ácido; logaritmo decimal negativo de la constante de acidez; cuanto menor es el valor de pKa, más fuerte es la acidez del mismo*, 213
de ácidos carboxílicos, 291 (Tabla 10.4)
de aminoácidos, 495-496
Planck, constante de, 354
Planck, Max, 354*n*
Plano de simetría (especular) *Plano que pasa a través de un molécula (u objeto) en el cual queda definido que la parte de la molécula situada a un lado del plano es exactamente igual a la imagen especular de la parte de molécula situada al otro lado del plano. Cuando una molécula verifica esta propiedad se dice que presenta simetría aquiral*, 153
Plano de luz polarizada *Haz de luz constituido por ondas cuyas vibraciones tienen lugar en planos paralelos*, 160-164
Planta, hormonas de las, 73, 104
Plantas, ceras de las, 450
Plantas, color verde de las, 400
Plastificantes *Compuestos de bajo peso molecular, normalmente ésteres, que actúan como lubricantes entre las cadenas de polímeros, con el fin de suavizar su rigidez*, 415
Plata, ensayo del espejo de, 272, 353
Plata, hidróxido de, 272*n*
Plata, óxido de, 295
Platformado o platformación *Proceso para deshidrogenar alcanos a cicloalcanos y a hidrocarburos aromáticos*, 514
Plegada, lámina *Estructura secundaria habitual de las proteínas en las que las cadenas de péptidos se encuentran unidas cara a cara y se mantienen unidas mediante enlaces de hidrógeno entre las cadenas*, 514
Plomotetractilo, 109
Polar, enlace covalente *Enlace covalente en el que el par de electrones no se encuentra apareado de manera equilibrada entre los dos átomos; por ejemplo C—O o C—Cl*, 14
Polar, reacción de adición, 84-86, 112
Polarímetro *Instrumento empleado para medir la actividad óptica*, 161
Polarizada, luz, 160-164
Polaroide, 160
Poli(etilenoterftalato) (PETE), 424
Poli(hidroxialcanoatos), 424
Poli(3-hidroxibutiratos) (PHB), 424
Poli(hidroxivalerato) (PHV), 424
Poliacetileno, 419
Poliacrilonitrilo, 411 (Tabla 14.1)
Poliadenosina, 539
Poliamida *Polímero de condensación (de crecimiento por etapas) fabricado a partir de monómeros diácido y diamina, por ejemplo nylon*, 410. *Véase también* Nylon.
aromática, 425
Policíclicos, heterocilos aromáticos, 393
Policíclicos, hidrocarburos aromáticos, 139-141
cáncer y, 140-141
Policitidina, 539
Policloradas, cetonas, 278
Polienos, 74
Poliéster *Polímero de condensación (de crecimiento en etapas) fabricado a partir de monómeros diácido y diol, por ejemplo dacrón*, 423. *Véase también* Dacrón
fabricación de, 234
Poliéteres, 247-248
Poliéteres macrocíclicos, 247-248
Polietileno, 101-102, 409
de alta densidad (PEAD), 424
lineal, 420
preparación de radicales libres para polimerización, 101-102, 114, 411 (Tabla 14.1)
usos de, 101, 102, 411 (Tabla 14.1)
Ziegler-Natta, catálisis de, 418-420, 431
Polihalogenados, compuestos alifáticos, 199-201
Polihidroxialdehídos, 459
Polihidroxicetonas, 459
Poliisobutileno, 416
Polilisina, 539
Polilla gitana, 245
Polimerasa, reacción de cadenas (PRC) *Técnica para fabricar muchas copias de una secuencia específica de ADN*, 535, 536
Polimerización *Proceso por el cual se produce la formación de polímeros*, 101. *Véase también* Polímeros
crecimiento aniónico de cadenas, 417, 431, 432
crecimiento catiónico de cadenas, 416, 431, 432
crecimiento de cadenas por radicales libres, 101, 410-416, 431
crecimiento por etapas, 423-430, 431, 432
dobles enlaces carbono–carbono, 410, 412
durante la ramificación de cadenas, 102
iniciación, 411-412
reacción de Ziegler-Natta, 418-420, 431
Polimerización con crecimiento de cadena
aniónica, 417, 431, 432
catiónica, 416, 431, 432
por radicales libres, 410-416, 431, 432
Ziegler-Natta, 418-420, 431
Polimerización de crecimiento por etapas, 423-427, 431, 432
Polímero amorfo, cadenas de, 414
Polímeros *Moléculas de cadena larga (macromoléculas) construidas por repetición de enlaces de moléculas más pequeñas denominadas monómeros*, 101. 409. *Véase también* Polimerización
adición, 410
atácticos, 418
caucho, 420-421
clasificación de, 410
condensación de, 410
conductores, 419
copolímeros, 422-423
degradables, 424
dienos, 420-421
entrecruzamiento, 414
estereoisómeros al azar, 418
estereoregulares, 418-420
isotácticos, 418
naturales, 409
polimerización por crecimiento aniónico de cadena, 417
sindiotácticos, 418
sintéticos, 409-430
termodeposición, 429-430
Polímeros con estereoisómeros al azar, 418
Polímeros de crecimiento por etapas, 410, 427-430
Polímeros de condensación (etapa de crecimiento en un polímero) *Polímero formado por reacción de dos grupos funcionales diferentes con la pérdida de una pequeña molécula, por ejemplo, una poliamida (nylon) o un poliéster (dacrón)*, 410
Polímeros estereo regulares, 418-420
Polímeros naturales, 408
Polimetilmetacrilato, 411 (Tabla 14.1)
Polioles (polialcoholes), 470
Polipéptidos, reactivos para ruptura específica de, 505 (Tabla 17.3)
Polipéptidos, síntetizador automático de, 511
Poliprolina, 539
Polipropileno, 411 (Tabla 14.1), 418
Polisacáridos *Hidratos de carbono que contienen cientos, o incluso miles, de unidades de monosacárido unidas entre sí mediante enlaces glicosídicos*, 459, 478-481
almidón, 478
celulosa, 479-481
glicógeno, 478
hidrólisis de, 485
pectinas, 481
quitina, 481
Poliestireno, 411 (Tabla 14.1), 414
Politetrafluoretileno, 411 (Tabla 14.1)
Poliuretano, espuma de, 428
Poliuretanos *Polímeros de crecimiento por etapas, obtenidos a partir de monómeros de diisocianato y diol*, 409, 427-430, 428
entrecruzados, 429
Poliuridina, 538
Polivinilo, acetato de, 411 (Tabla 14.1)
Polivinilo, cloruro de (PVC), 411 (Tabla 14.1), 415
p, orbital, 27-28, 111
Porfina, 400
Porfirinas, 400
Potasio, alcóxido de, 216
Potasio, benzoato de, 294
Potasio, permanganato de
agente oxidante, 295, 393
"benceno púrpura", 248
ensayo para alquenos, 103
Potencial electrostático, mapas de, 31
acetamida, 315
acetato, 292
acético, ácido, 315
acético, anhídrido, 315
acetileno, 107
acetilo, cloruro de, 315
agua, molécula de, 50
anilina, 336
benceno, 128, 133
carbono carbonilo, 259
ciclohexilamina, 336
enlace de hidrógeno entre timina y adenina, citosina y guanina, 534
estearato, 442
éter dimetílico, 242
etileno, 87, 81
etóxido,292
furano, 397
metilo, acetato de, 315

nitrobenceno, 133
óxido de etileno, 242
pirrol, 397
1-propanol, 211
sacarosa, 475
tolueno, 133
Prebiótica, química, 65
Precipitado, flechas para, 272
Prelog, V., 155*n*
Primaria, estructura (de las proteínas) *Secuencia de aminoácidos en una proteína*, 502-506. *Véase también* Ácido desoxirribonucleico (ARN)
Primarias, amidas, 36 (Tabla 1.6), 299, 311-312
Primarias, aminas, 36 (Tabla 1.6), 326, 328, 330, 332, 337, 344
acilación de, 341-342
aromáticas, 328, 330, 335
basicidad de, 333-337
como derivados carbonilos, 270 (Tabla 9.1)
como nucleófilos, 184 (Tabla 6.1)
diazotación de, 343-346
formación de, 313
preparación de, 329-333, 348
propiedades físicas de, 328, 329 (Tabla 11.1)
Primarias, nitrosaminas, 344
Primarios, alcoholes, 210
biológicamente importantes, 223
oxidación de, 221-222, 230, 257, 295
preparación de éteres a partir de, 240
reacción de Grignard con formaldehído, 265
reacciones con halogenuros de hidrógeno, 219
reducción de ésteres, formación mediante, 306
Primarios, carbocationes, 90
Primarios, grupos alquilo, 184*n*. *Véase también* Carbocationes
Primarios, halogenuros, 197-198. *Véase también* Halogenuros de alquilo
Procaína, 404
Procaína, hidrocloruro de, 404
Progesterona, 453
Prolina, 491 (Tabla 17.1), 498, 515
Promotores, centros, 537
Propanal, 254
Propanamina, 327
Propano, 46, 49, 76
cloración de, 64
conformación de, 54
fórmula estructural de, 42, 43 (Tabla 2.1)
isómeros de, 43 (Tabla 2.1)
GLPs (gases licuados de petróleo), 49
modelo de ajuste de espacios, 42
modelo de esferas y barras, 42
modelo tridimensional, 42
proyección de Newman, 54
Propanoato, 300
Propanodioico, ácido, 288 (Tabla 10.1)
Propanoico, ácido, 286 (Tabla 10.1)
constante de ionización de, 291 (Tabla 10.4)
propiedades físicas de, 289 (Tabla 10.3)
Propanoílo, grupo, 289
1-Propanol, 208
a partir de propeno, 87
mapa de potencial electrostático, 211
punto de ebullición y solubilidad en agua, 211 (Tabla 7.1)
2-Propanol, 87, 208, 209
Propanona, 255
2-Propanona, 278
2-Propen-1-ol, 208
2-Propenilo, grupo, 77
Propeno. *Véase* Propileno
Propenoico, ácido, 286
Propenonitrilo, 411 (Tabla 14.1)
Propilamina
basicidad de, 335 (Tabla 11.3)
punto de ebullición de, 329 (Tabla 11.1)
Propilbenceno, 124
Propileno (propeno), 77, 411 (Tabla 14.1)
n-Propílico, alcohol, 208
2-Propilo, 300
Propilo, acetato de, 6
Propilo, bromuro de, 47, 298. *Véase también* 1-Bromopropano
Propilo, cationes, 94, 95
n-Propilo, cloruro de, 64
Propilo, grupo *Grupo alquilo* $CH_3CH_2CH_2$—, 46
2-Propilo, propanoato de, 300
Propino, 76
Propinoaldehído, 254
Propinoico, ácido, 286 (Tabla 10.1)
Prostaglandinas, 448-449
Proteasas, en detergentes, 445
Proteínas *Polímeros naturales compuestos por α-aminoácidos unidos unos a otros mediante enlaces tipo amida (o peptídicos)*, 489, 490, 502-517, 515. *Véase* Aminoácidos
almacenamiento de, 515
análisis de aminoácidos, 502
biosíntesis, 538-542
determinación de la secuencia de, 503-504, 506-507
enlaces de hidrógeno, 512
estructura cuaternaria de, 516-517
estructura primaria de, 502-506
estructura secundarias de, 512-514
estructura terciaria de, 514-516
fibrosas, 515
geometría de los enlaces peptídicos, 512
globulares, 515
α-Hélice, 513
Hidrólisis, 505, 518
Lámina plegada, 514
Reacciones de, 518-519
ruptura específica de enlaces peptídicos, 506
secuenciación y evolución, 507
síntesis de péptidos, 508-511
transporte de, 515
Proteínas, almacenamiento de, 515
Proteínas fibrosas *Proteínas insolubles en agua, empleadas para propósitos estructurales, por ejemplo en formación de piel, pelo,plumas, garras, uñas y tejidos conectores*, 515
Proteínas, secuenciación de, 503-507
Protón, espectro de desprendimiento de, 367
Protonación, 405
de alcoholes, 265
Protonado, ácido nítrico, 130
Protonado, trióxido de azufre, 131
Protones *Partículas con carga positiva que reside en el núcleo de un átomo*, 7, 356*n*
Protones, transferencia de, 305
Prueba alcoholimétrica, 209
Pteridina, anillo de, 394
Puentes de hidrógeno, enlace, 514
Pumiliotoxina B, 339
Puntos de fusión
de ácidos carboxílicos, 289
de ácidos grasos, 437, 439
Puntuación al nombrar compuestos (IUPAC), 45
Purinas *Compuestos heterocíclicos biológicamente importantes que contienen anillos de pirimidina fusionados con un anillo de imidazol*, 401-402, 526
Púrpura, benceno, 248
Putrescina, 325
PVC (cloruro de polivinilo), 411 (Tabla 14.1), 415
Queratinas, 229, 515
Queroseno, 108 (Tabla 3.3)
Química anfitrión-huésped, 248
Química prebiótica, 65
Química, unión internacional de química pura y aplicada (IUPAC), 44
reglas para nombrar compuestos
alcanos, 44-46
alquenos, 75-77
alquinos, 75-77
aminas, 327-328
reglas para pronunciación de compuestos, 45
utilización de las reglas, 44 (Tabla 2.2)
Química verde, 297, 298
reto presidencial de la, 297
Químico, enlace. *Véase* Enlace, formación de
Químicos, elementos
electronegatividad de, 15 (Tabla 1.4)
electrones de valencia en, 8 (Tabla 1.3), 17 (Tabla 1.5)
estructura atómica de, 7
tabla periódica de los, 7, 14, 554
ordenamiento de los electrones en, 8 (Tabla 1.2)
Quinina, 394
Quinoleína, 393
Quinolínico, ácido, 393
Quinonas, 226, 227, 256
Quiral *Propiedad de superposición de la imagen de un objeto con su propia imagen especular*, 150-151, 153, 164, 171
Quiralidad, 162
de aminas, 340-341
en monosacáridos, 460-461
enantiómeros y, 150-151
experimentos de Pasteur, 162-163
fórmula de la proyección de Fischer, 165-167
Quitina, 481, 482

R *Símbolo general para el grupo alquilo*, 47
Racémica, mezcla *Mezcla 50:50 de enantiómeros*, 162, 173
resolución de, 175-176, 176
Racémico, ácido, 162
Radical (o radical libre) *Fragmento molecular con un número impar de electrones desapareados*, 13
Radicales libres, adición de alquenos, 101, 102
Radicales libres, crecimiento de cadena en polimerización, 102, 410-416, 431, 432
Radicales libres, mecanismo de halogenación de cadenas, 66-67
Radicales libres, reacción en cadena *Reacción que involucra radicales libres intermedios y etapas de propagación, siendo la suma de las cuales contribuyentes a la ecuación global de la reacción*, 66
Radicálica, desproporción, 412-413
Radicálica, unión, 412-413
Raíz, nombre, 44
Ramificada, cadena, 19
efecto sobre el punto de ebullición, 51, 52
Ranas, alcaloides en, 339
RCP (reacción de cadena polimerasa), 535, 536
Reacción, diagrama de energía de *Gráfico que muestra los cambios de energía que tienen lugar en el transcurso de una reacción química*, 93, 94, 95
Reacción, velocidad de *Rapidez con la que tiene lugar una reacción*, 93-96
Reacciones de reducción con hidruro de litio y aluminio
con amidas, 313, 320, 332, 348
con carbonilos, 270
con éteres, 306, 320

Reacciones de sustitución nucleófila *Reacciones en las cuales un nucleófilo desplaza a un grupo saliente de un sustrato; como ejemplos pueden considerarse las reacciones de sustitución nucleófila de acilo y los mecanismos S_N1 y S_N2*, 183, 203
de acilo, 301-302, 320
bimoleculares, 188-190, 203
ejemplos de, 183-187
mecanismos, 187, 193-195
S_N1, 190-193, 203
S_N2, 188-190, 203, 509
de compuestos orgánicos halogenados, 183-195, 203
unimolecular, 190-193, 203
Reacciones químicas
endotérmicas, 90, 94
equilibrio de reacción, 92
estereoquímica de, 172-175
exotérmicas, 62, 92, 94-95, 126
con marcador de isótopos, 239
velocidades de, 93-96
Reactividad, efecto del sustituyente en la, 138
Reactivos polares, 88
Reducción
anillo de, 405
de aldehídos, 270-271, 281
de amidas, 313, 320, 332, 348
de cetonas, 270-271, 281
de compuestos nitrogenados, 331-333
de ésteres, 306, 320
de monosacáridos, 470, 484
Reducción de anillos, 405
Reductiva, aminación, 333, 348
Reductor, azúcar *Hidrato de carbono que reduce los iones Ag^+ o Cr^{2+}, mientras que él se oxida para dar lugar a la formación de un ácido carboxílico*, 471
Refrigerantes, 200, 201
Regioespecífica, adición, 86
Regioisómeros, 86
Regioselectiva, adición, 86
Remsen, I., 477
Repelentes, 200
Replicación de ADN, 534-535
Reprotonación, 275
Reserpina, 402
Resinas epoxi, 430
Resolución *Proceso de separación de dos enantiómeros de una mezcla racémica*, 175-176
Resolución, aminas quirales como agentes de, 340-341
Resonancia, 24-25, 336
en aldehídos y cetonas, 307
en amidas, 312, 336
en aminas, 335
en anilina, 335
en enlaces carbono–nitrógeno, 312
en ésteres, 307
en iones imidazonio, 399
Resonancia, energía de (estabilización) *Diferencia entre la energía de una molécula real y la energía calculada de la estructura más estable de la contribución de resonancia*, 126-127
Resonancia, estructuras de *Dos o más estructuras de una molécula o ion con idéntico ordenamiento de sus átomos, pero diferente ordenamiento de sus electrones*, 25. *Véase también* Resonancia
Resonancia, híbrido de, 25
Resonancia magnética nuclear (RMN), 58, 355 (Tabla 12.1), 356-365, 359 (Tabla 12.2), 364 (Tabla 12.3)
en biología, 366-367
cambios químicos y áreas de los picos, 357-361 (Tabla 12.2)
^{13}CRMN, 365-368
cuantificación del espectro, 356-357
en medicina, 366-367
línea de integración, 358
ruptura spin-spin, 361-365 (Tabla 12.3)
tópica (superficial), 367
Resonancia, modelo para el benceno, 122
Restricción, endonucleasas de, 530
Resveratrol, 228
Retinal, 269
11-*cis*-Retinal, 82-83, 451
trans-Retinal, 82-83, 451
Retinal isomerasa, 82
Retinol, 82
Reversible, enlace de oxígeno, 400
Riboflavina, 543-544
Ribonucleico, ácido (ARN) *Ácido nucleico en que un azúcar es la D-ribosa y las bases son uracilo, adenina, citosina y guanina*, 402, 458, 524, 536-538
de transferencia, 537, 541
mensajero, 537, 541
ribosomial, 537, 541
Ribosa, 458, 462, 536
Ribosomial, ARN (ARN*r*), 537, 541
Ribozimas *Moléculas de ARN que funcionan como catalizadores, como enzimas*, 537
Rilieux, Norbert, 475
RMI (resonancia magnética, obtención de imágenes por), 367
RMN (resonancia magnética nuclear)
cambio químico (posición Shift) *Posición en la cual un núcleo determinado aparece en un espectro de RMN, en relación con un núcleo estándar*, 357-361, 366
RMN ^{13}C, espectroscopia, 365-368
Rodopsina, 82, 209, 269
Rotación
alrededor de enlaces carbono–nitrógeno, 312
alrededor de enlaces dobles, 81
de plano de luz polarizada, 161-164
de sacarosa, 476
específica, 162
mutarrotación, 466-467, 484
observada, 161, 162
Rotación específica *Propiedad de un enantiómero puro que indica la dirección (levógiro o dextrógiro) y magnitud para la cual se produce la rotación en torno a un plano de luz polarizada*, 162
Rotación observada, 161, 162
Rotámeros, 56, 61
Rowland, F. S., 200
***R-S*, formalismo convencional** *Método sistemático de asignación de configuraciones de los centros estereogénicos*, 155-159
RU, 486, 453-454
Rumiantes, digestión de celulosa en, 481
Ruptura, 243
de éteres, 242-244, 249
Ruptura spin-spin *Fenómeno que contribuye a multiplicar las señales de un núcleo simple en espectroscopia de RMN*, 361-365 (Tabla 12.3), 366-367

Sacáridos, 481
Sacarina, 477
Sacarosa, 6, 207, 458, 473, 475-476
estructura de esfera y barras, 475
mapa de potencial electrostático, 475
rotación de, 476
D-Sacarosa, 477
Sales
carboxilatos, 294
conversión de ácidos carboxílicos a, 294
de alquilamonio, 337-338
de amonio cuaternario, 325
de piridinio, 390
Salicilaldehído, 310
Salicina, 473
Saliente, grupo *Átomo o grupo de átomos que abandonan la estructura de un sustrato (acompañado de un par de electrones) durante una reacción de sustitución nucleófila*, 183
Samuelsson, Bengt, 449*n*
Sandmeyer, reacción de *Reacción de sales de arildiazonio con sales cúpricas para dar lugar a la formación de cloruros, bromuros o cianuros de arilo*, 345
Sanger, Frederick, 503, 506, 507, 531
Sanger, método de, 506
Sanger, reactivo de, 503, 519
Sangre, color de, 400
Sangre, RMN del plasma, 366
Saponificación *Reacción de grasas y aceites con disolución acuosa de hidróxido sódico para dar lugar a la formación de glicero y sales de sodio de los ácidos grasos (jabones); además, el término se emplea en relación con la hidrólisis de cualquier éster*, 353, 437, 438, 439 (Tabla 15.2)
de aceites, 441
de ésteres, 304, 306, 319
de grasas, 437, 441
de triglicéridos, 441, 435
Sapos, esputos venenosos, 339
Saran, 422
Sardina, aceite de, 439
Saturadas, grasas, 437 (Tabla 15.1)
Saturados, hidrocarburos *Hidrocarburos que contienen sólo enlaces simples carbono–carbono (no contienen enlaces múltiples)*, 41-43
SBR (caucho estireno-butadieno), 421
Scott, Lawrence T., 143*n*
Secuenciación
de ácidos nucleicos, 530-531
de proteínas, 503-507
Secuenciación, método de Maxam-Gilbert, 531
Secuenciadores, 504
Secundaria, estructura (de las proteínas) *Forma local de una secuencia de péptidos en una proteína, por ejemplo, una α-hélice o una lámina plegada*, 512-514. *Véase también* ADN (ácido desoxirribonucleico)
Secundarias, amidas, 312, 341, 348
Secundarias, aminas, 326, 332, 344
acidez de, 337
acilación de, 341
alquilación de, 330
nomenclatura de, 327
nucleófilos, 184 (Tabla 6.1)
punto de ebullición, 328, 329 (Tabla 11.1)
Secundarios, alcoholes, 210
reacción de Grignard con aldehídos, 266
reacción con halogenuros de hidrógeno, 219
oxidación de, 221-222, 230, 257
Secundarios, carbocationes, 90
Secundarios, grupos alquilo, 184*n*. *Véase* Carbocationes

Secundarios, halogenuros, 198-199
Seda, 489, 515
Seda, feromona del gusano de, 245
Sedantes
  alcaloides, 339
  aspirina, 285, 310, 448-449
  ibuprofeno, 297
  morfina, 325, 388, 402, 403-404
  protaglandinas y, 448
Seis miembros, compuestos heterocíclicos de, 393-395, 405
Seminal, RMN del fluido, 366
Serie homóloga *Una serie de compuestos que aumenta por adición de unidades regulares de estructura y con propiedades similares, por ejemplo la serie homóloga de los alcanos viene dada por metano, etano, propano y así sucesivamente siendo, en este caso, la unidad regular un grupo metilo*, 43
Serina, 490 (Tabla 17.1)
Serotonina, 401
Sesquiterpeno, 451
Setas, neurotoxinas de, 343
Sevino, 419
Sexual, hormona, 453-454
Sharpless, K. Barry, 175
Shirakawa, Hidelk, 419
SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), 540
Sigma (σ), enlace *Enlace formado por el solapamiento de los extremos de dos orbitales situados en átomos adyacentes. La densidad electrónica en este enlace se sitúa alrededor de la línea que une los dos átomos adyacentes*, 27-28, 30, 54, 79, 88, 259
Sigma (σ), orbitales, 28
Silla, conformación de *La conformación más estable de un anillo de seis componentes, en el cual todos los enlaces se encuentran situados de manera que la estructura adquiere una forma de ese, por ejemplo, la conformación de la cadena de ciclohexano*, 57, 59, 468-469
Simétricos, alquenos, 86-87
Simples, enlaces
  carbono–carbono, 13-14, 17, 53, 78 (Tabla 3.1), 318
  carbono–hidrógeno, 13, 16, 369, 370 (Tabla 12.4)
  carbono–nitrógeno, 312
  carbono–oxígeno, 24-25, 242-243
  energías de enlace para, 549 (Tabla A)
  espectro de infrarrojos de, 370 (Tabla 12.4)
  longitudes de enlace para, 549 (Tabla B)
  rotación alrededor de, 62
Sinapílico, alcohol, 233
Sindetergentes, 443-447
Sindiotácticos, polímeros, 418
  estructura de esferas y barras, 418
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 540, 541
Singlete, pico, 361
Síntesis
  asimética, 175
  de ácidos nucleicos en el laboratorio, 532
  de cetonas, 257-258
  de Merrifield, 509, 511
  de nicotina, 330
  de péptidos, 508-511
  de Williamson, 241-242, 469
  importancia del efecto director en, 138
Sintético, caucho, 421
Sintéticos, detergentes (sindetergentes) *Moléculas sintéticas similares a los jabones, diseñadas para trabajar adecuadamente en aguas duras y producir disoluciones neutras*, 443-447
Sintéticos, edulcorantes, 477
Sintéticos, polímeros, 409-430. *Véase también* Polímeros
  clasificación de, 410
  polimerización por radicales libres y crecimiento de cadena, 410-416
S_N1, mecanismo *Mecanismo de reacción de sustitución nucleófila: porceso en dos etapas por el cual el enlace presente en un sustrato, entre un átomo de carbono y el grupo saliente, se rompe para dar lugar a la formación de un carbocatión, seguida de la reacción de dicho carbocatión con un reactivo nucleófilo*, 190-193, 203
  comparado con el mecanismo S_N2, 193-195
S_N2, mecanismo *Mecanismo de reacción de sustitución nucleófila: proceso en una sola etapa por el cual el enlace presente en un sustrato, entre un átomo de carbono y el grupo saliente, se rompe al mismo tiempo que se inicia la formación del enlace del carbono con un reactivo nucleófilo*, 188-190, 203
  comparado con el mecanismo S_N1, 193-195
S_N2, reacciones en la naturaleza, 194
Sodio, 10
Sodio, acetato de, 294
Sodio, alcóxido, 216
Sodio, amida de, 110
Sodio, borohidruro de
  reducción de compuestos carbonílicos, 270
  reducción de monosacáridos, 470
Sodio, cianobrorohidruro, 333
Sodio, cloruro de, 6, 9
Sodio, estearato de, 443
Sodio, etanoato, 294
Sodio, etóxido de, 184, 198-199
Sodio, fenóxido de, 216
Sodio, formiato de, 263, 293
Sodio, hidróxido de, 216
Sodio, hidruro de, 216
Sodio, laurilsulfato de, 445
Sodio, tripolifosfato de, 445
Soja, aceite de, 439
Sólida, técnica de la fase, 509, 519
Sólido, límite, 31
Sólidos, conducciones para, 31
Solubilidad
  de ácidos carboxílicos, 289 (Tabla 10.3)
  de alcanos, 50
  de alcoholes, 211 (Tabla 7.1)
  de aldehídos y cetonas, 260
  de éteres, 236 (Tabla 8.1)
  de nucleósidos, 527
  de piridina, 389
Solubilidad en agua de
  1-butanol, 211 (Tabla 7.1)
  etanol, 211 (Tabla 7.1)
  1-hexanol, 211 (Tabla 7.1)
  metanol, 211 (Tabla 7.1)
  1-pentanol, 211 (Tabla 7.1)
  1-propanol, 211 (Tabla 7.1)
Soplante, agente, 200
Sorbital, 27-28, 111
Sorbitol, 224, 225, 470
  estructura de esferas y barras, 224
sp, orbitales híbridos *Orbitales formados por una parte* s *y una parte* p, *características, y se encuentran dirigidas desde el átomo debajo del cual se encuentran, en dirección opuesta lineal. El ángulo formado por dos orbitales híbridos* sp *es de 180°*, 106
sp^2, orbitales híbridos *Orbitales formados por una parte* s *y dos partes* p, *características, y se encuentran dirigidas desde el átomo debajo del cual se encuentran, hacia los tres vértices de un triángulo equilátero. El ángulo formado por dos orbitales híbridos sp^2 es de 120°*, 79-81
sp^3, orbitales híbridos *Orbitales formados por una parte* s *y tres partes* p, *características, y se encuentran dirigidas desde el átomo debajo del cual se encuentran, hacia los vértices de un tetraedro. El ángulo formado por dichos orbitales es de 109,5°*, 28-30, 53
Suavizantes de fibras, 445
Substancia, P., 500
Succínico, ácido, 288 (Tabla 10.2)
Sulfohidrilo, grupo *Grupo funcional —SH*, 228
Sulfonación
  de benceno, 127, 131, 144
  de poliestireno, 414-415
Sulfónicos, ácidos, 131, 135 (Tabla 4.1), 550 (Tabla C)
Sulfuro, 36 (Tabla 1.6). *Véase también* Sulfonación de tioéteres
Sulfúrico, ácido, 86, 130*n*, 131, 550 (Tabla C)
  deshidratación de etanol, 217, 240
  reacción de etanol con, 217, 240
  reacciones de adición electrófila de alquenos, 89
  reactivo de Jones, 222
  sulfonación de benceno, 127, 131, 144
Surfactantes *Moléculas con pares polares y no polares (por ejemplo jabones) que generan una interfase entre dos sustancias diferentes (por ejemplo agua y aceite)*, 443, 445
Sustitución acil nucleófila *Reacción de sustitución en la cual el grupo hidroxilo de un ácido carboxílico queda reemplazado por otro grupo, también empleado en relación con la conversión de un derivado de ácido carboxílico a otro compuesto carbonilo*, 301-302, 320
Sustitución aromática nucleófila, 391, 405, 406
Sustitución, reacciones de *Reacciones en las cuales un átomo o grupo de átomos queda reemplazado por otro átomo o grupo de átomos*, 64, 84, 182, 297. *Véase también* Sustitución aromática electrófila.
  aromática en fenoles, 225
  de alcoholes, 219
  de alcanos, 64, 84
  de halogenuros primarios, 197
  de halogenuros secundarios, 198
  de halogenuros terciarios, 197
  en piridina, 390-393
  nucleófila (*véase* Reacciones de sustitución nucleófila, Sustitución acil nucleófila)
Sustituyentes *Grupo que se une a la cadena principal de una molécula*, 44
  activadores y desactivadores de anillos, 132-133
  alquilo, 46-47
  aromáticos, 124-125
  efectos sobre la reactividad, 138
  grupos *meta-* directores, 134, 136-138
  grupos *orto, para-* directores, 134-136
  halógenos, 47
Sustituyentes de activación de anillos, 132-133
Sustituyentes de desactivación de anillos, 132-133
Sustrato, 183

Talidomida, 175, 176
Talosa, 462
Tartárico, ácido, 162, 176
  estereoisómeros de, 169-171, 172, 176
Tautomería *Procesos de interconversión de tautómeros, tales como las formas ceto y enol de compuestos carbonílicos*, 272-274
Tautomería ceto-enólica, 272-274
Tautómeros *Isómeros estructurales que difieren en la localización de un protón y un doble enlace*, 272-273
TDI. *Véase* 2,4-Tolilendiisocianato
Teflón, 182, 200, 409, 411 (Tabla 14.1)
Gossamer Albatross, 200
Temperatura, efecto sobre la velocidad de reacción de, 96
Teobromina, 402
Terciaria, estructura de las proteínas, 514-516
Terciarias, amidas, 312, 341, 348
Terciarias, aminas, 326, 342
  alquilación de, 330, 342
  nomenclatura de, 327
  nucleófilos, comportamiento como, 184 (Tabla 6.1)
Terciarios, alcoholes, 210
  a partir de éteres, 305, 319
  deshidratación de, 217
  Grignard, reacciones de, 266, 280, 305-306, 316, 319
  oxidación de, 222
  reacciones con halogenuros de alquilo, 219
Terciarios, carbocationes, 90, 416
Terciarios, grupos alquilo, 184*n*.
  Véase también Carbocationes
Terciarios, halogenuros, 189, 193 (Tabla 6.2), 197
Terftálico, ácido, 288, 295, 426
Terftaloílo, cloruro, 425
Terminaciones de los nombres químicos. *Véase* Nomenclatura
Terminales, hidratación de alquinos, 258
Termitas, digestión de celulosa por, 481
Termodeposición, polímero de *Polímero que al calentarse sufre un entrecruzamiento de sus moléculas y se endurece de forma irreversible*, 429-430
Termoplástico, polímero *Polímero que se funde después de haberse calentado y que se endurece después de haberse enfriado, por ejemplo poliestireno*, 414
Terpenos *Compuestos naturales que contienen múltiples unidades de isopreno de cinco átomos de carbono, por ejemplo, monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), triterpenos (C_{30}) y tetraterpenos (C_{40})*, 223, 450-454
α-Tertienilo, 34
Testosterona, 33, 253, 454
Tetra-*t*-butilmetano, 60, 61
  estructura de esferas y barras, 61
  modelo de ajuste de espacios, 61
Tetralaquilamonio, ion, 184 (Tabla 6.1)
1,1,2,2-Tetrabromoetano, 107
1,2,4,5-Tetrabromopentano, 85
Tetracinas, 394
Tetracloroetileno, 199
Tetraclorometano, 12, 13, 15, 64
2,2,6,6-Tetradeuterociclohexanona, 275
Tetraenos, 74
Tetraetilplomo, 109
Tetraédrico, carbono *Estructura que se produce cuando un átomo de carbono se une a otros cuatro átomos*, 30-32, 163
Tetraédrico, intermedio, 301-302, 305
Tetrafluorobórico, ácido, 344
Tetrafluoroeteno, 411 (Tabla 14.1)
Tetrafluoretileno, 200, 411 (Tabla 14.1)
Tetrahidrocannabinol (THC), 234
Tetrahidrofurano (THF), 238, 247
Tetrahidropirano, 246, 247
Tetrametilsilano (TMS), 357
Tetraterpeno, 451
Tetrazinas, 394
Tetrosa *Monosacárido que contiene cuatro átomos de carbono*, 459, 460, 462
THC (tetrahidrocannabinol), 234
THF (tetrahidrofurano), 238, 247
Tiamina, 401
Tiazol, 399
Tiburón, 340
Timina, 394, 526, 528 (Tabla 18.1), 533, 537
Tintes, 256, 347, 445, 498
Tioésteres, 311
Tioéteres, 36 (Tabla 1.6), 185 (Tabla 6.1)
Tiofeno, 396-397
  sustitución electrófila en, 398
Tiofenol, 228
Tiolatos, 229
Tioles (mercaptanos) *Compuestos con el grupo funcional —SH*, 36 (Tabla 1.6), 207, 208, 228-229
  conversión a tiolatos, 229, 230
  espectro de infrarrojos de, 370 (Tabla 12.4)
  nomenclatura, 228
  oxidación a disulfuros, 229, 230
  reacciones de, 228-229, 230
Tionilo, cloruro de, 220-221
Tirosina, 491 (Tabla 17.1)
Titanio, tetracloruro de, 420
TMS (tetrametilsilano), 357
TNT (2,4,6-trinitrotolueno), 125
2,4-Tolilendiisocianato, 428
p-Tolilmagnesio, bromuro de, 239
Tollens, ensayo del espejo de plata de, 272, 353
Tollens, reactivos de, 470, 476
Tolueno, 109, 119, 123
  ácido benzoico a partir de, 295
  cadena lateral de metilo, 140
  mapa de potencial electrostático, 133
  nitración de, 133, 134
  toxicidad de, 140
Tolueno, lado de la cadena del metilo, 140
o-Toluidina, 345
p-Toluidina, 331, 338
o-Toluílico, ácido, 287, 345
m-Toluilo, cloruro de, 342
Tópica (superficial), resonancia magnética nuclear, 367
Tranquilizantes, 404
Transcripción *Proceso de conversión de ADN a ARN mensajero. Etapa importante en la biosíntesis de proteínas*, 537
Transcriptasa inversa, 541
Transferencia, ARN de (ARN*t*) *Ácido nucleico que lleva aminoácidos activados a los ribosomas para la biosíntesis de péptidos*, 537, 541
Transición, estado de *Estructura que presenta el máximo valor de energía para una determinada etapa de reacción*, 93
Transporte de proteínas, 515
trans-Retinal, complejo, 82
"Trazos", modelo de, 31, 53, 78, 463
Trébol, 34
Treonina, 490 (Tabla 17.1)
Treosa, 462, 463
Tri-*n*-propilborano, 96
Trialquilamonio, ion, 184 (Tabla 6.1)
Trialquilboranos, 97
Trialquilsulfonio, ion, 185 (Tabla 6.1)
Triazinas, 394
1,3,5-Tribromobenceno, 346
2,4,6-Tribromofenol, 210, 225
3,4,5-Tribromopirrol-2-carboxílico, ácido, 202
Tricloroacetato, 263
Tricloroacético, ácido, 291 (Tabla 10.4)
1,1,1-Tricloroacetona, 278
Tricloroetileno, 199
Triclorofluorometano, 201
Triclorometano, 64
Tridimensionales, estructuras, 31, 42
Trienos, 74
Triestearina, 436, 440
Triésteres de glicerol, 437-440
Trietilaluminio, 420
Trietilamina, 327, 342
1,3,5-Trifenilbenceno, 126
2,2,2-Trifluoretóxido, 215
Triglicéridos *Triésteres de glicerol*, 437, 480
  hidrogenación de, 440, 455
  hidrogenolisis de, 444, 455
  mezcla de, 438
  saponificación de, 441, 445
  sencillos, 438
Triglicéridos simples, 438
Trigonal, carbono *Cuando un átomo de carbono se encuentra unido sólo a otros tres átomos, como es el caso del carbono de los grupos del tipo C═C o C═O*, 78
Trimetilamina, 326
  basicidad de, 335 (Tabla 11.3)
  puntos de ebullición de, 329 (Tabla 11.1)
  vista piramidal de los orbitales de enlace en, 326
1,2,4-Trimetilbenceno, 125
1,1,3-Trimetilciclohexano, 156
2,3,6-Trimetilheptano, 45
2,5,6-Trimetilheptano, 45
2,2,4-Trimetilpentano, 109
1,3,5-Trimetoxibenceno, 235
2,4,6-Trinitrofenol, 216
2,4,6-Trinitrotolueno (TNT), 125
Triol, 530 (Tabla C)
Trioleina, 440
Triosa *Monosacárido que contiene tres átomos de carbono*, 459, 462
Tripalmitina, 441
Tripéptido, 501
Triple enlace *Enlace en el cual se encuentran compartidos tres pares de electrones entre los mismo dos átomos, por ejemplo C≡C o C≡N*, 16, 41, 106
  carbono–carbono, 16, 17, 73, 74, 370 (Tabla 12.4)
  carbono–nitrógeno, 16, 370 (Tabla 12.4)
  espectro de infrarrojos de, 370 (Tabla 12.4)
  longitud de enlace para, 549 (Tabla B)
  modelo de orbital, 106
  R-S, formalismo, 157
Triple efecto, evaporador de, 475
Triplete (pico), 362
Triptamina, 401
Triptófano, 401, 490 (Tabla 17.1)
  descarboxilación de, 401
Trisacárido *Hidrato de carbono en el cual se encuentran unidos tres monosacáridos mediante enlaces glicosídicos*, 459
Triterpeno, 451
Trivalente, 326

Ultravioleta, espectroscopia. *Véase* Espectroscopia ultravioleta-visible
Ultravioleta, luz, 373

Ultravioleta-visible, espectroscopia *Tipo de espectroscopia en el cual se emplea la radiación visible o la ultravioleta para inducir la transición electrónica en las moléculas*, 355 (Tabla 12.1), 373-375
UMP (uridina-5′-monofosfato), 536
Unimolecular, eliminación, 195-196, 203
Unimolecular, sustitución nucleófila, 190-193, 203
Unión internacional de química pura y aplicada (IUPAC), 44
  reglas para nombrar compuestos
    alcanos, 44-46
    alquenos, 75-77
    alquinos, 75-77
    aminas, 327-328
  reglas para pronunciación de compuestos, 45
  utilización de las reglas, 44 (Tabla 2.2)
Uracilo, 394, 536, 537
Urea, 313
Urea-formaldehído, polímero de, 429
Uretanos (carbamatos) *Tipo de compuestos que contienen grupos funcionales éster y amida en el mismo grupo carbonilo (*$RNHCO_2R'$*)*, 427
Urey, H. C., 65
Úrico, ácido, 402
Uridina-5′-monofosfato (UMP), 536
Urosioles, 223

Vainillina (semilla de vainilla), 258
Valencia *La valencia de un elemento es el número de enlaces que un átomo de dicho elemento puede formar*, 17-18
Valencia, electrón de, 7, 8 (Tabla 1.3)
  en carbono, 12, 27
  en compuestos con enlace covalente, 12, 14-17
  en compuestos iónicos, 9
  en pares de electrones desapareados, 16
Valérico, ácido 286 (Tabla 10.1)
Valina, 490
Valium, 404
Van der Waals, fuerzas de atracción de, 50, 52, 236*n*, 259
Vane, John, 448, 449*n*
Van't Hoof, J. H., 163
Van't Hoof-LeBel, disertación de, 162-163
Vasopresina, 500
Vegetales, aceites, 439
  composición de los ácidos grasos, 439 (Tabla 15.2)
  hidrogenación de, 440
Veneno de cicuta, 393
Veneno de hiedra/roble, 223
Verde, química, 297, 298
Vibración, frecuencia de, 364 (Tabla 12.4)
Vinílico, alcohol, 110
Vinilo, 77, 417
Vinilo, acetato de (etanoato de etenilo), 411 (Tabla 14.1)
Vinilo, cloruro de (cloroeteno), 77, 411 (Tabla 14.1)
Vinilo, compuestos de (polimerización con crecimiento de cadena catiónica), 416
Vinilo, grupo *Grupo* $CH_2{=}CH{-}$, 77, 157
Vinilo, halogenuros de, 186
Violeta, tinte, 498
Virus, ácidos nucleicos y, 540-541
Virus de inmunodeficiencia humana, 540
Visible-ultravioleta, espectro, 374
Visible-ultravioleta, espectroscopia *Tipo de espectroscopia en la cual se emplea la radiación ultravioleta o la visible para inducir transiciones electrónicas en una molécula*, 355 (Tabla 12.1), 373-375
  unidades para, 373 (Tabla 12.5)
Visión, química de la, 82-83
Vitamina A, 82
Vitamina B_1, 401
Vitamina B_2, 543
Vitamina B_6, 393
Vitamina B_{12}, 544
Vitamina C, 483
Vitamina E, 228
Vitamina K, 256
Vulcanización *Proceso por el cual se produce el entrecruzamiento en las cadenas de caucho mediante calentamiento en presencia de azufre*, 421

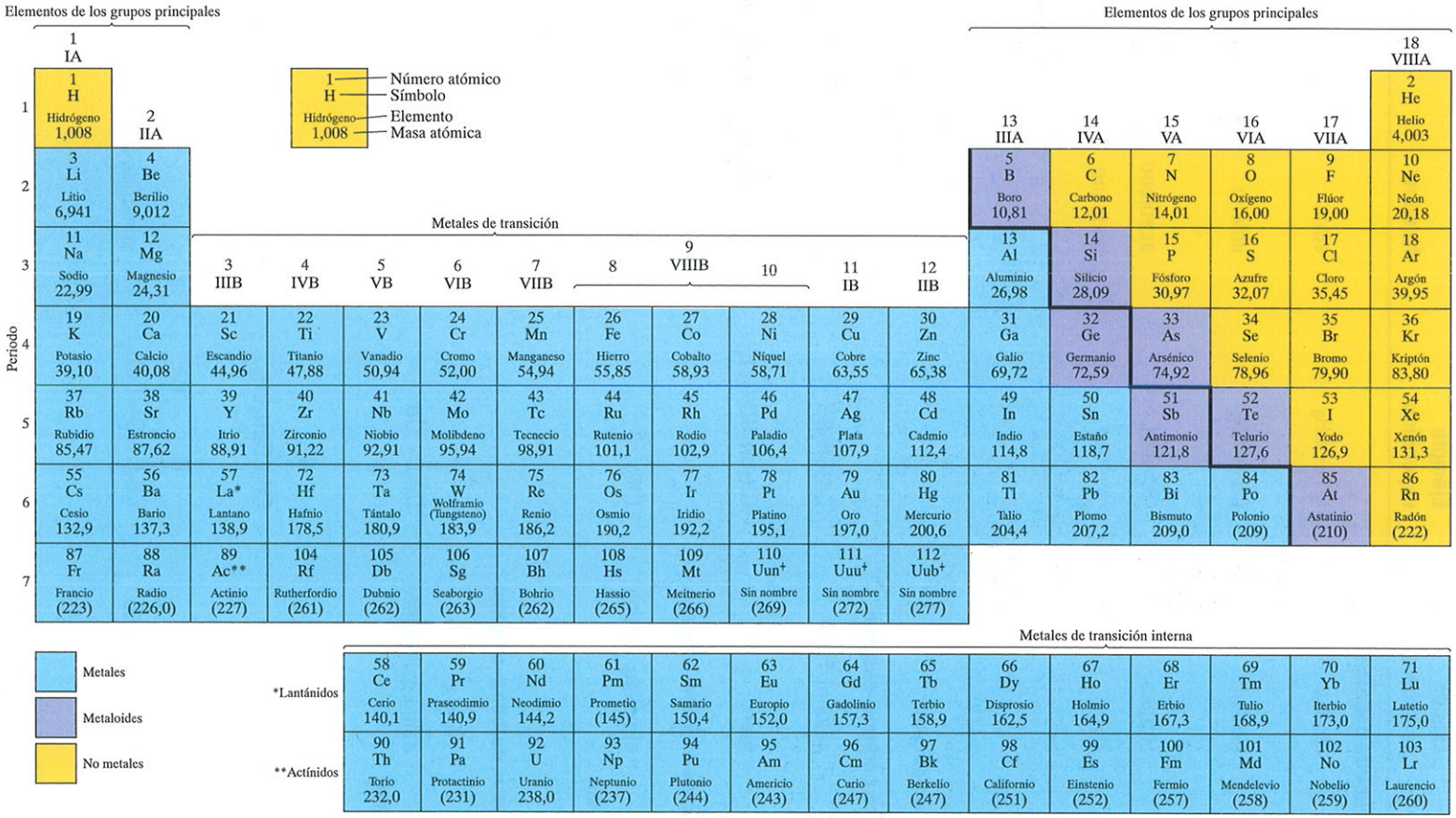
Watson, James D., 532*n*
Watson-Crick, modelo de ADN, 532-534
Wilkins, Maurice, 532
Williamson, síntesis de *Preparación de un éter mediante la reacción de un alcóxido con un halogenuro de alquilo*, 241-242, 469
Woodward, R. B., 544

Xantopterina, 394
Xileno, 124*n*
o-Xileno, 295
p-Xileno, 124, 295
  ^{1}H, espectro de RMN, 357
  espectro de, 358
Xilosa, 462

Yodación
  de anillos aromáticos, 130
  reacción de Sandmeyer, 345
Yoduro, ion, 185 (Tabla 6.1)

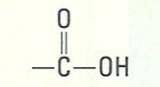
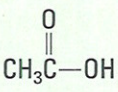
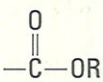
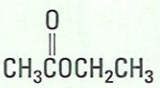
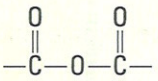
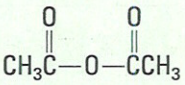
Z-orientación, 480
Zalcitabina (DDC), 541
Zeolitas, 445
Ziegler, Karl, 419
Ziegler-Natta, polimerización de, 419-420, 431
Zinc, cloruro de, 219
Zwitteriones (iones con carga positiva y negativa), 492*n*

TABLA PERIÓDICA DE LOS ELEMENTOS

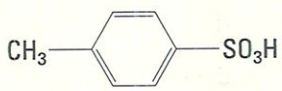


† Los elementos 110, 111 y 112 se conocen desde 1994 por haber sido sintetizados pero aún no han recibido denominación.

PRINCIPALES GRUPOS FUNCIONALES

Estructura	Tipo de componente	Ejemplo específico	Nombre	Usos
A. Parte de la estructura molecular				
C—C	alcano	$CH_3—CH_3$	etano	componente del gas natural, combustible
	alqueno	$CH_2—CH_2$	etileno	polietileno
—C≡C—	alquino	HC≡CH	acetileno	soldadura
	areno		benceno	materia prima para poliestireno y fenol
B. Con contenido en oxígeno				
1. Con un enlace carbono–oxígeno				
—OH	alcohol, fenol	CH_3CH_2OH	etanol	disolvente, combustible, bebidas
—O—	éter	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	éter dietílico	anestésico
2. Con dos enlaces carbono–oxígeno				
 (grupo carbonilo)	aldehído, cetona	$CH_2=O$	formaldehído	antiséptico para gérmenes biológicos
3. Con tres enlaces carbono–oxígeno				
 (grupo carboxilo)	acido carboxílico		ácido acético	vinagre
	éster		acetato de etilo	pegamento para maquetas
	ácido anhídrido		anhídrido acético	fabricación de acetato de rayón

PRINCIPALES GRUPOS FUNCIONALES (CONTINUACIÓN)

Estructura	Tipo de componente	Ejemplo específico	Nombre	Usos
C. Con contenido en nitrógeno				
$-NH_2$	amina primaria	$CH_3CH_2NH_2$	etilamina	intermedio para tintes, fármacos
$-NHR$	amina secundaria	$(CH_3CH_2)_2NH$	dietilamina	fármacos
$-NR_2$	amina terciaria	$(CH_3)_3N$	trimetilamina	atrayente para insectos
$-C\equiv N$	nitrilo	$CH_2=CH-C\equiv N$	acrilonitrilo	fabrición de orlón
D. Con contenido en oxígeno y nitrógeno				
$-N^{+}(=O)-O^{-}$	nitrocompuestos	CH_3NO_2	nitrometano	combustible para cohetes espaciales
$-C(=O)-NH_2$	amida primaria	$HC(=O)NH_2$	formamida	ablandador para la fabricación de papel
E. Con contenido en halógenos				
$-X$	halogenuro de alquilo o de arilo	CH_3Cl	cloruro de metilo	refrigerante, anestésico local
$-C(=O)-X$	halogenuro de ácido (de acilo)	$CH_3C(=O)Cl$	cloruro de acetilo	agente acetilante
F. Con contenido en azufre				
$-SH$	tiol	CH_3CH_2SH	etanotiol	odorizante para detectar fugas de gases
$-S-$	tioéter	$(CH_2=CHCH_2)_2S$	sulfuro de alilo	olor producido por el ajo
$-S(=O)(=O)-OH$	ácido sulfónico		ácido *para*-toluensulfónico	ácido orgánico fuerte

Química orgánica

Como en anteriores ediciones, el texto aquí presentado pone de manifiesto los contenidos más relevantes de la química orgánica y su importancia dentro de la sociedad tecnológica. También se explica cómo organizar el curso y ofrece una serie de pautas que resultarán de gran ayuda a la hora de llevar a cabo el estudio de la materia de manera más eficiente. Los contenidos son especialmente adecuados para los alumnos que precisan de una introducción a la química orgánica en los cursos básicos de las titulaciones correspondientes a ingenierías, farmacia, veterinaria y ciencias de la salud.

La estructura del texto propone una metodología de estudio de la materia en orden creciente de dificultad, pudiendo cubrir los contenidos más relevantes en química orgánica en función de las necesidades de cada titulación, cuando se trate de un curso de duración semestral o bien de duración anual, conservando en todo momento el rigor científico.

La materia se desarrolla comenzando por los conceptos básicos referentes a la química del carbono, haciendo especial hincapié en la síntesis orgánica, base para la investigación en la creación de nuevos compuestos de interés farmacológico e industrial. Las fibras sintéticas, por ejemplo el nylon y el orlón, presentan propiedades que las hacen más versátiles que las fibras naturales como la seda, el algodón y el cáñamo. La mayor parte de los fármacos utilizados en medicina son sintéticos (incluidos la aspirina, el éter, la novocaína y el ibuprofeno). La lista de productos sintéticos de uso común es realmente larga —plásticos, detergentes, insecticidas y anticonceptivos orales son sólo unos pocos—. Todos ellos son compuestos del carbono y todos ellos son compuestos orgánicos obtenidos a través de síntesis.

A fin de ayudar tanto al alumno como al profesor a organizar y revisar la materia, se han incluido en el texto *Resúmenes de las reacciones* y *Resúmenes de mecanismos* al final de cada capítulo. También podrán encontrarse las secciones *Unas palabras acerca de...*, una serie de artículos cortos, con contenido propio, que profundizan en los aspectos más importantes de cada capítulo. Dichos artículos hacen referencia a curiosidades intelectuales, a aplicaciones industriales, al papel de la química orgánica en biología o en medicina o, simplemente, a temas curiosos relacionados.

Por último, recordar que una de las claves del éxito en el estudio de la química orgánica se encuentra en la resolución de problemas. Cada capítulo contiene numerosos problemas resueltos y propuestos que ayudan a afianzar cada concepto básico. La resolución de dichos problemas está apoyada por magníficas ilustraciones, esquemas y diseños moleculares, poniendo de manifiesto las técnicas más avanzadas que se emplean en el ámbito de la química orgánica.

Online LearningCenter

Este libro dispone de OLC, Online Learning Center, página web asociada, lista para su uso inmediato y creada expresamente para facilitar la labor docente del profesor y el aprendizaje de los alumnos.
Se incluyen contenidos adicionales al libro y recursos para la docencia.

www.mhe.es/hart12

ISBN: 978-84-481-5657-2

9 788448 156572

www.mcgraw-hill.es

The McGraw-Hill Companies